

Щитовидная железа

Фундаментальные аспекты

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Фундаментальные аспекты

Под редакцией
проф. А.И.Кубарко
(Минский медицинский институт, Беларусь)
и проф. S.Yamashita
(Университет г. Нагасаки, Япония)

Минский медицинский институт
Медицинская школа Университета г. Нагасаки
Минск - Нагасаки 1998

УДК 616.441-002-085

ББК 54.15

Щ 90

А.И.Кубарко, S.Yamashita, С.Д.Денисов, Ю.Е.Демидчик,
Б.В.Дубовик, Д.И.Романовский, К.Ashizava, M.Ito, N.Takamura

Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты /под ред. проф. А.И.Кубарко и проф. S.Yamashita. - Минск - Нагасаки, 1998. - 368 с.: ил. ISBN 4-931481-00-0

Рецензенты: профессор *S. Nagataki*, M.D., Ph.D., директор департамента внутренних болезней (1980-97), декан Медицинской школы Университета г. Нагасаки (1995-97), президент Эндокринологической Ассоциации Японии, президент Международной Ассоциации исследований в области тиреоидологии; профессор кафедры биохимии Минского медицинского института *А.Д.Таганович*, доктор медицинских наук.

Рекомендовано к изданию Центральной методической комиссией по медико-биологическим дисциплинам и Советом Минского медицинского института,

В книге, подготовленной интернациональным коллективом в составе белорусских и японских авторов, впервые в отечественной литературе систематизированы и изложены на современном уровне сведения о фундаментальных аспектах функционирования тиреоидной системы, роли тиреоидных гормонов в процессах жизнедеятельности организма, молекулярных основах нарушения их регуляторного действия, а также клинические аспекты патогенеза, диагностики и лечения онкологических заболеваний щитовидной железы.

Книга будет полезна для студентов медицинского и биологического профиля, врачей общей практики, эндокринологов, педиатров и научных работников.

Издатели и авторы предприняли все возможное для исчерпывающего указания точных дозировок, побочных реакций и режимов применения лекарственных средств, упомянутых в настоящем издании. Однако, с учетом быстроты наступления изменений в указанных сведениях, при применении информации по этим вопросам читатель должен использовать рекомендации соответствующих производителей.

Издание осуществлено при финансовой поддержке Международной Ассоциации содействия в области медицины, созданной лицами, пострадавшими от атомной бомбардировки Нагасаки (NASHIM) и Министерства иностранных дел Японии
(Отдел гуманитарной поддержки Новых Независимых Государств)

© Авторский коллектив, 1998

© NASHIM, 1998

ПРЕДИСЛОВИЕ

РЕКТОРА МИНСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА

Издание книги «Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты» является свидетельством реального претворения в жизнь Договора о сотрудничестве между Минским государственным медицинским институтом и Медицинской школой Университета г. Нагасаки. Инициаторами подготовки и авторами книги стали ученые и педагоги Белоруссии и Японии, имеющие страстное желание способствовать минимизации или устранению медицинских последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции и других радиационных катастроф.

В настоящее время общепризнанно, что наибольшую опасность для здоровья населения Республики Беларусь создало поражение щитовидной железы радиоактивным йодом. Однако, проблема патологии щитовидной железы была всегда актуальной для Белоруссии, во многих районах которой имеется эндемический дефицит йода. Очевидно, что ее актуальность значительно возросла после 26 апреля 1986 года - печальной даты трагедии Чернобыля, и будет оставаться таковой в ближайшем будущем.

Настоящая книга вобрала в себя самые современные данные по морфологии, физиологии и молекулярной биологии щитовидной железы и тиреоидных гормонов. Я глубоко убежден в том, что эта книга принесет значимую пользу белорусским студентам-медикам и вызовет несомненный интерес у практических врачей.

Авторский коллектив заслуживает самой искренней признательности за столь плодотворное безвозмездное сотрудничество и возможность найти для него время, несмотря на загруженность преподавательской и научно-исследовательской работой. Особой благодарности достойна Международная Ассоциация содействия в области медицины, созданная лицами, пострадавшими от атомной бомбардировки Нагасаки (NASHIM) и Министерство иностранных дел Японии (отдел поддержки Новых Независимых Государств), осуществившие финансирование издания книги, что позволило распространить ее среди медицинских учебных заведений, организаций и учреждений Республики Беларусь в качестве гуманитарного дара.

Доцент П.И. Беспальчук
Ректор Минского медицинского института

ПРЕДИСЛОВИЕ ДЕКАНА МЕДИЦИНСКОЙ ШКОЛЫ УНИВЕРСИТЕТА г. НАГАСАКИ

Для меня, как Декана Медицинской Школы Университета г. Нагасаки, является большой честью и привилегией представить читателям результаты первого совместного проекта ученых-медиков и преподавателей двух медицинских школ Японии и Белоруссии - руководство «Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты», написанную в сотрудничестве авторитетными учеными Минского медицинского Института и Медицинской Школы Университета г. Нагасаки.

В историю нашего Университета навсегда вписаны трагические страницы атомной бомбардировки Нагасаки 9 августа 1945 года. Этот печальный опыт позволяет нам реально понять и оценить масштабы радиационных катастроф, происшедших в XX столетии и заставляет нас стремиться объединить наши знания, усилия и возможности с университетами и институтами других стран, с тем, чтобы предостеречь будущие поколения.

Для нас является особенно приятной совместная работа с Минским медицинским институтом, с которым нас связывают партнерские и дружеские отношения после подписания в июне 1996 года Договора о взаимном сотрудничестве. На основе этого Договора стало возможным реальное взаимодействие как в области медицинского образования, так и проведение совместных научных исследований, одним из результатов которого является публикация настоящего руководства.

Щитовидная железа — идеальный орган не только для получения фундаментальных знаний, но и для оценки отдаленных последствий воздействия радиации на организм человека на основании данных эпидемиологических, клинических и молекулярных исследований. Именно такой подход выбран в представляемом руководстве, впечатляющим солидным набором фундаментальных медицинских знаний, от анатомии и физиологии - к фармакологии и молекулярной биологии.

Это руководство является первым опытом международного коллектива по подготовке подобных изданий, но его глубоко продуманная, систематизированная структура и современное содержание будут служить студентам-медикам и, следовательно, их пациентам, долгие годы. Включенные иллюстрации по гистопатологии щитовидной железы также являются весьма своевременными и важными для белорусских медиков, в том числе, и особенно, в связи с пост-Чернобыльской патологией щитовидной железы в детском возрасте.

В заключение я хотел бы выразить глубокую признательность редакторам и авторам руководства за их усилия и опыт, воплощенные в этой книге, а также Международной Ассоциации содействия в области медицины, созданной лицами, пострадавшими от атомной бомбардировки Нагасаки (NASHIM) и Министерству иностранных дел Японии (отдел поддержки Новых Независимых Государств) за финансовую поддержку издания.

Профессор *Takayoshi Ikeda*
Декан Медицинской Школы Университета г. Нагасаки

ПРЕДИСЛОВИЕ РЕДАКТОРОВ

Книга «Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты» подготовлена к изданию на русском языке в рамках реализации Договора о сотрудничестве между Минским медицинским институтом Республики Беларусь и Медицинской школой Университета г. Нагасаки Японии.

Среди медицинских проблем, волнующих население Беларуси и требующих глубокого изучения профессионалами, одно из важных мест принадлежит проблеме патологии щитовидной железы, распространенность которой всегда была высокой в Республике Беларусь и резко возросла, особенно в детском возрасте, после радиационной аварии на Чернобыльской атомной электростанции в 1986 году.

Помочь в ликвидации возникшего временного информационного вакуума в Беларуси, можно не только гуманитарными акциями поставки медицинским институтам и другим медицинским учреждениям источников современной информации (обзоров, монографий, учебников на английском и других языках), но и путем совместной подготовки и финансовой поддержки издания современных русскоязычных книг.

В Нагасаки и в Минске имелись реальные возможности создать интернациональный авторский коллектив для подготовки книги, а в мире накоплен огромный опыт подготовки и издания подобными коллективами книг, завоевавших большую популярность. Авторский коллектив, подготовивший к изданию настоящий том книги, обладает не только определенными профессиональными знаниями и многолетним опытом преподавания в медицинских институтах, но и опытом сотрудничества с белорусскими врачами, работающими в практическом здравоохранении, в том числе, в учреждениях, имеющих непосредственное отношение к обследованию, лечению и реабилитации больных с различной патологией щитовидной железы.

При подготовке книги были использованы материалы многих отечественных и зарубежных статей, обзоров, учебников и монографий, изданных за последние годы. Перечень части из них приведен в конце книги. Особенно большой объем информации, таблиц, рисунков, схем почерпнут из книг «Werner and Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and clinical text», «Basic and Clinical Endocrinology», «Atlas of Thyroid Pathology» и других источников, за любезное разрешение использования которых мы приносим искреннюю благодарность авторам и издателям указанной литературы.

Хотелось бы надеяться, что авторам удалось подготовить книгу, которая окажется полезной как для студентов медицинских и биологических специальностей, так и для врачей общей практики и эндокринологов. Мы благодарны за техническую помощь в подготовке книги нашим многочисленным помощникам и переводчикам в Минске и Нагасаки, без чьей помощи издание этой книги было бы значительно более трудным. Особую благодарность мы выражаем издательской компании «Omuro-Print» и лично ее президенту г-ну Somemori за взаимопонимание и сотрудничество при подготовке издания.

Радуюсь тому, что нам удалось пройти нелегкий путь от зарождения идеи написать книгу до ее издания, мы отчетливо представляем, что в ней обнаружатся некоторые неточности и, принося за них извинения перед будущими читателями, будем весьма признательны им за помощь в их исправлении.

СОДЕРЖАНИЕ

Глава 1. Анатомо-гистологическая характеристика щитовидной железы

проф. С.Д.Денисов

- 1.1 Развитие щитовидной железы в эмбриогенезе
- 1.2 Гистологическое строение
- 1.3 Анатомическое строение и топография
- 1.4 Кровоснабжение
- 1.5 Лимфоотток
- 1.6 Иннервация
- 1.7 Паращитовидные железы

Глава 2. Образование, секреция и транспорт тиреоидных гормонов

проф. А.И.Кубарко, д-р Д.И.Романовский

- 2.1 Метаболизм клеток щитовидной железы
- 2.2 Синтез и секреция тиреоидных гормонов
 - Захват и накопление йода щитовидной железой
 - Окисление и включение йода в тирозильное кольцо тиреоглобулина
 - Тиреоглобулин и образование тироксина и трийодтиронина
 - Хранение и секреция тиреоидных гормонов
 - Взаимопревращения и транспорт тиреоидных гормонов
 - Тироксинсвязывающие транспортные белки плазмы крови
- 2.3 Кальцитонин

Глава 3. Регуляция функции щитовидной железы

проф. А.И.Кубарко, д-р Д.И.Романовский

- 3.1 Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось
 - Тиротропин-рилизинг гормон
 - Тиреотропный гормон
- 3.2 Саморегуляция функции щитовидной железы
 - Регуляция функции железы при недостатке йода
 - Регуляция функции железы при избытке йода
 - Йодный баланс в организме
- 3.3 Дейодиназные пути регуляции метаболизма тиреоидных гормонов
 - Дейодиназа 1-го типа
 - Дейодиназа 2-го типа
 - Дейодиназа 3-го типа
- 3.4 Регуляция функции щитовидной железы вегетативной нервной системой
 - Адренергическая регуляция
 - Холинергическая регуляция
- 3.5 Метаболизм тиреоидных гормонов в различных органах и тканях

Глава 4. Введение в фармакологию тиреоидных и антитиреоидных средств

проф. Б.В.Дубовик, проф. А.И.Кубарко

- 4.1 Тиреоидные средства
- 4.2 Антитиреоидные средства
- 4.3 Другие средства, влияющие на функцию щитовидной железы

Глава 5. Молекулярно-генетические механизмы действия тиреоидных гормонов

проф. S.Yamashita, д-р Д.И.Романовский, проф. А.М.Кубарко

- 5.1 Концепция активного свободного гормона
- 5.2 Общая характеристика ядерных рецепторов
- 5.3 Рецепторы тиреоидных гормонов
- 5.4 Аддитивное действие агонистов
- 5.5 Молекулярно-генетические мишени
- 5.6 Биологические и клинические аспекты

Глава 6. Влияние тиреоидных гормонов на процессы обмена веществ и энергии

проф. А.И.Кубарко

- 6.1 Влияние на метаболизм липидов
- 6.2 Влияние на метаболизм углеводов
- 6.3 Влияние на метаболизм белков
- 6.4 Калоригенное действие гормонов
- 6.5 Влияние на активность натрий-калиевого насоса
- 6.6 Влияние на транспорт кальция
- 6.7 Влияние на энергетические процессы в митохондриях
- 6.8 Влияние на факультативный термогенез

Глава 7. Влияние тиреоидных гормонов на функции некоторых систем организма

проф. А.И.Кубарко

- 7.1 Взаимодействие между тиреоидной и симпатoadреналовой системами
- 7.2 Взаимодействие между тиреоидными и глюкокортикоидными гормонами
- 7.3 Влияние на секреторную функцию гипофиза
- 7.4 Влияние на функции центральной и периферической нервной системы
- 7.5 Влияние на нервно-мышечную систему
- 7.6 Влияние на сердечно-сосудистую систему
- 7.7 Влияние на дыхательную систему
- 7.8 Влияние на водно-электролитный обмен

Глава 8. Исследование функции щитовидной железы

д-р К.Ashizava, д-р N. Takamura

- 8.1 Определение концентрации тиреоидных гормонов и других йодсодержащих соединений
- 8.2 Исследование регуляции щитовидной железы

- 8.3 Исследование функции щитовидной железы *in vivo*
- 8.4 Получение изображения структуры щитовидной железы

Глава 9. Фило- и онтогенетические аспекты функции щитовидной железы

проф. А.И.Кубарко, д-р Д.И.Романовский

- 9.1 Филогенез щитовидной железы
- 9.2 Функция щитовидной железы и ее контроль у низших форм
- 9.3 Функция щитовидной железы в онтогенезе человека

Приложение 1. Опухоли щитовидной железы

Приложение 2. Практические аспекты тонкоигольной пункционной биопсии щитовидной железы

Приложение 3. Ультразвуковое исследование щитовидной железы

Приложение 4. Основные сведения о доброкачественных и злокачественных опухолях щитовидной железы

Приложение 5. Цветной фотографический атлас

Некоторые общие замечания и список используемых сокращений

Гормоны, секретируемые щитовидной железой в системный кровоток и детектируемые в значимых количествах в сыворотке крови, представляют собой йодсодержащие аминокислоты - йодтиронины, из которых более 99% приходится на долю L-тироксина (3,5,3',5'-тетрайодтиронина, T₄), L-трийодтиронина (3,5,3'-трийодтиронина, T₃) и так называемого реверсивного L-трийодтиронина (3,3',5'-трийодтиронина, rT₃). Как будет показано в дальнейшем, трийодтиронины, как и другие производные тироксина, образуются в периферических тканях под действием специфических ферментов - дейодиназ, при этом наибольшей биологической активностью обладает трийодтиронин T₃. Поэтому, в последующей дискуссии для обозначения тироксина и трийодтиронина мы будем использовать собирательный термин «тиреоидные гормоны». Во всех случаях, кроме отдельно оговоренных, имеются в виду L-изомеры соответствующих йодтиронинов.

Термин «йодид-ион» мы будем употреблять для обозначения остатка йодной кислоты I. Вообще, под «йодидом» мы будем понимать йод, включенный в состав любого соединения в форме йодид-иона, а понятие «молекулярный йод» будем относить лишь к I₂. В ходе дальнейшего изложения будут также использованы нижеследующие основные сокращения:

I ⁻	йодид-ион
I ₂	йодид (молекулярный)
Ig	иммуноглобулин(ы)
IQ	коэффициент интеллекта
АДФ, ADP	аденозиндифосфорная кислота
АТФ, ATP	аденозинтрифосфорная кислота
АТФаза	аденозинтрифосфатаза
ДИТ	дийодтирозин
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
K _a	константа скорости ассоциации
K _d	константа скорости диссоциации
МЕ	миллиединицы
МИТ	монойодтирозин
мРНК	матричная РНК
НАД ⁺	никотинамидадениндинуклеотид (окисленный)
НАДН	никотинамидадениндинуклеотид (восстановленный)
НАДФ ⁺	никотинамидадениндинуклеотидфосфат (окисленный)
НАДФН ₂	никотинамидадениндинуклеотид (восстановленный)
РНК	рибонуклеиновая кислота
rT ₃	3,3',5'-трийодтиронин, реверсивный трийодтиронин
T ₂	дийодтиронин
T ₃	3,5,3'-трийодтиронин
T ₄	3,5,3',5'-тетрайодтиронин, тироксин
ТРГ	тиротропин-релизинг гормон
ТСГл	тироксинсвязывающий глобулин
ТСПА	тироксинсвязывающий преальбумин
ТТГ	тиреотропный гормон
УЗИ	ультразвуковое исследование
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
ЦНС	центральная нервная система

ГЛАВА 1. АНАТОМО-ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа является как самым крупным эндокринным органом по своим массе и размерам, так, возможно, и одним из наиболее значимых с позиций оценки критической роли для организма секретируемых ею в системный кровоток гормонов - йодтиронинов. Железа обычно располагается на передней поверхности шеи, будучи фиксированной к передней и боковой поверхностям трахеи и гортани соединительной тканью, и состоит из двух долей, соединенных перешейком. При рассмотрении спереди имеет, скорее, форму бабочки, однако, на всех европейских языках (нем. Schilddrüse, англ. Thyroid и др.) получила не совсем верное название «щитовидная», этимологически восходящее к греческому слову thyreos. Вероятно, своим наименованием железа обязана в значительной степени топографической близости с щитовидным хрящом гортани, который своими очертаниями действительно напоминает греческий «продолговатый щит». Средний вес нормальной щитовидной железы колеблется в пределах 15-30 г (см. далее), однако вариации размеров, формы и топография расположения безграничны.

1.1 Развитие щитовидной железы в эмбриогенезе

В ходе внутриутробного развития происходит полное формирование гистологической и цитологической структуры щитовидной железы. Более того, функционально активная щитовидная железа первой из эндокринных желез появляется в процессе эмбриогенеза.

У высших позвоночных и человека эндокринные клетки щитовидной железы имеют дуалистическое происхождение в эмбриогенезе из различных областей первичной энтодермальной глотки. Медиальный зачаток железы, из которого впоследствии образуются тироциты фолликулов, формируется из срединного выпячивания вентральной стенки глотки между первой и второй парами глоточных карманов и тесно прилежит к закладывающимся здесь же миообластам сердца. Два латеральных зачатка (ультимобранхиальные тела) имеют более сложное происхождение и согласно современным воззрениям являются производными четвертой пары глоточных карманов и нервного гребня.

Закладка щитовидной железы формируется у плода человека на 16-17 день внутриутробного развития в виде скопления энтодермальных клеток у корня языка. Группа клеток, дающая начало щитовидной железе, вырастает в подлежащую мезенхиму вдоль глоточной кишки до уровня третьей-четвертой пар жаберных карманов и затем мигрирует в область шеи вентральнее хрящей гортани. Контакт с мезенхимой обеспечивает постоянное индукционное взаимодействие тканей, а при его отсутствии происходит анаплазия щитовидной железы.

К концу 4-й недели зачаток щитовидной железы принимает форму полости, соединенной с глоткой только за счет узкого отверстия на корне

языка, известного под названием щитовидно-язычного протока. Зачаток - эпителиальный тяж - вскоре опускается к месту окончательной локализации железы и тянет при этом за собой щитовидно-язычный проток. Затем дистальный конец тяжа раздваивается, и из него впоследствии развиваются правая и левая доли щитовидной железы, соединенные перешейком. В норме проксимальный конец эпителиального тяжа (щитовидно-язычный проток) атрофируется и полностью исчезает к 8-й неделе внутриутробной жизни, а на его месте остается рудиментарный остаток - слепое отверстие языка (*foramen caecum linguae*). Дистальная часть эпителиального тяжа часто (примерно в 50% случаев) сохраняется в виде пирамидальной доли щитовидной железы.

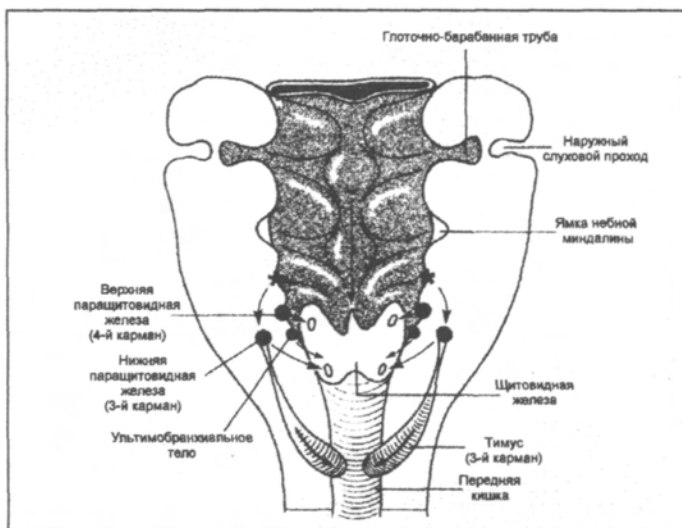


Рис. 1.1. Схематическое представление производных первичной глотки. Показаны направления движения щитовидной, парашитовидных и вилочковой желез. После опускания зачатка щитовидной железы на задней поверхности к нему присоединяются верхние и нижние парашитовидные железы. (Sadler T.W. «Langman's medical embryology», 7th ed., 1995).

На уровне 4-й пары жаберных карманов зачаток щитовидной железы встречается и сливается в единую массу с формирующимися здесь парными жаберными тельцами (латеральными щитовидными или ультимобранхиальными железами). Последние, образуются как каудальные выпячивания 4-х жаберных карманов, постепенно отделяются от них и представлены пролиферирующими клетками. Значение жаберных телец в формировании щитовидной железы незначительно. Они составляют лишь 1/6-1/8 массы её паренхимы.

Масса железы увеличивается параллельно нарастанию массы тела плода, а ее правая доля достоверно больше левой.

На ранних этапах развития (6-8 недель) зачаток представляет собой пласт эпителиальных клеток, окруженный мезенхимной капсулой с

примитивными капиллярами. Эпителиальные клетки имеют кубическую форму и интенсивно пролиферируют. В 8 недель в эпителиальный пласт прорастает мезенхима и разделяет его на отдельные фрагменты. Быстрый рост органа происходит за счет разрастания как эпителия, так и мезенхимы с многочисленными кровеносными сосудами. Отрицательные реакции на тиреоглобулин и тиреопероксидазу в этот период указывают на отсутствие в железе секреторного процесса. Дифференцировка эпителия лучше выражена на периферии доли. К 10-й - 11-й неделям (у плодов размером около 7 см) появляются первые признаки секреции, что проявляется способностью поглощать йод, образовывать коллоид, синтезировать тироксин. Под капсулой появляются единичные фолликулы.

В фолликулах и эпителиальных тяжах доминирующими являются клетки типа А или фолликулярные клетки. Значительно меньше в составе фолликулов закладывается В-клеток. Существует мнение, что эти типы клеток имеют общие стволовые элементы или могут трансформироваться друг в друга.

В зачаток щитовидной железы из 5-й пары жаберных карманов вырастают парафолликулярные (околофолликулярные) или С-клетки.

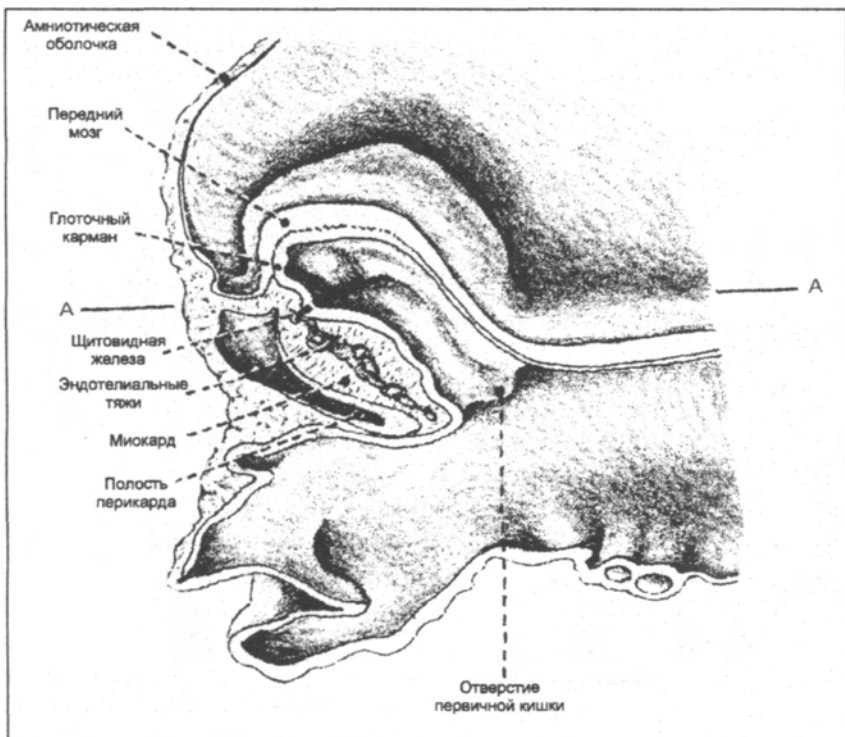


Рис. 1.2. Срединно-сагиттальная модель эмбриона на стадии 2-х сомитов (17 день гестационного периода). Видно срединное выпячивание первичной глотки на месте зачатка щитовидной железы. (Boyd J.D. Development of the human thyroid gland, 1964).

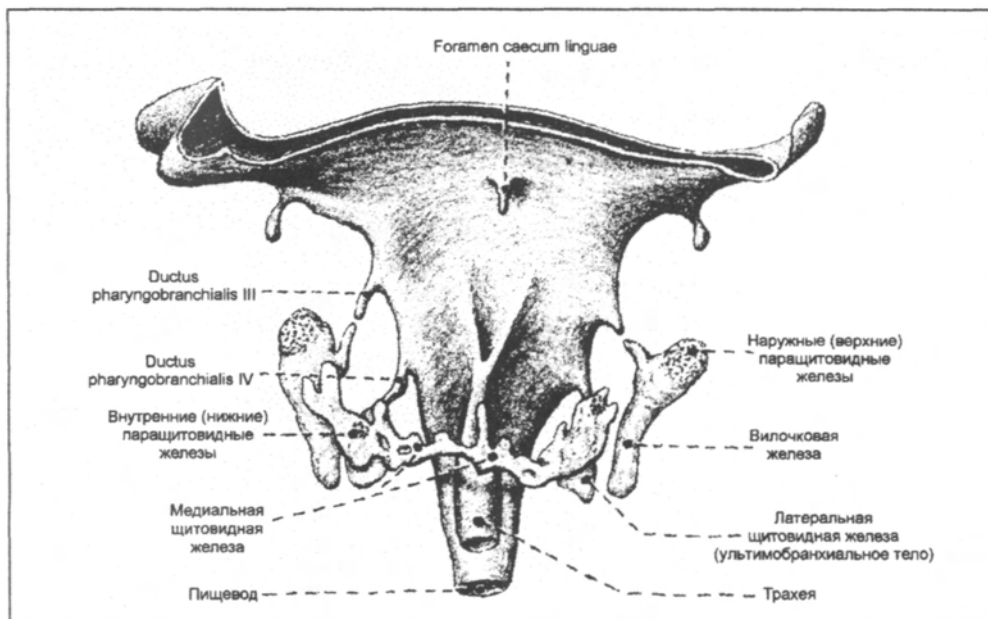


Рис. 1.3. Модель глотки эмбриона на 7-й неделе гестационного периода, вид спереди. (Rogers W.M., Normal and anomalous development of the thyroid., 1971).

К 12-й - 14-й неделям развития плода вся правая доля щитовидной железы приобретает фолликулярное строение, а левая - на 2 недели позже. В это время фолликулы мелкие, округлой формы, содержат коллоид, окрашивающийся эозином. Между фолликулами расположены скопления интерфолликулярного эпителия. К 16-17 неделям щитовидная железа плода уже полностью дифференцирована. На стадии 18-20 недель в железе преобладают фолликулы средних размеров; появляются отдельные крупные фолликулы, содержащие плотный гомогенный коллоид, который окрашивается более интенсивно чем в ранние сроки развития плода. Щитовидные железы плодов 21-32-недельного возраста характеризуются высокой функциональной активностью: появляются признаки отслаивания эпителия, резорбции коллоида; фолликулярный эпителий в правой доле достигает наивысших размеров. Активность железы нарастает до 33-35 недель. В 36-40 недель наблюдаются признаки гипофункции железы. Паренхима её представлена крупными фолликулами, перерастянутыми плотным гомогенным коллоидом. Снижается высота фолликулярного эпителия; ядра тироцитов тёмные, компактные. Интерфолликулярный эпителий расположен небольшими скоплениями; соединительнотканная строма развита умеренно.

Нарушение процесса опускания щитовидной железы является причиной многочисленных аномалий. Зачаток железы или часть его может остановиться в любой точке на пути от языка до уровня 2-6 колец трахеи. Если процесс опускания своевременно не прекращается, то щитовидная железа может переместиться ниже уровня ее обычного расположения,

например, в верхнее средостение.

Иногда образуются добавочные щитовидные железы как следствие отделения от основного зачатка какой-либо части железы. При этом положение добавочных желез может быть весьма необычным, например в стенке сердца. Эти и другие положения добавочных щитовидных желез (в перикарде, зубной железе) объясняются наличием тесного контакта зачатка этого органа с другими органами на ранних стадиях развития эмбриона человека. Нарушение процесса развития щитовидной железы объясняет и причину врожденных кист и свищей, которые являются следствием сохранения щитовидно-язычного протока.

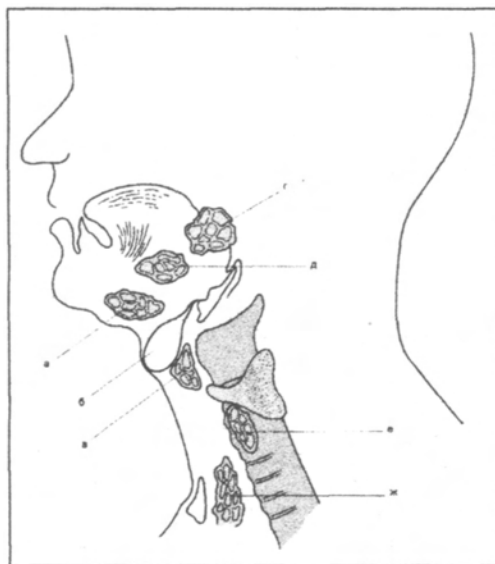


Рис. 1.4. Эктопическая локализация ткани щитовидной железы: а - поднижнечелюстная; б - подъязычная киста; в - предгортанная; г - язычная; д - подъязычная; е - в просвете трахеи; ж - позади грудины (в верхнем средостении).

Передний отдел гипофиза (аденогипофиз) также является производным первичной энтодермальной глотки (карман Ратке) и в ходе эмбриогенеза формируется параллельно щитовидной железе. На 5-й неделе внутриутробного развития устанавливается сообщение кармана Ратке с трубчатым дивертикулом третьего желудочка мозга. В течение 12 недели гестации сообщение с полостью глотки облитерируется за счет развития клиновидной кости, а гипофиз оказывается заключенным в костную полость - турецкое седло. В период между 9 и 12 неделями появляется большинство типов клеточных элементов гипофиза, секреторные гранулы становятся различимы на 10-12 неделе. В это же время иммуногистохимическими методами определяется продукция тиреотропного гормона в гипофизе. Схематически последовательность этих событий представлена на рис. 1.5 (см. также главу 9).

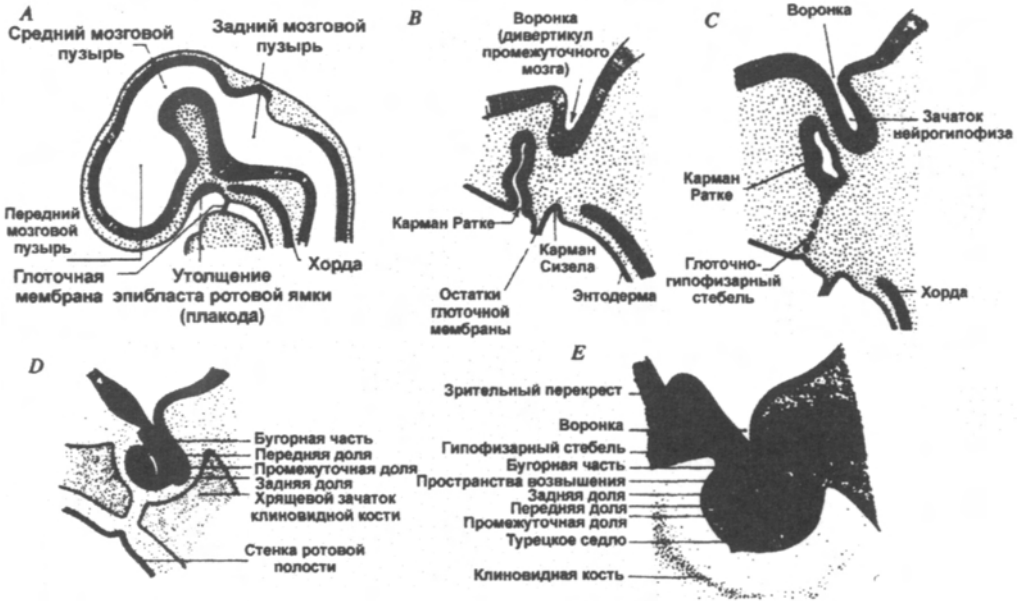


Рис. 1.5. Схематическое представление стадийности формирования гипофиза. Показан вид эмбриона на сагитальном разрезе на 22 день (А), 42 день (В), 60 день (С), 2 месяц (D) и 3 месяц (Е) развития. Промежуточный мозг (Diencephalon) образуется в результате деления переднего мозгового пузыря и карман Ратке - из утолщения эпибласта ротовой ямки (плакоды). (Tuchmann-Duplessis H., Aurox M., Haegal P., Illustrated human embryology. Vol.3. Nervous system and endocrine glands., 1974).

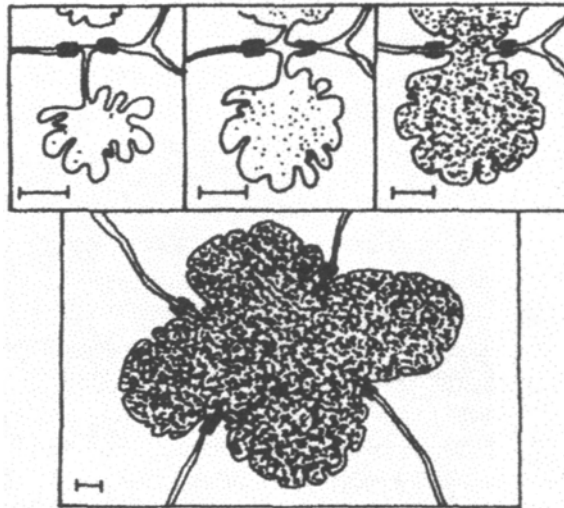


Рис. 1.6. Схематическое представление гистогенеза центральной полости фолликула щитовидной железы человека. (Shepard T.H., Onset of function in the human thyroid: biochemical and radioautographic studies from organ culture., 1967).

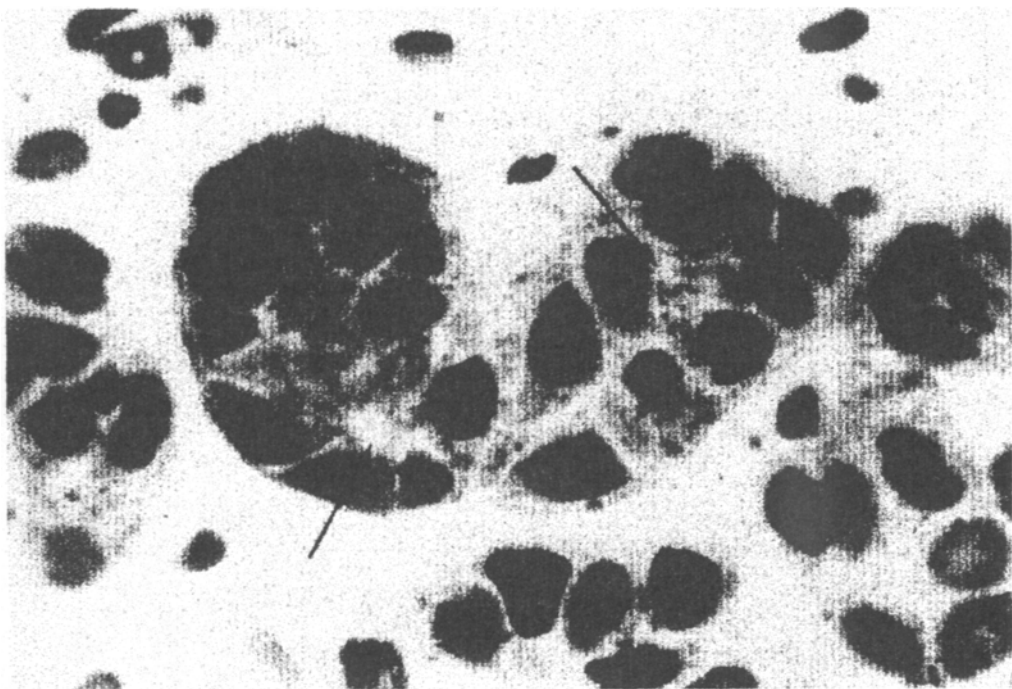


Рис. 1.7. Микрофотография ткани щитовидной железы эмбриона человека (длина 50 мм). Стрелками показаны межклеточные каналцы (увеличение 2400). (Shepard T.H. Onset of function in the human fetal thyroid: biochemical and radioautographic studies from organ culture. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1967).

1.2 Гистологическое строение

От фиброзной капсулы, покрывающей щитовидную железу, в глубь органа отходят соединительнотканые перегородки, которые образуют строму органа, содержат сосуды и нервы. Разделение паренхимы на дольки неполное и железа поэтому является псевдодольчатой. Структурной единицей щитовидной железы является фолликул - замкнутый пузырёк, стенка которого выстлана однослойным (фолликулярным) эпителием.

Клетки паренхимы. Различают три типа клеток: А, В и С (рис. 1.8). Основную массу клеток паренхимы составляют тироциты (фолликулярные или А-клетки).

Они выстилают стенку фолликулов, в полостях которых располагается коллоид. Каждый фолликул окружен густой сетью капилляров (рис. 1.9), в просвет которых секретируются гормоны щитовидной железы - тироксин и трийодтиронин. В клетках различают апикальную, боковую и базальную поверхности. Базальная поверхность клеток находится в тесном контакте с кровеносными капиллярами, здесь в плазмолемме имеются рецепторы к тиротропину; на боковых поверхностях тироцитов имеются опоясывающие замыкательные контакты, на апикальной поверхности клеток располагается

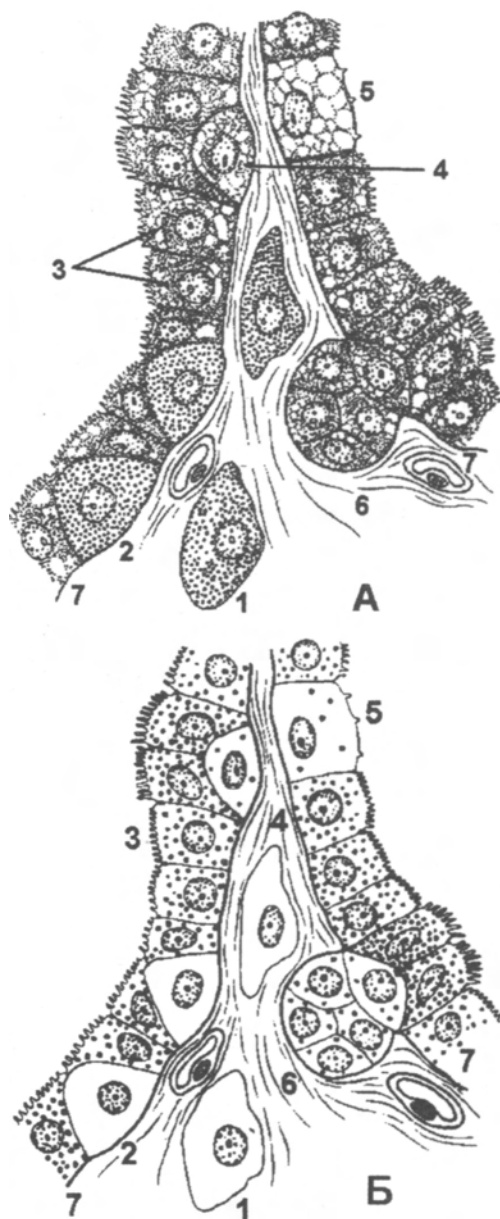


Рис. 1.8. Схема соотношения фолликулярных и парафолликулярных клеток в щитовидной железе. А - реакция восстановления окислов тяжелых металлов (аргирофилия или осмифилия), характерная для парафолликулярных клеток; Б - поглощение радиоактивного йода, характерное для фолликулярных клеток; 1 - парафолликулярная клетка в межфолликулярной локализации; 2 - парафолликулярная клетка в интраэпителиальной локализации; 3 - фолликулярная клетка; 4 - базальная клетка; 5 - «светлая» фолликулярная клетка; 6 - эпителиальная почка, возникающая в результате размножения базальных клеток; 7 - базальная мембрана фолликула.

много микроворсинок, в апикальной части клеток лежит аппарат Гольджи, разные типы везикул (секреторные, окаймлённые, эндоцитозные с незрелым и зрелым тиреоглобулином), в мембране имеются рецепторы для связывания незрелого тиреоглобулина, тиреопероксидаза.

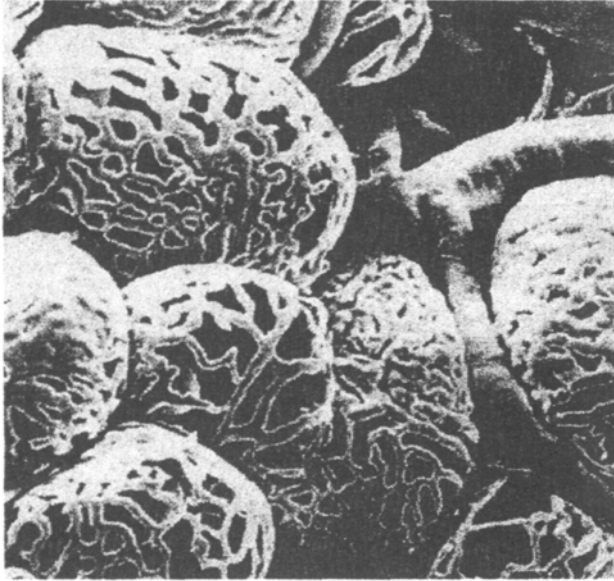


Рис. 1.9. Капиллярная сеть фолликулов

В неизменной щитовидной железе фолликулы равномерно распределены по всей паренхиме. Вследствие заполнения просвета фолликулов коллоидом ткань щитовидной железы представляет собой структуру, содержащую большое количество внеклеточной жидкости (её объём более чем в 20 раз превышает объём, занимаемый клетками). В зависимости от функционального состояния щитовидной железы тироциты могут быть плоскими, кубическими или цилиндрическими (рис. 1.10). При низкой функциональной активности железы тироциты, как правило, плоские, при высокой - цилиндрические (высота клеток пропорциональна степени активности осуществляемых в них процессов).

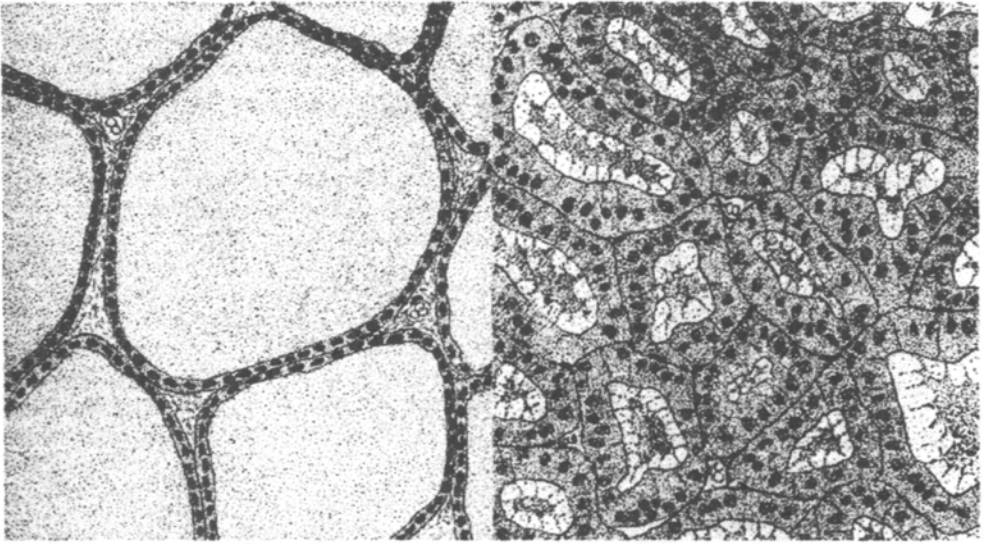


Рис. 1.10. Вид тироцитов в зависимости от их функциональной активности. Справа - низкая активность; слева - высокая активность.

Коллоид, заполняющий просветы фолликулов, представляет собой гомогенную вязкую жидкость, окрашивающуюся гематоксилин-эозином в розовый цвет. Основную массу коллоида составляет тиреоглобулин, секретируемый тироцитами в просвете фолликула. Сначала в гранулярной эндоплазматической сети синтезируется полипептидная цепочка гликопротеида, к которой присоединяются боковые углеводные цепи. Процесс завершается в аппарате Гольджи созданием гликопротеида, который в виде гранул транспортируется к апикальному полюсу клеток и путём экскривации выделяется в полость фолликула. Различают незрелый (нейодированный или частично йодированный) и зрелый (полностью йодированный) коллоид.

Между тироцитами и кровеносными капиллярами находится базальная мембрана, а также прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани. В цитоплазме тироцитов хорошо развита гранулярная эндоплазматическая сеть; митохондрии, лизосомы, фаголизосомы.

В-клетки (клетки Ашкенази-Гюртля) - крупнее тироцитов, имеют эозинофильную цитоплазму и округлое центрально расположенное ядро.

В цитоплазме этих клеток обнаружены биогенные амины, в том числе серотонин. Впервые В-клетки появляются в возрасте 14-16 лет. В большом количестве они встречаются у людей в возрасте 50-60 лет.

Парафолликулярные или С-клетки (в русской транскрипции К-клетки) отличаются от тироцитов отсутствием способности поглощать йод. Они обеспечивают синтез кальцитонина - гормона, участвующего в обмене кальция в организме. С-клетки крупнее тироцитов, в составе фолликулов расположены, как правило, одиночно. Их морфология характерна для клеток, синтезирующих белок на экспорт (присутствуют шероховатая эндоплазматическая сеть, комплекс Гольджи, секреторные гранулы,

митохондрии). На гистологических препаратах цитоплазма С-клеток выглядит светлее цитоплазмы тироцитов, отсюда их название - светлые клетки.

Наряду с фолликулами в щитовидной железе различают интерфолликулярные островки, образованные тироцитами А, В, С. Островки имеют значение в регенерации паренхимы щитовидной железы в случае, если поражение носит обширный характер и сопровождается гибелью целых фолликулов. При частичных повреждениях фолликулов регенерация осуществляется за счет тироцитов, расположенных базально в стенке фолликула. Благодаря последним происходит и физиологическая регенерация фолликулярного эпителия.

Существует два взгляда на механизм образования новых фолликулов. Согласно одному, пролиферация базальных тироцитов ведёт к образованию интерфолликулярных островков, из которых возникают новые фолликулы; или образуются складки и фрагментация фолликулов. Таким образом, фолликулообразование происходит под действием внутрифолликулярных сил. Согласно второму взгляду фолликулогенез осуществляется внефолликулярными силами - путём фрагментации исходных фолликулов соединительнотканскими тяжами.

Поскольку основным элементом тяжей являются перифолликулярные гемокapилляры, способность вызывать структурные перестройки связывают с наличием сократительных микрофиламентов в цитоплазме эндотелиоцитов. По-видимому, кроме транспортной и обменной функций гемокapилляры способны выполнять и морфогенетические функции в процессе онтогенеза. Морфогенетическую активность гемокapилляров индуцируют вазотропные гормоны С-клеток (серотонин). С-клетки относятся к диффузной нейроэндокринной системе (ДНЭС), элементы которой локализованы практически во всех органах. Отсюда следует, что через клетки системы ДНЭС, которые также продуцируют вазотропные гормоны, и в других органах может осуществляться морфогенетическая функция капилляров.

В щитовидной железе наряду с С-клетками имеются и тканевые базофилы - клетки с гораздо более мощным арсеналом вазотропных гормонов. Многочисленными исследованиями доказана их способность влиять на кровоток.

Если на тканевом уровне основным компартментом щитовидной железы являются фолликулы, окружённые базальными мембранами, то одной из предполагаемых органных единиц щитовидной железы могут быть микрорайоны, в состав которых входят фолликулы, С-клетки, гемокapилляры, тканевые базофилы.

Оболочка из фибробластов, как правило, окружает группу из 4-6 фолликулов. Эта группа (микродолька) является органным компартментом железы.

К моменту рождения щитовидная железа функционально активна и структурно вполне дифференцирована. У новорожденных фолликулы мелкие (60-70 мкм в диаметре), у взрослых - до 250 мкм. В них развит интерфолликулярный эпителий, характерен высокий показатель

митотической активности. Имеется значительный разброс в степени развития фолликулов и интерфолликулярных клеток.

В первые две недели после рождения фолликулы интенсивно развиваются, а к 6 месяцам они хорошо развиты по всей железе, к году достигают 100 мкм в диаметре. В период полового созревания отмечено усиление роста паренхимы и стромы железы, повышение её активности. Отмечено интенсивное выведение коллоида и увеличение высоты тироцитов, повышение в них активности ферментов. Фолликулы приобретают неправильную форму.

В процессе старения масса щитовидной железы снижается, уменьшается суммарный объём фолликулов и увеличивается масса соединительной ткани. Фолликулы различны по величине, некоторые перерастянуты коллоидом. Уменьшается высота тироцитов и их митотическая активность, снижена эозинофилия коллоида. В железе увеличивается количество лимфоцитов, что рассматривается как проявление аутоиммунных процессов. Эти изменения развиваются синхронно с перестройкой капиллярной сети. Интерфолликулярный эпителий почти полностью исчезает, митозы крайне редки. С-клетки существенной структурной перестройки не претерпевают.

1.3 Анатомическое строение

Щитовидная железа (*glandula thyroidea*) - непарный эндокринный орган, функция которого регулируется центральной нервной системой и тиреотропным гормоном передней доли гипофиза.

Железа располагается в области переднего треугольника шеи (*trigonum cervicale anterius*), ограниченного сверху основанием нижней челюсти, снизу - яремной вырезкой грудины, по бокам - передними краями правой и левой грудино-ключично-сосцевидных мышц. Щитовидная железа состоит из двух долей (*lobus dexter et sinister*) и перешейка (*isthmus glandulae thyroidei*) между ними. В 30-35% случаев наблюдается добавочная пирамидальная доля, *lobus pyramidalis* (рис. 1.11).

У взрослого человека щитовидная железа прилежит к гортани и верхней части трахеи таким образом, что перешеек располагается на уровне II-IV трахеальных полуколец, оставляя, как правило, первое полукольцо свободным. Боковые доли железы прикрывают пластинки щитовидного хряща. Каждая доля имеет переднюю и заднюю поверхности; верхний, нижний и наружный края. Наружные края заканчиваются верхним и нижним полюсами.

Синтопия. Передняя поверхность щитовидной железы прикрываема кожей, подкожной клетчаткой, поверхностной и предтрахеальной пластинками шейной фасции и мышцами, лежащими ниже подъязычной кости (*m.sternohyoideus*, *m.sternothyroideus* и *m.omohyoideus*). Обе грудино-щитовидные мышцы плотно примыкают к щитовидной железе и связаны с ее соединительнотканной сумкой.

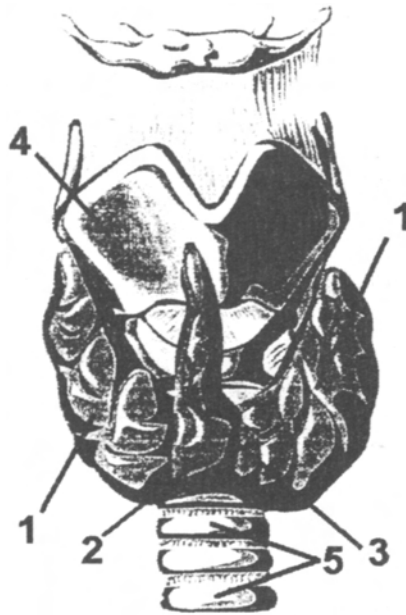


Рис. 1.11. Щитовидная железа, вид спереди.

- 1 - правая и левая доли; 2 - перешеек;
- 3 - пирамидальная доля; 4 - щитовидный хрящ;
- 5 - трахея.

Заднебоковая поверхность долей прилежит к гортанной части глотки, началу пищевода и общей сонной артерии. Позади долей, в трахеопищеводной борозде, находятся паращитовидные железы, ствол и ветви нижних щитовидных артерий и возвратные гортанные нервы, расположенные наиболее медиально. Верхние полюса долей достигают гортани, а нижние — V-VI трахеальных полуколец. Правая доля развита обычно лучше левой, обе доли неодинаковой формы. Возможно отсутствие правой доли. В норме перешеек щитовидной железы фиксирован прочной связкой к перстневидному хрящу. В ряде случаев (5%) перешеек может отсутствовать, тогда правая и левая доли разобщены.

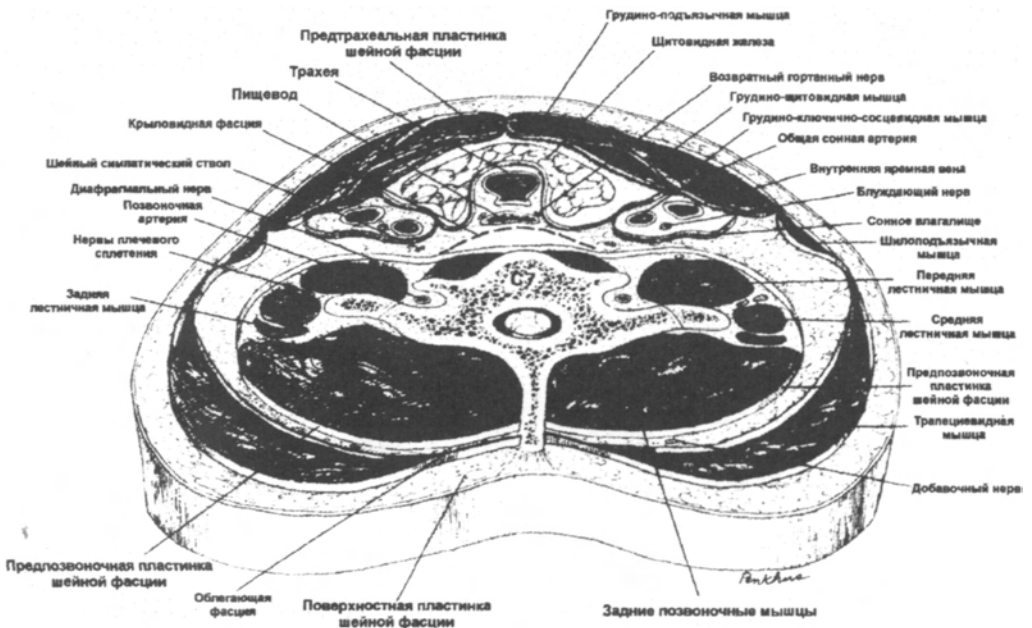


Рис. 1.12. Вид органов шеи на поперечном разрезе.

Пирамидальная доля направлена кверху от перешейка. Она чаще начинается от верхней левой перешеечной области и нередко своей верхушкой подходит к телу подъязычной кости. Реже она поднимается от боковых долей вверх, может быть парной или раздвоенной.

В норме варианты формы, размеров, очертания и положения щитовидной железы весьма индивидуальны (см. рис. 1.13).

У женщин щитовидная железа имеет большие размеры, чем у мужчин, и располагается спереди и сбоку от щитовидного и перстневидного хрящей. У мужчин она располагается ниже, доходя до верхнего края грудины. Такое положение железы можно наблюдать у пожилых людей, субъектов с короткой и толстой шеей, а также у больных акромегалией.

Щитовидная железа в норме красновато-серого, иногда темного цвета, что зависит от степени её кровенаполнения. При пальпации - плотная и упругая. Размеры и масса щитовидной железы варьируют. Вес щитовидной железы в возрасте 20-60 лет колеблется от 17 до 40 г. Вертикальный размер долей 50-80 мм, перешейка - 5-15 мм. В поперечнике железа имеет размер около 50-60 мм, в передне-заднем направлении в области долей толщина 15-20 мм, на уровне перешейка 6-8 мм. Объём и вес щитовидной железы у женщин относительно больше, чем у мужчин.

Щитовидная железа окружена прозрачной, прочной фиброзной капсулой, от которой внутрь органа отходят соединительнотканые трабекулы, разделяющие железу на дольки и формирующие для паренхимы органа мягкий опорный скелет.

Кнаружи от капсулы располагается предтрахеальная пластинка шейной фасции, фиксирующая щитовидную железу к трахее, перстневидному и щитовидному хрящам так, что железа следует за движениями названных

органов. По обеим сторонам щитовидной железы фасция продолжается в сонные влагаллица. Между фиброзной капсулой и предтрахеальной пластинкой шейной фасции имеется клетчаточное пространство, заполненное артериями, венами и нервами.

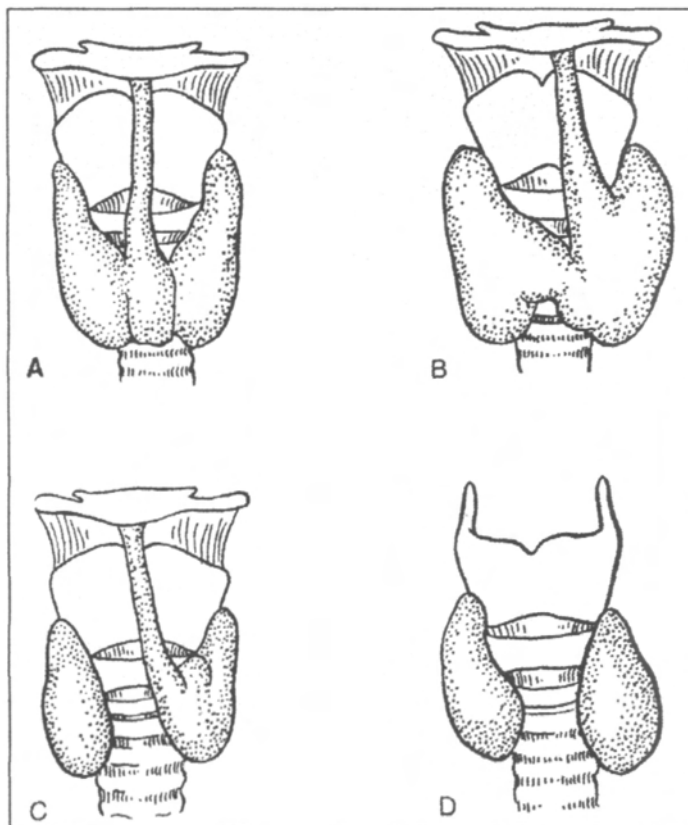


Рис. 1.13. Необычные формы щитовидной железы. Варианты А, В и С характеризуются увеличенной пирамидальной долей, которая поднимается до подъязычной кости. На рис. В и С пирамидальная доля асимметрично присоединяется к щитовидной железе. Щитовидные железы на рис. С и D утратили перешеек. (Hollinshead W.H. *Anatomy for surgeons. The head and neck.*, 1968).

Масса и размеры щитовидной железы в течение жизни изменяются. У здорового новорожденного вес железы варьирует от 1,5 до 2 г. К концу 1 года жизни вес удваивается и медленно нарастает к периоду полового созревания до 10-14 г. Нарастание веса особенно заметно в возрасте 5-7 лет и от 6 до 10 лет. После 50-55 лет происходит снижение объёма и массы щитовидной железы за счет атрофии части фолликулов, однако функция органа, как правило, не нарушается.

В 8% случаев имеются добавочные доли щитовидной железы, принадлежащие пирамидальному отростку или перешейку. В 14-18% случаев встречается добавочная надподъязычная щитовидная железа, которая определяется впереди тела подъязычной кости или над ней. Иногда

она имеет значительные размеры и может замещать недоразвитую или отсутствующую в норме щитовидную железу. В 33-50% случаев обнаруживаются различные по форме добавочные щитовидные железы, располагающиеся по ходу эмбриональных остатков щитовидного протока: в толще корня языка, впереди и под подъязычной костью, позади глотки и пищевода, в грудной клетке впереди аорты, впереди и по бокам трахеи, на бронхах I порядка. Это связывают с необычайно низкой закладкой в эмбриогенезе зачатков щитовидной железы. К аномалиям относится также сохранившийся щитовидный проток и его кисты. Иногда наблюдается крайне низкое положение щитовидной железы - *thyreoptosis*.

1.4 Кровоснабжение щитовидной железы

Щитовидная железа имеет исключительно обильное кровоснабжение на единицу массы в сравнении с другими органами. Объемная скорость кровотока в щитовидной железе составляет около 5 мл/г ткани в минуту.

АРТЕРИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа кровоснабжается парными верхними и нижними щитовидными артериями. Иногда в кровоснабжении участвует непарная, самая нижняя артерия, *a. thyroidea ima*.

Верхняя щитовидная артерия, *a. thyroidea superior*, отходит от передней поверхности наружной сонной артерии у её начала в области сонного треугольника. Артерия направляется вниз и вперед, подходит к верхнему полюсу боковой доли щитовидной железы и делится на заднюю и переднюю ветви (рис. 1.14).

Задняя ветвь тонкая, спускается по задней поверхности железы, кровоснабжает её и анастомозирует с аналогичной ветвью нижней щитовидной артерии своей стороны (задний продольный анастомоз, рис. 1.15).

Задняя ветвь анастомозирует также с артериями гортани, трахеи, пищевода. Передняя ветвь крупнее задней, идет вниз по передней поверхности железы и кровоснабжает ее и анастомозирует в области верхнего края перешейка с одноименной артерией противоположной стороны (поперечный анастомоз).

Верхняя щитовидная артерия кровоснабжает преимущественно переднюю поверхность боковой доли щитовидной железы.

Варианты верхней щитовидной артерии:

1. Может отходить от общей сонной и внутренней сонной артерий.
2. Может отходить от наружной сонной артерии общим стволом с язычной или лицевой артериями.
3. Имеет разный уровень отхождения относительно бифуркации общей сонной артерии: на уровне, выше и ниже её.
4. Может отходить от передней (чаще), а также медиальной и латеральной поверхностей наружной сонной артерии.
5. По своему ходу может значительно смещаться вниз, переходя впереди трахеи и даже **между** ножками грудино-ключично-сосцевидной мышцы.

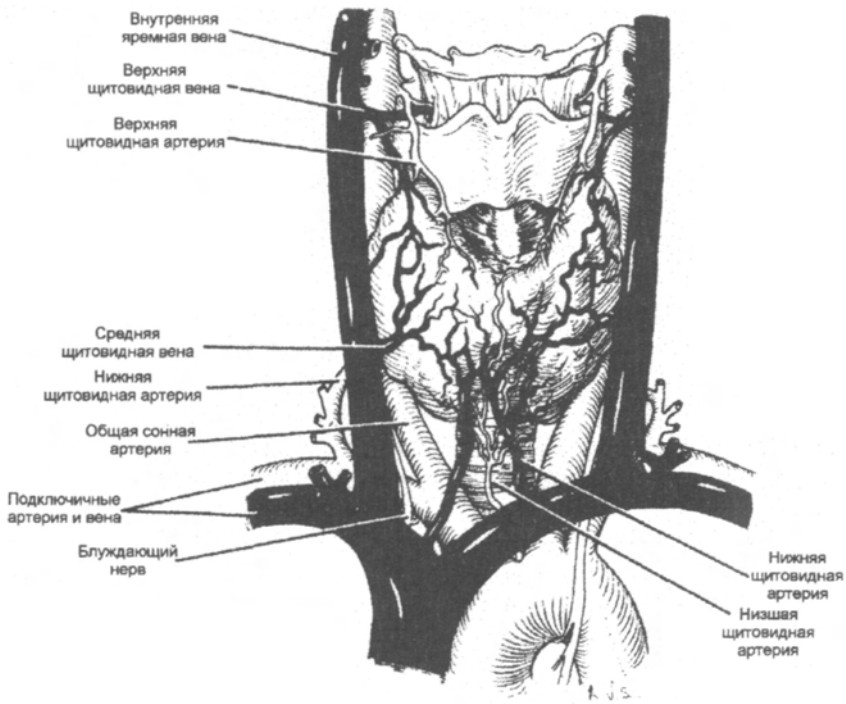


Рис. 1.14. Кровоснабжение щитовидной железы. (Lindner Н.Н. Clinical anatomy, 1989)

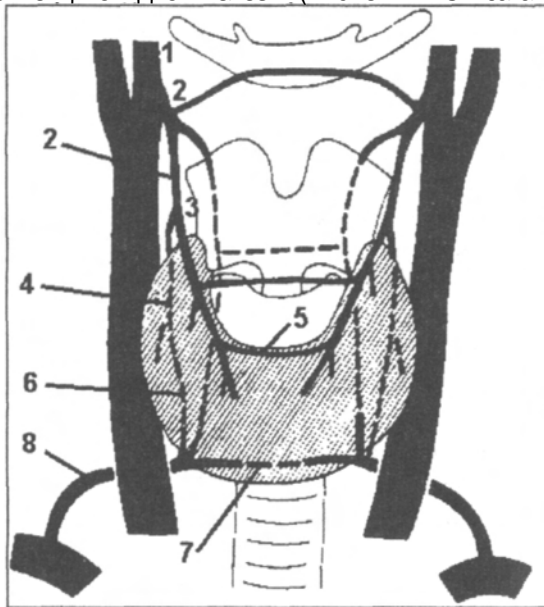


Рис. 1.15. Анастомозы верхней и нижней щитовидных артерий.

1. Наружная сонная артерия;
2. верхняя щитовидная артерия;
3. передняя ветвь;
4. задняя ветвь;
- 5, 7. поперечный анастомоз;
6. продольный анастомоз;
8. нижняя щитовидная артерия.

Нижняя щитовидная артерия, *a. thyroidea inferior*, более крупная, чем верхняя, чаще (88,5%) отходит от щито-шейного ствола (ветвь подключичной артерии). В начальном отделе артерия поднимается по передней лестничной мышце, затем образует дугу выпуклостью кверху (на уровне VI шейного позвонка или первых двух-трех хрящей трахеи). Далее артерия идет вниз и медиально, пересекает симпатический ствол и подходит к задней поверхности боковой доли щитовидной железы. Артерия делится на ряд ветвей, которые вступают в железу и кровоснабжают преимущественно её заднюю поверхность. Подходя к железе, артерия пересекается с нижним гортанным нервом (конечная ветвь возвратного нерва) и паращитовидными железами. Данный участок щитовидной железы называют «опасной зоной» (рис. 1.16). При перевязке нижней щитовидной артерии, выполняемой во время радикальной операции на щитовидной железе, возможно повреждение или захват в зажим нижнего гортанного нерва, что приводит к параличу мышц гортани и нарушению фонации.

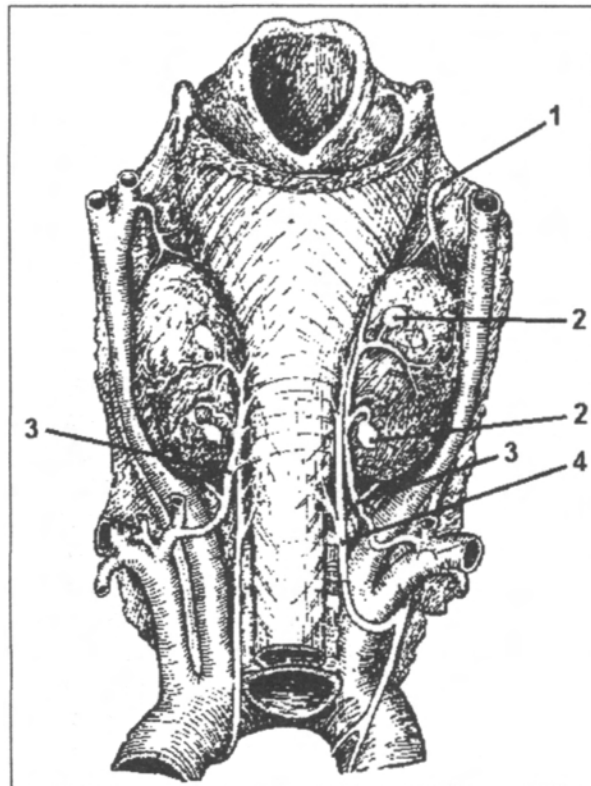


Рис. 1.16. Топография сосудов и нервов щитовидной железы (вид сзади).

1. Верхняя щитовидная артерия; 2. паращитовидные железы; 3. нижняя щитовидная артерия; 4. нижний гортанный нерв.

Варианты нижней щитовидной артерии:

1. Может отходить от дуги аорты, плечеголового ствола, подключичной (4,5%), позвоночной (0,8%), внутренней грудной, внутренней сонной

артерий.

2. Обе нижние щитовидные артерии могут отходить общим стволом от подключичной артерии.
3. Могут отсутствовать с обеих сторон (6,2%).
4. Большие варианты ветвления.

Самая нижняя щитовидная артерия, *a. thyroidea ima* (Neubaueri), встречается в 10%. Эта артерия непарная, чаще отходит от дуги аорты и располагается впереди трахеи в претрахеальном пространстве. *A. thyroidea ima* может также отходить от плечевого ствола, общей сонной, нижней щитовидной, подключичной артерий.

Артерия подходит к железе снизу и кровоснабжает преимущественно перешеек щитовидной железы.

Артерии щитовидной железы образуют хорошо развитую сеть анастомозов, играющую важную роль в развитии коллатерального кровообращения органов головы и шеи. Артерии щитовидной железы образуют две системы коллатералей: внутриорганный (за счет продольных и поперечных анастомозов щитовидных артерий) и внеорганный (за счет анастомозов щитовидных артерий с артериями глотки, пищевода, гортани, трахеи и прилежащих мышц). При перевязке щитовидных артерий во время проведения субтотальной струмэктомии, указанные выше артерии становятся главными в кровоснабжении оставшейся части железы.

Вены щитовидной железы образуют сплетения в окружности боковых долей и перешейка (рис. 1.17).

Верхние щитовидные вены, *v.v. thyroideae superiores*, сопровождают одноименную артерию и впадают в лицевую или во внутреннюю яремную вены.

Средняя щитовидная вена, *v. thyroidea media*, идет обособленно, пересекает общую сонную артерию и впадает во внутреннюю яремную вену.

Нижние щитовидные вены, *v.v. thyroideae inferiores*, в отличие от верхних, не сопровождают одноименных артерий. Они собирают кровь из непарного венозного сплетения, *plexus thyroideus impar*, расположенного на перешейке щитовидной железы и ниже его в претрахеальном пространстве.

Это сплетение часто повреждается при трахеотомии, вызывая обильное кровотечение. Таким образом из непарного венозного сплетения кровь по нижним щитовидным венам (1-3) поступает в плечеголовые вены. От этого же сплетения выходит **непарная вена**, *v. thyroidea ima*, которая впадает в одну из нижних щитовидных вен или в левую плечеголовную вену. Иногда эта вена может быть сильно развита и при отсутствии нижних щитовидных вен через нее осуществляется весь отток крови из венозного сплетения.

Благодаря венам щитовидной железы между плечеголовными и внутренней яремными венами образуется большое количество коллатералей.

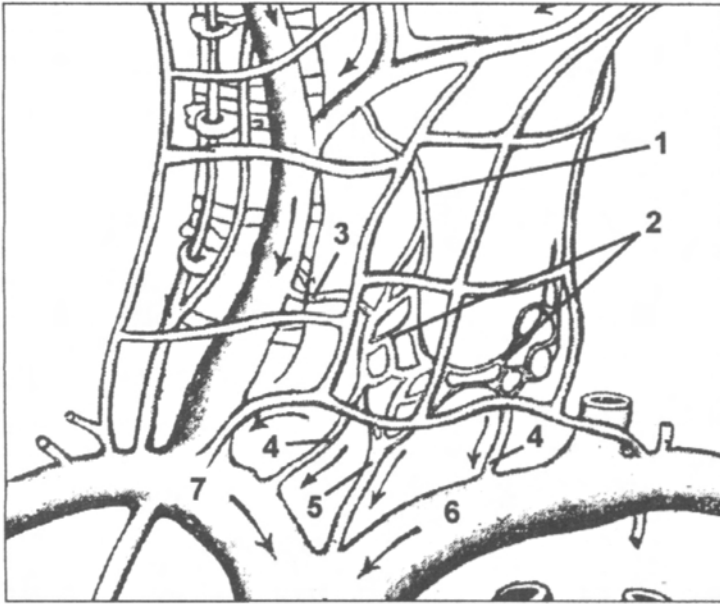


Рис. 1.17. Вены щитовидной железы.

1. Верхняя щитовидная вена; 2. непарное венозное сплетение; 3. средняя щитовидная вена; 4. нижняя щитовидная вена. 5. непарная вена; 6. левая плечеголовная вена; 7. правая плечеголовная вена.

1.5 Лимфооттокот щитовидной железы

Щитовидная железа имеет разветвленную лимфатическую сеть.

Лимфатические капилляры внутри дольки образуют трехмерную сеть и контактируют с тремя-четырьмя фолликулами.

Лимфатические сосуды щитовидной железы образуются из внутридольковых сетей. Они проходят в междольковых промежутках по ходу кровеносных сосудов и называются междольковыми лимфатическими сосудами. На поверхности железы они образуют наружную лимфатическую сеть. Из этой сети выходят более крупные **отводящие лимфатические сосуды**. Они отводят лимфу от щитовидной железы в глубокие шейные лимфатические узлы (претрахеальные и паратрахеальные лимфатические узлы), а затем в надключичные и латеральные шейные глубокие лимфатические узлы (рис. 1.20). **Выносящие лимфатические** сосуды латеральных шейных глубоких лимфатических узлов образуют на каждой стороне шеи яремный ствол, который впадает слева в грудной проток, а справа - в правый лимфатический проток.

Часть отводящих лимфатических сосудов щитовидной железы может непосредственно впадать в грудной проток.



Рис. 1.18. Регионарные лимфатические узлы щитовидной железы.

1. Предгортанные лимфатические узлы;
2. претрахеальные лимфатические узлы;
3. паратрахеальные лимфатические узлы;
4. латеральные лимфатические узлы.

1.6 Иннервация щитовидной железы

Щитовидная железа получает симпатическую иннервацию из верхнего, среднего (главным образом) и нижнего шейных узлов симпатического ствола. Щитовидные нервы образуют сплетения вокруг сосудов, подходящих к железе. Считают, что эти нервы выполняют вазомоторную функцию.

В иннервации щитовидной железы участвует также блуждающий нерв, несущий парасимпатические волокна к железе в составе верхнего и нижнего гортанных нервов.

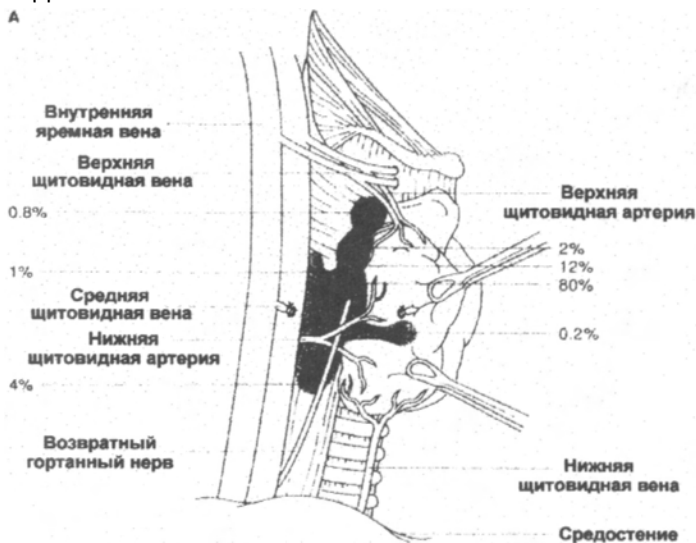
1.7 Паращитовидные железы

У взрослого человека обычно имеется 2 пары паращитовидных желез - верхняя и нижняя (см. рис. 1.19). Однако, недавно проведенное хирургическое исследование материалов 503 аутопсий показало, что 4 паращитовидные железы присутствовало только в 84% случаев (рис. 1.19), более 4 желез наблюдалось в 13% случаев и 3 железы было идентифицировано в 3% случаев. В случае наличия более 4 желез, большинство из них было либо рудиментарными либо разделенными остатками, расположенными рядом.

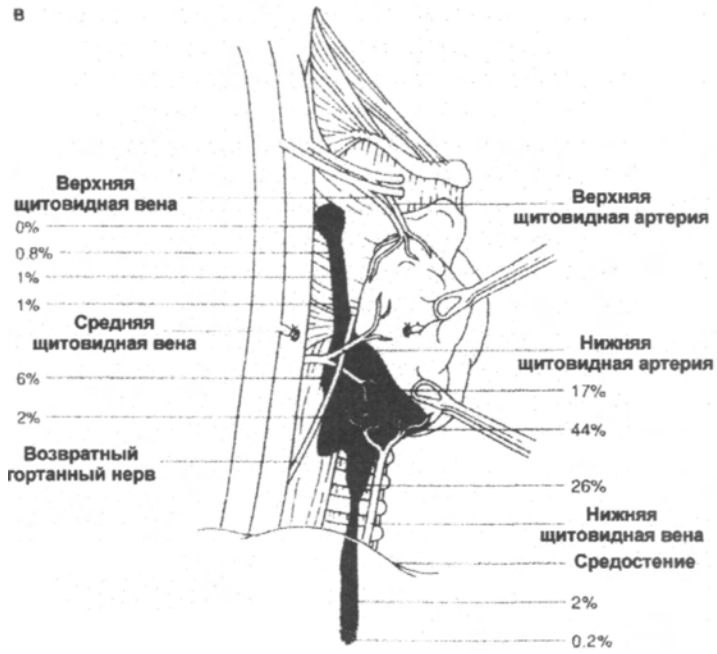
Анатомически верхние паращитовидные железы являются наиболее постоянными. Примерно в 80% случаев они располагаются в окружности диаметром 2 см, очерченной на расстоянии 1 см выше места пересечения возвратного гортанного нерва и нижней щитовидной артерии. Верхние паращитовидные железы часто располагаются под шейной фасцией, покрывающей щитовидную железу и подвижно фиксируются над капсулой щитовидной железы. Довольно редко верхние паращитовидные железы

располагаются под капсулой щитовидной железы. С другой стороны, нижние паращитовидные железы, в связи с их миграцией в эмбриогенезе вместе с зачатком вилочковой железы (см. рис. 1.1), характеризуются значительно большей вариабельностью своей анатомической локализации. Примерно в 61% случаев нижние паращитовидные железы локализуются ниже, латеральнее и кзади от нижнего полюса щитовидной железы. Часто нижние щитовидные железы обнаруживаются в толще фиброзных волокон, соединяющих нижний полюс щитовидной железы и верхнюю поверхность вилочковой железы. Приблизительно в 26% случаев нижние щитовидные железы обнаруживаются в шейной части тимуса. В любом случае, с частотой от 2 до 4% нижние паращитовидные железы ассоциированы с вилочковой железой в верхнем средостении. В ряде исследований описываются другие положения паращитовидных желез, однако, к сообщениям, полученным на трупном материале следует относиться критически в связи с трудностью определения прижизненной локализации паращитовидных желез в зафиксированном материале.

Вследствие вариабельности расположения паращитовидных желез, особенно нижней пары, установление их локализации относительно щитовидной железы во время хирургического вмешательства (тиреоидэктомии) требует пристального внимания, В общем случае тактика хирурга должна основываться на следующих положениях: верхние паращитовидные железы располагаются или в предпозвоночной фасции, покрывающей заднюю поверхность щитовидной железы, или собственно в капсуле щитовидной железы. Нижние паращитовидные железы находятся либо ниже нижней щитовидной артерии на задней поверхности щитовидной железы (то есть спереди от фасции, покрывающей щитовидную железу), либо выше нижней щитовидной артерии и, следовательно, вне фасции, покрывающей щитовидную железу. Гораздо реже нижние паращитовидные железы внедрены в толщу самой щитовидной железы.



В



ГЛАВА 2. ОБРАЗОВАНИЕ, СЕКРЕЦИЯ И ТРАНСПОРТ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

2.1 Метаболизм клеток щитовидной железы

В данном разделе рассмотрены общие закономерности обмена веществ в клетках щитовидной железы и его тесная зависимость от регуляторного действия тиреотропного гормона передней доли гипофиза, оказывающего разностороннее влияние на функции щитовидной железы.

Изучение метаболизма тироцитов было объектом пристального внимания многих исследователей, которые использовали весь арсенал обычных методов и экспериментальных приемов классической биохимии: исследование *in vivo*, *in situ*, перфузируемой щитовидной железы *in vitro*, культивируемых срезов ткани щитовидной железы, в культуре клеток, гомогенатах ткани и субклеточных фракциях.

Обмен углеводов

Аккумуляция глюкозы клетками щитовидной железы происходит по гексозо-монофосфатному пути (ГМП) и в ходе гликолиза, который завершается включением образующихся ацетильных остатков в составе ацетил-КоА в цикл лимонной кислоты (цикл Кребса). Роль гексозо-монофосфатного пути сравнительно невелика в количественном распределении внутриклеточного пула глюкозы, однако, представляется метаболически значимой как источник восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН), который является исключительным донатором восстановительных эквивалентов в сопряженных реакциях окисления (протекающих, например, под действием тиреопероксидазы в ходе синтеза тиреоидных гормонов). Приблизительно 20% клеточного аденозинтрифосфата (АТФ) образуется в ходе реакций субстратного фосфорилирования гликолиза и около 80% приходится на долю процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях. Незначительная часть углерода глюкозы в ходе синтетических процессов включается в состав молекул белков, гликогена и липидов.

В щитовидной железе овец были идентифицированы ферменты цикла Кребса: аконитаза, фумараза, изоцитратдегидрогеназа, α -кетоглутаратдегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа и малатдегидрогеназа. Активность изоцитратдегидрогеназы оказалась в прямой зависимости от присутствия НАД^+ , в том числе в митохондриальной фракции. Активность ферментов цикла Кребса оказалась в пределах 20-50% (по отношению к концентрации K^+) в сравнении с соответствующими ферментами печени и была значительно выше в гиперплазированной ткани щитовидной железы, чем в интактной. Сукцинатдегидрогеназа распределена преимущественно в митохондриальном компартменте, а изоцитратдегидрогеназа - в цитозольной фракции. Остальные

ферменты достаточно равномерно распределены между органеллами и растворимой фракцией.

ТТГ активирует поглощение глюкозы путем стимуляции трансмембранного транспорта глюкозы (индуцируя синтез белка-переносчика), а также повышения активности протеинкиназы С. ТТГ также вызывает быструю стимуляцию гексозо-монофосфатного пути окисления глюкозы, меньшее действие оказывает на гликолиз и стимулирует продукцию лактата. Протекание реакций ГМП превращения глюкозы активируется, главным образом, за счет стимуляции использования НАДФН в реакциях окисления (например, при дейодировании йодтирозинов, образовании перекиси водорода H_2O_2 , йодировании тиреоглобулина и действии глутатион-редуктазы), что повышает концентрацию НАДФ⁺ и смещает равновесие в реакции гликолиза, катализируемой глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой. Одновременно, ТТГ повышает концентрацию НАДФН и НАДФ⁺, стимулируя активность никотинамидадениндинуклеотид-(НАД⁺)-киназы, а также индуцирует синтез гексокиназы I.

ТТГ стимулирует включение дериватов глюкозы в форме глицерофосфатов в состав липидов клеток щитовидной железы и уменьшает инкорпорацию остатков глюкозы в состав гликогена и структуры белков по неизвестному механизму, возможно, связанному с первичной стимуляцией протеолиза тиреоглобулина и уменьшением внутриклеточного пула предшественников.

Ряд эффектов ТТГ на метаболизм углеводов, возможно, связан с прямой стимуляцией мембранно-связанного фермента аденилат-циклазы и сопряженной продукцией циклического аденозин-монофосфата (цАМФ), что подтверждается воспроизведением действия ТТГ на потребление глюкозы, стимуляцией культуры клеток щитовидной железы цАМФ. Влияние ТТГ на метаболизм глюкозы показано также в условиях отсутствия формирования капель коллоида в просвете фолликула, что может служить указанием на отсутствие сопряжения процессов резорбции коллоида с активностью гликолитических процессов.

Действие ТТГ в течение 3-13 часов в условиях *in vitro* вызывает двукратное увеличение содержания общих мукополисахаридов в клетках ткани щитовидной железы. Однако, эти данные лишь с большим допущением можно экстраполировать к содержанию полисахаридов в интактной ткани железы. Нормальные значения колеблются в пределах около 135 мкг/100 мг ткани, и варьируют при болезни Хашимото - порядка 76 мкг/100 мг ткани и 228 мкг/100 мг ткани - при хроническом тиреоидите. Диагностическая значимость этих показателей остается под вопросом.

Сиаловые кислоты (N-ацетилнейраминовые кислоты) распределены в клетке (20%) и в связанном с тиреоглобулином состоянии (80%). Действие тиротропина и пропилтиоурацила вызывает снижение общего содержания сиаловых кислот и повышение их свободной фракции.

Окислительное фосфорилирование

Клетки щитовидной железы, как и все другие (за известным исключением), содержат митохондрии, в матриксе которых локализуется электронотранспортная система («дыхательная цепь») переноса окислительно-восстановительных эквивалентов от высокоэнергетических субстратов для создания градиента электрохимических потенциалов, энергия которого используется для синтеза АТФ.

Окислительное фосфорилирование в митохондриях тироцитов в обычных условиях является высоко сопряженным и тонко регулируемым процессом, зависящим от внутриклеточной концентрации АТФ и АДФ. Ряд исследователей полагают, что свободные жирные кислоты являются предпочтительным субстратом метаболических процессов в клетках невозбужденной щитовидной железы.

ТТГ увеличивает поглощение кислорода срезами щитовидной железы в течение нескольких минут с момента стимуляции, однако, при этом не оказывает прямого стимулирующего влияния на интенсивность утилизации кислорода клетками щитовидной железы, ТТГ в условиях *in vitro* (в культивируемых срезах щитовидной железы) стимулирует окисление пирувата и ацетата. Перхлорат, метимазол, пропильтиоурацил, йодид, тиоционат и тиреоидные гормоны не оказывают существенного влияния на интенсивность протекания процессов окислительного фосфорилирования.

Обмен нуклеиновых кислот

Содержание РНК в щитовидных железах лабораторных животных составляет порядка 2 мкг/мг сырой ткани и ДНК - около 2-4 мкг/мг. Содержание нуклеиновых кислот отличается значительными межвидовыми различиями, а также изменяется в зависимости от соотношения коллоида, паренхиматозных и стромальных элементов в органе. На долю стромы может приходиться 20-30% от общего объема ткани, коллоид может составлять от 50-60% до очень низкого уровня в гипопластически измененной железе. Таким образом, в зависимости от доли фолликулярных элементов, содержание РНК может возрастать до 6-7 мкг/мг ткани и ДНК - до 16 мкг/мг ткани.

Длительная стимуляция щитовидной железы ТТГ приводит к развитию гипертрофии тироцитов, при этом увеличение общего содержания нуклеиновых кислот вызвано, главным образом, образованием новых клеток. При введении *in vivo* ТТГ вызывает быстрое (в течение 1 часа) и продолжительное (более 12 часов) усиление процессов синтеза нуклеиновых кислот. ТТГ стимулирует также поглощение предшественников синтеза РНК срезами щитовидной железы и активирует РНК полимеразу; возрастает также поглощение пиримидиновых и пуриновых нуклеотидов и рибозы из инкубационной среды.

Под действием ТТГ возрастает синтез и матричной, и рибосомальной РНК в тироцитах, относительно изменений скорости

деградации РНК (то есть периода полуоборота) данных не имеется. ТТГ в условиях *in vitro* оказывает прямое стимулирующее влияние на активность РНК полимеразы.

Большинство описанных эффектов воспроизводятся стимуляцией щитовидной железы *in vitro* дибутирил-цАМФ и цАМФ, что свидетельствует об использовании циклических мононуклеотидов в качестве вторых посредников в опосредовании этих эффектов ТТГ в тироцитах.

Обмен белков

Действие ТТГ вызывает увеличение скорости поглощения аминокислот изолированными клетками щитовидной железы и стимулирует синтез белка в течение 30 минут - 4 часов с момента стимуляции. В связи с доминирующим эффектом ТТГ на процессы резорбции коллоида, протеолиз тиреоглобулина и перераспределение внутриклеточного пула аминокислот, продемонстрировать результат действия гормона на целую ткань достаточно сложно. Однако, культивирование срезов ткани щитовидной железы в среде инкубации с высоким содержанием лейцина (для исключения эффектов ТТГ на транспорт аминокислот в клетку) показало очевидную стимуляцию синтеза белка как *in vitro*, так и в изолированных тироцитах. В течение 12-24 часовой стимуляции ТТГ *in vivo* было показано уменьшение содержания коллоидного белка в связи с выраженной интенсификацией активного гидролиза тиреоглобулина, однако по прекращении хронического опыта содержание белка возрастало в сравнении с интактными животными. Эта реакция имела практически линейную зависимость на протяжении 4-5 недель воздействия и в итоге выразилась в пятикратном увеличении объема железы (у животных), при этом соотношение белок/ДНК не изменилось. Эти данные свидетельствуют о стимуляции пролиферативной активности клеток щитовидной железы под действием ТТГ.

Электронно-микроскопические исследования показали наличие в тироците гигантских (± 40 рибосомальных единиц) полисом, соединенных мРНК. Именно на них, как полагают, и происходит синтез 2 полипептидных предшественников тиреоглобулина с последующим процессингом в просвете фолликула. Действие ТТГ ускоряет объединение моносом в полисомы, что указывает на прямое влияние ТТГ на процессы трансляции в тироците. Динамика этих процессов может регулироваться фосфорилированием белков рибосомальных субъединиц цАМФ-зависимой фосфокиназой.

Стимуляция тироцитов цАМФ приводит к агрегации рибосом и формированию полисомальных комплексов, что является дополнительным свидетельством в пользу цАМФ-опосредованных эффектов ТТГ на белок-синтетические процессы в тиреоидных клетках. Отсутствие зависимости этого явления от ингибирующего действия актиномицина А указывает на интактность процессов формирования матричной РНК. При некоторых условиях, цАМФ может оказывать

прямое стимулирующее действие на полисомальную трансляцию мРНК, однако применяемые при этом дозы циклического нуклеотида значительно превосходят физиологические. Длительная стимуляция паренхиматозных клеток щитовидной железы вызывает развитие гиперпластических изменений.

Синтез тиреоглобулина подробно описывается далее в связи с продукцией йодсодержащих гормонов.

Обмен липидов

Наиболее характерными липидами клеток щитовидной железы являются фосфолипиды, фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин и фосфоинозитиды, а также водорастворимые моноэфиры фосфорилхолин и фосфорилэтаноламин и диэфиры глицеролфосфорилхолин и глицеролфосфорилэтаноламин. При этом фракция фосфоинозитидов является превалирующей. ТТГ вызывает увеличение включения меченного ^{32}P в состав липидов, что особенно отражается на фракциях фосфатидилинозитола и фосфатидных кислот. Изменения обмена липидов в тироцитах развиваются в течение 10 минут с момента стимуляции ТТГ и развиваются параллельно увеличению потребления кислорода митохондриями.

ТТГ стимулирует также липогенез и включение инозитола в фосфоинозитиды, в том числе в лишенной глюкозы среде инкубации. Добавление стабильной эмульсии свободных жирных кислот в низкой концентрации к срезам щитовидной железы вызывает усиление процессов липогенеза и потребления кислорода, а также потенцирует действие ТТГ на эти процессы.

Так как ранняя фаза действия ТТГ сопровождается также формированием капель в коллоиде, что имеет в своей основе усиление процессов экзоцитоза и, следовательно, требует возобновления структуры липидного матрикса, то не исключается вторичная активация процессов синтеза липидов в возбужденной щитовидной железе.

Простагландины - производные эйкозаполиеновых кислот, возможно, также вовлечены в регуляцию функциональной активности щитовидной железы. Так, в условиях *in vitro* PGE_1 вызывает активацию процессов органификации йодида, метаболизм углеводов, резорбцию коллоида и секрецию тиреоидных гормонов, что сопровождается повышением внутриклеточного уровня цАМФ. ТТГ, в свою очередь, повышает образование PGE_1 в тироцитах. Известен также факт ослабления или даже полного угнетения ответа тироцитов на действие ТТГ на фоне применения полифлоретина - ингибитора синтеза простагландинов.

Транспорт электролитов и обмен веществ

Обмен электролитов в клетках щитовидной железы сравнительно мало изучен. Установлено, что в ткани интактной железы содержится приблизительно 223 г воды, 111 ммоль неорганического натрия и 60 ммоль калия. Ионы натрия формируют медленно обменивающийся пул

(с периодом полуробота около 24 часов). Предполагается, что значительная часть ионов Na содержится в интрафолликулярном коллоиде в связанном (ионными связями или так называемыми «солевыми» мостиками) с тиреоглобулином виде. Введение животному ТТГ в дозе 0,5 мЕд активировало натриевые токи через потенциалзависимые каналы в течение 15 минут, что может быть объяснено как стимулирующим действием ТТГ на процессы транспорта йодид-ионов, сопряженные с активностью Na^+/K^+ -АТФазы, так и изменением промежуточного обмена веществ в тироците и сопровождающим его увеличением натриевого тока.

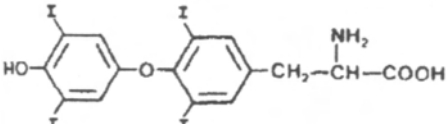
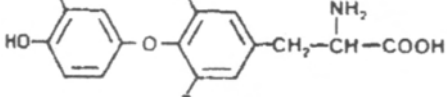
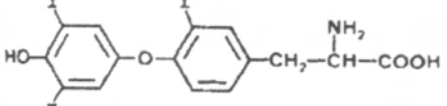
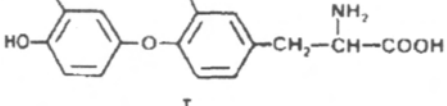
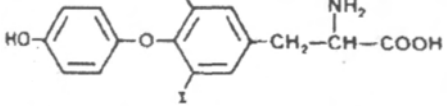
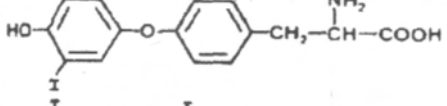
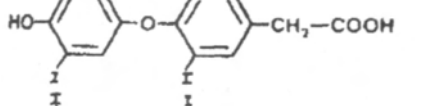
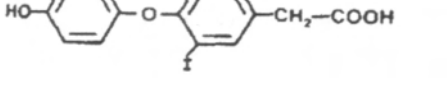
Трансмембранная разность потенциалов в невозбужденном тироците (потенциал покоя) составляет порядка -50 мВ. Действие ТТГ вызывает быструю деполяризацию клеточной мембраны и снижение электрического сопротивления клеток щитовидной железы, что, возможно, сопровождается повышением трансмембранных ионных токов. Длительная (хроническая) стимуляция ТТГ также вызывает снижение поляризации клеточной мембраны и проводимости.

Активность связанной с митохондриальной мембраной оубаинчувствительной АТФазы находится в зависимости от хронической стимуляции тироцитов ТТГ, что возможно является следствием гипертрофии и гиперплазии железистой ткани. Однако указаний на прямое действие ТТГ на этот фермент в настоящее время не имеется.

Тиреоидные гормоны обладают значительным отличием в сравнении с другими низкомолекулярными регуляторами, используемыми эндокринной системой. Их уникальность состоит в том, что будучи по своей природе органическими соединениями - производными аминокислоты тирозина, они содержат в своей структуре неорганический йод (59-65% по массе), что делает их единственными природными биологически активными йодсодержащими веществами.

Тиреоидные гормоны или йодтиронины, главными из которых являются 3,5,3',5'-тетрайодтиронин (T_4) или тироксин и 3,5,3'-трийодтиронин (T_3) или трийодтиронин. Хотя тироциты образуют и секретируют в кровь, главным образом, тироксин, но он, как полагают, обладает меньшей гормональной активностью по сравнению с трийодтиронином. T_3 в небольших количествах также секретируется в кровь тироцитами щитовидной железы, но основное его количество образуется непосредственно в клетках периферических тканей из T_4 , который по этой причине часто называют прогормоном. Из T_4 образуется также 3,3',5'-трийодтиронин или реверсивный T_3 (rT_3), не обладающий существенной гормональной активностью. Таким образом, говоря об образовании и секреции тиреоидных гормонов, необходимо рассмотреть эти процессы не только в самой щитовидной железе, но и отдельно образование в тканях T_3 и rT_3 . Структуры и биологическая активность этих веществ показаны в табл. 2.1.

Табл. 2.1. Химическое строение и сравнительная биологическая активность тиреоидных гормонов и их производных.

Структурная формула	Название соединения и его обозначение	Био-активность
	3,5,3',5'-L-тетрайод-тиронин (L-тироксин, T ₄)	100
	3,5,3'-L-трийодтиронин (T ₃)	300-800
	3,3',5'-L-трийодтиронин (реверсивный T ₃ , pT ₃)	<1
	D,L-3,3'-дийодтиронин (3,3'-T ₂)	<1-3
	D,L-3,5-дийодтиронин (3,5-T ₂)	7-11
	D,L-3',5'-дийодтиронин (3'5'-T ₂)	0
	L-3,5,3',5'-тетрайодтироуксусная кислота (тетрак)	?10-50
	L-3,5,3'-трийодтироуксусная кислота (триак)	?25-35

Биологическая активность тирокина (по влиянию на потребление кислорода митохондриями) принята за 100%, активность других соединений показана относительно тирокина.

2.2 Синтез и секреция тиреоидных гормонов

Последовательность процессов синтеза тиреоидных гормонов можно упрощенно представить следующим образом:

1. Захват и накопление йода в тироцитах щитовидной железы.
2. Окисление йодида и включение йода в фенольное кольцо тирозильного остатка аминокислоты тирозина, в составе глобулина (тиреоглобулина).
3. Соединение (конъюгация) двух йодированных молекул тирозина с образованием либо T_4 , либо T_3 .
4. Протеолиз тиреоглобулина с высвобождением свободных йодтиронинов и йодтирозинов.
6. Дейодирование йодтирозинов в тироцитах с сохранением и повторным использованием высвобожденного йодида.
6. Дейодирование (при некоторых обстоятельствах) T_4 с образованием T_3 в самой щитовидной железе под действием $5'$ -дейодиназы.

Захват и накопление йода щитовидной железой.

Йод активно транспортируется в тироциты щитовидной железы против его электрохимического и концентрационного градиентов (см. рис. 2.1). Этот транспорт осуществляется "йодным насосом" и получил название "ловушки йода". Разность потенциалов между внутренней и наружной поверхностями тироцитов, составляет в покое около -50 мВ. Йод перекачивается в тироцит против названных градиентов насосом из интерстициального пространства, куда он поступает путем диффузии из крови. Специфический переносчик йода пока точно не идентифицирован, но, по-видимому, активный перенос его связан с функционированием Na^+/K^+ -АТФазы (Na^+/I^- симпорт) и осуществляется с затратой метаболической энергии. Благодаря активному перекачиванию йодида из крови в щитовидную железу, концентрация в ней свободного йода поддерживается в 30-40 раз более высокой чем в плазме крови. Анионы тиоцианат (CNS^-), перхлорат ($HClO_4^-$), и пертехнетат конкурентно ингибируют транспорт йода в щитовидную железу. Из тироцита йод по градиенту концентрации диффундирует в коллоид, где под действием фермента тиреопероксидазы он окисляется и включается в бензольное кольцо тирозина в третьем положении. Тиреопероксидаза вместе с перекисью водорода являются акцепторами электронов в реакции окисления йода.



Рис. 2.1. Предполагаемая модель транспорта йодид-ионов через базальную мембрану тироцита. Компоненты транспортной системы показаны **жирным** шрифтом, а ингибиторы отдельных этапов - *курсивом*. Tr - белок-транспортёр (Na⁺/I⁻ симпортер), R - рецептор ТТГ, Gs - субъединица ГТФ-связанного G-белка, AC - аденилатциклаза. (Адаптировано из W.J. Lodure «Le système de transport actif», 1992).

Окисление и включение йода в тирозильное кольцо тиреоглобулина

Йодирование тиреоглобулина происходит на поверхности раздела клетка-коллоид, примыкающего к апикальной мембране. Внутри тироцита йодид быстро окисляется под действием перекиси водорода при участии ассоциированного на апикальной поверхности тироцита с его мембраной фермента тиреопероксидазы. Йод, диффундирующий во внутреннее пространство фолликула, превращается в активные формы I⁻ или HOI и далее без участия ферментов включается в третье, а затем в пятое положение бензольного кольца тирозина. Перекись водорода, необходимая для окисления йодида, вероятно образуется оксидазой дегидроникотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ⁺) в присутствии ионов кальция. Эта реакция стимулируется под действием тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ).

Тирозин превращается в 3-монойодтирозин (МИТ), а затем в 3,5-дийодтирозин (ДИТ), которые как и их предшественник тирозин, продолжают оставаться связанными с тиреоглобулином. Описанная последовательность процессов в тироците схематически представлена на рис. 2.2.

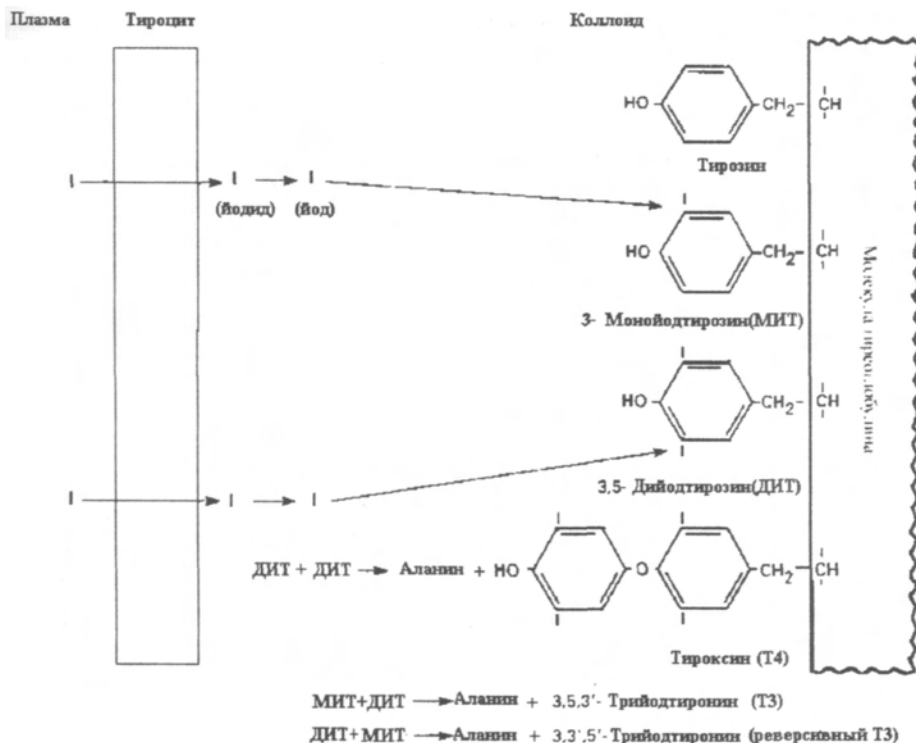


Рис. 2.2. Схематическое представление процессов образования и накопления гормонов в тироцитах и фолликулах щитовидной железы.

Тиреопероксидаза представляет собой гликозилированный мембраносвязанный гемопротеиновый фермент, с молекулярной массой около 102.000 Да, содержит в своей структуре приблизительно 10% (от общей массы) углеводных остатков. Изоэлектрическая точка рI 5,75. В качестве гема в структуру молекулы включен протопорфирин IX, содержащий атом железа. Изменение его валентности играет, по-видимому, важную роль в передаче электрона при образовании реакционно активных форм йода - I^+ и HOI . Пероксидаза щитовидной железы, играющая ключевую роль в синтезе тиреоидных гормонов, тесно связана, если не идентична, с тиреоидным антигеном, против которого в организме при нарушении иммунного контроля вырабатываются аутоантитела. В частности, они обнаруживаются у многих больных аутоиммунными тиреоидитами. Нарушение структуры тиреопероксидазы, имеющее место при некоторых формах врожденного гипотиреозидизма, может сопровождаться снижением скорости органификации йодида и сопряженным снижением скорости образования гормонов щитовидной железы. Тиреопероксидаза синтезируется в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме и затем, в упакованном в экзоцитозные пузырьки виде, накапливается в

апикальной части тироцитов. Ее синтез стимулируется действием тиреотропного гормона.

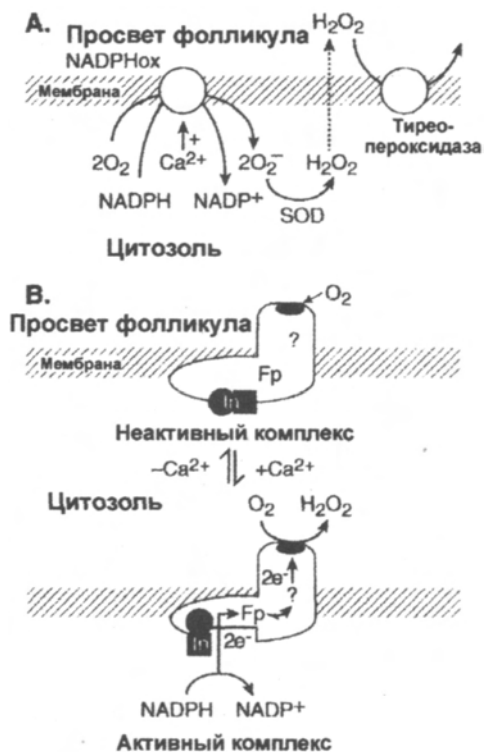


Рис. 2.3. Модель образования перекиси водорода в реакции, катализируемой тиреопероксидазой. Показаны два различных возможных механизма. (А). На апикальной мембране тироцита НАДФН-зависимая оксидаза взаимодействует с НАДФН, ионами кальция и O_2 , вызывая высвобождение супероксид-аниона O_2^- в цитозоль. Затем в реакции, катализируемой супероксиддисмутазой (СОД), супероксид-анион присоединяет два протона с образованием H_2O_2 . Перекись водорода затем пересекает апикальную мембрану тироцита и становится доступной тиреопероксидазе в просвете фолликула. (Nakamura Y. et al., Biochemistry 1991; 30: 4880). Согласно модели (В) НАДФН-зависимая оксидаза, связанная с апикальной мембраной, представляет собой комплексный флавопротеин, который активируется в присутствии ионов кальция (при присоединении последнего к неактивному белку или аутоингибирующему домену). Активация сопровождается окислением НАДФН на цитозольной стороне мембраны, сопряженным переносом электронов на люминальную сторону мембраны к конечному акцептору - кислороду. В результате происходит генерация перекиси водорода сразу в просвете фолликула. (Deme D., Biochemical Journal 1994; 301: 75).

Тиреоглобулин и образование T_4 и T_3 .

Тиреоглобулин является ключевым белком щитовидной железы и служит как матрица для синтеза тиреоидных гормонов, а также для их внутрижелезистого депонирования и дозированного высвобождения. По своей химической структуре тиреоглобулин представляет гликопротеин с молекулярной массой около 660.000 Да и коэффициентом седиментации 19S, состоящий из двух субъединиц. Содержит 10% углеводов в форме остатков маннозы и 0,1-1% йода от общей массы. Белок содержит 5.496 аминокислотных остатка, включая 134 тирозильных остатка. Только 18 из них в норме йодированы, а в состав тироксина обычно включается только 2-4 остатка из них. Таким образом, синтез T_4 является высокоэнергозатратным: для синтеза 2-4 молекул T_4 требуется синтезировать молекулу тиреоглобулина с молекулярным весом 660.000 Да. Около 75% молекулы тиреоглобулина представлены повторяющимися по структуре доменами, которые не являются его гормоногенными участками. Тиреоглобулин синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи тироцитов и экскретируется ими посредством экзоцитоза в виде гранул, содержащих также фермент пероксидазу.

К различным участкам полипептидной структуры тиреоглобулина могут образовываться антитела. Вероятно, при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, образующиеся антитела взаимодействуют с участками молекулы тиреоглобулина, используемыми для йодирования и образования T_4 и T_3 . Эти участки по своей структуре сходны со структурой фермента ацетилхолинэстеразы.

Антитела к тиреоглобулину одновременно взаимодействуют с компонентами соединительной ткани орбиты глаза, глазных мышц, ферментом ацетилхолинэстеразой. Возможно, что такая аутоиммунная реакция является причиной изменений со стороны тканей орбиты глаза при тиреотоксической офтальмопатии.

Тиреоглобулин, выделенный из опухолевых участков (фолликулов) щитовидной железы, имеет измененный состав и нарушенную структуру. Он содержит меньше остатков сиаловых кислот. В норме лишь следовые количества тиреоглобулина поступают в кровоток из щитовидной железы, и увеличение содержания тиреоглобулина в сыворотке крови является одним из критериев дифференциальной диагностики рака щитовидной железы.

Ген, кодирующий у человека синтез тиреоглобулина располагается в длинном плече 8-ой хромосомы (8q24) дистальнее с-трус онкогена и связан с генами карбоангидразы II и MOS-протоонкогеном. Транскрипция гена тиреоглобулина стимулируется под действием ТТГ и тормозится после гипопизэктомии или после введения T_3 .

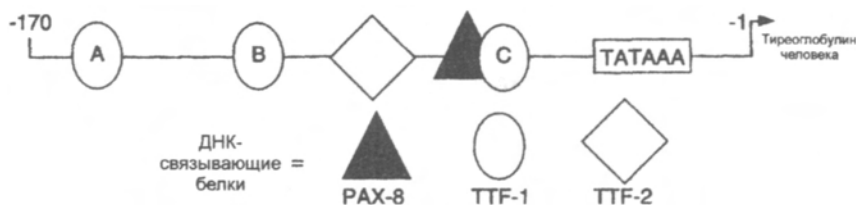


Рис. 2.4. Схема организации промотора гена, кодирующего синтез тиреоглобулина. Показаны места связывания транскрипционных факторов.

При участии пероксидазы в фолликулах осуществляется следующий этап - синтез T_4 и T_3 из йодированных тирозинов. Две молекулы дийодтирозинов вступают в окислительную реакцию конденсации. В ходе этой реакции отщепляется боковая цепочка дегидроаланина от молекулы дийодтирозина, образующей наружное кольцо. При этом образуется тетраiodтиронин - T_4 . Если конденсируются МИТ и ДИТ, образуется триiodтиронин - T_3 , если же конденсируются ДИТ и МИТ образуется, по-видимому, rT_3 . Существуют две точки зрения по динамике реакции конденсации. Одна из них постулирует, что йодтирозины конденсируются в йодтиронины будучи присоединенными к тиреоглобулину (внутримолекулярное соединение). Другая постулирует, что молекула дийодтирозина, которая образует наружное кольцо, сначала отщепляется от тиреоглобулина и затем вступает в реакцию конденсации (межмолекулярное соединение).

При нормальной функции щитовидной железы у взрослого человека процентное распределение йодированных соединений составляет: МИТ - 23%; ДИТ - 33%; T_4 - 35%; T_3 - 7% и rT_3 - следовые количества.

Некоторые наследственные формы зоба характеризуются тем, что в щитовидной железе образуется нормальное количество дийод- и моноiodтирозинов, но образование T_4 и T_3 при этом снижено. Причинами такого дефицита тиреоидных гормонов является нарушение реакции конденсации тирозинов в тиронины. Это могло бы быть связано с генетическими дефектами структуры фермента тиреопероксидазы, но тогда, поскольку этот же фермент обеспечивает йодирование тирозильных остатков тиреоглобулина, должны были бы быть нарушены процессы образования йодтирозинов. Поэтому нарушение образования T_4 и T_3 при нормальном уровне образования дийод- и моноiodтирозинов скорее может быть связано с генетическими дефектами структуры самого тиреоглобулина.

Действительно, при некоторых врожденных формах зобного гипотиреозидизма были обнаружены генетические дефекты синтеза тиреоглобулина, которые в свою очередь нарушали синтез T_4 . Нарушение структуры тиреоглобулина может также вести к ухудшению его йодирования и увеличению числа йодированных тирозильных остатков на молекулу белка. При этом уменьшается пропорция предшественников T_4 и T_3 - ДИТ и МИТ и как результат - снижение синтеза тиреоидных гормонов.

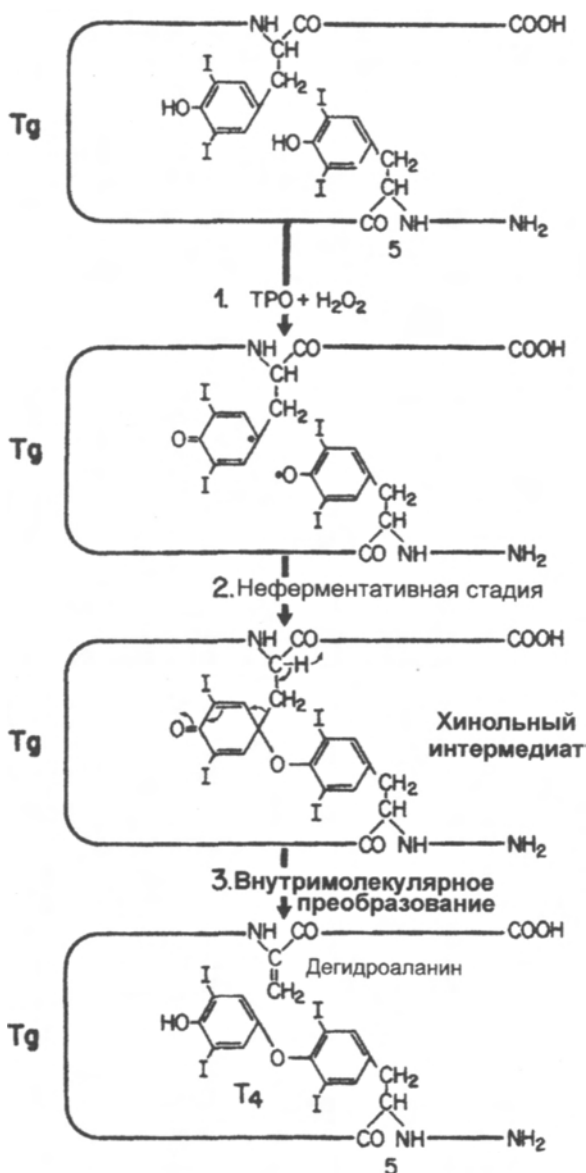


Рис. 2.5. Схема механизма внутримолекулярной реакции конденсации, приводящей к образованию тироксина. Показан 5-й тирозильный остаток тиреоглобулина, служащий одним из главных «гормоногенных» участков. (Werner and Ingbar's The Thyroid, 1996).

Поскольку реакции конденсации йодированных тирозильных остатков катализируются тиреопероксидазой, то ингибиторы активности этого фермента - пропилтиоурацил, метимазол и карбимазол при их введении в организм, например при гипертиреозидизме, блокируют синтез тиреоидных гормонов.

На степень йодирования тиреоглобулина влияет также поглощение йода тироцитами. При дефиците йода может уменьшаться степень йодирования тиреоглобулина, особенно если к тому же имеется нарушение структуры гена, кодирующего синтез этого белка.

Депонирование и секреция тиреоидных гормонов

Йодированный тиреоглобулин вместе с присоединенными к нему T_4 и T_3 накапливается в фолликуле в виде коллоида. Когда функция щитовидной железы активизируется, посредством мембранных микроворсинок (псевдоподий), тироциты пиноцитируют и эндоцитируют фолликулярный коллоид внутрь клетки. Коллоидные капли по микротрубочкам движутся в направлении основания тироцита, а навстречу им движутся лизосомы, которые при встрече сливаются с коллоидными каплями. Лизосомальные ферменты (протеазы, эндопептидазы, гликозидгидролазы, фосфатазы), синтезированные ранее в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме тироцитов, гидролизуют тиреоглобулин и высвобождают из него T_4 и T_3 , ДИТ и МИТ, фрагменты пептидов и аминокислоты.

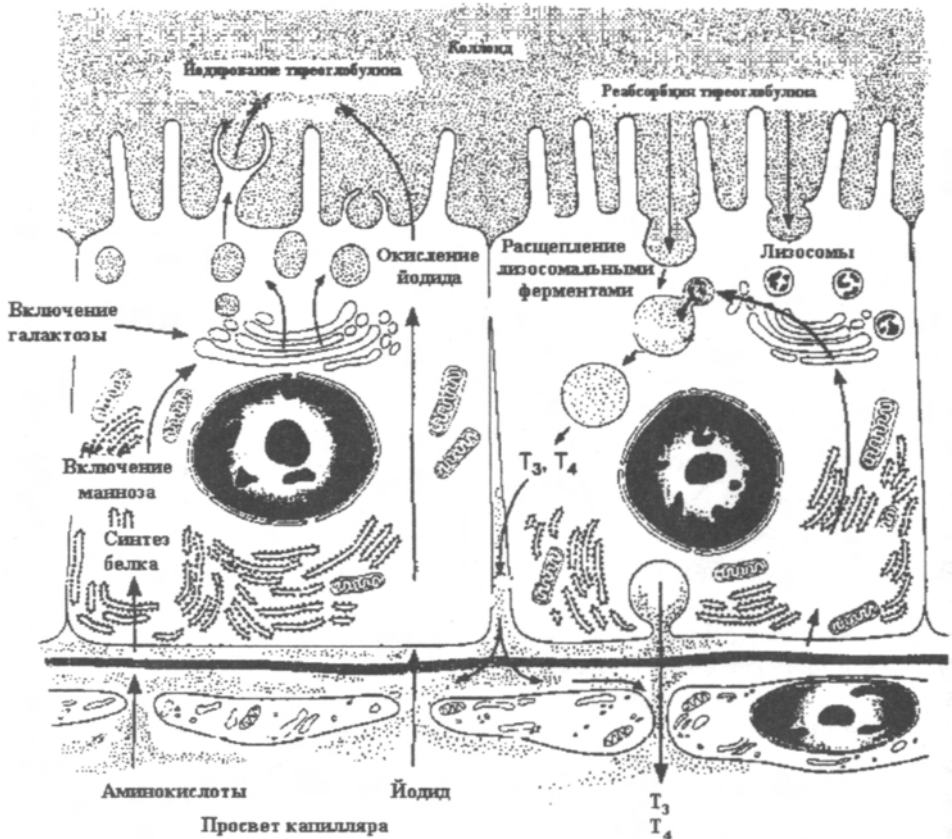


Рис. 2.6. Схематическое представление процессов образования и секреции тиреоидных гормонов.

Высвободившиеся гормоны диффундируют через базальную мембрану тироцита и поступают в кровеносные капилляры (рис. 2.6). Механизм выхода тиреоидных гормонов из щитовидной железы в кровь точно не известен, но известно, что он стимулируется ТТГ через активацию мембраносвязанного фермента аденилатциклазы. Протеолиз тиреоглобулина ингибируется избытком йодида и литием, при использовании соединений последнего для лечения некоторых заболеваний. Нет данных о том, что фрагменты тиреоглобулина могут реутилизироваться для его синтеза. Полагают, что высокий молекулярный вес, высокая значимость нормальной структуры этого белка для его функции налагает особые требования к синтезу, хранению и освобождению тиреоглобулина. Эти процессы легче контролировать при его синтезе из аминокислот, несмотря на высокие энергозатраты.

Остатки МИТ и ДИТ, не вступившие ранее в реакцию конденсации, под действием фермента дейодиназы дейодируются с выделением свободного йода в цитоплазму тироцита. Дейодиназа не действует на йодтиронины. Этот фермент обнаружен в митохондриях и микросомах тироцитов и является НАДФН зависимым флавопротеином. В отличие от дейодиназ периферических тканей, этот фермент не дейодирует T_4 и T_3 . Количество высвобождаемого из йодтирозинов йода, идущего на реутилизацию, почти в 2 раза превышает количество йода поставляемого для синтеза гормонов щитовидной железы "йодным насосом".

Тиреоглобулины, содержащие меньшее количество йода, более легко гидролизуются в сравнении с высокойодированными тиреоглобулинами. Эта особенность гидролиза может лежать в основе приспособительной реакции более быстрого повторного использования йода в случаях, когда его поступление в организм ограничено и степень йодирования тиреоглобулина понижена.

При врожденном отсутствии фермента дейодиназы в щитовидной железе, йодтирозины обнаруживаются в моче, а в организме могут иметь место симптомы йодного дефицита. В норме очень небольшое количество интактного тиреоглобулина теряется фолликулом во внеклеточную среду. Его появление в крови может иметь место только при опухолях щитовидной железы, но и при подострых тиреоидитах, гипертиреозе, увеличении железы под действием ТТГ.

В щитовидной железе содержится также фермент 5'-дейодиназа, которая превращает T_4 в T_3 в периферических тканях. Активность этого фермента возрастает при йодном дефиците, что способствует увеличению образования в таких условиях большего количества гормона с более высокой метаболической активностью.

Щитовидная железа секретирует в кровь около 80 мкг (103 нмоль) T_4 , 4 мкг (7 нмоль) T_3 и 2 мкг (3,5 нмоль) rT_3 в день.

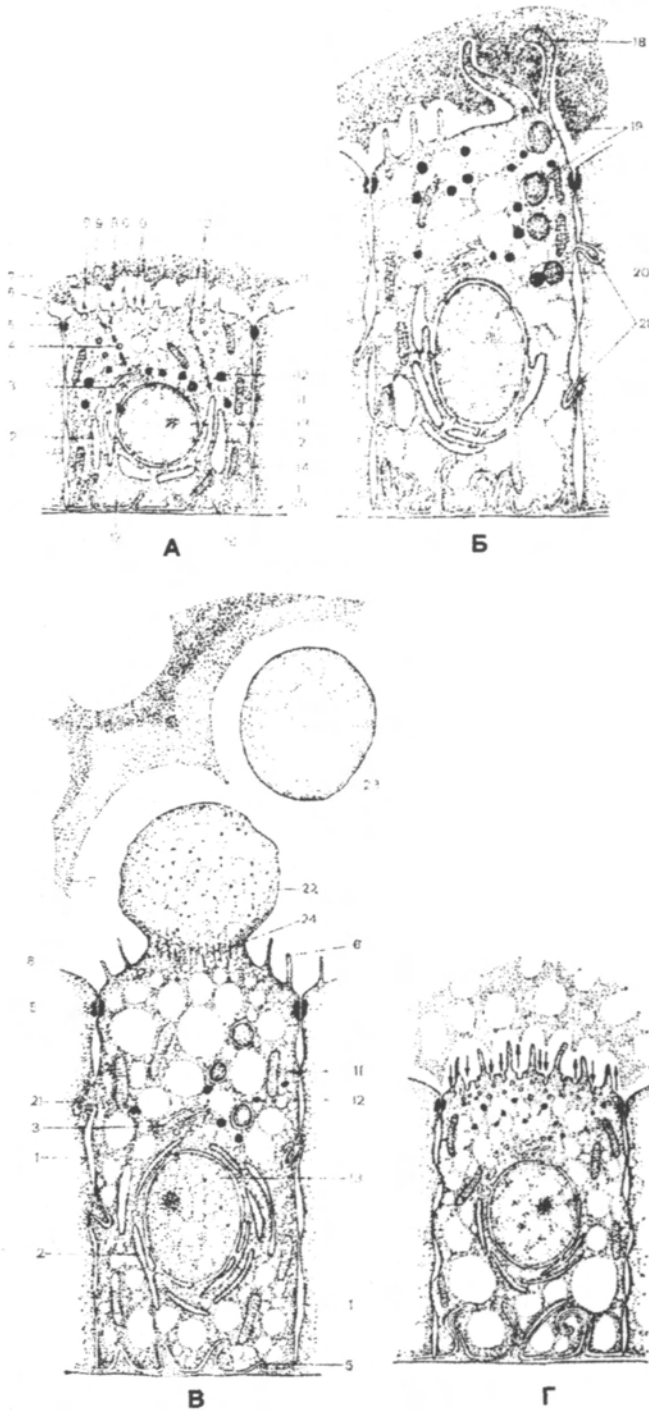


Рис. 2.7. Схематическое представление секреторного цикла в тироцитах. А - в невозбужденной щитовидной железе; Б - в начальной стадии острого возбуждения; В - образование и отделение апикальных выпячиваний, ослабление и прекращение фагоцитоза интралюминального коллоида; Г -

в периоде затухающего возбуждения. Обозначения: 1 - межклеточная щель; 2 - шероховатый эндоплазматический ретикулум; 3 - пластинчатый комплекс (Гольджи); 4 - формирование секреторных пузырьков (содержащих нейодированный тиреоглобулин) и их движение к апикальному краю тироцита; 5 - замыкающая пластинка (zonula occludens); 6 - микроворсинки; 7 - интрафолликулярный (интралюминальный) коллоид; 8 - экзоцитоз синтезированного тиреоглобулина; 9 - поглощение йодида и секреция его в просвет фолликула; 10 - эндоцитоз и смещение пиноцитированных пузырьков в базальную часть тироцита; 11 - митохондрии; 12 - лизосомы; 13 - ядро; 14 - десмосомы; 15 - базальная клеточная мембрана (плазмолемма) и ее складки (увеличиваются и усложняются во время повышения функциональной активности тироцитов); 16 - секреция реабсорбированных продуктов в межклеточное пространство и ток крови; 17 - поглощение тироцитом исходных субстратов синтеза; 18 - псевдоподия, захватывающая фрагмент интралюминального коллоида (в основании псевдоподии находятся сократительные микротубулы); 19 - капли внутриклеточного коллоида, смещающиеся из апикальной части тироцита в его базальную часть; 20 - слияние капли внутриклеточного коллоида с лизосомой; 21 - межклеточные интегритации; 22 - апикальное выпячивание цитоплазмы; 23 - отщуровывание выпячивания; 24 - сократительные микротубулы выпячивания.

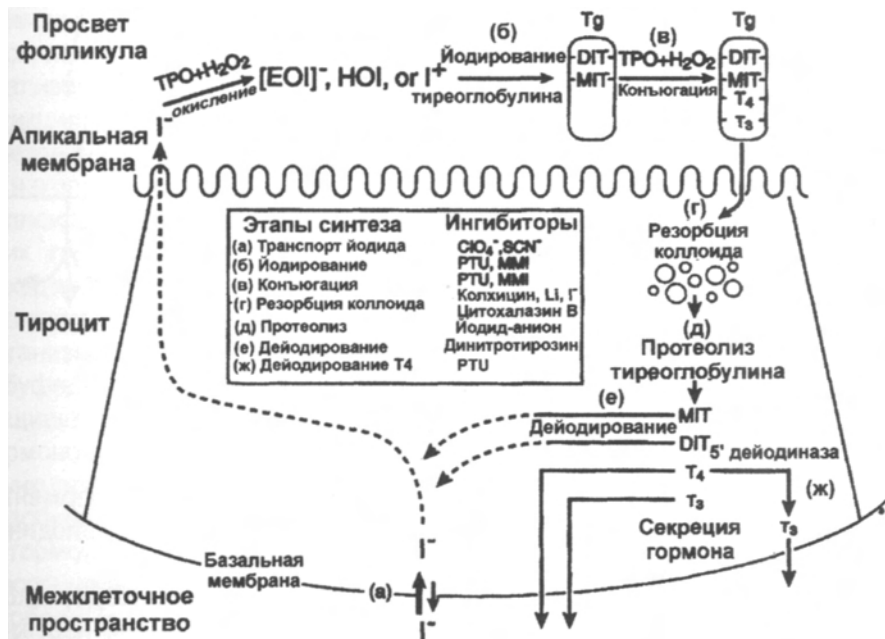
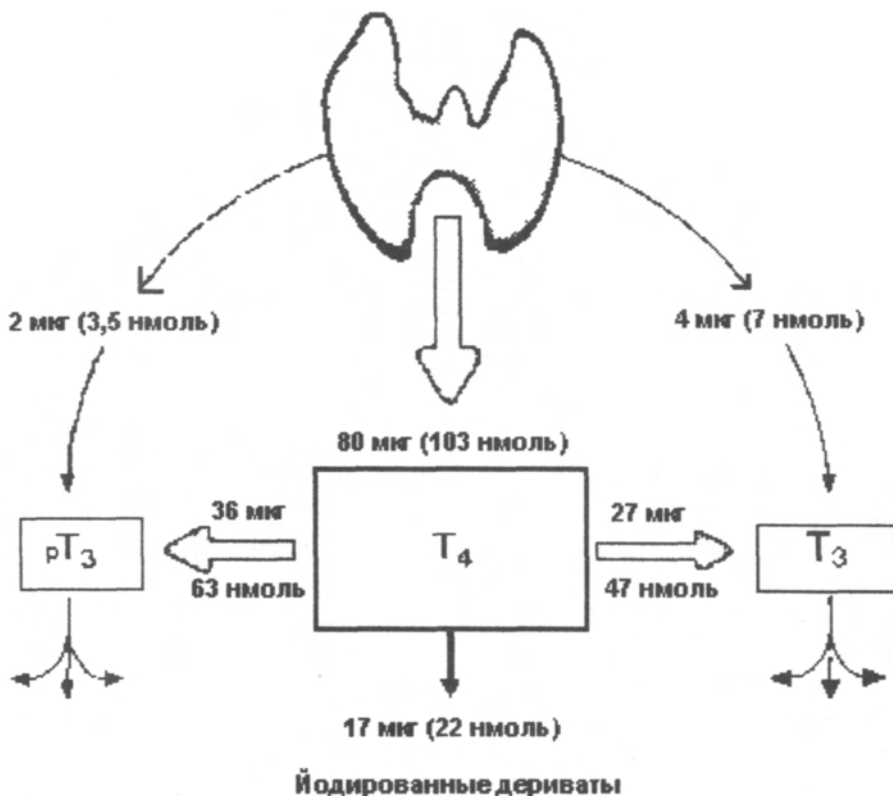


Рис. 2.8. Обобщающая схема главных этапов биосинтеза и высвобождения тиреоидных гормонов. Отмечены также наиболее важные ингибиторы отдельных этапов. (Werner and Ingbar's The Thyroid, 1996). PTU - пропилтиоурацил, MMI - метимазол, EOI - йодид, связанный с белком, DIT - дийодтирозин, MIT - моноидтирозин.

Взаимопревращения и транспорт тиреоидных гормонов

Из 80 мкг образованного в щитовидной железе T_4 только около 17 мкг, выполнив свою физиологическую роль подвергаются разрушению, а из 63 мкг непосредственно в тканях образуются T_3 (27 мкг) и rT_3 (36 мкг), что показано на рис. 2.9.



Образование T_3 и rT_3 осуществляется при участии ферментов дейодиназ. Выделено и идентифицировано несколько типов дейодиназ, играющих ключевую роль в образовании T_3 и rT_3 .

Дейодиназа I типа (5'-ДI) - это селеноцистеинсодержащий фермент белковой природы, дейодирующий главным образом наружное кольцо T_4 (5'-дейодирование) и превращающий при этом T_4 в 3,5,3'-трийодтиронин.

Дейодиназа II типа (5'-ДII) - дейодирует главным образом внутреннее кольцо T_4 (5'-дейодирование) и превращает T_4 в 3,3',5'-трийодтиронин. Определяет уровень метаболически инертного rT_3 . Кроме того этот фермент может дейодировать T_4 и поддерживать внутриклеточный уровень T_3 в центральной нервной системе и других тканях.

Дейодиназа III типа (5-ДIII) - дейодирует внутреннее бензольное кольцо тиреоидных гормонов, что является ключевым путем их

метаболизма и инактивации метаболитов. От нее зависит скорость разрушения тиреоидных гормонов и их инактивации (более подробно о дейодиназных путях метаболизма тиреоидных гормонов см. главу 3.).

Хотя тиреоидные гормоны экскретируются тироцитами щитовидной железы в кровь в свободном состоянии, но T_4 и T_3 вступают во взаимодействие с различными белками плазмы крови и связавшись с ними транспортируются к тканям. В норме содержание в плазме крови T_4 составляет около 8 мкг/л (103 нмоль/л), а T_3 около 0,15 мкг/л (2,3 нмоль/л). Из этого общего количества только около 0,04% T_4 и 0,4% T_3 находятся в крови в свободном, несвязанном с белками состоянии.

Согласно теории действия свободных гормонов, тиреоидные гормоны проявляют свои физиологические эффекты, лишь находясь в свободном состоянии и действуя на клетки через специфические гормон-связывающие рецепторы. Сами транспортные белки не имеют существенного значения для активности гормонов. Потребность тканей в гормонах различна и зависит от многих факторов. Транспортным белкам плазмы крови, которые обладают способностью связывать гормоны щитовидной железы, может быть приписано выполнение нескольких функций, обеспечивающих оптимальные условия для реализации физиологических эффектов тиреоидных гормонов. К этим функциям относятся:

- резервная или депонирующая; которая заключается в том, что наряду с накоплением и хранением гормонов щитовидной железой в ее коллоиде, тироксинсвязывающие белки создают внежелезистое депо этих гормонов. То, что тиреоидные гормоны в кровеносном русле находятся в составе комплексов белок-гормон имеет решающее значение в предотвращении постоянного быстрого выведения их из организма через почки, как низкомолекулярных соединений.
- буферная; которая проявляется тем, что связывая гормоны, белки защищают ткани от избыточного, неконтролируемого поступления в них гормонов. Ткани самостоятельно в соответствии со своими функциональными потребностями захватывают гормон из общего возобновляемого депо.
- гормон-освобождающая функция; обеспечивает за счет быстрой диссоциации комплекса белок-гормон выделение из него количества свободных гормонов, соответствующего потребностям клеток и тканей, а затем восстановление пула свободных гормонов.

Гормон-белковое взаимодействие носит обратимый характер. Особое значение для поддержания гомеостаза тиреоидных гормонов в организме имеет резервная или депонирующая функция белков, которая обеспечивает возможность постоянной доставки гормонов ко всем тканям в зависимости от их потребности. Резервная функция может быть охарактеризована величиной отношения общей концентрации T_4 (~100 нМ) к средней концентрации свободного T_4 (~30 пМ) в сыворотке крови. Нетрудно подсчитать, что она равна ~3300. По влиянию на величину этого отношения можно установить какой из

тироксинсвязывающих белков имеет наибольшее значение в качестве депо T_4 .

Тироксинсвязывающие транспортные белки плазмы крови

Представлены тироксинсвязывающим глобулином (ТСГл), тироксинсвязывающим преальбумином (ТСПА), альбумином, семейством апопротеинов, среди которых наибольшее значение имеет АпоА-1, и группой иммуноглобулинов, среди которых наиболее важен IgM. Основные сведения об этих белках приведены в табл. 2.2 и 2.3.

Табл. 2.2. Важнейшие белки, связывающие и транспортирующие тиреоидные гормоны в плазме крови человека.

Название транспортного белка	Концентрация в плазме мг/л	Mr, кДа	$K \cdot 10^{-5}, M^{-1}$	
			для T_4	для T_3
ТСГл	15	54	100.000	5.000
ТСПА	250	53	700	100
Альбумин	42.000	66	5*	1*
АпоА-1	1.500	28	750	~7
АпоА-II	350	17,5	~10	—
АпоА-IV	18	46	~10	—
АпоВ-100	1.000	550	25	—
АпоС-I	50	6,6	~10	—
АпоС-II	40	8,8	~10	—
АпоС-II	130	8,8	~10	—
АпоЕ	45	34	~10	—
IgE	2.100	160	14	—
IgG	12.500	150	20	—
IgM	1.250	950	1.100	70

* Равновесные параметры для первого центра связывания.

Жирным шрифтом выделены транспортные белки, на долю которых приходится более 99% связанных тиреоидных гормонов.

Табл. 2.3. Характеристики концентрации и распределения гормонов в тироксинсвязывающих белках в плазме крови.

	ТСГл	ТСПА	Альбумин
концентрация в плазме крови	15 мг/л	250 мг/л	42.000 мг/л
связанный T_4 , %	0,28 мкмоль/л	3,6 мкмоль/л	640 мкмоль/л
связанный T_3 , %	68	11	20
	80	9	11

ТСГл в норме является минорным компонентом сыворотки крови и представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 54 кДа, содержащий от 15 до 21% углеводных остатков по массе. Апопротеиновая часть молекулы состоит из 395 аминокислотных

остатков (44180 Да от общей массы) и по своей аминокислотной последовательности близка к тем, которые имеют место у белков семейства сериновых антипротеаз: α_1 -антихимотрипсина (58% гомологии), α_1 -антитрипсина (53% гомологии) и антитромбина III (27%), однако, ТСГл не обладает антипротеазными свойствами. В структуре ТСГл установлено 6 потенциальных мест гликозилирования в положениях 16, 79, 145, 175, 233 и 391, четыре из которых содержат олигосахаридные цепи, присоединенные N-гликозидными связями к остаткам аспарагина. В нормальных условиях в составе молекулы может быть 10 остатков сиаловой кислоты. Олигосахаридные цепи и остатки сиаловых кислот определяют микрогетерогенность пула ТСГл в крови и в значительной степени влияют на период полужизни белка. Так, например, установлено, что ТСГл, лишенный в своей структуре сиаловых кислот, имеет очень высокую скорость клиренса за счет быстрого поглощения гепатоцитами, поверхностные рецепторы которых способны связывать многие асиалогликопротеины. При гиперэстрогемии, вызванной беременностью или гормональной терапией, содержание остатков сиаловой кислоты в молекуле ТСГл возрастает, что уменьшает скорость его метаболического клиренса на 15% и ведет к повышению уровня ТСГл и общего уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови.

Ген, кодирующий синтез ТСГл, представлен единственной копией из приблизительно 8 тыс пар оснований и располагается в средней части длинного плеча X-хромосомы между полосами 11q и 23q. Кодирующая область гена состоит из 1245 пар оснований, представленных 4 экзонами, 5-й экзон является нетранскрибируемым. Установленные на сегодня последовательности нуклеотидов гена ТСГл содержат участки, чувствительные к действию тиреоидных гормонов и эстрогенов, что может быть интерпретировано как наличие прямого регуляторного механизма, индуцирующего синтез транспортного белка.

Третичная структура ТСГл организована в форме двух близких по пространственной организации доменов, содержащих примерно одинаковое число α -спиралей и β -структур (см. рис. 2.10).

Каждая молекула этого белка имеет одно место для связывания T_3 или T_4 . Взаимодействие ТСГл с обоими тиреоидными гормонами является обратимым, а период полужизни комплексов ТСГл- T_4 составляет 39 с и ТСГл- T_3 - 4 с. ТСГл синтезируется в печени, его концентрация в сыворотке крови в норме составляет 15-30 мг/л или 280-560 нмоль/л. Время полужизни в циркуляторном русле составляет 5 дней.

Повышение уровня ТСГл в крови наблюдается при ряде заболеваний печени (например, при остром вирусном гепатите, хроническом активном гепатите, первичном циррозе, гепатоклеточной карциноме). Так как в состав молекулы тироксинсвязывающего глобулина входят остатки углеводов, то он быстро захватывается из кровотока рецепторами на поверхности гепатоцитов, поэтому при заболеваниях печени скорость его разрушения может уменьшаться из-

за уменьшения скорости захвата из крови, и он может накапливаться в кровотоке. Уровень ТСГл изменяется при гипо- и гипертиреозе; почти вдвое возрастает при беременности, при этом в составе ТСГл нарастает содержание его фракции ТСГл-1 с 1% до 8% к концу беременности.

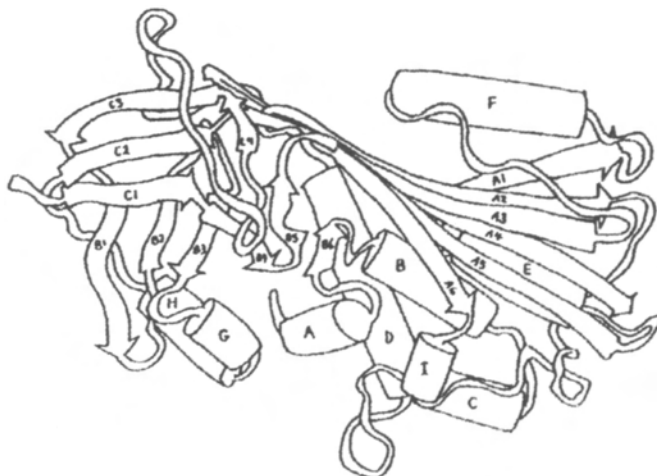


Рис. 2.10. Модель пространственной организации тироксинсвязывающего глобулина, созданная на основе анализа кристаллической структуры его гомолога - α_1 -антитрипсина. β -Структуры обозначены А1-6, В1-3 и С1-3.

Не исключено, что ТСГл или, возможно, ТСГл-1 могут выполнять функцию переноса T_4 через плаценту на ранних этапах эмбриогенеза пока собственные гормоны плода еще не вырабатываются или их недостаточно. ТСГл связывает 67-70% T_4 циркулирующего в крови и около 80% T_3 . Будучи полностью насыщенным ТСГл может транспортировать около 20мкг T_4 в 100 мл крови.

Врожденная, сцепленная с X-хромосомой, недостаточность ТСГл, встречается с частотой 1 на 2500 родившихся. Врожденное повышение ТСГл встречается редко и сопровождается повышенными концентрациями общих T_4 и T_3 , нормальными уровнями свободных гормонов и ТТГ.

Салицилаты, фенитон, фенилбутазон, диазепам, фуросемид могут связываться с ТСГл и ингибировать связывание с ним T_4 и T_3 . Способностью связываться с ТСГл обладают свободные жирные кислоты. Поэтому, гепарин, активирующий липопротеин липазу, под действием которой высвобождаются свободные жирные кислоты, повышает уровень свободных тиреоидных гормонов. Андрогенные стероиды и глюкокортикоиды понижают уровень ТСГл.

Отличительной особенностью ТСГл является то, что он не только транспортирует тиреоидные гормоны в сыворотке крови, но и может выполнять функцию переносчика гормона через клеточную мембрану. В

основе механизма такого переноса, по-видимому, лежит интернализация тройного комплекса T_4 - ТСГл - рецептор ТСГл.

ТСПА - тироксинсвязывающий преальбумин (транстиреин) - является негликозилированным, массой 55 кДа тетрамером идентичных субъединиц, каждая из которых является глобулярным полипептидом, состоящим из 127 аминокислотных остатков. Время полужизни комплекса ТСПА - T_4 составляет 7,4 с, а с T_3 - 1 с. Образование этих комплексов ингибируется ацетилсалициловой кислотой и салицилатами.

Образуется ТСПА в основном в печени, паутинном сплетении мозга, ЦНС, время его полужизни составляет около 2 суток. Концентрация его в сыворотке составляет 120-240 мг/л или 2250-4300 нмоль/л и изменяется при заболеваниях островкового аппарата поджелудочной железы, амилоидной полинейропатии и другой соматической патологии. Длительное повышение в сыворотке крови уровня фактора некроза опухолей, не достигающее пирогенного или аноректического действия, вызывает понижение связывания T_4 с ТСПА и повышение содержания свободного T_4 .

Комплекс ТСПА-гормон может проникать через плазматическую мембрану в клетки мишени. Предполагается, что его относительно высокая концентрация в спинномозговой жидкости может способствовать доставке тиреоидных гормонов в мозг. Глиальные клетки имеют специальные рецепторы транстиреина, что может способствовать захвату T_4 из комплекса ТСПА - гормон в эти клетки. Наибольшее количество T_4 и T_3 мозг получает через капилляры кровеносной системы и, возможно, что поступление гормонов через паутинное сплетение может обеспечивать более избирательную их доставку в мозг. Предполагается, что транспорт T_4 в клетку может осуществляться в связанном с ТСПА виде после взаимодействия последнего с рецепторами плазматической мембраны и интернализации образовавшегося комплекса.

ТСПА играет важную роль в срочной доставке гормонов в ткани, т.к. его сродство к тиреоидным гормонам низкое, и комплекс белок-переносчик быстро и легко диссоциирует. Скорость образования преальбумина в 50 раз выше, чем тироксинсвязывающего глобулина, но в 25 раз ниже, чем альбумина. Скорость его синтеза уменьшается при соматических заболеваниях и недостаточном питании, а пониженный уровень ТСПА в сыворотке крови является индикатором недостаточности белкового питания. ТСПА связывает около 10% T_4 циркулирующего в крови и около 9% - T_3 .

Альбумин синтезируется печенью и секретируется в кровотоки, его концентрация в сыворотке в норме составляет около 42 г/л, время полужизни в циркуляторном русле - 13 суток. Известно, что альбумин связывает многие вещества, осуществляя для них транспортные функции. Поэтому связывание альбумином тиреоидных гормонов ингибируется, в частности, жирными кислотами и другими органическими анионами, которые могут транспортироваться этим

белком. Предполагается, что альбумин может способствовать, за счет связывания со своими рецепторами на гепатоцитах, более усиленному поглощению тиреоидных гормонов печенью. Связывает около 15-20% T_4 , циркулирующего в крови и возможно 11% или более - T_3 . В структуре альбумина установлено наличие 1 высокоаффинного центра связывания тиреоидных гормонов и 5 - с меньшей аффинностью. Комплекс альбумин-тиреоидные гормоны легко диссоциирует и поэтому является важным источником свободных гормонов для тканей. Связывание альбумина с тиреоидными гормонами уменьшается в присутствии жирных кислот, анионов (Cl^-), триптофана.

Развивающаяся при циррозах печени, нефрозах, гипоальбуминемия приводит к понижению общего уровня тиреоидных гормонов, но уровень свободных гормонов при этом не понижается. В случаях некоторых видов врожденных семейных дисальбуминемий до 25% альбумина может быть представлено формой, обладающей повышенным сродством к T_4 . Такие заболевания сопровождаются повышенным уровнем общего T_4 (гипертироксинемией), но нормальным уровнем свободного T_4 .

Апопротеины являются тироксинсвязывающими компонентами липопротеидных частиц крови. Однако, из всех липопротеинов (ЛП) наибольшее сродство к T_4 проявляет апо-I липопротеинов высокой плотности ($K_a \cdot 10^7-10^8 M^{-1}$, один связывающий центр в макромолекуле). Связывание комплексов ЛП- T_4 с рецепторами липопротеинов на поверхности клеток может способствовать доставке T_4 в клетки. Апопротеины могут переносить до 3% T_4 и около 6% T_3 .

Иммуноглобулины, в частности IgM, стимулируют связывание T_4 с плазматическими мембранами микроворсинок плаценты. Относятся к низкоаффинным тироксинсвязывающим белкам. Отличие комплексов Ig-тиреоидный гормон от комплексов антиген-антитело состоит в отсутствии способности первого взаимодействовать с C1-компонентом системы комплемента. Некоторые другие характеристики тироксинсвязывающих белков крови приведены в табл. 2.4.

Табл. 2.4. Некоторые характеристики метаболизма тироксинсвязывающих белков человека.

	ТСГл	ТСПА	Альбумин
Объем распределения (литр)	6,7-7,4	5,7-7,8	5,8-7,2
Скорость образования (мг/день) у человека 70 кг	12,6-17,5	511-679	14000
нмоль/день	0,23-0,32	9,5-13,0	212

Таким образом, около 99,6% тиреоидных гормонов плазмы крови связывается тироксинсвязывающими белками. Свободные гормоны щитовидной железы (около 0,4%) находятся в плазме в термодинамическом равновесии с белковосвязанными гормонами в плазме и тканях. Свободные гормоны являются физиологически активными и их уровень влияет по принципу обратной связи на секрецию гипофизом ТТГ и поступление тиреоидных гормонов в кровь из щитовидной железы. Эти взаимоотношения на примере распределения T_4 показаны на рис. 2.11.

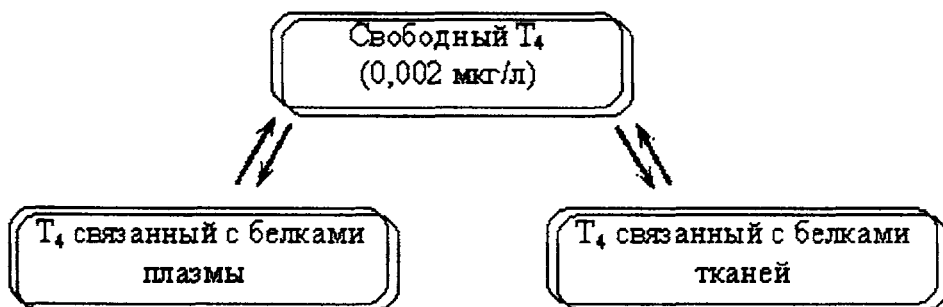


Рис. 2.11. Взаимоотношения свободной и связанной форм тироксина.

Имеется достаточно много клинических примеров генетически обусловленных нарушений образования тироксинсвязывающих белков. Такие состояния могут проявляться повышением, понижением концентрации или даже полным отсутствием одного из транспортных белков в крови. Однако, эти изменения существенно не отражаются на состоянии тиреоидного статуса или здоровья, так как, несмотря на возможные в таких случаях повышения или понижения общего уровня T_4 или T_3 в крови, концентрации в сыворотке свободных T_4 и T_3 остаются в пределах нормы. Тиреоидные гормоны проявляют свое действие будучи в свободном состоянии, что определяется в первую очередь концентрацией свободных тиреоидных гормонов в сыворотке крови и поэтому транспортные белки не влияют непосредственно на развитие гормональных эффектов. Скорость доставки тиреоидных гормонов также пропорциональна их сывороточной концентрации в свободном виде.

Так как транспортные белки являются депо T_4 и T_3 , они являются буфером против резких изменений функции щитовидной железы. Если ввести в кровоток гормоны в дозе, эквивалентной величине дневной экскреции их щитовидной железой, то это приведет к повышению концентрации T_4 в кровотоке только на 10%. После удаления щитовидной железы, лишь спустя неделю концентрация T_4 в плазме уменьшается на 50%. Связывая T_4 и T_3 , белки предотвращают их фильтрацию в почках и выделение с мочой.

Хотя только около 0,04% общего T_4 и около 0,4% общего T_3 находятся в свободном активном состоянии, но они не только

обеспечивают эффекты тиреоидных гормонов в тканях-мишенях, но также отвечают за обратную связь с гипофизом.

Химическое равновесие между свободной и связанной формами T_4 определяет распределение гормона между свободным T_4 и T_4 -ТСГл фракциями, что описывается следующими уравнениями:

$$T_4 + \text{ТСГл} = T_4 - \text{ТСГл} \quad (1)$$

$$K_d = \frac{[T_4 - \text{ТСГл}]}{[T_4] \cdot [\text{ТСГл}]} \quad (2)$$

где K_d - константа равновесия.

$$\frac{\text{свободный } T_4}{\text{связанный } T_4} = \frac{[T_4]}{[T_4 \cdot \text{ТСГл}]} = \frac{1}{K_d [\text{ТСГл}]} \quad (3)$$

Временное уменьшение концентрации свободного T_4 , вызванное снижением секреции щитовидной железы, может быть быстро исправлено диссоциацией комплекса T_4 -ТСГл (уравнение 1). Подобно этому, временное повышение свободного T_4 может быть быстро скомпенсировано связыванием избытка T_4 с ТСГл, который имеет дополнительные, не занятые места связывания. Существенное уменьшение или увеличение дневной секреции T_4 в результате нарушения функций щитовидной железы ведет к существенному уменьшению или увеличению обеих - связанной и свободной фракций.

Первичные изменения концентраций ТСГл сами по себе влияют на отношение фракций свободного и связанного T_4 (уравнение 3). В этом случае в норме щитовидная железа должна соответственно увеличить или уменьшить скорость секреции гормонов пока не восстановится такое новое равновесное состояние, что абсолютный уровень свободного T_4 не станет нормальным.

Когда при острых заболеваниях печени, беременности или лечении эстрогенами уровень ТСГл в сыворотке возрастает, вначале это будет вести к уменьшению уровня свободного T_4 в сыворотке (уравнение 1), но под действием отрицательной обратной связи это приведет затем к увеличению секреции ТТГ. Последний будет стимулировать секрецию щитовидной железой больших количеств T_4 с тем, чтобы повысить связанный T_4 до значения, когда в соответствии с уравнением (1) произойдет восстановление уровня свободного T_4 до нормы.

При хронических заболеваниях печени (например, циррозе) или заболеваниях почек (например, нефротическом синдроме), уровень сывороточного ТСГл уменьшается либо из-за уменьшения синтеза или из-за потери белков с мочой. При этом противоположные механизмы, в сравнении с только что описанными, будут понижать секрецию T_4 щитовидной железой и восстанавливать нормальное значение T_4 .

Метаболизм тиреоидных гормонов

Как было описано в разделе "Депонирование и секреция тиреоидных гормонов", биологически активные тиронины образуются из йодированных предшественников их синтеза моно- и дийодтирозинов. Одним из путей расщепления тиреоидных гормонов является их дейодирование под действием дейодиназ и образование неактивных продуктов их распада - дийодтирозина и монойодтирозина.

Необходимо различать пул йодтирозинов и йодтиронинов. Часть йодтирозинов - это монойодтирозин и дийодтирозин не вступившие в реакцию конденсации в фолликулах щитовидной железы. Они поступают в тироциты вместе с тиреоглобулином и после отщепления от него подвергаются дейодированию под действием фермента дейодиназы, содержащейся в тироцитах. Йод, высвободившийся в результате их расщепления, реутилизируется тироцитами для нового цикла образования гормонов.

Небольшая часть нерасщепленных тирозинов из тироцитов поступает в кровь. В крови дийодитирозины связываются слабыми связями с белками и быстро захватываются периферическими тканями, где они расщепляются дейодиназами. Около 5% всех дийодитирозинов, образованных за сутки, выводится из кровотока через почки неизменными. От 10% до 30% общего органического йода в сыворотке крови содержится в йодтирозинах, связанных преимущественно с альбуминами. Концентрация дийодитирозина в сыворотке крови составляет около 7 - 9 нг/л, а монойодтирозина около 250 нг/л. Уровень тирозинов повышен при гипертиреозидизме у новорожденных, при бактериальных инфекциях, и понижен при атиреозе, гипотиреозидизме, при беременности. Ежедневная скорость образования дийодитирозинов составляет около 10 мкг или 24 нмоля.

Кроме МИТ и ДИТ из щитовидной железы в кровь может поступать тиреоглобулин. Его концентрация в норме не превышает 50 нг/мл, но она может быть повышенной у беременных и новорожденных при гипертиреозидизме. Уровень этого соединения возрастает после введения ТТГ и тиротропиносвобождающего гормона и понижается при подавлении функции щитовидной железы. Вероятно тиреоглобулин поступает в кровоток через лимфу лимфатических сосудов дренирующих щитовидную железу. В сыворотке крови при патологии щитовидной железы могут быть обнаружены йодированные альбумин и полипептиды. Общая схема дейодирования гормонов щитовидной железы в печени, почках, мозге и других тканях приведена на рис. 2.12.

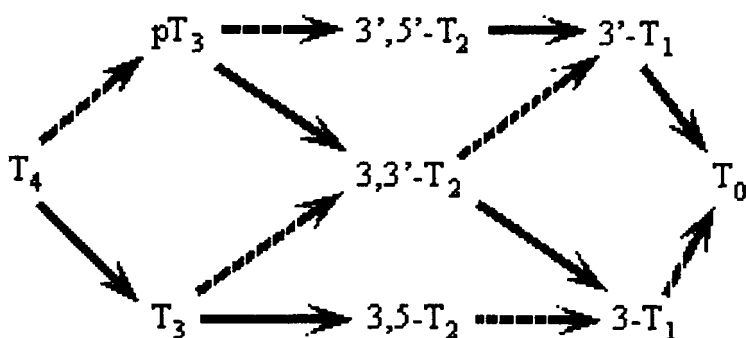


Рис. 2.12. Схема каскадных путей дейодирования тироксина и его метаболитов. Сплошными линиями показаны реакции дейодирования, осуществляемые при участии 5'-дейодиназ I и II типов; прерывистыми - при участии 5-дейодиназы III типа.

Из приведенной схемы видно, что метаболическое превращение гормонов щитовидной железы осуществляется под действием различных дейодиназ и одним из важнейших звеньев этого превращения является образование йодтиронинов.

Тироксин

3,5,3',5'-тетрайодтиронин, тироксин, T_4 - образуется в фолликулах щитовидной железы путем конденсации двух молекул дийодтирозинов. Щитовидная железа является ведущим источником образования T_4 . Его секреция в кровоток составляет около 80 мкг или 103 нмоль в день. Концентрация T_4 в сыворотке равна около 8 мкг/л или 110 нмоль/л, а концентрация свободного T_4 составляет около 0,002 мкг/л. Йод в составе молекулы представлен 65% от ее веса. В сыворотке крови T_4 связан главным образом с такими тироксинсвязывающими белками как: тироксинсвязывающий глобулин, транстиреин и альбумин. Около 80% T_4 метаболизируется путем дейодирования при этом 35% его превращается в T_3 и 45% - в rT_3 . Общий пул T_4 в организме равен около 1000 нмоль и, поскольку скорость его метаболического очищения составляет около 100 нмоль в день, то время полужизни T_4 в плазме крови равно около 7 дней.

Трийодтиронин (T_3)

3,5,3'-трийодтиронин образуется в фолликулах щитовидной железы путем конденсации молекул монойод- и дийодтирозина. В отличие от образования тироксина, источниками T_3 могут быть не

только щитовидная железа, но и другие ткани, в которых он образуется не за счет конденсации тирозинов, а из T_4 под действием 5'-дейодиназы (рис. 2.12).

Секреция T_3 из щитовидной железы составляет около 4,6-8,4 мкг или 7 нмоль в день. Его общая концентрация в сыворотке равна около 135 нг/л или 2,1 нмоль/л, а концентрация свободного T_3 - 0,3 нг/л.

Более 99,5% T_3 крови связано с тироксинсвязывающим глобулином, транстиреином и альбумином, но сродство этих белков к T_3 меньше, чем к T_4 . Это является одной из причин более быстрого исчезновения T_3 из кровотока после его введения в кровь по сравнению с T_4 . Время полужизни T_3 в плазме крови составляет 1-1,5 дней.

Подтверждение тому, что T_3 может образовываться из T_4 в периферических тканях было получено в наблюдениях, когда в крови пациентов не имеющих щитовидной железы после приема стабильного меченного T_4 обнаруживался T_3 . В день в тканях образуется около 26 нг T_3 , т.е. его основное количество.

Реверсивный трийодтиронин (rT_3)

3,3',5'-трийодтиронин или реверсивный (обратный) трийодтиронин образуется в отличие от T_3 под действием 5'-дейодиназы II типа при дейодировании T_4 . При этом йод отщепляется не от внешнего фенольного кольца (как в случае образования T_3), а от внутреннего (тирозильного) кольца. Небольшое количество rT_3 образуется в щитовидной железе путем конденсации ДИТ и МИТ (рис. 2.3). Щитовидная железа секретирует в кровь около 2 мкг или 3,5 нмоль rT_3 в день. Общая концентрация rT_3 в сыворотке крови взрослых людей составляет 38 нг/л или 0,62 нмоль/л, она возрастает при гипер- и уменьшается при гипотиреозидизме, а также при проведении заместительной терапии с помощью T_4 . Как и другие гормоны щитовидной железы, rT_3 на 99,7% связан в сыворотке крови с ТСГЛ, альбумином и транстиреином. Энергия связи rT_3 с транспортными белками ниже, чем для T_4 и T_3 и время полужизни rT_3 в циркуляторном русле составляет около 5 час. rT_3 быстро метаболизируется тканями при участии фермента 5'-ДИ, который дейодирует его в 3,3'-дийодтиронин (3,3'- T_2) или 3',5'-дийодтиронин (3',5'- T_2) - см. рис. 2.12.

В периферических тканях у взрослого человека образуется 21-52 мкг rT_3 в день. rT_3 является одним из загадочных продуктов превращения T_4 . rT_3 в противоположность T_3 проявляет очень слабое или вообще не проявляет калоригенного действия после введения животным, но его концентрация и пропорция по отношению к T_4 и T_3 может изменяться в тканях в широких пределах. Это имеет место также у плода и новорожденных. При ряде таких соматических заболеваний как цирроз печени, опухоли, врожденная сердечная недостаточность, ожоги, токсемия у беременных, лихорадках, после больших хирургических операций уровень rT_3 повышен, в то время как уровень T_3 понижен.

Уровень rT_3 в сыворотке крови повышается, а T_3 понижается при голодании или белковом дефиците и обратные изменения в соотношении этих гормонов имеют место при переедании и ожирении.

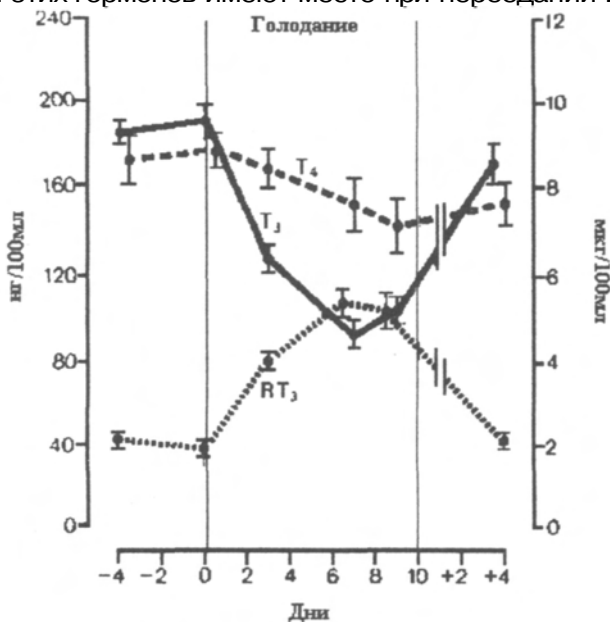


Рис. 2.13. Влияние голодания на содержание в плазме крови T_4 , T_3 и rT_3 . По оси ординат слева приведена шкала для оценки уровней T_3 и rT_3 , а справа - для T_4 . (Burger A.G., Triangle, Sandoz J Med Sci, 1983)

Эти наблюдения предполагают, что вероятно, в организме взрослых имеет место избирательность дейодирования в тканях T_4 , как предшественника образования T_3 и rT_3 . Когда обменные процессы приобретают затратную, катаболическую направленность (болезни, голодание), уменьшается образование T_3 и возрастает rT_3 , когда превалируют анаболические обменные процессы (переедание) возрастает образование T_3 и уменьшается rT_3 . Однако, такая направленность изменений уровней T_3 и rT_3 в крови и тканях не наблюдается в раннем онтогенезе развития организма и при действии на организм экстремально низких температур.

2.3 Кальцитонин

Кальцитонин представляет собой пептидный гормон, состоящий из 32-х аминокислотных остатков, который в норме секретируется преимущественно парафолликулярными клетками щитовидной железы (С-клетками). Уровень секреции кальцитонина регулируется сывороточной концентрацией ионов кальция и в высокой степени зависит от возраста и пола. Элиминация кальцитонина осуществляется печенью и почками. Пептид служит также маркером медуллярной

карциномы щитовидной железы - одной из сигнальных опухолей синдрома множественных эндокринных неоплазий II типа.

История открытия.

Гормон с выраженным гипокальциемическим действием, прямо противоположным по своей направленности эффектам парат-гормона, был открыт в 1962 в ходе экспериментов с использованием перфузии кровеносных сосудов, снабжающих щитовидную и паращитовидную железы, растворами с различной концентрацией ионов кальция. В частности, было установлено, что перфузия раствором с высокой концентрацией ионов кальция приводила к развитию быстрой и преходящей системной гипокальциемии. Развитие этого эффекта значительно замедлялось при тотальной паратиреоидэктомии. На основании этих фактов был сделан ошибочный вывод, что паращитовидные железы секретируют фактор, снижающий уровень сывороточного кальция при гиперкальциемии, который получил название кальцитонин. Несколько лет спустя другая группа исследователей установила, что в аналогичном эксперименте на фоне тотальной паратиреоидэктомии перфузия щитовидной железы приводила к более выраженному снижению уровня сывороточного кальция, чем у животных с удаленными паращитовидными железами и тиреоидэктомией. Было также обнаружено, что экстракты из ткани щитовидной железы также обладают гипокальциемическим действием. Гормон, обнаруженный в экстрактах, был назван тиреокальцитонин. В настоящее время доказана идентичность и установлена химическая структура этих факторов с гормональной активностью и в общепотребительной практике принято название кальцитонин.

Кальцитонин обнаружен у всех позвоночных животных. У млекопитающих продукция кальцитонина осуществляется, главным образом, парафолликулярными клетками щитовидной железы, которые являются эмбриональными производными эктодермы и инкорпорируются в тканевую организацию щитовидной железы. У низших животных местом образования и секреции кальцитонина служат ультимобранхиальные железы, расположенные вне структуры щитовидной железы.

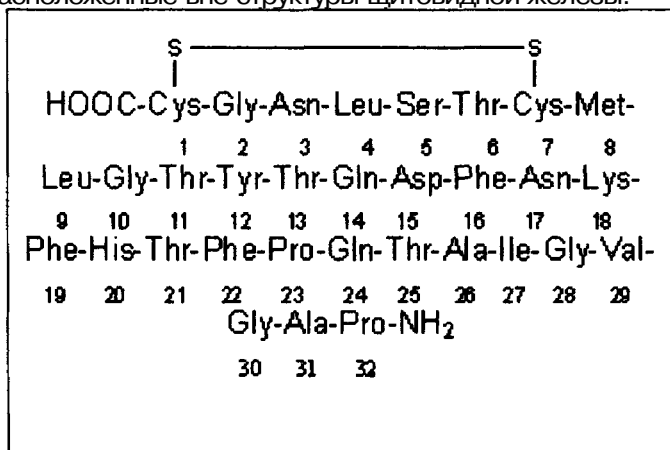


Рис. 2.14. Аминокислотная последовательность кальцитонина человека.

Присутствие кальцитонина обнаружено методами радиоиммунного анализа в спинномозговой жидкости, гипофизе, вилочковой железе, легких, желчном пузыре, печени и ряде других тканей. Физиологическое значение внетиреоидных источников продукции кальцитонина остается на сегодня неясным.

Структурная характеристика

Структурная организация кальцитонина человека была установлена на основании анализа экстрактов медуллярных карцином щитовидной железы - кальцитонин-секретирующей опухоли, происходящей из парафолликулярных клеток (С-клеток). В последнее время охарактеризованы кальцитонины 12 видов животных и проведен сравнительно-эволюционный анализ структуры молекулы. Оказалось, что общим является наличие одинаковых аминокислотных остатков в положениях 1-7, включая дисульфидную связь между остатками цистеина, остатка глицина в 28 положении и пролинамида на карбоксильном конце молекулы. Эти высоко консервативные последовательности являются критическими для проявления биологической активности соответствующих пептидов. Наибольшие различия наблюдаются в последовательности аминокислотных остатков внутренней части молекулы (с 10 по 27). При этом показано, что преобладание основных аминокислот повышает биологическую активность пептида и/или продолжительность действия. Так, установлено, что кальцитонин млекопитающих обладает наименьшей гормональной активностью (например, кальцитонин ультимобранхиальных желез лосося более чем в 20 раз превосходит кальцитонин человека по своему влиянию на снижение уровня сывороточного кальцитонина), что свидетельствует о некотором снижении физиологической роли биорегулятора в эволюционном ряду (см. рис. 2.15). Интересно также отметить большую продолжительность периода полуэлиминации гормонов других позвоночных при их введении млекопитающим, что послужило основой для создания фармакологических препаратов кальцитонина с пролонгированным действием.

Биосинтез

Синтез кальцитонина и родственного ему пептида детерминирован двумя генами — α и β , которые располагаются в 11-й хромосоме рядом с генами β -глобина и парат-гормона. α -Ген состоит из 6 экзонов, разделенных интронными вставками (рис. 2.16) и экспрессирован в С-клетках щитовидной железы. В результате различного сплайсинга экзонных последовательностей образуются две альтернативные мРНК. мРНК кальцитонина включает экзоны 1-5, а мРНК CGRP - экзоны 1-3, 5 и 6. Трансляция первой из них приводит к синтезу предшественника кальцитонина (про-кальцитонина), который состоит из 141 аминокислотного остатка, вторая мРНК служит для синтеза 128-аминокислотного полипептида, являющегося предшественником так называемого «пептида, генетически связанного с кальцитонином» (calcitonin gene-related peptide, CGRP). Синтез CGRP кодируется также

β -геном, не содержащим экзона кальцитонина (поэтому некоторые авторы обозначают гены α - и β - как кальцитонин/CGRP-1 и /CGRP-2 соответственно). мРНК про-кальцитонина синтезируется преимущественно в С-клетках щитовидной железы, тогда как CGRP - преимущественно в биполярных нейронах сенсорных ганглиев мозга.

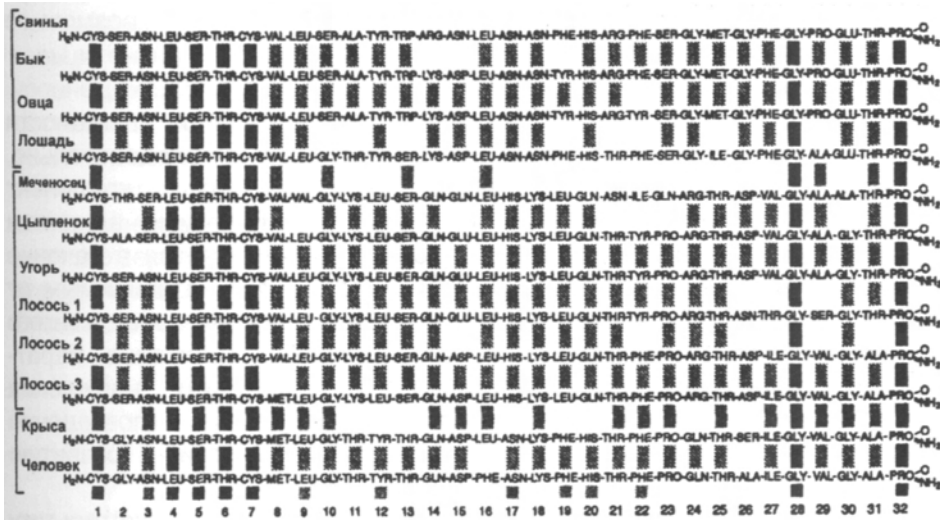


Рис. 2.15. Аминокислотные последовательности кальцитонинов животных различных видов.

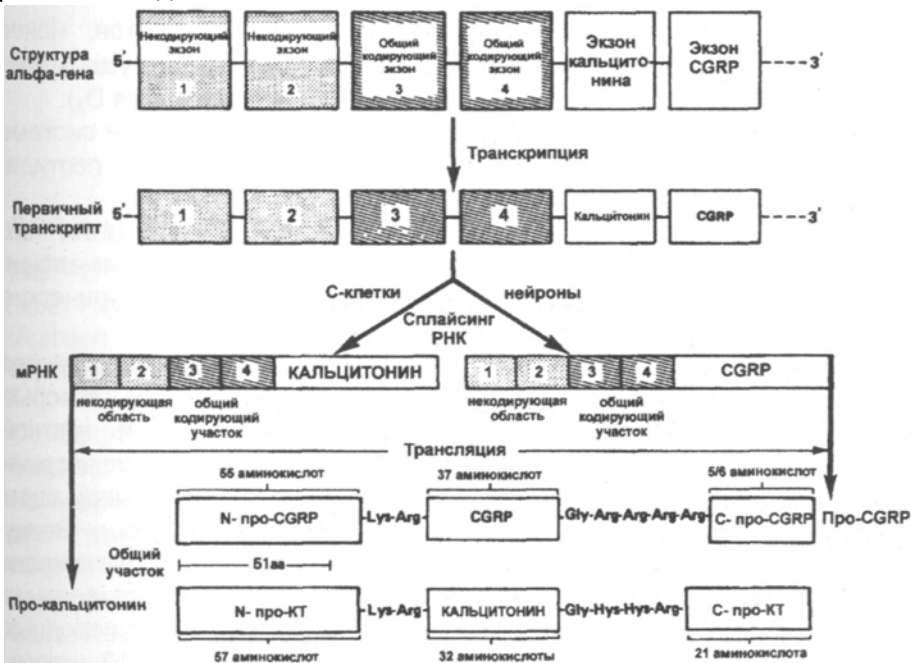


Рис. 2.16. Схематическое представление экспрессии кальцитонин/CGRP гена.

Прогормоны затем подвергаются ограниченному протеолизу, который приводит к освобождению активных форм. Главный биологический эффект, приписываемый CGRP, заключается в опосредовании сосудистых нервных регуляторных влияний (показано его выделение из окончаний сосудодвигательных нервов с последующим развитием вазодилатации), хотя не исключается его функция как центрального нейромедиатора и возможное взаимодействие с рецептором кальцитонина.

Физиологические эффекты

Кальцитонин вызывает угнетение функциональной активности клеточных популяций остеокластов и остеоцитов и, следовательно, ингибирует резорбцию костной ткани. Этот компонент антигиперкальциемического действия опосредован прямым влиянием кальцитонина на остеолитическую активность, развивается в течение нескольких минут с момента стимуляции и является независимым от саморегуляторных механизмов костной ткани и функции почек, тонкого кишечника (и влияния парат-гормона (наличие рецепторов парат-гормона характерно для остеобластов). В случаях нарушения сравнительной стабильности костного матрикса (повышение мобильности) действие кальцитонина может привести к развитию гипокальциемии и гипофосфатемии.

При системном введении кальцитонин угнетает перистальтику кишечника и секрецию гастрина в желудке, однако, стимулирует кишечную секрецию.

В почках кальцитонин усиливает экскрецию фосфатов, ионов кальция и натрия, угнетает активность 1α -гидроксилазы, что уменьшает синтез кальцитриола (биологически активной формы витамина D_3).

Наличие рецепторов кальцитонина в центральной нервной системе позволяет предположить нейромедиаторную роль этого пептида, однако, эта возможность требует подтверждения.

Фармакологические исследования кальцитонина показали его противовоспалительные свойства, способность ускорять заживление переломов и ран, а также антигипертензивные и урикозурические эффекты.

Использование кальцитонина как лекарственного средства является физиологически обоснованным при состояниях, которые сопровождаются усилением остеокластической резорбции костной ткани и вызванной этим гиперкальциемией. В этой связи кальцитонин успешно используется при болезни Педжета (деформирующем остеоите), остеопорозе и синдроме гиперкальциемии. Ввиду гетерогенности сывороточного пула, для стандартизации активности препаратов кальцитонина используется биологическое тестирование препараты на крысах. Активность измеряется в международных единицах. Эффект однократной дозы продолжается 6-10 часов. Препарат используется как аэрозоль для интраназального введения (Miacalcin) в дозе 200 ME и парентеральных формах (Calcimar,

Miacalcin, Calcitonin-Salmonine) в дозах 100 и 200 МЕ в 1 мл раствора для подкожных или внутримышечных инъекций.

Секреция

Биосинтез и секреция кальцитонина регулируется сывороточной концентрацией кальция. При возрастании уровня кальция в крови прямо пропорционально увеличивается продукция кальцитонина и наоборот. При низкой сывороточной концентрации ионов кальция содержание кальцитонина находится на предельно низком или не определяемом уровне (рис. 2.17). В норме содержание циркулирующего кальцитонина составляет около 10 пг/мл. Период полуэлиминации составляет около 10 мин, метаболический клиренс порядка 8-9 мл/кг • мин.

В системном кровотоке кальцитонин может быть представлен множественными формами - как свободный мономер (Mг 3.600 Да) или в олигомерной форме (Mг 6.000). Не исключены, однако, ошибки определения, вызванные перекрестным реагированием с биосинтетическими предшественниками.

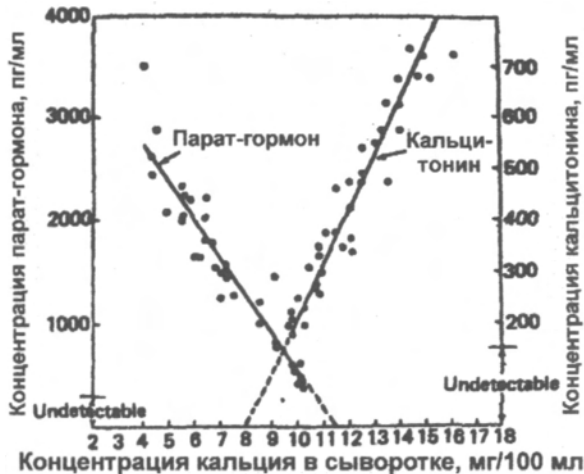


Рис. 2.17. Взаимоотношение между концентрациями кальцитонина и парат-гормона в крови как функция сывороточного уровня кальция. (Aurbach GD et al., Polypeptide hormones and calcium metabolism. Annals of Internal Medicine 1969; 70: 1243).

Секреция кальцитонина может быть вызвана действием различных биорегуляторов, включая катехоламины, глюкагон, гастрин и холецистокинин, хотя физиологическое значение ответной реакции на эти стимулы не определено. В клинической практике для оценки секреции кальцитонина обычно используют провокационный тест с введением кальция глюконата или пентагастрина. Этот же тест используется как скрининговый при диагностике синдрома множественных эндокринных неоплазий II типа.

Следует предполагать роль кальция как первичного регулятора продукции кальцитонина, в том числе при использовании гастроинтестинальных пептидов из семейства гастрин-

холецистокинина, так как последние, в свою очередь, повышают абсорбцию ионов кальция в кишечнике.

Окончательно роль кальцитонина в регуляции кальциевого гомеостаза все же не ясна. Так, пациенты, перенесшие тотальную тиреоидэктомию, у которых уровень сывороточного кальцитонина находится ниже пределов детекции, характеризуются нормальными показателями обмена кальция и состояния костной системы. Наоборот, высокие концентрации кальцитонина (в 50-5.000 раз выше нормы) обнаруживаются в плазме крови и моче у пациентов с медуллярной карциномой щитовидной железы без ответных изменений со стороны костной системы. Вероятно, в последнем случае в основе утраты чувствительности к действию кальцитонина лежит продукция аутоантител к пептиду и десенситизация рецепторов.

Рецептор кальцитонина

Рецептор кальцитонина был клонирован в 1992 году. Оказалось, что он относится к семейству 7-TMS (содержит 7 трансмембранных сегментов) рецепторов, однако, при этом не обнаруживает гомологии с другими представителями «классических семейств рецепторов». Слабое структурное подобие выявляется при сопоставлении со структурами секретина и парат-гормона/парат-гормон-связанного белка, (рис. 2.18). Связывание лиганда сопровождается активацией аденилатциклазной системы, фосфоинозитольного и Ca^{++} -зависимого внутриклеточных сигнальных путей.



Рис. 2.18. Сравнение аминокислотных последовательностей рецепторов кальцитонина, парат-гормона и парат-гормон-связанного белка (ПГ/СБ). Затемненными областями отмечены наиболее консервативные последовательности. (Lin HY. Et al., Expression cloning of an adenylate cyclase-coupled calcitonin receptor. Science 254: 1022-1024, 1991)

ГЛАВА 3. РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Для более глубокого понимания особенностей регуляции гормональной функции щитовидной железы проведем сравнение с аналогичными механизмами регуляции функции других периферических эндокринных желез, например, β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Известно, что для активации выделения ими инсулина наиболее существенным является изменение уровня глюкозы как важнейшего показателя регуляции углеводного обмена в организме. Уровень глюкозы в крови является в системе регуляции углеводного обмена конечным полезным результатом действия ряда гормонов, среди которых центральная роль принадлежит инсулину. Что же является конечным полезным результатом для действия гормонов щитовидной железы? Трудно назвать этот результат однозначно и, вероятно, их существует несколько.

С одной стороны, среди конечных полезных результатов действия тиреоидных гормонов важное место принадлежит изменению уровня базального метаболизма, связанного с температурой тела. Однако, остается неизвестным, что является более существенным для изменения функциональной активности тиреоидной системы - изменение самой температуры тела или афферентного притока от терморцепторов, когда температура тела еще может оставаться неизменной?

С другой стороны, конечным полезным результатом действия тиреоидных гормонов может быть изменение уровня энергетических субстратов в организме, например, при голодании или переедании. Это изменение влияет на превращение T_4 в rT_3 или T_3 . Не ясно, однако, изменение содержания какого энергетического субстрата имеет главенствующее значение для изменения функциональной активности железы при уменьшении общего количества питательных веществ? Приведенными примерами далеко не исчерпывается перечень возможных конечных приспособительных эффектов, развивающихся в результате действия тиреоидных гормонов.

Проблема регуляция функции щитовидной железы может рассматриваться в нескольких взаимосвязанных аспектах и, в частности, в общем аспекте регуляции функции периферических эндокринных желез. Щитовидная железа, подобно другим железам внутренней секреции, является эффекторным органом в классической системе регуляции гипоталамус - передняя доля гипофиза - эндокринная (в данном случае - щитовидная) железа. В этой системе непосредственным и главным регулятором функции щитовидной железы является тиреотропный гормон (ТТГ), секретлируемый клетками передней доли гипофиза. Секреция ТТГ регулируется тиротропин-рилизинг гормоном (ТРГ), образующимся в гипоталамусе. Синтез и секреция ТТГ гипофизом и ТРГ гипоталамусом ингибируются по каналу

обратной связи при возрастании в сыворотке крови уровней свободных гормонов T_3 и T_4 .

Известно, что особенность регуляции функции щитовидной железы, по сравнению с другими железами, состоит в том, что синтез гормонов в ней зависит от экзогенного поступления йода, который является структурной частью гормонов. Эти механизмы регуляции образования гормонов самой железой (механизмы саморегуляции) имеют в своей основе прежде всего приспособление ее функции к условиям, когда поступление йода в организм может колебаться в широких пределах от недостаточного количества для образования гормонов, до уровня, многократно превышающего биологическую потребность.

Отличительной особенностью регуляции функции щитовидной железы является и то, что образование гормонов в самой железе, скорость их метаболизма, действие гормонов в периферических тканях находятся под локальным контролем тканевых ферментов - дейодиназ различных типов, и других путей метаболизма и выведения гормонов и их метаболитов из организма.

Функция щитовидной железы может также находиться под контролем вегетативной нервной системы, гормонов других эндокринных желез, многих факторов роста, а также аутоантител к рецепторам тиротропина.

Регулирующее действие на ткань щитовидной железы ряда митотически активных факторов представлено на рис. 3.1.

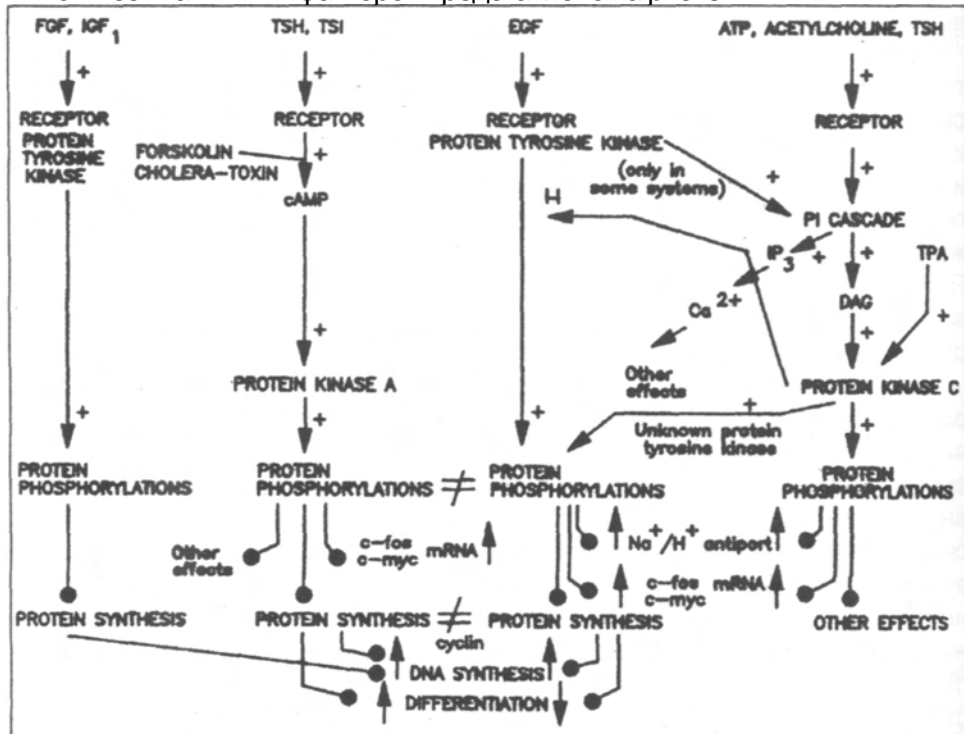


Рис. 3.1. Пути воздействия митотически активных веществ на ткань щитовидной железы (Dumont et al., 1992).

FGF (фактор роста фибробластов) и IGF (инсулиноподобный фактор роста) индуцируют пролиферацию тироцитов посредством активации рецептора, связанного с протеин-тирозин-киназой и следующего за этим ускорения скорости фосфорилирования ряда белков и протекания синтетических процессов в клетке. Аналогичный механизм лежит в основе действия эпидермального фактора роста (EGF). Тиреотропный гормон (TSH) вызывает увеличение скорости пролиферации фолликулярных клеток щитовидной железы путем взаимодействия с соответствующим рецептором клеточной мембраны, активации аденилатциклазы, протеинкиназы А и фосфорилирования клеточных белков. Это приводит к ускорению синтеза внутриклеточных белков и активации процессов синтеза ДНК (DNA). Действие ацетилхолина и ряда других веществ, включая ТТГ, реализуется через активацию фосфоинозитольного пути (PI cascade). События клеточного цикла, а также переход из одной его фазы в другую, регулируются действием протоонкогенов (c-fos, c-myc, cyclin и др.).

Экспериментальные данные, отраженные на схеме, свидетельствуют о том, что отдельные звенья механизма, который приводит к повышению синтетической и митотической активности тироцитов, могут быть запущены действием различных биорегуляторов, а также антителами к рецепторам клеточной поверхности тироцитов.

3.1 Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось

Тиротропин-рилизинг гормон (ТРГ) по своей химической природе представляет собой трипептид - пироглутамил-гистидил-пролинамид (рис. 3.2.).

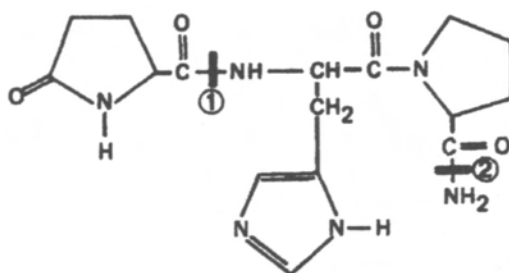


Рис. 3.2. Химическая структура тиротропин-рилизинг гормона (ТРГ). Метаболическая элиминация ТРГ осуществляется путем гидролиза пептидной связи (1) под действием мембраносвязанного фермента пироглутамил-аминопептидазы и в участке (2) под действием ТРГ-деамидазы.

Предшественником ТРГ в центральной нервной системе является проТРГ, который превращается в активный гормон под действием эндопептидаз в результате ограниченного протеолиза. Синтезируется ТРГ на рибосомах клеток супраоптического и суправентрикулярного ядер гипоталамуса из макромолекулы предшественника, которая содержит небольшой участок с аминокислотной последовательностью

глутамин-гистидин-пролин-глицин. После трансляции глутаминовая кислота подвергается циклизации и терминальный глицин замещается аминогруппой. Схематическое изображение последовательности путей метаболизма ТРГ представлено на рис. 3.3:

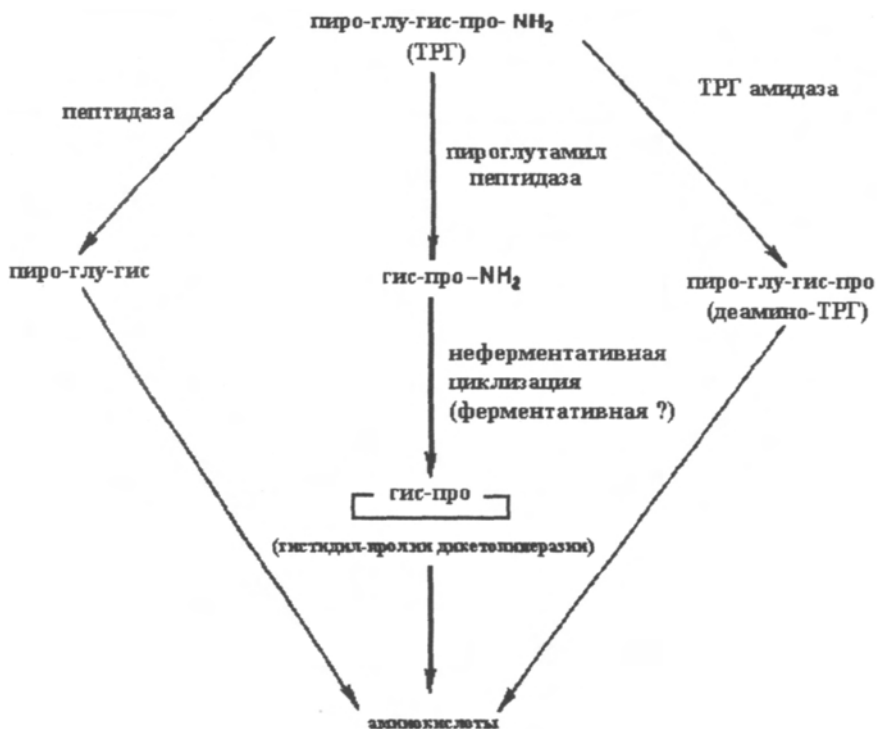


Рис. 3.3. Метаболизм ТРГ в центральной нервной системе.

Ген, кодирующий синтез предшественника ТРГ, расположен в 3-й хромосоме. Этот же ген кодирует синтез некоторых других нейропептидов. ТРГ накапливается в нервных терминалях срединного возвышения, а также клетках верхних двух третей его стебля, задних ядрах и переднем отделе гипофиза и поступает к клеткам-мишеням (тиротрофам) через портальную вену гипофиза.

Около 70% общего количества ТРГ, содержащегося в мозге, образуется во внегипоталамических областях центральной нервной системы и содержится, в частности, в нервных терминалях моторных ядер ствола мозга и спинного мозга, в таламусе и tractus solitarius, в коре мозга. ТРГ содержится во внегипоталамических структурах мозга плода и мозжечка, где он обнаруживается на 9-ой неделе гестации. Часто ТРГ сосуществует в одних и тех же нервных терминалях с серотонином и субстанцией P.

Функции ТРГ, образующегося во внегипоталамических областях мозга точно не определены, но известно, что он оказывает прямое и непрямое модулирующее влияние на эффекты нейромедиаторов норадреналина, дофамина, ацетилхолина и серотонина. При введении

в системный кровоток ТРГ оказывает антидепрессивное действие, вызывает некоторую эйфорию. Его действие по ряду признаков противоположно действию опиоидных пептидов и в мозге ТРГ взаимодействует с системой эндорфинов. ТРГ стимулирует (в дозах более 500 мкг) секрецию пролактина, что может иметь место при его повышенном содержании у людей с первичным гипотиреозом. ТРГ может влиять также на секрецию аргинин-вазопрессина.

ТРГ и его метаболиты обнаружены также в желудочно-кишечном тракте, островках Лангерганса поджелудочной железы, плаценте, сердце, простате, яичках и яичниках. В раннем неонатальном периоде его содержание в поджелудочной железе выше, чем в гипоталамусе, но с возрастом содержание ТРГ в гипоталамусе и мозге увеличивается, а в поджелудочной железе и желудочно-кишечном тракте уменьшается.

Предполагается, что поскольку действие ТРГ, как правило, противоположно действию соматостатина и известно, что соматостатин регулирует секрецию гормонов поджелудочной железы, то ТРГ может также участвовать в регуляции эндокринной функции поджелудочной железы как антагонист соматостатина. Обнаружение, подобно другим пептидам, ТРГ в ЦНС, ЖКТ, поджелудочной железе предполагает, что клетки, синтезирующие ТРГ в периферических тканях, является частью диффузной эндокринной системы организма. Синтез мРНК этого гормона в периферических тканях не ингибируется действием T_3 . Роль ТРГ в этих тканях остается пока неясной.

Регуляция образования и секреции ТРГ осуществляется воздействием многих биологически активных веществ и гормонов щитовидной железы. Торможение секреции ТРГ достигается под действием соматостатина, при повышении уровня тиреоидных гормонов. Ингибирующее влияние глюкокортикоидов осуществляется в оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа путем подавления ими образования ТРГ в суправентрикулярных ядрах гипоталамуса в результате прямого тормозящего действия на нейросекреторные клетки, синтезирующие ТРГ.

Полагают, что наблюдаемое при действии холода повышение в крови уровня тиротропина является результатом влияния на тиротрофы ТРГ, секреция которого усиливается через холодовую активацию α -адренергических структур. Подтверждением этому является возможность предупреждения роста уровня ТТГ введением α -адреноблокаторов до холодового воздействия. Содержание в гипоталамусе ТРГ истощается после удаления щитовидной железы у крыс и восстанавливается после ее трансплантации. Влияние гормонов щитовидной железы на секрецию ТРГ не отмечается после гипофизэктомии и в нормальных условиях эффективное воздействие тиреоидных гормонов достигается не только за счет длинной петли обратной связи (щитовидная железа - гипоталамус; тиреоидные гормоны - ТРГ), но и короткой петли обратной связи (ТТГ - ТРГ). Эти взаимодействия схематически представлены на рис. 3.4.

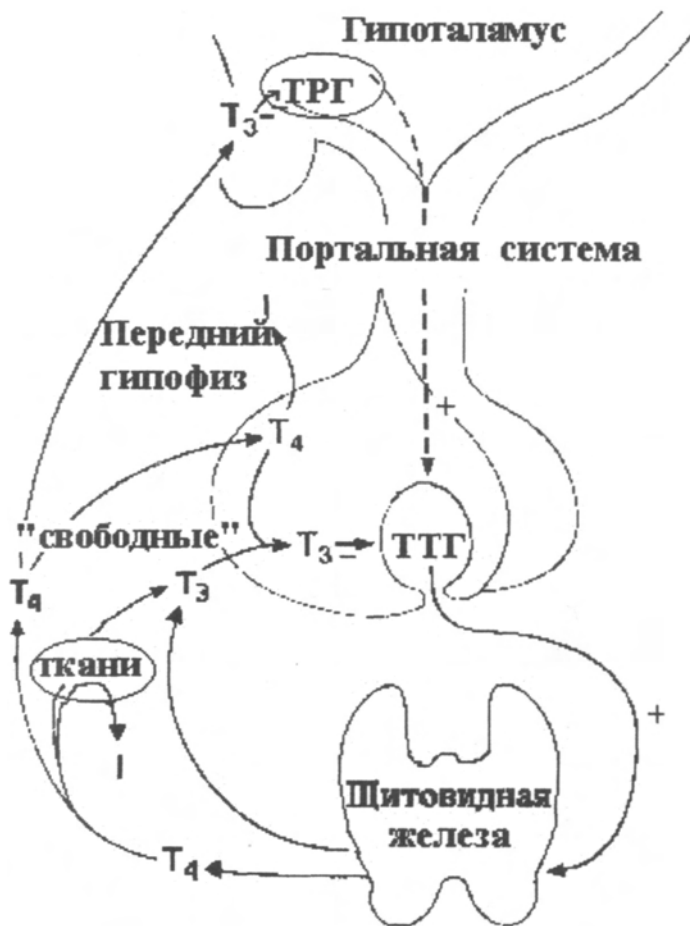


Рис. 3.4. Схематическое представление регуляторных связей в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси.

T_3 способен непосредственно ингибировать транскрипцию гена, кодирующего синтез предшественников ТРГ и, таким образом, подавлять его синтез в гипоталамусе. Эффективным ингибитором синтеза и секреции ТРГ может быть также T_4 , в случае его превращения в T_3 в пептидергических нейронах гипоталамуса.

Синтез и секреция гипоталамического ТРГ в портальную систему гипофиза регулируется уровнем тиреоидных гормонов. Секреция стимулируется при снижении в плазме крови уровней T_4 и T_3 , понижении уровня T_3 в мозге, действии агонистов α -адренергических рецепторов, аргинин-вазопрессина. Секреция ТРГ угнетается при повышении уровней T_4 и T_3 в плазме крови, T_3 в мозге и действием α -адреноблокаторов.

Возбуждение как периферических, так и центральных терморепрецепторов модулирует синтез ТРГ в нейросекреторных клетках гипоталамуса, оказывая тем самым влияние на синтез ТТГ в гипофизе. Понижение температуры окружающей среды или температуры тела ведет к увеличению секреции ТРГ и ТТГ. Однако это влияние имеет место преимущественно у животных в эксперименте и у новорожденных детей. Влияние изменений температуры на секрецию ТРГ у взрослого человека не зарегистрировано.

ТРГ выполняет свою главную функцию - стимулирует синтез и секрецию ТТГ, после связывания с высокоаффинными рецепторами клеточной мембраны тиротрофов. Кроме того, ТРГ способен связываться с подобными рецепторами на мембране пролактинсекретирующих клеток и стимулировать синтез и секрецию пролактина. ТРГ рецепторы относятся к семейству трансмембранных рецепторов, связанных с G-белком. Ген, кодирующий синтез рецепторов ТРГ, расположен в 8-ой хромосоме.

Тиреоидные гормоны вызывают уменьшение числа мембранных рецепторов ТРГ тиротрофов и понижение их чувствительности к действию ТРГ. Ответ тиротрофов на действие ТРГ является двухфазным: вначале он проявляется увеличением секреции ранее синтезированного и депонированного в клетке ТТГ, а затем стимуляцией транскрипции гена и усилением синтеза ТТГ тиротрофами, поддерживающим его дальнейшую секрецию.

Связавшись с 3-им трансмембранным доменом своего рецептора на мембране тиротрофа, ТРГ передает активирующий сигнал G-белку, посредством которого активируется фермент фосфолипаза С. Фосфолипаза С гидролизует фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат с высвобождением инозитол-1,4,5-трифосфата (ИФ₃), который стимулирует освобождение внутриклеточного Ca⁺⁺ из его внутренних депо. Одновременно, образующийся в клетке 1,2-диацилглицерол ведет к повышению активности протеинкиназы С. Эти и ряд других внутриклеточных событий приводят к резкому повышению уровня секреции ТТГ. В более поздний период действия ТРГ (2-ая фаза) повышается вход Ca⁺⁺ в клетку, имеет место дальнейшая активация протеинкиназы С, активация аденилатциклазы и повышение уровня цАМФ, которые ведут к повышению экспрессии генов, кодирующих синтез альфа- и бета- субъединиц ТТГ.

Чувствительность тиротрофов к действию ТРГ регулируется дофамином и соматостатином, которые могут также тормозить секрецию ТТГ при изменении содержания тиреоидных гормонов. Секреция ТТГ и реакция тиротрофов на действие ТРГ модулируется уровнем в крови стероидных гормонов, кортизола, гормона роста. В частности, эстрогены увеличивают число мембранных рецепторов ТРГ тиротрофов и повышают их чувствительность к действию ТРГ. Возможно, что одной из функций ТРГ является определение установочной точки реагирования или пороговой чувствительности

тиротрофов к изменению содержания тиреоидных гормонов в условиях одновременного действия на тиротрофы других гормонов.

Действие ТРГ на тиротрофы имеет значение не только для активации синтеза и секреции ТТГ, но и для достижения более полного биохимического «созревания» ТТГ в результате гликозилирования полипептидных цепей α - и β - субъединиц в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме и присоединения остатков серной (SO_4) и сиаловой кислот в дистальных областях аппарата Гольджи (см. рис. 3.7). Поэтому ТТГ, синтезированный под действием ТРГ, обладает более высокой биологической активностью, чем ТТГ образуемый в тиротрофах при центральном гипотиреозидизме в условиях нарушения синтеза ТРГ. У больных с опухолями гипоталамуса и при гипотиреозидизме может содержаться существенное количество неактивного тиротропина.

Минимальная доза ТРГ, необходимая для стимулирования секреции ТТГ после внутривенного введения, составляет около 15 мкг. Внутривенное введение человеку 15-400 мкг ТРГ вызывает через 2-5 мин дозозависимое увеличение синтеза и секреции ТТГ гипофизом. Максимального значения концентрация ТТГ достигает в крови с 20 по 30 мин и возвращается к исходному уровню через 2-3 часа. Типичные варианты реакций на введение ТРГ приведены на рис. 3.5, из которого видно, что усиленная секреция ТТГ в ответ на введение ТРГ имеет место при первичном гипотиреозидизме, а ослабленная - наблюдается при гипертиреозидизме, узловом зобе, гипофизарной форме гипотиреозидизма (вторичном гипотиреозидизме).

За увеличением уровня секреции ТТГ, вызванного введением ТРГ, следует физиологическая активация функции щитовидной железы, выражающаяся в увеличении секреции T_3 и T_4 , максимальное повышение сывороточного уровня которых регистрируется через 3 и 8 часов соответственно.

Дозозависимый ответ усиления гипофизом секреции ТТГ на введение ТРГ наблюдается вплоть до 400 мкг, превышение этой дозы обычно не ведет к дальнейшему увеличению секреции ТТГ. ТРГ вызывает стимуляцию секреции ТТГ и при приеме внутрь, но при этом необходимы в 20-40 раз большие дозы для получения того же стимулирующего секрецию ТТГ эффекта, что и при внутривенном введении. Это может быть связано, например, с частичным гидролизом пептидных связей в молекуле ТРГ в желудочно-кишечном тракте и в печени. При нормальной функции щитовидной железы чувствительность тиротрофов у женщин выше, чем у мужчин, что может быть связано с некоторой сенситизацией рецепторов ТРГ под действием эстрогенов. С возрастом эта чувствительность понижается, но у мужчин в большей степени, чем у женщин.

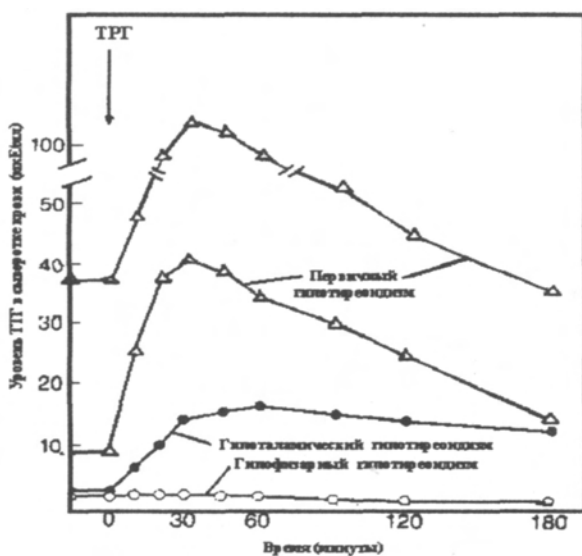
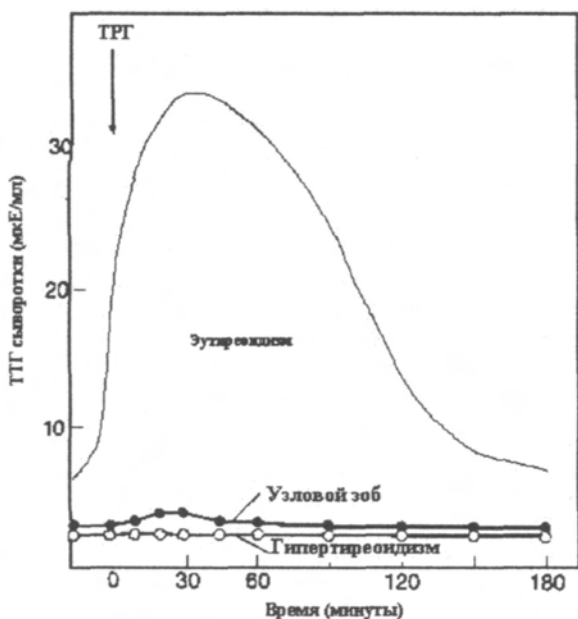


Рис. 3.5. Динамика изменений уровней ТТГ в сыворотке крови человека после введения ТРГ при эутиреозидизме и различных формах нарушений функции щитовидной железы.

ТРГ быстро разрушается (время полужизни 2 - 6 мин) под действием ряда ферментов в тканях и жидкостях тела. Оказалось, что ряд его метаболитов также являются биологически активными веществами. Например, метаболит гистидилпролиндикетопиперазин проявляет большую активность как антагонист алкогольного наркоза, чем его предшественник ТРГ. В то же время этот метаболит, в

противоположность ТРГ, тормозит секрецию пролактина и вызывает гипотермию. Некоторой биологической активностью обладают и другие метаболиты ТРГ. Гипоталамо-гипофизарные заболевания и, в частности, опухоли гипоталамуса и передней доли гипофиза могут приводить к разрушению секреторных клеток и сопровождаться нарушением секреции ТРГ и ТТГ. Если в эти процессы вовлечены тиротрофы гипофиза, у больного может развиваться вторичный гипотиреозидизм, а если вовлечены ТРГ-нейросекреторные нейроны гипоталамуса - развивается третичный гипотиреозидизм.

Тиреотропный гормон (ТТГ)

ТТГ или тиротропин, представляет собой гликопротеиновый гормон с молекулярной массой 28000-30000 Да. Он состоит из α - и β -субъединиц, синтез которых в тиротрофах переднего гипофиза детерминирован различными генами, которые локализируются в 6-ой и 1-ой хромосомах соответственно (см. рис. 3.6 и табл. 3.1). Строение α -субъединицы ТТГ, состоящей из 92 аминокислот и содержащей две олигосахаридных цепи, характеризуется подобием с аналогичными доменами в составе еще трех гликопротеиновых гормонов (лютеинизирующего и фолликул-стимулирующего, образуемых в переднем гипофизе и хорионического гонадотропина, образуемого в плаценте). α -Субъединица ТТГ является неспецифической и не определяет непосредственно его биологическое действие.

Табл. 3.1. Хромосомная локализация и число генов, кодирующих синтез гликопротеиновых субъединиц некоторых гормонов

	Хромосома	
	Локализация	Число генов или псевдогенов
Общая α -субъединица	6	1
β -субъединица хорионического гонадотропина	19	7
β -субъединица фолликулостимулирующего гормона	11	2
β -субъединица лютеинизирующего гормона	19	1
β -субъединица тиреотропного гормона	1	1

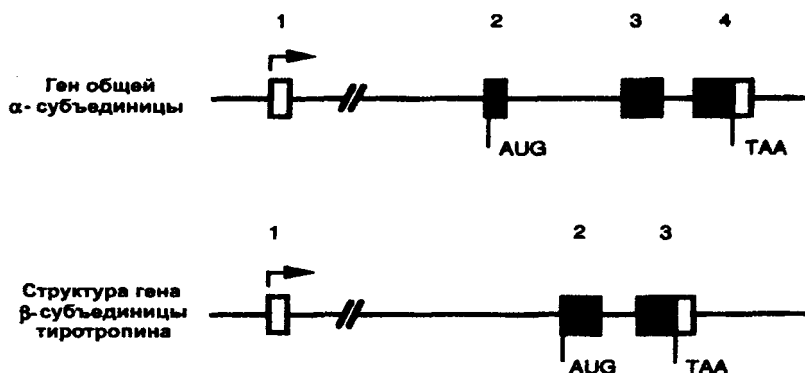


Рис. 3.6. Схематическое представление генов, кодирующих синтез субъединиц тиреотропного гормона человека. Ген α -субъединицы содержит 4, а ген β -субъединицы 3 экзона, разделенных интронными вставками. Старт транскрипции показан стрелкой, кодирующие области обозначены черными прямоугольниками, а нетранслируемые - белыми. Показаны также стартовый кодон AUG и стоп-кодон TAA.

β -Субъединица содержит одну олигосахаридную цепь и имеет апопротеиновую компоненту, состоящую из 112 аминокислот, отличающихся последовательностью соединения от других гормонов. Структурная организация этой субъединицы является критической детерминантой проявления ТТГ биологической активности. Однако, специфичность пространственной структуры молекулы ТТГ, определяющая возможность взаимодействия с мембранными рецепторами и развитие биологических эффектов, возникает только после нековалентного связывания α - и β - цепей молекулы. Кроме того, для усиления биологической активности ТТГ и скорости его метаболизма необходимо гликозилирование молекулы ТТГ в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи тиротрофов (см. рис. 3.7 и 3.8).

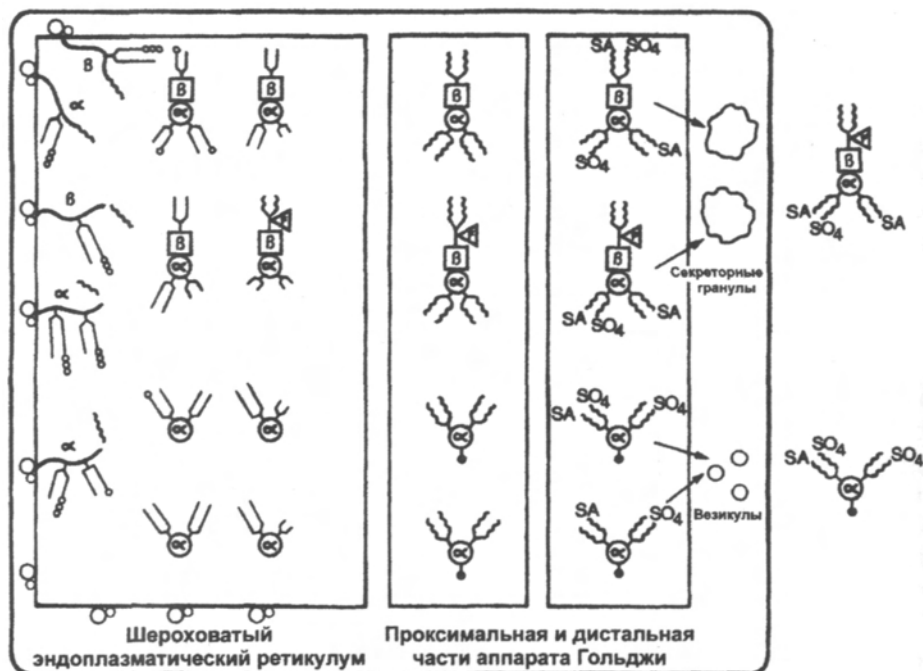


Рис. 3.7. Модель биосинтеза ТТГ, показывающая последовательность процессов, происходящих в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме, проксимальной и дистальной частях аппарата Гольджи, образование секреторных гранул и везикул (пузырьков) и продукты секреции. Показана также секреция тиротрофом интактных α -субъединиц тиротропина в избыточном количестве. В шероховатом эндоплазматическом ретикулуме происходит котрансляционное высвобождение сигнальных пептидов (волнистые линии) и присоединение олигосахаридных остатков к нативным синтезированным de novo полипептидным цепям субъединиц. К β -субъединице присоединяется 1, а к α -субъединице 2 насыщенных маннозой олигосахаридных радикала. Обычно на свободном конце олигосахаридные цепочки содержат 3 остатка глюкозы. Соединение гликозилированных субъединиц начинается в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме. Затем происходит высвобождение молекул маннозы из связи с различными остатками аспарагина в составе субъединиц. В активных тиротрофах в комплексе Гольджи происходит также присоединение остатков фукозы к молекуле тиротропина. В проксимальной части комплекса Гольджи в состав молекулы включаются остатки галактозы, N-ацетилгалактозамина и других углеводов, что приводит к образованию резистентных к действию эндопептидаз форм субъединиц. Здесь же свободные α -субъединицы подвергаются дополнительному O-гликозилированию. В дистальной части комплекса Гольджи присоединяются остатки серной и/или сиаловой кислот. Наконец, гетеродимерная молекула ТТГ секретируется путем экзоцитоза. (Werner and Ingbar's The Thyroid, 1996)

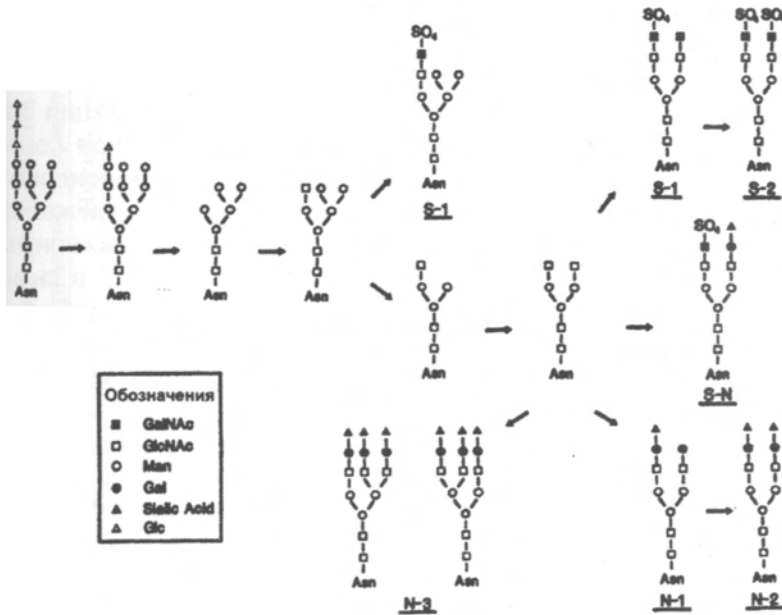


Рис. 3.8. Схематическое представление последовательности присоединения остатков серной (сульфатирование) и сиаловых кислот к олигосахаридным цепочкам, связанным с аспарагином в составе молекулы тиротропина. Олигосахаридные цепочки содержат большое количество остатков маннозы и 3-х молекул глюкозы. Интактная молекула активируется при удалении сначала двух гликозидных остатков, а затем замещения 3-го N-ацетилглюкозамина. Ключевой точкой в разветвлении цепи является ацетилирование/замещение остатков глюкозы, которое приводит к образованию N-ацетилгалактозамина (GalNAc). Остатки галактозы затем могут присоединять остатки сиаловых кислот, а GalNAc - подвергаться сульфатированию. S-1, S-2 и S-3 обозначает присоединенное количество сульфатов, N-1, N-2 и N-3 - остатков сиаловых кислот; S-N обозначает олигосахарид, одна цепочка которого сульфатирована, а другая содержит остаток сиаловой кислоты. (Baenziger JU, Green ED, Biochem Biophys Acta, 1988).

Известны случаи наличия у детей точечных мутаций гена, кодирующего синтез β -цепи ТТГ. Следствием такого аутосомного рецессивного нарушения является невозможность структурно измененной β -субъединицы вступать во взаимодействие с α -субъединицей и образовывать биологически активный тиротропин. У детей с подобной патологией наблюдаются клинические признаки гипотиреозидизма.

Концентрация ТТГ в крови колеблется с периодом около 1,8 часа и достигает своего максимума в интервале между полночью и 4-мя часами утра. Нормальные пределы колебаний содержания ТТГ в крови составляют от 0,5 до 5,0 мкЕд/мл. Секреция ТТГ минимальна в послеобеденные часы суток. Большая разница в концентрациях ТТГ в

различное время суток не оказывает существенного влияния на концентрации T_4 и T_3 в циркуляторном русле, поскольку в организме имеется большой пул внеклеточного T_4 . Время полужизни ТТГ в плазме крови составляет около получаса, а его продукция за день равна около 40-150 мЕд. Уровень ТТГ повышается при первичном гипотиреозе, может возрасти после частичной тиреоидэктомии и (или) после радиоiodтерапии новообразований щитовидной железы. Он понижается при гипертиреозе, может быть пониженным или нормальным при вторичном гипотиреозе. Кроме ТТГ в сыворотке крови может также содержаться α -субъединица тиротропина в количестве около 0,5-2,0 мкг/л. Ее концентрация может быть более высокой при ТТГ-секретирующих опухолях гипофиза и у женщин после наступления менопаузы.

Синтез ТТГ осуществляется в тиротрофах переднего отдела гипофиза. Эти клетки составляют около 5% от других клеточных популяций. Синтез тиротропина регулируется многими биологически активными веществами (табл. 3.2). Среди них особо важное место занимают тиреоидные гормоны и ТРГ гипоталамуса (действие ТРГ описано в предыдущем разделе).

Согласно классической схеме, тиреоидные гормоны по каналу отрицательной обратной связи подавляют синтез тиротропина, действуя как непосредственно на сами тиротрофы, так и через уменьшение секреции ТРГ гипоталамусом. Синтез и секреция ТТГ подавляются при повышении уровня T_4 и T_3 в сыворотке крови (например, при гипертиреозе) и стимулируются при понижении уровня тиреоидных гормонов (например, при гипотиреозе). При повышении содержания T_3 внутри тиротрофа резко уменьшается уровень мРНК как β -, так и α -субъединиц, но более чувствительной к этим изменениям является мРНК β -субъединицы. Так, при длительном действии T_3 содержание мРНК этой субъединицы в тиротрофах уменьшается до следовых количеств. Этот эффект достигается тиреоидными гормонами на уровне торможения скорости транскрипции гена, которая падает после связывания гормонов с их рецепторами.

Через изменение числа рецепторов может регулироваться общая и пороговая чувствительность тиротрофов к действию как ТРГ, так и тиреоидных гормонов. Таким образом, их действие на синтез и секрецию ТТГ является взаимодополняющим и коррегирующим.

Биогенные амины серотонин и дофамин могут ингибировать секрецию ТТГ гипофизом. Введение антител к серотонину увеличивает базальный уровень ТТГ и потенцирует ответную реакцию повышения уровня ТТГ на действие холода. Базальный уровень секреции ТТГ, равно как и уровень секреции, стимулируемый действием ТРГ, быстро уменьшается под влиянием дофамина и его агониста бромокриптина. Это является результатом быстрого (в течение нескольких десятков минут) торможения дофамином транскрипции генов обеих субъединиц ТТГ. Дофамин уменьшает внутриклеточный уровень цАМФ, от которого также зависит экспрессия генов, кодирующих синтез ТТГ.

Табл. 3.2. Факторы, контролирующие синтез и секрецию гормонов тиреоидной системы

Гипоталамус: синтез и секреция ТРГ		Передний гипофиз: синтез и секреция ТРГ		Щитовидная железа: синтез и секреция тиреоидных гормонов	
Стимулируют	Ингибируют	Стимулируют	Ингибируют	Стимулируют	Ингибируют
<ul style="list-style-type: none"> Понижение уровня Т₄ и Т₃ в сыворотке и Т₃ в нейронах Действие холода (новорожденные и животные) Катехоламины (α-адре миметики) Аргинин-вазопрессин 	<ul style="list-style-type: none"> Повышение уровня Т₄ и Т₃ в сыворотке и Т₃ в нейронах α-адрено-блокаторы Опухоли гипоталамуса 	<ul style="list-style-type: none"> ТРГ Понижение уровня Т₄ и Т₃ в сыворотке и Т₃ в тиротрофах Снижение активности дейоди-назы 5'-ДЦ Эстрогены: увеличива-ют плот-ность ТРГ связыва-ющих мест 	<ul style="list-style-type: none"> Повышение уровня Т₄ и Т₃ в сыворотке и Т₃ в тиротрофах Повышение активности дейодиназы 5'-ДЦ Соматостатин Дофамин, агонисты рецепторов дофамина (бромо-криптин) Глюкокор-тикоиды Хронические заболевания Опухоли гипофиза 	<ul style="list-style-type: none"> ТРГ Антитела, стимули-рующие рецептор ТТГ 	<ul style="list-style-type: none"> Антитела, блокиру-ющие рецептор ТТГ Избыток йода Литий

Подобным, ингибирующим действием на базальную секрецию ТТГ и на секрецию, стимулируемую действием ТРГ, обладает также и соматостатин. Его ингибирующее действие более выражено при низких концентрациях тиреоидных гормонов.

Соматостатин может связываться в гипофизе и других структурах мозга с несколькими типами специфических, высокоаффинных к нему рецепторов. При этом свое ингибирующее действие на секрецию ТТГ он может оказывать либо через систему циклических мононуклеотидов, либо вызывая гиперполяризацию мембраны тироцитов через изменение состояния потенциалзависимых калиевых каналов, что в конечном итоге ведет к снижению внутриклеточного уровня кальция.

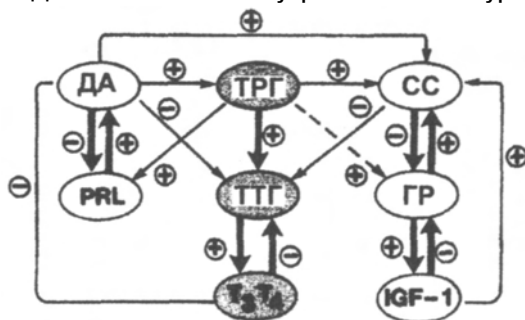


Рис. 3.9. Схема комплекса взаимодействий между первичными и вторичными модуляторами функции тиротрофов. ДА - дофамин; СС - соматостатин; ГР - гормон роста; PRL - пролактин; ИГФ-1 - инсулиноподобный фактор роста-1; «+» стимуляция, «-» угнетение. (Werner and Ingbar's «The Thyroid», 1996)

Цитокины интерлейкин-1 (ИЛ-1) и в меньшей степени интерлейкин-6 (ИЛ-6) вызывают преходящее уменьшение содержания в плазме крови ТТГ и общих уровней T_4 и T_3 , но увеличивают уровень свободного T_4 . Снижение в крови общего уровня тиреоидных гормонов является, как полагают, результатом прямого ингибирующего влияния этих цитокинов на функцию тиротрофов и ингибирующего действия на образование гормонов щитовидной железой. Кроме того, ингибирующее действие ИЛ-1 может быть также результатом его влияния на секрецию в гипоталамусе соматостатина или ТРГ.

Ингибирующим эффектом на секрецию ТТГ обладают норадреналин и глюкокортикостероиды, что может иметь отношение к регуляции уровня ТТГ и функции щитовидной железы при стрессе, а также к суточному ритму изменения уровня ТТГ. Острые или хронические заболевания также могут сопровождаться подавлением секреции ТТГ с последующим восстановлением при выздоровлении. Существование зависимости образования и секреции ТТГ от действия некоторых лекарственных средств, состояния стресса и наличия у человека соматических заболеваний должно учитываться врачом при интерпретации результатов исследования уровня тиротропина.

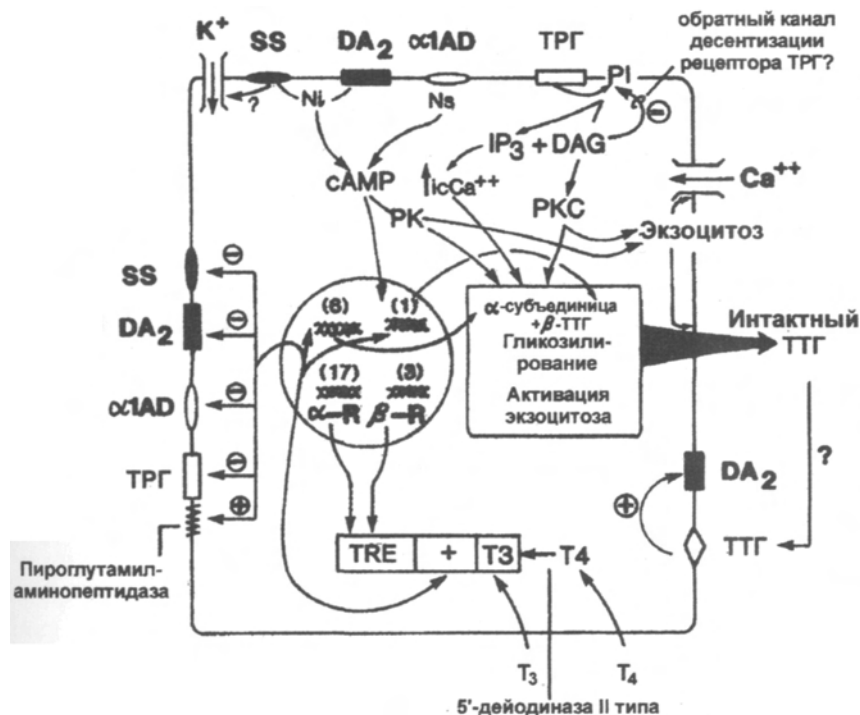


Рис. 3.10. Схема некоторых важных взаимодействий в тиротрофе. Тиреоидные гормоны уменьшают биологические эффекты соматостатина (SS), дофамина (DA), адреналина (α_1 AD - α_1 -адренорецепторы) и ТРГ, что, скорее всего, вызывается уменьшением числа, нежели аффинности, соответствующих рецепторов. Фосфоинозитольный путь и диацилглицерол могут участвовать в процессах десенситизации рецептора ТРГ. ТРГ и агонисты α_1 -адренорецепторов оказывают аддитивный эффект на секрецию ТТГ за счет активации различных внутриклеточных регуляторных систем. Числа в скобках показывают хромосомную локализацию генов, кодирующих рецепторы тиреоидных гормонов (α R и β R) и субъединиц ТТГ.

Тиротропин является основным регулятором функций тироцитов, действующим на большинство этапов синтеза, хранения и секреции тиреоидных гормонов. Пролиферация клеток, размер фолликулов и самой щитовидной железы также зависят от действия ТТГ.

Все эти эффекты являются результатом сложного комплекса биохимических и физико-химических реакций, которые протекают вслед за связыванием тиротропина с рецептором ТТГ, расположенным на базальной мембране тироцита и активацией связанной с G белком аденилатциклазы, а также активацией фосфатидилинозитольной системы фосфолипазой C.

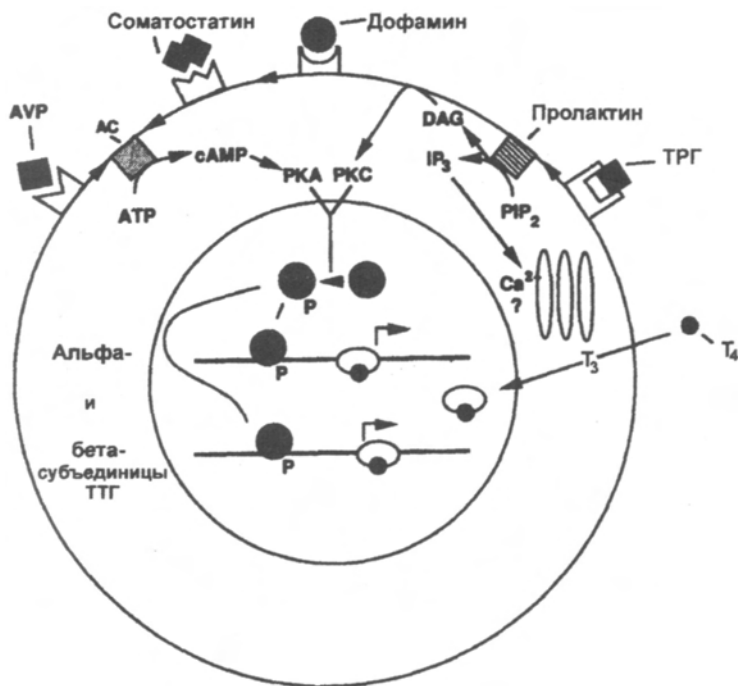


Рис. 3.11. Обзор регуляторных влияний на синтез ТТГ в тиротрофе. Обозначения: АС - аденилатциклаза; DAG - диацилглицерол; IP_3 - инозитол-1,4,5-трифосфат; PIP_2 - фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат; РКА - протеинкиназа А; РКС - протеинкиназа С; РКС - фосфолипаза С; АРВ - аргинин-вазопрессин.

Так как тиротропин-рецепторное взаимодействие является ключевым для влияния ТТГ на тиреоидные функции, то нарушение этого взаимодействия, например, при изменении структуры рецептора или его аффинности к ТТГ, может играть важную роль в патогенезе ряда заболеваний щитовидной железы. В частности, изменение структуры ТТГ рецептора в результате мутации гена, кодирующего его синтез, приводит к понижению или отсутствию чувствительности тироцитов к действию ТТГ и развитию врожденного первичного гипертиреозидизма.

Рецептор ТТГ был впервые выделен в 1986 году. Он оказался очень нестабильным при попытке его дальнейшей очистки и поэтому сведения о его структуре и свойствах получены косвенными методами исследования (кинетика связывания с ТТГ, моноклональными антителами и др.). В настоящее время осуществлено клонирование этого рецептора и установлена его первичная структура в виде гликопротеиновой цепи из 744 аминокислотных остатков.

целом эффективность связывания ТТГ с рецептором сильно зависит от его трехмерной пространственной структуры.

Механизм внутриклеточной передачи сигнала и роль в этой передаче различных участков рецептора ТТГ пока точно не установлены, но очевидно, что внутриклеточной передаче сигнала предшествует этап связывания гормона с внеклеточной частью рецептора. Вероятно, что следствием этого связывания является изменение конформации внутримембранной части рецептора, которое ведет к взаимодействию цитоплазматического домена с G-белком. Диссоциация G-белка на $G\alpha\beta$ и $G\gamma$ субъединицы ведет к образованию G_s -комплекса, который, связываясь с аллостерическим центром аденилатциклазы, активирует образование цАМФ. цАМФ служит аллостерическим регулятором активности многих ферментов. В результате этих и ряда других сопряженных процессов активируются процессы поглощения тироцитами йодида, его транспорта и включения в структуру тиреоглобулина. В этих процессах важную роль играет также повышение внутриклеточной концентрации кальция.

Влияние ТТГ на транспорт йодид-иона является двухфазным. Вначале может наблюдаться потеря некоторой части йодида железой в результате усиленного гидролиза тиреоглобулина и повышения концентрации йодида в тироцитах. Затем выход йодида сменяется повышением его захвата тироцитами железы. Известно, что йод, поступивший в тироцит, для его включения в структуру тиреоглобулина должен быть активирован путем перевода в высокоэнергетическое состояние. Этот процесс осуществляется при участии фермента тиреопероксидазы, уровень мРНК которой возрастает под действием ТТГ. ТТГ быстро увеличивает активность $NAAD^+$ -зависимой киназы и через активацию фосфолипазы С процессы гидролиза фосфатидилинозитола, что вместе с повышением уровня цАМФ ускоряет секрецию тиреоидных гормонов. Также увеличивается активность 5'-дейодиназы тироцитов щитовидной железы, способствующей сохранению высвобождающегося при ее участии йода в железе.

Под действием ТТГ активируются процессы образования псевдоподий, ускоряющих резорбцию тиреоглобулина из коллоида в тироциты, ускоряется образование в фолликулах коллоидных капель и гидролиз в них тиреоглобулина под действием лизосомальных ферментов.

Параллельно активируется метаболизм тироцита, что сопровождается увеличением скорости поглощения тироцитами глюкозы, кислорода, окисления глюкозы и образования $NAADPH_2$, необходимого для осуществления пероксидазной реакции. Усиление поглощения глюкозы под действием ТТГ достигается за счет индукции транскрипции гена переносчика глюкозы и усиления действия протеинкиназы А. ТТГ увеличивает также содержание цАМФ и экспрессию гена гексокиназы-1. Спустя несколько часов после введения ТТГ увеличивается синтез ДНК, мРНК, ускоряется синтез

белков и фосфолипидов, которые необходимы для роста и увеличения числа тироцитов и образования фолликулов. Ускоряются синтез предшественников пуриновых и пиримидиновых оснований, активируются многие другие процессы каждого из этапов синтеза и секреции тиреоидных гормонов.

При длительном действии ТТГ на тироциты (более 2 часов) его эффекты могут ослабевать. Это явление получило название десенситизации рецепторов. Его причинами могут быть снижение чувствительности рецепторов, снижение их числа в мембраносвязанной форме, уменьшение аффинности к гормону или снижение эффективности процессов, следующих после связывания гормона с рецептором. Молекулярные механизмы десенситизации на сегодня остаются полностью неизвестными.

Уже упоминалось, что строение α -субъединиц ТТГ и гонадотропина одинаково. Возможно, что именно это структурное сходство является одной из причин того, что при высоких концентрациях гонадотропин может конкурировать за связывание с рецепторами ТТГ и через активацию фосфатидилинозитольного пути и увеличение активности аденилатциклазы стимулировать образование и секрецию тиреоидных гормонов щитовидной железой. Известны случаи тиреотоксикозов у больных с заболеваниями, сопровождающимися повышением уровня гонадотропина (например, при хорионэпителиоме).

Рецептор ТТГ способен связываться не только с тиротропином, но и с аутоантителами, стимулирующими этот рецептор. Такое связывание имеет место при аутоиммунном тиреоидите (болезни Грейвса). Источником этих антител являются В-лимфоциты, сенсibilизированные к тироцитам. Аутоантитела известны также как тиреоид-стимулирующие иммуноглобулины. Они связываются с рецептором ТТГ и действуют на тироциты железы подобно тому, как это наблюдается при действии ТТГ. При этом продолжительность вызываемых действием антител эффектов значительно больше, чем при действии ТТГ.

Обнаружено также, что рецептор ТТГ способен связываться с аутоантителами, которые могут блокировать взаимодействие этого рецептора с ТТГ. Это может приводить к развитию атрофического тиреоидита, гипотиреозидизма и микседемы. При детальном изучении точной локализации мест связывания рецептором ТТГ, стимулирующих или блокирующих аутоантител оказалось, что эти места локализованы в различных участках внеклеточной части рецептора (рис. 3.13). Весьма вероятно, что локализация места связывания аутоантител на внеклеточном участке рецептора может иметь значение в клинических особенностях нарушений функции щитовидной железы.

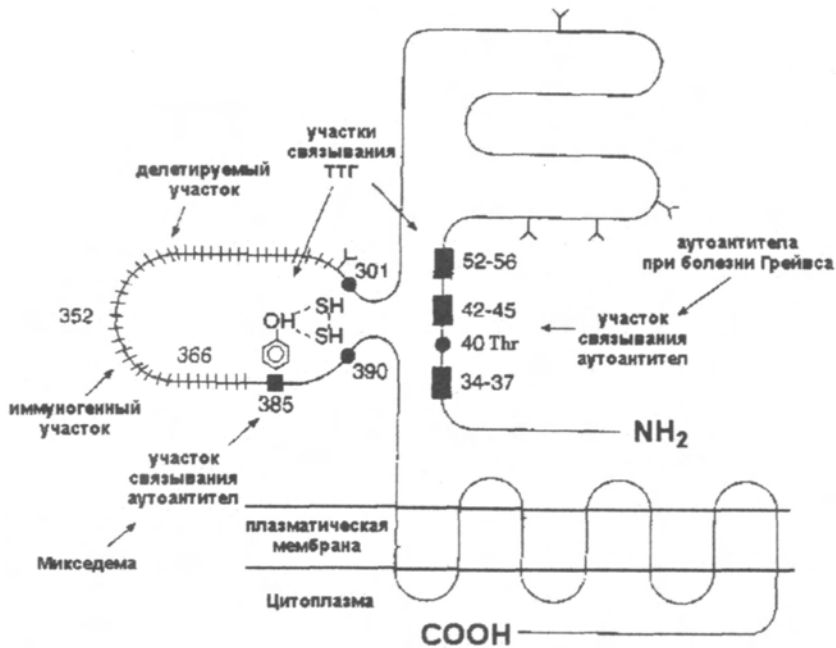


Рис. 3.13. Схематическое представление структуры внеклеточной части рецептора ТТГ и мест связывания тиреоид-стимулирующих иммуноглобулинов.

Ген, кодирующий синтез рецептора ТТГ, расположен в коротком плече 14-й хромосомы (14q31). Известны случаи мутаций, сопровождавшихся аутоактивацией рецепторов и проявлявшихся клиническими формами гипертиреозидизма. При этом обнаруживалось нарушение структуры и свойств внутриклеточной части рецептора. Описаны также мутации, приводившие к нарушению структуры внеклеточной части рецептора и понижению его чувствительности к ТТГ. Это сопровождалось повышением уровня ТТГ в сыворотке крови при неизменной функции щитовидной железы.

Результаты многих экспериментов на животных показывают, что почки являются одним из основных органов элиминации тиреотропного гормона из крови. При определении различий уровней радиоактивной метки в артериальной и венозной крови в разных органах (мышца голени, органы брюшной полости, почка, щитовидная железа) выявлено, что только почка экстрагирует и выводит из крови значительные количества ТТГ.

3.2 Саморегуляция функции щитовидной железы

Регуляция функции железа при недостатке йода

Йод является одним из эссенциальных (незаменимых) микроэлементов и содержится в тканях организма в суммарном количестве 15-20 мг. В соответствии с рядом рекомендаций, ежедневное поступление йода в организм должно составлять порядка 1-2 мкг/кг веса (приблизительно 120-150 мкг всего) для взрослого, с добавлением для женщин 25-50 мкг в период беременности и лактации. Хорошо доказанной является его роль в процессах образования и метаболизма гормонов щитовидной железы. Поэтому главным следствием дефицита йода, если это имеет место, является нарушение образования в организме тиреоидных гормонов. Суточная потребность в йоде отражена в табл. 3.3.

Табл. 3.3. Рекомендуемые суточные нормы поступления йода в организм.

Группа людей	Суточная норма, мкг
1. Подростки и взрослые	150
2. Беременные, лактирующие женщины	175-200
3. Дети	
до 6 месяцев	40 или 8 мкг/кг веса или 5 мкг/100 мл молока или 7 мкг/100 ккал суточного рациона
6-12 месяцев	50
1-12 лет	70-120

Минимальное количество йода, при поступлении которого в организм за сутки, функция щитовидной железы может оставаться на нормальном уровне, составляет для взрослого около 50 мкг. Для европейских стран, где имеется йодный дефицит, суточную норму для детей меньше 1 года рекомендуется увеличить до 90 мкг. Считается, что верхний безопасный предел суточного поступления йода для доношенных здоровых новорожденных не должен превышать 100 мкг. Поступление в организм 200 мкг йода и более за сутки может вести к понижению содержания в сыворотке крови уровня ТТГ.

Как и во многих других случаях недостаточного поступления в организм различных веществ, при дефиците поступления йода в организм в нем развиваются адаптационные процессы, которые направлены на максимально бережное и эффективное использование

йода. Эти адаптационные процессы заключаются в усилении кровотока через железу, более эффективном захвате йода щитовидной железой из крови, изменении процессов синтеза гормонов щитовидной железы, обеспечивающем увеличение синтеза и секреции T_3 . Адаптационные реакции запускаются, а затем регулируются и поддерживаются тиротропином, уровень которого возрастает при дефиците йода. Если суточное поступление йода в организм составляет менее 20 мкг в течение продолжительного времени, то постоянная длительная стимуляция клеток щитовидной железы тиротропином ведет к разрастанию ее ткани и развитию зоба.

В формировании зоба ТТГ занимает важное место, однако, высокий уровень ТТГ в сыворотке может иметь место как при зобе, так и в его отсутствие. Поэтому предполагается, что в развитии зоба кроме ТТГ, могут иметь значение гормон роста, инсулин, кортизол, цГМФ, эпидермальный фактор роста и, возможно, другие факторы.

Саморегуляторные механизмы щитовидной железы в условиях дефицита йода должны, с одной стороны, обеспечить больший захват йода тироцитами при меньшем уровне йода в крови и его более эффективную реутилизацию и накопление йода в железе, с другой стороны. Это может быть достигнуто как за счет повышения в железе эффективности процессов зависимых от действия ТТГ, так и процессов трансмембранного переноса йода.

Повышение эффективности процессов в самой железе, было бы невозможно без понижения скорости выведения йода из организма с мочой в соответствии с новым уровнем его поступления.

Из рис. 3.14 видно, что при поступления йода из желудочно-кишечного тракта равного 500 мкг в день, около 115-120 мкг этого йода поглощается (захватывается) из крови тироцитами. 75-80 мкг йода из этого количества идет на образование и секрецию гормонов T_4 и небольшого количества T_3 . Около 485 мкг неметаболизированного йода из внеклеточного пространства выводится из организма почками и около 15 мкг йода, высвободившегося в печени и других тканях при дейодировании тиреоидных гормонов и их продуктов метаболизма поступают в желчь и выводятся из организма с фекалиями.

В случае поступления в организм около 100 мкг йода в сутки, в щитовидной железе содержание органического йода составляет около 8-10 миллиграмм. Суточное выведение йода с мочой и желчью составляет в этом случае также около 100 мкг.

Если в организм поступает в сутки около 50 мкг йода, то за счет увеличения скорости его поглощения тироцитами из крови (йод пищевого происхождения и реутилизированный йод из продуктов метаболизма) в щитовидную железу его поступает около 100 мкг в сутки. Поступление из желудочно-кишечного тракта 50 мкг йода в сутки является тем порогом, при котором еще сохраняется длительная способность щитовидной железы накапливать его (включая реутилизированный йод) в количествах, когда содержание неорганического йода в железе остается на нижнем пределе нормы

(около 10 мг). Ниже этого порогового поступления йода в организм за сутки, эффективность повышенной скорости захвата йода щитовидной железой оказывается недостаточной, поглощение йода и содержание его в железе уменьшаются. В этих случаях развитие нарушения функции щитовидной железы становится более вероятным.

Одновременно с включением адаптационных механизмов щитовидной железы наблюдаются снижение экскреции йода из организма при его дефиците. Главное значение при этом имеет, по-видимому, снижение уровня экскреции йода с мочой. В итоге адаптационные экскреторные механизмы обеспечивают выведение из организма йода за сутки в количествах, эквивалентных его суточному поступлению из желудочно-кишечного тракта.

Поступление в организм подпороговых концентраций йода (менее 50 мкг за сутки) ведет к увеличению секреции ТТГ, увеличению внутрижелезистого отношения МИТ/ДИТ, уменьшению образования T_4 , увеличению образования T_3 и отношения секретируемых T_3/T_4 , а также к увеличению этого отношения в циркуляторном русле. Поскольку одним из способов обеспечения нормальной динамики синтеза тиреоидных гормонов в щитовидной железе в условиях дефицита йода является повышение эффективности его реутилизации, то логичным представляется увеличение скорости оборота различных метаболитических веществ в тироцитах и фолликулах. Это достигается, главным образом, за счет стимулирующего действия тиреотропного гормона. Под его влиянием ускоряются метаболизм практически на всех этапах синтеза гормонов. Одним из результатов ускорения йодирования тирозильных остатков тиреоглобулина является увеличение содержания МИТ и уменьшение ДИТ. При этом синтезируется большее количество йодированных тирозинов, реакция протекает быстрее и является менее энергозатратной в сравнении с тем, если бы йодировался ДИТ, так как в этой реакции дейодированию подвергается не один, а два тирозильных остатка. Отношение МИТ/ДИТ увеличивается, и, как следствие, в результате превалирования реакции конденсации МИТ + ДИТ значительно уменьшается синтез T_4 и возрастает синтез T_3 . Отношение T_3/T_4 также возрастает. Возрастает также отношение ДИТ/ T_4 , что свидетельствует о снижении эффективности реакции конденсации ДИТ + ДИТ.

Однако, так как при йодном дефиците йодный пул в щитовидной железе не уравновешен с пулом экзогенного йода, уровень йодирования больших количеств тиреоглобулина, запасенного в коллоиде остается низким, что тоже является причиной снижения эффективности синтеза йодтиронинов.

При выраженном дефиците йода имеет место снижение в сыворотке уровня T_4 , повышение уровня ТТГ и нормальное либо повышенное содержание T_3 . Механизмы этих изменений точно не выяснены, но скорее всего, это является результатом увеличения скорости образования и секреции T_3 , увеличения соотношения T_3/T_4 и увеличения превращения T_4 в T_3 в периферических тканях.

Увеличение образования T_3 в условиях йодного дефицита кажется оправданным и с точки зрения достижения наибольших конечных метаболических эффектов тиреоидных гормонов при наименьшей их "йодной" емкости. Известно, что влияние на метаболизм T_3 примерно в 3-8 раз более сильное, чем T_4 , но так как T_3 содержит в своей структуре только 3 атома йода, а не 4 как T_4 , то для синтеза одной молекулы T_3 , надо только 75% йодных затрат, по сравнению с синтезом T_4 .

Нетрудно подсчитать "йодную" цену метаболической эффективности T_3 в сравнении с T_4 . Если принять ее за единицу для T_4 , то для T_3 она составит более 5 единиц. Однако за эту кажущуюся "энергетическую выгоду" при йодном дефиците организм может заплатить более высокую цену в виде нарушений множества функций организма. При очень сильном дефиците йода и понижении функции щитовидной железы на фоне высокого уровня ТТГ, уровни T_4 и T_3 снижаются. В сыворотке крови содержится больше тиреоглобулина, уровень которого коррелирует с уровнем ТТГ.

Дефицит йода у детей оказывает более сильное, чем у взрослых влияние на процессы метаболизма в клетках щитовидной железы, в которой увеличено поглощение йода, но запасы йода в ней очень низки. В плазме крови у них может обнаруживаться более высокий уровень органического йода. В районах проживания, характеризующихся дефицитом йода, нарушения функции щитовидной железы у новорожденных встречаются значительно чаще и более выражены, чем у взрослых.

Регуляция функции железы при избытке йода

Поддержание нормальной функции щитовидной железы возможно в условиях поступления в организм адекватных (табл. 3.3) для синтеза тиреоидных гормонов количеств йода. Избыточное, как и недостаточное, поступление йода может вызвать нарушение функции железы. В соответствии с результатами ряда исследований, считается, что при поступлении в организм человека небольшого избытка йода отмечается усиление уровня органификации йодида, синтеза тиреоидных гормонов и их секреции и рост уровня ТТГ, небольшое уменьшение уровня свободного T_4 в сыворотке при одновременном повышении содержания в ней тиреоглобулина. Более длительное избыточное потребление йода может блокировать биосинтез тиреоидных гормонов за счет ингибирования активности ферментов, вовлеченных в биосинтетические процессы. Уже к концу первого месяца отмечается значительное увеличение размеров щитовидной железы. При хроническом избыточном поступлении избытка йода в организм может развиваться гипотиреозидизм, но если поступление йода в организм нормализовалось, то размеры и функция щитовидной железы могут возвратиться к исходным значениям.

В обычных условиях потребность в йоде удовлетворяется в основном за счет продуктов растительного происхождения. В норме в сутки человек получает йод с продуктами питания и водой в следующих

количествах: с растительной пищей - 70-75 мкг, с животной пищей - 35-40 мкг и с водой - 5 мкг, что в итоге составляет примерно 120 мкг. Источниками йода, которые могут быть причиной избыточного его поступления в организм часто являются йодированная соль, комплексные поливитаминные препараты, содержащие минеральные добавки, пищевые продукты и некоторые йодсодержащие лекарства. Содержание йода в некоторых пищевых продуктах приведено в табл. 3.4.

Табл. 3.4. Содержание йода в некоторых наиболее распространенных в США продуктах (Braverman, 1994).

Пищевой продукт	Содержание йода, мкг/кг
Злаковые	87
Молочные десерты	70
Рыба	57
Цельное молоко	56
Молочные продукты	49
Яйца	27
Хлеб	27
Бобовые	17
Мясо	16
Птица	15

Щитовидная железа располагает внутренним регулирующим механизмом, который позволяет эффективно справляться с избыточным поступлением йода. Хотя поступление йода в организм может колебаться у людей от нескольких десятков мкг в день до нескольких мг, концентрация тиреоидных гормонов и ТТГ в сыворотке крови может оставаться неизменной.

Считается, что максимальное количество йода, которое при поступлении в организм еще не вызывает изменения функции щитовидной железы составляет около 500 мкг в день, но при этом наблюдается увеличение уровня секреции ТТГ на действие тиротропин-рилизинг гормона.

Поступление йода в количествах 1,5-4,5 мг в день приводит к значительному уменьшению содержания в сыворотке как общего так и свободного T_4 , повышению уровня ТТГ, но уровень T_3 остается не измененным.

Начальный, подавляющий функцию щитовидной железы эффект избыточного поступления йода в организм (эффект Вольфа-Чайкова) непродолжителен. Спустя некоторое время уровень гормонов в крови восстанавливается, несмотря на избыточное поступление йода в организм. Эффект подавления избытком йода функции щитовидной железы имеет место и при тиреотоксикозе, когда путем приема избыточного количества йода (по отношению к естественной суточной потребности) устраняют симптомы тиреотоксикоза и понижают

сывороточный уровень тиреоидных гормонов. Но при продолжительном поступлении в организм избытка йода проявления тиреотоксикоза возвращаются вновь. Полагают, что временное понижение уровня тиреоидных гормонов в крови при избыточном поступлении йода обусловлено прежде всего угнетением секреции гормонов.

Поступление в организм небольших избыточных количеств ведет к пропорциональному увеличению их захвата щитовидной железой, до некоторого "насыщающего" значения поглощаемого йода. При достижении этого значения захват йода железой может уменьшаться, несмотря на поступление его в организм в больших количествах.

Активность щитовидной железы может изменяться в широких пределах под влиянием тиреотропного гормона гипофиза. Поскольку при поступлении в организм избытка йода уровень ТТГ повышается, то следовало бы ожидать не первоначального подавления, а активации функции щитовидной железы. Однако, установлено, что йод ингибирует увеличение активности аденилатциклазы и тормозит образование перекиси водорода в ответ на действие ТТГ, хотя связывание ТТГ с рецептором клеточной мембраны тироцитов не нарушается. Йод тормозит также включение тимидина в ДНК, скорость синтеза которой в норме возрастает под действием ТТГ. Кроме того, показано, что избыток йода тормозит транспорт аминокислот в тироциты.

В тироцитах образуются такие факторы роста, как инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) и трансформирующий фактор роста β (ТФР β). Избыток йода увеличивает в тироцитах содержание мРНК ТФР β , который полностью устраняет индуцируемую цАМФ стимуляцию поглощения йода и синтез тиреопероксидазы, а также стимулируемое ТТГ образование H_2O_2 .

Йодирование тирозильных остатков тиреоглобулина протекает под влиянием фермента тиреопероксидазы как акцептора электронов. В условиях подавления ее синтеза ингибирующий функцию щитовидной железы эффект избытка йода может быть обусловлен предпочтительным образованием I_2 , а не йодированием тиреоглобулина. Образующиеся в условиях избытка йода йодированные фосфолипиды и, в частности, йодированные метаболиты арахидоновой кислоты, также ингибируют включение йода в тиреоглобулин и могут играть роль в реализации его собственного первоначального ингибирующего влияния на функцию щитовидной железы.

Уже отмечалось, что подавление функции щитовидной железы избытком йода носит временный характер и вскоре функция восстанавливается, несмотря на продолжающееся поступление избыточных количеств йода в организм. Наступает адаптация или ускользание щитовидной железы из-под влияния йода. Одним из главных механизмов этой адаптации является снижение эффективности захвата и транспорта йода. Поскольку полагают, что транспорт йода через базальную мембрану тироцита связан с функцией Na^+/K^+ -АТФазы, то можно ожидать, что избыток йода может оказывать

влияние на ее свойства. Полагают также, что одним из веществ, которые могут подавлять транспорт йода, может быть йодированная арахидоновая кислота.

Если для адекватного потребностям организма синтеза тиреоидных гормонов необходимо достаточное поступление экзогенного йода, то нормальное осуществление функции тиреоидных гормонов зависит от эффективности связывания их с ядерными рецепторами, в состав которых входит цинк. Поэтому поступление в организм достаточного количества этого микроэлемента также важно для проявления эффектов тиреоидных гормонов на уровне ядра клетки.

Образование в периферических тканях активных форм тиреоидных гормонов из тироксина происходит под действием 5'-дейодиназ, для проявления активности которых необходимо присутствие селена. Установлено, что достаточное поступление в организм взрослого человека селена в количествах 55-70 мкг в день является необходимым условием для образования в периферических тканях достаточного количества T_3 .

Йодный баланс в организме

Йод является незаменимым микроэлементом, потребность в котором для осуществления нормального синтеза тиреоидных гормонов составляет для взрослого человека около 75-80 микрограмм в день.

При нормальном уровне йода в почве и воде за сутки в организм человека, главным образом, с растительной пищей и в меньшей степени, с водой может поступать до 500 мкг йода в форме йодид или йодат ионов, которые превращаются в йодид ионы в желудке. Йодиды быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта и распределяются во внеклеточной жидкости организма. Концентрация йодида во внеклеточных пространствах остается низкой, так как часть йодида быстро захватывается из внеклеточной жидкости щитовидной железой, а оставшийся выводится из организма почками. Скорость захвата йода щитовидной железой обратно пропорциональна скорости его выведения почками. Йод может экскретироваться слюнными и другими железами пищеварительного тракта, но затем снова реабсорбируется из кишечника в кровь. Около 1 - 2 % йода экскретируется потовыми железами, а при усиленном потоотделении доля выделяемого с потом йода может достигать 10%.

Как видно из рис. 3.14 из 500 мкг йода, всосавшегося из верхних отделов кишечника в кровь, около 115 мкг захватывается щитовидной железой. Около 75 мкг йода используется в сутки на синтез тиреоидных гормонов, 40 мкг возвращается обратно во внеклеточную жидкость. Синтезированные T_4 и T_3 разрушаются в последующем в печени и других тканях, высвобождающийся при этом йод в количестве 60 мкг попадает в кровь и внеклеточную жидкость, а около 15 мкг йода, конъюгированного в печени с глюкуронидами или сульфатами, выводятся в составе желчи.

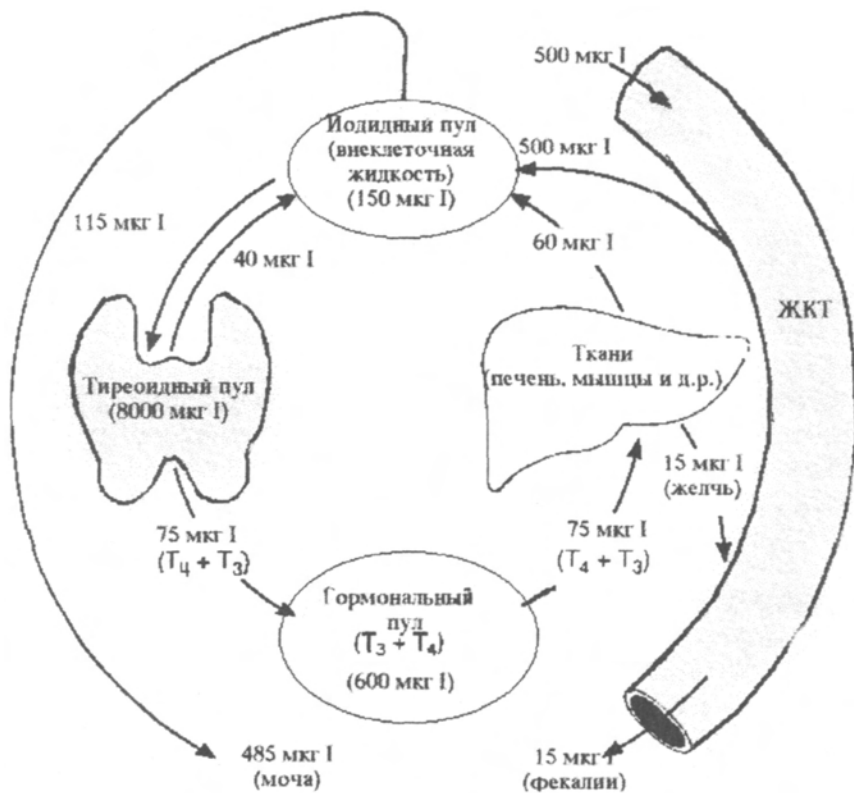


Рис. 3.14. Распределение потоков йода в организме.

В общем объеме кровь - внеклеточная жидкость, составляющем у взрослого человека около 35% массы тела или около 25 л, растворено около 150 мкг йода. За сутки около 485 мкг йода выводится из организма с мочой и около 15 мкг выводится с фекалиями. Средняя концентрация йода в плазме крови составляет около 0,3 мкг/л.

Поглощение йода щитовидной железой может быть изучено по количеству радиоактивного йода, который вводится в организм в следовых количествах, существенно не влияющих на его общее содержание в организме. Уже отмечалось, что в фолликулах щитовидной железы йод быстро окисляется и включается в состав тирозина. Несмотря на это, отношение уровня свободного йода в щитовидной железе к его уровню в плазме крови в норме выше единицы. Если включение йода заблокировать ингибиторами тиреопероксидазы, например пропилтиоурацилом, будет продолжаться накопление йода в железе и величина указанного отношения возрастет.

Транспорт йода из крови в щитовидную железу усиливается под влиянием ТТГ. Это влияние связано с активацией фосфолипазы А₂, высвобождением из внутриклеточного депо и синтезом белка-переносчика. Действие ТТГ на транспорт йода блокируется

актиномицином и пурамицином. Захват йода может усиливаться под влиянием аутоантител, стимулирующих рецепторы ТТГ, что имеет место при болезни Грейвса.

Поглощение йода и его накопление в количествах, превышающих концентрацию в плазме крови, имеет место в слюнных железах, слизистой желудка, плаценте, стекловидном теле глаза, паутинном сплетении, молочных железах. Однако, накопление йода в этих тканях не стимулируется ТТГ.

При снижении поступления йода в организм уменьшается его количество в жидкостях тела, уменьшается выведение с мочой, а щитовидная железа может увеличить его поглощение на 80-90%. Щитовидная железа может запастись йод в форме йодтиронинов и йодированных тирозинов в количестве, близком к 100-дневной потребности организма. За счет этих йодсберегающих механизмов и депонированного йода синтез тиреоидных гормонов в условиях дефицита поступления йода в организм может оставаться ненарушенным на период времени до 2-х месяцев. Более продолжительная йодная недостаточность в организме ведет к снижению синтеза тиреоидных гормонов, несмотря на его максимальный захват железой из крови. Увеличение поступления в организм йода может ускорять синтез тиреоидных гормонов. Однако, если ежедневное потребление йода превысит 2000 мкг накопление йода в щитовидной железе достигает уровня, когда ингибируются захват йода и биосинтез гормонов. Хроническая йодная интоксикация возникает, когда его ежедневное поступление в организм более чем в 20 раз превышает суточную потребность.

Участие почек в процессах элиминации неорганического йода изучалось у человека и других представителей млекопитающих с помощью радиоактивного йода. Полученные данные могут быть суммированы следующим образом: йодид свободно фильтруется в клубочках и примерно на 70% пассивно реабсорбируется в канальцах. Об этом свидетельствуют также такие наблюдения, как существование линейной зависимости между скоростью клубочковой фильтрации и клиренсом йода, а также наличие обратной зависимости между секрецией йода и клиренсом йода от концентрационного градиента. Чем больше возрастает реабсорбция воды по ходу нефрона, тем больше возрастает пассивная обратная диффузия йода за счет повышения его концентрации в просвете канальца. Различные типы диуретиков влияют на клиренс йода только в той степени, в какой они изменяют реабсорбцию воды. Поскольку водный диурез сам по себе практически не влияет на экскрецию йода, можно полагать, что пассивная реабсорбция йода локализуется, в основном, в проксимальных извитых канальцах нефрона.

Так как поступающий в организм йодид выводится из него главным образом с мочой, то его суммарное содержание в объеме суточной мочи является наиболее точным показателем поступления йода и

может использоваться для оценки йодного баланса в целостном организме.

3.3 Дейодиназные пути регуляции метаболизма тиреоидных гормонов

Как уже отмечалось, важнейшими путями метаболизма T_4 , является его превращение в T_3 и rT_3 , которые затем под действием дейодиназ превращаются в дийодтиронины, а затем в различные метаболиты T_2 . (см. главу 2),

T_4 , T_3 и rT_3 могут также образовывать конъюгаты с серной и глюкуроновой кислотами. Различные пути метаболизма и разрушения тиреоидных гормонов показаны на рис. 3.15. Основные пути метаболизма T_4 можно подразделить на 4 группы и охарактеризовать их следующим образом:

- 1) примерно $\frac{1}{3}$ общего пула T_4 подвергается монодейодированию в периферических тканях с образованием T_3 , который обладает наибольшей биологической активностью;
- 2) около $\frac{1}{2}$ T_4 монодейодируется в периферических тканях с образованием rT_3 , который не обладает калоригенной активностью;
- 3) большая часть оставшейся $\frac{1}{6}$ от общего количества тироксина экскретируется с желчью и мочой в виде конъюгатов с серной и глюкуроновой кислотами;
- 4) небольшая часть (менее 5%) превращается в тетраидотироуксусную кислоту путем окисления аланиновой боковой цепи (дезаминирование и декарбоксилирование), а также путем разрыва диэфирной связи.

Модификация тиреоидных гормонов путем конъюгации с остатками серной кислоты имеет существенное значение в процессах элиминации активных гормонов. С помощью радиоиммунных методов измерения уровней сульфоконъюгатов тиреоидных гормонов показано, например, что уровень T_3 сульфата (T_3S) в сыворотке крови здорового человека составляет около 5,7 нг/л (76 нмоль/л). Этот уровень возрастает при гипертиреозидизме и многих других состояниях и заболеваниях, когда снижена активность тканевой 5'-дейодиназы (например, у плода, новорожденного, при ряде системных заболеваниях).

Уровень T_4S может составлять в сыворотке пуповинной крови новорожденного до 21 нг/л по сравнению с 1,6 нг/л в сыворотке крови взрослого. Считается, что по крайней мере 20% образующегося за день T_3 метаболизируется в реакциях сульфоконъюгации.

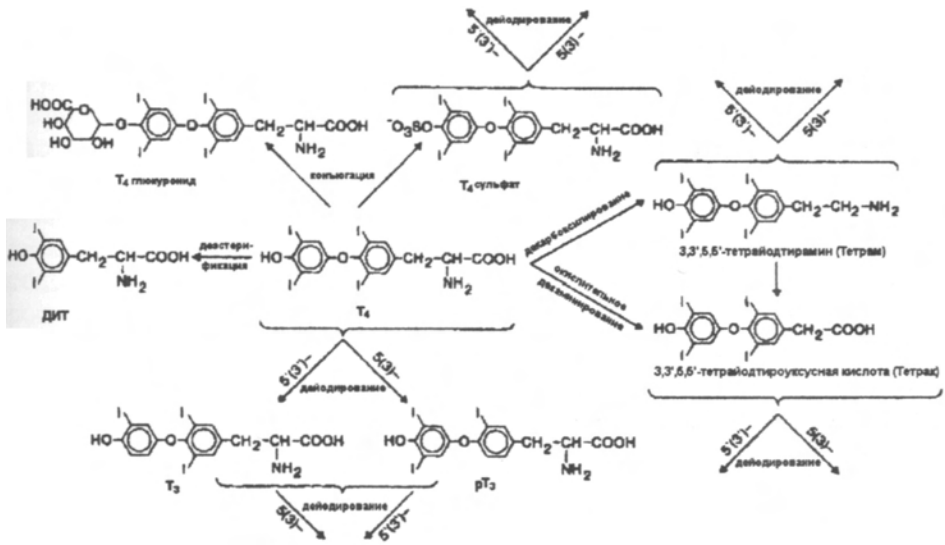


Рис. 3.15. Пути метаболических превращений тироксина. (Rohrle J, Brabant G, Hesch RD. Hormone Research, 1987).

Дейодиназы имеют особую биологическую значимость в последовательной деградации молекулы T₄ как через каскадный путь образования его производных T₃, rT₃, различных дийодтиронинов (T₂), монойодтиронинов (T₁) и тиронина (T₀), так, по-видимому, и в разрушении конъюгатов тиреоидных гормонов с остатками серной и глюкуроновой кислот, также как и в разрушении продуктов окислительного дезаминирования и декарбоксилирования тиреоидных гормонов.

5'-дейодиназа 1-го типа (5'-ДІ)

Участвует в превращении T₄ в T₃ и rT₃ в 3,3'-T₂, T₃ в 3,5-T₂ и далее части дийодтиронинов в монойодтиронины (T₁) и последних в свободный от йода тиронин (T₀) (см. рис. 2.12, где эти превращения отмечены сплошными стрелками). Глюкуроновые и сульфоконъюгаты T₄ и T₃ также дейодируются при участии 5'-ДІ. Активность 5'-ДІ полностью блокируется пропилтиоурацилом и ауотиоглюкозой.

5'-ДІ представляет собой мембраносвязанный полипептидный фермент, активность которого уменьшается вне липидного окружения (например, при делипидировании - удалении фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина с помощью детергентов). Активность 5'-ДІ зависит от температуры и рН среды. Наибольшая активность проявляется при рН 6,5-7,5. При сравнении рН оптимума для проявления активности 5'-ДІ и 5-ДІІІ при дейодировании различных йодтиронинов, было обнаружено, что в зависимости от величины рН изменяется конформация тех или иных активных центров этих ферментов. Возможно, что эти изменения рН являются определяющими в том, какое кольцо будет дейодировано. Так,

например, активность 5'-ДII повышается при $pH > 8,0$. Реакции дейодирования, осуществляемые 5'-ДI зависимы от присутствия и ускоряются аминокислотой селеноцистеином. Селеноцистеин, по-видимому, участвует в формировании активного центра фермента.

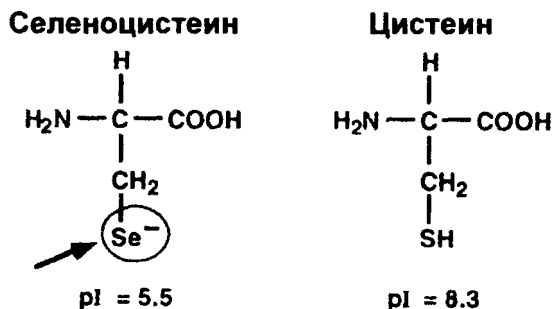


Рис. 3.16. Химические структуры и изоэлектрические точки селеноцистеина и цистеина.

Недостаточное поступление селена в организм с водой и пищей приводит к нарушению превращения T_4 в T_3 , а в условиях йодной недостаточности дополнительное поступление селена в организм, сопровождаемое повышением активности 5'-ДI, ведет к ускорению метаболизма T_4 и ухудшению течения гипотиреозидизма, так как щитовидная железа в условиях йодного дефицита не может компенсировать ускоренный метаболизм этого гормона.

Наибольшее содержание 5'-ДI обнаружено в печени, почках, и более низкое - в щитовидной железе, скелетных и сердечной мышцах и других тканях. 5'-ДI определяет эффективность воздействия тиреоидных гормонов на клетку, так как от ее активности зависит какое количество T_4 превратится в его более активный метаболит - T_3 . Проявление многих эффектов тиреоидных гормонов при гипертиреозидизме обусловлено отчасти повышением активности 5'-ДI и обеспечиваемым этим более высоким уровнем T_3 .

Дейодиназы локализуются в различных субклеточных фракциях, например, в печени - в мембранах эндоплазматического ретикулума гепатоцитов. Не обнаружено активности 5'-ДI в цитозоле, митохондриях, лизосомах или ядрах гепатоцитов. Фермент отсутствует в купферовских и эндотелиальных клетках.

В почках активность 5'-ДI зарегистрирована в плазматических мембранах и эндоплазматическом ретикулуме эпителиальных клеток проксимальных канальцев. Эти клетки, в частности, эффективно захватывают профильтровавшийся rT_3 , который реабсорбируется, подвергается дейодированию и поэтому отсутствует в моче, в то же время 3,3- T_2 , образовавшийся из rT_3 , присутствует в моче.

Активность 5'-ДI, как и 5'-ДII, обнаружена в тяжелых фракциях синаптосомальных мембран и мембран нервных терминалей. Активность коррелирует с содержанием в этих фракциях Na^+/K^+ -

АТФазы, T_4 и T_3 . Активность 5'-ДIII обнаруживается в легких фракциях мембран нервных окончаний и ликворе.

Многие соматические заболевания, такие как цирроз печени, прогрессирующие злокачественные опухоли, почечная недостаточность, инфаркт миокарда, лихорадочные состояния, ожоги, травмы и др., сопровождаются подавлением активности 5'-ДI, осуществляющей превращение T_4 в T_3 и rT_3 в $3,3'-T_2$. Подобное действие могут оказывать на активность 5'-ДI некоторые лекарственные средства. Например, активность фермента подавляется пропилтиоурацилом, который оказывает положительный терапевтический эффект при гипертиреозидизме. Результатом понижения активности 5'-ДI является понижение уровня T_3 в крови и повышение уровня rT_3 . Амiodарон и йоподат также нарушают внутриклеточное превращение T_4 в T_3 .

Из фактов, свидетельствующих о зависимости уровней T_3 и rT_3 в крови и тканях от активности дейодиназ следует, что, основываясь только на данных о понижении сывороточных уровней T_3 и повышении rT_3 , нелегко решить, являются ли эти изменения уровней гормонов отражением нарушения функции щитовидной железы или это результат нарушения метаболизма тиреоидных гормонов, обусловленный соматическими заболеваниями и (или) лекарственной терапией. Выздоровление или отмена лекарственных средств могут приводить к восстановлению уровней T_3 и rT_3 в крови и облегчению дифференциальной диагностики.

5'-дейодиназа II-го типа (5'-ДII)

Этот фермент был открыт в 80-е годы при анализе механизмов образования внутриклеточного T_3 в условиях блокады активности 5'-ДI пропилтиоурацилом. 5'-ДII также, как и 5'-ДI, является мембраносвязанным ферментом. Для проявления своей активности требует присутствия восстановленных тиольных соединений, которые должны связаться с активными центрами фермента одновременно с йодтиронинами (T_4 , rT_3) и только после этого протекание реакции дейодирования становится возможным. На рис. 2.12 (сплошными стрелками) показано, какие субстраты подвергаются дейодированию при воздействии 5'-дейодиназ I и II типов.

В плаценте, бурой жировой ткани, коре мозга, миокарде, скелетных мышцах и самой щитовидной железе блокада 5'-ДI дейодиназой активности пропилтиоурацилом не полностью устраняет превращение T_4 в T_3 . Это превращение осуществляется под действием фермента 5'-ДII дейодиназы, активность которой не блокируется пропилтиоурацилом.

5'-ДII дейодиназа отличается от 5'-ДI как характером распределения в тканях, так и активностью в процессе развития тканей в онтогенезе организма и в условиях патологии. В ЦНС ее активность наиболее высока в плазматических мембранах нервных терминалей и дендритов, глиальных клеток, а в переднем гипофизе - в мембранах

эндоплазматического ретикулума. 5'-ДІІ активность проявляется в 2-х типах клеток аденогипофиза - тиротрофах и соматотрофах, в которых имеет место действие тиреоидных гормонов. Это подтверждает важную роль 5'-ДІІ в центральной нервной системе. Вероятно, роль 5'-ДІІ в мозге заключается в поддержании в нем на постоянном уровне содержания T_3 . Установлено, что понижение уровня T_4 в крови ведет к быстрому увеличению содержания и активности 5'-ДІІ в мозге и, в частности, в клетках гипоталамуса и гипофиза. Наоборот, при повышении уровня T_4 в крови, понижается активность 5'-ДІІ в мозге. Содержание 5'-ДІІ в мозге зависит также от уровня других продуктов метаболизма T_4 .

Таким образом, благодаря наличию зависимости активности нейрональной дейодиназы II-го типа, от уровня T_4 в крови, мозг не только способен поддерживать на постоянном уровне содержание T_3 , но и способен защищать клетки от воздействия избыточного уровня T_3 .

По крайней мере у эутиреоидных крыс, 5'-ДІІ обеспечивает образование около 50% T_3 из T_4 . T_4 является для дейодиназы 2-го типа у этих животных более предпочтительным субстратом в сравнении с 5'-ДІ, которая катализирует реакции деградации rT_3 . Около 90% T_3 образуется в мозге и мышцах у гипотиреоидных крыс при участии 5'-ДІІ. Поглощение этими тканями T_4 увеличивается при гипотиреозидизме на 30-50%, что способствует увеличению образования в них T_3 .

Обычно активность 5'-ДІІ ниже активности 5'-ДІ и, как полагают, ее главная роль заключается в образовании T_3 из T_4 внутри клеток для локального обеспечения потребностей прежде всего таких органов, как мозг, гипофиз, плацента и бурая жировая ткань. Однако, следующие факты свидетельствуют о том, что дейодиназа II-го типа играет важную роль в образовании T_3 , циркулирующего в крови.

5'-ДІІ дейодиназа обеспечивает в нормальных условиях превращение в щитовидной железе в трийодтиронин около 29% тироксина, а превращение остального количества T_4 обеспечивается при участии 5'-ДІ. В условиях стимуляции функции щитовидной железы уровень мРНК этого фермента резко возрастает, повышается активность 5'-ДІІ. Вероятно, что главным фактором, определяющим активность дейодиназы II-типа, является концентрация свободного T_4 в тироцитах щитовидной железы. Повышение образования T_4 в щитовидной железе при ее активации ведет к тому, что при участии дейодиназы II-типа образуется около 60-80% T_3 из T_4 .

5'-ДІІ обеспечивает относительно высокий уровень образования T_3 и повышение отношения T_3/T_4 при заболеваниях щитовидной железы, сопровождающихся повышением ее функциональной активности, в частности, при болезни Грейвса. Практическое значение имеет и тот факт, что активность 5'-ДІІ не ингибируется у пациентов при применении пропилтиоурацила.

5-дейодиназа III-го типа (5-ДIII)

Этот фермент участвует в дейодировании тирозильного, внутреннего кольца йодтиронинов, удаляя атомы йода в положениях 3 и 5. Фермент имеет важное значение в метаболизме T_3 , посредством превращения его в 3,3'-дйодтиронин, и в реакциях инактивации T_4 , посредством превращения тироксина в неактивный rT_3 (рис. 2.12). Этот фермент активен во многих тканях, особенно таких как печень, плацента, кожа, мозг. В передней доле гипофиза активность фермента пока не обнаружена. Известно, по крайней мере две изоферментные формы 5-ДIII, которые как и 5'-ДI, являются селеноцистеинзависимыми.

Дейодирование внутреннего кольца является ключевым путем метаболизма тиреоидных гормонов, который ведет к инактивации метаболитов. Этот эффект достигается действием 5-ДIII, активность которой зависит от функционального состояния щитовидной железы и изменяется в процессе онтогенетического развития. Кроме того, установлено, что T_3 и ретиноевая кислота также влияют на активность 5-ДIII и уровень ее мРНК в культуре адипоцитов бурой жировой ткани.

Высокая активность 5-ДIII обнаружена в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов. Предполагается, что 5-ДIII активируется тем же путем, что и 5'-ДI. Эти две дейодиназы располагаются в одинаковых субклеточных фракциях и тесно структурно связаны друг с другом. Активность этого селеноцистеинзависимого фермента также угнетается пропильтиоурацилом и аурутиоглюкозой, хотя для достижения ингибирующего эффекта требуется 10-кратная концентрация этих агентов в сопоставлении с таковой для дейодиназы I типа. Активность 5-ДIII зависит от присутствия восстановленных тиолов. Оптимум pH для 5-ДIII равен 8-8,5, что позволяет ей осуществлять избирательный катализ дейодирования внутреннего кольца и других субстратов, нечувствительных к действию 5'-ДI. 5-ДIII активно дейодирует сульфоконьюгаты йодтиронинов, что также способствует инактивации T_4 .

5-ДIII и ее изоэнзимы нестабильны, что затрудняет изучение их свойств. Трудно установить точное место их локализации в тканях, но вероятно, в ЦНС фермент связан с микросомальными мембранами астроглии, а в плаценте с мембранами клеток хориона. Уровень 5-ДIII повышен при гипертиреозидизме и понижен при гипотиреозидизме и полагают, что дейодиназа III-го типа, подобно дейодиназе II-го типа, может защищать мозг и другие ткани плода от избыточного уровня или недостатка T_4 . Обобщающая характеристика участия различных типов дейодиназ в регуляции метаболических превращений тиреоидных гормонов приведена в табл. 3.5.

	5'-дейодиназа I типа	5'-дейодиназа II типа	5-дейодиназа III типа
Принадлежность отщепляемых атомов йода	фенольный и тирозильный радикалы (внутреннее и внешнее кольца)	фенольный радикал (внешнее кольцо)	тирозильный радикал (внутреннее кольцо)
Предпочитаемый субстрат	$pT_3 \gg T_4 > T_3$	$T_4 > pT_3$	$T_3 > T_4$
Константа Михаэлиса (K_m) для T_4	~1 мкмоль	~1 нмоль	~40 нмоль
Тканевое распределение	печень, почки, щитовидная железа	ЦНС, бурая жировая ткань, гипофиз	ЦНС, плацента, печень, кожа
Кинетический механизм	пинг-понг	последовательный	последовательный
Эффекты: пропилитиоурацила йодоацетата йопановой кислоты	угнетает сильно угнетает угнетает	не влияет слабо угнетает угнетает	не влияет (?) угнетает угнетает

3.4 Регуляция функции щитовидной железы вегетативной нервной системой

Адренергическая регуляция

Давно было известно, что при усиленной функции щитовидной железы, некоторые изменения состояния функций отдельных органов и систем организма характеризуются такой же направленностью, которая имеет место при повышении тонуса симпатической нервной системы. С другой стороны, показано, что норадреналин, при его экзогенном введении, может оказывать действие на ряд систем организма, имитирующее состояние гипертиреозидизма. Эти факты свидетельствуют о возможности взаимного влияния симпатической нервной системы и тиреоидной системы на состояние их функции.

Методами флюоресцентной гистохимии установлено, что в ткани щитовидной железы имеются нервные окончания симпатической нервной системы, распределенные не только вокруг сосудов, но и в самой железистой ткани. Таким образом, катехоламины, выделяющиеся из нервных окончаний симпатической нервной системы, могут по-видимому, оказывать влияние на функцию щитовидной железы как через кровоток, так и действуя непосредственно на тироциты.

Стимуляция нервных окончаний, действие самих катехоламинов и их агонистов ведет к усилению эндоцитоза тиреоглобулина тироцитами, миграции лизосом к их апикальной мембране, усилению секреции тиреоидных гормонов. Катехоламины увеличивают концентрацию цАМФ, поглощение йода и синтез тиреоидных гормонов. Принято считать, что симпатическая нервная система является одной из важнейших систем организма, регулирующих уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови и уровень их метаболической активности в печеночных клетках. Химическая симпатэктомия 6-гидрокситриптамином и резерпином ведет к понижению содержания обоих T_4 и T_3 гормонов, но при этом величина отношения T_3/T_4 возрастает.

Стимулирующие функции щитовидной железы воздействия катехоламинов могут ингибироваться введением адреноблокаторов, но стимулирующий тироциты эффект ТТГ не подавляется адреноблокаторами. С другой стороны действие ТТГ подавляется полифлоретинфосфатом, который не влияет на эффекты катехоламинов. Из этих данных следует, что стимулирующее действие на функцию щитовидной железы ТТГ и катехоламинов первоначально реализуется через различные рецепторы мембраны тироцита, но затем осуществляется через одни внутриклеточные процессы - активацию аденилатциклазы и увеличение образования цАМФ. Агонисты β -адренорецепторов повышают уровень цАМФ, стимулируют образование коллоидных капель, секрецию тиреоидных гормонов, хотя α -адренергические агонисты ингибируют образование цАМФ.

Холинергическая регуляция

Волокна парасимпатической нервной системы также подходят к фолликулам и сосудам щитовидной железы. Влияние повышения парасимпатического тонуса противоположно влиянию симпатической нервной системы и приводит к понижению секреции тиреоидных гормонов. Атропин повышает секреторный ответ железы на действие ТТГ. Ацетилхолин и м-холиномиметики повышают уровень цАМФ в тироцитах, а эти влияния блокируются атропином и м-холиноблокаторами, но не блокируются н-холиноблокаторами.

3.5 Метаболизм тиреоидных гормонов в различных органах и тканях

В эмбриональных клетках различных тканей активность 5-ДIII превышает активность 5'-ДI. Эти наблюдения объясняют достоверно установленный факт наличия низкого уровня T_3 в недифференцированных или слабо дифференцированных тканях зародыша и плода и относительно высокий уровень rT_3 , как результат его преимущественного образования из T_4 под действием 5-ДIII. В процессе развития активность 5'-ДI возрастает, а активность 5-ДIII уменьшается, что приводит к изменению соотношений уровней T_3 и rT_3 в тканях и крови на противоположные. Причины этого неизвестны, однако предполагается, что ими могут быть действие глюкокортикоидов, возрастание удельного веса аэробного метаболизма при воздушном дыхании и др. Координация развития различных тканей в процессе онтогенеза (на примере метаморфоза) зависит от тканеспецифичной экспрессии генов 5'-ДII и 5-ДIII.

Особое значение для метаболизма тиреоидных гормонов имеет печень. Это обусловлено высокой скоростью кровотока в ней (1500 мл/мин) и прохождением через сосуды печени около 30% минутного объема крови. Стенка печеночных капилляров хорошо проницаема для комплексов белок- T_4 , так как эндотелий здесь формирует межклеточные фенестры. Соотношение $T_4:T_3$ в печени составляет 420:5, в то время как во внепеченочных внутриклеточных пространствах 100:5. Отсюда предполагается, что в печени человека сосредоточено около 30% внетиреоидного пула T_4 . За одно прохождение T_4 через печень, около 2% его количества превращается в T_3 и подсчитано, что печень в норме обеспечивает образование около 40% объема дейодированного T_4 во всем организме или около 70% объема T_3 , образуемого за сутки (36 нмоль/д). Но этот показатель зависит от размера печени (а точнее количества гепатоцитов), скорости поглощения T_4 гепатоцитами, превалирующим типом 5'- или 5-дейодиназной активности. Уже упоминалось, что при циррозе печени, когда число и масса гепатоцитов уменьшаются, уровень T_3 в крови снижается. Причинами этого могут быть снижение скорости поглощения печенью T_4 , изменение баланса активности 5'-дейодиназы и 5-дейодиназы, а также скорости конъюгации йодтиронинов. Печень имеет меньшее значение в образовании rT_3 , основным источником которого являются другие ткани.

Во время голодания, при хронических обструктивных заболеваниях легких, хронической сердечной недостаточности, сахарном диабете повышен уровень НЭЖК (неэстерифицированных жирных кислот) в крови, которые (особенно полиненасыщенные жирные кислоты) ингибируют связывание тиреоидных гормонов с транспортными белками крови. Это может быть одной из причин снижения уровня поглощения T_4 гепатоцитами и последующего уменьшения его

дейодирования в T_3 . Уменьшение поглощения T_4 гепатоцитами имеет место также при гипоальбуминемии и повышении уровня НЭЖК при многих других заболеваниях.

Одним из важнейших органов, осуществляющих метаболизм тиреоидных гормонов и веществ, регулирующих функцию щитовидной железы, являются почки.

Известно, что в крови кроме гормонов щитовидной железы и их производных, обнаруживаются значительные количества таких структурных аналогов йодтиронинов, как тетраидотироуксусная и трийодтироуксусная кислоты. Ввиду трудности определения концентрации этих веществ в биологических жидкостях, их продукция, элиминация и метаболическая активность еще недавно оставались неизученными. Однако, с появлением более чувствительных и специфичных радиоиммунных методов анализа и с получением меченых гормонов с высокими удельной активностью и чистотой отмечается значительный прогресс в понимании метаболизма и функции тиреоидных гормонов.

Имеющиеся данные указывают на то, что печень и почки обладают в пересчете на массу большей активностью превращения T_4 в T_3 , чем любая другая внетиреоидная ткань. Монодейодирование T_4 с превращением его в T_3 было обнаружено в различных препаратах почечной ткани млекопитающих разных видов, включая изолированные почечные канальцы. В почках было обнаружено и превращение T_4 в rT_3 .

Хотя фактор, определяющий монодейодирование T_4 в почках, и не выделен в чистом виде, многие данные, полученные на почечной (и печеночной) ткани, указывают на его ферментную природу. Эту точку зрения подтверждают наблюдения о зависимости реакции дейодирования от времени и температуры, равно как и о ее насыщаемости, оптимуме pH и изменчивости в зависимости от концентрации белка и субстрата.

Дейодирование наружного (фенольного) и внутреннего (тирозинового) колец T_4 в почке могло бы осуществляться различными ферментами или ферментными системами, хотя существуют данные об участии только одного фермента. Он присутствует, вероятно, в клетках различного типа, но особенно в большом количестве - в канальцах коркового вещества.

Попытки определить субклеточную локализацию этого фермента производились в основном на ткани печени. Дейодиназа наружного кольца была выделена в сочетании с маркерами плазматических мембран и микросомальной фракции. Аналогичные данные получены на почечной ткани. Хотя данных о функционировании этого фермента в почке довольно мало, эксперименты на печеночных гомогенатах указывают на то, что он является микросомальным ферментом со свойствами, весьма близкими к таковым дейодиназы наружного кольца. По-видимому, все другие йодтиронины (три-, ди- и монойодтиронины), присутствующие в биологических жидкостях человека, распадаются под влиянием тех же дейодиназ наружного и внутреннего колец, что и T_4 . На

почечных гомогенатах было прямо показано существование таких путей распада T_3 и rT_3 .

Приведенные выше данные хорошо согласуются с представлением о почках как о важном регуляторе метаболизма тиреоидных гормонов у человека. Однако они ничего не говорят об относительной роли почек (по сравнению с другими внетиреоидными тканями) в общей деградации T_4 , T_3 и rT_3 . Для более прямого ответа на этот вопрос были применены два других подхода. Во-первых, у здоровых людей проводились балансовые исследования с определением артериовенозных различий (ABP) в концентрации основных йодтиронинов. При умножении ABP на величину почечного кровотока можно получить данные о почечной продукции (или экстракции) гормонов. Для T_4 , T_3 и rT_3 установить ABP в почке не удалось, что свидетельствует о незначительности вклада почек в метаболизм этих соединений. В отличие от них можно легко наблюдать экстракцию $3,3'$ - T_2 и $3',5'$ - T_2 почками, составляющую в среднем 1,2 и 2,2 мкг/сут соответственно. Это покрывает 10 и 25% суточной продукции указанных метаболитов. Нельзя, однако, безоговорочно трактовать приведенные данные как свидетельство незначительной роли почек в метаболизме T_4 , T_3 и rT_3 .

Из-за высоких величин почечного плазмотока определение небольших, но важных величин ABP может быть затруднено. Кроме того, балансовые исследования позволяют регистрировать только результирующие различия. Иными словами, по крайней мере, для T_3 и rT_3 в почках вполне могли бы одновременно существовать их продукция и поглощение, протекающие с существенными, но близкими скоростями.

Роль почек в метаболизме тиреоидных гормонов оценивали также по экскреции тиронинов с мочой. При одновременном определении их концентрации в плазме можно рассчитать почечный клиренс. Суточная экскреция T_4 составляет от 2 до 8 мкг или около 2% от общего количества T_4 , продуцируемого щитовидной железой и около 3% T_3 , образующегося в организме за сутки.

О почечной экскреции других тиронинов имеется гораздо меньше сведений. Для rT_3 сообщалась величина, равная приблизительно 0,08 мкг/сут. На основании этих данных можно сделать важный вывод: переведя указанные величины в их молярные эквиваленты и приняв за общую суточную продукцию йодтиронинов щитовидной железой примерно 120 нмоль (T_4 и T_3 вместе), можно рассчитать, что общая экскреция неконъюгированных тиронинов, включая йодтиронины, покрывает всего лишь около 15% их продукции.

В плазме йодтиронины присутствуют в основном в виде связанной с белками фракции, и очень незначительное их количество находится в свободном (или несвязанном) виде. Если исходить из того, что только несвязанные йодтиронины проникают через капиллярный барьер почечных клубочков и, что концентрации йодтиронинов в плазме и клубочковом ультрафильтрате одинаковы, то по результатам

определения клиренса можно судить о механизме (механизмах) их динамики в почечных канальцах.

Расчет клиренса требует независимых определений скорости почечной экскреции гормона и концентрации свободного гормона в плазме. Концентрацию свободного гормона определяют по произведению общего уровня гормона и величины свободной его фракции. Почечный клиренс T_4 рассчитывали в нескольких лабораториях, и полученные результаты обнаруживают хорошее совпадение, составляя для здоровых людей 26—30 мл/мин. Для rT_3 получена величина 26 мл/мин, совпадающая с клиренсом T_4 . Клиренс T_3 оказывается гораздо более высоким, варьируя от 7 до 150 мл/мин.

Таким образом, показатели клиренса T_4 и rT_3 составляют около $1/3$ клиренса эндогенного креатинина, что свидетельствует об их канальцевой реабсорбции. В отличие от этого клиренс T_3 превышает клиренс креатинина на 50—100%, что свидетельствует о его секреции в канальцах. Несмотря на несомненный интерес, который представляют приведенные данные, к ним следует относиться с определенной осторожностью, учитывая множество допущений и возможные ошибки при измерениях, необходимых для соответствующих расчетов.

Эксперименты на изолированной перфузируемой почке позволяют более глубоко изучить этот вопрос. Недавно проведенные исследования, в которых осуществляли безбелковую перфузию изолированной почки крысы, обнаружили весьма высокую реабсорбцию T_3 и T_4 (около 90%) даже при сверхфизиологических концентрациях гормонов. Эти показатели канальцевой реабсорбции тиреоидных гормонов значительно превышают те, которые получены при определении клиренса у человека *in vivo*. Объясняется ли это несовпадением особенностями исследований или оно отражает видовые различия, в настоящее время не известно, также как и то, в какой степени реабсорбированный гормон разрушается и в какой он поступает интактным в венозную кровь почек.

ГЛАВА 4 . ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАКОЛОГИЮ ТИРЕОИДНЫХ И АНТИТИРЕОИДНЫХ СРЕДСТВ

Щитовидная железа - эндокринный орган, продуцирующий два различных по химической природе и биологической активности типа гормонов - тиреоидные гормоны (йодсодержащие гормоны или йодтиронины) и кальцитонин. В данной главе рассматриваются вопросы фармакологического управления функцией щитовидной железы, связанной с секрецией тироксина и трийодтиронина, играющих важную роль в регуляции процессов роста, развития и энергетического метаболизма.

Фармакологические средства и другие химические агенты, влияющие на функцию щитовидной железы в указанном аспекте, подразделяются на три основные группы:

- **тиреоидные средства** или средства профилактики и коррекции недостаточности функции щитовидной железы;
- **антитиреоидные средства** - ингибиторы функции щитовидной железы, предназначенные для коррекции гипертиреозидизма и поддержания эутиреоидного состояния организма;
- **тиреомодулирующие агенты** - прочие лекарственные, токсические и пищевые факторы синтетического и природного происхождения, оказывающие модифицирующее влияние на функцию щитовидной железы, ее регуляцию и тиреоидный статус организма.

4.1 Тиреоидные средства

Основными средствами лечения гипотиреоидных состояний являются синтетические тиреоидные гормоны - левотироксин (L-тироксин, T_4) и лиотиронин (L-трийодтиронин, T_3), а также препараты, получаемые из ткани щитовидной железы животных, содержащие эти гормоны в естественных соотношениях.

Структурно-химическая характеристика

Биологически активные синтетические аналоги гормонов щитовидной железы, как и сами гормоны, являются L-изомерами, что составляет одно из важнейших требований к химическому строению тиреоидных агонистов. По способности коррегировать гипотиреоидизм D-тироксин обладает лишь 5% активности L-изомера.

Со времени получения синтетического тироксина в 1927 году (Harrington, Berger) и последующего выделения из щитовидной железы трийодтиронина, в начале 50-х годов было синтезировано множество производных тиронинов с целью установления зависимостей структуры и функции тиреоидных агонистов. Делались также попытки создать аналоги тироксина с более узким спектром биологического действия, чем сами гормоны, например, с гипохолестеринемическими свойствами при отсутствии кардиотоксических эффектов.

В итоге этих исследований было установлено, что определяющее значение для гормональной активности тиронинов имеют замещения в положениях 3, 5 и 3', 5' ароматических ядер, влияющие на их взаимное расположение в пространстве. Наибольшей активности соответствует такая конформация тиронинов, при которой ароматические циклы располагаются в перпендикулярных друг к другу плоскостях. Это достигается при наличии двух атомов йода в положениях 3 и 5 внутреннего кольца, затрудняющих вращение ароматических ядер вокруг эфирной связи и стабилизирующих молекулы тиронинов в активной конформации (рис. 4.1). При выполнении этого условия значимыми становятся замещения во внешнем кольце, где наличие йода для проявления биологической активности не обязательно. Показано, что 3'-монозамещенные тиронины при прочих равных условиях более эффективны, чем их 3',5'-аналоги. Так, в частности, T_3 в 3-8 раз активней, чем T_4 , а, например, 3'-изопропил-3,5-дйодтиронин, не содержащий йода во внешнем ядре, по активности превосходит тот же T_4 в 7 раз.

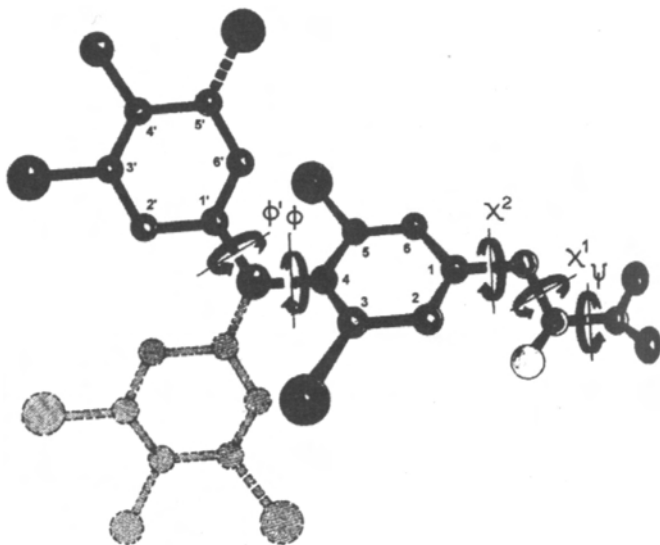


Рис. 4.1. Пространственная структура йодтиронинов.

Оптимальная конформация йодтиронинов детерминирует молекулярное узнавание специфических рецепторов и реализацию гормональных эффектов. Аффинность к рецепторам йодтиронинов различной структуры, как правило, однонаправлено коррелирует с биологической активностью. Однако, терапевтический эффект гормонов *in vivo* зависит не только от сродства к рецепторам, но и факторов, определяющих фармакокинетику тиреоидных препаратов.

Фармакокинетика и токсичность

Поскольку цель заместительной терапии - поддержание адекватной стационарной концентрации гормонов в крови, то для ее достижения необходимо учитывать параметры фармакокинетики тиреоидных средств (табл. 4.1). Тиреоидные гормоны с целью заместительной терапии обычно применяются внутрь. Их всасывание происходит, в основном, в начальных отделах тонкой кишки и в разной степени подвержено влиянию многих факторов. Биодоступность T_4 относительно невелика и непостоянна, варьируя от 35% до 70%. Всасывание тироксина существенно зависит от многих факторов - содержимого желудка и кишечника, характера принятой пищи, лекарственных средств и бактериальной флоры. T_3 , в отличие от T_4 , почти полностью всасывается, пищевые факторы мало влияют на его биодоступность.

Табл. 4.1. Основные параметры фармакокинетики тиреоидных препаратов.

Показатели	T_4	T_3
Биодоступность при приеме внутрь	35-70%	95%
Объем распределения (V_d)	10 л	40 л
Метаболический клиренс	1,1 л/сут	24 л/сут
Период полуэлиминации ($t_{1/2}$)	7 сут	1 сут
Концентрация в плазме, нмоль/л	64-142	1,5-2,9
Свободная фракция в крови	0,04%	0,4%
Относительная активность	1	3-8

При гипотиреозидизме всасывание T_4 и T_3 обычно не нарушается и только при тяжелой степени микседемы оно может быть существенно снижено. В этом случае переходят с оральных на инъекционные формы терапии, предпочтительно внутривенные, учитывая наличие расстройств периферического кровообращения.

Низкий уровень всасывания T_4 наблюдается при энтеритах, панкреатитах, заболеваниях печени, спру, синдроме укороченного кишечника. Ряд лекарственных средств, особенно сукральфат, препараты железа и гидроокиси алюминия также существенно нарушают всасывание левотироксина. Холестирамин и другие комплексоны, сорбирующие желчные кислоты, связывают T_4 , снижая всасывание гормона на 30-50% даже в том случае если холестирамин принимается за 5 часов до введения тироксина.

Метаболический клиренс T_4 и T_3 зависит от функционального состояния щитовидной железы. При гипертиреозидизме клиренс гормонов повышается, при гипотиреозидизме - понижается. Поскольку T_4 и T_3 инактивируются в печени в основном путем конъюгации с глюкуроновой кислотой, то многие лекарственные вещества,

индуцирующие микросомальные ферменты печени (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифампицин и другие), ускоряют метаболические превращения и повышают клиренс T_4 и T_3 .

При нормальной функции щитовидной железы эффекты указанных средств компенсируются адекватной стимуляцией щитовидной железы и эутиреоидное состояние организма обычно в этих случаях не нарушается. Однако у больных, которым проводится заместительная терапия тироксином для поддержания клинического эффекта могут потребоваться большие дозы гормонов.

Известно, что многие факторы влияют на связывание тиреоидных гормонов с белками крови. Так, например, при лечении эстрогенами, приеме оральных контрацептивов или при беременности в крови возрастает уровень тироксинсвязывающего глобулина. В обычных условиях это не приводит к нарушению эутиреоидного состояния организма. При повышенном связывании гормонов уменьшается их свободная фракция и замедляется элиминация до тех пор, пока свободный уровень гормонов не восстановится до нормы. В итоге в крови возрастают общее содержание и связанная фракция гормонов, но концентрация в крови свободных гормонов, определяющая эутиреоидное состояние организма, остается в пределах нормы. Воздействия, уменьшающие связывание гормонов в крови в этом случае, способствуют поддержанию эутиреоидизма.

В норме саморегуляторные процессы обычно полностью компенсируют перераспределительные сдвиги между фракциями гормонов в крови даже при значительных колебаниях уровня тироксинсвязывающих белков плазмы. Однако, при заместительной гормональной терапии в указанных случаях могут потребоваться изменения дозировки гормонов, которые должны осуществляться под контролем клинического эффекта и свободной фракции гормонов в крови.

Признаками передозировки тиреоидных гормонов у детей являются беспокойство, бессонница, ускоренный рост и преждевременное созревание костей. У взрослых появляется нервозность, непереносимость тепла, эпизодическая тахикардия, неожиданная потеря массы тела. При подозрении на токсичность определяют индекс свободного тироксина, по которому можно судить о связи симптомов с избытком тиреоидных гормонов в крови.

Препараты тиреоидных гормонов

В настоящее время в арсенале медицины имеется ряд препаратов тиреоидных гормонов синтетического и животного происхождения - левотироксин, лиотиронин, лиотрикс, тиреоидин и др.

Левотироксин (синтроид, левотроид, левоксин) - синтетический аналог природного L-тироксина - является средством выбора для заместительной терапии тиреоидной недостаточности. Выпускается в таблетках с дробным возрастанием дозы от 25 мкг до 300 мкг для орального применения и по 200 мкг и 500 мкг для инъекций.

Левотироксин доступен, относительно дешев, хорошо стандартизируется, лишен аллергенных свойств, которыми обладают препараты, приготовленные из щитовидной железы животных, легко контролируется в крови и имеет длительный период полуэлиминации (7 дней), что обеспечивает возможность однократного приема препарата в сутки для поддержания стабильного уровня гормонов в крови.

В периферических тканях организма левотироксин (T_4) трансформируется в трийодтиронин (T_3) в соответствии с тканевым распределением 5'-дейодиназ; поэтому назначение левотироксина наиболее адекватно компенсирует недостаточность обоих тиреоидных гормонов в соответствии с локальными метаболическими потребностями тканей.

Лиотиронин (цитомел, триостат) - синтетический трийодтиронин (T_3), выпускается в таблетках по 5, 25, 50 мкг для приема внутрь и в ампулах по 50 мкг/мл для инъекций. Лиотиронин превосходит левотироксин по активности, однако по ряду причин не является оптимальным средством для постоянной заместительной терапии гипотиреоза. Он действует менее продолжительно ($t_{1/2}$ - 24 часа), чем левотироксин, вследствие чего для поддержания устойчивой концентрации гормона в крови необходимо лиотиронин принимать 2-3 раза в течение суток; кроме того он стоит дороже и труднее определяется в крови. Из-за большого риска кардиотоксичности следует избегать его назначения при патологии сердца. По этим причинам лиотиронин в основном применяют с диагностическими целями, в частности, для постановки T_3 -супрессорного теста на продукцию ТТГ.

Лиотрикс (эутроид, тиролар) - препарат, содержащий синтетические T_4 и T_3 в соотношении 4:1, близком к естественному. Выпускается в таблетках для приема внутрь, содержащих от 12,5 до 180 мкг T_4 с 25% долей T_3 . Поскольку, как уже отмечалось, введение T_3 в организм перорально для заместительной терапии не имеет достаточных оснований, этот дорогой препарат, по-видимому, нецелесообразно принимать вместо левотироксина.

До сих пор для лечения хронического гипотиреоза используются различные **биогенные препараты**, полученные из высушенной свиной щитовидной железы (тиреоидин, тирар, Тироид Стронг и др.), выпускаемые в таблетках и капсулах, содержащих от 15 до 300 мг сухого обезжиренного вещества железистой ткани. Эти препараты наиболее дешевы, однако их недостатки - антигенность и непостоянство состава - перекрывают их преимущество в доступности. В некоторых препаратах щитовидной железы содержится повышенное количество T_3 , что может приводить к непредсказуемой токсичности.

Доза, равная 100 мг тиреоглобулина или порошка щитовидной железы, примерно эквивалентна 100 мкг левотироксина и 37,5 мкг лиотиронина.

Клиническая фармакология тиреоидных препаратов

Гипотиреозидизм может быть вызван различными причинами - аутоиммунными нарушениями, радиационным повреждением щитовидной железы, субтотальной или тотальной тиреоидэктомией, нарушением функции щитовидной железы при нутриентном дефиците йода, нарушением регуляторных функций гипоталамуса и гипофиза, аномалиями развития, токсическим влиянием химических, пищевых и лекарственных агентов. Во всех указанных случаях, кроме токсических воздействий, прекращение которых само по себе может нивелировать недостаточность функции щитовидной железы, коррекция гипотиреозидных состояний основана на заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов.

Основными показаниями для применения в лечебных целях тиреоидных средств являются гипотиреозидизм, кретинизм, простой зоб и микседема.

Гипотиреозидизм

Лечение гипотиреозидизма тиреоидными средствами - одна из самых совершенных форм заместительной терапии, известных медицине. Основной задачей лечения является выбор гормонального препарата, подбор его полной замещающей дозы, восстановление и длительное поддержание эутиреоидного состояния.

Средством выбора для лечения гипотиреозидизма является левотироксин (T_4). Адекватные дозы препарата существенно зависят от возраста больных и многих сопутствующих условий. Младенцам в возрасте 1-6 месяцев левотироксина требуется в среднем 10-15 мкг/кг, взрослым - 1,7 мкг/кг в сутки.

В типичном случае у молодых и взрослых, не имеющих нарушений коронарного кровообращения, терапия может быть начата сразу высокими замещающими дозами гормона по 50-100 мкг/день с повышением дозы на 25 мкг/день через каждые 1-3 недели. Оптимальная поддерживающая доза обычно равна 100-150 мкг. Она устанавливается на основании изменения клинического статуса и по возврату уровня ТТГ в плазме крови до нормы. Индивидуальные дозы могут колебаться от 50 мкг до 400 мкг/сутки. Если у пациента достигнуто стабильное хорошее самочувствие, дозу препарата в дальнейшем не изменяют. В этом случае контроль ТТГ достаточно проводить через 1-2 года.

Стационарная концентрация T_4 в плазме крови при введении постоянной дозы тироксина устанавливается через 6-8 недель терапии, поэтому режим дозирования должен изменяться медленно и осторожно. Чтобы максимально ослабить нестабильность всасывания, препараты принимают на пустой желудок.

В пожилом возрасте или при наличии коронарной недостаточности лечение левотироксином начинают с приема низких доз - 12,5-25 мкг/сутки в первые две недели с последующим повышением дозы на 25 мкг/день через каждые 2 недели до достижения состояния

эутиреозидизма или появления токсических симптомов. У пожилых людей и стариков сердце чрезвычайно чувствительно к уровню тироксина в крови. При появлении симптомов стенокардии или аритмии необходимо немедленно снизить дозу или на время прекратить прием левотироксина.

Принципы лечения гипотиреозидизма у детей не имеют значительных отличий в сравнении с таковыми у взрослых. Для контроля за эффективностью терапии проводят непрерывное наблюдение за ростом и развитием ребенка. Регулярно определяют уровень ТТГ и свободного тироксина в крови, поддерживая его в нормальных пределах. Как правило, для детей требуется та же доза гормона, что и взрослым, а в некоторых случаях и более высокая.

Кретинизм

Успешность лечения кретинизма определяется адекватностью и своевременностью проведенной терапии. Никакая терапия, проводимая после того как будет замечена явная задержка умственного развития, не может полностью восстановить интеллектуальную недостаточность и, напротив, лечение, начатое вскоре после рождения, способно обеспечить нормальное физическое и психическое развитие ребенка.

Дневные дозы тироксина для детей составляют: в возрасте до 6 месяцев - 10 мкг/кг, от 6 до 12 месяцев - 8 мкг/кг, от 1 до 5 лет - 6 мкг/кг, от 5 до 12 лет - 4 мкг/кг и старше 12 лет - 3 мкг/кг.

Терапия контролируется по уровням тироксина и ТТГ в крови и показателям физического и умственного развития. Стремление достигнуть лучшего эффекта может привести к использованию максимальных доз тироксина, что может вызвать ускоренное закрытие хрящевых зон роста костей и задержку роста.

Простой зоб

При простом зобе, который характеризуется увеличением щитовидной железы без развития гипотиреозидизма, нередко наблюдается снижение секреции тиреоидных гормонов, вызывающее повышенную секрецию ТТГ. Поскольку причиной таких состояний является дефицит продукции тиреоидных гормонов, то лечение тироксином в подобных случаях может рассматриваться как заместительная терапия.

Критерием адекватности проводимой терапии является назначение тиреоидных гормонов в дозах, поддерживающих уровень ТТГ в плазме крови на нижней границе нормы. Для этого обычно требуется 100-200 мкг, а иногда и 400 мкг левотироксина в сутки.

Эффективность терапии оценивается по снижению ТТГ в крови до нормальных значений и уменьшению размеров зоба. Чувствительность к гормональной терапии зависит от причины и длительности заболевания, возраста пациента и характера зоба. Например, при лечении эндемического зоба применение заместительной терапии тиреоидными гормонами дает быстрый и выраженный эффект до тех пор, пока зоб не перешел в стадию узловой дегенерации. В этих

случаях эффективность терапии может быть повышена одновременным проведением коррекции нутриентного дефицита йода. Реакция зобно измененной щитовидной железы на терапию гормональными препаратами обычно заметна через несколько недель терапии, хотя для максимального эффекта требуются месяцы лечения.

Узловой зоб

Переход диффузного зоба в узловой может сопровождаться, с одной стороны, появлением высокой секреторной активности отдельных узлов и гипертиреозом (токсический узловой зоб) и, с другой, дальнейшим снижением функции интактной части железы. Выбор терапии в этом случае должен основываться на тщательной диагностике. Если доброкачественность узла подтверждена цитологически и не вызывает сомнений, обычно назначают супрессивную терапию левотироксином в дозе, достаточной для снижения уровня ТТГ. Вызвать регрессию узла гораздо труднее, чем достичь уменьшения размеров диффузно увеличенной железы.

Особые случаи применения тиреоидных средств

Микседема и нарушения коронарного кровообращения. Микседема у пожилых людей нередко сочетается с ишемической болезнью сердца. Полагают, что в этом случае низкий уровень тироксина может играть кардиозащитную роль. Поэтому применение тироксина при микседеме должно проводиться с особой осторожностью, так как это может спровоцировать появление аритмии, стенокардии или острый инфаркт миокарда. При тяжелых ишемиях миокарда достижение полного эутиреоза может быть вообще невозможным.

Микседемная кома. Средством выбора при лечении микседемной комы является левотироксин, который вводят в вену в первоначальной дозе 400 мкг, затем в поддерживающих дозах по 50-100 мкг/сутки. Можно внутривенно вводить и лиотиронин (T_3), но последний более опасен ввиду большей вероятности проявления его негативного влияния на функции сердца. Лечение таких больных проводится в отделениях интенсивной терапии. При этом все препараты вводятся внутривенно, так как у лиц с тяжелой микседемой нередко нарушено периферическое кровообращение. При наличии недостаточности функции надпочечников может одновременно вводиться гидрокортизон. В экстренных случаях могут потребоваться наркотические и седативные средства, а также искусственное дыхание для коррекции гиперкапнии. Клиническое улучшение оценивается по повышению температуры тела и выходу из комы.

Гипотиреозидизм и беременность. У женщин гипотиреозидизм часто сочетается с бесплодием. Поэтому использование тиреоидных гормонов стало одним из распространенных способов лечения бесплодия, хотя при эутиреозидизме их полезность в этом отношении не доказана.

При лечении гипотиреозидизма у беременных женщин особенно важно, чтобы суточная доза тироксина была максимально адекватной. Передозировка тироксина может привести к нарушению развития мозга у плода. В ряде случаев при беременности, сопровождающейся гипотиреозидизмом, даже небольшого повышения дозы тироксина (примерно на 20%) достаточно для нормализации уровня ТТГ.

Неадекватное применение гормонов. Тиреоидные гормоны не должны использоваться как средства неспецифической стимулирующей терапии. Большие дозы тироксина вызывают у эутиреоидных лиц потерю веса и могут индуцировать аритмию, остеопороз, мышечную слабость, беспокойство и возбуждение. При аменорее и инфертильности тиреоидные гормоны можно применять только при доказанном наличии гипотиреозидизма.

4.2 Анти тиреоидные средства

Анти тиреоидные средства применяются как для временного, так и длительного контроля гипотиреоидных состояний различного генеза. Действие этих средств основано на угнетении продукции тиреоидных гормонов, ослаблении их эффектов на ткани-мишени или способности угнетать функцию щитовидной железы (вплоть до деструкции ткани).

В современной медицине используют три группы специфических анти тиреоидных препаратов - тиоамиды, йодиды, радиоактивный йод, а в качестве вспомогательных средств - корректоры симптомов тиреотоксикоза - симпатоплегические препараты (бета-адреноблокаторы, симпатолитики), блокаторы кальциевых каналов и прочие препараты. Эффекты многих других химических агентов и лекарственных средств, влияющих на функцию щитовидной железы, не имеют терапевтического значения, хотя знание их исключительно важно для предупреждения токсического и побочного действия этих веществ на организм.

Тиоамиды

Тиоамиды - производные тиомочевины - метимазол, пропилтиоурацил, и карбимазол (рис. 4.2) являются основными современными средствами лечения тиреотоксикоза.

Способность производных тиомочевины ингибировать продукцию тиреоидных гормонов была обнаружена в 40-е годы в связи со свойством соединений этой структуры индуцировать развитие зоба. Оказалось, что зобогенный (гойтрогенный) эффект производных тиомочевины является гиперпластическим ответом щитовидной железы на повышенную секрецию ТТГ, возникающую в результате снижения уровня тиреоидных гормонов в крови. Хотя позднее были обнаружены другие многочисленные анти тиреоидные агенты с аналогичным гойтрогенным эффектом - производные анилина, дигидрокси фенолы, неорганические анионы, амиодарон, соли лития - все они не нашли

клинического применения в качестве специфических анти tireоидных препаратов из-за токсичности и наличия выраженных побочных эффектов.

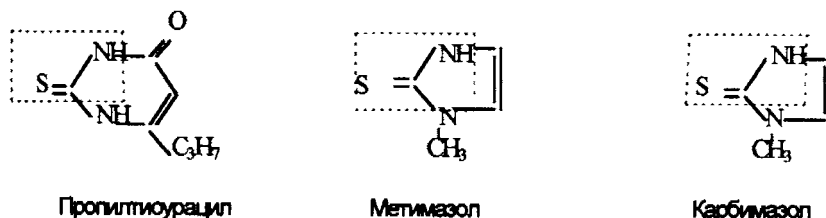


Рис. 4.2. Структура тиоамидов - основных анти tireоидных средств. Штрихом показана фармакокофорная тиоамидная группа.

Главным фармакофором производных тиомочевин, ответственным за анти tireоидное действие, является тиоамидная группа, по наличию которой эти средства и получили свое классификационное название. Тиоамидная группировка может быть включена в различные гетероциклические структуры - имидазолы, оксазолы, тиазолы, гидантоины, тиадиазолы, урацил, барбитураты, приобретающие после этого анти tireоидные и гойтрогенные свойства.

Механизм действия

Тиоамиды ингибируют образование тиреоидных гормонов главным образом на этапе органификации йода - включения активированного йода в тирозильные фрагменты тиреоглобулина. Это свойство тиоамидных соединений обусловлено их прямым ингибирующим действием на тиреопероксидазу, осуществляющую активацию йода и процесс йодирования ароматических колец тирозина в составе тиреоглобулина.

Кроме этой ключевой стадии синтеза тиреоидных гормонов пропилтиоурацил, и в меньшей степени метимазол, ингибируют реакцию конъюгации моно- и дийодтирозинов, ведущую к образованию йодтиронинов в составе тиреоглобулина, которая является последней стадией образования предшественников активных гормонов. Указанное выше различие в действии тиоамидов обусловлено, как теперь установлено, наличием двух типов тиреопероксидазы: первая из них катализирует йодирование тирозина и более чувствительна к метимазолу, а вторая - образование йодтиронинов и более чувствительна к пропилтиоурацилу.

Щитовидная железа накапливает большие запасы йодированного тиреоглобулина в просвете фолликулов и может секретировать гормоны в кровоток достаточно длительное время даже после полной остановки процесса органификации йода. Поэтому клиническое действие тиреоидных препаратов проявляется с латентным периодом, характеризующим скорость истощения депо гормонов и время их элиминации на периферии.

Давно было отмечено, что действие пропилтиоурацила наступает раньше почти на сутки, чем метимазола, в связи с чем первый более предпочтителен при купировании тиреотоксического криза. Это важное различие объясняется способностью пропилтиоурацила ингибировать 5'-дейодиназы периферических тканей, которая катализирует превращение T_4 в T_3 . Вполне понятно, что при остром тиреотоксикозе блокада конверсии менее активной формы гормона в более активную может существенно ослабить тиреотоксические явления.

Клиническая фармакология

Основные фармакокинетические параметры анти тиреоидных препаратов представлены в таблице 4.2. Пропилтиоурацил и метимазол быстро всасываются при приеме внутрь, достигая максимальной концентрации в крови в течение 1-2 часов. Биодоступность пропилтиоурацила не превышает 50-70% из-за его высокой пресистемной элиминации. Метимазол достигает системного кровотока практически полностью.

Табл. 4.2. Важнейшие параметры фармакокинетики анти тиреоидных средств.

Показатели	Пропилтиоурацил	Метимазол
Биодоступность (при приеме внутрь)	50-70%	>90%
Период полуэлиминации в плазме ($t_{1/2}$)	75 мин.	4-6 ч
Объем распределения (V_d)	20 л	40 л
Метаболизм при болезнях печени	Не изменен	Снижен
почек	Не изменен	Не изменен
Прохождение через плаценту	Низкое	Высокое
Уровень в грудном молоке	Низкий	Повышенный

Поскольку оба препарата накапливаются в щитовидной железе, продолжительность их анти тиреоидного эффекта существенно больше, чем период полуэлиминации в плазме. В дозе 100 мг пропилтиоурацил обеспечивает ингибирование органификации йода на 60% в течение 7

часов. Поэтому, несмотря на короткий период полуэлиминации в крови, пропилтиоурацил применяют с интервалом не менее 6 часов. Метимазол в дозе 30 мг обеспечивает анти тиреоидный эффект продолжительностью свыше 20 часов и может применяться 1 раз в сутки для купирования гипертиреозидизма легкой и средней степени выраженности. Карбимазол быстро трансформируется в организме в метимазол, который полностью ответственен за анти тиреоидное действие и фармакокинетику этого препарата.

Тиамиды проникают через плацентарный барьер и накапливаются в щитовидной железе плода; поэтому их применение у беременных женщин требует большой осторожности. Пропилтиоурацил меньше, чем метимазол, проникает через плаценту и в грудное молоко и потому более предпочтителен при беременности и кормлении грудью.

Частота побочных эффектов при систематическом применении тиамидов относительно невелика. Она составляет около 3% при лечении пропилтиоурацилом и около 7% - метимазолом. Чаще всего наблюдаются уртикарные сыпи, повышение температуры, исчезающие обычно спонтанно без отмены препаратов. Реже встречаются головная боль, болезненность суставов, тошнота, парестезии, депигментация волос. Так как частота перекрестных реакций на метимазол и пропилтиоурацил меньше 50%, возможна взаимная замена препаратов.

Наиболее тяжелый побочный эффект применения тиамидов - агранулоцитоз, встречающийся довольно редко (0,3-0,6% случаев). Риск этого осложнения возрастает в пожилом возрасте, при лечении высокими дозами метимазола (более 40 мг/день). Реакция обратима при отмене препаратов.

Йодиды

Вот уже более чем в течение 150 лет препараты йода (йодиды) применяются для лечения кретинизма и эндемического зоба, а с 20-х по 40-е годы до открытия тиамидов они были основными анти тиреоидными средствами. В настоящее время йодиды имеют вспомогательное значение в комплексной терапии гипертиреозидизма, хотя остаются основными средствами лечения и профилактики эндемического зоба.

Механизм действия

Давно известно, что конечные эффекты влияния йода на щитовидную железу характеризуются парадоксальной зависимостью от его дозы. При недостаточном поступлении йода в организм наблюдается развитие гипотиреоидного зоба, при поступлении адекватных доз сохраняется эутиреоидное состояние, а при избыточном поступлении проявляется анти тиреоидное действие, когда угнетается секреция гормонов и индуцируется гипопластическая перестройка ткани щитовидной железы. Прием йода в дозах, корректирующих его дефицит при недостаточном поступлении ведет к

нормализации функции щитовидной железы и, обычно, к восстановлению ее размеров.

Описанные конечные эффекты влияния йода проявляются лишь при значительных отклонениях поступления йода в организм, так как щитовидная железа обладает эффективным механизмом саморегуляции степени извлечения йода из внеклеточной жидкости и способна увеличивать или уменьшать размер захватываемой фракции йода в зависимости от его уровня в плазме крови, поддерживая его адекватную концентрацию в железистой ткани.

Дозы йода, вызывающие фармакологический отклик щитовидной железы, выходящий за пределы компенсации, обычно превышают 1-6 мг в сутки. Начиная с этих и в более высоких дозах йод оказывают многостороннее действие на синтетические функции и морфологию железы.

Согласно современным данным, тиреостабилизирующий эффект йода обусловлен: торможением синтетических стадий образования тиреоидных гормонов, блокадой эндоцитоза тиреоглобулина и освобождения гормонов, снижением чувствительности щитовидной железы к стимулирующему действию ТТГ, угнетением секреции ТТГ гипофизом.

Все эти многообразные эффекты йодидов связаны, главным образом, с торможением образования и регуляторных эффектов цАМФ - основного внутриклеточного посредника стимулирующего влияния ТТГ на гормонообразующие и пролиферативные процессы в щитовидной железе.

При болезни Грейвса антитела, связывающиеся с рецепторами ТТГ тироцитов могут активировать функцию щитовидной железы, действуя на те же специфические мембранные рецепторы, через которые реализуется регуляторное влияние тиротропина. Назначение йодидов при этом заболевании приводит к подавлению всего комплекса ответных реакций, вызванных действием этих аутоантител, включая и их стимулирующее влияние на пролиферацию железы. Полагают, что конечные эффекты, вызываемые модуляцией цАМФ-зависимых процессов также лежат в основе угнетающего действия йодидов на тиреотропную функцию гипофиза.

Наиболее значимой реакцией на введение фармакологических доз йодидов является торможение эндоцитоза и протеолиза фолликулярного тиреоглобулина, ведущее к блокаде секреции гормонов щитовидной железой. Так как протеолиз йодированного тиреоглобулина обеспечивает непрерывную поставку гормонов в кровоток из депонированного коллоида, йодная терапия гипертиреозидизма, и, в особенности, тиреотоксического криза, обеспечивает относительно быстрое купирование токсических явлений, наступающее уже в течение первых суток и достигающее максимума через 7 дней от начала лечения, то есть фактически параллельно элиминации тиреоидных гормонов, циркулирующих на периферии.

Наряду с блокадой выхода гормонов, под влиянием йода сокращается объем тироцитов, в просвете фолликулов накапливается избыток коллоида, щитовидная железа уплотняется, уменьшаются ее васкуляризация и размеры; все это в совокупности и создает положительный эффект йодной терапии.

Клиническая фармакология йодидов

Общие принципы

Хотя высокие дозы йодидов быстро и эффективно купируют тяжелый тиреотоксикоз, йодиды по ряду причин для лечения гипертиреозидизма не используются без поддерживающей терапии другими фармакологическими средствами. Основной недостаток йодной терапии - избыточное накопление запасов йода и тиреоглобулина в щитовидной железе, что задерживает проявление эффекта тиамидов или может препятствовать использованию радиоактивного йода. Поэтому йодиды применяют только вслед за тиамидами, а при наличии показаний к введению радиоактивного йода их отменяют за 7-10 дней до инъекции изотопа или не назначают вообще.

Препараты йода нецелесообразно применять длительно как средство монотерапии гипертиреозидизма также и по той причине, что после 2-8 недель использования йода щитовидная железа ускользает из под его ингибирующего влияния. Избыток в организме йодидов приводит к снижению захвата йода щитовидной железой, вследствие этого снижается внутриклеточная концентрация йодида, определяющая тиреостабилизирующий эффект, последний поэтому ослабевает и исчезает. Отмена йода может резко обострить тиреотоксикоз, который будет протекать на фоне гипернасыщения железы тиреоглобулином и окажется мало чувствительным к действию тиамидов. Есть также данные о том, что йод может препятствовать ингибирующему влиянию тиамидов на тиреопероксидазу, ослабляя их антитиреоидное действие.

Как следует из практического опыта, эффекты йода при лечении гипертиреозидизма, могут быть переменными и трудно контролируемы. Поэтому в настоящее время препараты йода в основном применяются в период предоперационной подготовки к тиреоидэктомии (с целью уменьшения васкуляризации щитовидной железы) или совместно с антитиреоидными средствами и пропранололом для купирования тиреотоксических кризов.

Перед проведением хирургического вмешательства на щитовидной железе йодиды иногда используются и самостоятельно, однако более часто их назначают после того, как активность щитовидной железы уже подавлена тиамидами. В этих случаях йод вводят в течение 10 дней перед операцией.

Насыщение организма йодом практически полностью блокирует поступление в щитовидную железу радиоактивных изотопов этого

элемента. Поэтому йодиды являются основными средствами профилактики радиационных эффектов на щитовидную железу при атомных авариях. Своевременный прием препаратов йода может коренным образом повлиять на поглощение радиоактивного йода и, следовательно, отдаленные последствия поражений короткоживущими изотопами йода, преобладающими в ядерных выбросах.

Препараты йода, режим дозирования

В настоящее время с различными целями используются монокомпонентные и комбинированные препараты, содержащие микроколичества или фармакологические дозы йода.

К монокомпонентным препаратам относятся:

Антиструмин - таблетки, содержащие по 1 мг калия йодида;

Йодид - таблетки, содержащие по 100 и 200 мкг элементарного йода в виде калия йодида;

Калия йодид - таблетки по 40 и 125 мкг йодистого калия;

Раствор Люголя - 5% раствор элементарного йода в водном 10% растворе калия йодида.

Комбинированные препараты йода:

Таблетки "Микройд" - содержат 500 мкг элементарного йода, 5 мг калия йодида и 50 мг порошка корневищ с корнями валерианы;

Йодтирокс - таблетки по 130,8 мкг калия йодида и 100 мкг левотироксина.

Микроколичества йода назначаются:

- для профилактики развития зоба (в условиях йодного дефицита) в следующих суточных дозах в расчете на элементарный йод:
 - младенцам и детям - 50-100 мкг,
 - подросткам - 100-200 мкг,
 - беременным женщинам и кормящим матерям - 100-200 мкг;
- для предупреждения рецидива эндемического зоба после его медикаментозной терапии - 100-200 мкг/сутки;
- после оперативного лечения зоба у новорожденных, детей и подростков - 100-200 мкг/сутки.

Для терапии и профилактики эутиреоидного зоба в условиях недостатка йода целесообразно прием йода сочетать с тиреоидными гормонами, в частности назначать Йодтирокс. Изолированный прием йода, угнетая секрецию ТТГ, может привести к снижению продукции T_4 . Добавление левотироксина в этом случае компенсирует дефицит T_4 и подавляет избыточную секрецию ТТГ; в итоге сохраняется эутиреоидный статус и обеспечиваются условия для инволюции гипертрофированной железы. Применение комбинации йода с левотироксином позволяет, кроме того, уменьшить нежелательные последствия длительного приема йодидов, такие как торможение синтеза тиреоидных гормонов, развитие толерантности щитовидной железы к ТТГ, появление антител к тиреоглобулину.

При использовании йодидов для лечения тиреотоксикоза, при подготовке к операциям и в других ситуациях эффективность йодидов, как правило, мало зависит от дозы, если таковая достигает порогового уровня наступления эффектов. В большинстве случаев достаточно поступления в организм 6 мг йода в сутки для получения выраженного тиреостабилизирующего эффекта по функциональным и морфологическим показателям.

С целью достижения быстрого угнетения функции щитовидной железы широко используется раствор Люголя, содержащей в 1 стандартной капле 6,3 мг йода. Молекулярный йод, входящий в этот препарат, попадая в кишечник, восстанавливается до йодида и поступает в организм в ионизированной форме. Для купирования тиреотоксического криза йод обычно применяют в ударной дозе - 500 мг/сутки, хотя более целесообразными для этих целей считаются дозы порядка 50-150 мг.

При угрозе поступления в организм радиоактивного йода для защиты от облучения щитовидной железы назначают калия йодид внутрь взрослым и детям старше 2 лет по 125 мг 1 раз в день, до 2 лет - 40 мг в день. Препарат принимают ежедневно до исчезновения опасности поступления в организм радиоактивных изотопов йода, но не более 2-3 недель в связи с возможностью развития отрицательных эффектов йодида на функцию щитовидной железы при его длительном приеме.

Токсичность

Побочные реакции, вызываемые хроническим введением йодидов (йодизм), непостоянны и в большинстве случаев исчезают после отмены препаратов. Преобладают аллергические реакции - кожная сыпь, эозинофилия, в очень редких случаях - развитие шокового состояния.

Накопление йода в тканях при назначении высоких доз йодидов может приводить к набуханию слюнных желез, изъязвлению слизистых полости рта, желудка и кишечника, конъюнктивитам, насморку, появлению металлического вкуса во рту. Прочие явления - тахикардия, дрожь, повышенная нервозность, бессонница, диарея (в возрасте старше 40 лет) бывают редко.

Йодированные рентгеноконтрастные средства

Кроме неорганического йода, для лечения гипертиреозидизма применяют йодированные органические рентгеноконтрастные средства - йоподат натрия и йопаноевую кислоту, используемые при холецистографии. Хотя в основе действия этих препаратов лежит освобождение йода при их эндогенном дейодировании, в их эффекте есть и важная дополнительная компонента. Эти средства способны не только, как йодиды, ингибировать секрецию щитовидной железой T_4 , но и его конверсию в T_3 в периферических тканях, блокируя 5'-

дейодиназы. Последнее обстоятельство объясняет их способность быстро улучшать субъективное и объективное состояние больных при тиреотоксикозе. После приема йоподата внутрь в дозе 0,5 г один раз в сутки уровень T_3 в крови падает на 60% через 24 часа и в течение 3 суток может снизиться до нормы. Эти препараты малотоксичны и могут применяться хронически до 8 месяцев, хотя их действие, как и йодидов, со временем ослабевает. Основное их назначение - альтернатива йодидам и тиамидам при непереносимости последних, лечение тиреотоксикоза у новорожденных, применение в качестве вспомогательных средств при тиреотоксическом кризе.

Представляет интерес тот факт, что органические соединения йода меньше, чем йодиды, влияют на захват радиоактивного йода, несмотря на высокое содержание йода в молекуле. Через 7 дней после прекращения приема этих препаратов способность к захвату радиоiodа восстанавливается до нормы.

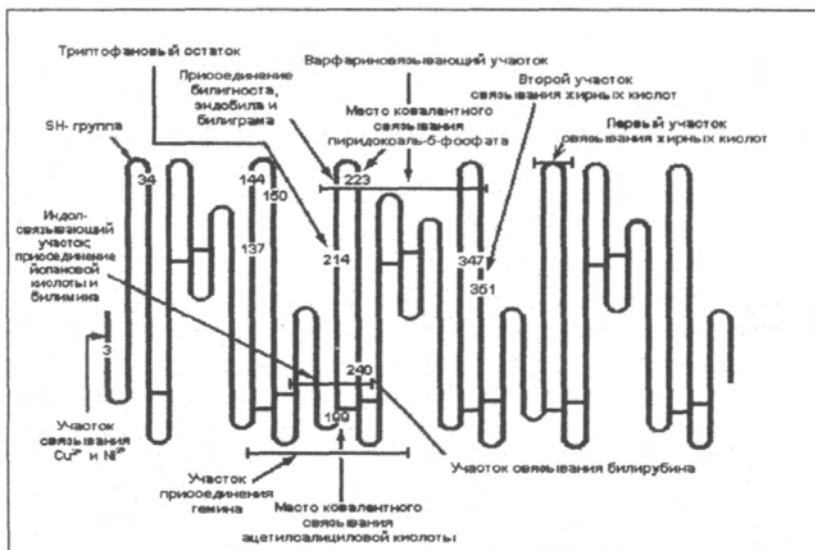


Рис. 4.2. Схематическое изображение строения сывороточного альбумина человека с указанием участков связывания рентгеноконтрастных средств.

Радиоактивный йод

Использование радиоактивного йода для лечения тиреотоксикоза основано на способности щитовидной железы избирательно накапливать любые изотопы йода в ионной форме в высоких концентрациях.

Из всех существующих изотопов йода для терапевтических целей применяют только ^{131}I , являющийся бета- и гамма излучателем с периодом полураспада около 8 суток. Терапевтический эффект этого изотопа обусловлен эмиссией электронов с проникающей способностью

400-2000 мкМ; гамма-излучение изотопа используется для контроля накопления ^{131}I железистой тканью.

При оральном приеме в виде йодида натрия ^{131}I быстро всасывается, проникает в щитовидную железу, органифицируется и накапливается в коллоиде фолликулов. Поскольку деструктивные β -лучи с коротким пробегом в основном испускаются внутри фолликулов, локальному облучению подвергаются преимущественно паренхиматозные клетки, а окружающие ткани при этом практически не повреждаются.

Для необратимой деструкции фолликулярного эпителия поглощенные дозы должны составлять 70-100 грей на грамм железы. Количество вводимого изотопа для обеспечения такой дозовой нагрузки рассчитывается индивидуально; в среднем оно составляет от 4 до 10 мкКи. В течение нескольких дней после введения радиоактивного йода наступает деструкция паренхиматозной ткани щитовидной железы, проявляющаяся набуханием и некрозом эпителия, разрывом фолликулов, отеком, лейкоцитарной инфильтрацией и последующим развитием фиброза.

При подборе адекватной дозы радиоактивного йода можно достигнуть полного или частичного разрушения патологически измененной ткани щитовидной железы без существенного повреждения окружающих тканей.

Преимущества лечения радиоактивным йодом - простота применения, эффективность, безболезненность и низкая стоимость. Однако, проведение такой терапии требует высокой квалификации медицинского персонала.

Поскольку при введении радиоизотопов йода не исключается опасность генетических повреждений, индукции лейкемии и опухолей, применение радиоактивного йода ограничивают возрастом старше 40 лет. Отмечают, однако, что за 30 лет применения адекватных лечебных доз ^{131}I убедительных доказательств вышеназванных опасных последствий применения радиоактивного йода не получено.

Главный недостаток терапии радиоактивным йодом - развитие гипотиреоза примерно в 50% случаев, для коррекции которого требуется пожизненное применение тиреоидных гормонов. Радиоактивный йод не применяют при беременности и в период грудного вскармливания, так как йод проникает через плаценту и в грудное молоко. Дополнительные сведения о влиянии йода на функцию щитовидной железы изложены в главе 3.

Симптоматические средства

Кардиотоксические и многие другие проявления тиреотоксикоза - тахикардия, тремор, беспокойство, напряженность, потливость - обусловлены симпатомиметическими эффектами высоких концентраций тиреоидных гормонов, вызывающих повышение чувствительности органов-мишеней к адренергическим медиаторам.

Поэтому в качестве дополнительных средств терапии тиреотоксикоза, особенно при тиреотоксическом кризе, применяют бета-адреноблокаторы (пропранолол, атенолол, метопролол, эсмолол) и симпатолитические средства (гуанетидин).

Бета-блокаторы назначаются внутрь, но при необходимости могут вводиться и внутривенно (пропранолол, эсмолол). Пропранолол частично тормозит конверсию T_4 в T_3 и оказывает комплексное антитиреоидное действие.

Для снижения частоты тахикардических осложнений тиреотоксикоза назначают также блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем). В качестве вспомогательных средств при тяжелом тиреотоксикозе применяют дексаметазон (0,5-1 мг внутривенно каждые 6 часов), ингибирующий конверсию T_4 в T_3 , антипиретики и седативные препараты.

Клиническое применение антитиреоидных средств и методы лечения различных гипертиреоидных состояний будут далее рассмотрены в клинической части настоящего руководства.

4.3 Другие средства, влияющие на функцию щитовидной железы

Функция щитовидной железы подвержена влиянию многочисленных факторов, способных провоцировать гипер- и гипотиреозидизм. Многие заболевания и применение ряда лекарственных средств, кроме того, могут приводить к получению таких показателей состояния функции щитовидной железы при лабораторном исследовании, которые нередко интерпретируются как признаки эндокринных расстройств при фактическом эутиреоидном статусе обследуемого.

Учитывая обширность этих вопросов, ограничимся рассмотрением некоторых фармакологических средств, влияющих на функцию щитовидной железы с позиций токсикологии и некоторых эвристических подходов.

Выше уже отмечалось, что воздействие многих химических веществ, вызывающих снижение уровня тиреоидных гормонов в крови, приводит по механизму отрицательной обратной связи к усилению продукции ТТГ и развитию зоба - гиперпластической реакции ткани щитовидной железы. Эта по своей сути компенсаторная реакция реализуется при интактном состоянии центральных механизмов регуляции тиреоидной системы. Вещества, индуцирующие развитие зоба, - гойтрогены имеют важное экологическое и клиническое значение. К ним относятся и рассмотренные ранее специфические антитиреоидные средства, кроме йодидов и радиоактивного йода.

Модуляторы функции щитовидной железы могут быть классифицированы по характеру их влияния на различные стадии образования, транспорт, метаболические превращения и действие тиреоидных гормонов (табл. 4.3).

Табл. 4.3. Анти тиреоидные средства.

Точки приложения действия	Средства
Активный транспорт ионов йода	Сложные моновалентные анионы: перхлорат, пертехнетат, флюороборат, тиоционат и др.
Йодирование тиреоглобулина (органификация йода)	Тиоамиды (пропилтиоурацил, метимазол, карбимазол) Производные анилина (сульфанил-амиды) Дигидроксифенолы (резорцинол) Йодиды, амиодарон Цитокины
Конъюгация йодтирозинов	Тиоамиды, сульфаниламиды Соли лития
Освобождение гормонов (эндоцитоз и протеолиз коллоида)	Йодиды, амиодарон и др. Йодсодержащие средства, соли лития Колхицин, цитохолозин В Цитокины
Дейодирование йодтирозинов (реутилизация йода)	Нитротирозины
Периферическое дейодирование йодтиронинов	Пропилтиоурацил и его аналоги Йоподат, йопановая кислота Амиодарон Пропранолол, дексаметазон,
Транспорт, инактивация и элиминация гормонов	Эстрогены, андрогены Индукторы микросомальных ферментов печени, наркотические средства, анальгетики
Действие гормонов (агонисты, антагонисты)	Аналоги тироксина Амиодарон, фенитоин (?), фенобарбитал Свободные жирные кислоты (?), Бензодиазепины Блокаторы кальциевых каналов

Жирным шрифтом отмечены индивидуальные химические соединения или лекарственные средства.

Средства, влияющие на секрецию гипофизом ТТГ

Естественными регуляторами секреции гипофизом ТТГ являются **тиреолиберин** (тиротропин-релизинг гормон гипоталамуса) и **тиреоидные гормоны**. Некоторые лекарственные средства в фармакологических дозах (табл. 4.4), действуя на гипоталамо-гипофизарном уровне, также могут снижать концентрацию ТТГ в крови, хотя и не так значительно, как, например, тиреоидные гормоны при гипертиреозидизме.

Табл. 4.4. Ингибиторы секреции ТТГ.

Препараты	Дозы
Допамин	1 мкг/кг/мин
Дексаметазон	0,5 мг/день
Гидрокортизон	100 мг/день
Октреотид	100 мкг/день

Этим свойством обладают допамин в кардиостимулирующих дозах, глюкокортикостероиды и октреотид - синтетический аналог соматостатина. Реакция ТТГ на введение этих препаратов обычно нестабильна, так как снижение уровня тиреоидных гормонов стимулирует компенсаторную секрецию тиротропина и баланс гормонов восстанавливается. Сходным влиянием на тиреоидную функцию, вероятно, обладают амфетамины (дофаминомиметики). Секреция ТТГ снижается также при стрессе и некоторых острых психических заболеваниях.

В определенных клинических ситуациях управление секрецией ТТГ и ТРГ могло бы значительно расширить возможности терапии тиреоидной патологии, поэтому изыскание агонистов и антагонистов как естественных регуляторов функции тиреоидной системы может являться перспективным направлением фармакологии.

Ингибиторы синтеза, секреции и метаболизма тиреоидных гормонов

В настоящее время известны многочисленные агенты, ингибирующие различные стадии образования и метаболизма тиреоидных гормонов - поглощение и органификацию йода, конъюгацию йодтирозинов, эндоцитоз и протеолиз тиреоглобулина, реутилизацию йода, метаболические превращения гормонов в тканях, их транспорт в крови и выведение (табл. 4.3). Для большинства этих агентов влияние на щитовидную железу не является специфическим и только отдельные из них используются в качестве анти тиреоидных препаратов. Однако, все эти вещества представляют большой интерес с позиций токсичности, вызываемых ими побочных эффектов, затрагивающих функцию щитовидной железы, и в качестве инструмента для изыскания

более эффективных средств управления функцией щитовидной железы.

Ингибиторы транспорта йода

Активный транспорт ионов йода в щитовидной железе конкурентно ингибируют моновалентные анионы сложного состава (ионные ингибиторы), размеры гидратированных ионов которых близки к размерам йодид-иона. К ним относятся перхлорат (ClO_4^-), тиоционат (CNS^-), флюороборат (BF_4^-), пертехнетат (TeO_4^-), перренат (ReO_4^-). Все они являются потенциальными гойтрогенами.

Наиболее активный ингибитор накопления йода в щитовидной железе - перхлорат. Еще недавно его применяли как эффективное анти тиреоидное средство при болезни Грейвса и тиреотоксикозе, индуцированном амиодароном. Однако из-за опасности фатальной апластической анемии, случаи которой были зарегистрированы при использовании больших доз перхлората, теперь он применяется в основном в диагностическом тесте для оценки эффективности процессов органификации йода в щитовидной железе. Тест основан на том, что щитовидная железа, тироциты которой характеризуются недостаточностью этих процессов содержит больше свободного йода и больше его теряет при нагрузке перхлоратом. Таким образом, определение количества йода, выводимого с мочой из организма после введения перхлората является диагностическим тестом состояния процессов органификации йода.

Особое значение как потенциальный гойтроген имеет тиоционат, способный блокировать не только транспорт, но и процессы органификации йода. Полагают, что тиоционат в последнем случае выступает как конкурентный субстрат для тиреопероксидазы в обеих контролируемых ею реакциях - йодирования тиреоглобулина и конъюгации йодтирозинов.

Источниками гойтрогенных количеств тиоционата являются сигаретный дым, нитропруссид, а также некоторые виды овощей (капуста, турнепс, репа, маниока), содержащие цианогенные гликозиды. Обычно действие тиоционата из этих источников, как и прочих потенциальных гойтрогенов, нивелируется механизмами саморегуляции щитовидной железы. Однако, в зонах с эндемическим дефицитом йода пищевой тиоционат или тиоционат сигаретного дыма могут являться реальным фактором провокации или отягощения гипотиреозидизма и зоба.

У курильщиков, возможно по той же причине, отмечено увеличение числа случаев зоба. Курение в период беременности может таким же образом неблагоприятно влиять на щитовидную железу у плода. Установлено, что содержание тиоционата в крови пупочной вены коррелирует с активностью курения матери и увеличением относительной массы щитовидной железы новорожденных.

Клинические наблюдения показывают, что длительное введение нитропруссида, используемого для контроля тяжелых гипертензивных

синдромов, нередко также ведет к развитию гипотиреозидизма, причиной которого считается генерация тиоционата при метаболизме этого препарата.

Ингибиторы органификации йода

Наиболее активные химические гойтрогены - производные тиомочевины, анилина и полигидроксильные фенолы, ингибируют включение йода в тиреоглобулин. Многие вещества указанного строения являются лекарственными средствами различного назначения, промышленными химическими реагентами или могут содержаться в некоторых растительных продуктах. Из них только тиамиды, фармакологические свойства которых рассмотрены выше, применяются в качестве специфических анти тиреоидных препаратов. Эффекты остальных веществ этих классов на функцию щитовидной железы имеют важное токсикологическое значение в медицине, экологии и быту.

Примером опасного природного гойтрогена является гойтрин (5-винил-2-тиоксазолдион), попадающий в коровье молоко при поедании скотом зеленой массы и корнеплодов крестоцветных. Гойтрину, например, приписывают развитие эндемического зоба в Финляндии.

Тиреотропной активностью, хотя и гораздо менее выраженной, обладают тиопентал, некоторые антибактериальные и гипогликемические средства из группы сульфаниламидов, димеркаптол, парааминосалициловая кислота, резорцинол. При длительном применении этих средств иногда отмечали развитие гипотиреозидизма и зоба, хотя причинно-следственные связи здесь до конца не ясны.

Ингибиторы конъюгации йодтирозинов

Процессы конъюгации йодтирозинов тесно связаны с йодированием остатков тирозина в составе молекулы тиреоглобулина и катализируется тиреопероксидазой. Специфическими ингибиторами этого процесса являются описанные выше тиамиды (пропилтиоурацил, метимазол), оказывающие влияние на оба процесса. Метимазол более активно блокирует реакцию йодирования, пропилтиоурацил - конъюгации йодтирозинов. Кроме тиамидов и других ингибиторов пероксидазы (сульфаниламидов, дигидрокси фенолов) реакция конъюгации угнетается миноциклином и ионами лития, хотя последние больше влияют на секрецию гормонов. Пероксидаза тироцитов, ответственная за эти процессы, существует в двух формах, которые отличаются по чувствительности к тиамидам разного строения.

Ингибиторы секреции гормонов

Специфическими ингибиторами эндоцитоза и протеолиза тиреоглобулина являются йодиды и йодсодержащие рентгеноконтрастные средства, используемые для исследования

состояния гепатобилиарной системы, действие которых на щитовидную железу описано выше.

В медицине с разными целями используют и многие другие йодсодержащие препараты, побочным результатом действия которых может оказаться угнетение функции щитовидной железы, в основе которого лежат эффекты йода как составного компонента этих веществ. К ним относятся антисептики, рентгеноконтрастные средства различного назначения и другие йодсодержащие препараты для приема внутрь и локального применения (йодид калия, йодохинол, амиодарон, йодированный глицерин, витаминные препараты с добавками йода и других минеральных веществ, и многие другие). Вероятность развития отрицательных эффектов на функцию щитовидной железы возрастает при длительном применении высоких доз этих веществ. Особенно он значителен при введении рентгеноконтрастных средств внутривенно и внутрь в дозах до 100-500 мл. Из этой массы контрастного вещества в организме в течение последующих 7-14 дней может высвобождаться до 100-200 мг элементарного йода, способного индуцировать продолжительное состояние гипотиреоза.

К агентам, угнетающим синтез и секрецию тиреоидных гормонов относится лития карбонат, применяемый длительными курсами для лечения маниакальных синдромов. Под влиянием лития помимо подавления стадии органификации йода, ингибируется резорбция и эндоцитоз коллоида и снижается освобождение T_4 и T_3 из тиреоглобулина. Поэтому примерно у 50% больных, длительно лечившихся карбонатом лития, развивается зоб, сопровождающийся в 20% случаев клиническим гипотиреозом. У части этих больных зарегистрирован повышенный уровень аутоантител к щитовидной железе, что говорит о возможной индукции литием аутоиммунного тиреоидита.

Поскольку процесс эндоцитоза и резорбции коллоида связан с функцией внутриклеточного движения, он может подавляться веществами, деполимеризующими актиновые нити - колхицином, цитохалазином В и подобными агентами.

Ингибиторы реутилизации йода

Протекающая в тироцитах реакция дейодирования йодтирозинов, не подвергшихся конъюгации, имеет большое значение для сохранения йода. При наследственно обусловленных формах ферментопатии тирозиндейодиназы йод теряется в больших количествах в виде йодтирозинов и их производных. На этом фоне недостаточное поступление йода в организм может приводить к развитию гипотиреоза и зоба. Потенциальными ингибиторами реакции дейодирования йодтирозинов являются нитротирозины, под влиянием которых возникают описанные выше явления и признаки йодной недостаточности, обусловленные снижением пула реутилизированного йода.

Ингибиторы периферического дейодирования йодтиронинов

Реакции дейодирования йодтиронинов, осуществляемые дейодиназами I, II, и III типов были подробно описаны выше. Химические агенты, ингибирующие эти реакции, подразделяются на содержащие и не содержащие йод в своем составе. Первые из них преимущественно действуют на дейодиназы I и II типов и меньше дейодиназы III типа, вторые, в частности пропилтиоурацил, селективно снижают активность 5'-дейодиназы I типа. Активность дейодиназы I типа также снижается при многих заболеваниях и под влиянием алиментарных факторов (табл. 4.5).

Наибольший практический интерес представляет ингибирование 5'-дейодиназы I типа, так как снижение активности этого фермента приводит к задержке превращения T_4 в T_3 и может способствовать купированию тяжелого тиреотоксикоза, или даже напротив, индуцировать гипотиреоидный статус. Кроме пропилтиоурацила такими же эффектами обладают йопадат натрия и йопановая кислота, применяемые с вышеуказанной целью.

Табл. 4.5. Факторы, снижающие активность 5'-дейодиназы I типа.

Препараты, алиментарные факторы, состояния Пропилтиоурацил Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства Бета-адреноблокаторы (пропранолол в высоких дозах) Глюкокортикостероиды Амиодарон Жирные кислоты Дефицит селена Острые и хронические заболевания Калорийная недостаточность (особенно дефицит углеводов) Алиментарное истощение Ранний постнатальный период
--

К числу йодсодержащих средств, оказывающих тормозящее влияние на активность 5'-ДІ, относится также амиодарон - антиаритмическое средство, используемое в высоких дозах длительными курсами. У большинства больных, принимающих амиодарон, в сыворотке крови зарегистрировано повышение уровня свободного T_4 одновременно с понижением T_3 . Амиодарон оказывает и другие тиреотропные эффекты, которые будут описаны ниже.

К нейодированным ингибиторам 5'-дейодиназы I типа относятся бета-адреноблокаторы, занимающее важное место в комплексной терапии гипертиреозидизма. Кроме симпатолитического действия, высокие дозы этих средств, в частности пропранолола, угнетают превращение T_4 в T_3 , что может вносить определенный вклад в их эффективность при купировании острого тиреотоксикоза.

Ингибиторами образования T_3 из T_4 в периферических тканях являются относительно высокие дозы глюкокортикостероидов, что является одним из оснований для их применения в комплексной терапии гипертиреозидизма.

Модуляторы процессов инактивации гормонов

Многие лекарственные средства с высокой липофильностью (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифампин), галлогенированные пестициды и другие химические агенты индуцируют активацию ферментов печени, участвующих в метаболизме тиреоидных гормонов. Например, в норме путем конъюгации метаболитов тиреоидных гормонов с глюкуроновой кислотой элиминируется около 20% активных йодтиронинов. Воздействия, способные повысить скорость элиминации тиреоидных гормонов, могут привести к повышению секреции ТТГ и развитию зоба.

Возможно по этой причине при длительном приеме фенобарбитала наблюдаются признаки гипертрофии щитовидной железы. Если прием фенобарбитала сочетается с поступлением в организм каких-либо других гойтрогенных факторов, может наступить некомпенсированное снижение уровня T_4 и развитие зоба. Это явление может иметь место при длительном приеме таких противосудорожных средств как фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин и лечении туберкулеза рифампицином на фоне гипотиреозидизма и заместительной терапии тиреоидными средствами. Доза T_4 в этом случае должна повышаться, чтобы компенсировать потери гормона, а при отмене этих препаратов заместительная доза T_4 должна соответственно уменьшаться.

При гипертиреозидизме индукция метаболической инактивации тироксина, напротив, может быть даже полезной и вести к нормализации уровня T_4 в крови, улучшению объективного и субъективного состояния больных.

Факторы, влияющие на процессы транспорта тиреоидных гормонов

Свыше 99% T_4 и T_3 связываются в крови транспортными белками - тироксинсвязывающим глобулином (ТСГл) и транстиреином. Ряд факторов, изменяющих уровень этих белков или их связывающую способность, способны влиять на концентрацию тиреоидных гормонов в плазме (табл. 5.6). Основную роль в этом модулирующем эффекте играет ТСГл, фиксирующий 70% T_4 и почти весь T_3 .

Табл. 4.6. Факторы, влияющие на процессы транспорта тиреоидных гормонов.

Повышающие связывание T_4	Уменьшающие связывание T_4
Системные факторы: Беременность Менструальный цикл Вирусный гепатит Обострение хронического гепатита	Андрогены Анаболические стероиды Глюкокортикостероиды Никотиновая кислота Фуросемид (>80 мг) Салицилаты (2г/день) Фенилбутазон
Препараты: Оральные контрацептивы Эстрогены Тамоксифен Героин, метадон Клофибрат Митотан, флюороурацил	Мефенамовая кислота Фенитоин, карбамазепин Аспарагиназа Гепарин

Наиболее значимыми индукторами повышения уровня ТСГл в плазме крови являются эстрогены, вводимые в организм с целью заместительной терапии или контрацепции. Уровень этих гормонов также повышен при беременности и в период менструального цикла. Эстрогены увеличивают включение в ТСГл сиаловых кислот, повышая его устойчивость к деструкции и способствуя накоплению в крови. Систематический прием этинилэстрадиола - главного компонента контрацептивов, индуцирует подъем ТСГл на 30-40% и общего содержания в плазме T_4 на 20-35%. При нормальной функции щитовидной железы эти сдвиги компенсируются саморегуляторными механизмами и эутиреоидное состояние организма не нарушается. Однако при лечении гипертиреозидизма у беременных женщин, лечебная доза T_4 из-за повышенного связывания гормона в плазме должна быть увеличена в среднем на 45%, чтобы не допустить компенсаторного увеличения секреции ТТГ и сопряженного развития зоба.

Повышение содержания ТСГл в плазме крови отмечено также при длительном приеме героина, лечении метадонном, назначении противоопухолевых средств - митотана и флюороурацила.

В отличие от эстрогенов, андрогены и анаболические стероиды снижают уровень ТСГл в крови и общее содержание T_4 . Эутиреоидное состояние при этом обычно не нарушается. Однако при лечении андрогенами рака молочной железы, протекающего на фоне гипотиреозидизма и лечения последнего тироксином снижение уровня ТСГл может быть клинически значимым. Сходное влияние на содержание ТСГл в плазме оказывают Глюкокортикостероиды и длительное применение никотиновой кислоты.

Терапевтические дозы многих препаратов ингибируют связывание T_4 и T_3 с белками плазмы. Этим свойством обладают фуросемид,

салицилаты и другие нестероидные противовоспалительные средства. После введения этих средств уровень в плазме свободного T_4 вначале может возрастать вследствие его конкурентного вытеснения препаратами из макромолекулярных комплексов. Последнее приводит к повышению элиминации гормонов и в итоге концентрация свободных гормонов, а вместе с ней и ТТГ устанавливаются на нормальном уровне. Аналогичное влияние на связывание тиреоидных гормонов оказывает гепарин, индуцирующий повышение в крови уровня свободных жирных кислот, которые ингибируют связывание гормонов с транспортными белками.

Модуляторы действия гормонов

Один из метаболитов T_4 - реверсивный T_3 , способен конкурентно ингибировать катаболический эффект T_3 , что, безусловно, может иметь важное регуляторное значение. Свойством взаимодействовать с рецепторами тиреоидных гормонов обладают и некоторые лекарственные средства, для которых эти эффекты являются побочными. Так, амиодарон, наряду с другими его эффектами на функцию щитовидной железы, ингибирует связывание T_3 с ядерными рецепторами. Бензодиазепины (важнейшие седативные и анксиолитические средства), фенитоин и фенобарбитал угнетают секрецию ТТГ, действуя подобно T_3 -агонистам на уровне тиротрофных клеток гипофиза.

Действие фармакологических модуляторов эффектов тиреоидных гормонов может реализовываться на уровне процессов трансмембранного переноса гормонов в клетки-мишени. Эти процессы чувствительны к блокаторам кальциевых каналов (нифедипину, верапамилу, дилтиазему) и являются кальций-зависимыми. Ингибировать клеточный захват T_3 способны также бензодиазепины, которые, по имеющимся данным, могут взаимодействовать с мембранными переносчиками тиреоидных гормонов.

Цитокины

Известно, что введение интерферонов, интерлейкинов, колониестимулирующего фактора нередко сопровождается развитием переходящих гипо- и гипертиреоидных состояний. Механизм этих явлений далеко не раскрыт, однако показано, что интерфероны, интерлейкин-1, альфа-фактор некроза опухолей могут ингибировать йодирование и секрецию тиреоидных гормонов, модулируют образование тиреоглобулина и рост тироцитов. Не исключено также, что тиреотропные эффекты цитокинов обусловлены активацией аутоиммунных процессов повреждения щитовидной железы. Частота вызываемых ими нарушений функции щитовидной железы возрастает, если эти средства вводятся на фоне повышенного титра антител к структурам щитовидной железы. Вероятность аутоиммунных

осложнений наиболее велика после введения гамма-интерферона и интерлейкина-2.

Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды оказывают многостороннее влияние на щитовидную железу человека и животных. Дексаметазон при кратковременном приеме в высоких дозах и при длительной терапии в средних дозировках подавляет секрецию ТТГ, тиреоидных гормонов и ингибирует превращение T_4 в T_3 . Тиреомодулирующие эффекты дексаметазона при этом весьма вариабельны, зависят от характера тиреоидной патологии и ее выраженности. Другие глюкокортикостероиды обладают сходными эффектами.

Амиодарон

Во многих клинических исследованиях показано, что амиодарон при длительном введении в качестве антиаритмического средства в дозах 100-200 мг в сутки довольно часто приводит к развитию гипо- или гипертиреоза. В основе этих разнонаправленных эффектов амиодарона лежит его многостороннее влияние на функцию щитовидной железы, метаболизм и эффекты тиреоидных гормонов. Высвобождающийся из молекулы амиодарона йод, который содержится в нем в количестве 75 мг на 200 мг вещества, способен ингибировать продукцию тиреоидных гормонов, и превращение T_4 в T_3 . Кроме того, не исключено, что он является конкурентным антагонистом T_3 на уровне рецепторов. Также, согласно клиническим наблюдениям, его применение может сопровождаться развитием аутоиммунного тиреоидита.

Характер индуцируемых амиодароном нарушений функции щитовидной железы зависит от многих условий, в том числе достаточности или дефицита поступления йода в организм до начала лечения, наличия или отсутствия предшествующих нарушений функции щитовидной железы и других факторов. Большинство больных, длительно получающих амиодарон, остаются эутиреоидными, несмотря на сдвиги уровня T_4 и T_3 в плазме крови. Наиболее опасное осложнение терапии амиодароном - деструктивный тиреоидит, требующий немедленной отмены препарата.

ГЛАВА 5. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Тиреоидные гормоны оказывают разностороннее влияние на клетки, органы и системные физиологические функции. Они влияют на метаболизм белков, жиров и углеводов; рост, развитие и дифференцировку клеток и тканей организма; функции центральной и периферической нервной системы, сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем. Очевидно, что такое разнообразие в действии тиреоидных гормонов на клетки различной тканевой принадлежности и специализации предполагает, что в основе механизмов их эффектов лежит способность влиять на ход фундаментальных внутриклеточных процессов.

В период доминирования классической биохимии для поиска возможных молекулярных механизмов действия тиреоидных гормонов были предложены следующие, представляющие определенный исторический интерес, критерии соответствия предлагаемого ключевого процесса (точки приложения) искомому:

1. Предлагаемая гипотеза должна объяснять причину длительной (продолжительностью несколько часов) активации метаболических процессов клетки и прогрессивное увеличение ответа в течение 12-48 часов после введения тиреоидных гормонов.
2. Затрагиваемый процесс должен объяснять причину увеличения активности анаболических путей обмена веществ при переходе организма из гипотиреоидного в эутиреоидное состояние.
3. Влияние на этот процесс в культуре тканей должно проявляться при концентрациях гормонов, близких к сывороточным, т.е. 10^{-7} М для общего T_4 и 10^{-11} для свободного T_4 и, следовательно, близкой внутриклеточной концентрации T_3 .

В течение длительного времени многие метаболические эффекты гормонов пытались объяснить их способностью разобщать в митохондриях сопряженные процессы окисления и фосфорилирования. Однако, это разобщающее окисление и фосфорилирование действие тиреоидных гормонов имеет место в эксперименте при действии на митохондрии гормонов в дозах не только превышающих их физиологический уровень, но и не встречающихся при увеличении их содержания в случае заболеваний щитовидной железы.

В настоящее время интенсивно исследуются два взаимодополняющих подхода к объяснению механизмов действия тиреоидных гормонов: влияние на ядерные внутриклеточные процессы и влияние на неядерные клеточные процессы.

В любом случае под механизмом действия тиреоидных гормонов понимают последовательность событий инициируемых взаимодействием активной формы гормона со специфическими внутриклеточными рецепторами, которые ведут к характерному ответу клеточной системы.

5.1 Концепция активного свободного гормона

Тиреоидные гормоны тироксин (T_4) и 3,3',5-трийодтиронин (T_3), как и многие стероидные гормоны, в плазме крови находятся в связанной с транспортными белками форме, при этом лишь небольшая часть из общего количества гормонов, секретлируемых щитовидной железой в кровотоки, присутствует (в термодинамическом равновесии со связанной фракцией) в «свободной», не связанной форме. Использование достаточно простых физико-химических методов позволило охарактеризовать у многих видов млекопитающих, включая человека, специфические транспортные белки, связывающие тиреоидные гормоны — тироксинсвязывающий глобулин (ТСГл) и тироксинсвязывающий преальбумин (ТСПА, транстиреин). Несмотря на присутствие в плазме крови в минорных количествах, благодаря сочетанию высокой аффинности и специфичности по отношению к тиреоидным гормонам, эти белки в нормальных условиях связывают более 90% йодсодержащих гормонов в крови. Другие сывороточные белки, в частности, альбумин, также связывают тиреоидные гормоны, однако с меньшей, чем специфические переносчики, аффинностью. Содержание альбумина в сыворотке крови в большом количестве обуславливает значимость фракции, связанной с этим белком, в том числе при ряде патологических состояниях (болезни печени и др.). Распределение гормонов между перечисленными тремя основными транспортными белками может изменяться при изменении концентрации гормонов или связывающих белков, например, при беременности или генетических дефектах продукции любого из компонентов. Описана точечная мутация (замена на стоп-кодон) гена, кодирующего синтез ТСГл, в результате которой пробанд характеризуется полным отсутствием этого белка, а тиреоидные гормоны в этом случае распределены между ТСПА и альбумином (без изменения тиреоидного статуса). Противоположное состояние, получившее название «врожденная гипераффинность альбумина к тиреоидным гормонам», характеризуется появлением патологической формы альбумина в сыворотке крови. Измененный альбумин обладает большей, в сравнении с нормой, аффинностью к тиреоидным гормонам, что, однако, также мало отражается на их физиологических эффектах.

Парадоксальное отсутствие изменений в действии тиреоидных гормонов при патологии их транспорта пробудило интерес к изучению роли связывающих белков плазмы в переносе гормонов к периферическим тканям и органам. Более 30 лет назад была выдвинута пионерская по тем временам гипотеза о доминирующем значении свободной фракции гормонов на уровне микроциркуляторного русла и в реализации их действия на уровне клетки. Это предположение основывалось на факте корреляции метаболического статуса индивидуума с балансом между свободной и связанными фракциями гормона, а также участием гомеостатических процессов в поддержании термодинамического равновесия в распределении фракций гормона. Например, при беременности в состоянии эутиреозидизма или при генетическом дефекте продукции ТСГл концентрация свободного гормона остается в нормальных пределах, несмотря на драматические изменения в распределении связанной фракции. Эти наблюдения, а также

установление сравнительной скорости диффузии тиреоидных гормонов и связывающих белков из крови в межклеточное пространство привели к следующим заключениям: (1) тиреоидные гормоны поступают к периферическим тканям через сосудистую стенку в свободном виде; (2) концентрация свободных гормонов в сыворотке крови определяет их биодоступность и скорость утилизации; (3) гипоталамо-гипофизарные регуляторные связи в тиреоидной системе используют свободную фракцию гормонов как контролируемый параметр. Эти положения, применимые также к стероидным гормонам и ряду других биорегуляторов (включая лекарственные средства), получили название «концепция активного свободного гормона».

Роль специфических транспортных белков. В течение последних 20 лет огромный объем экспериментальных и клинических исследований представил несомненные доказательства в пользу концепции активного свободного гормона. Несмотря на это, принятие идеи об отсутствии физиологической значимости связанной формы гормона ставит вопрос о закономерности самого появления транспортных посредников и их специфичности. Помимо роли пассивного переноса, очевидно, транспортные белки выполняют стабилизирующую функцию, которая минимизирует колебания в секреции гормонов железой и наоборот, защищают чувствительные ткани от избыточного количества гормонов. Кроме того, связанные с белками гормоны не подвергаются клубочковой фильтрации и не выделяются с мочой.

Однако, несмотря на очевидность существования биологически инертного, связанного с белками, сывороточного пула гормонов, первичная роль специфических транспортных белков остается неясной. Так, например, представители многих видов позвоночных (птицы, рыбы и земноводные) не имеют подобного сывороточного резервуара тиреоидных гормонов, что свидетельствует о возможном факультативном значении буферной функции.

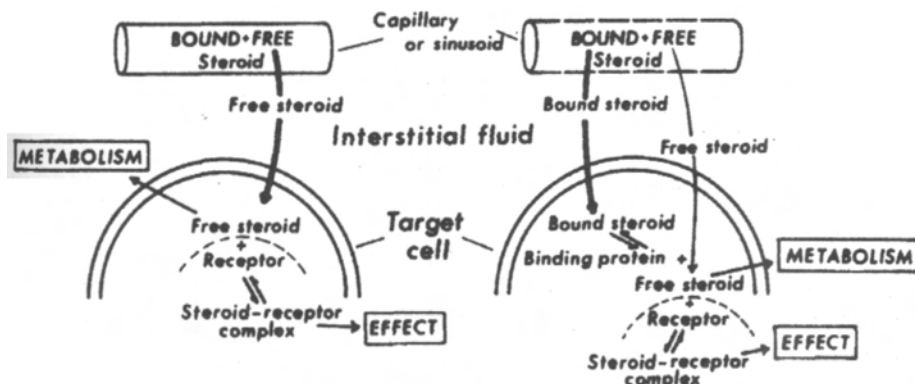


Рис. 5.1. Внутри- и внеклеточные потоки стероидных гормонов.



Рис. 5.2. Схематическое представление распределения фракций гормона при прохождении через орган-мишень.

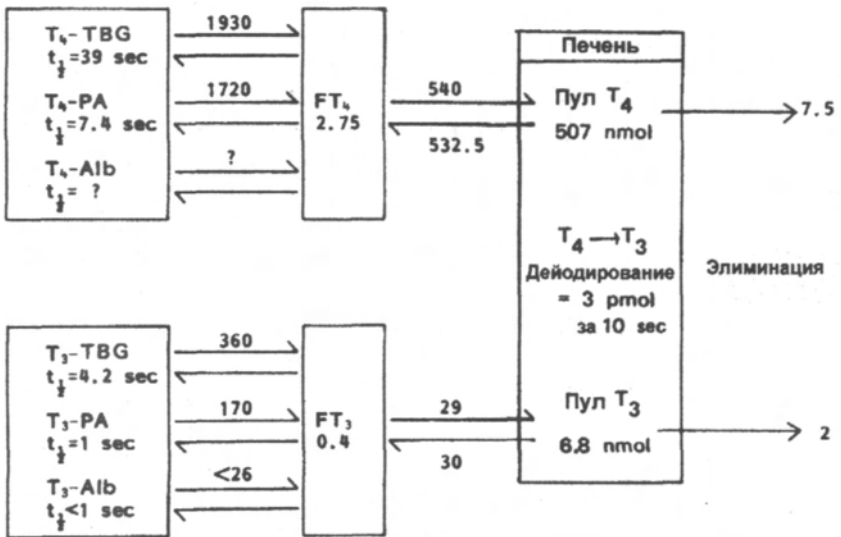


Рис. 5.3. Распределение трансапиллярных потоков тиреоидных гормонов (пмоль) в печени человека за 10 с (137,5 мл крови) при эутиреоидном состоянии. $T_{1/2}$ - период времени в сек, в течение которого 1/2 количества гормона диссоциирует из связи с транспортными белками при 37°C. FT₄ и FT₃ - содержание тиреоидных гормонов во внеклеточной жидкости в пмоль/137,5 мл.

Поглощение T₃ клетками в значительной степени определяется уровнем внутриклеточного АТФ. Скорость поступления T₃ в клетку может

даже уменьшаться при больших концентрациях T_3 . Ограниченность объемов T_3 , которые могут поглощаться клетками, имеет место также для культур фибробластов и гипофиза (но у крыс *in vivo* для гипофиза это не подтверждено). Предполагается существование специального транспортного энергозависимого механизма (переносчика) тиреоидных гормонов, и специального насосного механизма, транспортирующего гормон между цитозолем и ядром, а также активного транспорта T_3 в ядро.

Уже примерно через 3–4 часа после введения T_3 и через 10 мин после введения [^{14}C]-меченной оротовой кислоты тиреоидэктомизированным крысам, было зарегистрировано усиление включения ^{14}C в ядерную РНК.

5.2 Общая характеристика семейства ядерных рецепторов

Ядерные рецепторы гормонов и ряда других биологически активных веществ представлены семейством негистоновых белков, связанных с хроматином ядра клетки и включают рецепторы стероидных гормонов (эстрогенов, прогестагенов, андрогенов, глюкокортикоидов, минералокортикоидов, витамина D, эрдистероидов), тиреоидных гормонов, ретиноидов, а также другие рецептор-подобные молекулы (так называемые orphan-рецепторы), лиганды которых в настоящее время полностью не описаны (рис. 5.4). В отличие от рецепторов пептидных гормонов, локализованных на поверхности плазматической мембраны и требующих наличия второго посредника для реализации своих клеточных эффектов, ядерные рецепторы, как это следует из их названия, располагаются в ядре клетки и по лиганд-зависимому механизму действуют как кофакторы (коактиваторы или корепрессоры) транскрипционных факторов, регулируя экспрессию генов, промотор которых содержит чувствительный к действию регулятора элемент.

Низкомолекулярные биорегуляторы, действие которых опосредовано связыванием со специфическим рецептором в клеточном ядре, таким образом управляют ключевыми для жизнедеятельности клетки молекулярными процессами — синтезом ферментов, белков-переносчиков и других белков (то есть метаболизмом, трансмембранным переносом и др.), клеточным циклом (то есть процессами деления, роста и дифференцировки клетки) и многими другими тонкими процессами, которые составляют самую суть самоподдержания и самообновления клеточной системы. В результате клетки тканей и органов организма получают способность адресно перепрограммировать транскрипционную активность своих генов, координированно отвечая на действие средовых и внутренних стимулов. Отдельные клетки (клетки-мишени) отличаются по своей чувствительности к действию специфического регулятора, что может быть связано, например, с преимущественным распределением того или иного подтипа рецепторов либо количественными различиями в суммарной аффинности (связывающей способности) рецепторов.

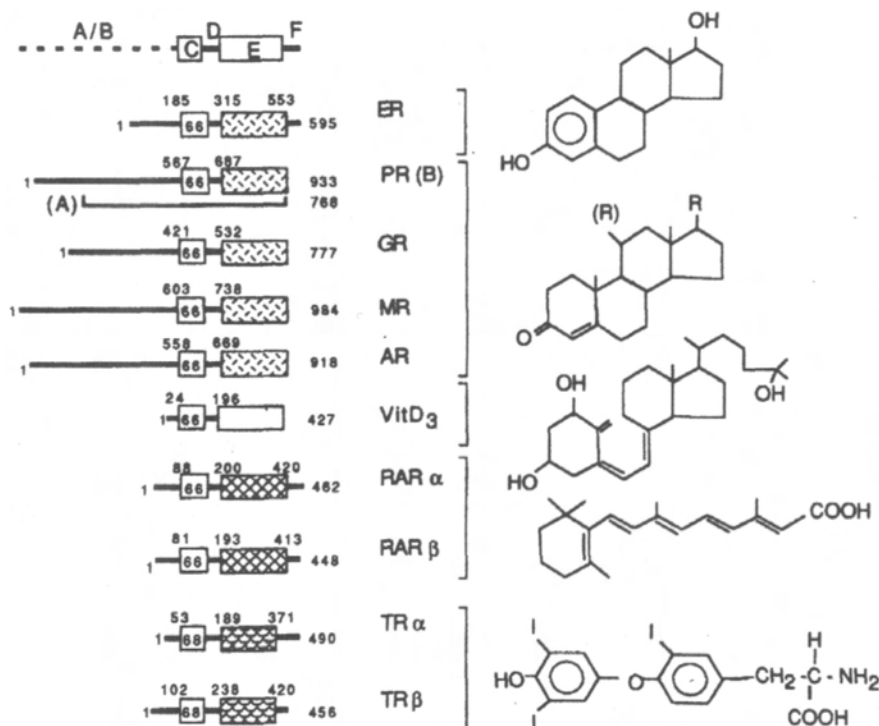


Рис. 5.4. Схематическое представление суперсемейства ядерных рецепторов и их лигандов. На верхней схеме показаны 6 функциональных доменов в общей организации рецептора: A/B, F - модулирующие участки, C - ДНК-связывающий домен, D - связывающий домен, E - лиганд-связывающий домен. Показаны высоко консервативные последовательности, линиями отмечены вариабельные участки. Обозначения: ER - эстрогены, PR - прогестагены, GR - глюкокортикоиды, MR - минералокортикоиды, AR - андрогены, Vit D₃ витамин D₃, RAR - ретиноевая кислота, TR - тиреоидные гормоны. (Собственность prof. P.Chambon).

Первичная структура большинства ядерных рецепторов была установлена путем секвенирования их соответствующих κДНК (см. рис. 5.6). Хотя различия в аминокислотной последовательности белковых молекул рецепторов обнаруживаются, начиная с 427 аминокислотного остатка рецептора витамина D до 984 остатка рецептора минералокортикоидных гормонов, общие черты структурной организации присущи всем ядерным рецепторам, что дало повод объединить их в одно семейство. В структуре всех внутриклеточных рецепторов присутствует ДНК-связывающий домен размером 66-68 аминокислотных остатков (C на рис. 5.4), который обнаруживает высокую степень гомологии с другими членами семейства, а также лиганд-связывающий домен (E) вариабельного размера и низкой степенью гомологии, который определяет специфичность связывания низкомолекулярного регулятора. ДНК-связывающий фрагмент содержит два так называемых «цинковых пальца» (zinc fingers) - петлевидные структуры, образованные остатками цистеина и глицина, соединенными координационными связями с хелат-ионом цинка. Роль «цинковых

пальцев» состоит в специфическом распознавании и связывании чувствительного элемента определенного гена, как правило, в главном желобке молекулы ДНК (рис. 5.5).

При воздействии на клетки-мишени стероидным гормоном (например, кортизолом) в условиях *in vivo* или *in vitro* образуется два различных комплекса стероид-рецептор. Незначительная фракция меченного гормона обнаруживается в супернатанте или цитозольной фракции гомогената тканей, тогда как большая часть инкорпорированного стероида связана с белком в ядерной фракции и освобождается лишь при дополнительном экстрагирующем воздействии. Показательно, что ассоциация гормон-рецепторного комплекса с компонентами ядерной фракции (т.е. ДНК) прочнее, чем свободного рецептора.

Существенное отличие в связывании тиреоидных гормонов и ретиноевой кислоты состоит в распределении гормон-рецепторного комплекса лишь в ядерной фракции, что подробно рассматривается далее.

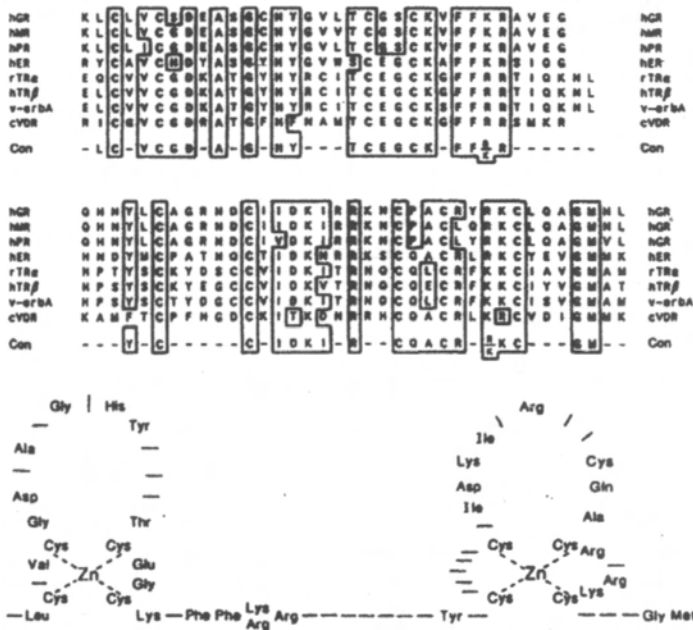


Рис. 5.5. Схематическое представление структуры «цинкового пальца» и сравнительный анализ аминокислотных последовательностей ДНК-связывающих доменов различных представителей суперсемейства ядерных рецепторов. Каждый «цинковый палец» стабилизирован хелатными связями 4-х остатков цистеина с ионом цинка и в итоге образует тетраэдрический комплекс. Альтернативные координационные положения показаны на рис. справа, где видно укорочение «пальца» с отделением последнего остатка цистеина в так называемый «трейлерный» участок.

Последующими исследованиями было достоверно доказано, что индуцируемая лигандом/гормоном трансформация нативного рецептора

присуща рецепторам всех классов стероидных гормонов, но не тиреоидным гормонам. Трансформация рецептора эстрогенов сопровождается также увеличением константы седиментации, что связано с димеризацией рецептора. Хотя трансформация рецептора не обязательно сопровождается его спонтанной димеризацией, установлено, что рецепторы прогестагенов, глюкокортикоидов и тиреоидных гормонов взаимодействуют с чувствительными последовательностями ДНК ядра в димеризованной форме. Оказалось также, что трансформация и димеризация рецепторов стероидных гормонов нередко может протекать с большей скоростью через стадию уменьшения K_s . Этот феномен получил объяснение после описания взаимодействия нативного рецептора с белками теплового шока - разновидностью клеточных шаперон'ов (белков, которые способствуют стабилизации 2-ной структуры мРНК и ряда белков и синтезируются в ответ на предъявление клетке чрезвычайных стимулов). Возможно, что шаперон'ы занимают участок связывания рецептора с чувствительной нуклеотидной последовательностью и освобождают его при трансформации в необычных внутриклеточных условиях (например, в присутствии эндогенных анионов металлов или аминокислоты глицерола). Освобождение места связывания наступает при реакции стероида с анионным центром или в результате индукции аутопротеолитической активности в белках теплового шока. Точное значение этих взаимодействий остается пока неизвестным, хотя можно предполагать их усиливающую и/или разрешающую роль.

Во всех случаях ядерный комплекс может быть дифференцирован от цитозольного по связывающей способности (константе ассоциации) с ядерной фракцией, хроматином, ДНК и полианионами, например, фосфоцеллюлозой.

При изучении взаимосвязи между ядерной и цитозольной формами рецепторов стероидных гормонов было показано, что связывание эстрадиол-рецепторного комплекса ядрами клеток-мишеней является опосредованным двухстадийным процессом с первичным образованием цитозольного комплекса. Цитозольный связывающий белок является не только переносчиком активной формы гормона в ядро, но и сам при ядерной транслокации становится активным ядерным рецептором.

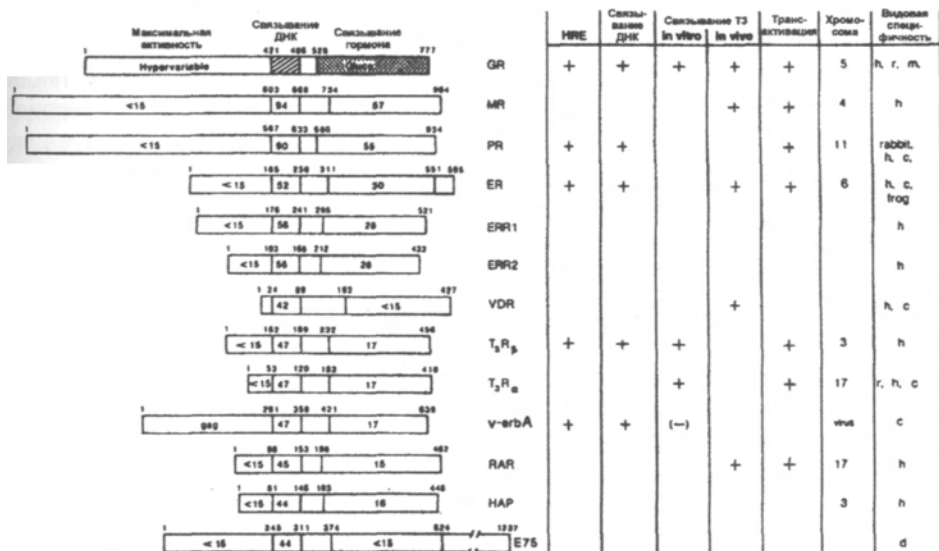


Рис. 5.6. Сравнительный структурно-функциональный анализ аминокислотных последовательностей ядерных рецепторов. (+) и (-) обозначает соответственно отсутствие и присутствие свойства у ресинтезированного на основе кДНК белка. HRE - гормон-чувствительный элемент ДНК. Видовая специфичность обозначена: h - человек, r - крыса, m - мышь, c - цыпленок, d - дрозофила.

Ряд исследований показал, что рецепторы тиреоидных гормонов после их синтеза подвергаются транслокации в ядро и перманентно существует в ДНК-связанной форме (без связи с белками теплового шока) и, таким образом, не претерпевают лиганд-индуцированной трансформации. Также не обнаружено цитозольной формы рецепторов тиреоидных гормонов и ретиноевой кислоты. Клетки чувствительных к действию ретиноевой кислоты тканей содержат так называемый клеточный связывающий белок, CRABP, который может служить цитозольным переносчиком гормона.

Современное прочтение теории двухстадийной активации рецепторов стероидных гормонов заключается в дискуссионности вопроса о присутствии цитозольного рецептора и необходимости его трансформации и транслокации в ядро. Большинство исследователей разделяет мнение о валидности двухстадийной активации рецептора. Спорным остается положение о цитоплазматно-ядерном равновесии распределения рецепторов сам механизм транслокации.

5.3. Ядерные рецепторы тиреоидных гормонов

Хотя предположение о реализации эффектов тиреоидных гормонов через связывание с ядерными рецепторами впервые было выдвинуто еще в 1967 году, первые попытки продемонстрировать наличие специфических клеточных рецепторов оказались неудачными. Лишь в 1972 году в серии экспериментов, проведенных в лаборатории Oppenheimer, было убедительно доказано наличие высокоаффинных,

обладающих низкой емкостью (быстро насыщаемых) связывающих мест трийодтиронина (T_3) в ядрах клеток печени и почек. Этот результат был получен в эксперименте на интактных крысах после внутривенного введения следовых доз [^{131}I] T_3 с последующей инъекцией прогрессивно возрастающих количеств немеченного трийодтиронина. После декапитации ткани животных были подвергнуты субклеточному фракционированию. Детальное изучение фракций клеток печени выявило специфическое связывание меченного лиганда только в ядерной фракции. Последующие исследования показали, что специфические места связывания принадлежат негистоновым белкам хроматина. Затем были установлены закономерности равновесия T_3 между ядерным и цитоплазматическим пулами и аналогичное ядрам клеток печени связывание T_3 было обнаружено в клетках мозга, почек, селезенки и гипофиза. Специфическое связывание T_3 ядерным рецептором было подтверждено не только исследованиями конкурентного замещения лиганда *in vivo*, но и в культуре клеток и изолированных ядрах печени *in vitro*, обнаружив при этом поразительное сходство.

В настоящее время установлено, что рецепторы тиреоидных гормонов представляют собой негистоновые белки, связывающие тиреоидные гормоны с высокой аффинностью ($K_d = 10^{-10}$ - 10^{-11} М) и специфичностью. В общем случае, месту связывания лиганда могут быть приписаны характеристики специфического ядерного рецептора при выполнении следующих обязательных условий:

- высокое сродство и низкая емкость связывания лиганда;
- обнаружение во всех тканях, отвечающих на действие гормона;
- сходные физико-химические характеристики выделенных из различных источников рецепторов;
- биологический ответ, инициируемый связыванием лиганда, развивается в зависимости от числа занятых ядерных рецепторов;
- короткий промежуток времени между связыванием лиганда и изменением транскрипционной активности чувствительных промоторов;
- наличие корреляция между действием структурных аналогов и их связыванием с ядерными рецепторами.

С этой точки зрения важно обратить внимание на зависимость биологического действия тиреоидных гормонов от позиции йодирования в фенольном кольце: наличие атома йода в положении 3' дает более выраженный эффект, чем йодирование в обоих 3' и 5' позициях. T_4 и rT_3 по сравнению с T_3 проявляют меньшую тиромиметическую активность, а их связывание с рецептором в 1000 раз менее аффинно, чем T_3 .

Гипотеза, объясняющая генетические механизмы действия тиреоидных гормонов основывается на следующих общих положениях:

- 1) гормональный эффект определяется исключительно числом занятых ядерных мест связанных рецепторов и продолжительностью связывания;

2) биологический ответ зависит от уровня специфических мРНК, синтез которых индуцируется при связывания тиреоидных гормонов ядерными рецепторами;

3) характеристики лиганд-рецепторного взаимодействия аналогичны во всех тканях, отвечающих на действие тиреоидных гормонов.

Клетки большинства тканей содержат приблизительно 2.000-10.000 рецепторов в своих ядрах, в меньших количествах рецепторы находятся в селезенке и яичках. Сравнительная аффинность рецепторов убывает в ряду $\text{Триак} > \text{T}_3 > \text{T}_4 \gg \text{rT}_3$. Группа тиреоидных рецепторов гетерогенна по своему составу и включает изоформы с Mr 47-57 кДа и Ks 3,5, которые образуются в результате посттрансляционной модификации либо внутриклеточной деградации молекул. Наличие рецепторов тиреоидных гормонов установлено у всех представителей позвоночных. У человека наиболее изученными являются рецепторы тканей мозга (гипофиза), печени и сердца. Важно отметить также тот факт зависимости выраженности действия тиреоидных гормонов от числа занятых рецепторов и снижение числа рецепторов (и общего связывания ядерной фракцией) в клетках тканей, не отвечающих на действие тиреоидных гормонов.

Структура кДНК, кодирующих рецепторы тиреоидных гормонов и их синтез были осуществлены в 1986 году. В результате этих исследований оказалось, что протоонкоген *c-erbA*, который является клеточным гомологом онкогена *v-erbA* (выделен из вируса эритробластоза птиц), кодирует синтез белка, способного связывать тиреоидные гормоны. Затем соответствующие кДНК были выделены из плаценты человека и куриного эмбриона. Анализ аминокислотных последовательностей белков установил их принадлежность к суперсемейству ядерных рецепторов стероидных гормонов.

N-конец белковой молекулы содержит участок размером приблизительно 70 аминокислотных остатков, в котором содержится формирующая структуру «цинковых пальцев» последовательность для связи с соответствующим участком ДНК. Карбокси-терминальный конец содержит участок связывания с лигандом (рис. 5.7). Ресинтезированные на основе полученных кДНК *in vitro* белковые молекулы связывали тиреоидные гормоны со сходными кинетическими и термодинамическими характеристиками. Кодированный протоонкогеном *c-erbA* белок структурно гомологичен рецепторам тиреоидных гормонов, хотя трансактивация им чувствительных элементов генома не доказана (рис. 5.8).

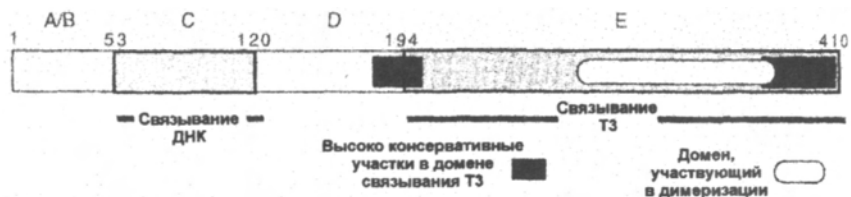


Рис. 5.7. Функциональные домены рецепторов тиреоидных гормонов.

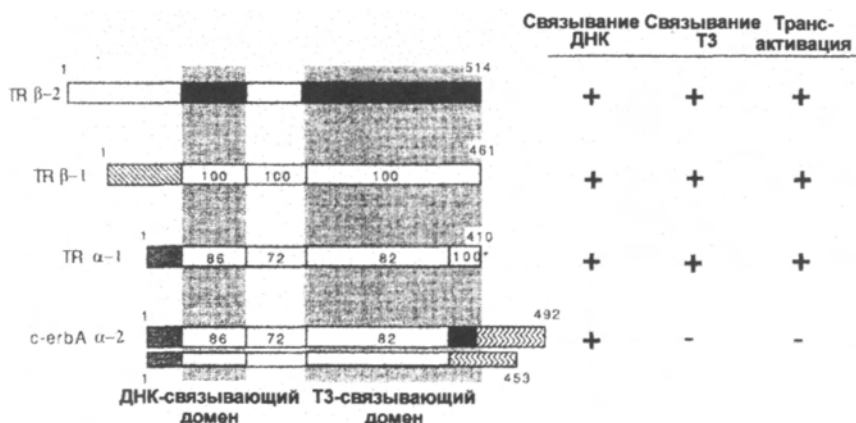


Рис. 5.8. Ядерные рецепторы гепатоцитов крысы. Показана сравнительная характеристика функциональных свойств и структурная гомология различных доменов.

Сравнение рецепторов, выделенных из тканей цыпленка и человека, показало их гомологию, но не идентичность, что привело к предположению о существовании множественных форм рецепторов тиреоидных гормонов и, соответственно, кодирующих их синтез генов. У человека *c-erbA* локализуется в двух хромосомах - 3-ей (3p22-3p24.1) и 17-ой (7q11.2-17q21). Формы, выделенные из тканей человека, стали обозначать как β , а из тканей цыпленка - α соответственно.

Вскоре гомологичный α -форме рецептор был выделен из ядер клеток мозга и получил название *c-erbA α 1* или α -форма. мРНК α -формы оказалась широко распространенной как в ткани мозга, так и в других органах. В 1987-88 годах из тканей человека (почки и яички) выделена мРНК другой изоформы, *c-erbA-T-1* или *c-erbA α 2*, которая обнаруживала различия в 3'-кодирующем конце. Первоначальные исследования показали возможность α 2-формы рецептора также связывать тиреоидные гормоны, но со значительно меньшей аффинностью в сравнении с β - и α 1-формами. Однако, это наблюдение не нашло подтверждения в дальнейшем (рис. 5.9).

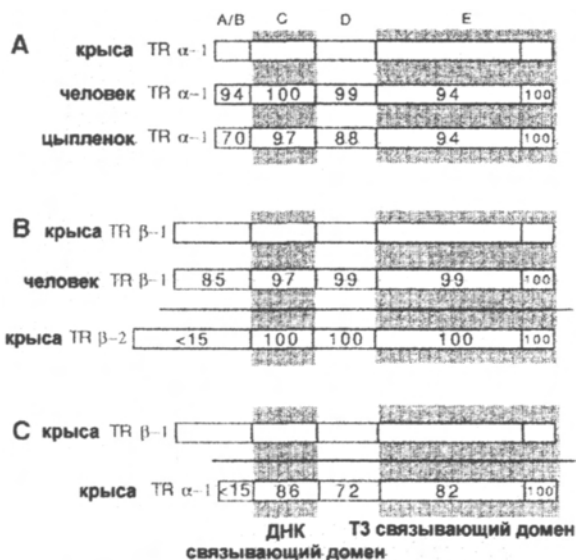


Рис. 5.9. Сравнение гомологичных доменов различных форм рецепторов тиреоидных гормонов. Числами обозначен процент подобия каждой формы к приведенной сверху. А - сравнение α1-изоформ, В - сравнение β-изоформ, С - сравнение α1 и β1 форм.

Вскоре в результате использования методов котрансфекции был продемонстрирован трансактивирующий эффект β1-формы рецепторов, реализуемый через чувствительный элемент гена гормона роста крысы. Эти данные подтвердили функциональную активность *c-erbAβ* рецепторов.

мРНК, кодирующие синтез различных форм рецепторов, были выделены из ядер гепатоцитов, нейронов мозга, миоцитов сердца и других тканей. В 1989 выделена и охарактеризована β2-форма, которая обладает способностью связывать ДНК, тиреоидные гормоны и вызывать трансактивацию генов-мишеней. Оказалось также, что мРНК β2-формы представлена, главным образом, в ткани гипофиза, а тиреоидные гормоны негативно регулируют ее содержание. Негативная регуляция аналогична таковой для α1- и α2-форм, но более выражена, что весьма поразительно в сравнении с исключительно положительной регуляцией тиреоидными гормонами содержания мРНК β1 изоформы в тех же клетках. Данные сравнительного анализа изоформ рецепторов тиреоидных гормонов суммированы на рис. 5.10:

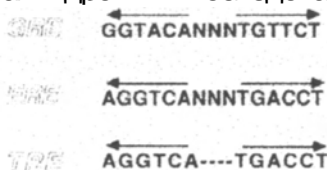
	Крыса		Человек		Цыпленок	
	Размер (АК)	mRNA(kb)	Размер (АК)	mRNA(kb)	Размер (АК)	mRNA(kb)
TR β -1	461	6.2	456	6.0 (2.0)		
TR β -2	514	6.2				
TR α -1	410	6.0 (5.0)	490	6.0	408	4.5/3.0
c-erbA α -2	492	2.6	410	2.5/2.0		
vII	453					
Rev-erbA α	503	3.0	614	3.0		

Чувствительные к действию тиреоидных гормонов элементы.

Способность рецепторов тиреоидных гормонов регулировать экспрессию генов, по крайней мере, частично зависит от присутствия в промоторе гена-мишени специфического элемента, чувствительного к действию гормона. Этот элемент представляет собой последовательность ДНК, взаимодействие рецептора с которой оказывает положительное или отрицательное влияние на транскрипционную активность гена. Регуляторные участки чаще всего располагаются недалеко от места начала транскрипции в промоторном участке гена, но иногда обнаруживаются также в 3'-нетранслируемом, или интронном участке. Действие регуляторных участков основано на распознавании и предоставлении мест для связывания специфических трансактивирующих факторов, которые в результате стимулируют или угнетают транскрипцию определенного гена. В настоящее время описаны чувствительные к действию тиреоидных гормонов элементы промоторов следующих генов: гормона роста, тяжелой цепи миозина, α - и β -субъединиц тиротропного гормона, Ca^{++} -зависимой АТФазы саркоплазматического ретикулума, малатдегидрогеназы, основного белка миелина. В результате сравнительного анализа нуклеотидных последовательностей различных элементов была установлена характерная смысловая последовательность: AGGT(C/A)A, представленная на рис. 5.11. Наиболее изученным является чувствительный элемент промотора гена гормона роста, который располагается в 5'-области и представлен тремя полуповторами, локализованными между (-190) и (-164) нуклеотидами. Присутствие всех трех участков необходимо для регулируемого ответа промотора на действие тиреоидных гормонов.

Сходные участки обнаружены в промоторе гена тяжелой цепи α -миозина. Интересно отметить тот факт, что чувствительные к действию эстрогенов элементы содержат идентичные смысловые места

(полуповторы) связывания, но различаются во вставочных последовательностях палиндромных последовательностей (рис. 5.11).



Не исключена, таким образом, возможность связывания рецепторов тиреоидных гормонов с чувствительными к действию эстрогенов элементами без последующей трансактивации. Последнее означает, что связывание ДНК является необходимым, но недостаточным условием для трансактивации сопряженных генов. Более того, подобное конкурентное взаимодействие на рецепторном уровне может ингибировать эстроген-зависимую трансактивацию. Показано также взаимодействие рецепторов тиреоидных гормонов с элементами, чувствительными к действию ретиноевой кислоты и наоборот. Интересен также обнаруженный факт взаимодействия рецептора тиреоидных гормонов с рецептором ретиноевой кислоты, которое приводит к формированию гетеродимера с отличным регуляторным потенциалом в сравнении с мономерной формой рецепторов.

Функция рецепторов тиреоидных гормонов. Позитивной регуляцией гена называется последовательность событий, сопровождающая специфическое связывание лиганд-рецепторного комплекса чувствительным элементом промотора, в результате которого возрастает транскрипционная активность гена и продукция мРНК. По обратной аналогии, результатом негативной регуляции является угнетение транскрипционной активности и снижение образования мРНК.

Среди ядерных рецепторов клеток тканей крыс доминируют $\alpha 1$, $\beta 1$ и $\beta 2$ формы рецепторов тиреоидных гормонов. Их главные эффекты заключаются в трансактивации гена гормона роста и тяжелой цепи α -миозина. Показан также эффект негативной регуляции ими активности гена α -гликопротеина человека при котрансфекции. Одним из спорных вопросов остается роль множественных рецепторов тиреоидных гормонов в клетках чувствительных тканей. Результаты ограниченного числа исследований позволяют предполагать дифференциальную регуляцию активности генов-мишеней в зависимости от тканевой специфичности и распределения рецепторов.

Исследования с использованием трансфекции *c-erbA $\alpha 2$* рецепторов крысы в клетки культивируемых тканей человека позволили выявить возможную роль этого рецептора как негативного регулятора действия тиреоидных гормонов. Эти данные согласуются также с сообщениями о занятии продуктом альтернативного сплайсинга *c-erbA $\alpha 2$* места связывания $\alpha 1$ -формы без развития трансактивации. Известно также, что *c-erbA $\alpha 2$* обладает меньшей, в сравнении с $\alpha 1$ и β -формами рецепторов, что может быть связано с нарушением аллостерических

эффектов С-терминального участка измененного рецептора. В основе негативной регуляции *c-erbA α 2*, возможно, лежит формирование неактивного гетеродимерного комплекса и конкуренция за места связывания с ДНК. Важным является также и то, что *v-erbA* реализует свое действие по сходному пути, но с меньшей аффинностью к нуклеотидной последовательности.

Негативная регуляция активности генов, чувствительных к тиреоидным гормонам, осуществляется также свободным нативным рецептором, то есть в отсутствие лиганда. Связывание трийодтиронина в активном центре рецептора в этом случае освобождает чувствительный элемент из-под ингибирующего влияния вследствие вызванных конформационных изменений молекулы рецептора. Выраженность этих эффектов в высокой степени зависит от силы взаимодействия лиганда и рецептора, а также рецептора и элемента ДНК. Таким образом, существенным отличием ядерных рецепторов тиреоидных гормонов как лиганд-зависимых транскрипционных факторов является их относительная зависимость и внутренняя регуляторная активность.

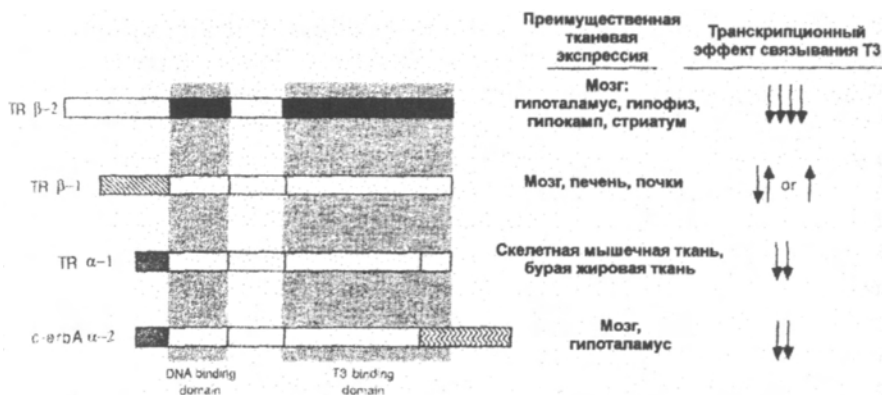


Рис. 5.12. Тканеспецифическая активность рецепторов тиреоидных гормонов и регуляция тиреоидными гормонами содержания мРНК, кодирующих синтез ядерных рецепторов. β 2-изоформа представлена, а β 1-изоформа стимулируется под действием трийодтиронина только в гипофизе.

5.4 Аддитивное действие агонистов

Взаимодействие рецепторов тиреоидных гормонов и ретиноевой кислоты приводит к гетеродимеризации исходных мономеров и дивергенции регуляторных влияний, которая определяется затрагиваемым чувствительным элементом и клеточным типом. Рецепторы тиреоидных гормонов могут потенцировать действие ретиноевой кислоты через палиндромную последовательность своих чувствительных элементов, однако выступают в роли антагонистов при корегуляции транскрипционной активности промотора гена тяжелой

цепи α -миозина. Вовлечение гетеродимеризации рецептора в регуляцию генов, отвечающих на действие тиреоидных гормонов и ретиноевой кислоты, обладает значительной аналогией с взаимодействиями c-Fos и c-Jun транскрипционных факторов.

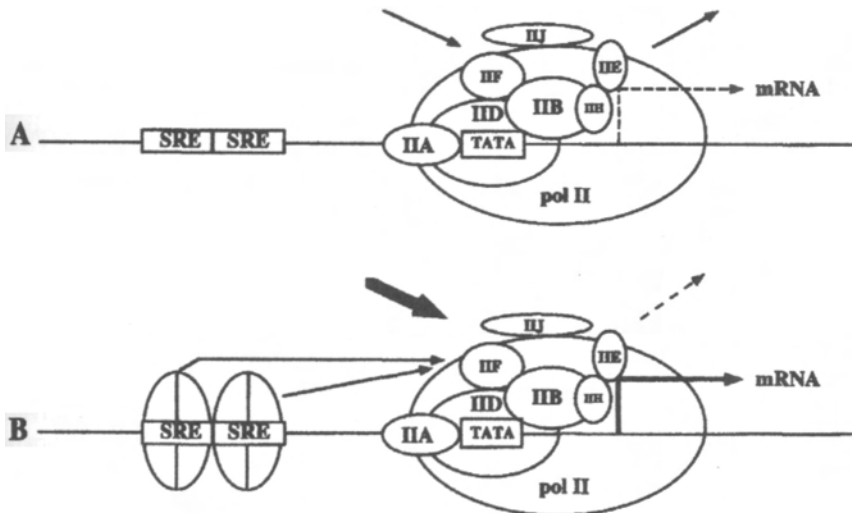


Рис. 5.13. Стабилизация под действием стероидных гормонов преинициаторного комплекса в первую стадию транскрипции. Стероидные гормоны могут также увеличивать скорость образования преинициаторного комплекса.

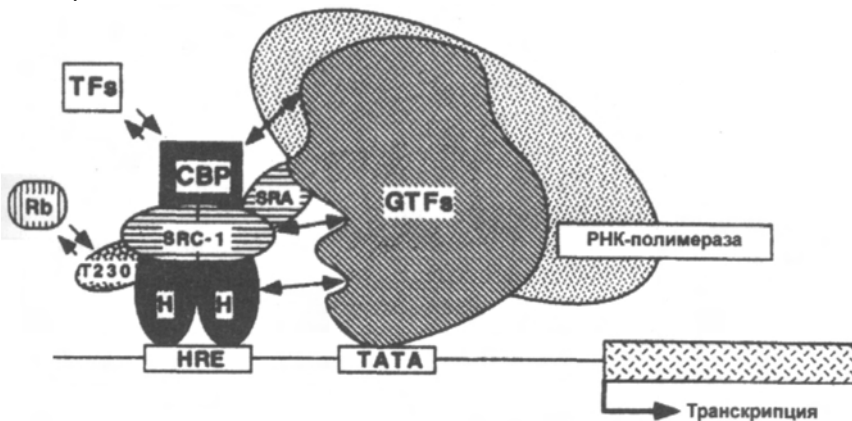


Рис. 5.14. Гипотетическая модель регуляции транскрипционной активности ядерными рецепторами. Показано взаимодействие целого ряда коактиваторов, формирующих комплекс с активными рецепторами и транскрипционными факторами.

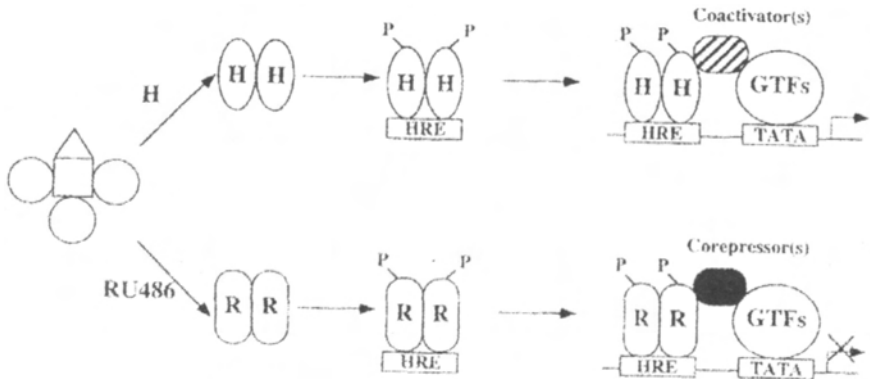


Рис. 5.15. Транскрипционная коактивация и корепрессия. Рецепторы стероидных гормонов, например, прогестерона, содержат репрессорный домен, который связывается с корепрессором при активации рецептора антагонистом (RU486). В зависимости от лиганда, связанного с рецептором, трансформация рецептора может формировать коактиватор либо корепрессор, соответственно положительно или негативно регулирующих транскрипцию,

5.5. Некоторые молекулярно-генетические мишени

Гормон роста

Синтез и секреция гормона роста чрезвычайно чувствительны к действию тиреоидных гормонов. Так, у гипотиреоидных крыс содержание мРНК, транскрибируемой с этого гена, в гипофизе и сыворотке очень низкие. В культуре клеток гипофиза тиреоидные гормоны также вызывают увеличение скорости транскрипции гена гормона роста. Индукция трийодтиронином экспрессии гена гормона роста хорошо коррелирует со связыванием ядерного рецептора со специфическим чувствительным элементом промотора. Очевидно, что трийодтиронин, реализуя свое действие через ядерные рецепторы, действует не изолированно, а скорее всего как составная часть сложного комплекса взаимодействующих факторов.

Контроль транскрипционной активности гена гормона роста у человека не так ясен и однозначен. Уровень соответствующей мРНК у больных может быть в норме.

nTRE

Трийодтиронин вызывает не только активацию экспрессии генов, но и зависимое от действия тиреоидных гормонов подавление транскрипционной активности. Это было установлено по влиянию тиреоидного статуса на уровень мРНК в печени крыс. Оказалось, что в 40% случаев гены печени отрицательно регулировались действием T_3 . Тем самым показано, что в одной и той же ткани и даже возможно в одном и том же типе клеток тиреоидные гормоны способны регулировать клеточные процессы в противоположных направлениях.

Гены сердечной и скелетных мышц

Тяжелая цепь α -миозина кодируется тесно связанным семейством генов. Активность всех членов этого семейства может регулироваться тиреоидными гормонами и один и тот же ген тяжелой цепи миозина может регулироваться в противоположном направлении в зависимости от ткани, в которой он экспрессируется.

В сердце экспрессируются две изоформы миозина, тяжелая цепь миозина альфа и бета. Экспрессия этих генов в миокарде желудочков регулируется тиреоидными гормонами. Лечение тиреоидными гормонами увеличивает отношение альфа/бета, хотя у гипотиреоидных крыс бета-миозин может представлять более 90% от общего миозина. Тот факт, что тиреоидные гормоны увеличивают нагрузочную работу сердца является возможно, не следствием экспрессии гена тяжелой цепи миозина, а лишь результатом состояния гипердинамики. В то же время, уровень мРНК альфа-миозина был ниже у пациентов с глубокой кардиомиопатией и дилатацией сердца при гипотиреоидизме. Этот уровень возвращался к нормальному, когда пациенты лечились тиреоидными гормонами.

Ca⁺⁺ АТФаза саркоплазматического ретикулаума

Функции сердца, включая скорость сокращения и время диастолического расслабления, значительно изменяются под действием тиреоидных гормонов и зависят от тиреоидного статуса. Эти изменения обусловлены соотношением изоформ тяжелой цепи миозина, а скорость релаксации зависит от скорости возврата цитоплазматического Ca⁺⁺ в саркоплазматический ретикулум. Последнее обеспечивается изоформой Ca⁺⁺-АТФазы (SERCA). Ген SERCA-2 экспрессируется главным образом в медленно сокращающихся скелетных и сердечной мышцах и намного в меньшей степени в гладких миоцитах. SERCA-1 экспрессируется почти исключительно в быстро сокращающихся скелетных мышцах. Возврат кальция в саркоплазматической ретикулум и Ca⁺⁺-зависимый гидролиз АТФ увеличены при гипертиреоидизме и снижены при гипотиреоидизме животных. Уровень мРНК SERCA-2, так же, как и Ca⁺⁺-АТФазы зависят от действия тиреоидных гормонов посредством регуляции механизма транскрипции.

Ответ этого гена на гормональную заместительную терапию у гипотиреоидных животных является относительно быстрым: начало через 2 часа и возврат к норме (до введения) через 5 часов; прирост уровня мРНК в три и более раз. Это прямое влияние гормона на транскрипционную активность гена. Общий уровень РНК не изменяется под действием тиреоидных гормонов в пересаженном сердце, но SERCA 2 мРНК увеличивается в сердце хозяина,

Гены мозга

Отсутствие стимулирующего эффекта тиреоидных гормонов на поглощение кислорода клетками взрослого мозга привело к широко распространенному мнению, что эта ткань может быть вовсе нечувствительна к действию тиреоидных гормонов. Однако то, что во взрослом мозге содержатся специфические ядерные рецепторы

тиреоидных гормонов, вместе со множественными физиологическими и клиническими наблюдениями изменений функций мозга при изменении функции щитовидной железы стимулирует попытки пересмотра этого заключения. Тем не менее, до настоящего времени не было успешных исследований в идентификации генов во взрослом мозге непосредственно регулируемых тиреоидными гормонами.

В противоположность этому, важность тиреоидных гормонов в развитии мозга широко определена в нескольких исследованиях. Изменения в ответе нескольких специфических белков мозга на действие тиреоидных гормонов хорошо документированы. Однако, точные молекулярные механизмы посредством которых T_3 регулирует экспрессию генов мишеней в развивающемся мозге остаются неясными. У гипотиреоидных крыс типичным результатом является дефицит миелинизации. Ген, кодирующий основной белок миелина, имеет в структуре своего промотора гормон-чувствительный элемент. Этот участок, расположенный со 163 по 168 нуклеотид от стартового места транскрипции, представляет собой инвертированную последовательность с шестью нуклеотидами, разделяющими места связывания.

Тиреоидные гормоны стимулируют дифференцировку ткани мозжечка у новорожденных крыс. Среди других изменений, гипотиреозидизм в течение первых 3-х недель неонатальной жизни, приводит к значительному уменьшению арборизации клеток Пуркинью, что предполагает существование чувствительных к действию тиреоидных гормонов генов в этих клетках. Олигодендроциты - клетки, ответственные за синтез миелина, и клетки Пуркинью обнаруживают экспрессию генов β_1 -изоформ рецепторов тиреоидных гормонов в иммуногистохимических исследованиях. Как обсуждалось ранее, резкое возрастание в мозге содержания β_1 -изоформ рецепторов возникает в то же самое время, когда увеличивается уровень трийодтиронина в мозге у новорожденных крыс. Это поддерживает предположение, что связывание тиреоидных гормонов с β_1 -изоформой рецепторов может играть важную роль в структурных изменениях, индуцируемых T_3 в развивающемся мозге.

Таким образом, очевидно, есть три последовательные стадии в ответе генов мозга на действие тиреоидных гормонов в течение первых дней после рождения. В течение первого периода наблюдается отставание в формировании чувствительности к действию тиреоидных гормонов. В течение 2-го периода, вероятно между 4 и 20 днями постнатального развития, уровень мРНК генов-мишеней быстро возрастает до значения плато. В течение третьего периода, вероятно при полной экспрессии генов наблюдается относительная независимость уровня транскрипционной активности от концентрации тиреоидных гормонов в крови.

ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ

6.1 Влияние на метаболизм липидов

Использование клеткой липидов в качестве питательных веществ при их катаболическом окислении требует больших затрат кислорода, чем при окислении белков или углеводов, так как по сравнению с молекулами белков и углеводов атомы углерода в молекулах липидов находятся в более восстановленной форме. В то же время, липиды являются одной из самых энергоемких форм запасаения энергии в жировых депо в виде триацилглицеролов. Их образование и гидролитическое расщепление находятся главным образом под прямым контролем инсулина (липогенез) и катехоламинов (липолиз). Тиреоидные гормоны стимулируют как липолиз, так и липогенез. Они также оказывают влияние как на анаболические, так и на катаболические звенья обмена простых и сложных липидов.

Жирные кислоты

При повышении уровня тиреоидных гормонов увеличивается скорость синтеза и окисления жирных кислот, скорость липолиза триацилглицеролов жировой ткани и выход в плазму крови свободных жирных кислот. Известно, что усиление липолиза триацилглицеролов у человека является одной из срочных неспецифических реакций при различных видах стресса и является результатом активации катехоламинами в жировой клетке ферментов аденилатциклазы и гормончувствительной липазы. Интенсивность липолитического ответа жировых клеток на действие катехоламинов значительно увеличивается при гипертиреоидных состояниях у человека или при введении тиреоидных гормонов.

Введение животным T_3 сопровождается последовательной сменой процессов липогенеза на липолиз, остающийся основным источником неэстерифицированных жирных кислот в организме по сравнению с их синтезом *de novo*, который также стимулируется тиреоидными гормонами. На синтез жирных кислот расходуется около 3-4% энергии от ее общих затрат на метаболические процессы, которые могут быть рассчитаны по общему повышению потребления кислорода.

Тиреоидные гормоны стимулируют в основном синтез длинноцепочечных жирных кислот в печени. Уровни липогенеза в печени при гипо- и гипертиреоидизме могут различаться в 16 раз, но в тканях сердца и почек тиреоидные гормоны обладают меньшим липогенным действием. Синтез жирных кислот понижен как при гипо-, так и при гипертиреоидизме в забрюшинной и эпидидимальной белой жировой ткани.

Липогенез в бурой жировой ткани обратно пропорционален уровню тиреоидных гормонов. У гипотиреоидных животных липогенез усилен в

коже, костях, мышцах, хотя при гипертиреозидизме около половины жирных кислот синтезируется в печени. Чем обусловлена тканевая специфичность влияния тиреоидных гормонов на синтез жирных кислот и липогенез, остается неизвестным, а загадочность этого влияния становится еще большей с учетом того факта, что и химический состав жирных кислот (степень ненасыщенности, длина углеводородной цепи) сложных липидов различен в различных областях жировых депо тела человека. Например, жирные кислоты в составе жиров подкожно-жировой клетчатки (внешней поверхности тела) содержат большее количество двойных связей, чем жирные кислоты жиров брюшной полости.

По-видимому, тиреоидные гормоны независимыми и параллельными путями стимулируют экспрессию тех генов, которые имеют отношение к ферментам, контролирующим липогенез, липолиз и использование липидов в качестве энергоисточника. Это касается синтеза и активации ферментов малатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и синтазы жирных кислот. Так, T_3 регулирует липогенез, повышая уровень мРНК ацетил-КоА-карбоксилазы и синтазы жирных кислот в печени и бурой жировой ткани. Экспрессия генов этих ферментов модулируется также поступлением большого количества углеводов с пищей, повышенной продукцией инсулина и цАМФ.

Стимулирующее воздействие тиреоидных гормонов на синтез жирных кислот в печени и в жировой ткани, наряду с увеличением под действием гормонов скорости реэстерификации жирных кислот (в цикле триацилглицеролы \rightarrow жирные кислоты + глицерол), может вносить существенный вклад в повышение скорости поглощения кислорода.

Понижение уровня тиреоидных гормонов при гипотиреоидных состояниях ведет к снижению скорости синтеза жирных кислот в печени и подкожно-жировой клетчатке по сравнению со скоростью этого синтеза при эутиреоидных состояниях. В результате понижения чувствительности адипоцитов к действию катехоламинов и других веществ липолитического действия, при гипотиреоидизме снижается скорость липолиза. Концентрация свободных жирных кислот в плазме крови остается нормальной или несколько пониженной.

Липолитическое действие тиреоидных гормонов зависит от уровня инсулина в крови. При нормальном уровне инсулина в крови тироксин первоначально не ведет к усилению липолиза, так как инсулин обеспечивает достаточное для удовлетворения энергетических потребностей количество мобилизуемой глюкозы. Но в последующем тиреоидные гормоны уже на фоне гипергликемии и повышенного уровня окисления глюкозы могут вызывать усиление липолиза.

Триацилглицеролы

Триацилглицеролы являются одной из главных форм сложных липидов, запасаемых в жировых депо. При повышении уровня тиреоидных гормонов и активации липолитических процессов, количество липидов в жировых депо уменьшается. Интенсификация

гидролиза триацилглицеролов в депо сопровождается не только повышением в плазме уровня неэстерифицированных жирных кислот, но и глицерола. Последний используется, в частности, для реэстерификации триацилглицеролов, как субстрат для глюконеогенеза и увеличения синтеза триацилглицеролов в гепатоцитах. Уровень триацилглицеролов в плазме крови при гипертиреозидизме повышается.

Введение животным T_3 сопровождается уже в первые сутки усилением потребления пищи и липогенеза, который достигает максимума на 4-5 сутки после введения гормона. Ускорение липогенеза наблюдается еще до усиления термогенеза и обусловлено экспрессией генов, кодирующих синтез липогенных ферментов и белков, имеющих непосредственное отношение к липогенезу, например, таких как белок печени S-14, ген которого экспрессируется уже через 10-20 мин после введения T_3 . Первоначальное усиление тиреоидными гормонами синтеза жирных кислот и их включения в состав сложных липидов, усиленное использование глюкозы для липогенеза свидетельствуют о том, что тиреоидные гормоны способствуют запасанию жиров у животных для их последующего использования в качестве калоригенного источника, когда тиреоидные гормоны оказывают не липогенный, а, совместно с катехоламинами, липолитический эффект.

Липолитическое действие, обусловленное активацией гормон-чувствительной липазы, ведет к гидролизу запасенных в жировых депо триацилглицеролов и к уменьшению общей массы запасенного в организме жира. Активация тиреоидными гормонами липазы, вероятно, является цАМФ-зависимым механизмом ее фосфорилирования, так как при этом не зарегистрировано повышения уровня мРНК этого фермента. Пока нет достаточно убедительных данных в пользу того, что именно катехоламины напрямую ответственны за повышение липазной активности под действием тиреоидных гормонов.

Хотя интенсивность анаболических превращений липидов при гипотиреозидизме в целом превышает интенсивность их катаболизма, скорости синтеза и расщепления липидов понижены по сравнению со скоростями этих превращений липидов у эутиреоидных организмов. Понижение скорости катаболизма триацилглицеролов при сохранении нормальной скорости их синтеза является одной из причин повышения уровня этих липидов в крови.

Холестерол

Холестерол является одним из сложных липидов, изменение содержания которого также зависит от уровня тиреоидных гормонов. Общее содержание холестерина в организме определяется соотношением его анаболического (синтезируемого и поступающего с пищей) и катаболического (выводимого с желчью) пулов. Несмотря на уменьшение скорости синтеза холестерина при гипотиреозидизме, по-видимому, еще больше уменьшается скорость его экскреции с желчью.

В результате уровни в крови общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности возрастают.

В противоположность этим изменениям, при гипертиреозидизме тиреоидные гормоны одновременно увеличивают как скорость синтеза холестерина, так и скорость его катаболизма и экскреции. В результате преобладания скорости катаболизма и экскреции над скоростью продукции уровень холестерина в крови при гипертиреозидизме понижен.

Тиреоидные гормоны влияют на обмен холестерина и через обмен липопротеинов крови. Так, при гипотиреозидизме увеличивается концентрация в сыворотке крови холестерина липопротеинов промежуточной и низкой плотности, причем величина гиперхолестеринемии коррелирует со степенью выраженности гипотиреозидизма. Важнейшими причинами повышения уровня холестерина при этом состоянии являются уменьшение числа рецепторов липопротеинов низкой плотности и понижение активности печеночной липазы, что приводит к понижению эффективности превращения липопротеинов промежуточной плотности в липопротеины низкой плотности. Наблюдается также некоторое понижение концентрации в сыворотке липопротеинлипазы, что тормозит расщепление триацилглицеролов. Увеличение уровня тиреоидных гормонов сопровождается также снижением содержания в крови фосфолипидов.

Поскольку хорошо известно, что при гипертиреозидизме, а также при тиреотоксикозе уменьшается уровень холестерина в сыворотке крови, представляется весьма заманчивым использовать тиреоидные гормоны в качестве лечебного средства при гиперхолестеринемии. Однако, при введении T_4 редко достигается понижение содержание холестерина, причиной чего может быть существование различных изоформ тиреоидных рецепторов.

Кроме того, применение тиреоидных гормонов может сопровождаться их побочным негативным действием на сердечную деятельность. Поэтому перспектива использования тиреоидных гормонов при гиперхолестеринемии зависит от успешности решения проблемы такой модификации их структуры, чтобы избирательность действия гормонов на обмен холестерина в печени сохранилась, а действие на сердце было максимально щадящим.

6.2 Влияние на метаболизм углеводов

Тиреоидные гормоны влияют практически на все звенья метаболизма углеводов. При повышении уровня гормонов они усиливают всасывание, синтез углеводов и их использование многими тканями организма. После приема углеводов у многих людей с гиперфункцией щитовидной железы уровень сахара в крови повышается за более короткий промежуток времени, чем при

нормальной функции щитовидной железы и превышает порог почечной экскреции углеводов. У них нередко обнаруживается глюкозурия.

Тиреоидные гормоны усиливают поглощение глюкозы мышцами и другими периферическими тканями, что, вероятно, обусловлено их стимулирующим действием на механизмы транспорта глюкозы через плазматические мембраны и ферментные системы анаэробного и аэробного путей катаболизма глюкозы. Увеличение скорости потребления глюкозы сопровождается усилением ее образования в печени за счет использования лактата, который образуется в больших количествах в результате активации анаэробных путей катаболизма глюкозы; глицерина, уровень которого также возрастает за счет активации липолитических процессов в жировой ткани; аминокислот аланина и глутамата, источником которых являются мышцы. Секреция инсулина может оставаться неизменной при гипертиреозидизме, но число инсулиновых рецепторов под влиянием тиреоидных гормонов уменьшается на мембранах жировых клеток и увеличивается на мембранах гепатоцитов.

Противоположные изменения метаболизма углеводов имеют место при снижении уровня тиреоидных гормонов. Замедляется скорость всасывания углеводов из желудочно-кишечного тракта, поглощение глюкозы жировой и мышечной тканями. Остается нормальной реакция β -клеток поджелудочной железы на изменение уровня глюкозы в крови, но число инсулиновых рецепторов возрастает на мембранах жировых клеток, оставаясь неизменным в гепатоцитах. Уровень глюкозы в крови, как правило, не изменяется, а его понижение нередко связано с нарушением других эндокринных механизмов регуляции обмена углеводов.

6.3 Влияние на метаболизм белков

Увеличение уровня тиреоидных гормонов, например, при тиреотоксикозе, ускоряет синтез и катаболизм белков, причем скорость катаболизма превалирует над скоростью анаболических превращений. В результате потеря азота превышает его поступление в организм и имеет место отрицательный азотистый баланс. При гипотиреозидизме скорость катаболизма тканевых белков ниже, чем при нормальной функции щитовидной железы. Метаболические сдвиги касаются белковых молекул крови, структурных белков клеток различных тканей.

Снижение скорости катаболизма альбумина ведет к повышению его общего количества в организме и при гипотиреозидизме уровень этого белка в плазме крови возрастает. Вследствие повышения проницаемости капиллярной стенки для альбуминов эти белки диффундируют в межклеточную жидкость, в том числе в цереброспинальную жидкость, где уровень альбумина повышается. Изменение содержания альбумина в крови и внеклеточных жидкостях

может приводить к перераспределению воды между внутриклеточным и внеклеточным объемами.

Нарушение катаболизма апопротеинов ведет к повышению в крови уровня липопротеинов низкой плотности, что в свою очередь способствует накоплению в крови избытка холестерина.

Нарушение синтеза и катаболизма белков может привести к изменениям скорости окислительных процессов в митохондриях, активности ферментов печени, мышц и других тканей, что может оказать влияние на обмен различных веществ организма, например, углеводов и жиров.

Повышение скорости катаболизма белков при гиперфункции щитовидной железы и особенно при тиреотоксикозе, увеличивает освобождение из белков мышц аланина и других аминокислот, которые становятся дополнительными субстратами для глюконеогенеза, скорость которого при этих состояниях возрастает. В результате потери мышечных белков при гипертиреозидизме и тиреотоксикозе может иметь место различная степень атрофии мышц и потеря массы тела, особенно если не увеличены общая калорийность пищевого рациона, содержание углеводов (как белокэкономящих субстратов) и белков.

Одновременное нарушение синтеза коллагена, как важнейшего белка соединительной ткани, накопление в ней глюкозаминогликанов, главными компонентами которых являются гиалуроновая кислота и хондроитинсульфат, ведет при гипотиреозидизме к формированию измененных, гипергидратированных тканевых структур и развитию микседемы. Для гипертиреозидизма и тиреотоксикоза, сопровождающихся потерей коллагена, наоборот, характерно истончение кожи. Введение гормонов щитовидной железы при микседеме ведет к возрастанию уровня белков кожи, восстановлению их связей с мукополисахаридами, и повышенному продолжительному диурезу.

У детей с пониженной функцией щитовидной железы введение небольших доз T_4 сопровождается стимуляцией анаболических процессов, положительным азотистым балансом. Введение больших доз гормонов щитовидной железы сдвигает баланс анаболических и катаболических процессов в сторону преобладания катаболизма, появлению в моче избыточного K^+ , мочевой кислоты, гексозаминов.

В отсутствие тиреоидных гормонов или при их низком содержании, наряду с торможением всасывания из кишечника многих веществ, тормозится всасывание витамина B_{12} , с последующим появлением анемии, тормозится превращение каротина в витамин А. Накопление каротина в крови может приводить к появлению желтоватой окраски кожных покровов, при этом склеры не желтеют, как это имеет место при желтухе. При гипертиреозидизме, когда общий уровень обмена увеличивается, необходимо поступление в организм большего количества витаминов.

6.4 Калоригенное действие тиреоидных гормонов

Известно, что общий уровень энергозатрат организма может быть оценен по одному из его интегральных показателей - либо по скорости потребления кислорода, либо по скорости теплообразования. В первом случае исходят из того, что необходимое для жизнедеятельности количество метаболической энергии организм получает в ходе окисления питательных веществ. Поскольку кислород является обязательным участником окислительных реакций, то по скорости и объему потребления кислорода тканями можно судить об интенсивности обмена и его общей величине соответственно.

При использовании в качестве показателя энергообмена скорости теплообразования и общего количества образованного тепла исходят из того, что образование тепла в организме является следствием превращения в тепло любых других видов энергии (например, механической, электрохимической), в которые ранее превращалась энергия химических связей окисленных питательных веществ. Скорость теплообразования и общее количество образованного тепла также позволяют судить об интенсивности обмена и его валовой величине, соответственно.

В ходе биологического окисления химические связи питательных веществ разрываются и высвобождающаяся энергия преобразуется и частично запасается в виде новых макроэргических связей в молекулах АТФ. Эта часть метаболической энергии превращается в тепло при ее использовании на выполнение различных видов работы.

Другая часть энергии химических связей молекул питательных веществ безвозвратно превращается в тепло в ходе биологического окисления. Количество молекул АТФ, синтезирующихся при биологическом окислении зависит от степени сопряжения процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях. В обычных условиях на 1 молекулу потребленного O_2 синтезируется 3 молекулы АТФ. В суммарном выражении для случая окисления глюкозы это означает, что при превращении 1 молекулы глюкозы будет синтезировано 36 молекул АТФ, в макроэргических связях которых будет запасено определенное количество свободной энергии. Подсчитано, что коэффициент полезного действия окислительного фосфорилирования и образование АТФ, в зависимости от величины отношения Р/О (коэффициент сопряжения) может составлять максимальное значение - 78% при Р/О = 2,5 и минимальное - 62% при Р/О = 2,0.

Таким образом, при окислении 1 молекулы глюкозы от 22 до 38% энергии ее химических связей будет безвозвратно потеряно на этапе окисления в виде так называемой «первичной теплоты». Очевидно, что количество «первичной теплоты», образующееся при окислении питательных веществ, также зависит от степени сопряжения процессов окисления и фосфорилирования.

При разобщении этих процессов образование первичной теплоты возрастает, а количество синтезированных молекул АТФ - уменьшается.

Из приведенного примера видно, что разобщение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях является одним из весьма эффективных способов быстрого увеличения образования тепла, не являющегося результатом выполнения работы. Ряд веществ эндогенного происхождения (белок термогенин, жирные кислоты; возможно, липопротеины низкой плотности) и экзогенного происхождения (динитрофенол) могут разобщать окисление и фосфорилирование в митохондриях.

В противоположность реакциям образования АТФ при окислительном фосфорилировании, реакции и процессы, протекающие с использованием АТФ низкоэффективны, имеют низкий коэффициент полезного действия и сопровождаются большими теплотерями. Так, КПД Na^+/K^+ -АТФазы плазматической мембраны нейронов мозга составляет около 57%, а Ca^{++} -АТФазы плазматической мембраны нейронов мозга - около 42%. Коэффициенты использования АТФ в процессе сокращения миокарда составляют 10-30%, скелетных мышц - 20-30%, а КПД синтеза белков - лишь около 5%.

При проведении подобных расчетов принимается во внимание, что практически весь потребляемый организмом кислород поглощается митохондриями и расходуется на протекающие в них процессы окисления. Однако, в последнее время установлено, что в стандартных условиях, при которых определяется величина основного обмена, митохондриями клеток поглощается лишь около 90% потребляемого организмом кислорода. 6,5-8,3% кислорода, потребляемого организмом, расходуется на процессы окисления жирных кислот в пероксисомах, а остальное его количество (1,7-3,5%) - на другие, протекающие вне митохондрий процессы окисления.

Из общего объема кислорода, поглощаемого митохондриями клеток (90%), лишь 80% сопряжено с процессами образования АТФ, а остальные 20% не могут эффективно использоваться для этих целей из-за постоянной утечки протонов через внутреннюю мембрану митохондрий и других процессов аутоокисления. В этой связи, по-видимому, реальная величина отношения Р/О в митохондриях составляет менее 3.

Подсчитано, что суммарные потери энергии, связанные с протонной утечкой могут достигать для целого организма около 20% величины энергии основного обмена.

Давно известно, что введение в организм тиреоидных гормонов при заместительной терапии в случаях гипотиреозидизма, или их повышенный уровень при гипертиреозидизме или тиреотоксикозе может сопровождаться повышением потребления кислорода, усилением теплопродукции и даже небольшим повышением температуры тела. Для более точного понимания значения тиреоидных гормонов в процессах энерго- и теплообмена необходимо различать их влияние

на уровень основного обмена, и на уровень метаболизма организма в измененных условиях его существования (например при действии холода, ограничении приема пищи или переедании и др.).

Чтобы ответить на вопрос, с чем может быть связан индуцированный тиреоидными гормонами термогенный эффект, необходимо проанализировать как влияют тиреоидные гормоны на скорость процессов, осуществляющихся с потреблением энергии АТФ; на митохондриальные процессы сопряжения окисления и фосфорилирования, т.е. на образование «первичной теплоты»; как взаимодействуют тиреоидные гормоны с другими системами организма, активирующими обменные процессы и образование тепла, в частности, с симпатoadреналовой системой. В действии тиреоидных гормонов необходимо различать кратковременный компонент, связанный с влиянием на внеядерные структуры клетки, и долговременный компонент, связанный с влиянием гормонов на ядро.

Для проявления гормональных эффектов после возрастания в организме уровня тиреоидных гормонов требуются определенные различные промежутки времени. Это зависит от того, реализуется ли это действие на уровне ядра (геномном уровне) или на негеномном уровне. Если в первом случае для проявления эффектов требуется часы и сутки, то во втором - минуты или часы.

Окислительные процессы, идущие с потреблением кислорода и синтезом макроэргических соединений, осуществляются главным образом в митохондриях клеток организма, где энергия химических связей питательных веществ превращается в энергию макроэргических связей в молекуле АТФ. Поскольку каждая клетка организма (за исключением эритроцитов и некоторых других) располагает собственным внутриклеточным аппаратом для аэробного окисления питательных веществ и синтеза АТФ, то стимулирующее влияние тиреоидных гормонов на окислительный метаболизм клеток и тканей должно вести к увеличению потребления кислорода целостным организмом.

Потребление кислорода организмом взрослого человека в условиях покоя составляет около 225-250 мл/мин. Оно близко к величине потребления кислорода для обеспечения энергетических потребностей взрослого человека в условиях основного обмена, который бы составил при указанных скоростях потребления кислорода 1575-1750 ккал/сутки. В условиях почти полного отсутствия действия тиреоидных гормонов в организме (например, при отсутствии щитовидной железы) величина основного обмена уменьшается до 40% (около 945 ккал/сутки), а потребление O_2 при этом составляет около 150 мл/мин. При высоком избыточном содержании гормонов щитовидной железы максимальное увеличение уровня основного обмена может достичь +80% (3150 ккал/сутки), а потребление кислорода при этом может достигать 400 мл в минуту.

Одним из косвенных показателей интенсивности обменных процессов при изменении уровня тиреоидных гормонов в крови

является масса тела. В среднем вес пациентов, страдающих гипертиреозом, ниже нормального на 15%, а его повышение является важным признаком положительной реакции на проводимую терапию.

Процессы, контролируемые массой тела, трудно идентифицируемы в каждом конкретном случае. Среди них важное место принадлежит факультативному термогенезу, развивающемуся в ответ на действие холода или переизбыток. Усиление в этих условиях термогенеза достигается в бурой жировой ткани мелких животных и у новорожденных детей посредством стимуляции β_3 -адренорецепторов адреномиметиками и трийодтиронином. Синтезируемый при этом белок, разобщающий окисление и фосфорилирование, усиливает термогенез и рассеивание энергии в виде тепла. Недавно β_3 -адренорецепторы и мРНК белка-разобщителя были найдены у взрослого человека в глубине отложений белого жира, в желчном пузыре и поперечно-ободочной кишке. Эти находки свидетельствуют о возможности экспрессии и у взрослых людей генов специфических для бурой жировой ткани и возможности индукции трийодтиронином факультативного термогенеза.

В ходе основного обмена организма образуется и используется та часть энергии метаболических процессов, которая необходима для поддержания его жизненно необходимых функций. Эта метаболическая энергия расходуется на процессы синтеза различных веществ, работу ионных насосов, работу, связанную с поддержанием на минимальном уровне функций кровообращения, дыхания, пищеварения, выделения.

На осуществление этих функций в условиях покоя организм тратит энергию в виде АТФ, которая синтезируется в митохондриях клеток в количествах, необходимых для осуществления функции этих клеток. Подсчитано, что из общего количества синтезируемой клетками организма АТФ, в условиях основного обмена 25-30% АТФ используется для синтеза белков; 19-28% для обеспечения работы Na^+/K^+ -АТФазы плазматической мембраны; 4-8% - для обеспечения работы Ca^{++} -АТФазы, 2-8% для работы дыхательных мышц, миокарда, гладких мышц сосудов, внутренних органов; 7-10% - для осуществления глюконеогенеза; около 3% - для процессов образования мочи. Определенное количество АТФ расходуется для осуществления прочих процессов жизнедеятельности.

Таким образом, ответ на вопрос почему повышается потребление кислорода митохондриями в условиях основного обмена можно получить, зная, какие функции клеток находятся под контролем тиреоидных гормонов и могут ли тиреоидные гормоны влиять непосредственно на клеточное дыхание и механизмы сопряжения дыхания и фосфорилирования в митохондриях. Ранее в этой главе уже было рассмотрено стимулирующее влияние тиреоидных гормонов на такой высокочувствительный процесс потребления АТФ, как синтез белков.

6.5 Влияние на активность натрий-калиевого насоса

Поддержание разницы концентраций натрия и калия по обе стороны клеточной мембраны невозможно без функционирования энергозатратного механизма, получившего название натрий-калиевого насоса или натрий-калиевого антипорта. С его помощью постоянно диффундирующий из клетки по градиенту концентраций ион K^+ , возвращается в клетку, а поступающий в клетку Na^+ выкачивается из клетки против его концентрационного градиента.

На такой перенос ионов, осуществляемый против сил их концентрационных и электрохимических градиентов затрачивается в условиях основного обмена около 19-28% всей синтезируемой клетками АТФ. Однако, непрерывное функционирование этого насоса необходимо для поддержания постоянной готовности нервных, мышечных клеток, рецепторов отвечать на действие раздражителей, а также сопряженного с деятельностью Na^+/K^+ -АТФазы переноса через клеточную мембрану других веществ, в частности йодид-иона, глюкозы, некоторых аминокислот и др.

Согласно некоторым подсчетам, затраты энергии на удаление из клетки ионов Na^+ против его электрохимического градиента могут составлять от 20 до 45% от общих затрат энергии невозбужденной клетки. Подтверждением того, что повышение потребления кислорода под действием тиреоидных гормонов связано с активацией Na^+/K^+ -АТФазы является факт, что ее селективный ингибитор убаин (строфантин) может в этих условиях понижать скорость потребления кислорода. Кроме того, увеличение энзиматической активности Na^+/K^+ -АТФазы после введения тиреоидных гормонов совпадает по времени с увеличением скорости потребления кислорода.

T_3 увеличивает как активность Na^+/K^+ -АТФазы, так и число молекул этого белка-переносчика. Подсчитано, что около 40% увеличения потребления кислорода в печени гипотиреоидных крыс, вызываемого действием вводимого T_3 , связано с активацией натрий-калиевого насоса. При этом не обнаруживается существенных изменений в трансмембранной разнице концентраций Na^+ и K^+ до и после гормонального воздействия. Поскольку разница концентраций ионов зависит от баланса двух противоположно направленных потоков - диффузионного и "насосного", то сохранение разницы концентраций, неизменной при активации одного из потоков, должно компенсироваться соответствующим усилением противоположного потока.

Предполагается, что тиреоидные гормоны изменяют проницаемость плазматических мембран для минеральных ионов за счет изменения фосфолипидного состава мембран, параллельно с этим активируются процессы использования энергии Na^+ градиента для увеличения сопряженного транспорта через плазматическую мембрану других веществ.

Действие тиреоидных гормонов активирует Na^+/K^+ -АТФазу не только в гепатоцитах, но и в скелетных мышцах, сердце. Повышение активности Na^+/K^+ -АТФазы в этой связи может рассматриваться как компенсаторная реакция в ответ на более раннее повышение проницаемости мембраны для Na^+ и K^+ , вызванное изменением состава и свойств фосфолипидов плазматической мембраны под действием тиреоидных гормонов. В этом случае одной из причин повышения активности АТФазы может также являться, изменение структуры и свойств липидного микроокружения АТФазы. Повышение активности Na^+/K^+ -АТФазы может быть также результатом стимуляции трийодтиронином транскрипции генов и избирательного синтеза мРНК α - и β - субъединиц этого фермента.

6.6. Влияние тиреоидных гормонов на транспорт Ca^{++}

Хотя ионы Ca^{++} играют меньшую роль, чем Na^+ и K^+ в поддержании трансмембранной разности потенциалов, имеющей определяющее значение для возбудимости клеток в состоянии покоя, но его перемещение через плазматические мембраны клеток и внутри клеток имеет исключительное значение для инициации и осуществления многих физиологических процессов. Примерами их могут быть: участие Ca^{++} в процессах возбуждения и сокращения миокарда предсердий, сопряжение электрических и механических процессов в миокарде желудочков, скелетных и гладких мышц; участие в выделении нейромедиаторов из пресинаптической терминали; роль Ca^{++} как одного из важнейших вторых посредников в передаче сигнала из внешней среды в клетку; роль Ca^{++} в формировании костной ткани и многое другое.

Концентрация Ca^{++} в каждом компартменте клетки поддерживается на относительно постоянном уровне (табл. 6.1), что свидетельствует о существовании специальных кальциевых гомеостатических механизмов.

Таблица 6.1. Концентрация ионов кальция в различных средах организма.

Среда	Концентрация ионов Ca^{++}
межклеточная жидкость	10^{-3} моль
плазма крови	2,15-2,65 $\cdot 10^{-3}$ моль или 4,3-5,3 мэкв/л или 8,6-10,6 мг/100 мл
внутриклеточная жидкость (цитоплазма, саркоплазма мио- цита, синапсосомы нервных клеток, митохондрии)	$5 \cdot 10^{-8}$ - $3 \cdot 10^{-7}$ моль
саркоплазматический ретикулум	10^{-2} моль

Обращает на себя внимание огромная разница в концентрациях Ca^{++} в различных компартментах, например, в цитоплазме клеток и плазме крови; или в саркоплазме и саркоплазматическом ретикулуме миоцитов. Для выполнения своей пусковой роли в сокращении мышц или, например, для выполнения роли второго посредника концентрация Ca^{++} в цитоплазме клетки должна возрасти почти на два порядка с $\sim 10^{-7}$ М до $\sim 10^{-5}$ М. Это свидетельствует о необходимости существования мощных механизмов управления трансмембранными потоками Ca^{++} и мощных насосных энергозатратных механизмов. По разным оценкам, на обеспечение работы Ca^{++} -насосов в клетках целого организма в условиях основного обмена необходимы затраты 4-8% общего количества синтезируемой клетками АТФ, а на работу Ca^{++} -насоса для поддержания концентрации Ca^{++} в покоящейся мышечной клетке затрачивается около 10% энергии клетки. При мышечной работе эти затраты могут возрасти до 20-25%, а по некоторым подсчетам, даже до 50% от энергии, затрачиваемой активированной клеткой.

Прирост потребления энергии, связанный с ускорением оборота Ca^{++} в сокращающейся мышце, при переходе от гипотиреозидизма к эутиреоидному состоянию может составлять 40-50%.

Тиреоидные гормоны в физиологических концентрациях могут непосредственно стимулировать активность Ca^{++} -зависимой АТФазы плазматических мембран, без вовлечения геномных механизмов.

Изменение за короткое время (доли мсек) концентрации Ca^{++} в саркоплазме мышцы на два порядка, предполагает, что проницаемость мембраны цистерн или трубочек саркоплазматического ретикулума возрастает очень быстро и маловероятно, что ее можно еще больше повысить действием каких-либо регуляторов. По крайней мере, не установлено, что тиреоидные гормоны могут ее существенно изменять.

Одним из наиболее быстро наблюдаемых эффектов действия тиреоидных гормонов на различные клетки является увеличение поступления в клетку ионов Ca^{++} . Это является результатом стимуляции гормонами Ca^{++} -АТФазы и переноса кальция. Так, уже менее чем через 1 мин после действия T_3 на тимоциты, увеличивается концентрация Ca^{++} внутри клеток, ее максимум достигается на 5 минуте и снова понижается, начиная с 8-ой минуты. T_3 увеличивает также поглощение клетками глюкозы и аминокислот. Эти эффекты зарегистрированы в клетках печени, миоцитах сердца и диафрагмы, при этом поступление Ca^{++} в клетку не было связанным с деполяризацией мембраны клеток.

Под влиянием тиреоидных гормонов возрастает скорость оборота Ca^{++} , одной из причин которого является увеличение общего объема саркоплазматического ретикулума. Очевидно, что за счет увеличения площади поверхности диффузии увеличивается скорость выхода Ca^{++} в саркоплазму, не требующая затраты метаболической энергии. Увеличение скорости возврата Ca^{++} из саркоплазмы достигается, вероятно, не столько за счет увеличения производительности Ca^{++} -насоса (ее невозможно повысить выше уровня насыщения), а по-видимому, за счет увеличения числа молекулярных насосов. Это

подтверждается тем наблюдением, что под влиянием тиреоидных гормонов возрастает плотность распределения Ca^{++} -АТФазы в мембранах саркоплазматического ретикулума, что является результатом стимуляции под действием T_3 экспрессии соответствующего гена, кодирующего синтез белковой молекулы, выполняющей функцию Ca^{++} -насоса.

В последнее время стала известной способность тиреоидных гормонов оказывать быстрое стимулирующее влияние на деятельность сердечной мышцы. По этой причине можно ожидать лишь небольшого относительно быстрого повышения потребления организмом кислорода после повышения концентрации тиреоидных гормонов.

Увеличение оборота Ca^{++} , обеспечиваемое энергозатратными механизмами, является объяснением главных причин повышения скорости потребления кислорода мышечной тканью под влиянием тиреоидных гормонов. Работающие мышцы эутиреоидных животных потребляют на 40-50% энергии больше, чем мышцы гипотиреоидных крыс. Увеличение скорости оборота Ca^{++} и повышение содержания Ca^{++} -АТФазы объясняют причины ускорения релаксации мышц при гипертиреозидизме.

Тиреоидные гормоны в физиологических концентрациях могут стимулировать также активность Ca^{++} -зависимой АТФазы плазматической мембраны *in vitro* без вовлечения механизма экспрессии гена. Имеет ли этот эффект место *in vivo* неизвестно, также как неясно, может ли этот эффект поддерживать термогенное действие тиреоидных гормонов.

Стимуляция тиреоидными гормонами Ca^{++} -АТФазы и (или) других мембранных кальций-переносящих белков, вероятно, является результатом прямого взаимодействия тиреоидных гормонов с мембранными липидами и белками. Так, гормоны могут как активировать, так и угнетать Ca^{++} -АТФазу эритроцитов в зависимости от липидного состава мембран.

Стимулирующее действие на поступление Ca^{++} в клетку проявляется в определенном интервале относительно низких концентрацией T_3 , а при высоких концентрациях, гормон становится неэффективным или угнетает поступление Ca^{++} , что является типичным для случая прямого взаимодействия гормона с липидами мембраны. Кинетика поступления в клетку глюкозы, аминокислот, Ca^{++} также свидетельствует в пользу прямой обусловленности этих процессов взаимодействием гормона с мембранными белками, а не гормонрецепторным взаимодействием.

Индукцируемое действием T_3 увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{++} совпадает по времени с усилением поглощения гепатоцитами кислорода, активацией глюконеогенеза из лактата и пирувата, активацией фосфорилирования под действием пируваткиназы и фосфорилазы. T_3 распределен в гепатоцитах следующим образом: 15% связано с ядерными структурами, 10-15% - в митохондриях, более 50% - в других клеточных структурах, где гормон

главным образом связан с цитозольными белками.

Поскольку в пределах короткого интервала времени после действия тиреоидных гормонов не зарегистрировано существенного повышения уровня цАМФ, то очевидно, что именно входящий в клетку Ca^{++} является внутриклеточным посредником кратковременных эффектов действия тиреоидных гормонов.

Одним из важных аргументов наличия прямого влияния тиреоидных гормонов на клеточные процессы является их влияние на эритроциты, как безъядерные клетки. Инкубация эритроцитов крови человека с тиреоидными гормонами повышает активность мембраносвязанной Ca^{++} -АТФазы. Ее максимум имеет место через час после добавления гормона в среду инкубации и потеря активности через 3 часа. T_4 при этом оказывает более выраженное, чем T_3 , действие и их эффективные полумаксимальные концентрации составляют 10^{-12} М для T_4 и 10^{-10} М для T_3 . Полностью механизм повышения активности кальциевой АТФазы под действием тиреоидных гормонов пока неясен.

T_3 в дозе 10^{-9} М или 1,5 нмоль/100 г массы тела быстро стимулирует поглощение глюкозы тимоцитами крыс. Этот эффект, вероятно, также связан с действием T_3 на плазматическую мембрану или белок-переносчик глюкозы, поскольку он не блокируется ингибиторами синтеза белка или мРНК. Для клеток сердца этот эффект наблюдается уже в таких низких дозах как 0,015-0,15 нмоль/100 г массы тела, хотя большие дозы подавляют поглощение глюкозы. Пока нет убедительных данных, что эти эффекты не связаны с синтезом белков или мРНК.

В последние годы идентифицировано несколько транспортных белков для глюкозы, идентифицированы кодирующие их гены. Один из таких классов белков осуществляет факультативный (необязательный) транспорт глюкозы по градиенту концентрации в цитоплазму клетки. Активация этого транспорта наблюдается через несколько часов после введения тиреоидного гормона.

6.7 Влияние на энергетические процессы в митохондриях

Существует две точки зрения на термогенное действие тиреоидных гормонов. Одна из них исходит из того, что метаболическое действие гормонов обслуживает и соподчинено действию гормонов на рост и развитие организма. При этом активирующее влияние гормонов на промежуточный обмен белков, жиров и углеводов может рассматриваться как способ поставки строительных блоков и энергии для последующего скоординированного синтеза различных белков. С этой точки зрения, вызываемое тиреоидными гормонами увеличение теплопродукции представляет собой обязательный термогенез. Так как скорости большинства ключевых биохимических процессов повышаются тиреоидными гормонами, несомненно, что значительная

доля калоригенного действия тиреоидных гормонов может быть приписана увеличению числа энергетических "сделок".

С другой стороны, тиреоидные гормоны могут стимулировать термогенез как первичную цель, а не косвенный результат активации биохимических процессов. Эта точка зрения подкрепляется оценками энергетической стоимости активации тиреоидными гормонами таких специфических функций как глюконеогенез, сокращение мышц, работы Na^+/K^+ -АТФазы.

Например, у морской миноги, одного из филогенетически наиболее ранних видов с функционирующей щитовидной железой, развитие ее функции в ходе онтогенеза параллельно развитию особи. Однако, введение этому и другим видам холоднокровных организмов гормона T_3 не вызывает повышения потребления кислорода клетками печени, не активирует ферментов малатдегидрогеназы или митохондриальной альфа-глицеролфосфатдегидрогеназы, что имеет место под действием тиреоидных гормонов у теплокровных организмов. Эти наблюдения позволяют предположить, что "термогенная" роль тиреоидных гормонов, осуществляемая ими через активацию метаболизма, появилась довольно поздно в филогенезе, вероятно, когда появились теплокровные. С этой точки зрения наличие в стимулирующих эффектах тиреоидных гормонов двух составляющих действия: "анаболического" и "катаболического" действия на обмен белков, жиров и углеводов может быть интерпретировано как приобретение этими гормонами специфической функции стимуляции субстратных циклов с целью увеличения теплопродукции, а не только как способа поставки субстратов и энергии для роста и развития организма. Недавно проведенные исследования, показывают, что тиреоидные гормоны играют существенную роль в изменении (модуляции) факультативного термогенеза в бурой жировой ткани, которая может расцениваться доказательством тому, что они обладают специфическим термогенным действием независимо от того, как они действуют на обязательный термогенез и откуда берется обязательный термогенез.

Если признается термогенная роль тиреоидных гормонов, то неминуемо возникает вопрос, имеются ли в клетке специальные термогенные биохимические процессы, которые могут быть модулированы тиреоидными гормонами с тем, чтобы образовывать большее или меньшее количество тепла. Действительно, в клетке протекают процессы, влияя на которые, тиреоидные гормоны увеличивают энергетическую стоимость жизненных процессов для того, чтобы образовывать большие количества тепла. Но пока, если исключить некоторые факты влияния тиреоидных гормонов на митохондрии, нет других убедительных доказательств, что тиреоидные гормоны уменьшают термодинамическую эффективность (КПД) каких-либо других термогенных процессов. Так как эти процессы хорошо интегрированы в метаболизм клеток и обслуживают жизненные функции, тепло, которое они генерируют, должно быть составной частью обязательного термогенеза. В то же время, некоторая доля этих

стимулируемых тиреоидными гормонами процессов может быть просто следствием других эффектов йодсодержащих гормонов. Что касается понижения термодинамической эффективности митохондриального окисления, то эта возможность может иметь место не только *in vitro* при действии на митохондрии сверхфизиологических доз тироксина, но и, возможно, при тиреотоксикозе тяжелой степени.

Особое внимание привлекают, как потенциальные дополнительные термогенные механизмы клетки, Na^+/K^+ - и Ca^{++} -АТФазы, активность которых, как уже отмечалось, возрастает под влиянием тиреоидных гормонов.

В действии тиреоидных гормонов на митохондрии различают кратковременные и долговременные эффекты. Кратковременное действие тиреоидных гормонов на митохондрии изучалось *in vitro*. При этом получение эффектов тиреоидных гормонов может рассматриваться как следствие их не геномного воздействия, а прямого влияния на сами процессы, происходящие в митохондриях.

Обнаружено, что T_3 в концентрациях 10^{-9} М и выше, вызывает повышение потребления митохондриями кислорода и повышение в них теплообразования, повышение потребления аминокислот. Эти эффекты долгое время объясняли способностью тиреоидных гормонов разобщать в митохондриях процессы окисления и фосфорилирования. Критически оценивая эти факты, необходимо учитывать, что концентрация свободных T_3 и T_4 в клетке составляет менее 10^{-11} М, то есть более чем на два порядка ниже той, которая необходима для получения прямого влияния на митохондрии гормонов щитовидной железы. Установлено также, что наибольшей активностью в действии на митохондрии обладает T_2 , физиологическая активность которого *in vivo* пока подвергается сомнению. Поэтому полагают, что оказание кратковременных негеномных эффектов тиреоидных гормонов на митохондрии *in vivo* в организме маловероятно. Однако, в литературе имеются указания на то, что при тяжелом тиреотоксикозе уровень гормонов может повышаться до значений, близких к достаточным для проявления описанных митохондриальных эффектов.

Введение тиреоидэктомированным животным гормонов T_3 или T_4 увеличивает потребление кислорода через сутки с момента применения. Это предполагает наличие долговременного геномного механизма влияния гормонов на метаболизм. В качестве модели изучения долговременных эффектов обычно используются митохондрии гепатоцитов животных с измененным уровнем сывороточного содержания тиреоидных гормонов. Митохондрии клеток печени гипертиреоидных животных обнаруживают более высокую скорость потребления кислорода, а гипотиреоидных - меньшую, чем митохондрии клеток печени эутиреоидных животных. Подобные изменения потребления кислорода имеют место и в нативных гепатоцитах.

Уже менее чем через 4 часа после добавления T_3 к изолированным гепатоцитам, в них активируется липогенез. Влияние тиреоидных

гормонов на обмен и состав липидов субклеточных фракций многообразно. При гипертиреозидизме увеличивается микросомальный синтез и десатурация (снижение числа насыщенных связей) жирных кислот, увеличивается ненасыщенность липидов, увеличивается содержание холестерина и уменьшается содержание фосфолипидов в митохондриях. Это ведет к повышению микровязкости, упорядоченности пространственной структуры мембраны, изменению фазовых свойств ее липидной матрицы и изменению характера белково-липидных взаимодействий.

Следствием модификации структуры липидов является изменение проницаемости мембран митохондрий и сопряженной активности многих мембраносвязанных ферментов. Увеличивается активность глицерол-3-фосфатдегидрогеназы, активность адениннуклеотид-трансферазы, обуславливающей увеличение поглощения АДФ митохондриями под влиянием тиреоидных гормонов. Увеличивается активность переносчиков цитрата, пирувата и фосфата. Таким образом, усиление гормонами дыхания в митохондриях, увеличение образования АТФ обусловлено в значительной степени их влиянием на липидный состав митохондриальных мембран и последующим повышением их проницаемости, способствующей доставке субстратов окисления и активации дыхательных ферментов.

Под влиянием вводимого экзогенно T_3 и при гипертиреозидизме в митохондриях гепатоцитов обнаруживается увеличение "утечки" протонов через их внутреннюю мембрану и противоположные изменения - уменьшение "утечки" характерны для митохондрий клеток печени гипотиреоидных животных.

Увеличение "утечки" протонов может быть обусловлено повышением проницаемости внутренней мембраны для протонов, вызванным изменением ее фосфолипидного состава, соотношения жирных кислот в фосфолипидах и общим увеличением площади поверхности этих мембран.

При гипертиреозидизме повышается активность ацетил-КоА-карбоксилазы, карнитинпальмитоилтрансферазы в микросомальной фракции гепатоцитов печени, а также активность митохондриальной кардиолипинсинтазы. Это приводит к значительному повышению синтеза и десатурации жирных кислот. Повышение отношения холестерол/фосфолипиды и содержания ненасыщенных жирных кислот приводит к понижению температуры фазового перехода и микровязкости липидов митохондриальных мембран.

Затраты энергии на работу протонного насоса, перекачивающего протоны в митохондриях могут составлять примерно 26% от общего потребления кислорода гепатоцитами или около 33% от его потребления в процессах митохондриального дыхания. Объем потерь кислорода, поглощаемого митохондриями в целом организме в условиях основного обмена, в связи с постоянной «утечкой» протонов составляет около 20%.

Таким образом, затраты энергии, связанные с усилением работы протонного насоса, инициируемые действием тиреоидных гормонов, могут составлять около 38% от затрат энергии основного обмена. Протонная "утечка" является одним из вариантов разобщения дыхания и фосфорилирования, так как «протекающие» протоны снижают трансмембранную разность потенциалов и нарушают действие АТФ-синтазы. При этом может иметь место понижение значения величины отношения Р/О с 2,3 (для окисления пальмитата) и с 2,6 (для окисления глюкозы) до 1,1 и 0,8, соответственно. Этими фактами можно объяснить более чем 50% разницу в теплопродукции и потреблении кислорода между гепатоцитами эутиреоидных и тиреоидэктомированных животных.

Однако, «утечка» протонов через мембрану митохондрий может компенсироваться увеличением синтеза АТФ в такой степени, что итоговая сопрягающая эффективность (КПД) остаётся примерно на эутиреоидном уровне. Механизмы, усиливающие синтез АТФ, включают стимуляцию под действием T_3 синтазы АТФ и обмена АДФ/АТФ в митохондриях. Считается допустимым, что при тяжелом гипертиреозидизме или в других условиях, ограничивающих синтез АТФ, увеличение протонной «утечки» может преобладать над другими компенсаторными механизмами, увеличивающими синтез АТФ, и вести к реальному понижению термодинамической эффективности (КПД) окислительного фосфорилирования.

Согласованные процессы изменения свойств митохондриальных мембран, модулирующие активность мембраносвязанных белков-переносчиков субстратов и белков электронотранспортной цепи, вместе с активацией катаболических путей и индукцией синтеза белков *de novo* ведут к повышению доставки субстратов окисления в митохондрии, увеличению синтеза АТФ для осуществления внутриклеточных процессов и биосинтеза клеткой веществ, поставляемых другим потребителям.

Таким образом, усиление термогенеза при повышении уровня тиреоидных гормонов или при гипертиреозидизме, вероятнее всего, может быть обусловлено увеличением скорости синтеза и оборота АТФ, «утечкой» протонов и вызванным ею повышением эффективности работы протонных насосов.

Хорошо известно, что окислительное фосфорилирование разобщается производными нитрофенолов (например, динитрофенолом) и галогензамещенными фенолами. Тироксин по своей природе также является галогенофенолом и следовало ожидать, что он тоже должен разобщать процессы окисления и фосфорилирования в митохондриях. Это и было подтверждено в экспериментах на изолированных митохондриях *in vitro* и митохондриях гепатоцитов гипертиреозидных животных. Позднее было обнаружено увеличивающее потребление кислорода действие тиреоидных гормонов на интактные клетки других тканей и усиление дыхания митохондриями печени тиреоидэктомированных крыс. Выяснилось, что

повышение потребления кислорода является непродолжительным и, вероятно, более специфично для действия T_2 , чем T_3 .

Оказалось, что T_4 и T_3 повышают эффективность протонного насоса, увеличивая трансмембранный протонный градиент в митохондриях гепатоцитов и отношение H^+/O , но не изменяют величину мембранного потенциала.

Эти быстро возникающие эффекты действия тиреоидных гормонов на митохондрии могут быть объяснены прежде всего с учетом того, что каждый из производных тироксина - T_3 и T_2 , способен повышать проницаемость плазматических мембран для ионов Ca^{++} . Причем степень повышения проницаемости связана с липофильностью соединений в ряду $T_2 > T_3 > T_4$. Предполагается, что многие последующие ответные реакции клеток на действие тиреоидных гормонов индуцируются либо повышением самой концентрации Ca^{++} , либо активацией кальцием аденилатциклазы. В цитоплазме клетки T_4 под действием клеточных дейодиназ превращается в T_3 , а T_3 под действием дейодиназы превращается в T_2 . T_2 является не просто одним из промежуточных продуктов метаболизма трийодтиронина, но и обладает собственными эффектами. В частности, под его влиянием возрастает проницаемость для Ca^{++} внутренней митохондриальной мембраны. Увеличение концентрации свободного Ca^{++} внутри митохондрий активирует фермент малатдегидрогеназу и процессы дыхания, увеличивает активность протонного насоса, поступление субстратов окисления и, как следствие, метаболическую эффективность и теплообразование.

Весьма вероятно, что кратковременные эффекты действия тиреоидных гормонов в клетке могут инициироваться T_4 и T_3 ; кратковременные митохондриальные эффекты обусловлены в большей степени T_2 , а долговременные ядерные эффекты - T_3 .

Тиреоидные гормоны могут ускорять митохондриальное дыхание не только напрямую, но и путем увеличения потребления АТФ клеткой для осуществления ею различных функций, в частности, поддержания трансмембранной разности ионных концентраций. Митохондрии являются теми структурами клетки, где генерируется наибольшее количество тепла в ответ на действие тиреоидных гормонов, так как в этой органелле продуцируется больше всего АТФ.

Особое дополнительное значение для проявления долговременных эффектов образования АТФ и увеличения теплопродукции имеет способность тиреоидных гормонов непосредственно регулировать биогенез митохондрий путем увеличения синтеза структурных белков, белков дыхательной цепи, цитохромов и других компонентов внутренних мембран. Под влиянием гормонов увеличивается площадь поверхности внутренних мембран митохондрий.

Увеличение уровня мРНК цитохромов в печени крыс имеет место через 12 час после введения животным T_3 и достигает максимума между 24 и 48 часами. Отмечается увеличение уровня мРНК цитохромоксидаз, митохондриальной АТФазы. В некоторых опытах

повышение активности цитохромов печени гипотиреоидных крыс наблюдалось спустя 3 часа после введения T_3 , когда еще не регистрировалось существенного увеличения содержания цитохромов.

Не исключается, что повышение под действием T_3 и T_2 активности переноса АДФ в митохондрии может достигаться как за счет увеличения синтеза адениннуклеотидтранслоказы путем увеличения под действием T_3 или T_2 экспрессии различных генов, так и за счет повышения активности транслоказы при изменении липидного состава мембран митохондрий.

Очевидно, что усиление дыхания, увеличение образования АТФ и повышение теплопродукции митохондриями является результатом одновременного увеличения размеров митохондрий, синтеза структурных компонентов дыхательной цепи, числа ферментов и непрямых эффектов действия тиреоидных гормонов, например повышения уровня свободного Ca^{++} в митохондриях, изменения структуры и свойств мембран митохондрий.

Это подтверждается наблюдениями, что синтез некоторых белков имеет место только на более ранних этапах действия тиреоидных гормонов, возвращаясь затем к норме (на примере бета-субъединицы митохондриальной АТФазы), хотя уровень гормона остается высоким. При этом, несмотря на понижение содержания некоторых ферментов (адениннуклеотидтранслоказа, цитохромоксидазы, мембраносвязанные переносчики), их активность остается высокой на протяжении всего периода действия тиреоидных гормонов.

Поступившие в клетку тиреоидные гормоны, возможно, непосредственно взаимодействуют с внутренней мембраной митохондрий и влияют на энергетические процессы в них. Однако, пока остается спорным предположение о существовании специальных мест связывания тиреоидных гормонов на мембранах митохондрий. Предполагается, что такую функцию связывания и рецепции тиреоидных гормонов могут выполнять белки с молекулярной массой 28 кДа и (или) фермент адениннуклеотидтранслоказа. При этом установлено, что наибольшей аффинностью предполагаемые места связывания обладают к $3,3'$ - T_2 . Это согласуется с тем, что более сильным прямым стимулятором дыхания в изолированных митохондриях гипотиреоидных крыс является не T_3 , а именно T_2 .

Усиливающий дыхание эффект трийодтиронинов и дийодтиронинов также может быть обусловлен их неспецифическим взаимодействием с белками и липидами мембран митохондрий. Результатом этого взаимодействия может быть поступление свободного Ca^{++} в митохондрии. При этом активируется кальций-чувствительная дегидрогеназа митохондрий, стимулируя уровень обмена путем увеличения доставки субстратов окисления.

Многие эффекты действия тиреоидных гормонов являются энергозатратными процессами: рост, созревание, усиление метаболизма углеводов и липидов, транспорт ионов, включая почечную регуляцию обмена минеральных ионов. Высоко энергозатратным

процессом является стимуляция глюконеогенеза в печени и почках. Подсчитано, что в условиях основного обмена доля затрат АТФ на процессы глюконеогенеза составляет 7-10% от общих затрат АТФ в процессах жизнедеятельности клетки. Глюконеогенез увеличивается усилением доставки субстратов (транспорт глюкогенных аминокислот) и синтеза ключевых ферментов глюконеогенеза. Оба этих процесса требуют затраты АТФ.

Под действием тиреоидных гормонов ускоряется обмен веществ в обоих направлениях - как катаболизм, так и анаболизм, сопровождаясь затратой энергии, повышением теплообразования, особенно в так называемых "пустых циклах" обмена углеводов (гликогенолиз-глюконеогенез), липидов (эстерификация-гидролиз) и белков. Затрата энергии на эти циклы может обеспечиваться потреблением более 40% дополнительного количества кислорода у гипертиреоидных животных.

Кроме того, усиление у этих животных транспорта Na^+ в почках за счет обмена Na^+ на протон водорода или активации Na^+/K^+ -АТФазы, активация этой АТФазы в печени, сердце, скелетных мышцах также являются энергопотребляющими процессами, ведущими к дополнительному теплообразанию. Энергозатраты на эти процессы увеличиваются на 50% при переходе от гипотиреоидного к эутиреоидному состоянию и на 80% при переходе от эутиреоидного к гипертиреоидному состоянию. Только на работу Na^+/K^+ -насоса в почках затрачивается 10% от общего потребления кислорода организмом человека. Общие затраты энергии на усиление тиреоидными гормонами различных энергопотребляющих процессов могут быть ориентировочно оценены по величине прироста интенсивности митохондриального дыхания, которое усилено в два раза в митохондриях гипертиреоидных животных, по сравнению с интенсивностью дыхания митохондрий эутиреоидных животных.

Ускорение окислительных процессов под действием тиреоидных гормонов достигается одновременным усилением катаболизма, в частности, гликолиза и бета-окисления жирных кислот, которые способствуют увеличению поставки субстратов окисления в дыхательную цепь для увеличения образования метаболической энергии.

Тиреоидные гормоны активируют обе стороны промежуточного обмена белков, жиров и углеводов - катаболизм и анаболизм. Ускорение оборота субстратов в ходе метаболических превращений, при условии поддержания их постоянного уровня, предполагает, что должны существовать «пустые» субстратные циклы или просто субстратные циклы. Оценка вклада таких циклов в термогенез под влиянием тиреоидных гормонов показывает их сравнительно небольшое значение. Так, например, при стимуляции T_3 липогенных и липолитических ферментов метаболический оборот эндогенных жирных кислот в цикле липогенез-липолиз дает только 3-10% от общего термогенного эффекта тиреоидных гормонов.

Привлекает внимание еще один из механизмов, подконтрольный регулирующему действию тиреоидных гормонов, получивший название глицерол-3-фосфат-НАДН·Н «челнок». Мембрана митохондрий в обычных условиях непроницаема для восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАДН·Н), который образуется в цитоплазме при гликолизе и пероксисомальном окислении жирных кислот. Накопление НАДН·Н в цитоплазме тормозит протекание ключевых реакций гликолиза. Цитозольный НАДН·Н окисляется в митохондриях через два «челнока»: малат-аспартат и глицерол-3-фосфат, активность которых отличается в различных тканях. НАДН·Н, образованный в цитозоле, окисляется цитозольной альфа-глицерофосфатдегидрогеназой с превращением дигидроксиацетон-фосфата в глицерол-3-фосфат. Последний затем восстанавливается на внутренней мембране митохондрий митохондриальной альфа-глицерофосфатдегидрогеназой и высвободившиеся протоны передаются на дыхательную цепь на уровень ФАД, связанного с последним ферментом.

Тиреоидные гормоны стимулируют активность альфа-ГФД во всех тканях, в которых гормоны вызывают повышение потребления кислорода, при этом между повышением активности фермента и потреблением кислорода имеется положительная корреляция. Активация фермента альфа-ГФД обусловлена T_3 -зависимой экспрессией соответствующего гена. Увеличение активности митохондриальной альфа-ГФД ускоряет процесс глюконеогенеза и может увеличивать теплопродукцию посредством уменьшения синтеза АТФ, при этом на одну окисленную молекулу глюкозы будет синтезироваться только две молекулы АТФ.

Переключение малат-аспартата на глицерол-3-фосфатный «челнок» может уменьшить синтез АТФ с 38 до 36 молекул на моль полностью окисленной глюкозы, что соответствует снижению термодинамической эффективности на 5-6%. В скелетных мышцах, особенно при нагрузке альфа-глицерофосфатдегидрогеназного «челнока», может уменьшаться КПД метаболизма глюкозы до 25%, при этом если глюкоза не полностью окисляется, то только 6, а не 8 молекул АТФ образуется на моль глюкозы, превращенной в лактат, если НАДН·Н окисляется через митохондриальную альфа-глицерофосфатдегидрогеназу. Включение альфа-ГФД «челнока» может также поддерживать теплопродукцию посредством захвата генерированной НАДН·Н при пероксисомальном окислении жирных кислот.

6.8 Влияние на факультативный термогенез

Факультативный термогенез имеет место в условиях действия на организм пониженной температуры внешней среды, когда снижение теплоотдачи не может обеспечить поддержание постоянной температуры тела. Он контролируется гипоталамическими механизмами, а его запуск осуществляется симпатической нервной системой. Гипоталамус интегрирует информацию о температуре кожи, глубоких частей тела, крови и в соответствии с изменениями уровня текущей температуры тела относительно ее заданного для организма значения модулирует теплоотдачу или теплопродукцию.

У мелких млекопитающих, новорожденного ребенка и детей раннего возраста специализированной тканью, где осуществляется факультативный термогенез, является бурая жировая ткань (БЖТ). Своим названием БЖТ обязана характерному цветовому оттенку, который ей придают многочисленные митохондрии, содержащиеся в адипоцитах БЖТ, а также многочисленные окончания, иннервирующих ее симпатических нервных волокон. БЖТ располагается главным образом в межлопаточной области, вдоль крупных сосудов грудной и брюшной полостей и в затылочной области. Масса этой ткани у взрослого может достигать около 0,1% массы тела.

Бурая жировая ткань представляет собой удобную модель для изучения роли тиреоидных гормонов в теплопродукции. БЖТ отвечает сильным ответом на симпатическое воздействие, ее ответ вариабелен и относительно нетруден для оценки. БЖТ обладает способностью контролируемым способом разобщать окисление и фосфорилирование и это позволяет ей выполнять функцию органа, продуцирующего тепло в соответствии с потребностями организма. В митохондриях жировых клеток БЖТ содержится белок-разобщитель окислительного фосфорилирования - термогенин, способный разобщать идущие здесь процессы окисления жиров и образования АТФ. Синтез термогенина контролируется специфическим геном и является точкой приложения регулирующих воздействий в реализации БЖТ ее термогенной функции. Термогенин представляет собой белок с молекулярной массой 32 кДа, локализованный на внутренней мембране митохондрий адипоцитов БЖТ и выполняет функцию переносчика ионов. В процессе передачи электронов по дыхательной цепи и переноса протонов из внутреннего пространства митохондрий в межмембранный митохондриальный матрикс на внутренней мембране митохондрий формируется электрохимический градиент. Этот градиент является главным источником энергии, которая используется синтазой АТФ, также локализованной на внутренней мембране митохондрий, для синтеза АТФ из АДФ и фосфата. Градиент ограничивает возможность продолжения процессов окисления, которые могут продолжаться до тех пор, пока энергия градиента используется на синтез АТФ. Термогенин способен устранять градиент контролируемым образом. Пока точно не известно, действует ли он как переносчик протонов в

митохондриальный матрикс или как переносчик анионов (Cl^-, OH^-) из внутреннего пространства митохондрий, которые нейтрализуют протоны в межмембранном пространстве. Понижая величину протонного градиента, термогенин ускоряет дыхание, но снижает энергетическое обеспечение фермента синтазы АТФ, уменьшая таким образом продукцию АТФ. Энергия, временно аккумулированная в протонном градиенте, рассеивается в этом случае в виде тепла, вместо того чтобы быть аккумулированной в макроэнергетических связях АТФ. Способность термогенина уменьшать электрохимический градиент, усиливается избытком жирных кислот и ослабляется действием нуклеотидов. Освобождаемые при липолизе, стимулируемом норадреналином через αAMF в бурых адипоцитах, жирные кислоты выступают, таким образом, в качестве третьего посредника в стимуляции термогенеза бурой жировой тканью.

Термогенный потенциал БЖТ определяется количеством термогенина, синтез которого является интегральной частью термогенного ответа. Транскрипция гена, контролирующего синтез белка-разобшителя, стимулируется уже через несколько минут от начала действия холода или введения норадреналина. Норадреналин или действие холода активируют $5'$ -ДП дейодиназу и превращение T_4 в T_3 . Эта стимуляция осуществляется через α_1 -адренорецепторы и приводит к накоплению в БЖТ гормона T_3 и увеличению его связывания с рецепторами. Если, например, при $22\text{-}23^\circ\text{C}$ в адипоцитах крыс связано около 50% рецепторов, то при охлаждении животных при 4°C в течение 4-х часов почти все рецепторы оказываются полностью связанными длительное время с вновь образованным T_3 . Все это свидетельствует о ключевой роли $5'$ -ДП дейодиназы в термогенной функции БЖТ.

Введение гипотиреоидным животным в течение нескольких дней T_4 восстанавливает активную термогенную реакцию БЖТ, стимулируемую норадреналином в условиях действия холода. Блокада $5'$ -ДП дейодиназы йопановой кислотой или блокада α_1 -адренорецепторов прозазином понижают или устраняют термогенный ответ БЖТ на действие холода и введение норадреналина.

Для усиления синтеза термогенина в БЖТ требуется выдерживание экспериментальных животных при 4°C в течение 48 часов, что дает основание считать, что у эутиреоидных животных при нормальном уровне T_4 активированная дейодиназа обеспечивает образование достаточного количества T_3 для полного связывания ядерных рецепторов.

Таким образом, можно констатировать, что БЖТ играет существенную роль в сохранении температуры тела на холоде, а в механизмах образования тепла в ходе адаптации к холоду $5'$ -ДП дейодиназа и белок-разобшитель термогенин являются ключевыми элементами. В механизмах теплообразования тиреоидные гормоны, очевидно, играют перmissive роль. При этом, T_4 необходим в дозах, достаточных для образования такого количества T_3 , который

обеспечивает полное связывание всех ядерных рецепторов. Поскольку T_4 в высоких дозах тормозит активность 5'-ДП дейодиназы, то при тиреотоксикозе в силу блокады превращения T_4 в T_3 ответная термогенная реакция таких животных на действие холода оказывается сниженной, хотя общая, - обязательная - теплопродукция у них повышена.

Учитывая данные литературы о том, что бурая жировая ткань играет роль не только в теплопродукции, но и в поддержании на относительно постоянном уровне массы тела, то можно предполагать, что тиреоидные гормоны могут также влиять на массу тела через воздействие на обмен жиров в этой ткани.

Кроме непосредственного влияния тиреоидных гормонов на теплопродукцию, они могут, вероятно, иметь отношение к центральным механизмам терморегуляции. По крайней мере, известно, что с их уровнем коррелирует величина установленной (set point) в гипоталамусе температуры, регулируемой теплокровными организмами. ТРГ вызывает дозозависимое изменение температуры тела и скорости метаболизма после его микроинъекции в дорсальный гиппокамп или в преоптическую область переднего гипоталамуса.

Имеются данные о способности ТРГ изменять величину установочной температуры и вследствие этого повышать температуру тела. В организации ответной реакции организма на холод ТРГ у теплокровных организмов, вероятно, выступает как нейротрансмиттер в центральных термочувствительных нейронах и как гормон, стимулирующий через симпатическую и тиреоидную системы метаболический ответ.

Преоптический отдел гипоталамуса, являющийся интегрирующим центром терморегуляции, обладает высокой чувствительностью к действию низких доз ТРГ, вызывающих повышение температуры тела. Введение животным антител к ТРГ приводит к гипотермии. На этом основании полагают, что ТРГ не только выполняет важную интегрирующую функцию в факультативном термогенезе при действии холода, но и играет физиологическую роль в механизмах терморегуляции.

Известно, что плохая переносимость тепла является одним из важных субъективных ощущений больных болезнью Грейвса и одним из ее диагностическим признаков. На большом статистическом материале наблюдений установлено, что частота выявляемости этих больных врачами возрастает и является максимальной в летние, наиболее жаркие месяцы.

ГЛАВА 7. ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА ФУНКЦИИ НЕКОТОРЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА

7.1 Функция щитовидной железы и симпатoadреналовая система

В понятие симпатoadреналовой системы обычно включают симпатическую нервную систему, оказывающую свои влияния на иннервируемые ею органы и ткани через выделение из нервных окончаний норадреналина, и мозговое вещество надпочечников. Надпочечники секретируют в кровь катехоламины, - главным образом адреналин (около 85%) и в меньших количествах норадреналин (около 15%), в ответ на стимуляцию через n. splanchnicus. Адреналин оказывает свои влияния на функции многих органов и тканей, поступая к ним из крови. Обе части симпатoadреналовой системы могут активироваться одновременно в условиях стресса, в частности, при действии низких температур или порознь, например, при гипогликемии, когда активность симпатической системы может понижаться, а адреналовой возрастает. Высшими центрами, контролирующими состояние симпатoadреналовой системы являются гипоталамус и ядра ствола мозга. Около одной третьей части от общего числа гипоталамических нейронов, отдающих свои отростки непосредственно к мотонейронам грудного отдела спинного мозга и к его парасимпатическим нейронам сакрального отдела, располагаются в паравентрикулярных ядрах. Нейроны дорсальной части этих ядер связаны непосредственно с преганглионарными симпатическими нейронами ствола мозга (n. tractus solitarius) и спинного мозга, другие - с рядом клеточных групп ствола мозга, имеющих отношение к ядрам n.vagus и другим нейронам парасимпатической нервной системы.

Через эти морфологические связи паравентрикулярных ядер гипоталамуса со стволом мозга и спинным мозгом может контролироваться как эффекторное так и афферентное звенья нервных путей, имеющих отношение к осуществлению ряда интегративных, в частности, терморегуляторных реакций организма. Этот контроль осуществляется при участии ТРГ, секретируемого нейросекреторными клетками паравентрикулярного ядра гипоталамуса и ТРГ, секретируемого нейронами одиночного ядра и ядра шва ствола мозга. Последние имеют не только связь с гипоталамическими, но и с преганглионарными нейронами спинного мозга.

Катехоламины инициируют их влияние, взаимодействуя как агонисты с несколькими специфическими типами адренорецепторов клеточной поверхности. Выделяют α -тип, а в нем α_1 - и α_2 - подтипы адренорецепторов, а также β -тип, и в нем β_1 -, β_2 -, β_3 - подтипы адренорецепторов. В основе развития эффектов вследствие стимуляции каждого из типов адренорецепторов лежит активация

своей системы вторичных посредников во внутриклеточной передаче сигнала.

При взаимодействии симпатомиметика, например норадреналина, с α -адренорецепторами, развивается вазоконстрикция, торможение секреции инсулина, активация 5'-ДН дейодиназы бурой жировой ткани и другие эффекты.

При взаимодействии адреналина с β -адренорецепторами наблюдается стимуляция сердечной деятельности, расширение сосудов и бронхов, активация липолиза и усиление теплопродукции. Различия в действии агонистов α - и β -адренорецепторов обусловлены включениями различных путей внутриклеточной передачи сигналов и последующими реакциями клеточной системы.

Уже из приведенной краткой характеристики эффектов, вызываемых в организме симпатoadреналовой системой становится видно, что они сходны с эффектами, вызываемыми действием тиреоидных гормонов. Химическая симпатэктомия с помощью 6-гидроксидофамина и резерпина ведет к увеличению отношения T_3/T_4 , активируя внутренние саморегуляторные механизмы щитовидной железы. Симпатoadреналовая система обеспечивает быструю ответную реакцию организма на изменение состояния внешней или внутренней среды, а также изменение психоэмоционального состояния. Эти реакции, как правило, являются непродолжительными и в ходе адаптации к условиям длительного неблагоприятного воздействия на организм реакции симпатoadреналовой системы дополняются действием тиреоидных гормонов. Их главные адаптивные эффекты усиления метаболизма, теплообразования, усиления сердечной деятельности проявляются не сразу, но носят продолжительный характер. Например, после одноразового введения T_4 усиление теплопродукции наблюдается спустя несколько часов, но может продолжаться в течение шести и более суток.

Не исключено, что одной из причин подобия эффектов симпатoadреналовой системы и ее медиаторов и эффектов тиреоидных гормонов является то, что катехоламины и гормоны щитовидной железы обладают некоторым структурным подобием вследствие наличия общего предшественника их синтеза - аминокислоты тирозина.

Исследования распределения в мозге трийодтиронина показало, что T_3 в наибольших концентрациях представлен в норадренергических нервных центрах и норадренергических проекционных зонах мозга. В таких нервных центрах как locus coeruleus и латеральная покрышечная система, T_3 обнаружен, главным образом, в цитоплазме нейронов, а в проекционных зонах основное количество T_3 представлено в ядрах нейронов. Вероятно, locus coeruleus, содержащая высокий уровень норадреналина, является структурой мозга, в которой норадреналин способствует активному превращению T_4 в T_3 и накоплению последнего в цитозоле нервных клеток. Из цитоплазмы нейронов посредством аксонального транспорта T_3 вместе с норадреналином поступает в норадренергические нервные окончания, выделяясь из которых они

участвуют в передаче «тироергических» и норадренергических сигналов к соответствующим мембранным и ядерным местам связывания постсинаптических клеток-мишеней. После интернализации гормон-рецепторного комплекса этими клетками, T_3 и норадреналин через систему вторичных посредников могут оказывать влияние на экспрессию генов-мишеней. Таким образом, в ряде структур мозга существует не только прямая анатомическая связь между «тироергическими» и норадренергическими, но, вероятно, T_3 или его предшественник T_4 могут играть роль котрансмиттеров норадреналина в адренергических системах мозга.

Взаимодействие катехоламинов и тиреоидных гормонов осуществляется, главным образом, на уровне эффекторных механизмов. Тиреоидные гормоны стимулируют развитие симпатoadrenalовой системы, увеличивают число адренорецепторов на клеточной поверхности и их сродство к агонистам. Это имеет место, например, в мышце сердца, где влияние тиреоидных гормонов на сердечную деятельность частично осуществляется через стимуляцию адренорецепторных механизмов. Это подтверждается и тем, что уровень катехоламинов в плазме крови при гипертиреозидизме не изменен, а после симпатэктомии стимулирующее влияние тиреоидных гормонов на сердце или ослабляется или полностью устраняется. Оно может устраняться также под действием β -адреноблокаторов, например, пропранолола. В свою очередь, β -адреноблокаторы ингибируют превращение в тканях T_4 в T_3 и слегка понижают уровень T_3 в плазме крови. Все это дало основание для применения β -адреноблокаторов в лечении тиреотоксикоза и так называемого "тиреоидного шторма" при гипертиреозидизме.

Синергизм во взаимодействии симпатoadrenalовой системы и тиреоидных гормонов очевиден в организации адаптивных реакций на действие холода, когда необходимо усиление теплопродукции и снижение теплопотерь. Это достигается, с одной стороны, при участии катехоламинов, запускающих реакцию мобилизации энергосубстратов из депо жиров и углеводов, активирующих внутриклеточные метаболические процессы, повышающих теплообразование и суживающих сосуды поверхности тела. С другой стороны, адаптивные реакции при действии холода осуществляются и при участии тиреоидных гормонов, активирующих в течение продолжительного времени обменные процессы и увеличивающих теплопродукцию.

При голодании, когда организм поставлен в условия необходимости более экономного расходования депонированных энергосубстратов, понижается активность симпатoadrenalовой системы, а T_4 в больших количествах, чем в нормальных условиях, превращается в rT_3 и в меньших количествах - в T_3 .

В организации некоторых системных интегральных реакций организма, например, в ответ на действие холода, ведущее значение имеет деятельность гипоталамуса, согласующая ответные реакции нейроэндокринной, симпатического и парасимпатического отделов

вегетативной нервной системы. Вероятно, именно ТРГ, синтез и секреция которого наиболее рано активируются при действии холода, и другие гормоны тиреоидной системы, выполняют в этой согласованной деятельности роль функциональных посредников между нейромедиаторами ЦНС, нейроэндокринными и вегетативными эффекторами терморегуляторного ответа на действие холода. Полагают, что эта полифункциональность ТРГ появилась только у теплокровных организмов в ответ на потребность связать в единую систему структуры гипоталамуса, выполняющие функции центров терморегуляции, и периферические эффекторы теплопродукции.

Исходя из представлений об адаптивном влиянии катехоламинов и тиреоидных гормонов в организме, легче понять характер изменений в состоянии симпатoadреналовой системы при изменении функции щитовидной железы и уровня тиреоидных гормонов. Например, при тиреотоксикозе, когда из-за постоянного повышенного уровня тиреоидных гормонов в организме усилены катаболические процессы, уровень основного обмена и теплообразования, уменьшается потребность в этих же эффектах со стороны симпатoadреналовой системы. Это является одним из объяснений снижения скорости оборота норадреналина, его экскреции с мочой у человека и понижения симпатической активности у экспериментальных животных после введения им тиреоидных гормонов. Обратные изменения - повышение скорости оборота, концентрации в плазме и экскреции норадреналина с мочой наблюдаются при гипотиреозидизме и дефиците тиреоидных гормонов у животных и человека. Увеличение при гипотиреозидизме уровня катехоламинов может быть одной из причин повышения тонуса сосудов, величины периферического сопротивления и артериального давления крови. В то же время, наличие повышенного уровня катехоламинов при гипотиреозидизме затрудняет объяснение известного факта - развитие при этом состоянии брадикардии. Кроме того, известно, что при избытке или недостатке уровня тиреоидных гормонов у человека не отмечается изменения секреции катехоламинов мозговым веществом надпочечников. Таким образом, отмечаемые при повышенной функции щитовидной железы симпатомиметические эффекты не могут быть объяснены с позиций изменения в крови уровня адреналина.

Из клинической практики хорошо известно, что ряд симпатомиметических эффектов, наблюдающихся при тиреотоксикозе, могут быть снижены или полностью устранены применением β -адреноблокаторов. При исследовании взаимодействия тиреоидных гормонов и катехоламинов на рецепторном уровне оказалось, что тиреоидные гормоны способны усиливать эффекты катехоламинов на клеточном уровне различными механизмами. Тиреоидные гормоны и, главным образом T_3 , вызывают увеличение накопления цАМФ в ответ на адренергическое воздействие. При этом тиреоидные гормоны увеличивают число и аффинность β -адренорецепторов в миокарде, бурой и белой жировой ткани и уменьшают число α -адренорецепторов.

Вероятно, тиреоидные гормоны увеличивают скорость образования и накопления цАМФ после введения катехоламинов и приводят к повышению его уровня в плазме крови. Это влияние ослабляется применением пропранолола - антагониста β -адренорецепторов. Адреналин увеличивает экскрецию цАМФ с мочой. По-видимому, наиболее важным пострецепторным механизмом посредством которого тиреоидные гормоны усиливают эффекты цАМФ является уменьшение концентрации в клетке определенных субъединиц G-белка. T_3 , в зависимости от вида тканей, вызывает понижение концентрации G_{α} и G_{β} субъединиц. Это ведет к снижению ингибирующего влияния G_i субъединицы на активность аденилатциклазы, которая в конечном итоге под влиянием T_3 возрастает. Тиреоидные гормоны могут также уменьшать скорость разрушения цАМФ посредством ингибирования активности фосфодиэстераз. Кроме того, гормоны щитовидной железы могут усиливать накопление цАМФ в ответ на действие катехоламинов за счет увеличения содержания в цитоплазме ионов Ca^{++} .

Особенностью внутриклеточных пострецепторных эффектов тиреоидных гормонов является не только их способность вызывать накопление цАМФ, но и то, что они усиливают последующие внутриклеточные ответные реакции, которые развиваются в результате накопления цАМФ. Важнейшими из этих реакций являются увеличение образования одного из ключевых ферментов, ограничивающих скорость глюконеогенеза - фосфоенолпируваткарбоксикиназы (ФЕПКК) и синтез белка-разобщителя окислительного фосфорилирования (термогенина), являющегося ключевым звеном в механизме термогенеза в бурой жировой ткани. Вероятно, одни и те же гены, ответственные за синтез этих белков регулируются как цАМФ, так и тиреоидными гормонами.

Транскрипция гена ФЕПКК стимулируется цАМФ, который образуется в ответ на действие адреналина или глюкагона. Стимуляция гена осуществляется через нуклеотидную последовательность с которой взаимодействует цАМФ. При этом, тиреоидные гормоны выступают как синергисты цАМФ в стимуляции транскрипции гена ФЕПКК. Это достигается взаимодействием T_3 с нуклеотидной последовательностью этого гена, которая обладает структурным подобием с подобной же последовательностью, чувствительной к действию цАМФ.

Таким образом, тиреоидные гормоны выступают как синергисты катехоламинов в активации глюконеогенеза через два пути. Одним из них является прямая T_3 -зависимая активация синтеза фермента ФЕПКК на ядерном уровне. Другим является участие этих гормонов в усилении действия самих катехоламинов за счет рецепторных, пострецепторных и генетических механизмов. Конечное звено в достижении конечного результата - увеличение содержания ФЕПКК, является общим и реализуется через определенные нуклеотидные последовательности транскрибируемого гена фермента, с которыми должны связаться цАМФ и T_3 .

Как и в случае транскрипции гена, кодирующего синтез ФЕПМК, норадреналин, вызывающий повышение уровня цАМФ в клетке, и T_3 могут аддитивно стимулировать экспрессию гена, кодирующего синтез белка-разобщителя окислительного фосфорилирования. Так, если стимуляция экспрессии гена осуществляется норадреналином или T_3 раздельно, то усиление конечного эффекта будет двух или трехкратным, в случае совместного действия норадреналина и T_3 на сходные нуклеотидные последовательности гена стимулирующий эффект возрастает приблизительно в 20 раз.

Влияние катехоламинов на внетиреоидное превращение T_4 в T_3 осуществляется через изменение дейодиназной активности и имеет органную специфичность, обусловленную неодинаковым распределением в них 5'-ДІ и 5'-ДІІ дейодиназ, а также типом адренорецепторов, с которыми взаимодействуют адренергические агонисты или антагонисты. Хотя прямое влияние экзогенного адреналина на превращение T_4 у человека является незначительным, введение β -адреноблокаторов вызывает понижение концентрации T_3 в плазме крови. Этим свойством обладают неселективные β -блокаторы, например ампролол и, в особенности, вещества селективно блокирующие β_1 -адренорецепторы - их антагонисты метапролол, атенолол. Блокада β_1 -адренорецепторов ведет к снижению превращения T_4 в T_3 и одновременному увеличению превращения T_4 в реверсивный T_3 . На этом основании полагают, что β -блокаторы непосредственно ингибируют активность 5'-ДІ дейодиназы. Оказалось, что выраженность ингибирующих дейодиназу свойств антагонистов β -рецепторов связана не столько с их β -блокирующей активностью, сколько с их растворимостью в липидах. Ингибирующее действие β -блокаторов на дейодиназную активность проявляется в гомогенатах печени, но оно менее характерно для клеток почечных канальцев.

Катехоламины способны стимулировать активность 5'-ДІІ дейодиназы бурой жировой ткани, гипоталамуса и других отделов центральной нервной системы. Особое влияние на 5'-ДІІ дейодиназу оказывают агонисты α_1 -адренорецепторов и, наоборот, подавляют активность этого фермента антагонисты α_1 -адренорецепторов. Для проявления стимулирующего эффекта на 5'-ДІІ активность, действие агонистов α_1 -адренорецепторов должно осуществляться в условиях низких концентраций цАМФ в клетке, что имеет место при повышении тонуса симпатической нервной системы. Таким образом, катехоламины могут непосредственно через изменение активности 5'-ДІІ дейодиназы регулировать превращение T_4 в T_3 и определять локальный уровень T_3 в бурой жировой ткани и некоторых областях мозга.

В частности, увеличивая содержание T_3 в бурой жировой ткани и тем самым количество занятых этим гормоном ядерных рецепторов катехоламины через них стимулируют эффекторные геномные механизмы синтеза белка-разобщителя окислительного

фосфорилирования, α -глицеролфосфатдегидрогеназы и других ферментов.

Конечный уровень активности 5'-ДПД зависит не только от действия катехоламинов, но и от локальной концентрации T_4 . Тироксин оказывает быстрый и сильный ингибирующий эффект на 5'-ДПД дейодиназу, что имеет важное значение для аддитивных взаимоотношений между симпатoadреналовой системой и тиреоидными гормонами, в которых 5'-ДПД дейодиназе отводится ключевая роль. Это хорошо демонстрируется на примере термогенного ответа бурой жировой ткани при различном уровне гормонов щитовидной железы. Так, при нормальной функции железы повышение тонуса симпатoadреналовой системы, например, в условиях холода, ведет к повышению активности 5'-ДПД дейодиназы и образованию большего локального количества T_3 с целью достижения максимального термогенного ответа на действие норадреналина. При этом уровень T_3 в крови не достигает величин, способных вызвать тиреотоксическое действие.

При тиреотоксикозе, когда уровень тиреоидных гормонов в крови высокий и под их влиянием уже повышено теплообразование, симпатическая стимуляция 5'-ДПД дейодиназы бурой жировой ткани ингибируется высокой концентрацией T_4 и тем самым ограничивает термогенный ответ.

Возможно, что и другие эффекты тиреоидных гормонов на локальном клеточном уровне могут регулироваться через влияние катехоламинов на активность дейодиназ. Не исключается также участие катехоламинов в поддержании определенной концентрации T_3 в плазме крови.

Понижение уровня тиреоидных гормонов в целом организме сказывается противоположным образом на эффектах симпатической нервной системы, чем при повышенном уровне этих гормонов. На уровне клеток и тканей ответные реакции на действие катехоламинов имеют меньшую интенсивность, но тонус центров симпатической нервной системы и ее центральное влияние на ткани усилены.

Снижение ответной реакции и чувствительности клеток и тканей к действию катехоламинов имеет различные механизмы. Часть из них обратны тем же механизмам, которые обсуждались для случая влияния больших количеств тиреоидных гормонов. Они включают: уменьшение числа и снижение аффинности β -адренорецепторов, увеличение числа α -адренорецепторов; усиление ингибирующего действия аденозина, которое по-видимому связано с увеличением числа субъединиц G_α - или G_β -белков; усиление фосфодиэстеразной активности; потерю способности цАМФ под действием T_3 оказывать аддитивное с T_3 влияние на генном уровне.

Особое место в механизмах изменения симпатических влияний занимают β_3 -адренорецепторы. Эти рецепторы взаимодействуют с аденилатциклазной системой через G-белки (G_s -субъединицу) и подобно β_1 и β_2 -адренорецепторам их много в бурой и мало в белой

жировой ткани. Содержание этих рецепторов и их мРНК возрастают в бурой жировой ткани при пониженном уровне тиреоидных гормонов, но быстро уменьшаются под влиянием T_3 .

В противоположность имеющим место при гипотиреозидизме уменьшению интенсивности и чувствительности ответных реакций клеток и тканей на воздействие катехоламинов, эфферентная симпатическая активность возрастает. И, поскольку при этом выведение с мочой норадреналина не изменяется, его концентрация в плазме крови возрастает. При этом скорость образования адреналина не изменяется.

Возрастание эфферентной симпатической активности при гипотиреозидизме является по своей сути компенсаторной реакцией, которая дополняет сниженный ответ периферических тканей на действие катехоламинов. Такое компенсаторное влияние симпатической эфферентной активности имеет особое значение для увеличения сердечного выброса, уменьшенного при понижении содержания T_3 , а также для увеличения теплообразования в условиях холода при понижении калоригенного воздействия катехоламинов при сниженной концентрации тиреоидных гормонов.

Однако, увеличение симпатической эфферентной активности при гипотиреозидизме является не единственной компенсаторной реакцией. Например, если число β_1 - и β_2 -адренорецепторов при 4°C в бурой жировой ткани при нормальной функции щитовидной железы уменьшается, то при гипотиреозидизме или отсутствии щитовидной железы число этих рецепторов при 30°C возвращается к норме. Кроме того, чувствительность адренорецепторов к действию катехоламинов при этом также изменяется.

Примеры изменений реакций организма, отражающие взаимодействие между симпатoadреналовой и тиреоидной системами рассмотрены далее также в разделах, описывающих влияние тиреоидных гормонов на функции различных органов и систем организма.

7.2 Взаимодействие между тиреоидными и глюкокортикоидными гормонами

Глюкокортикоиды могут оказывать влияние на многие процессы, связанные с функционированием щитовидной железы: секрецию ТТГ, образование и секрецию тироксина, превращение T_4 в T_3 , выведение почками йодида, образование и катаболизм белков, связывающих и транспортирующих тиреоидные гормоны в крови. В целом, глюкокортикоиды подавляют активность щитовидной железы. Так, кортизол уменьшает накопление железой радиоактивного йода, ускоряет его выведение из организма с мочой. Сывороточная концентрация T_4 под действием кортизола может понижаться, так как он подавляет образование ТСГл и транстиреина. Глюкокортикоиды ингибируют превращение в периферических тканях T_4 в T_3 и, например, сывороточная концентрация T_3 под действием дексаметазона может уменьшаться на 20—40% на фоне повышения концентрации rT_3 . Глюкокортикоиды, вводимые как в малых, так и в больших дозах снижают секреторный ответ ТТГ на введение ТРГ.

Глюкокортикоиды подавляют образование ТРГ в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса через непосредственное влияние на нейросекреторные клетки, синтезирующие ТРГ.

Ядерные рецепторы тиреоидных и глюкокортикоидных гормонов принадлежат к одному суперсемейству и характеризуются некоторым структурным подобием. Возможно поэтому, в отсутствие кортизола связывание T_3 ядерными рецепторами уменьшается наполовину вследствие уменьшения степени димеризации рецептора.

Глюкокортикоиды являются синергистами тиреоидных гормонов во влиянии на образование гормона роста путем увеличения экспрессии соответствующего гена. Но подобного синергизма в действии тиреоидных гормонов и глюкокортикоидов на тиротрофы или кортикотрофы гипофиза не обнаружено.

Таким образом, глюкокортикоиды, оказывая влияние на секрецию ТТГ, связывание тиреоидных гормонов в сыворотке, превращение T_4 и T_3 , при их хроническом приеме лишь незначительно уменьшают содержание как общих, так и свободных T_4 и T_3 . Большое снижение концентрации T_4 и T_3 предупреждается их собственным стимулирующим влиянием по каналу обратной связи на секрецию ТТГ и, кроме того, при длительном повышении в крови уровня глюкокортикоидов (например, при синдроме Иценко-Кушинга), подавление секреции ТТГ становится менее выраженным.

На практике не всегда обнаруживаются взаимовлияние этих гормонов друг на друга. Например, у пациентов, резистентных к действию кортизола и пациентов с повышенной чувствительностью к нему, концентрация ТТГ, тиреоидных гормонов в сыворотке и реактивность клеток тканей на действие этих гормонов остаются нормальными.

Практическое значение имеет тот факт, что при введении глюкокортикоидов в дозах, необходимых для заместительной гормональной терапии пациентам с сопутствующим первичным или вторичным гипотиреозом, могут появиться признаки синдрома Иценко-Кушинга. Их причиной является уменьшение скорости разрушения в печени кортизола при дефиците тиреоидных гормонов. Это состояние относительного гиперкортицизма может быть купировано назначением стероидных гормонов, нормализующих скорость разрушения не только кортизола, но и синтетических глюкокортикоидов.

7.3 Влияние на секреторную функцию гипофиза

Тиреоидные гормоны оказывают влияние на секрецию большинства гормонов гипофиза. Это влияние проявляется, главным образом, при состояниях гипо- и гипертиреоза.

Так, например, дети при тиреотоксикозе растут быстрее, чем их сверстники с нормальной функцией щитовидной железы. Ускоренный рост и созревание характерны для костной системы. Ускорение роста связано, по-видимому, с возможностью повышения уровня секреции гормона роста, при гипертиреозе, а замедление роста с понижением уровня секреции гормона роста при гипотиреозе. Одним из подтверждений роли этого гормона в ускорении роста детей при гипертиреозе являются данные о том, что уровень гормона роста в сыворотке у детей при тиреотоксикозе возрастает во время глубокого сна, а в ответ на вызванную введением инсулина гипогликемию уровень гормона повышается в меньшей степени, чем у здоровых. Содержание гормона понижается, когда дети лечатся пропилтиоурацилом. Пониженный уровень гормона роста в сыворотке при его усиленной секреции обусловлен, по-видимому, его ускоренным катаболизмом и выведением из организма.

Особенно заметна важная роль тиреоидных гормонов в продукции гормона роста, когда у детей наблюдается резкое замедление роста. После проведения заместительной терапии тироксином, рост вновь ускоряется, но эта терапия должна быть проведена до окончания пубертатного периода. Дефицит тиреоидных гормонов ведет к снижению секреции гипофизом гормона роста, а последнее - к понижению уровня инсулин-подобного фактора роста. Понижение уровня секреции гормона роста связано как с прямым влиянием тиреоидных гормонов на гипофизарные клетки-соматотрофы, так и их влиянием на секрецию гипоталамусом релизинг фактора гормона роста. Уровень секреции этого релизинг-фактора также возрастает после заместительной терапии тироксином.

Именно через регуляцию образования в печени и других тканях инсулин-подобного фактора и гормона роста осуществляется влияние на рост организма. Заместительная терапия тироксином сопровождается увеличением секреции гормона роста и двух-

четырёхкратным увеличением содержания инсулин-подобного фактора роста в сыворотке крови. Кроме того, тиреоидные гормоны повышают чувствительность хондроцитов к действию инсулин-подобного фактора роста и гормона роста.

Уровень тиреоидных гормонов существенно влияет на секрецию гипофизом пролактина. Его секреция усиливается при гипотиреозидизме и угнетается при тиреотоксикозе. Это имеет важное практическое значение. У женщин с тиреотоксикозом, после родов может иметь место гиполактация. У части больных гипотиреозидизмом может наоборот наблюдаться галакторея. Механизмы влияния тиреоидных гормонов на секрецию пролактина и лактацию остаются малоизученными.

Эстрогены ингибируют секрецию щитовидной железой гормонов у взрослых, что может объяснять улучшение состояния при введении эстрогенов при тиреотоксикозе. У молодых женщин несколько повышен ответ ТТГ на внутривенное введение или оральный прием ТРГ, особенно в преовуляторную фазу, чем у мужчин того же возраста. Во время беременности функция щитовидной железы у матери остается нормальной, но концентрации T_4 и T_3 увеличиваются в сыворотке на 50% и 70% в первом триместре. Причиной этого увеличения является двукратный прирост связывающей способности ТСГл, вызванный увеличением образования эстрогенов. Концентрация в сыворотке свободных T_4 и T_3 остается в нормальных пределах в течение почти всего срока беременности, достигая верхнего предела нормы в конце первого триместра, что вызвано слабым стимулирующим действием на щитовидную железу хорионического гонадотропина, концентрация которого в это время повышается. Концентрация ТТГ к концу первого триместра временно уменьшается до нижнего предела нормы.

Введение андрогенов не оказывает прямого влияния на функцию щитовидной железы, но такие андрогены как тестостерон, метилтестостерон и анаболические стероиды (нандролон, нортандролон), уменьшают содержание в сыворотке ТСГл и концентрацию общего T_4 и стимулируют синтез ТТГ.

7.4 Влияние на функции центральной и периферической нервной системы

Уже упоминалось о том, что тиреоидные гормоны являются принципиально важными для нормального развития центральной нервной системы (ЦНС). Если внутриутробное развитие плода проходит в условиях дефицита тиреоидных гормонов, то задерживается рост коры больших полушарий мозга и мозжечка, замедляется рост тел нейронов переднего мозга, нарушается рост аксонов, дендритов и их миелинизация практически во всех отделах мозга, наблюдается задержка дендритной арборизации клеток Пуркинью.

Вероятно, в основе этих многочисленных морфологических нарушений развития мозга может лежать либо дефицит регулирующего влияния тиреоидных гормонов на относительно большое число генов, либо нарушение регуляции нескольких ключевых генов, контролирующих экспрессию других генов в различных типах нервных клеток и областях мозга. В частности, установлено регулирующее влияние тиреоидных гормонов в процессе развития мозга на гены, контролирующие синтез белков цитоскелета актина и тубулина, образование синтазы простагландина D_2 , образование основного белка миелина и миелин-связывающего гликопротеина, а также некоторых рецепторов нейронов мозга. Особый интерес представляют данные о регулирующем влиянии тиреоидных гормонов на гены, контролирующие образование факторов роста - нейротрофинов, ответственных за развитие и дифференцировку нейронных популяций ЦНС. Обнаружено, что в процессе развития тиреоидные гормоны в различных областях мозга по-разному регулируют экспрессию генов, контролирующих образование нейротрофинов и их рецепторов. В частности, тироксин стимулирует экспрессию генов фактора роста нервов и нейротрофина-3 в мозжечке крыс в перинатальном периоде развития и в гиппокампе взрослых животных. Если у новорожденных крыс с нормальной функцией щитовидной железы наблюдается на первой неделе прогрессивное увеличение уровня мРНК актина и тубулина клеток мозга, то у гипотиреоидных животных имеет место значительное замедление прироста содержания мРНК этих белков. В течение второй и третьей недель развития гипотиреоидных животных, в отличие от быстрого восстановления уровня мРНК у контрольных животных, скорость снижения содержания мРНК актина и тубулина остается существенно сниженной, а период восстановления затянутым. Причиной этих изменений является нарушение при гипотиреозе процессов регуляции экспрессии генов, контролирующих синтез тубулина и актина, имеющих важное значение для развития мозга в критический период синаптогенеза.

Очевидно, что в основе нарушений морфологического развития мозга и, вероятно, нарушения его функций после окончания периода развития, лежат измененные биохимические процессы. В отсутствие

тиреоидных гормонов вес мозга у новорожденных понижен, размер нейронов коры уменьшен, снижены скорости синтеза и содержание РНК на единицу массы мозговой ткани, снижено содержание белка; ферментов, необходимых для синтеза ДНК, нейромедиаторов и их синаптических рецепторов, липидов миелина. При гипотиреозидизме замедляется синтез фосфолипидов, являющихся структурными компонентами миелина. После тиреоидэктомии у новорожденных крысят уменьшается в мозге и мозжечке на 50-60% содержание цереброзидов и сульфатидов и на 25% холестерина, однако в целом метаболические нарушения при постнатальном гипотиреозидизме более выражены в коре больших полушарий мозга, чем в мозжечке.

Развитие астроцитов в меньшей степени страдает при гипотиреозидизме, чем развитие нейронов мозга. В то же время, тиреоидные гормоны играют важную роль в дифференцировке олигодендроцитов, понижая жидкостность их плазматических мембран путем изменения содержания фосфолипидов, холестерина и белков.

В экспериментах на животных показано, что тиреоидные гормоны играют важную роль в регуляции экспрессии генов, контролирующей синтез различных изоформ G_{α} -гуаниннуклеотидтрифосфат связывающих белков, которые, как известно, участвуют в передаче сигнала от активированных гормонами или другими агонистами рецепторов клеточной поверхности нейрона к внутриклеточным эффекторным ферментам, модулирующим скорость протекания различных биохимических реакций или изменяющим проницаемость и перенос ионов через нейрональную мембрану. Зависимый от влияния тиреоидных гормонов синтез G-белков имеет важное значение в регуляции роста и дифференцировке нервных клеток. Его нарушение является одной из причин того, что при дефиците и, возможно, при избытке тиреоидных гормонов в раннем постнатальном периоде нарушается синхронизация программ нейрональной пролиферации, дифференцировки, миелинизации и адресного синаптогенеза.

У детей, родившихся с агенезией щитовидной железы или с ее пониженной функцией, имеют место нарушения в развитии синапсов и более поздние процессы миелинизации. Такие дети в последующем характеризуются задержкой развития психических функций. Однако, поскольку основные процессы развития структур и функций мозга интенсивно протекают после рождения, то своевременно (до 45-дневного возраста) и адекватно проведенная заместительная терапия тироксином обеспечивает нормальное дальнейшее развитие мозга и его функций.

В экспериментах на животных показана критическая роль в нормальном постнатальном развитии мозга именно тиреоидных гормонов. Так, если тиреоидэктомированным новорожденным животным вводили гормон роста, то у них наблюдали некоторые положительные сдвиги, что и после заместительной терапии T_3 . Введение гормона роста ускоряло восстановление массы тела, оказывало положительное влияние на обмен липидов в коре мозга, но

не оказывало существенного корригирующего влияния на обмен цереброзидов и сфингомиелина, играющих определяющую роль в процессах миелинизации. Введение гормона роста или инсулин-подобного фактора роста-1 (соматомедина С) гипотиреоидным животным не оказывало корригирующего влияния на восстановление процессов миелинизации.

Состояние гипертиреозидизма у новорожденных ведет к ускорению клеточного деления на раннем этапе постнатального развития, в частности, во внешнем зернистом слое клеток мозжечка. Но эти процессы клеточного деления завершаются преждевременно и это может вести к уменьшению общего числа нервных клеток. При гипотиреозидизме описан дефицит клеточных элементов в гиппокампе, но он является результатом уменьшения скорости их пролиферации в раннем постнатальном онтогенезе. Гипертиреозидизм сопровождается ускоренным образованием и накоплением миелина, но при этом процессы миелинизации не синхронизированы с развитием отростков нервных клеток и в итоге общая конечная масса миелина в мозге оказывается пониженной. При гипотиреозидизме общее количество миелина в мозге также понижено, но это, однако, является результатом задержки миелогенеза.

В случае продолжающегося, не корригированного гипотиреозидизма у новорожденных может развиваться состояние, названное кретинизмом. Если кретинизм развивается не как микседематозный, а как неврологический, то со стороны нарушений функций центральной нервной системы он характеризуется задержкой психического развития, поздней выработкой навыков сидения, стояния, ходьбы и др. Позднее могут развиваться летаргия, задержка роста и общего развития ребенка.

Тироксин, а не трийодтиронин, является главной формой гормонов щитовидной железы, поглощаемой мозгом и от его биодоступности зависит нормальное развитие ЦНС. T_4 дейодируется дейодиназой 5'-ДИ в нейронах мозга и превращается в T_3 , который затем связывается с β -формой ядерного рецептора (в ряде других тканей - с α -формой рецептора T_3). Комплекс T_3 -рецептор связывается с гормоночувствительными элементами (thyroid hormone responsive elements, TRE) генов-мишеней, влияя на их экспрессию.

Главными последующими эффектами действия тиреоидных гормонов в развивающемся мозге являются дифференцировка клеток, рост отростков, их миелинизация и синаптогенез. При гипотиреозидизме 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. При дефиците тиреоидных гормонов процессы миелинизации страдают в тех отделах мозга, в которых миелинизация осуществляется наиболее поздно. Поэтому наибольшие изменения миелинизации имеют место в коре головного мозга. При этом не отмечается нарушения транскрипционной активности гена, кодирующего синтез миелин-связывающего

гликопротеина. Полагают, что наиболее вероятной причиной нарушения включения данного гликопротеина в состав миелина, является уменьшение стабильности мРНК, участвующей в осуществлении наиболее ранних реакций образования миелина.

Миелин-связывающий гликопротеин является представителем большого семейства иммуноглобулинов, гомологичных по своим свойствам с молекулами клеточной адгезии. Таким образом, нормальный синтез этого гликопротеина, контролируемый тиреоидными гормонами, играет ключевую роль в миелинизации посредством обеспечения межклеточного взаимодействия между олигодендроцитами и между олигодендроцитами и поверхностью аксонов нервных клеток.

Тиреоидные гормоны участвуют также в регуляции активности генов, кодирующих синтез основного белка миелина на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. Очевидно, что очень важным аспектом действия гормонов на процессы развития мозга является своевременность этого воздействия, которое должно быть синхронизировано с периодом чувствительности специфических генов к этим гормонам. Действие тиреоидных гормонов носит синхронизирующий, комплексный характер 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 влияние на эффекты факторов роста, нейромедиаторные процессы, активность дейодиназ и другие неядерные события.

Пока не существует единого мнения о том, могут ли тиреоидные гормоны существенно изменять энергетический метаболизм мозга и потребление кислорода, но рядом исследователей показано, что мозговой кровотока, потребление глюкозы и кислорода взрослым мозгом отличается при гипо- и гипертиреозидизме. Потребление кислорода, глюкозы и мозговой кровотока возрастают при гипертиреозидизме и уменьшаются при гипотиреозидизме.

Тиреоидные гормоны проникают в мозг через гематоэнцефалический барьер и обнаруживаются в сером веществе различных отделов мозга. В состоянии гипотиреозидизма у людей замедляется скорость мыслительных процессов, понижается эмоциональный тонус, снижается память, возможности обучения. При гипертиреозидизме, наоборот, увеличивается скорость и амплитуда рефлекторных реакций, возбудимость, скорость мыслительных процессов, улучшается память и возможности обучения.

С уровнем тиреоидных гормонов коррелирует распределение Na^+ и K^+ внутри клетки и во внеклеточном пространстве. Повышение уровня T_4 или T_3 сопровождается повышением уровня Na^+ внутри клетки и выходом некоторой части ионов K^+ из клетки. Такое изменение в распределении Na^+ и K^+ ведет к понижению порога возбудимости

нервных клеток и, возможно, является одной из причин повышения общей возбудимости тканей мозга при гипертиреозе.

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

В опытах на животных установлено, что, несмотря на значительные колебания уровней тиреоидных гормонов в крови, концентрация T_4 и T_3 в мозге, образование в нем T_3 и скорость его оборота поддерживаются в достаточно узких пределах колебаний. Возможно, что одной из причин поддержания на относительно постоянном уровне содержания тиреоидных гормонов в тканях мозга, является выраженная зависимость активности 5'-ДII дейодиназы от содержания гормонов в сыворотке крови. Под действием этой дейодиназы из T_4 образуется более 50% T_3 .

Хорошо известные факты существования зависимости многих функций ЦНС у людей с гипо- или гипертиреозом, особенно, при тиреотоксикозе, дали основание предположить, что даже небольшие отклонения в содержании тиреоидных гормонов в мозге могут вызывать значительные изменения его функций. 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 ведет к функциональной недостаточности митохондриальных процессов в период антенатального развития мозга, что может являться молекулярной основой специфического действия этого гормона на развивающийся мозг.

При тиреотоксикозе понижается активность ферментов глутаматдегидрогеназы и пируватдегидрогеназы мозга. Другие ферменты не проявляют изменений своей активности под действием тиреоидных гормонов, а активность полимеразы ядра резко понижается после тиреоидэктомии. Тиреоидные гормоны оказывают влияние на интенсивность тканевого дыхания и тем самым - на величину энергообразования в клетках нервной ткани. Это влияние осуществляется через регуляцию при участии тиреоидных гормонов активности многих ферментов дыхательной цепи. При гипотиреозе понижается активность ферментов дегидрогеназ цикла Кребса, в том числе, сукцинатдегидрогеназы, НАДН⁺-зависимой дегидрогеназы, дегидрогеназ α -глицерофосфата и глюкозо-6-фосфата. Введение тироксина, напротив, активизирует эти ферментные системы.

Предполагается, что T_3 в развивающемся мозге регулирует процессы внутриклеточной передачи сигналов и экспрессию генов, детерминирующих синтез белков митохондрий.

В состоянии гипотиреозидизма понижается активность аспартат-аминотрансферазы, церебросид-сульфотрансферазы, галактозил-трансферазы, трансферазы аминокислотной кислоты, тиамин-пирофосфатазы и инозитолфосфатазы, замедляется включение аминокислот в белки мозга. Повышение уровня тиреоидных гормонов сопровождается у взрослых животных увеличением в коре мозга числа мест связывания агонистов β -адренорецепторов и понижения числа мест связывания гамма-аминокислотной кислоты. Изменяется уровень содержания серотонина и субстанции Р. Практический интерес представляет факт увеличения при тиреотоксикозе числа опиатных рецепторов в мозге и снижение соответственно этому порога болевой чувствительности.

Таким образом, очевидно, что тиреоидные гормоны могут непосредственно влиять на различные процессы не только развивающейся нервной системы, но и на нервные процессы у взрослых животных и человека. По-видимому, этим можно объяснить, что в мозге концентрация тиреоидных гормонов поддерживается в узких пределах колебаний.

Повышение уровня тиреоидных гормонов при тиреотоксикозе может приводить к развитию нейропсихических нарушений, выражающихся в повышенной нервозности, возбудимости, дефиците внимания, памяти. С этим могут быть связаны развитие депрессивных состояний, тревожности, маний и гипоманий. Осложнениями тиреотоксикоза (при его более тяжелом течении) могут быть хорея, делирий, ступор, кома и судороги. Нередко такие пациенты первично обращаются к психиатру и только затем у них диагностируется тиреотоксикоз. При нормализации функции щитовидной железы улучшается психический статус этих пациентов. Улучшение состояния таких больных под влиянием дезметилимирамина - селективного ингибитора пресинаптического захвата норадреналина также, по-видимому, связано с понижением поступления в мозг обоих T_3 и T_4 тиреоидных гормонов.

Начальные изменения в психике и поведении человека при первичном гипотиреозидизме не являются специфическими для этого заболевания. Они проявляются в понижении способности концентрации внимания, запоминания, затруднении с выполнением арифметических действий и в понимании сложных вопросов, замедлении процессов мышления. Снижаются возможности выполнения различных повседневных действий. Пациенты становятся менее интересующимися другими и окружающим, теряют способности к обучению и решению новых задач. Замедляется речь, часты персеверации, замедляются моторные функции. Нарушаются процессы восприятия, что в последующем может приводить к появлению визуальных и других форм галлюцинаций. При тяжелых формах гипотиреозидизма могут развиваться сонливость, летаргия, ступор и

коматозное состояние. Среди различных психических нарушений (психозов, злобности, галлюцинаций и других) преобладают депрессивные состояния. При электроэнцефалографическом исследовании этих пациентов обнаруживается снижение амплитуды волн θ - и δ -ритмов. Укорочены третья и четвертая стадии сна.

Около 10% пациентов, поступающих на прием по поводу депрессий, имеют субклинические формы гипотиреозидизма. Среди показателей, характеризующих у них функцию щитовидной железы, наиболее часто обнаруживается небольшое повышение в сыворотке крови уровня общего T_4 . У каждого четвертого пациента обнаруживаются повышение уровня ТТГ и усиление ответа ТТГ на введение ТРГ, даже если концентрация T_4 находится в пределах нормы. Применение T_3 в качестве лечебного средства совместно с трициклическими антидепрессантами ускоряет выздоровление части пациентов. У пациентов, у которых монотерапия антидепрессантами неэффективна, дополнительное применение T_3 позволяет достичь улучшения их состояния.

У больных депрессивными заболеваниями (преимущественно женщин) с частыми циклическими формами их течения гипотиреозидизм обнаруживается в 25-50% случаев. Введение в терапию этих больных дополнительно к препаратам лития T_4 часто оказывается весьма эффективным. Карбонат лития и трициклические антидепрессанты изменяют метаболизм тиреоидных гормонов в мозге. Литий ингибирует активность 5'-ДII дейодиназы.

Механизмы влияния дефицита гормонов при гипотиреозидизме на функции взрослого мозга остаются не совсем ясными. Возможно, что ухудшение когнитивных и поведенческих функций является следствием гипометаболизма, характерного для гипотиреозидизма. Действительно, при гипотиреозидизме у взрослых мозговой кровотоки может уменьшаться на величину до 38% ниже нормы, а потребление кислорода и глюкозы - до 27%. Возрастает до 2-х раз сопротивление кровотоку в сосудах мозга.

Как уже упоминалось, от уровня T_3 в мозге зависит активность многих ферментных систем. Ядерные рецепторы T_3 в высоких концентрациях представлены в нейронах амигдалы и гиппокампа, коре головного мозга и в низких концентрациях в стволе мозга и мозжечке.

В экспериментах на животных установлено, что и в мозге взрослых организмов состояние ядерных рецепторов T_3 и дейодиназная активность фермента 5'-ДII зависят от уровня тиреоидных гормонов. Содержание различных субфракций внутриклеточных G-белков различается при гипо- и гипертиреозидизме, а активность протеинкиназ А и С по-разному регулируется при гипотиреозидизме в различных отделах мозга. В мозге таких животных имеет место изменение активности лизосомальных кислых фосфатаз и арилсульфатазы А, метаболизма ряда ферментных нейромедиаторных и рецепторных систем, например, обмена глутамата. Тиреоидные гормоны играют определяющую роль в регуляции синтеза многих белков и

гликопротеинов мозга, регулируют поглощение нейронами и астроцитами аминокислот и 2-дезоксиглюкозы.

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 йодсодержащих гормонов в мозге может быть одной из причин, обуславливающих возникновение когнитивных, двигательных и психических и поведенческих расстройств.

Около 50% трийодтиронина образуется в нейронах из T_4 под действием 5'-ДИ дейодиназы. Активность этого фермента возрастает при гипертиреозидизме. 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 ведет в мозге к большим, чем в любом другом органе, изменениям его метаболизма и функций.

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. T_4 угнетает активность дофамин β -гидроксилазы и, например, после введения в течение 10 дней T_4 синтез норадреналина уменьшается в сердце на 30%, тогда как в мозге на 15%. 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. Проведение после тиреоидэктомии заместительной терапии возвращает лиганд-связывающие свойства этих рецепторов к исходному уровню. Отмечаемое понижение чувствительности некоторых типов нейронов к норадреналину при гипотиреозидизме возвращается к исходному после введения экспериментальным животным T_3 .

Возможно, что T_3 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 колебания уровня тиреоидных гормонов в мозге, когда уровень их в крови колеблется в широких пределах. Мозг регулирует свой уровень тиреоидных гормонов отличающимся от других тканей образом. Если содержание тиреоидных гормонов в периферических тканях зависит от уровня T_3 в плазме крови, то содержание этих гормонов в мозге зависит от уровня T_4 в плазме крови. Из клинической практики известно, что назначение антидепрессантов ведет к понижению уровня T_4 в плазме крови и это 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. Поэтому введение T_3 , понижая уровень T_4 в крови, приведет к его понижению и в мозге. Этим и может объясняться один из механизмов его антидепрессивного действия.

Не только эндогенный, но и вводимый экзогенно T_3 может оказывать эффект на норадренергическую и, возможно, на серотонинергическую системы, которые имеют отношение к развитию депрессивных состояний. T_3 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 гипотиреозидизма, как средство заместительной гормональной терапии.

В состояниях гипотиреозидизма нарушаются функции не только центральной, но и периферической нервной системы. Они выражаются снижением скорости проведения нервного возбуждения, развитием полинейропатий, парестезии, потерей чувствительности и болевым синдромом. Среди наиболее часто подвергающихся воздействию нервных стволов отмечаются срединный нерв кисти (карпальный туннельный синдром), лицевой, локтевой, заднеберцовый и другие периферические нервы.

Частота обнаруживаемых полинейропатий у пациентов с первичным гипотиреозидизмом достигает 33%. При исследовании биоптатов нервов в случаях полинейропатий обнаруживается дегенерация аксонов.

Проведение заместительной гормональной терапии ведет к медленному исчезновению симптомов полинейропатий.

Гипотиреозидизм у пожилых людей может сопровождаться появлением мозжечковой атаксии, при которой человек не может ходить или стоять без посторонней помощи. Атаксия проявляется тремором, дисметрией, общей дискоординацией движений. Речь становится дизартричной. Мозжечковая атаксия при гипотиреозидизме может также являться результатом атрофии нервной ткани.

7.5 Влияние на нервно-мышечную систему

Продолжительное повышение уровня тиреоидных гормонов при тиреотоксикозе сопровождается развитием общей мышечной слабости и атрофии мышц. Кроме того, могут иметь место периферические параличи и, в частности, локальный паралич мышц глазного яблока. Нарушение функции щитовидной железы может иметь патогенетическое значение в механизмах развития миастении беременных (*myasthenia gravis*).

У более чем 50% пациентов с тиреотоксикозом наблюдаются такие явления как понижение силы мышечных сокращений, легко возникающее чувство усталости на фоне различной степени атрофии мышц. Эти симптомы нередко пытаются объяснить общей потерей веса и развитием астении. Однако, на фоне общей мышечной слабости у

части пациентов может развиваться слабость прежде всего мышц ног, а у других — слабость мышц плечевого пояса. Больше страдают не дистальные, а проксимальные группы мышц конечностей. Редко страдают мышцы лица, глотки, гортани, языка. В редких случаях наблюдается нарушение функции дыхательной мускулатуры, причем сила, развиваемая дыхательными мышцами, обратно пропорциональна уровням T_3 и T_4 в крови.

Мышечная слабость обычно пропорциональна тяжести и продолжительности тиреотоксикоза, но при этом никогда не приобретает характера общего паралича.

В противоположность другим видам миопатий, при тиреотоксической миопатии сохраняются живые сухожильные рефлексы, а фаза релаксации мышц укорочена. Однако, это не является характерным для всех пациентов.

Основой развития мышечной слабости при тиреотоксикозе являются изменения метаболизма в мышцах. Так, интенсивность окислительных процессов в мышечных клетках понижается на 21%, а активность ферментов гликолиза — на 37%. Увеличивается скорость катаболизма белков, что ведет к уменьшению мышечной массы и площади поперечного сечения мышц.

При выполнении физической работы, когда сердечный выброс увеличивается, артериовенозная разница содержания кислорода в крови, притекающей и оттекающей от мышц уменьшается, что свидетельствует о понижении, а не увеличении, как это имеет место при физической нагрузке у здоровых, коэффициента утилизации кислорода. При этом до 25% возрастает концентрация молочной кислоты в плазме крови.

Тиреоидные гормоны ускоряют энергообмен в мышцах, оказывая сильное воздействие на окислительную активность митохондрий, синтез и катаболизм белков. Об этом свидетельствует низкий уровень экскреции креатинина с мочой и высокое соотношение 3-метилгистидин/креатинин. При исследовании биоптатов мышц при выраженном тиреотоксикозе обнаружено понижение на 30-40% доли красных мышечных волокон, повышение на 23% плотности кровеносных капилляров, понижение на 33% содержания гликогена и повышение на 32% гексокиназной активности. Имеют место нарушение нормальной структуры мышечных волокон, увеличение толщины и деструкция базальной мембраны капилляров мышц.

Возрастает интенсивность поглощения глюкозы мышцами и ее аэробный и анаэробный катаболизм, усиливается скорость окисления липидов.

Усиление общего метаболизма и катаболизма белка в мышцах является результатом аддитивного воздействия на него как повышенного уровня тиреоидных гормонов, так и адренергической активности. Такое воздействие способствует более ускоренному уменьшению общей мышечной массы и потере массы тела.

При потере общей массы мышечных белков, возрастают число Na^+/K^+ -переносчиков плазматической мембраны и количество митохондрий. Тиреоидные гормоны оказывают непосредственное, независимое от нервной системы, воздействие на строение и свойства белков миофибрилл, изменяя в мышце соотношение быстрых и медленных мышечных волокон в сторону превалирования первых.

При электромиографическом исследовании обнаружено уменьшение продолжительности потенциалов действия и увеличение пропорции полифазных потенциалов преимущественно в проксимальных группах мышц (у 93% пациентов) и в дистальных мышцах (у 43%) у пациентов, страдающих тиреотоксикозом.

Методами миографии у них обнаруживаются не только ослабление силы сокращений, но и потеря способности мышц суммировать отдельные сокращения в ответ на более частые электрические стимулы.

У большинства пациентов при тиреотоксикозе обнаруживается укорочение времени продолжительности полурелаксации ахиллова рефлекса. Оно составляло 230 мс по сравнению с 322 мс у контрольной группы лиц того же возраста. Однако этот показатель плохо коррелирует с биохимическими показателями состояния функции щитовидной железы.

В отличие от макроскопических атрофических изменений мышечной системы при гипертиреозидизме, при гипотиреозидизме объем мышц увеличен, но их сократимость замедлена. Мышцы при пальпации ощущаются твердыми, удлинены, хорошо развиты, как у атлетов. Движения при этом затруднены, в особенности их начало. Сухожильные рефлексы удлинены. Явления мышечной слабости могут наблюдаться у 70% пациентов с первичным гипотиреозидизмом. Гистологические исследования биоптатов этих мышц обнаруживают изменения структуры мышечных волокон, характеризующиеся накоплением в них митохондрий, но при этом в большей части миоцитов волокон не обнаруживаются признаков окислительной активности. Мышечные волокна могут атрофироваться или гипертрофироваться, в них накапливаются гликоген и другие полисахариды. На электромиограмме обнаруживаются полифазные потенциалы действия, гипервозбудимость, повторные потенциалы после рефлекторного ответа и низковольтные, короткой длительности потенциалы моторных единиц.

Среди изменений биохимических показателей обращает на себя внимание значительное увеличение креатининкиназной активности, которая коррелирует с тяжестью гипотиреозидизма. Проведение заместительной терапии тироксином быстро возвращает этот показатель к норме.

7.6 Влияние на сердечно-сосудистую систему

Тиреоидные гормоны влияют на состояние всех компонентов сердечно-сосудистой системы и кровь и, таким образом, на гемодинамику. Повышение их уровня вызывает расслабление гладкомышечных элементов сосудистой стенки и уменьшение величины периферического сопротивления. Усиливая синтез структурных элементов миозина и повышая чувствительность адренергических рецепторов к действию катехоламинов, тиреоидные гормоны усиливают их положительное ино- и хронотропное действие на миокард. При повышенном уровне гормонов увеличивается сердечный выброс, систолическое давление крови, частота сердечных сокращений, сократимость миокарда. Тиреоидные гормоны способствуют увеличению объема циркулирующей крови, оказывая влияние на реабсорбцию натрия в почках и на содержание альбумина в межклеточной жидкости.

Очевидно, что столь многообразные эффекты тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему и кровь не могут быть обусловлены каким-либо одним механизмом их действия. Тиреоидные гормоны оказывают эти эффекты через их действие на уровне ядра клетки, митохондрий, плазматической мембраны, а также вступая во взаимодействие с симпатoadреналовой системой и рядом других гормонов. Действие тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему ведет к изменению гемодинамики как в системных, так и в органных сосудах.

Таким образом, тиреоидные гормоны не только способны непосредственно усиливать метаболизм на уровне клеток, тканей и целостного организма, но они же, для обеспечения возросших метаболических потребностей способны изменять гемодинамическую, дыхательную, дренажную и другие функции сердечно-сосудистой системы и крови, приспособлявая их к метаболическим потребностям организма.

Изменения гемодинамики, вызванные действием тиреоидных гормонов, возникают в результате ответных реакций гладкомышечных клеток сосудов, кардиомиоцитов и других эффекторов сердечно-сосудистой системы. Одной из наиболее ранних ответных реакций на введение тиреоидных гормонов человека и животных является уменьшение величины периферического сопротивления сосудов кровотоку. Эти гормоны, действуя непосредственно на гладкомышечные клетки, вызывают расширение сосудов гладкомышечного типа. Добавление T_3 в культуру гладкомышечных клеток, не изменяет в них активность процессов фосфорилирования, что характерно для механизмов релаксирующего действия β -адреноблокаторов и ряда других сосудорасширяющих веществ. На этом основании предполагают, что механизм сосудорасширяющего действия тиреоидных гормонов отличается от механизма действия β -

адреноблокаторов. Однако, в опытах на экспериментальных животных показано, что вызванное введением T_3 расширение периферических сосудов частично ослабляется после введения этим животным β -адреноблокаторов. Вызванное действием тиреоидных гормонов усиление кровотока через кожу и мышцы ослабляется и под действием атропина.

Их сосудорасширяющее действие может быть также результатом ответной реакции эндотелиальных клеток сосудов, выделяющих вещества, например, оксид азота, обладающие релаксирующим влиянием на гладкомышечные клетки сосудов.

T_3 влияет на выход Ca^{++} из саркоплазматического ретикулаума в саркоплазму гладкомышечных клеток и, возможно, ингибирует взаимодействие комплекса Ca^{++} -кальмодулин с ферментом киназой легкой цепи миозина. Это взаимодействие необходимо для активации киназной активности и фосфорилирования миозина, без чего невозможно осуществление сокращения гладкомышечной клетки.

Расширение периферических сосудов после введения тиреоидных гормонов или при гипертиреозидизме может быть также результатом накопления в тканях продуктов метаболизма, активированного гормонами. Сосудорасширяющее влияние молочной кислоты, CO_2 , H^+ , аденозина, K^+ хорошо известно.

Величина периферического сопротивления после введения людям T_3 в дозе 10-50 мкг приводит к уменьшению на 50-70% величины общего периферического сопротивления. В результате расширения органических сосудов возрастает кровоток в коже, мышцах, почках и сердце, что способствует удовлетворению их возросших метаболических потребностей.

Как известно, уменьшение величины периферического сопротивления кровотоку ведет к падению диастолического давления крови и запуску рефлекторных механизмов его стабилизации. Поэтому вслед за наиболее ранней ответной реакцией на действие тиреоидных гормонов - расширением периферических сосудов, и как следствие падением давления крови рефлекторно усиливаются хроно- и инотропные эффекты: возрастает частота сердечных сокращений, систолический объем и фракция выброса. То, что эти реакции сердца имеют рефлекторную природу, подтверждается тем, что если после введения T_3 , предотвратить расширение периферических сосудов введением агонистов α -адренергических рецепторов (например, норадреналина) или антагонистов β -адренергических рецепторов (например, пропранолола), то хроно- и инотропные эффекты ослабляются или предупреждаются.

Срочные рефлекторные изменения сердечной деятельности реализуются через воздействие на кардиальные механизмы медиаторов и гормонов симпатoadреналовой системы, повышающих частоту и силу сердечных сокращений, а также активирующих метаболизм в сердечной мышце, как энергетическую основу усиления сердечной деятельности. Катехоламины, в дополнение к усилению

кровотока, вызываемому действием T_3 , также способствуют расширению коронарных сосудов сердца.

Однако, даже при однократном введении тиреоидных гормонов их метаболическое действие продолжается на протяжении многих часов и очевидно, что одни срочные рефлекторные механизмы не могут обеспечить более длительное приспособление сердечно-сосудистой системы к изменившимся потребностям метаболизма. Это тем более необходимо учитывать при оценке механизмов, приспособляющих деятельность сердечно-сосудистой системы в условиях длительно существующего повышенного уровня тиреоидных гормонов, например, при гипертиреозидизме или тиреотоксикозе.

В этих условиях тиреоидные гормоны через ряд механизмов усиливают влияние симпатoadреналовой системы на сердце и сосуды. Это достигается за счет увеличения числа β -адренергических рецепторов в сердечной мышце, увеличения аффинности этих рецепторов к катехоламинам и увеличения скорости оборота норадреналина в синапсах. Тиреоидные гормоны усиливают эффекты катехоламинов и через внутриклеточные пути передачи сигналов посредством увеличения содержания гуаниннуклеотид-связывающих G-белков, которые обеспечивают взаимодействие адренорецепторов с аденилатциклазой. Многие симптомы изменения функций сердечно-сосудистой системы, обнаруживаемые при гипертиреозидизме и тиреотоксикозе идентичны симптомам, возникающим при повышении активности симпатoadреналовой системы (например, при феохромоцитоме).

Тиреоидные гормоны могут оказывать свое влияние и независимо от катехоламинов, используя общие пути внутриклеточной передачи сигналов. Уже отмечалось, что химические структуры тиреоидных гормонов и катехоламинов имеют определенное сходство, а их рецепторы относятся к одному и тому же суперсемейству. Кроме того не исключается, что T_3 может освобождаться в нервных синапсах и в качестве нейротрансмиттера выполнять функции симпатомиметика.

Усиление сократимости сердечной мышцы может быть обеспечено сочетанным влиянием на различные последовательные процессы мышечного сокращения. Среди них улучшение электромеханического сопряжения, предполагающего увеличение содержания кальция в саркоплазме мышечных волокон, активация АТФазной активности миозина, образование и гидролиз АТФ. Скорость и сила укорочения сократительных волокон миокарда во время систолы коррелируют с АТФазной активностью молекул миозина, которая в свою очередь активируется ионами Ca^{++} . Выход Ca^{++} в саркоплазму из цистерн саркоплазматического ретикулума осуществляется пассивно и обеспечивается изменением заряда на мембране, а возрастание уровня Ca^{++} в саркоплазматическом ретикулуме обеспечивается Ca^{++} -АТФазой.

Известны три изоформы молекул миозина сердечной мышцы: альфа/альфа, альфа/бета, бета/бета. Они различаются уровнем АТФ-

азной ферментативной активности тяжелой цепи миозина. Альфа-изоформа тяжелой цепи молекулы миозина обладает более высоким уровнем кальций- и актин-активируемой АТФазной активности и более высокой скоростью укорочения мышечных волокон, чем бета-изоформа. Синтез каждой из этих изоформ миозина кодируется различными генами, экспрессия которых контролируется различными эпигеномными гуморальными факторами, в том числе тиреоидными гормонами. Тиреоидные гормоны усиливают экспрессию гена альфа-изоформы миозина, влияя на нее как на транскрипционном так и на посттранскрипционном этапах.

Эти генетические механизмы вызывают у экспериментальных животных при гипертиреозидизме увеличение пропорции альфа-изоформ тяжелых цепей миозина, обеспечивая за счет повышения АТФазной активности миозина таких инотропных влияний на функцию миокарда желудочков, как увеличение скорости и силы его сокращения. При гипотиреозидизме возрастает пропорция бета-изоформы тяжелых цепей миозина, понижается АТФазная активность миозина и, соответственно, ослабляется сила и скорость сокращения миокарда желудочков. У взрослых пока не установлено экспрессии генов, контролирующих тяжелую цепь миозина миокарда предсердий.

Описанный внутриклеточный механизм действия тиреоидных гормонов имеет важное значение в их влиянии на сердечную деятельность у многих животных, но, по-видимому, он не столь существенен у человека. При тиреотоксикозе, как и при нормальной функции щитовидной железы, в миокарде человека содержится главным образом бета-изоформа тяжелой цепи миозина, обладающая низкой АТФазной активностью. Однако, получены данные о том, что T_3 у человека оказывает прямой и непрямой эффекты на белки миокарда желудочков. Прием T_4 , подавляющий секрецию ТТГ, ведет к увеличению массы и повышению сократимости левого желудочка. Проведение заместительной гормональной терапии при гипотиреозидизме, когда содержание мРНК альфа-изоформы тяжелой цепи миозина было пониженным, приводило к повышению ее уровня в 11 раз и сопровождалось улучшением насосной функции сердца. Прием пациентами, страдающими дилатирующей кардиомиопатией, T_4 в суточной дозе 100 мкг в течение 7 дней сопровождался увеличением фракции выброса, улучшением сократимости миокарда и понижением системного сопротивления сосудов. При этом улучшалась переносимость пациентами физической нагрузки. Тироксин, принимавшийся в таких дозах, не повышал потребление кислорода и не изменял уровень содержания ТТГ в сыворотке крови.

Тиреоидные гормоны, связываясь с ядерными α - и β -рецепторами миоцитов, активируют ген, кодирующий синтез специфических для скелетных и сердечной мышцы медленной и быстрой форм белка Ca^{++} -АТФазы в саркоплазматическом ретикулуме. Этот белок обеспечивает возврат Ca^{++} из саркоплазмы мышц в саркоплазматический ретикулум.

Пока не известны различия в роли α - и β - форм рецепторов тиреоидных гормонов миоцитов сердца, но установлено, что T_3 может влиять на их соотношение в ядре и тем самым на чувствительность ядерных механизмов к действию тиреоидных гормонов.

В то же время гормоны T_4 и T_3 усиливают экспрессию гена, регулирующего синтез белка фосфоламбана, который в свою очередь является регулятором скорости возврата кальция в саркоплазматический ретикулум кардиомиоцита.

Поскольку скорость выхода Ca^{++} в саркоплазму и его возврата регулирует скорость сокращения и расслабления миокарда, то влияя на синтез Ca^{++} -АТФазы и фосфоламбана, тиреоидные гормоны могут через этот механизм увеличивать скорость и силу систолы и укорачивать диастолу у людей при гипертиреозидизме и тиреотоксикозе. В скелетных мышцах таким же образом изменяется время релаксации при сухожильных рефлекссах.

Влияние тиреоидных гормонов на сердечную деятельность оказывается также через геномные механизмы регуляции синтеза Na^+/K^+ -АТФазы, предсердного натрийуретического гормона, альфа-актина, фермента малатдегидрогеназы. Дополнительное влияние осуществляется за счет внеядерных эффектов гормонов щитовидной железы на свойства плазматических мембран, мембран саркоплазматического ретикулума и митохондрий. Изменяя проницаемость плазматических мембран пейсмейкерных клеток для глюкозы, натрия и кальция, тиреоидные гормоны увеличивают активность водителя ритма 1-го порядка. Гормоны повышают проницаемость мембран саркоплазматического ретикулума для Ca^{++} , обеспечивая большую скорость его выхода в саркоплазму. Тиреоидные гормоны увеличивают в митохондриях активность ферментов окислительного фосфорилирования, способствуя тем самым синтезу большего количества АТФ.

У более чем 90% больных тиреотоксикозом частота сердечных сокращений в состоянии покоя может достигать до 120 ударов в минуту. Возникающие при этом изменения гемодинамики в виде возрастания ударного объема, фракции выброса, минутного объема кровотока и понижения сопротивления легочных и периферических сосудов кровотоку, аналогичны, по своей сути, изменениям гемодинамики, имеющим место при физической нагрузке, но изменения при гипертиреозидизме и тиреотоксикозе имеют приспособительный характер к состоянию взрослого в покое общего уровня метаболических процессов организма. Более высоким уровнем основного обмена можно объяснить сохраняющиеся в состоянии покоя более высокие показатели сердечной деятельности, увеличение содержания в сыворотке крови эритропоэтина и, как результат, увеличение гематокрита, увеличение коэффициента утилизации кислорода периферическими тканями, увеличение, под действием натрий-уретического пептида и других факторов, почечной реабсорбции натрия и, как следствие, увеличение на 25% общего объема крови.

У людей при гипертиреозидизме и тиреотоксикозе обнаруживаются характерные для этих состояний симптомы, а наиболее частым из них является сердцебиение. При этом могут иметь место не только тахикардия в покое (более 90 ударов в минуту) и во время сна, но и нарушение сердечного ритма. Выполнение физической нагрузки часто сопровождается развитием слабости и одышкой.

При оценке причин развития общей слабости и одышки в условиях выполнения физической нагрузки необходимо учитывать, что тиреоидные гормоны усиливают сократительные и насосные свойства миокарда. Но работа, выполняемая сердцем у людей при тиреотоксикозе, близка к максимальной уже в состоянии покоя и поэтому не может существенно возрастать при предъявлении физической нагрузки и развитии стресса.

В механизмах происхождения слабости и одышки при физической нагрузке имеют значение не только остающиеся небольшие функциональные резервы сердца, но и понижение функций скелетной и дыхательной мускулатуры. При более тяжелых и длительно протекающих формах тиреотоксикоза могут возникать эпизоды фибрилляции миокарда предсердий, что ведет к дальнейшему ухудшению насосной функции сердца, появлению периферических отеков, одышке. В результате несоответствия между повышенной потребностью миокарда в кислороде и недостаточностью его доставки через коронарные сосуды, у части пациентов имеют место загрудинные боли. Эти боли, как и другие явления сердечной недостаточности, частично или полностью купируются после лечения тиреотоксикоза. В случаях наличия длительной и тяжелой формы тиреотоксикоза у лиц пожилого и старческого возраста может развиться сердечная недостаточность.

Для сосудистого компонента гемодинамики при тиреотоксикозе часто характерны повышенное систолическое и пониженное диастолическое давление крови, увеличение пульсового давления. Среднее давление может оставаться при этом нормальным.

При электрокардиографическом исследовании у большинства пациентов в покое регистрируется синусовая тахикардия, а у части - аритмия. У 10-15% пациентов старческого возраста в результате увеличения скорости проведения возбуждения через атрио-вентрикулярный узел может развиваться фибрилляция предсердий, что составляет около 5% случаев фибрилляций, вызываемых другими причинами. Часто выявляемое укорочение интервала P-Q не является специфическим для тиреотоксикоза.

Исследование механической функции миокарда левого желудочка показывает, что на начальных стадиях тиреотоксикоза все ее показатели усилены, но выполнение миокардом постоянно увеличенной работы постепенно ведет к развитию его гипертрофии.

Понижение уровня тиреоидных гормонов в крови при гипотиреозидизме сопровождается, как уже обсуждалось, общим понижением интенсивности метаболических процессов, понижением

величины основного обмена. В этих условиях периферическим тканям не требуются дополнительные, как это наблюдалось в состоянии гипертиреозидизма, количества крови, кислорода, питательных веществ.

При гипотиреозидизме тонус периферических артериальных сосудов возрастает, величина периферического сопротивления кровотоку возрастает на 50-60%, но показатели насосной функции сердца понижаются на 30-50%. Уменьшаются сократительная способность миокарда, ударный объем, частота сердечных сокращений, удлиняется время диастолической релаксации миокарда, ухудшается его растяжимость. Как следствие, нарушается скорость заполнения кровью желудочков сердца.

Механизмы, лежащие в основе этих изменений до конца не ясны. Возможно, что при понижении уровня T_3 , в эндотелии сосудов не образуется достаточного для их расслабления количества факторов релаксации. Кроме того при сниженном уровне тканевого метаболизма уменьшается эффективность сосудорасширяющего действия метаболитов (H^+ , аденозина, K^+ , CO_2 , молочной кислоты), образующихся в меньших количествах.

Исследования содержания в миокарде различных изоформ миозина у людей не выявило существенного значения альфа- или бета-изоформ тяжелых цепей миозина в механизмах изменения насосной функции сердца при пониженном уровне тиреоидных гормонов. Более существенным в механизмах снижения насосной функции сердца при гипотиреозидизме является снижение содержания и активности в миокарде Ca^{++} -АТФазы, фосфоламбана, Na^+/K^+ -АТФазы. Уже упоминалось, что транскрипция генов, кодирующих синтез этих белков, регулируется гормонами щитовидной железы через их взаимодействие с ядерными рецепторами. В снижении частоты сокращений сердца, ухудшении механических функций миокарда может играть роль уменьшение в миоцитах числа β -адренорецепторов и их чувствительности, уменьшение потребления миокардом кислорода и уменьшение скорости образования АТФ в митохондриях.

Несмотря на повышение тонуса и сопротивления кровотоку в периферических сосудах, среднее давление крови при гипотиреозидизме не изменяется, систолическое давление в результате понижения насосной функции сердца может быть сниженным, а диастолическое - повышенным и как результат - пульсовое давление понижается. В изменениях гемодинамики определенную роль играет перераспределение жидкости между кровью и тканями. Оно обусловлено повышением проницаемости капилляров для альбумина, некоторым падением онкотического давления и выходом воды из сосудов во внесосудистые пространства. Объем крови по этой причине несколько уменьшается, хотя общее содержание воды в организме может возрастать.

На ногах, в области копчика, в плевральном, перикардиальном, перитонеальном пространствах, в желудочках мозга и других областях тела могут накапливаться жидкость и развиваться отеки. В отечной

жидкости повышены вязкость и содержание белка и холестерина. Наличие выпота в перикарде может при длительном гипотиреозе обнаруживаться у 30-50% больных.

Сократимость миокарда при гипотиреозе понижена, вероятно, в результате постоянно действующей на сердце дополнительной нагрузки по преодолению повышенного общего периферического сопротивления сосудов. Однако миокард сохраняет резервные возможности увеличения сократимости и в условиях, когда, например, при физической нагрузке периферическое сопротивление кровотоку уменьшается. Прирост частоты сокращений сердца, увеличение сердечного индекса и ударного объема могут составлять 85-90% от величин прироста этих показателей у людей с нормальной функцией щитовидной железы.

Наиболее частыми симптомами при обследовании людей с гипотиреозом, кроме хорошо известных микседемы и умеренной брадикардии, являются: уменьшение пульсового давления, глухость сердечных тонов. На ЭКГ могут регистрироваться низкой амплитуды зубцы и неспецифические изменения интервала ST как отражение возможных при гипотиреозе ишемических явлений в миокарде и (или) выпота жидкости в перикард сердца. Одним из наиболее характерных для гипотиреоза признаков при исследовании структуры сердечного цикла, является удлинение продолжительности фазы изоволюмического расслабления. Полагают, что продолжительность фазы диастолического расслабления является в структуре сердечного цикла наиболее чувствительной к действию тиреоидных гормонов. В 20-40% случаев имеет место повышение диастолического давления более 90 мм рт. ст., несколько снижены величины гематокрита и содержания гемоглобина, повышено содержание как общего холестерина, так и его содержание в липопротеинах низкой и очень низкой плотности. Гипотиреоз, как причина гипертоний, составляет 3-5% среди других причин этой патологии. У 30% пациентов повышен в сыворотке уровень креатинкиназы, причиной чего могут являться некротические процессы в скелетных мышцах, а в ряде случаев и в миокарде. В этих случаях нередко является обнаружение в сыворотке крови и в моче миоглобина и повышения активности альдолазы.

Увеличение содержания холестерина в сочетании с гипертонией и с ишемическими явлениями в миокарде могут обуславливать наличие у части людей, страдающих гипотиреозом, загрудинных болей. Наиболее характерные влияния тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему суммированы и приведены в табл. 7.1.

Таблица 7.1 Влияние тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему.

Показатель	гипер- тиреозидизм (тирео- токсикоз)	гипо- тиреозидизм	Примечания
Изоформы тяжелой цепи миозина			Влияние характерно для мелких животных
альфа	+		"Быстрый" миозин
бета		+	"Медленный" миозин
Ca ⁺⁺ -АТФаза саркоплазматического ретикулула миокарда	+		Регулирует скорость диастолы
Фосфоламбан	+	—	Регулирует скорость диастолы
Na ⁺ , K ⁺ -АТФаза	+		Регулирует активный транспорт Na ⁺ и K ⁺
бета-адренорецептор	+		Регулирует деятельность сердца при взаимодействии с катехоламинами через изменение аденилатциклазной активности
G _s - белок	+		
G _i - белок		+	
Предсердный натрий-уретический пептид	+		Уменьшает реабсорбцию в почках Na ⁺ и воды, понижает давление крови
Периферическое сопротивление кровотоку		+	
Сердечный выброс	+	—	
Давление крови			
систолическое	±	- или N	
диастолическое		+ или N	
Частота сокращений сердца	+	- или N	
Сократимость сердечной мышцы	+	—	
Масса миокарда	+		
Объем крови		+	

7.7 Влияние на систему дыхания

Среди главных эффектов, оказываемых тиреоидными гормонами на систему дыхания можно выделить их влияние на развитие легких плода и новорожденного и влияние на систему внешнего дыхания взрослого, как систему обслуживания клеточного дыхания. Влияние тиреоидных гормонов на систему дыхания многопланово и включает в себя как непосредственное влияние на процессы дыхания, так и влияние на ответные реакции системы дыхания, наблюдаемые при изменении состояния функций других систем организма, обслуживающих метаболизм. Примером такой реакции может быть изменение дыхания в ответ на нарушение функции сердечно-сосудистой системы.

Одной из предпосылок выраженного влияния гормонов на систему дыхания является то, что легкие содержат T_3 в более высокой концентрации нежели другие ткани, что, возможно, обусловлено относительно высоким содержанием и активностью 5'-Д β дейодиназы, Ядра альвеолоцитов II-го типа содержат большое число высокоаффинных мест связывания T_3 .

Гормоны щитовидной железы играют роль в образовании и развитии альвеол, дифференцировке и формировании функции альвеолоцитов II-го типа у плода, развитии легочной ткани. Введение новорожденным крысам пропилтиоурацила сопровождается ухудшением показателей развития дыхательной функции легких: уменьшается общая площадь поверхности газообмена, величина отношения дыхательная поверхность/объем. Введение экзогенного T_4 увеличивает содержание в смывах легких общих фосфолипидов, фосфатидилхолина и величину отношения фосфатидилхолин/сфингомиелин. Под действием тиреоидных гормонов увеличиваются размеры альвеолоцитов II-го типа, диаметр и число ламиллярных телец, а также содержание сурфактанта. По-видимому, недостаток тиреоидных гормонов, может иметь значение в патогенезе респираторного дистресс-синдрома у новорожденных и, в особенности, у недоношенных. Действительно, у родившихся недоношенными (ранее 33-37 недель) с дистресс-синдром, концентрация общих T_4 , T_3 и свободного T_3 ниже, чем у недоношенных того же срока, родившихся без дистресс-синдрома.

Прирост уровня ТТГ после рождения у родившихся с дистресс-синдромом был ниже, чем у родившихся в срок. Введение в амниотическую жидкость T_4 в дозе 200 мкг матерям, у которых имелся высокий риск рождения детей с респираторным дистресс-синдромом, улучшало показатели развития легких. Увеличивалось содержание и изменялся состав липидов амниотической жидкости. В большинстве случаев введением T_4 предупреждалось развитие дистресс-синдрома. Внутривенное введение матери тиротропин-рилизинг гормона в дозе 200 мкг оказывало стимулирующий эффект на функцию гипофиза плода, что приводило к повышению уровней ТТГ и общего T_4 в крови

сосудов пуповины, ТРГ и глюкокортикоиды, вводившиеся беременным женщинам, у которых имелись факторы риска преждевременных родов и развития респираторного дистресс-синдрома, понижали смертность от респираторных осложнений у родившихся недоношенными.

Являются ли эффекты тиреоидных гормонов на процессы развития легких и их функцию у плодов и новорожденных результатом их собственного влияния или они опосредованы участием тиреоидных гормонов в других механизмах, пока не совсем ясно.

Известно, например, что образование сурфактанта альвеолоцитами II-го типа ускоряется под действием глюкокортикоидов. При сочетанном применении стероидных и тиреоидных гормонов (или ТРГ) они оказывали аддитивное действие на образование сурфактанта, его секрецию, на рост и дифференцировку эпителия легких.

Агонисты β -адренорецепторов стимулируют всасывание жидкости из альвеол перед рождением, в то время как после тиреоидэктомии естественный процесс резорбции альвеолярной жидкости замедляется.

Таким образом, становится очевидно, что тиреоидные гормоны в физиологических условиях могут оказывать свое влияние на рост и развитие легких и их функций с помощью различных механизмов и, в частности, выполняя роль перmissive фактора в адренергических механизмах, потенцируя действие глюкокортикоидов, а также фибробласт-пневмоцитарного фактора.

Наиболее часто отмечаемые эффекты тиреоидных гормонов на систему дыхания у взрослого человека приведены в табл. 7.2.

Таблица 7.2. Изменения дыхания при действии тиреоидных гормонов.

Показатель	Действие	
	гипертиреозидизм (тиреотоксикоз)	гипотиреозидизм
Потребление O_2	+	
Образование CO_2	+	
Минутный объем вентиляции	+	
Частота дыхания	+	- или N
Жизненная емкость легких		
Растяжимость легочной ткани		?
Сила дыхательных мышц		
Ответ на гиперкапнию	+	
Ответ на гипоксию	+	

Наиболее частыми субъективными ощущениями у людей при тиреотоксикозе являются одышка и затруднение дыхания при физической нагрузке. Затруднение дыхания могут быть обусловлены множеством причин. При их анализе необходимо исходить из того, что главной функцией внешнего дыхания, как и сердечно-сосудистой

системы, является обслуживание потребностей клеточного дыхания и метаболизма. При повышении уровня тиреоидных гормонов, стимулирующих метаболизм, даже в состоянии покоя потребности организма в доставке O_2 и удалении CO_2 возрастает.

Уже отмечалось, что в ответ на возросшие потребности метаболизма при гипертиреозидизме возрастает частота сокращений сердца, его ударный объем, минутный объем кровотока. Усиление кровотока достигается весьма напряженной работой сердца. Внешнее дыхание, механизмы регуляции которого тесно сопряжены с механизмами регуляции кровообращения, рефлекторно, за счет центральных механизмов усиливают свою активность; увеличиваются частота и, возможно, глубина дыхания. В результате возрастает минутный объем альвеолярной вентиляции.

Таким образом, достигается одно из важнейших условий для эффективной доставки O_2 в кровь - сопряжение функций внешнего дыхания и кровообращения, или соответствие величин вентиляции альвеол и перфузии кровью сосудов малого круга в легких.

Повышение уровня тиреоидных гормонов уже в состоянии покоя обуславливает работу в напряженном режиме не только сердца, но и аппарата внешнего дыхания. Известно, что работа внешнего дыхания выполняется дыхательными мышцами, которые, как и другие поперечно-полосатые мышцы, снижают свои функциональные свойства при гипертиреозидизме. Очевидно, что в условиях физического напряжения, когда внешнее дыхание, как и сердце, должно было бы усилить свою активность, в силу слабости дыхательной мускулатуры не могут развиваться резервные возможности вентиляции, которые характерны для здоровых людей. Слабость дыхательных мышц является одной из главных причин развивающегося у более чем 50% пациентов состояния одышки.

Выявляемые у части больных тиреотоксикозом снижение растяжимости легочной ткани, уменьшение жизненной емкости легких, снижение диффузионной способности аэрогематического барьера, понижают эффективность газообменной функции легких. Эти изменения свойств легочной ткани еще более усугубляют состояние функции внешнего дыхания и ускоряют развитие одышки.

В дыхательных мышцах при тиреотоксикозе обнаружено понижение эффективности гликолиза, окисления жирных кислот и ферментов цикла трикарбоновых кислот.

На практике трудно дифференцировать, что является ведущей причиной изменения легочных объемов и показателей внешнего дыхания - слабость дыхательных мышц или потеря эластичности легочной ткани. Если имеет место потеря эластичности соединительно-тканых волокон легких, она влечет за собой ухудшение растяжимости легких и, следовательно, дополнительное увеличение затраты мышечной энергии на внешнее дыхание. Очевидно, что возрастание в этих условиях нагрузки на дыхательные мышцы будет вести к более быстрому развитию их усталости. Снижение растяжимости ткани легких,

наблюдающееся в условиях гипертиреозидизма, оказывает еще большую нагрузку на дыхательные мышцы, в особенности, если гипертиреозидизм и тиреотоксикоз развиваются на фоне уже имеющейся патологии легких.

Несмотря на возможность снижения растяжимости легких и развитие слабости дыхательных мышц, центральные механизмы регуляции дыхания при тиреотоксикозе обеспечивают развитие усиленной ответной реакции дыхательного центра на гиперкапнию и гипоксию. Активация дыхательным центром внешнего дыхания не блокируется введением пропранолола, что свидетельствует о невовлечении адренергических механизмов в эту реакцию. Механизм действия самих тиреоидных гормонов, усиливающих дыхание при гиперкапнии и (или) гипоксии остается неясным. Очевидно, что местами действия гормонов могут быть как структуры дыхательного центра, так и хеморецепторы рефлексогенных зон, чувствительные к PO_2 , PCO_2 и pH, а возможно, и взаимодействие центра и периферии в сложной системе регуляции дыхания.

Независимо от механизмов действия тиреоидных гормонов усиление вентиляции в ответ на гиперкапнию, гипоксию и понижение pH при физической нагрузке может способствовать формированию субъективных ощущений затруднения дыхания и одышки. Как минутный объем дыхания, так и минутный объем кровотока при тиреотоксикозе превышают нормальные значения показателей дыхания и кровообращения для всех уровней потребления кислорода организмом и скоростей образования CO_2 . Показатели дыхания и кровообращения при этом коррелируют с уровнем тиреоидных гормонов.

Диффузионная способность легких, отношение объема мертвого пространства к дыхательному объему у части людей с тиреотоксикозом уменьшаются при выполнении физической нагрузки, а усиление работы сердца и увеличение скорости кровотока уменьшают время пребывания крови в легочных капиллярах и могут препятствовать достижению полного равновесия газов между кровью и альвеолярной газовой смесью. Исходя из меньшей скорости диффузии кислорода через аэрогематический барьер по сравнению с углекислым газом, можно было бы ожидать нарушений обмена кислорода в легких. Однако, на этом фоне не наблюдается существенных изменений насыщения кислородом смешанной венозной крови.

В ряде случаев при гипертиреозидизме и тиреотоксикозе обнаруживается гипертензия сосудов малого круга, усиливающаяся при физической нагрузке. При значительной продолжительности этого состояния, усиленная работа миокарда правого желудочка сердца может сопровождаться признаками его гипертрофии.

У страдающих гипотиреозидизмом также понижаются диффузионная способность легких и легочные объемы: общая емкость, жизненная емкость легких, функциональная остаточная емкость и в особенности резервный объем выдоха. У части из них может отмечаться повышение P_aCO_2 и гипоксемия в состоянии покоя. Однако, эти изменения чаще

имеют место при сочетании гипотиреозидизма с ожирением. Состояние гипотиреозидизма у некоторых людей может сопровождаться уменьшением жизненной емкости легких, небольшим уменьшением обмена кислорода и понижением P_aO_2 . Причины этих изменений точно не известны.

Многие из пациентов, страдающих гипотиреозидизмом, жалуются на утомляемость и невозможность выполнения существенной физической нагрузки. Среди множества различных причин повышенной утомляемости и пониженной работоспособности центральное место отводится снижению резервов сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также снижению силы и сократимости скелетных мышц. При гипотиреозидизме значительно понижены максимальное потребление кислорода, достигаемая мощность выполняемой работы, увеличена скорость прироста содержания лактата в крови. В дыхательных мышцах увеличена активность ферментов гликолиза, цикла трикарбоновых кислот и окисления жирных кислот; в процессе мышечного сокращения быстрее используются запасы гликогена. В отличие от состояния гипертиреозидизма, в 34% случаев гипотиреозидизма вентиляторный ответ на гиперкапнию и гипоксию ослаблен.

Одной из причин, объясняющей нарушения дыхания при гипотиреозидизме, может быть изменение функции нервно-мышечного аппарата, гипотиреозидная миопатия дыхательных мышц и, в частности, диафрагмы. Снижение сократимости и силы этих мышц может приводить к гиповентиляции, легкой утомляемости и ухудшению функциональных показателей дыхания: дыхательных объемов, потоковой скорости выдоха, увеличения P_aCO_2 и других. Не исключается, что в некоторых случаях при нарушениях дыхания может иметь место изменение функции дыхательного центра. У людей, с сопутствующим гипотиреозидизму ожирением, кроме гиповентиляции, по-видимому, может развиваться синдром остановки дыхания во время сна. Причины этого синдрома не совсем ясны, но ими могут быть обструктивные процессы и (или) нарушения функции нервно-мышечного аппарата.

Обструктивные процессы также могут иметь отношение к гипотиреозидизму. Это могут быть увеличение размеров и длины языка, как мышечного органа, увеличение размеров других поперечно-полосатых мышц гортани. В механизмах развития остановки дыхания во время сна не исключается нарушение функции дыхательного центра гипотиреозидного происхождения.

7.8 Влияние на водно-электролитный обмен

При обсуждении проблемы влияния тиреоидных гормонов на обмен воды и электролитов необходимо иметь в виду, что это влияние может осуществляться как на процессы распределения воды и электролитов

между различными водными пространствами организма, не приводящее к изменению их суммарного содержания в организме, так и на процессы поступления и выведения воды и минеральных ионов из организма, приводящие к изменению их содержания в организме.

Распределение воды и минеральных ионов между сосудистым руслом, внеклеточным и внутриклеточными пространствами с одной стороны происходит пассивно, под действием сил фильтрационного и (или) коллоидно-осмотического давления; а с другой стороны - активно, при помощи ионных насосов. Как для пассивного, так и для активного перемещения воды и минеральных ионов между различными водными пространствами определяющими факторами являются концентрация белков, других коллоидов и осмотически активных веществ, величины гидростатических давлений и проницаемость для воды и электролитов сосудистой стенки и клеточных мембран. Поэтому, оценивая являются ли изменения содержания воды и (или) минеральных ионов результатом действия тиреоидных гормонов, необходимо рассматривать влияние этих гормонов на сами причины, определяющие их перемещение через стенку сосудов и клеточных мембран.

Тиреоидные гормоны усиливают сердечную деятельность на фоне понижения периферического сопротивления сосудов и перераспределения части крови из артериальной части сосудистого русла в венозную. Учитывая наличие некоторого переполнения правой половины сердца увеличенным венозным возвратом крови, можно было бы ожидать некоторого ухудшения ее венозного оттока и повышения объемов фильтрации крови на уровне микроциркуляторного русла. Но в большинстве случаев гипертиреозидизма увеличения объемов фильтрации в условиях сохраняющейся нормальной регуляции гемодинамики и выделительных процессов в почках не наблюдается. В ответ на переполнение кровью предсердий возрастает секреция предсердного натрий-уретического пептида, активирующего экскрецию почками натрия и воды за счет развития полиурии.

При более высоком уровне тиреоидных гормонов, например, в условиях тиреотоксикоза, может развиваться небольшая гипотоничность плазмы крови, повышение уровня активности ренин-ангиотензиновой системы и формирование чувства жажды. Полиурия при этом дополняется полидипсией и, в конечном итоге, у людей, страдающих тиреотоксикозом, редко может наблюдаться нарушение общего водного баланса в организме. С другой стороны, перераспределение крови из артериальной части сосудистого русла в венозную часть, может привести к снижению эффективности фильтрационных процессов в почках, задержке воды и минеральных ионов и развитию отеков в области рук, ног, суставов и периорбитальных тканей глаза. Развитию отеков способствует также усиление при тиреотоксикозе катаболизма белков, развитие гипоальбуминемии (особенно при недостаточном поступлении белка в организм) и понижение онкотического давления крови.

Иные механизмы лежат в основе сдвигов водного баланса в организме при гипотиреозе. Возникающая при этом состоянии общая вазоконстрикция ведет к снижению на 20-30% кровотока и плазматического тока через суженные приносящие и выносящие артериолы клубочкового аппарата нефронов. Имеет место утолщение стенок капсулы Шумлянского-Боумена. В результате этих изменений уменьшается скорость клубочковой фильтрации в почках. Недостаточный уровень тиреоидных гормонов ведет к уменьшению скорости синтеза и понижению активности Na^+/K^+ -АТФазы в проксимальных канальцах нефрона, что ведет к снижению в них активной реабсорбции натрия и нарушению функционирования последующих процессов всасывания воды и механизмов концентрирования мочи.

Накопление воды в организме у части людей, страдающих гипотиреозом, может быть обусловлено также повышенным уровнем антидиуретического гормона. Задержка воды дополнительно сопровождается ее перераспределением между сосудистым руслом и внеклеточной жидкостью. Вероятно, что его главными причинами являются повышение давления крови, объема крови, повышение проницаемости стенки капилляров и выход из крови и накопление в тканях альбумина. Все эти факторы способствуют фильтрации и понижению объемов реабсорбции жидкости в микроциркуляторном русле. Накоплению в тканях жидкости, которое ведет в конечном итоге к их отеку, способствует также отсутствие компенсаторной реакции усиления лимфооттока по лимфатическим сосудам.

Изменение уровня тиреоидных гормонов может сопровождаться нарушением электролитного обмена. В условиях нормального поступления в организм натрия и калия обмен этих ионов при гипертиреозе остается ненарушенным. Но при длительном и тяжелом тиреотоксикозе содержание в крови калия может уменьшаться, хотя его общее количество в организме может оставаться нормальным. Наблюдается перераспределение калия между кровью и тканями. Тиреоидные гормоны повышают активность Na^+/K^+ -АТФазы и способствуют активному накоплению калия внутри клеток, что ведет к гипокалиемии. Развивающаяся гипокалиемия может быть одной из ведущих причин развития периферических параличей и общей мышечной слабости, а также нарушений деятельности сердца у части пациентов с тиреотоксикозом.

Гипотиреоз сопровождается понижением активности ренина в плазме крови и понижением в плазме концентраций альдостерона и предсердного натрий-уретического пептида. Дефицит альдостерона и натрий-уретического пептида ведет к потере с мочой части натрия и может обусловить развитие у ряда пациентов гипонатриемии. Гипонатриемия может не сопровождаться понижением общей концентрации натрия в организме, а быть также следствием задержки воды в организме и связывания части ионов натрия гликозаминогликанами во внеклеточных пространствах тканей.

Повышение уровня тиреоидных гормонов нередко сопровождается усилением резорбции кости, что ведет к развитию гиперкальциемии. Это подтверждается увеличением экскреции с мочой кальция и таких маркеров резорбции кости как гидроксипролин и N-телопептид коллагена 1-го типа. Повышение уровня кальция ведет к подавлению освобождения паращитовидными железами паратгормона, усилению реабсорбции кальция в почках, подавлению синтеза витамина D и уменьшению всасывания кальция в кишечнике. Нарастает интенсивность секреции С-клетками щитовидных желез антагониста паратгормона - кальцитонина, который тормозит выделение кальция из костей, способствуя тем самым понижению его концентрации в крови. Увеличение экскреции кальция может вести к развитию нефрокальциноза, образованию почечных камней и развитию почечной недостаточности.

Понижение уровня тиреоидных гормонов при гипотиреозе сопровождается понижением обменных процессов в костях и может вести к развитию гипокальциемии. Но при этом активируются регуляторные процессы кальциевого гомеостаза. На фоне торможения секреции кальцитонина, увеличивается освобождение паращитовидными железами паратгормона, стимулирующего активность остеокластов и высвобождение кальция из минерального вещества кости, а также усиливающего реабсорбцию кальция в почках. Возрастает синтез витамина D, эффективность всасывания кальция в кишечнике и понижается уровень его экскреции с мочой.

Различные эффекты тиреоидных гормонов при изменениях функции щитовидной железы, имеющие клиническое значение, суммированы в табл. 7.3.

Табл. 7.3. Изменения функции некоторых систем организма при гипо- и гиперфункции щитовидной железы

	Гипертиреозидизм, тиреотоксикоз	Гипотиреозидизм
Кожные покровы	Теплая, влажная кожа; потоотделение усилено; непереносимость высокой внешней температуры; истончение волос; ногти Глюмера; претибиальная дерматопатия (при болезни Грейвса)	Бледные, холодные, отежные кожные покровы; сухие, ломкие волосы; ломкие ногти; непереносимость низкой внешней температуры
Глаза и лицо	Расширение глазной щели; отек периорбитальных тканей; экзофтальм; диплопия (при болезни Грейвса)	Опущение век; отек периорбитальных тканей; энтофтальм; сужение полей зрения; одутловатое лицо; язык не помещается в ротовой полости
Сердечно-сосудистая система	Снижение периферического сопротивления со-	Повышение периферического сопротивления со-

	судов, повышение ЧСС, повышение ударного объема, сердечного выброса, пульсового давления; сердечная недостаточность; повышение чувствительности к инотропным и хронотропным эффектам лекарственных средств; аритмии; стенокардия	судов, снижение ЧСС, ударного объема, сердечного выброса, пульсового давления; сердечная недостаточность; ЭКГ: брадикардия, удлинение интервала PQ, уплощенный зубец T, снижение вольтажа; выпот в перикарде
Дыхательная система	Диспноэ, уменьшение жизненной емкости легких	Гиповентиляция, ацидоз; наличие выпота в плевральной полости
Пищеварительная система	Повышенный аппетит; повышенная перистальтика кишечника; гипопроteinемия; снижение массы тела	Снижение аппетита; снижение перистальтики кишечника; асцит
Центральная нервная система	Нервозность; повышенная подвижность реакций; гиперкинезия; эмоциональная лабильность	Заторможенность; общее замедление мыслительных процессов; периферические нейропатии
Опорно-двигательная система	Общая слабость; мышечная слабость; усиление глубоких сухожильных рефлексов; мелкий тремор рук, гиперкальциемия; остеопороз	Атлетическое телосложение в сочетании с мышечной слабостью; снижение глубоких сухожильных рефлексов; повышение уровня и активности в крови щелочной фосфатазы, ЛНП, аминотрансфераз
Выделительная система	Незначительная полиурия; повышение скорости почечного кровотока; повышение скорости клубочковой фильтрации	Нарушение экскреторных процессов; снижение скорости почечного кровотока; снижение скорости клубочковой фильтрации
Гематопоз	Усиление эритропоза; анемия	Снижение эритропоза; анемия
Репродуктивная система	Нарушения месячного цикла; снижение фертильности; повышенный метаболизм стероидных гормонов в гонадах	Гиперменоррея; инфертильность; снижение либидо; импотенция; олигоспермия; сниженный метаболизм стероидных гормонов в гонадах
Обмен веществ и энергии	Повышенный уровень основного обмена; отрицательный азотистый баланс; гипергликемия; повышение уровня свободных жирных кислот; снижение уровня холестерина и триацилглицеридов; повышение скорости элиминации гормонов и лекарственных веществ; повышение потребности в витаминах	Снижение уровня основного обмена; слабо положительный азотистый баланс; замедление скорости элиминации инсулина с повышенной чувствительностью тканей к нему; повышение уровня холестерина и триацилглицеридов; снижение скорости элиминации гормонов и лекарственных веществ; уменьшение потребности в витаминах

ГЛАВА 8. ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Нарушение функции щитовидной железы является одной из наиболее распространенных форм патологии, встречающихся в клинической практике. В связи со стертостью клинических проявлений некоторых заболеваний щитовидной железы, грамотный клиницист должен уметь безошибочно выбрать, какое диагностическое исследование (или исследования) наиболее подходит для подтверждения, уточнения диагноза либо исключения заболевания. В настоящее время, в эру развития совершенных диагностических и лечебных средств, врач может быть в некотором затруднении при проведении рационального выбора среди арсенала доступных тестов. Цель данной главы - описание доступных в настоящее время диагностических исследований функции щитовидной железы (см. табл. 8.1) и обсуждение их применения в клинической практике.

8.1 Определение концентрации в крови тиреоидных гормонов и других йодированных соединений и оценка их транспорта

Определение общей концентрации T_4 и T_3 в сыворотке крови и оценка их свободных фракций уже довольно давно стали наиболее распространенными диагностическими методами в тиреологии, повсеместно используемыми для оценки тиреоид-зависимого (т.е. обусловленного влиянием тиреоидных гормонов) уровня активности метаболических процессов. Этот подход был разработан в результате использования простых, чувствительных и специфических методов измерения концентрации йодтиронинов, а также в связи с отсутствием специальных методов определения *in vivo* непосредственных метаболических эффектов гормонов щитовидной железы. Его преимущества состоят в необходимости лишь небольшого количества пробы крови для проведения теста и большом числе измеряемых параметров, а также в доступности и легкости проведения, что позволяет выполнить исследование в лаборатории в обычный рабочий день.

Щитовидная железа является основным источником всех йодсодержащих биологически активных соединений или их предшественников. Химическая структура некоторых из них приведена в главе 2, а нормальные концентрации в сыворотке крови указаны в табл. 8.2. Следует отметить, что концентрация каждого вещества зависит не только от синтезированного и секретированного щитовидной железой в системный кровоток количества, но также от специфического сродства соединения к белкам-переносчикам, распределения в тканях, скорости деградации и, наконец, выделения.

Табл. 8.1. Наиболее часто используемые в клинической практике диагностические исследования щитовидной железы.

Исследования <i>in vitro</i>	
Определение концентрации общего тироксина (T_4 , OT_4)	Иммунологические исследования при отдельных заболеваниях
Определение концентрации общего трийодтиронина (T_3 , OT_3)	Определение концентрации антител к микросомальному антигену
Определение концентрации свободного тироксина ($СвT_4$)	Определение концентрации аутоантител к тиреоглобулину (ATA)
Определение концентрации свободного трийодтиронина ($СвT_3$) ¹	Определение концентрации тиреостимулирующих антител (TsAb)
Определение индекса свободного тироксина/трийодтиронина ($СвT_4/I$, $СвT_3/I$)	Определение концентрации аутоантител к T_4 и T_3 ¹
Определение концентрации реверсивного трийодтиронина (pT_3) ¹	Определение концентрации кальцитонина
Определение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ)	Определение концентрации тиреоглобулина
Исследования <i>in vivo</i>	
Исследование поглощения радиоактивного йода	Конкурентный тест с перхлорат-ионом ²
Тест с тиротропин-релизинг гормоном	Тест супрессии с трийодтиронином ²

¹ в клинической практике используется весьма редко

² в современной клинике практически не используется, хотя доступен

Главные продукты, секретируемые щитовидной железой в системный кровоток, - тироксин (T_4), затем в убывающем количестве - трийодтиронин (T_3) и реверсивный трийодтиронин (pT_3). Тироксин и трийодтиронин в наибольшей степени проявляют биологическую активность *in vivo*, в том числе при экзогенном введении. Они синтезируются и депонируются в коллоиде фолликулов щитовидной железы как часть белковой молекулы тиреоглобулина, который затем гидролизуется с освобождением йодтиронинов (причем T_4 в 10-20 раз больше, чем T_3). При нормальных условиях только незначительные количества тиреоглобулина попадают в циркуляцию; в молярном отношении они составляют наименьшее количество йодсодержащих компонентов сыворотки крови. Исключая T_4 , тиреоглобулин и

небольшое количество дийодтирозина (ДИТ) и монойодтирозина (МИТ), абсолютное большинство всех других йодсодержащих компонентов сыворотки крови вырабатываются преимущественно экстратиреоидными тканями в процессе последовательного дейодирования T_4 . Альтернативный путь метаболизма T_4 , включающий дезаминирование и/или декарбоксилирование при сохранении в фенильных циклах атомов йода, приводит к образованию тетраидтироуксусной кислоты (Тетрак или T_4K) и 3,5,3'-трийодтироуксусной кислоты (Триак или T_3K). Циркулирующий в крови йодированный альбумин образуется в результате неферментативного йодирования плазменного альбумина в щитовидной железе.

Табл. 8.2. Йодсодержащие компоненты сыворотки здорового человека.

Название	Сокращение	Mr, Да	Нормальная концентрация в сыворотке крови ¹	
			нг/дл	пмоль/л
3,5,3',5'-тетрайодтиронин	T_4	777	5,000-12,000	84,000-154,000
3,5,3'-трийодтиронин	T_3	651	80-190	1,200-2,900
3,3',5'-трийодтиронин (обратный T_3)	rT_3	651	14-30	220-400
3,5-дийодтиронин	3,5- T_2	525	0,20-0,75 ²	3,8-14
3,3'-дийодтиронин	3,3'- T_2	525	1-8 ²	10-150
3'5'-дийодтиронин	3'5'- T_2	525	1,5-9,0 ²	30-170
3'-монойодтиронин	3'- T_1	399	0,8-4,0	15-100
3-монойодтиронин	3- T_1	399	<0,5-7,5	<13-190
3,5,3',5'-тетрайодтироуксусная кислота	T_4A	748	<8-80	<105-800
3,5,3'-трийодтироуксусная кислота	T_3A	622	1,6-3	28-45
3,5-дийодтирозин	ДИТ	433	1-23	23-530
3-момойодтирозин	МИТ	307	90-390	2,900-12,700
Тиреоглобулин	Tg	660 • 10 ³	<100-2,500 ³	1,5-38

Примечания:

¹ Концентрации йодтиронинов в сыворотке крови при эутиреоидном статусе отличаются значительной индивидуальной вариабельностью. Поэтому для стандартизации показателей применяется расчет доверительных границ нормы при 95% достоверности Гауссовского распределения.

² Показатель характеризуется значительным снижением в пожилом возрасте.

³ Возможна ошибка при определении концентрации (как правило, завышение истинных значений) вследствие перекрестного реагирования с родственными соединениями.

Небольшие количества йодсодержащих белков могут образовываться в периферических тканях или сыворотке посредством

ковалентного связывания T_4 или T_3 с растворимыми белками. Хотя физиологическая функция циркулирующих йодсодержащих соединений внетиреоидного происхождения (иных, нежели тиреоидные гормоны), остается неизвестной, определение изменений их концентраций иногда может иметь определенную диагностическую ценность.

Измерение общей концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке. Йодометрия

Атомы йода являются интегральной частью молекул тиреоидных гормонов, составляя в них до 65% от общей массы, и поэтому не удивительно, что определение содержания йода в сыворотке крови было первым методом, применявшимся уже почти 50 лет назад для идентификации и количественного определения тиреоидных гормонов.

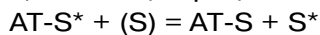
Измерение содержания белок-связанного йода было самым ранним методом, использованным для оценки концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке. С помощью данного теста определяется общее количество йода, связанного с белковой фракцией плазмы, в которой до 90% приходится на долю T_4 . Попытки определить уровень тиреоидных гормонов с большей точностью и с меньшим влиянием негормональных йодсодержащих веществ привели к разработке метода экстракции йода бутанолом и очистки T_4 методом колоночной хроматографии. При экстракции йода бутанолом последовательная экстракция подкисленным бутанолом и промывание щелочным раствором приводят к изоляции йодтиронинов. Измерение T_4 колоночным методом позволяет определить содержание йода в йодтиронидах после их экстракции из сыворотки посредством ионообменной колоночной хроматографии. Однако, в последующем все химические методы измерения концентрации тиреоидных гормонов в плазме были заменены радиоиммунными исследованиями, применение которых исключает влияние со стороны даже небольших количеств негормональных йодсодержащих веществ.

Йодометрия используется для измерения содержания йода в тиреоглобулине при отдельных клинических состояниях, таких как врожденные дефекты гормонообразования, когда предполагается патология процессов органификации йодида и, следовательно, продукции и секреции йодсодержащих гормонов.

Методы радиоиммунного анализа

Присутствующие в норме йодсодержащие компоненты сыворотки легко определяются методами радиоиммунного анализа (РИА). Его принцип состоит в оценке скорости реакции конкурентного взаимодействия измеряемого лиганда (S) и его меченого (обычно 131) изотопом аналога (S^*), которые выступают в качестве антигенов, со специфическими антителами - иммуноглобулинами класса G, присутствующими в антисыворотке (антитела - АТ). Антисыворотка может быть поликлональной или содержать моноклональные IgG.

Реакция подчиняется закону равновесия масс. Так, в состоянии равновесия, концентрация S^* , связанного с АТ в форме комплекса АТ- S^* , обратно пропорциональна концентрации S , формирующего комплекс АТ- S при условии, что концентрации АТ и S^* постоянны.



Определение уровня радиоактивности проб АТ- S^* или свободного (не связавшегося с антителами) S^* проводится после их разделения посредством преципитации комплекса антитело-антиген или адсорбции свободного лиганда на индифферентном носителе. Иногда РИА проводится с антителами, фиксированными на твердом носителе, реагирующими с S и S^* в растворе. Добавление известного количества S проводится для построения стандартной кривой, описывающей стехиометрическую взаимосвязь между концентрациями АТ- S^* и S . Эта кривая может быть преобразована в прямую линию в результате математических операций. Отрицательные пробы содержат свободный S^* , но не содержат специфических антител к S^* или избыточного количества S . Чувствительность метода зависит от аффинности антител и специфических свойств S^* . При оптимальных условиях чувствительность метода позволяет определить концентрацию лиганда порядка 1 пг.

Эффективная продукция антител требует презентации антигенов - йодированных аминокислот, посредством конъюгации с альбумином или с какими-либо другими белковыми молекулами или частицами. При проведении определения концентрации йодированные аминокислоты должны быть освобождены от связи с сывороточными связывающими протеинами, главным образом тироксинсвязывающим глобулином (ТСГл), так как константы сродства к транспортным белкам часто эквивалентны константам связывания с иммуноглобулинами. Метод исследования включает экстракцию, конкурентное замещение определяемых аминокислот и инактивацию ТСГл. В идеальном случае, конкурирующие за места связывания соединения должны замещать йодированные аминокислоты в ТСГл, но незначительно или вообще не вмешиваться в протекание специфической иммунной реакции.

Метод радиоиммунного анализа позволяет проводить измерения в образцах цельной необработанной сыворотки. Хотя влияния негормональных йодсодержащих компонентов практически не наблюдается, определенное перекрестное реагирование между связанными, присутствующими в сыворотке в норме другими йодированными аминокислотами, все же существует. Таким образом, проведение валидного исследования требует отбора антител, которые обладают незначительной перекрестной реактивностью или вообще ее не имеют. Это особенно важно, когда концентрация измеряемого вещества ниже, чем концентрация перекрестно реагирующих синергистов. Связывание с иммуноглобулинами редко позволяет дифференцировать L- и D-изомеры йодтиронинов, но это не имеет существенного значения при клинической оценке. Иногда у некоторых

пациентов в системной циркуляции присутствуют также антитела к йодтиронидам, что влияет на проводимый РИА в неэкстрагированных образцах сыворотки. В зависимости от метода, применяемого для разделения связанного и свободного лиганда, получаемые результаты могут быть либо заниженными либо завышенными в присутствии таких антител.

Широкий выбор коммерческих наборов для проведения подобных исследований доступен для большинства методов РИА, что делает его приемлемым для всех медицинских центров. Модификации методов РИА позволяют производить измерение содержания T_4 в небольших образцах сухих капель крови на фильтровальной бумаге, что нашло применение в скрининге неонатального гипотиреозидизма.

Первые методы, разработанные для измерения содержания йодированных аминокислот, использующие только что описанный принцип, не включали использование антител. Нативный сывороточный протеин, ТСГл, использовался вместо антител для измерения уровня T_4 в экстрагированной сыворотке. Этот метод оценки конкурентного связывания с белками был постепенно вытеснен методами РИА.

Другие методы

Другая группа методов базируется на принципе радиоконкурентного анализа, но не предусматривает использование радиоактивных соединений. Эти методы, основанные на использовании лиганда, связанного с ферментом, призваны заменить методы РИА. Лиганд, конъюгированный с ферментом, конкурирует с определяемым соединением за места связывания с антителом. Количественная оценка проводится спектрофотометрически посредством оценки оптической плотности растворов, которая изменяется после добавления субстрата ферментативной реакции. Разработаны как гомогенные (технология ферментативно усиленного иммуноанализа, ЕМІТ), так и гетерогенные (ферментативный анализ с использованием иммуносорбентов, ELISA) методы определения концентрации T_4 . При методах гомогенного анализа не требуется разделения связанной и свободной фракций лиганда, так как оно обеспечивается автоматически. Один из подобных методов использует фермент малатдегидрогеназу, который неактивен в связанной с T_4 форме. Фермент активируется, при связывании комплекса T_4 -фермент с T_4 -специфическим антителом. Существуют другие модификации, в которых активный T_4 связывается с другими ферментами, такими как пероксидаза или щелочная фосфатаза. Другие нерадиоизотопные иммунные методы используют флюоресценцию для определения меченых лигандов и радиальную диффузию в агарозном геле для разделения антитела и лиганда на твердом носителе.

Несколько других методов, отличных от йодометрии, радиоконкурентного анализа и ферментативного иммунологического анализа, разработано для измерения содержания T_4 и T_3 в сыворотке и

других биологических материалах. Они включают газожидкостную хроматографию, нейтронную активацию и двойное изотопное определение производных тиреоидных гормонов. Однако, в настоящее время эта группа методов используется исключительно в исследовательских целях. Модифицированная версия жидкостной хроматографии позволяет различать D- и L-изомеры йодтиронинов.

Общий тироксин сыворотки

Со времени разработки в начале 70 годов Chorga и сотр. высокоспецифичных и чувствительных радиоиммунологических методов оценки уровня циркулирующего тироксина, радиоиммунный анализ остается стандартным методом измерения уровня общего сывороточного T_4 , хотя неизотопные методы анализа также нередко используются. Описанные выше методы, ни один из которых не используется сегодня, включали определение связанного с белком йода, метод экстракции йода бутанолом и измерение T_4 колоночным методом или метод конкурентного связывания с белком. Определение уровня общего сывороточного T_4 является одним из наиболее распространенных тестов и довольно часто используется для скрининга метаболического статуса, зависящего от функции тиреоидных гормонов. В норме концентрация общего тироксина (OT_4) у взрослых находится в пределах 5-12 мкг/100 мл (64-154 нмоль/л). Хотя измерение OT_4 отражает функциональный статус щитовидной железы, большое количество факторов может влиять на OT_4 уровень без изменения уровня основного обмена. Наиболее часто встречающийся из них - это изменение концентрации тироксинсвязывающего глобулина (ТСГл). Высокие или низкие концентрации ТСГл с соответственным увеличением или снижением OT_4 концентрации не влияют на уровень основного обмена,

Повышенная концентрация эстрогенов при беременности или применение препаратов эстрогенов - наиболее распространенные причины значительного повышения сывороточного OT_4 при сохранении эутиреозидизма. Сывороточный уровень OT_4 фактически неопределим у плода до второго триместра беременности. Затем его уровень быстро повышается, достигая верхних значений нормы взрослых людей в течение последнего триместра. Дальнейшее резкое, но преходящее повышение возникает в течение нескольких часов после родов. Уровень OT_4 остается выше, чем у взрослых до 6-летнего возраста, а последующие, связанные с возрастом, изменения минимальны и неоднозначны. В клинической практике одинаковые нормальные уровни OT_4 приложимы к лицам обоего пола и всех возрастных категорий старше 6-лет.

Описаны небольшие сезонные колебания и изменения, связанные с изменениями географической локализации места жительства (большая высота над уровнем моря), действием холода и тепла. Различают ритмические колебания уровня сывороточного OT_4 2-х типов:

колебания, связанные с изменениями положения тела и истинные циркадные колебания. Постуральные колебания концентрации тироксина связывающих белков не изменяют концентрацию свободного T_4 .

Хотя низкие уровни сывороточного OT_4 обычно связаны с гипотиреозом, а высокие - с тиреотоксикозом, необходимо помнить, что уровень OT_4 не всегда соответствует концентрации свободного T_4 , который представляет собой метаболически активную фракцию (см. ниже). Концентрация OT_4 в сыворотке может изменяться посредством нескольких независимых механизмов: (1) увеличение или уменьшение поступления T_4 , что наблюдается в большинстве случаев тиреотоксикоза и гипотиреоза, соответственно; (2) изменения, обусловленные изолированными нарушениями связывания T_4 с сывороточными белками; и (3) компенсаторные изменения концентрации сывороточного OT_4 , обусловленные высокими или низкими уровнями T_3 . Состояния, связанные с изменениями сывороточного OT_4 и их влияние на метаболический статус пациента перечислены в табл. 8.3.

Табл. 8.3. Состояния, связанные с изменениями в сывороточной концентрации общего T_4 и их связь с метаболическим статусом.

Метаболический статус	Сывороточная концентрация общего T_4		
	Высокая	Низкая	Нормальная
Тиреотоксический	Гипертиреозидизм (все причины, включая болезнь Грейвса, болезнь Пламмера, токсическую аденому щитовидной железы, раннюю стадию подострого тиреоидита) Повышенный выброс в кровь тиреоидных гормонов (ранняя стадия подострого тиреоидита, транзиторный тиреотоксикоз) Избыток экзогенного или эктопически продуцируемого T_4 (истинный тиреотоксикоз, струма яичника) Преимущественно	Большие количества T_3 (первичный тиреотоксикоз)	Низкий уровень ТСГЛ (врожденный или приобретенный) T_3 -тиреотоксикоз (при отсутствии лечения или возобновляющийся); более часто встречающиеся в йоддефицитных областях Лекарства, конкурирующие с T_4 за связывание с сывороточными белками (сходное состояние наблюдается при эутиреозидизме с низким уровнем OT_4)

Эутиреоидный	<p>гипофизарная резистентность к тиреоидным гормонам Высокая концентрация ТСГл (врожденная или приобретенная) Т₄-связывающий аномальный альбумин Эндогенные антитела к Т₄ Заместительная терапия только Т₄ Лечение D-Т₄ Генерализованная резистентность к тиреоидным гормонам</p>	<p>Низкая концентрация ТСГл (врожденная или приобретенная) Эндогенные антитела к Т₄ Незначительно повышенный или нормальный уровень Т₃ Заместительная терапия Т₃ Дефицит йода Нерациональное лечение тиреотоксикоза Хронический тиреоидит Врожденный зоб Лекарства, конкурирующие с Т₄ за связывание с сывороточными белками (см. Табл.8.6)</p>	<p>Нормальное состояние</p>
Гипотиреоидный	<p>Выраженная генерализованная резистентность к тиреоидным гормонам</p>	<p>Недостаточность щитовидной железы Первичная (все причины, включающие разрушение железы, выраженную йодную недостаточность, врожденные дефекты гормонообразования) Вторичная (гипофизарная недостаточность) Третичная (гипоталамическая недостаточность)</p>	<p>Высокая концентрация ТСГл (врожденная или приобретенная) ? Изолированная периферическая тканевая резистентность к тиреоидным гормонам</p>

Повышенный уровень сывороточного ОТ₄ при эутиреозидизме наблюдается при семейной дисальбуминемической гипертироксинемии

- аутосомно доминантном заболевании, которое характеризуется предпочтительным связыванием T_4 патологической формой сывороточного альбумина. Сывороточный уровень OT_3 при этом остается в пределах нормы и лица с этим заболеванием сохраняют эутиреоидное состояние, что подтверждается нормальным сывороточным уровнем свободного T_4 и уровнем ТТГ.

Повышенный уровень общего тироксина в сыворотке крови может также наблюдаться при выработке аутоантител к тироксину, что характерно для пациентов с тиреоидитом Хашимото или другими аутоиммунными заболеваниями, а также иногда для пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема, связанной с доброкачественной моноклональной гаммопатией.

Повышение уровня общего тироксина сыворотки происходит при наличии периферической резистентности тканей к действию тиреоидных гормонов, впервые описанной Refetoff и сотр. в 1967 году. У таких пациентов может быть увеличение щитовидной железы (зоб) и ряд неврологических нарушений, они могут также характеризоваться некоторым повышением подвижности поведенческих реакций (гиперреактивностью). Кроме того, при этой патологии, в отличие от других состояний или гипертироксинемии с нормальным метаболическим статусом, сывороточный уровень свободного тироксина также повышается. Тем не менее, пациенты с таким нарушением эутиреоидны. Ведение пациента с этим генетическим расстройством, хотя и редко, приводит к несоответствующему лечению гипертиреоза.

Нарушения функции других органов и систем (нетиреоидные расстройства) также могут сопровождаться повышенным сывороточным уровнем общего тироксина сыворотки. Например, неукротимая рвота беременных также часто связана с увеличенным уровнем общего сывороточного тироксина. При нетиреоидных расстройствах, сопровождающихся высокой концентрацией общего тироксина сыворотки, уровень тироксина обычно возвращается к норме в течение нескольких дней или недель при соответствующей терапии основного заболевания.

Нетиреоидные расстройства могут быть также связаны с низкими уровнями общего сывороточного тироксина, особенно у пациентов с тяжелыми заболеваниями и выраженными нарушениями функций внутренних органов. При улучшении общего статуса и последующем выздоровлении обычно уровень сывороточного общего тироксина возвращается к норме.

В табл. 8.4 представлены основные причины эутиреоидной гипертироксинемии. Важно своевременно и точно диагностировать эти состояния, чтобы избежать бесполезного и несоответствующего лечения.

Таким образом, необходимо подчеркнуть, что уровень общего сывороточного тироксина не всегда отражает тиреоидный статус организма.

Табл. 8.4. Основные причины эутиреоидной гипертироксинемии (гипертироксинемии без гипертиреоза).

Состояние	Сывороточные уровни					
	[T ₄]	СвT ₄ И	СвT ₄	[T ₃]	СвT ₃ И	[ТТГ]
Избыток ТСГл	↑	N	N	↑	N	N
Острые инфекционные заболевания ¹	↑	↑	↑, N	↓, N	↓, N	N
Нарушение связывания с альбумином	↑	↑	N	N	N	N
Повышенный уровень ТСПА	↑	↑	N	N	N	N
Применение некоторых лекарственных препаратов ²	↑	↑	N, ↑	N, ↓	N, ↓	N
Синдром периферической резистентности к тиреоидным гормонам	↑	↑	↑	↑	↑	N, ↑
Продукция аутоантител к T ₄ ³	↑	↑	N	N	N	N

¹ Обычно транзиторные и протекают в легкой форме.

² См. табл. 8.6.

³ Обычно при тиреоидите Хашимото.

Обозначения: [T₄] - концентрация тироксина, СвT₄И - индекс свободного тироксина, СвT₄ - концентрация свободного тироксина, [T₃] - концентрация трийодтиронина, СвT₃И - индекс свободного трийодтиронина, [ТТГ] - концентрация тиреотропного гормона, ТСГл - тироксинсвязывающий глобулин, ТСПА - тироксинсвязывающий преальбумин, ↑ - повышенный уровень, ↓ - пониженный уровень, N - нормальный или неизмененный уровень

Общий сывороточный трийодтиронин

Концентрация общего трийодтиронина в сыворотке крови определяется посредством использования методов радиоиммунного анализа. Нормальная сывороточная концентрация общего трийодтиронина у взрослых составляет 80-190 нг/100 мл (1,2-2,9 нмоль/л). Половые различия невелики, но различия, связанные с возрастом, более выражены. В отличие от уровня общего тироксина, концентрация общего T₃ в сыворотке у новорожденных низкая и составляет около 50% от нормального уровня взрослого. В течение 24 последующих часов концентрация общего трийодтиронина возрастает, достигая двукратного уровня взрослых и затем быстро снижается в

течение последующих суток до уровня верхней границы нормы взрослого, на котором сохраняется в течение первого года жизни. В последующем, по данным ряда исследователей, с раннего детства до поздней старости происходит постоянное снижение уровня общего T_3 сыворотки.

Возможно, это снижение связано скорее с превалированием нетиреоидных нарушений, чем с непосредственными возрастными изменениями функции тиреоидной системы. При интерпретации индивидуальных показателей относительно среднестатистических границ нормы необходимо учитывать возраст пациента. Хотя ряд исследований показал наличие положительной корреляции между уровнем сывороточного общего T_3 и массой тела, это может быть также связано с избыточным питанием. Быстрое и значительное снижение сывороточного общего T_3 может наблюдаться в течение 24-48 ч при полном голодании или только при депривации глюкозы.

Как и T_4 , в сыворотке крови T_3 связан с ТСГл, хотя с меньшей avidностью. Тем не менее, изменения уровня ТСГл приводят к изменениям концентрации общего T_3 (но не свободного T_3). Следовательно, как и с сывороточным T_4 , индекс свободного T_3 может быть определен с использованием той же формулы, что и при расчете индекса свободного тироксина.

Большинство состояний, приводящих к увеличению сывороточного уровня общего T_4 , как правило, также характеризуются высокими уровнями общего T_3 . Так, сывороточные уровни общего T_3 обычно возрастают при тиреотоксикозе и уменьшаются при гипотиреозидизме. При обоих состояниях соотношение общих T_3 /общих T_4 возрастает по отношению к нормальному эутиреоидному уровню. Это увеличение вызвано непропорциональным увеличением концентрации сывороточного общего T_3 при тиреотоксикозе и меньшим снижением при гипотиреозидизме относительно концентрации общего T_4 . Соответственно, измерение сывороточного уровня общего T_3 является более чувствительным тестом в диагностике гипертиреозидизма, а измерение уровня общего T_4 более полезно в диагностике гипотиреозидизма.

При некоторых обстоятельствах разница между сывороточными уровнями общего T_3 и общего T_4 или непропорциональна или обратно направлена (см. табл. 8.5). В таких условиях определение концентрации общего T_3 более предпочтительно. Это помогает также объяснить синдром тиреотоксикоза с нормальным уровнем общего сывороточного T_4 и свободного T_3 (T_3 -тиреотоксикоз), при котором в некоторых случаях может наблюдаться увеличение концентрации только свободного T_3 . У некоторых пациентов с болезнью Грейвса лечение тиреотоксикоза антитиреоидными препаратами может нормализовать сывороточный уровень общего T_4 , но не уровень общего T_3 , что приводит к увеличенному соотношению общих T_3 /общих T_4 . Такие пациенты с преимущественно T_3 -предоминирующим типом

болезни Грейвса и соотношением общий T_3 /общий T_4 больше 20 нг/мкг менее склонны к ремиссиям. В областях со сниженным содержанием йода и пище и у пациентов со сниженной способностью щитовидной железы усваивать йод эутиреозидизм может поддерживаться при низком уровне сывороточных общего T_4 и свободного T_4 за счет увеличенной секреции T_3 . Хотя эти изменения имеют рациональное физиологическое объяснение, значимость разницы уровней сывороточных общего T_4 и общего T_3 при других обстоятельствах менее понятна.

Табл. 8.5. Состояния, которые могут быть связаны с различием в концентрациях сывороточного общего T_3 (OT_3) и общего T_4 (OT_4).

Уровень в сыворотке			Метаболический статус		
OT_3/OT_4	OT_3	OT_4	Тиреотоксический	Эутиреозидный	Гипотиреозидный
↑	↑	N	T_3 -тиреотоксикоз (эндогенный)	Эндемичный дефицит йода (T_3 -аутоантитела) ¹ Лечение тиреотоксикоза (T_4 -аутоантитела) ¹	—
↑	N	↓			Эндемический кретинизм (тяжелая йодная недостаточность) (T_4 —аутоантитела) ¹
↑	↑	↓	Фармакологические дозы T_3 (экзогенный T_3 -токсикоз) Частично леченный тиреотоксикоз	Заместительная терапия T_3 (в течение 1-3 часов после введения) Эндемичный дефицит йода	
↓	↓	N		Большинство состояний, связанных с понижением превращения T_4 в T_3 Хронические или тяжелые острые заболевания Травмы (хирургические, ожоги) Голодание и недостаточное питание Лекарственные средства ³ (T_3 -аутоантитела) ¹ Новорожденные (первые 3 недели жизни) Заместительная	
			Тяжелые нетиреозидные расстройства, связанные с		

		тиреотоксикозом	терапия T_4	
↓	N	↑	Семейная гипертироксинемия в результате связывания T_4 патологическим альбумином (T_4 — аутоантитела) ¹	
↓	↓	↑	При рождении Острые нетиреоидные заболевания с преходящей гипертироксинемией	(T_4 — аутоантитела) ¹

Примечания:

¹ Артефакты, зависящие от метода определения гормона в сыворотке крови.

² Печеночная или почечная недостаточность, диабетический кетоацидоз, инфаркт миокарда, инфекции и заболевания с повышением температуры тела, рак.

³ Глюкокортикоиды, йодсодержащие контрастные вещества, пропранолол, пропилтиоурацил,

↓ - снижение значения показателя, ↑ - повышение значения показателя, N - нормальный или неизменный уровень.

Наиболее распространенная причина несоответствия сывороточных уровней общего T_3 и общего T_4 - селективное уменьшение сывороточного уровня общего T_3 , вызванное снижением конверсии T_4 в T_3 в периферических тканях. Это уменьшение является интегральной частью патофизиологических изменений при целом ряде нетиреоидных острых и хронических заболеваний и полном или частичном голодании (калорической депривации). При этих состояниях уровень сывороточного общего T_3 часто ниже, чем у пациентов с явным первичным гипотиреозом. При этом такие лица еще не имеют явных клинических признаков гипометаболизма. У некоторых людей сниженное превращение T_4 в T_3 в гипофизе или периферических тканях является врожденным.

Вследствие того, что основное количество T_3 образуется в результате периферического дейодирования T_4 , клинические состояния или применение ряда лекарственных средств, нарушающие нормальный метаболизм T_4 , снижают уровень T_3 (см. табл. 8.6).

Принципиальное использование полученных данных об уровне сывороточного T_3 состоит в определении тяжести гипертиреозидизма и в подтверждении диагноза предполагаемого тиреотоксикоза, при которых сывороточный уровень T_4 нормален или его изменения носят сомнительный характер. Кроме того, сывороточный уровень T_3 может определяться для оценки состояния пациентов с автономно функционирующими тиреоидными аденомами, когда может наблюдаться так называемый T_3 -доминирующий токсикоз. Такие пациенты могут иметь нормальный или погранично повышенный уровень сывороточного тиреотропного гормона.

Табл. 8. 6. Влияние некоторых лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы.

Препарат и место его действия	Уровень гормонов в сыворотке крови					Комментарии
	T ₄	СвТ ₄	T ₃	ТТГ		
Гипоталамо-гипофизарная ось						
Допамин	↓	↓	↓	↓	↓	Изменения ТТГ наблюдаются только при гипотиреозидизме
L-dopa	п	п	п	п	п	
Метоклопрамид	п	п	п	п	п	Кратковременные изменения ТТГ
Амфетамины	↑	↑	↑,п	↑	↑	Центральные эффекты на уровень ТТГ незначительны
Глюкокортикомды	п	п	п	↓	↓	
Синтез и (или) секреция тиреоидных гормонов						
Метимазол, пропилтиоурацил	↓	↓	↓	↑	↑	Антитиреоидные препараты
Сульфонамиды, сульфонилуреас, кетоконазол, фенилбутазин	↓	↓	↓	↑	↑	
Карбонат лития	↓	↓	↓	↑	↑	Обычно при тиреозидите Хашимото
Йодиды	↓	↓	↓	↑	↑	Обычно при тиреозидите Хашимото
Йодиды	↑	↑	↑	↓	↓	Обычно при выраженном узловом зобе
Влияние на функцию транспортных белков						
Эстрогены, клофибрат, перфеназин, героин, метадон	↑	п	↑	п	п	Повышение ТСГл
Андрогены, даназол, глюкокортикоиды, L-аспарагиназа	↓	п	↓	п	п	Понижение ТСГл
Фенитоин, фенклофенак, фенилбутазон, салицилаты	↓	п	↓	п	п	Салицилаты могут незначительно повышать уровень свободного Т ₄ .

Метаболизм тиреоидных гормонов Пропилтиоурацил, глюкокортикоиды, пропранолол	п	п	↓	п	Периферическая унетение превращения T_4 в T_3 ; пропранолол может уменьшать поглощение клетками T_4 , что приводит к увеличению уровня T_4 . Периферическое и внутритипофизарное унетение превращения T_4 в T_3 ; препараты йодановой кислоты (и, возможно, амиодарон) уменьшают поглощение T_4 клетками.
Амиодарон, йодановая кислота и ее препараты	↑	↑	↓	↑	Высвобождение T_4 из связи с ТСГп; влияние на снижение поглощения T_4 клетками
Гепарин	п, ↑	п, ↑	п	п	Усилияют выведение T_4 ; ↑ ТСГп при L- T_4 -леченом гипотиреозидизме
Фенитоин, рифампин, фенобарбитал	↓	↓	п	п, ↑	Унетение всасывания L- T_4 ; только у пациентов с лечением препаратами L- T_4 .
Всасывание препаратов тиреоидных гормонов в ЖКТ Холестирамин, холестирол, соевая мука	↓	↓	↓	↑	

Сокращения: ↑ - повышенный уровень; ↓ - пониженный уровень; п - неизменный уровень; T_4 - тироксин; SwT_4 - свободный тироксин; T_3 - трийодтиронин; ТТГ - тиреотропный гормон.

В соответствии с современными представлениями, уровень сывороточного T_3 не играет роли как показатель функции щитовидной железы или как индекс степени тяжести гипотиреозидизма.

Изменения концентрации сывороточного ТСГл влияют на концентрацию общего сывороточного T_3 , также как и на концентрацию общего T_4 . Присутствие эндогенных антител к T_3 может приводить к увеличению сывороточного уровня общего T_3 , но как и в случае повышенного ТСГл, концентрация свободного T_3 остается нормальной и развития гипертиреозидизма не наблюдается.

Назначение широко используемых заместительных доз T_3 обычно порядка 75 мкг/день или 1 мкг/кг массы тела ведет к появлению тиреотоксических значений сывороточного уровня общего T_3 . Более того, вследствие быстрой абсорбции в пищеварительном тракте и относительно быстрой скорости деградации, сывороточный уровень значительно варьирует в соответствии со временем взятия крови по отношению к приему гормона.

Определение концентрации свободных тиреоидных гормонов

Незначительное количество тиреоидных гормонов циркулирует в крови в свободной форме, не связанной с сывороточными транспортными белками. Существует термодинамическое равновесие между связанным гормоном и диффузионной фракцией гормона, способной проникать через клеточные мембраны и оказывать влияние на функцию клеток периферических тканей. Хотя изменения уровней сывороточных гормонсвязывающих белков влияют как на общую концентрацию гормонов, так и на соответствующую фракцию свободно циркулирующих гормонов, при эутиреозидизме абсолютная концентрация свободных гормонов остается постоянной. Эти данные согласуются с теоретической концепцией переноса гормонов из крови в ткани. Концентрация свободного гормона в сыворотке коррелирует с тканевым уровнем гормона и с метаболическим статусом. Эта концентрация, возможно, является самым важным параметром в оценке тиреоидной функции, так как непосредственно связана с метаболическим статусом пациента.

За несколькими исключениями, концентрация свободных гормонов высока при тиреотоксикозе, низка при гипотиреозидизме и нормальна при эутиреозидизме даже при изменении концентрации ТСГл при условии, что пациент находится в компенсированном состоянии. Необходимо также отметить, что концентрация свободного T_4 может быть нормальной или даже низкой у пациентов с T_3 -доминирующим токсикозом и у пациентов, принимающих T_3 в фармакологических дозах. Иногда концентрация свободного T_4 может быть за пределами нормы в отсутствии явных нарушений тиреоид-зависимого метаболического статуса. Это часто наблюдается при тяжелых нетиреоидных заболеваниях, при которых могут наблюдаться как высокие, так и низкие уровни свободного T_4 . Когда эутиреозидное

состояние поддерживается назначением T_3 или превалирующей секрецией T_3 , уровень свободного T_4 также снижается. Пациенты со многими нетиреоидными нарушениями имеют низкие уровни свободного T_3 . Это снижение характерно для всех состояний, связанных с пониженной сывороточной концентрацией общего T_3 , вызванной уменьшенной конверсией T_4 в T_3 в периферических тканях. Как уровень свободного T_4 , так и свободного T_3 могут выходить за границы нормы у пациентов, получающих множество лекарственных средств. Выраженное увеличение концентраций как свободного T_4 , так и свободного T_3 при отсутствии гиперметаболизма типично для пациентов с генерализованной резистентностью к действию тиреоидных гормонов. Концентрация свободного T_3 обычно нормальна или даже повышена у гипотиреоидных людей, живущих в областях, эндемичных по дефициту йода. У них уровни свободного T_4 , однако, нормальны или низки.

Прямое измерение концентраций свободных T_4 и T_3

Точное измерение абсолютных концентраций свободного T_4 и свободного T_3 технически сложно и до недавнего времени исследования были ограничены. Для минимизации нарушений связи между уровнем свободных и связанных гормонов эти фракции должны быть разделены посредством ультрафильтрации или диализа при минимальном разведении и небольшом изменении рН или электролитного состава среды. Разделенные свободные гормоны затем измеряются непосредственно методами РИА. Этот метод, вероятно, самый точный из доступных, но небольшие количества слабо связанных диализируемых веществ или лекарственных средств могут удаляться из связи с транспортными белками и измеренная концентрация свободных гормонов в их присутствии может не полностью отражать свободную концентрацию *in vivo*. Границы нормы различны в зависимости от конкретных используемых методик в различных лабораториях и находятся в пределах между 0,8 и 2,7 нг/дл (10-35 пмоль/л).

Изотопный равновесный диализ (ИРД)

Метод ИРД один из лучших для оценки концентраций свободного T_4 или свободного T_3 более 30 лет. Он базируется на определении содержания T_4 или T_3 , которые не связаны и способны диффундировать через диализирующую мембрану (диализируемая фракция - ДФ). Для проведения этого теста образец сыворотки инкубируется со следовыми количествами меченого (обычно по I) T_4 или T_3 . Меченые следовые количества быстро уравниваются с соответствующим количеством связанных и свободных эндогенных гормонов. Образец затем диализируется с использованием буфера при постоянной температуре, пока концентрации свободного гормона на обе стороны диализирующей мембраны не уравниваются. ДФ

рассчитывается исходя из содержания меченого гормона в диализате. Влияние радиоактивного йода, присутствующего в качестве загрязнителя в меченом следовыми количествами гормоне, должно быть элиминировано посредством тщательной очистки и различными методами преципитации диализуемого гормона. Уровни свободного T_4 и свободного T_3 могут быть измерены одновременно посредством добавления к образцам T_4 и T_3 , меченых 2-мя разными изотопами йода. Ультрафильтрация представляет собой модификацию диализа. Результаты выражаются в виде фракции ($ДФ_{T_4}$ или $ДФ_{T_3}$) или в процентах (% свободного T_4 или % свободного T_3) соответствующих диализуемых гормонов, а абсолютные концентрации свободного T_4 и свободного T_3 рассчитываются из общей концентрации гормона в сыворотке и его соответствующей ДФ. Типичные нормальные уровни свободного T_4 у взрослых 1-3 нг/дл (13-39 пмоль/л) и свободного T_3 - 0,25-0,65 нг/дл (3,8-10 нмоль/л).

Результаты, полученные с использованием данных методов, сравнимы с результатами определения прямыми методами, но данная методика более приемлема для более четкого различения очень низких или очень высоких концентраций ТСГл и применима в присутствии циркулирующих ингибиторов связывания белка. На измеряемую ДФ может влиять температура, при которой проводится оценка, степень разведения, период времени для наступления равновесия и состав разводящей жидкости. Рассчитываемый объем зависит от точности измерения общего T_4 или T_3 и может быть некорректным у пациентов с антителами к T_4 или T_3 .

Двухступенчатый иммуноанализ

При этой оценке свободный гормон сначала экстрагируется посредством связи со специфическими антителами (первая ступень); антитела часто фиксированы на полимерном носителе. После промывания добавляются меченые следовые количества гормонов, которые связываются с незанятыми участками. Концентрация свободного гормона будет обратно пропорционально связана с следовыми количествами гормонов, связавшихся с антителами, и его уровни определяются посредством сравнения со стандартной кривой. Величины, полученные с применением данной методики, сравнимы с величинами, полученными с использованием прямых методов. Данный метод наиболее показателен в присутствии циркулирующих ингибиторов связывающих белков и в сыворотках пациентов с нетиреоидными заболеваниями.

Измерение и оценка свободного T_4

Лучший метод для измерения тиреоид-зависимого метаболического статуса - это измерение свободного сывороточного T_4 посредством равновесного диализа. При этом методе на уровень свободного T_4 не влияют изменения концентрации связывающих

белков или нетиреоидные расстройства. К сожалению, метод равновесного диализа достаточно дорогой и громоздкий и поэтому не используется в качестве рутинного. Коммерческие наборы для определения уровня свободного T_4 обычно используют иммунологические методики, но их надежность меньше оптимальной, так как они могут изменяться при заболеваниях или значительных изменениях концентраций связывающих белков. Таким образом, клиническое использование измерений свободного T_4 посредством любых методов может быть ограничено.

Хотя тиреоид-зависимый метаболический статус лучше всего отражается уровнем свободного T_4 , с клинической точки зрения адекватной является оценка (или индекс) свободного T_4 (ИСТ₄). Индекс свободного T_4 получают посредством экстраполирования уровня общего сывороточного T_4 к определенному непрямым методом уровню ТСГл. Сывороточный уровень ТСГл определяется одним из двух методов, один из которых называется тест связывания тиреоидных гормонов (ТС), а другой - тест связывания T_3 (T_3 ТС). Индекс свободного T_4 (ИСТ₄) рассчитывается из коэффициента общего T_4 и ТС или из расчета T_4 и T_3 ТС. Значение ТС прямо пропорционально уровню ТСГл в сыворотке, тогда как значение T_3 ТС обратно пропорционально уровню ТСГл. Результаты, полученные с использованием этих методов, ценны тем, что различия в уровнях сывороточного ТСГл элиминируются и рассчитанный ИСТ₄ точно отражает действительный уровень свободного T_4 . Например, если проводится T_3 ТС, то ИСТ₄ может быть рассчитан следующим образом: ИСТ₄ = $T_4(T_3$ ТС измеренный/ T_3 ТС средний нормальный).

Нормальные пределы T_3 ТС могут колебаться на уровне 25-35%; составляя в среднем 30%. Необходимо отметить, что значительные изменения уровней ТСГл или наличие тяжелых нетиреоидных расстройств могут приводить к несоответствию между рассчитанными и измеренными уровнями свободного T_4 .

Измерение общей и ненасыщенной емкости связывания тиреоидных гормонов - суммарная связывающая способность транспортных белков сыворотки

Поскольку концентрация тиреоидных гормонов в сыворотке зависит от их поступления в той же степени, как и от содержания гормон-связывающих сывороточных белков, оценка последних удобна при интерпретации уровней, полученных в результате измерений общей концентрации гормона. Эти результаты могут быть использованы для оценки концентрации свободного гормона, которая важна для дифференцирования изменений общей сывороточной концентрации гормона, обусловленной изменениями концентрации связывающих белков у эутиреоидных пациентов, от изменений, вызванных нарушениями активности щитовидной железы, приводящих к гиперметаболизму или гипометаболизму.

Измерение уровня ТСГл

Концентрация ТСГл в сыворотке может быть измерена либо посредством оценки их общей способности связывания T_4 при насыщении, либо измерены непосредственно иммунологическими методиками. Хотя методы насыщения обеспечивают точную информацию об общей связывающей способности отдельных белков, они являются весьма громоздкими, а их использование утомительным. Суть методов заключается в разделении меченых радиоактивным йодом T_4 среди транспортных белков сыворотки (ТСГл, транстиреин и альбумин), разделяемых затем электрофоретически и определяемых по конкурентному замещению немеченым тироксином. Величины могут варьировать в соответствии с условиями электрофореза, в частности, с типом используемого буфера и pH. Принятые нормы содержания ТСГл для взрослых составляют 14-27 мкг/100 мл сыворотки (180-350 нмоль/л). Метод простого насыщения, использующий ионнообменные носители, по сравнению с электрофорезом, доступен для рутинного исследования в клинических лабораториях.

Иммунологические методы для прямого измерения содержания белков также доступны. Концентрация ТСГл в сыворотке может быть определена методами РИА и посредством метода «ракетного» иммуноэлектрофореза по Лоури, радиальной иммунодиффузией или ферментным иммуноанализом. Еще один метод комбинирует связывание гормона с ТСГл и иммунологические методики. Методы, используемые в коммерческих наборах, доступны для количественного определения сывороточного ТСГл и используют с различными модификациями технические принципы, описанные выше. Некоторые используют конкурентное разделение меченого радиоактивным йодом гормона между эндогенным ТСГл и добавленной антисывороткой к гормону; другие используют специфическую ТСГл сыворотку и T_4 или связанный ТСГл меченый гормон в качестве метки. Абсолютная концентрация в сыворотке взрослого человека в норме варьирует в соответствии с чистотой используемых стандартов. Истинный средний уровень ТСГл - 1,8 мг/100 мл (260 нмоль/л) с пределами 1,1-2,2 мг/100 мл (180-350 нмоль/л) сыворотки.

Концентрация ТСГл в сыворотке варьирует в зависимости от возраста, пола, беременности и постурального статуса. Определение концентрации этих белков в сыворотке частично помогает в оценке значительных отклонений от нормы, также как и при врожденных нарушениях ТСГл. В большинстве случаев тест связывания тиреоидных гормонов *in vitro* вместе с определением уровня сывороточного OT_4 позволяет оценить концентрацию ТСГл. Данные могут быть получены из коэффициента теста T_3TC , выраженные как процент нормального контроля и уровня сывороточного OT_4 , образуя ТСГл-индекс.

8.2 Исследование регуляции функции щитовидной железы

Определение концентрации тиреотропного гормона в сыворотке крови

Первое определение концентрации сывороточного тиреотропного гормона (ТТГ), проведенное Odell и сотр. в 1965 году, было большим шагом в оценке функции щитовидной железы, так как в результате было показано, что пациенты с первичным гипотиреозом имели повышенный сывороточный уровень ТТГ. Возможность измерения ТТГ привела к фактическому преодолению громоздкости и часто болезненности теста стимуляции ТТГ, который использовался ранее для диагностики гипотиреоза. Хотя ранние способы определения ТТГ радиоиммунологическими методиками позволяли определить повышенный сывороточный уровень ТТГ у пациентов с первичным гипотиреозом, они были зачастую неудобны для точного измерения ТТГ у эутиреоидных и гипертиреоидных людей. В течение нескольких лет были разработаны более чувствительные методы оценки ТТГ и большинство эутиреоидных людей имели определяемый уровень ТТГ, так что к началу 70-х годов сывороточный ТТГ стал стандартом для дифференцирования гипотиреоидных от эутиреоидных пациентов. Функциональная чувствительность таких ранних оценок, однако, не позволяла дифференцировать гипер- и эутиреоидизм. Последующие методы, получившие развитие в 70-х годах, однако, были более чувствительны; эутиреоидные люди редко имели уровень ТТГ ниже нормального и фактически все гипертиреоидные пациенты имели пониженную концентрацию ТТГ. Несмотря на эти достижения в оценке уровня ТТГ, их клиническая значимость была ограничена, так как они были очень сложны и требовали больших временных затрат. Будучи относительно чувствительными, они не были общедоступны для клиницистов.

В последние годы разработаны неизотопные иммунометрические методы оценки ТТГ, использующие хемилюминесцентные метки. Эти новые методы имеют функциональную чувствительность 0,01 мЕд/л, что в 10 раз выше, чем предыдущие самые чувствительные методы определения ТТГ и в 100 раз выше, чем методы РИА. Методы определения ТТГ с чувствительностью 0,01 мЕд/л называются методами третьего поколения и все большее количество коммерческих наборов и клинических лабораторий использует этот метод.

Клиническое использование определения ТТГ

1. Диагностика первичного гипотиреоза.

Наличие повышенного уровня ТТГ является подтверждением диагноза первичного гипотиреоза. Степень гипертиреоза оценивается по сывороточному уровню T_4 . Уровни ТТГ также повышены у пациентов с субклиническими формами гипотиреоза, при котором сывороточный уровень общего T_4 нормален или погранично низок.

2. Оценка рациональности проведения заместительной терапии тиреоидными средствами.

Целью лечения первичного гипотиреоза левотироксином является нормализация сывороточных уровней T_4 и ТТГ. С помощью существующих методов оценки уровня ТТГ возможно определять передозировку левотироксина, поскольку концентрация ТТГ при этом будет низка. Это имеет клиническое приложение, так как установлено, что у пациентов с пониженным сывороточным ТТГ даже в присутствии нормального сывороточного уровня T_4 может наблюдаться деминерализация костей. Этому особенно подвержены женщины в постменопаузе. Хроническая передозировка левотироксина может сопровождаться сердечными расстройствами, включая суправентрикулярные аритмии и вентрикулярную септальную гипертрофию.

3. Оценка супрессии уровня ТТГ при раке щитовидной железы.

Тиреоид-супрессивная терапия является частью рутинного лечения пациентов с высокодифференцированной (папиллярной или фолликулярной) карциномой щитовидной железы, так как рост таких опухолей может быть ТТГ-зависимым. Лечение левотироксином снижает уровень ТТГ и в то же время позволяет избежать развития клинического гипертиреоза. Использование методов определения уровня ТТГ третьего поколения сделало эту задачу более простой, чем раньше, так как до этого супрессия ТТГ могла быть подтверждена только отсутствием сывороточной ТТГ-реакции на назначение экзогенного тиротропин-рилизинг гормона (ТРГ). За некоторыми исключениями, пониженные уровни ТТГ при использовании методов третьего поколения коррелируют с отсутствием реакций на действие ТТГ.

4. Оценка супрессивной терапии узлового зоба.

Измерение уровней ТТГ продуктивно у пациентов с солитарным или мультинодулярным зобом, у которых иногда применяется гормональная терапия тиреоидными средствами. Несмотря на то, что эффективность левотироксиновой супрессии доброкачественного зоба не является общепризнанной, она еще широко применяется. Следовательно, необходимо иметь точную оценку уровней ТТГ для избежания передозировки.

5. Диагностика субклинического гипертиреоза.

Пациенты с малочисленными или стертыми симптомами гипертиреоза, с нормальными или погранично повышенными

уровнями общего T_4 и общего T_3 и с пониженными уровнями сывороточного ТТГ имеют субклинический гипертиреозидизм. До развития чувствительных методов оценки ТТГ такие случаи не диагностировались. Такие люди, особенно после 60-летнего возраста, имеют в 4 раза больший риск развития сердечных аритмий, особенно фибрилляции предсердий.

Тиреоглобулин

Радиоиммунные методы исследования в настоящее время являются рутинными и общепринятыми при определении концентрации тиреоглобулина в сыворотке крови. Используемые методы являются высоко специфичными и в зависимости от чувствительности позволяют определить наличие тиреоглобулина в сыворотке крови у 90% здоровых людей в состоянии эутиреозидизма. При использовании антисыворотки в высоких разведениях практически не наблюдается перекрестного реагирования с йодтиронинами или йодтирозинами. Однако, результаты, получаемые при анализе сыворотки, содержащей аутоантитела к тиреоглобулину, неточны и использование данного метода в этих случаях ограничено. Таким образом, интерпретация результатов исследования требует предварительного скрининга присутствия аутоантител к тиреоглобулину. Наличие антител к тиреопероксидазе не влияет на определение уровней тиреоглобулина методами радиоиммунного анализа.

Концентрация тиреоглобулина в сыворотке взрослого человека в норме составляет от менее чем 1 до 25 нг/мл (менее 1,5-38 пмоль/л) и в среднем 5-10 нг/мл. Уровень тиреоглобулина повышается в сыворотке пациентов практически со всеми типами нарушений функции щитовидной железы, лимитируя таким образом его использование в качестве дифференциального диагностического теста. Его наибольшая клиническая значимость проявляется при обследовании пациентов с высокодифференцированной (папиллярной или фолликулярной) карциномой щитовидной железы. Повышенный или прогрессивно нарастающий сывороточный уровень тиреоглобулина (особенно после хирургического лечения) наводит на мысль о персистенции опухоли или возобновлении ее роста. Концентрация тиреоглобулина может быть определена посредством радиоиммунных методов или иммунометрически. Хотя антитиреоидные антитела могут влиять на точность оценки концентрации тиреоглобулина у 10% пациентов, у таких людей измерение как уровня тиреоглобулина, так и антител к нему, может быть использовано для получения информации о течении опухолевого процесса.

Сывороточный кальцитонин

Кальцитонин представляет собой полипептид, секретируемый парафолликулярными (С) клетками щитовидной железы. Сывороточный уровень кальцитонина повышается у пациентов с

медуллярной карциномой щитовидной железы (МКЩ). Уровень кальцитонина определяется у пациентов с диагностированной МКЩ и служит как вспомогательный метод для скринингового исследования членов семьи пациентов с МКЩ.

Различные биохимические и физиологические изменения, связанные с действием тиреоидных гормонов на периферические ткани

Тиреоидные гормоны влияют на функцию клеток в различных периферических тканях. Повышенная или сниженная функция щитовидной железы может привести к дефициту или избытку сывороточного содержания тиреоидных гормонов, что может вызвать изменение большого числа показателей, используемых при диагностике ряда заболеваний, в том числе, непосредственно не связанных с дисфункцией щитовидной железы. Знание показателей, на которые могут влиять тиреоидные гормоны, также важно при интерпретации данных лабораторных исследований (см. табл. 8.7).

Табл. 8.7. Изменения некоторых биохимических и физиологических показателей, связанные с дефицитом или избытком тиреоидных гормонов.

Показатель	Изменения при гипотиреозидизме	Изменения при тиреотоксикозе
<i>Метаболизм различных веществ и лекарственных препаратов</i>		
Скорость элиминации (антипирин, дипирон, пропилтиоурацил, метимазол, альбумин, липопротеины низкой плотности, кортизол, Fe)	↓	↑
<i>Содержание в сыворотке</i>		
Аминокислоты	↓	↑
Тирозин (натощак и после нагрузки)	↓	↑
Глутаминовая кислота	N	↑
<i>Содержание белков</i>		
Альбумин	↓	↓
Глобулин, связывающий стероидные гормоны	↓	↑↑
Ферритин	↓	↑
Липопротеины низкой плотности	↓	↑
Фибронектин		↑
Антиген, связанный с VIII фактором свертывания крови		↑
Активатор тканевого плазминогена		↑

Тироксинсвязывающий глобулин	↑	↓
Тироксинсвязывающий преальбумин	N	↓
<i>Содержание и активность гормонов</i>		
Инсулин		
Реакция на введение глюкозы	↓	↓
Реакция на введение глюкагона	↑	↓
Эстрадиол-17β, тестостерон и гастрин	↓ или N	↑
Концентрация парат-гормона	↑	↓
Реакция на введение парат-гормона	↓	↑
Кальцитонин	↓	↑
Изменение концентрации кальцитонина на введение кальция	↓	
Активность ренина и концентрация альдостерона	↓	↑
Катехоламины и норадреналин	↑	↑
Натрий-уретический пептид	↓	↑
Эритропоэтин	N или ↓	↑
Лютеинизирующий гормон		N или ↑
Реакция на гонадотропин-рилизинг-гормон	↑	
Пролактин и реакция на стимуляцию ТТГ, аргинином и хлорпромазином	↑ или N	↓
Гормон роста		
Реакция на инсулин	↓	N или ↓
Реакция на ТТГ		без изменений
Эпидермальный фактор роста	N	↑
<i>Содержание и активность ферментов</i>		
Креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, глутаматоксалоацетат-трансфераза	↑	↓
Аденилаткиназа	N	↑
Дофамин β-гидроксилаза	↑	↓
Щелочная фосфатаза	↓*	↑
Малатдегидрогеназа	↑↑	↑
Ангиотензин-конвертирующий фермент, аланинаминотрансфераза, глутатион-S-трансфераза	N	↑
Коэнзим Q10		↓
<i>Другие вещества</i>		
1,25,ОН-витамин D	↑	N или ↓
Каротин, витамин А	↑	↓
цАМФ, цГМФ, Fe	N или ↓	N или ↑

K		↓
Na	↓	
Mg	↑	↓
Ca	↓	↑
P		↑
Глюкоза		
Концентрация	↓	↑
Элиминация после внутривенного теста на толерантность	↓	
Инсулиновая гипогликемия	пролонгирована	
Билирубин	↑**	↑
Креатинин	N или ↑	↓
Креатин	N или ↑	↑
Холестерол, каротин, фосфолипиды, лецитин, триглицериды	↑	↓
Липопротеины	↑	↓
Аполипопротеин В	↑	↓
Коллаген 4 типа	↓	↑
Проколлаген 3 типа	↓	↑
Свободные жирные кислоты		↑
Опухолево-эмбриональный антиген	↑	
Остеокальцин	↓	↑
Экскреция с мочой		
цАМФ	↓	↑
после введения адреналина	без изменений	↑
цГМФ	N или ↓	↑
Mg	↓	↑
Креатинин		↓
Креатин		↑
Тирозин	N или ↓	↑
Моноидтирозин после введения меченого I-131 моноидтирозина		↑
Глутаминовая кислота	↓	↑↑
Таурин	↓	
Карнитин	↓	↑
Тирамин, триптамин, гистамин	↓	↑
17-гидрокортикоиды и кетогенные стероиды		↑
Пиридинолин, дезоксипиридинолин		↑
Гидроксипролин, гидроксиллизил-гликозид		↑
Содержание в эритроцитах		
Fe	↓	↑
Na		↑
Zn		↓
Гемоглобин	↓	↓
Активность глюкозо-6- фосфатдегидрогеназы	N или ↓	↑

Восстановленный глутатион, карбоангидраза	↑	↓
Активность Са ⁺⁺ -АТФазы	↓	↓
Активность в лейкоцитах		
Щелочная фосфатаза	?↑	↓
Образование АТФ	N	↓
Жировая ткань		
цАМФ		↑
Липопротеинлипаза	↓	
Скелетная мышечная ткань		
цАМФ		↑
Потовые железы		
Содержание ионов в секрете	↑	N
Функция сальные желез	↓	N
Пищеварительная система		
Базальная электрическая активность	↓	↑
двенадцатиперстной кишки		
Абсорбция рибофлавина	↑*	↓*
Абсорбция кальция		↓
Пассаж химуса по тонкому кишечнику и содержание жира в каловых массах		↑
Функция легких и газообмен		
Мертвое пространство, гипоксическая гипервентиляция, рО ₂ в артериальной крови	↓	
Нервная система и спинномозговая жидкость		
Глубокие сухожильные рефлексy	↑	↓
Содержание белка в спинномозговой жидкости	↑	
Сердечно-сосудистая система		
Появление сердечных тонов	↑	↓
Пресистолический период, время изгнания	↑	↓
Электрокардиограмма	↓	↑
Частота сердечных сокращений и амплитуда комплекса QRS		↓
Интервал QT		↑
Зубец Р	уплощение или инверсия	транзиторные изменения
Зубец Т		транзиторные изменения
Распространение возбуждения	атриовентрикулярная блокада	фибрилляция предсердий
Костная ткань		
Закрытие зон роста хряща	задержка (дисгенез эпифизов)	ускорение

* В детском возрасте, ** у новорожденных

Антитела при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы

Антитела к структурам щитовидной железы

Циркулирующие антитиреоидные антитела, особенно к микросомальной фракции (антимикросомальные, АМА) и к тиреоглобулину (АТгА), обычно присутствуют у пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. До недавнего времени для измерения уровня антител использовалась методика гемагглютинации, однако сейчас используются намного более чувствительные иммунологические методики. С появлением иммунологических методов термин антитела к тиреопероксидазе (анти-ТПО) был заменен на АМА. АМА определяются более чем у 90% пациентов с хроническими аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и почти у 100% людей с тиреоидитом Хашимото, более 80% пациентов с болезнью Грейвса имеют положительные титры. Хотя АТгА более специфичны, чем АМА, их определение менее чувствительно и, следовательно, не так значимо в диагностике аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Повышенные уровни АМА также часто положительны при множестве других органоспецифических аутоиммунных заболеваний, например, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунная пернициозная анемия, синдром Шегрена, инсулинзависимый сахарный диабет и болезнь Аддисона. Кроме того, повышенные уровни АМА наблюдаются у прямых родственников людей с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Положительные титры антител наблюдаются при постнатальном тиреоидите. Низкие титры антител возникают транзиторно у некоторых пациентов после подострого тиреоидита. Не наблюдается увеличения тиреоидных аутоантител у пациентов с мультинодулярным зобом, аденомой щитовидной железы или вторичным гипотиреоидизмом. Показано, что у некоторых пациентов с тиреоидитом Хашимото и неопределяемыми тиреоидными антителами в сыворотке лимфоциты внутриорганной локализации продуцируют антитела к тиреопероксидазе.

Тиреостимулирующие антитела

Аутоиммунный патогенез болезни Грейвса был впервые заподозрен в середине 50-х годов, когда введение сыворотки пациентов с болезнью Грейвса крысам приводило к увеличению поглощения радиоактивного йода щитовидной железой крыс. С тех пор применяется термин «длительно действующий стимулятор щитовидной железы», ДДСЩ. Позднее ДДСЩ был охарактеризован как иммуноглобулин с константой седиментации 7S, а в последние годы разработано несколько методов определения ДДСЩ или тиреостимулирующих антител. Широко используются 2 типа методов - зависимый от продукции цАМФ и другой - радиоизотопный метод,

основывающийся на ингибиторных свойствах иммуноглобулина в отношении связывания ТТГ. Оценка продукции цАМФ опосредуется тиреостимулирующим иммуноглобулином, и он определяем у 90-95% гипертиреоидных пациентов с болезнью Грейвса. С помощью другого метода (зависимого от ингибирования ТТГ-связывания) определяются как стимулирующие, так и блокирующие антитела. Они определяются у 85% пациентов с болезнью Грейвса.

Определение концентрации иммуноглобулинов, связывающих ТТГ-рецепторы тиреоцитов

Самые ранние методики использовали различные модификации биологической пробы на мышах по Маккензи. Патологический гамма-глобулин с биологическими свойствами ТТГ имеет относительно длительную активность *in vivo*, поэтому получил название ДДСЦ. Метод позволяет оценить ДДСЦ-индуцированное освобождение тиреоидных гормонов из щитовидной железы мыши, предварительно меченых радиоактивным йодом. Присутствие ДДСЦ в сыворотке крови является патогномичным признаком для болезни Грейвса. Однако, в зависимости от чувствительности метода, различный процент пациентов *a priori* имеет положительную реакцию на ДДСЦ. ДДСЦ может быть обнаружен в сыворотке пациентов с болезнью Грейвса даже при отсутствии тиреотоксикоза. Хотя это более характерно для пациентов с аутоиммунной офтальмопатией, особенно сопровождающейся претибиальной микседемой, ДДСЦ не вызывает этих осложнений и его уровень не коррелирует с их тяжестью или длительностью. ДДСЦ проходит через плаценту и может быть обнаружен транзиторно у новорожденных от матерей, имеющих патологический гамма-глобулин.

Попытки улучшить методы определения тиреостимулирующих антител (ТСА) при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы привели к развитию нескольких методов *in vitro*, использующих ткани щитовидной железы животных и человека. При цитологическом анализе способность сыворотки крови стимулировать эндодитоз в свежей тиреоидной ткани человека измеряется прямым подсчетом сформированных внутриклеточных капель коллоида. С использованием такой техники была продемонстрирована стимуляция активности щитовидной железы человека на образцах сыворотки пациентов с болезнью Грейвса, у которых не было выявлено активности ДДСЦ с использованием стандартного биологического теста на мышах. ТСА могут быть определены посредством измерения накопления цАМФ или стимуляции аденилатциклазной активности в клетках культуры ткани щитовидной железы человека и плазматических тиреоидных мембранах, соответственно. Накопление цАМФ в культуре клеток щитовидной железы линии FRTL5 крыс также используется в качестве оценки ТСА. Стимуляция освобождения T_3 из срезов ткани щитовидной железы человека и свиньи - еще одна форма оценки ТСА

in vitro. *In vitro* оценка, использующая цитохимические методы, зависит от способности тиреостимулирующего агента увеличивать проницаемость лизосомальных мембран для хромогенного вещества, лейцил-β-нафтиламида, который затем реагирует с ферментом нафтиламидазой. Количественное определение производится методом сканирующей интегральной микроденситометрии.

Недавно проведенное клонирование ТТГ-рецептора способствовало развитию метода определения ТСА *in vitro* с использованием клеточных линий, экспрессирующих рекомбинантный ТТГ-рецептор. Этот метод, основывающийся на выработке цАМФ, специфичен при измерении антител к ТТГ-рецептору человека, которые обладают тиреостимулирующей активностью, и, таким образом, отличается от методов, основанных на связывании ТТГ-рецептора (см. ниже), которые не могут дифференцировать антитела с тиреостимулирующей и ТТГ-блокирующей активностью. Соответственно, посредством использования определения рекомбинантного человеческого ТТГ-рецептора измеряется концентрация антител, играющих роль в патогенезе аутоиммунных тиреоидных расстройств и этот метод более чувствителен, чем использовавшееся ранее определение ТСА. Например, 94% образцов сыворотки были позитивны в отношении ТСА по сравнению с такими же образцами, оценивавшимися с использованием клеток FRTL5.

Определение концентрации антител, ингибирующих связывание ТТГ

Разработка методов определения концентрации антител, ингибирующих связывание ТТГ, совпадает с датой открытия еще одного класса патологических иммуноглобулинов у пациентов с болезнью Грейвса - иммуноглобулинов, которые обладают протективной активностью в экстракте щитовидной железы человека от нейтрализующей биологической активности ДДСЩ, протестированного на мышях. Этот агент, известный как ДДСЩ-протектор, является видоспецифичным, не обладающим биологическим влиянием на щитовидную железу мыши, но способен стимулировать человеческую щитовидную железу. Оригинальный метод определения его концентрации был весьма громоздким, что ограничивало его клиническое использование. Методы, использовавшиеся в последнее время, которые могут быть названы радиорецепторными методами, основываются на конкуренции патологических иммуноглобулинов и ТТГ за общие места связывания рецептора на тиреоцитах. Тест близок по принципу к радиоизотопным методам, с той лишь разницей, что нативный мембранный рецептор заменяет связывающие белки или антитела. Используются различные источники рецепторов ТТГ, включающие человеческие тироциты, их нативные или солюбилизованные мембраносвязанные формы и клеточные мембраны щитовидных желез свиней или жировых клеток

морской свинки. Так как методы не измеряют прямо тиреостимулирующую активность, определяемые патологические иммуноглобулины имеют различные названия, например, антитела, ингибирующие связывание ТТГ или тиротропин-замещающие иммуноглобулины.

8.3 Исследование функции щитовидной железы *in vivo*

Исследование поглощения радиоактивного йода

Исследование поглощения радиоактивного йода проводится посредством орального приема препаратов изотопа йода (обычно ^{123}I) с последующим измерением процента изотопа, захваченного щитовидной железой. Тест проводится через 24 часа после приема изотопа, хотя может быть выполнен раньше. До развития чувствительных и специфичных методов определения тиреоидных гормонов этот тест использовался в качестве дополнительного для дифференцирования гипер- и гипотиреоидных состояний с повышенным или пониженным поглощением радиоактивного йода, соответствующих. В настоящее время использование данного теста находит применение в дифференцировании гипертиреозидизма при состояниях повышенного или пониженного поглощения радиоактивного йода.

Тест с использованием тиротропин-рилизинг гормона

Внутривенное введение синтетического ТРГ приводит к повышению сывороточной концентрации ТТГ у здоровых людей. При избытке тиреоидных гормонов экзогенный ТРГ не увеличивает продукцию ТТГ. Основное использование ТРГ-теста состоит в оценке степени супрессии ТТГ и в дифференциальной диагностике вторичного (гипофизарного) и третичного (гипоталамического) гипотиреоидизма. Доступность методов определения ТТГ третьего поколения сильно снизила использование теста с использованием ТРГ, так как пациенты со сниженным уровнем ТТГ не отвечают на экзогенное введение ТРГ. У таких пациентов, однако, ТРГ-тест проводится посредством определения базального уровня ТТГ и затем определения уровней ТТГ на 30 и 60 минутах после внутривенного введения 200-500 мкг синтетического ТРГ (препарат Протирелин). Реакция ТТГ на введение ТРГ может отсутствовать или ослабляться у пациентов с тяжелыми заболеваниями и у пожилых людей (особенно мужчин), при назначении кортикостероидов или внутривенном введении дофамина, или при депрессии.

Тест супрессии функции щитовидной железы трийодтиронином

Этот метод исследования функции щитовидной железы традиционно использовался в диагностике расстройств, связанных с

нарушением контроля продукции гормонов щитовидной железы, таких как, например, болезнь Грейвса или гиперсекретирующая аденома щитовидной железы. В настоящее время используется довольно редко, хотя его проведение могло бы быть актуально у пациентов с подозрением нарушения механизмов саморегуляции функции щитовидной железы.

Исследование заключается в определении базального уровня поглощения щитовидной железой препаратов радиоактивного йода, и повторяется после 1-недельного орального приема 75-100 мкг T_3 . У людей в состоянии эутиреоидизма наблюдается угнетение (супрессия) процессов поглощения радиоактивного йода с показателями менее чем 50 процентов от базального уровня, в то время как нарушенная функция щитовидной железы проявляется недостаточной супрессией. Это исследование не следует применять у пожилых пациентов или у людей с подозрением на болезни сердца, чтобы не допустить развития приступа стенокардии или сердечной аритмии.

8.4 Получение изображения структуры щитовидной железы

Сцинтиграфия щитовидной железы

Изображение нормальной или патологически измененной ткани щитовидной железы может быть получено с использованием трех основных сцинтиграфических методов:

1. с использованием радионуклидов, которые избирательно поглощаются и концентрируются тканью нормальной щитовидной железы, - таких как изотопы йода и ^{99m}Tc , вводимый как пертехнетат ион;
2. с использованием радиофармакологических препаратов, которые концентрируются преимущественно патологически измененной тканью щитовидной железы;
3. флюоресцентным сканированием с использованием внешнего источника ^{241}Am , что не требует внутреннего применения радиоактивных препаратов.

Каждый метод имеет свои специфические показания, преимущества и недостатки.

Выбор конкретного метода сцинтиграфии и радиофармакологического препарата определяется целями диагностического исследования, возрастом пациента и доступным оборудованием. Сканирование с использованием препаратов радиоактивного йода не может проводиться у пациентов, которые недавно принимали йодсодержащие вещества. I^{123} и $^{99}TcO_4^-$ являются радионуклидами выбора вследствие низкой радиационной нагрузки. I^{131} также используется при общем сканировании тела для выявления функционирующих метастазов карциномы щитовидной железы.

Для получения изображения используется огромное разнообразие технических средств. Стационарные гамма-камеры типа Anger, в сравнении с другими, дают полное изображение сканируемой области. Изображение затем передается на осциллоскоп, с которого возможно формирование поляроидной фотографии для постоянного хранения. Данные могут быть сохранены также на магнитной ленте. Использование камеры обеспечивает лучшее разрешение, но при этом весьма серьезное внимание должно быть уделено выбору позиции сканирования, так как любое смещение может приводить к значительному искажению получаемого изображения.

Несмотря на формат дисплея, изображение должно воспроизводить как можно более точно анатомическую конфигурацию ткани, основываясь на избирательном накоплении радиоактивного препарата в той или иной части щитовидной железы. Косые и боковые проекции помогают в обнаружении «холодных» узлов, которые могут быть закрыты функционирующей тканью. При подозрении на загрудинный зоб должен быть выбран соответствующий изотоп, который бы обеспечивал визуализацию изображения через костные структуры.

Одним из критических аспектов в корректной интерпретации изображений является расположение анатомических меток, позволяющих ориентироваться и оценивать размер. Пальпируемые образования также должны быть отмечены на изображении. С помощью гамма-камеры метки регистрируются посредством маркерных источников ^{57}Co , расположенных в исследуемой области.

Получение изображения щитовидной железы с использованием препаратов радиоактивного йода и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ пертехнетата

$^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ концентрируется, а все препараты радиоактивного йода накапливаются и связываются тканью щитовидной железы. В зависимости от фармакокинетических свойств конкретного используемого радиофармакологического агента, изображение распределения изотопа в щитовидной железе (или некоторых других тканях) получают в различное время после введения препарата: через 20 минут для $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$; 4 или 24 часа для ^{123}I ; 24 часа для ^{125}I и ^{131}I ; 48, 72 и 96 часов при использовании ^{131}I для поиска метастазов рака щитовидной железы. Изображение неизменной щитовидной железы может быть наилучшим образом описано как «бабочка с узкими крыльями». Каждое крыло представляет собой долю щитовидной железы, размеры которой у взрослых составляют 5 ± 1 см в длину и $2,3 \pm 0,5$ см в ширину. Наиболее часто встречающиеся индивидуальные варианты нормы включают отсутствие перешейка щитовидной железы, увеличенный перешеек, выраженная асимметрия долей и наличие следовой активности (то есть мелких скоплений железистой ткани),

распространяющейся по направлению к перстневидному хрящу (пирамидальная доля). Последняя наиболее часто обнаруживается при состояниях, связанных с диффузной гиперплазией щитовидной железы. Наличие слюны в пищеводе во время сканирования с использованием $^{99m}\text{TcO}_4^-$ может симулировать пирамидальную долю щитовидной железы, но этот артефакт легко может быть устранен питьем воды.

Основные показания для проведения радионуклидного сканирования щитовидной железы перечислены в табл. 8.8. В клинической практике сцинтиграфия наиболее часто используется для оценки функциональной активности изолированных узлов в щитовидной железе. В норме радиоактивный препарат достаточно равномерно распределяется в двух долях щитовидной железы. Это распределение сохраняется в увеличенной щитовидной железе при болезни Грейвса и может наблюдаться при тиреоидите Хашимото. Нередко точечное, неравномерное распределение может быть отмечено при тиреоидите Хашимото и иногда при болезни Грейвса, особенно после лечения препаратами радиоактивного йода. Области относительно уменьшенного и иногда увеличенного поглощения характерны для большого мультиузлового зоба. Традиционный радиологический медицинский жаргон определяет узлы как «горячие», «теплые» и «холодные», соответственно их изотоп-концентрирующей активности относительно окружающей нормальной паренхимы. Горячие или гиперфункционирующие узлы обычно доброкачественные, хотя имеются сообщения о наличии рака в таких узлах. Холодные или гипофункционирующие узлы могут быть плотными или кистозными. Некоторые из них могут малигнизироваться, но большинство является доброкачественными. Эта дифференциация, однако, не может быть проведена посредством сканирования. Узел, функционирующий при сканировании с применением $^{99}\text{TcO}_4^-$ иногда может быть холодным при сканировании с использованием радиоактивного йода. Это может наблюдаться как при доброкачественных, так и при малигнизированных узлах. При этом может быть получено изображение лишь отдельной части в идентифицируемом автономном узле щитовидной железы, так как остальная часть щитовидной железы супрессирована. Поиск функционирующих метастазов щитовидной железы лучше всего проводить с использованием 2-10 мКи ^{131}I после иссечения нормальной ткани щитовидной железы и прекращения гормональной терапии, чтобы дать возможность уровню ТТГ подняться над верхней границей нормы. Назначение ТТГ в препаратах из тканей животных не рекомендуется, однако, рекомбинантный человеческий ТТГ может быть полезен при проведении сканирования без прекращения гормональной терапии. Поглощение изотопа может наблюдаться вне щитовидной железы у пациентов с лингвальными щитовидными железами и редко при овариальной кистозной тератоме, содержащей функционирующую тиреоидную ткань.

Сканирование может быть использовано как дополнение при ТТГ-стимуляции и тесте T_3 -супрессии для локализации супрессированной нормальной ткани щитовидной железы или автономно функционирующих областей, соответственно. Другие показания, помимо перечисленных в табл. 8.7, имеют сомнительную ценность и редко используются, принимая во внимание радиационную нагрузку, дороговизну и неудобства. ^{123}I фотонная эмиссионная компьютерная томография также может быть полезна при оценке нарушений функции щитовидной железы.

Табл. 8.8. Основные показания для проведения радионуклидного сканирования.

Установление вариантов анатомической локализации и эктопического расположения ткани щитовидной железы (гемиагенезия щитовидной железы, язычная локализация, струма яичника)
Диагностика врожденной агенезии щитовидной железы
Установление природы патологических новообразований шеи и грудной полости (средостения)
Исследование одиночных узлов щитовидной железы (функционирующих или нефункционирующих)
Установление локализации остаточной ткани после проведения тиреоидэктомии
Установление локализации метастазов гормон-секретирующих опухолей щитовидной железы
Оценка локальных изменений, вызванных патологическим увеличением щитовидной железы (сдавление окружающих тканей и др.)

Компьютерная томография и ядерно-магнитный резонанс

Обследование с помощью метода компьютерной томографии позволяет получить ценные данные об анатомической локализации и морфологической организации щитовидной железы и ее расположении относительно окружающих тканей. Однако, к сожалению, этот метод является слишком дорогостоящим по сравнению с другими исследованиями, обеспечивающими предоставление аналогичных сведений. Важное показание для применения этого диагностического метода - установление точной локализации и оценка новообразований в средостении неизвестной этиологии, а также загрудинно расположенного зоба. В таких случаях, загрудинная локализация исследуемых образований ограничивает использование ультразвуковых методов исследования, а недостаточность функции щитовидной железы, особенно в период проведения супрессивной терапии, не позволяет использовать радионуклидное сканирование. Необходимость введения йодсодержащих контрастных веществ ограничивает применение компьютерной томографии у пациентов, для

которых предполагается назначение в последующем курсов радиойодной терапии.

Компьютерная томография и ядерно-магнитный резонанс нашли применение еще в одной области болезней щитовидной железы - оценке характера течения аутоиммунной офтальмопатии.

Ядерно-магнитный резонанс, как и компьютерная томография, также является полезным при определении локализации и характеристике медиастинальных образований.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы

Метод ультразвукового исследования (УЗИ, ультрасонография или эхография) щитовидной железы используется для обнаружения и характеристики патологических изменений в структуре органа, отличающихся по своей акустической плотности от окружающей ткани. Суть метода заключается в получении изображения глубоких структур путем дифференцированного измерения отражения высокочастотных (20 МГц и выше) ультразвуковых волн. Датчик, снабженный пьезоэлектрическим кристаллом, генерирует и посылает исходный сигнал и получает отраженные сигналы. Тканевые образования с различной акустической плотностью по-разному отражают ультразвуковые волны, например, жидкости проводят ультразвук без отражения, а заполненные воздухом пространства не проводят ультразвуковой сигнал.

При так называемой одномерной или А-ультрасонографии датчик удерживается в одном положении для получения каждого изображения. Отраженные лучи в виде серии спайков регистрируются на осциллографе с амплитудой, пропорциональной интенсивности отраженного ультразвукового сигнала и расстоянию, соответствующему действительному пространству между интерфазами отраженных ультразвуковых волн. Двумерная или В-ультрасонография проводится с использованием сканера, датчик которого перемещается в горизонтальной плоскости вдоль шеи. Изображение, представленное линиями и точками в виде теней от черного до белого цвета (серое сканирование), пропорционально интенсивности генерируемых отражений и формируется с помощью электронного преобразователя. Вследствие того, что воздух является слабым проводником ультразвука, контакт с кожей обеспечивается использованием специальных гелей, масла или воды. Этот контакт, также как и поддержание датчика в перпендикулярном положении, необходимы для объективности данных и предупреждения получения артефактов.

Одним из наиболее частых показаний для проведения ультрасонографии щитовидной железы является дифференциальная диагностика солидных и кистозных патологических изменений в органе. Кистозные патологические очаги при исследовании пропускают ультразвуковые волны, в то время как солидные очаги продуцируют множественные отражения вследствие интерференции множества

ультразвуковых волн. Множество патологических изменений являются смешанными (солидные и кистозные), называемыми поэтому комплексными. Некоторые опухоли могут иметь такие же акустические характеристики, как и окружающие нормальные ткани, не поддаваясь, таким образом, ультразвуковому детектированию. Хотя ультрасонография с высокой разрешающей способностью может детектировать узлы в щитовидной железе размером порядка нескольких миллиметров, патологические очаги должны быть больше 1 см в диаметре для достоверного дифференцирования солидных и кистозных структур. Однородный уровень эхогенности или ее отсутствие часто наблюдаются в щитовидных железах, пораженных тиреоидитом Хашимото, а также описан в мультинодулярных железах и у пациентов с болезнью Грейвса.

Вследствие того, что ультрасонография позволяет определить как расположение, так и глубину патологических образований, она с успехом используется при проведении тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы. При обширных патологических изменениях проведение биопсии под контролем ультразвукового исследования обеспечивает точное взятие образцов из солидных участков узла. При известном опыте и соответствующей калибровке прибора, ультрасонография может использоваться для оценки размеров щитовидной железы. В ряде отдельных сообщений описывалось также лечение токсических узлов введением концентрированных растворов спирта под контролем ультразвукового исследования. Хотя ультрасонография имеет практически те же показания к применению, что и сцинтиграфия щитовидной железы, утверждения, что применение этого метода позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные изменения, не нашли полного подтверждения. Одним из недостатков данного диагностического метода является невозможность его использования для оценки загрудинных зубов вследствие преграды, создаваемой костной поверхностью грудины для прохождения ультразвуковых волн.

Процедура проста для освоения медицинским персоналом, неинвазивна (используемые звуковые частоты не повреждают тканей) и безболезненна для пациентов. Вследствие того, что метод не требует применения радиоактивных изотопов, он может использоваться у детей и беременных женщин. Также, ввиду независимости метода от йодконцентрирующих процессов в тироцитах, он сохраняет свою диагностическую валидность при исследовании щитовидных желез пациентов с различной йодной насыщенностью.

ГЛАВА 9. ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

При рассмотрении филогенетических аспектов функции щитовидной железы важным представляется отразить этапность биохимических, морфологических и физиологических изменений в эволюции тиреоидной системы. В эволюционном ряду различных видов животных можно проследить закономерности приобретения йодсодержащими соединениями свойственной им у млекопитающих биологической активности, процессов функционального органогенеза и формирования структурно-функциональных связей и взаимоотношений в тиреоидной системе. Однако, как оказалось, в современной литературе имеется ощутимый пробел в этой области знаний и представляемый далее материал является попыткой обобщения данных сравнительных исследований из имеющихся немногочисленных и весьма разрозненных по тематике публикаций.

В то же время, сравнительные исследования структуры и функции щитовидной железы и йодсодержащих гормонов у представителей различных видов внесли весьма важный и, в ряде случаев еще не получивший заслуженной оценки, вклад в фундаментальную и клиническую тиреоидологию. Так, например, впервые йодсодержащие белковые соединения были открыты у беспозвоночных организмов задолго до обнаружения их присутствия в щитовидной железе млекопитающих. Несмотря на то, что о заболеваниях щитовидной железы было известно с давних времен, взаимосвязь между йодной депривацией (недостаточностью поступления йодидов с пищей и водой) и гипертрофией щитовидной железы вначале была установлена на примере озерных форелей и лишь затем быстро перенесена в клиническую практику, послужив основой для формирования первых представлений об эндемической патологии.

9.1 Функция щитовидной железы в филогенезе

Способность животных синтезировать йодсодержащие гормоны возникла в эволюции значительно позже, чем продукция других производных тирозина — катехоламинов дофамина, норадреналина, адреналина и серотонина. Однако, предшественники тиронинов в виде йодированных тирозинов встречаются у животных уже на очень ранней стадии филогенеза. Ключевым событием для появления щитовидной железы и йодсодержащих гормонов в филогенезе, вероятно, явилось формирование способности живых организмов поглощать неорганический йод в составе йодидов из окружающей среды и концентрировать его путем специфического (ферментативного) включения в структуру органических соединений. В морской воде концентрация йода, как правило, довольно высока, что позволяет ему в существенных количествах накапливаться в растениях и тканях низших

морских животных. Так, еще в 1896 году показано, что губки и кораллы содержат значительные (до 2,5% от общей массы) количества йода в форме йодтирозина и йодгистидина, а также брома в составе бромтирозина. Монойодтирозин и дийодтирозин обнаружены у морских звезд, моллюсков, кольчатых червей, ракообразных и насекомых. Сообщалось также об обнаружении тироксина и трийодтиронина у этих форм, однако, присутствие йодтиронинов у представителей животного мира, располагающихся на эволюционной лестнице ниже позвоночных, нельзя считать достоверно доказанным.

Tong и Chaikoff в 1955 году установили йодконцентрирующую функцию у морских водорослей в результате включения йода в тирозин с образованием монойодтирозина и дийодтирозина. Ингибирование этой реакции каталазой дало основание предположить вовлечение пероксидазы в процесс окисления поглощенных йодидов, что соответствует подобным процессам в щитовидной железе позвоночных. Сходный окислительно-восстановительный процесс лежит в основе активного транспорта йода из морской воды через жабры угря. Окисленный йод затем частично подвергается восстановлению и пассивно диффундирует в кровь.

Обычно йодированные соединения, обнаруживаемые у беспозвоночных организмов и других низших форм, находятся в связанном состоянии в составе наружного рогового или фиброзного скелета. Этот факт привел к предположению, что йодсодержащие вещества являются побочным продуктом в ходе «дублирования, ороговеания» (полимеризации) соединений хинонового ряда. Ряд исследований свидетельствует, что в основе затвердевания кутикулы лежит образование поперечных связей между бензохинонами в молекулярной структуре склеропротеинов, а бензохиноны легко подвергаются окислению в присутствии неорганического йода в условиях *in vitro*. Однако, как правило, йодирование хинонов не сопровождается последующим формированием дийодтиронинов, предположительно, в связи с пространственной разобщенностью остатков бензохинонов и невозможностью вследствие этого протекания реакций внутри- или межмолекулярной конъюгации.

Таким образом, йодирование тирозина у беспозвоночных может быть обусловлено, по крайней мере, частично, превращениями хинонов в ходе ороговеания экзоскелета. Однако, противоположное заключение может быть сделано на основании обнаружения у *асидии* *Ciona intestinalis* T_4 и $3,5,3'-T_3$ в свободной форме, а не в составе ригидного наружного скелета. Результаты этих исследований как будто бы свидетельствуют об образовании тиреоидных гормонов в эпителиальных клетках стенки кишечника в ходе процессов, аналогичных происходящим в щитовидной железе позвоночных. Склеропротеиновый экзоскелет взрослых форм оболочников содержит высокие количества йода, дийодтирозина и тироксина. Возможно, что кутикулярные йодпротеины заглатываются животными с водой и

попадают в пищеварительный тракт, где и происходит высвобождение йодсодержащих аминокислот.

Первое обнаружение органа, гомологичного по своей функции к щитовидной железе высших форм, было сделано у представителей типа полухордовых, занимающих промежуточное положение между беспозвоночными и позвоночными животными. У *urochordata* и *cephalochordata* эту роль выполняет эндостиль — желоб на дне глотки, выстланный секреторным и реснитчатым эпителием. Принципиальным в филогенетическом аспекте являлось установление тканевого распределения мест йодирования и его межвидовых различий. Так, у уже упоминавшейся асцидии *Ciona* (представитель низших вторичноротых) эти центры располагаются на вершине эндостиля. *Amphioxus*, представитель *Cephalochordata*, также обладает эндостилем и формирует йодированный гликопротеин в центрах йодирования в центральной области эндостиля, возможно на поверхности клетки, обращенной в просвет органа. Эндостиль секретирует слизистый секрет, который поступает в полость глотки и затем в пищеварительный канал, где предположительно, из него высвобождаются йодированные аминокислоты. Действительно, наличие тироксина и трийодтиронина у *Ciona* было подтверждено методами радиоиммунного анализа.

Общепризнанной является точка зрения, что у примитивных организмов продукция йодсодержащих аминокислот осуществляется эндостилем. Однако, ряд исследований показал, что в сравнении с уровнем йодсодержащих соединений в плазме или других жидкостях тела, лишь малая часть этого количества могла бы приходиться на продукцию эндостилем. Не исключено, таким образом, что другой орган, например, бранхиальные железы или их производные, по крайней мере, у оболочников служит альтернативным источником йодированных соединений и вероятным предшественником щитовидной железы млекопитающих. Йодированный белок в клетках этого органа состоит из двух субъединиц большого размера (10S и 19S) и при своем частичном гидролизе высвобождает монойодтирозин, дийодтирозин, трийодтиронины и, возможно, тироксин, а по своей аминокислотной последовательности обнаруживает подобие с тиреоглобулином млекопитающих.

Два важных заключения могут быть сделаны в итоге изучения представителей полухордовых. У этих животных выпячивание передней стенки глотки формирует углубление для возможной щитовидной железы, которое однако не отделяется от полости глотки и, таким образом, не заканчивается обособлением железы. И второе: хотя однозначно не установлена физиологическая роль эндогенных тиреоидных гормонов у этих форм, показано влияние тироксина на ускорение процессов метаморфоза, на примере медуз.

Одним из наиболее ранних представителей позвоночных, обладающих структурными элементами примитивной щитовидной железы, является аммоцет - личиночная стадия миноги, класс круглоротых. Открытая тубулярная структура в гипофаринксе этого

организма концентрирует йодиды и включает их в состав белкового соединения, родственного тиреоглобулину, с последующим высвобождением T_3 и T_4 в просвет органа. Хотя признается некоторое филогенетическое родство этого органа с эндостилем полухордовых, полной их гомологии не наблюдается. Для обозначения этого образования используется термин подглочная железа. Показательно, что перед стадией метаморфоза в ней гистохимически выявляется действие протеазы, обладающей гидролитической активностью в отношении йодированного белка, что приводит к образованию свободных T_4 и T_3 . Вполне возможно, что именно ее появление и послужило дополнительным фактором обособления вентрального выпячивания первичной пищеварительной трубки и независимости высвобождения йодсодержащих аминокислот от протеаз нижних отделов пищеварительного тракта. У этих организмов обнаружен также свободный тироксин и специфический тироксинсвязывающий глобулин.

Во время метаморфоза аммоцета, в ходе которого развивается взрослая особь миноги, эндостиль утрачивает сообщение с полостью глотки, приобретая черты собственно щитовидной железы со свободно расположенными в ней фолликулами. Концентрация тиреоидных гормонов в плазме достигает своего наивысшего уровня у личиночной формы непосредственно перед формированием истинной щитовидной железы и стремительно падает по окончании метаморфоза. Фолликулы железы не окружены соединительно-тканной капсулой, однако в них осуществляются биосинтетические процессы, сходные с таковыми при образовании тиреоидных гормонов у взрослых особей млекопитающих. У миноги большая субъединица 19S йодсодержащего белка обладает структурным подобием с тиреоглобулином щитовидной железы высших форм. Таким образом, по крайней мере у аммоцета, йодсодержащие гормоны играют, возможно, ведущую роль в регуляции метаморфоза и, что еще более любопытно, детерминируют становление самой щитовидной железы как органа.

Вероятная взаимосвязь щитовидной железы и органов пищеварительной системы обнаруживается во многих филогенетических исследованиях. Так, обнаружены реснитчатые тироциты в щитовидных железах мыши и акулы, что является ремнантным свидетельством в пользу энтодермального происхождения щитовидной железы. У млекопитающих эпителий слизистой оболочки желудка и слюнных желез сохраняет способность концентрировать йодиды, а клетки слюнных желез также содержат пероксидазу.

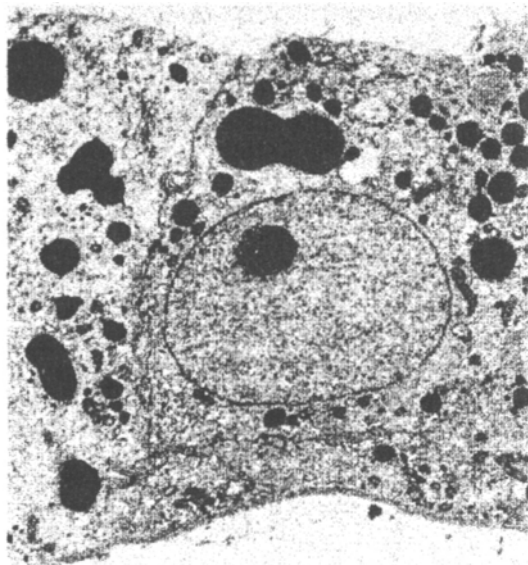


Рис. 9.1. Электронно-микроскопическая фотография эпителиоцитов щитовидной железы хрящевых рыб (*Eptatretus stouti*). Просвет фолликула характеризуется отсутствием коллоида, однако, капли секрета с коллоид-подобным содержанием обнаруживаются в цитоплазме клеток. Другие микроструктуры как, например, микрореснички апикальной поверхности, подобны аналогичным образованиям тироцитов высших млекопитающих. (Фотография принадлежит N.E.Henderson, Университет Калгари).

Таким образом, можно считать доказанным наличие щитовидной железы, в которой происходит продукция йодтирозинов и йодтиронинов, у всех изученных представителей позвоночных. Уровень функциональной активности этого органа обнаруживает значительные отличия в зависимости от видовой принадлежности и сезонной периодичности. За рядом исключений, перечисленных ниже, активность щитовидной железы минимальна у пойкилотермных организмов. Сезонная периодичность в функционировании щитовидной железы присутствует и у гомойотермных, и у пойкилотермных животных.

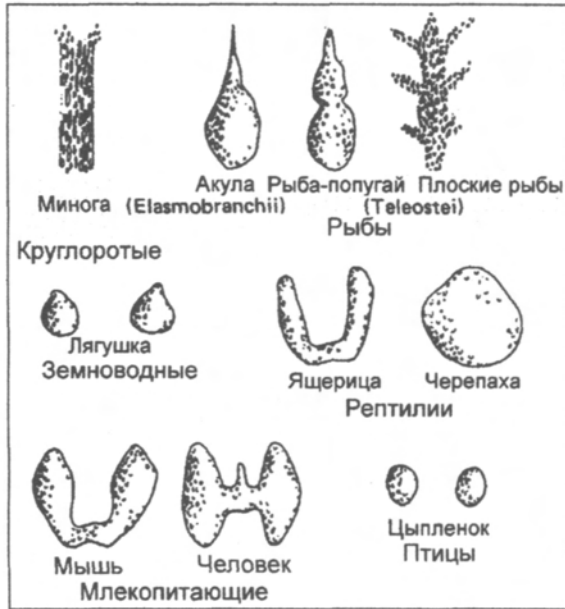


Рис. 9.2. Макроскопическая форма щитовидной железы у представителей различных видов позвоночных.

Отметим здесь же ряд морфологических изменений, сопровождающих эволюцию щитовидной железы. У взрослых форм представителей круглоротых и костных рыб железа находится в неинкапсулированной форме. Фолликулы располагаются в свободном состоянии, одиночно или малыми кластерами в подглоточной соединительной ткани, особенно много их по ходу вентральной аорты и в почках. Интересным представляется факт высокой частоты эктопического расположения щитовидной железы у рыб. Так, например, наиболее частой является почечная локализация фолликулов, реже - в структурах глазного яблока, мозга, сердца, пищевода и селезенки. У хрящевых рыб щитовидная железа впервые приобретает собственную соединительнотканную капсулу, а у высших позвоночных форм представлена одно- или двудольной инкапсулированной структурой.

9.2 Функция щитовидной железы и ее контроль у низших форм

Функционирующая щитовидная железа обнаруживается уже у таких примитивных форм как минога, у которой тиреоидные гормоны оказывают метаболические эффекты, подобные таковым у высшим позвоночных. Быстрые изменения морфологической организации и функциональной перестройки, сходные с метаморфозом у земноводных, в той или иной степени претерпевают представители практически всех классов позвоночных и тиреоидные гормоны оказываются критическими для этого экстраординарного события. Так, угнетение функции щитовидной железы введением соединений радиоактивного йода у незрелых форелей

приводит к уменьшению размеров взрослой особи, усиленной пигментации, малой головной части, незавершенной дифференцировке половых органов, анемии и нарушению двигательной координации. Это состояние может быть сопоставимо с кретинизмом у млекопитающих. У лососей изменения полового цикла наступают после миграции из пресной в морскую воду и сопровождаются резким повышением уровня сывороточного T_4 . После завершения периода размножения концентрация T_4 возвращается к своему обычному уровню.

Наиболее поражающий воображение эффект тиреоидных гормонов по индукции метаморфоза у некоторых земноводных впервые был описан в 1912 году. Показано, что метаморфозные изменения развиваются лишь при вхождении организма в преддетерминирующую фазу развития. T_4 , очевидно, вовлечен в метаморфоз большинства земноводных. Сопоставимые физиологические процессы отсутствуют у рептилий, птиц и млекопитающих.

Интересно отметить также наличие зависимости выраженности метаболических эффектов тиреоидных гормонов у пойкилотермных организмов от температуры окружающей среды. Так, например, T_4 оказывает выраженное стимулирующее действие на обмен веществ у ящериц при 32°C , но не влияет на эти процессы при акклиматизации животных к низким температурам. У ящериц, рыб, земноводных, черепах и змей секреторная активность щитовидной железы также обнаруживает зависимость от температуры, будучи максимальной при $23\text{--}32^\circ\text{C}$ и минимальной при $10\text{--}15^\circ\text{C}$.

У головастика *Rana catesbeiana* в период метаморфозных превращений сывороточные уровни T_3 и T_4 повышаются в 15 и 10 раз соответственно. Затем после своего пика, соответствующего ключевому этапу метаморфоза, концентрации тиреоидных гормонов снижаются до уровней взрослой особи. Пока не доказано участие ТРГ в реализации регуляторных влияний в тиреоидной системе у земноводных, так как отсутствует его эффект на секрецию ТТГ гипофизом у этих животных.

В метаморфозе земноводных принимает также участие пролактин, для которого показано угнетение некоторых событий, вызванных T_4 . Во всех случаях момент индукции метаморфоза совпадает по времени с максимально возможным специфическим связыванием тиреоидных гормонов с ядерными фракциями клеток, что свидетельствует о критичности этого события.

Специфическое связывание T_3 было продемонстрировано для ядер гепатоцитов миног, лососей и ряда земноводных. Выделенный рецептор по своим структурным характеристикам обладает подобием с α -формой рецепторов тиреоидных гормонов у млекопитающих.

Достаточно мало известно о гипоталамо-гипофизарной регуляции функции щитовидной железы у циклостом и хрящевых рыб, однако, достоверно установлено полноценное функционирование гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у костных рыб, рептилий и всех высших форм позвоночных. У ряда животных контроль функции щитовидной железы осуществляется лишь гипофизом через секрецию ТТГ, однако доказана необходимость наличия гипоталамической продукции тиротропин-релизинг гормона для запуска процесса метаморфоза амфибий. Хотя присутствие

тиротропин-релизинг гормона показано в гипоталамусе как многих представителей позвоночных животных (например, крыс, цыплят, змей, лягушек и их незрелых форм, а также атлантических лососей), так и ряда хордовых, его контролирующая секрецию ТТГ функция доказана лишь у млекопитающих и птиц. Тиротропин-релизинг гормон лягушек не оказывает стимулирующего действия на продукцию ТТГ у этих организмов, однако обладает биологической активностью при введении крысам, обнаруживая дозозависимый эффект. Эти наблюдения позволяют заключить, что, несмотря на то, что тиротропин-релизинг гормон является достаточно эволюционно древней молекулой, его биологическая функция сформировалась, вероятно, лишь с появлением гомойотермных организмов.

T_4 непосредственно ингибирует секрецию ТТГ у рыб, подобно аналогичному эффекту у млекопитающих. Функция щитовидной железы у этих животных угнетается под действием гипоталамического ингибирующего фактора, снижающего секрецию гипоталамусом ТТГ. Гетеротопическая аутотрансплантация гипофиза, устраняющая ингибирующее влияние на него гипоталамуса в этом случае, восстанавливала функцию щитовидной железы на прежнем уровне. Продукция этого фактора стимулировалась положительной обратной связью, замыкаемой T_4 .

Недавно были изолированы и секвенированы кДНК 16 различных селенодейодиназ представителей млекопитающих, земноводных, птиц и рыб. На основе полученных аминокислотных последовательностей проведен сравнительно-эволюционный анализ дейодиназной системы, результаты которого представлены на рис. 9.4. Установлено наличие 3-х типов дейодиназ у позвоночных, которые образуют 3 гомологичных семейства. Функциональные характеристики представителей каждого из семейств оказались сходными и близкими к таковым у млекопитающих, что свидетельствует о наличии тесной связи между структурой и функцией селенозависимых ферментов и о раннем появлении трех изоформ дейодиназ в эволюции позвоночных. Интересно также отметить, что семейство дейодиназы II типа более консервативно в сравнении с 5'-ДI и 5'-ДIII (см. рис. 9.4).

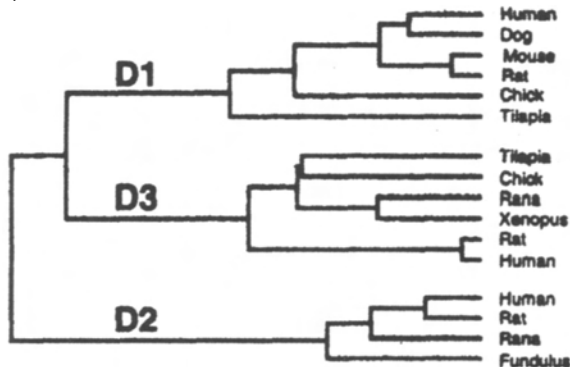


Рис. 9.3. Эволюционное дерево селенодейодиназных семейств белков, построенное на основе анализа аминокислотных последовательностей. (Собственность Dr. Theo Visser).

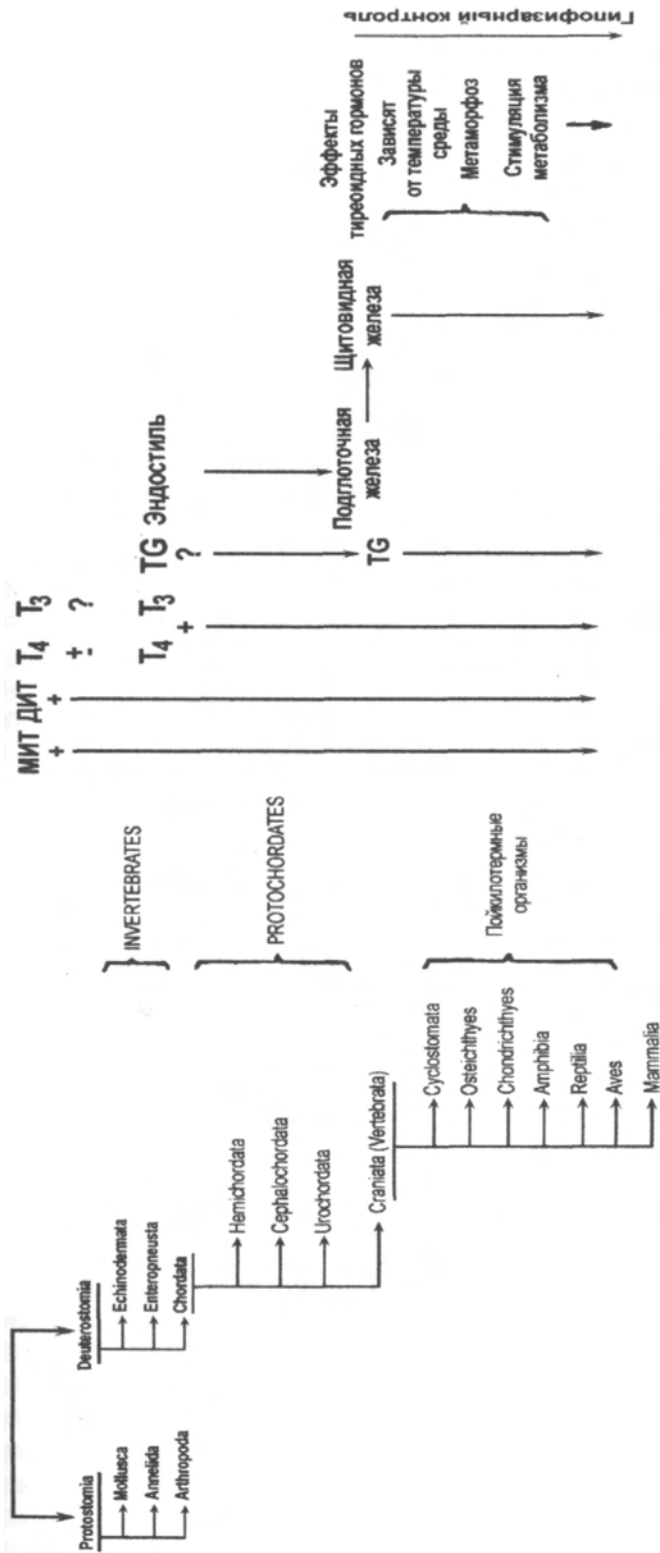


Рис. 9.4. Филогенетическое дерево формирования функции щитовидной железы.

9.3 Функция щитовидной железы в онтогенезе человека

Во время беременности функция щитовидной железы у матери остается нормальной, но концентрации общих T_4 и T_3 увеличиваются в сыворотке крови на 50-70% после 12-14 недель беременности. Причиной этого увеличения является двукратный прирост связывающей способности ТСГл, обусловленный стимулирующим действием на их синтез возросшего уровня эстрогенов. Концентрация в сыворотке крови свободных T_4 и T_3 остается в нормальных пределах в течение почти всего срока беременности. Содержание в сыворотке свободных T_4 и T_3 достигает верхнего предела нормы с 18 по 20 и с 35 по 37 недели гестации, что, вероятно, вызвано стимулирующим действием на функцию щитовидной железы ТТГ и хорионического гонадотропина, концентрация которых в это время достигает высокого уровня.

У беременных женщин вследствие увеличения скорости клубочковой фильтрации йодида возрастает его почечный клиренс. В результате сывороточная концентрация неорганического йодида уменьшается, что необходимо учитывать при оценке состояния функции щитовидной железы у женщин, проживающих в регионах, где поступление йода с пищевыми продуктами и водой в организм составляет менее 50 мкг в день. В этих условиях может развиваться абсолютная или относительная йодная недостаточность и компенсаторное увеличение щитовидной железы.

По мере своего развития плод нуждается во все больших количествах йодидов для синтеза тиреоидных гормонов, образование которых увеличивается во второй половине гестационного периода. Йодиды в возрастающих количествах поступают в кровь плода через увеличивающуюся в размерах плаценту. Через плацентарный барьер в кровь плода йодиды "перекачиваются" активно и их накапливается в плазме крови плода в 4-5 раз больше, чем в плазме крови матери.

Дополнительное количество йодидов может образовываться в самой плаценте за счет их высвобождения из йодтиронинов при дейодировании последних дейодиназами II и III типов. Активность 5'-ДII выше в хорионических и децидуальных оболочках плаценты, а активность 5-ДIII обнаружена только в трофобластах. Кроме связи матери и плода через кровь сосудов пуповины, они связаны также через амниотическую жидкость, которая является дополнительной средой для обмена веществами между двумя организмами. В частности, обмен йодтиронинами в амниотической жидкости, отражает активность 5-ДIII дейодиназы в плаценте и тканях плода. Реверсивный T_3 , T_4 и их сульфоконъюгаты составляют более 95% всех йодтиронинов амниотической жидкости. У плодов с отсутствием щитовидной железы или с врожденным гипотиреозом, концентрация йодтиронинов в амниотической жидкости отражает прежде всего состояние функции щитовидной железы матери. Материнские йодтиронины могут проникать из амниотической жидкости в кровь плода.

Отрицательная обратная связь в оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа, как основа регуляции уровня гормонов в крови, функционирует у беременных женщин нормально. Подтверждением этому является сохранение такого же уровня ТТГ в сыворотке крови беременных, как и у небеременных. Повышение функциональной активности щитовидной железы для обеспечения синтеза большого количества тироксина, достигается действием на нее хорионического гонадотропина, обладающего тиреотропной активностью. Образование этого гормона начинается на первой неделе после оплодотворения и достигает наивысшего уровня в конце первого триместра, после чего его продукция уменьшается. Вероятно, что дополнительная стимуляция функции щитовидной железы в эти сроки и позволяет обеспечить синтез большого количества тироксина для удовлетворения потребностей как материнского организма, так и плода, еще не способного образовывать необходимый ему тироксин. Эта дополнительная потребность в тироксине при беременности составляет около 25-50% от уровня потребности организма у эутиреоидных женщин.

Материнский тироксин может переходить через плаценту в кровь плода и таким образом оказывать влияние на развитие плода на ранних этапах, когда щитовидная железа плода еще не функционирует. Даже в более поздние сроки гестации, когда имеет место становление функции щитовидной железы плода, существенное количество тироксина, циркулирующего в крови плода, поступает из материнского организма. Вероятно, что это дополнительное количество гормонов, необходимое прежде всего для нормального развития нервной системы плода, поступает в его организм от матери до тех пор, пока их образование не может быть обеспечено щитовидной железой плода. Роль органа, регулирующего поступление необходимого плоду количества тироксина от матери, выполняет плацента. У женщин с гипотиреозом или женщин, проживающих в эндемических по йоду регионах, нормальные условия развития мозга плода создаются тогда, когда концентрация свободного T_4 в сыворотке поддерживается на нормальном уровне. Это может достигаться либо дополнительным потреблением матерью препаратов йода или приемом ею необходимых количеств экзогенного T_4 .

В тканях плода представлены все три типа активных дейодиназ, под действием которых происходит превращение T_4 за счет монодейодирования наружного фенольного кольца в активный T_3 . При монодейодировании внутреннего кольца T_4 превращается в реверсивный T_3 и T_2 и, таким образом, возможно, поддерживается определенный барьер против избыточного накопления активных форм гормонов в тканях плода. Основное количество T_4 метаболизируется в тканях плода и плаценте в T_3 и реверсивный T_3 , который в высоких концентрациях находится в сосудистом русле и в амниотической жидкости. Ткани отдельных органов, как, например, мозг могут превращать T_4 в T_3 , который оказывает свое локальное воздействие на

процессы развития мозга. В условиях, когда доступность тироксина для плода уменьшается, активность дейодиназы 5'-ДII возрастает. Предполагается, что изменение активности дейодиназы 5'-ДII в ответ на изменение концентрации T_4 является одним из важнейших звеньев в гомеостатических механизмах регуляции образования T_3 в плаценте.

Принято считать, что гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось плода развивается в раннем онтогенезе независимо от влияния материнских гормонов. Плацентарный барьер непроницаем для ТТГ, проницаем для ТРГ, но уровень последнего в сыворотке материнской крови слишком низок, чтобы оказывать существенное влияние на функцию тиреоидной системы плода.

Основные нейросекреторные структуры гипоталамуса и гипофиза плода гистологически определяются на 7 неделе. К 7 - 8 неделям развивается портальная система сосудов гипоталамуса, хотя ее окончательное формирование заканчивается на 30-35 неделях. Тиротропин-релизинг гормон обнаруживается в ткани гипоталамуса на 8-10 неделях, что совпадает по времени с возникновением в переднем гипофизе специализированных клеток, в частности тиротрофов (между 7 и 16 неделями). Тиреотропный гормон определяется в ткани переднего гипоталамуса с 10-17 недель.

Кроме выявления в ткани гипоталамуса, ТРГ гистохимически определяется в поджелудочной железе, кишечнике, плаценте. Так, в поджелудочной железе плода человека на 8 - 10 неделях его содержание составляет около 800 нг/мг. К 15 неделе, когда образование ТРГ в гипоталамусе возрастает, его содержание в поджелудочной железе составляет лишь 200 нг/мг и далее продолжает уменьшаться. Уровень гипоталамического ТРГ на 20 неделе эмбриогенеза достигает 50 нг/мг, а к рождению 500 нг/мг. Таким образом, можно предполагать, что ТРГ, вырабатываемый у плода вне гипоталамуса, может играть важную роль в регуляции секреции ТТГ гипофиза плода до созревания нейросекреторных структур гипоталамуса.

ТРГ, как и другие нейрогормоны ядер медиобазального гипоталамуса, накапливаются в утолщениях аксонов и выделяются из них в кровь через аксовазальные синапсы, образуемые терминалями аксонов и стенкой капиллярных сосудов первичной капиллярной сети *eminetia medialis*. Эти нейрососудистые структуры формируются на 12-16 неделях внутриутробного развития. Капилляры первичной сети объединяются в портальные вены, которые в составе ножки гипофиза спускаются в его переднюю долю, где снова распадаются на вторичную капиллярную сеть. Ее образование обнаруживается после 8 недели гестации.

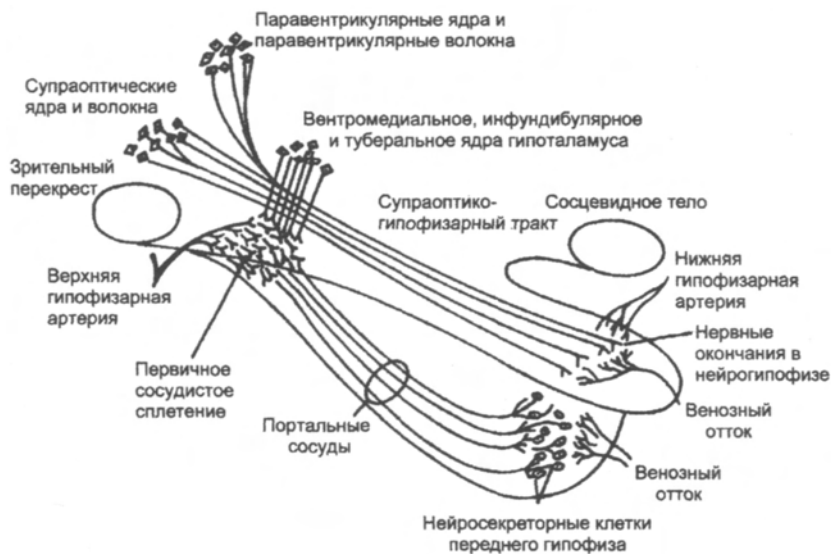


Рис. 9.5. Схема организации гипоталамо-гипофизарных связей. (По Villet D.V., Human endocrinology: a developmental approach, 1975, с изменениями). Портальная вена гипофиза служит для транспорта релизинг-факторов, освобождаемых гипоталамусом, в гипофиз. Супраоптикогипофизарный и паравентрикулярно-гипофизарный тракты проводят антидиуретический гормон и окситоцин в системную циркуляцию.

К этому времени (8 - 10 неделям) в базофильных аденоцитах - тиротропоцитах обнаруживается ТТГ, который накапливается в их цитоплазме в виде мелких гранул. По кровеносным капиллярам вторичной капиллярной сети, которые располагаются вблизи тиротропоцитов, к последним поступают стимулирующие (ТРГ) или блокирующие секрецию ТТГ факторы. Секреция ТТГ не является устойчивой - периоды ее усиления сменяются ослаблением. Наибольшая секреторная активность гипофиза имеет место в период с 26 по 35 неделю.

Можно считать, что морфологические и биохимические условия для функционирования центральных механизмов регуляции функции щитовидной железы на уровне гипоталамус-гипофиз создаются к 12-17 неделям гестации, но эффективный гипоталамо-гипофизарный контроль функции щитовидной железы осуществляется, вероятно, только к концу второй половины гестации.

Морфологически щитовидная железа приобретает характерную для нее форму и расположение в передненижней части шеи к концу 7-9 недели эмбриогенеза. К этому времени ее масса составляет около 1-2 мг. На 10-й неделе в ней появляются фолликулы, а к 16-17 неделям происходит полная дифференцировка тканевой организации железы.

В развитии железы выделяют 3 фазы: преколлоидную, начальную коллоидную и фазу роста фолликулов. Последняя фаза имеет место с 9 по 11 неделю эмбриогенеза и завершается формированием фолликулов, способных концентрировать йодиды и синтезировать тиреоидные гормоны. Этому предшествует формирование, начиная с 8 недели, биохимических механизмов синтеза тиреоглобулина, концентрации (11-13 недели) и органификации йода под действием фермента тиреопероксидазы. Железа начинает активно функционировать с 10-12 недели.

С 10 по 35 недели в сыворотке крови плода нарастает концентрация тироксинсвязывающего глобулина, что является следствием приобретения способности печени синтезировать этот белок. Стимулирующее действие на синтез этого белка оказывают также плацентарные эстрогены. Между уровнями T_4 и ТСГл существует положительная корреляция, но с увеличением сроков гестации уровень T_4 прирастает с большей скоростью и отношение $T_4/ТСГл$ увеличивается. С увеличением сроков гестации возрастает синтез других тироксинсвязывающих белков.

Влияние гипоталамических и гипофизарных механизмов на процессы закладки и развития щитовидной железы остаются неизученными. Существует мнение, что развитие железы и ее функции в первую половину гестационного периода происходит скорее не под влиянием ТТГ, а возможно под влиянием инсулин-подобного, эпидермального и других ростовых факторов, стимулирующих в этот период деление и рост тироцитов. ТТГ не определяется в крови до 8-10 недель, а вплоть до 16-17 недель его концентрация остается очень низкой, затем повышается с 18 по 24 недели, оставаясь на уровне 10-12 мкЕд/мл до рождения.

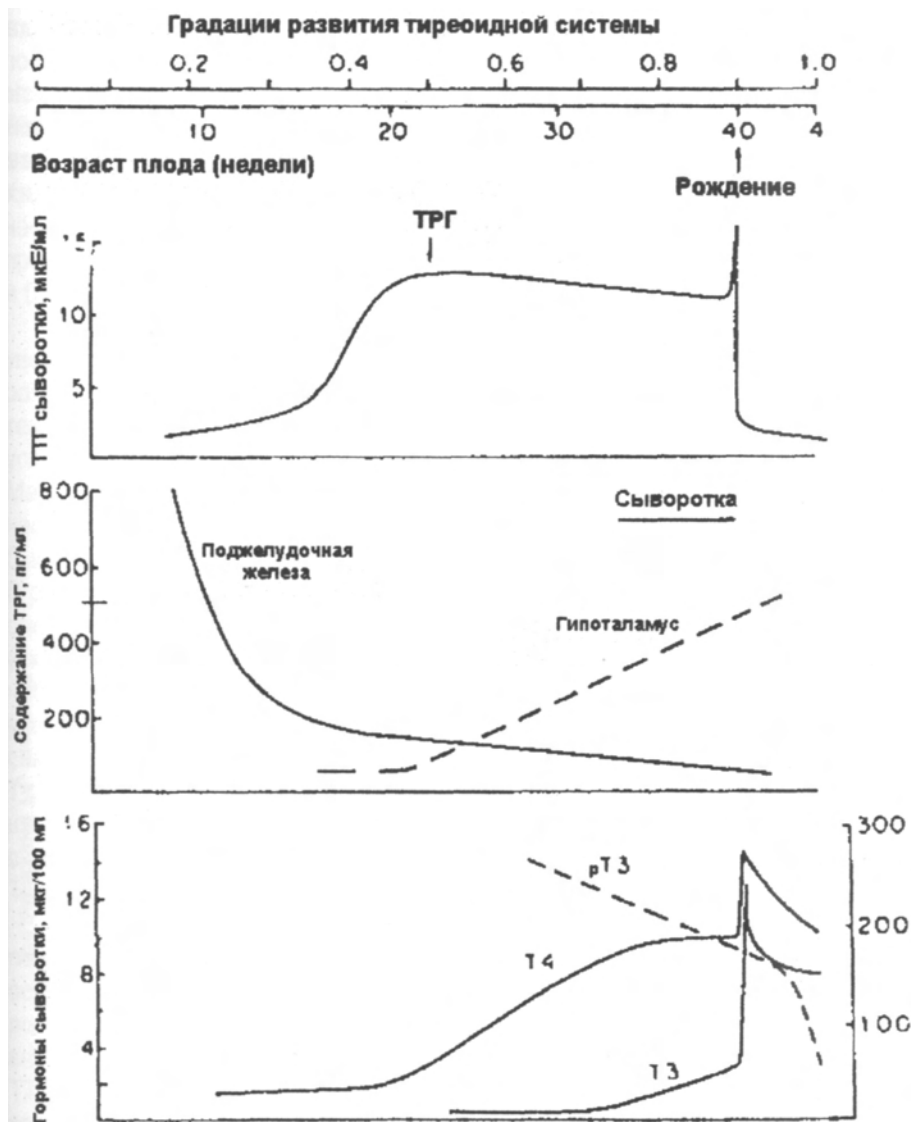
При сохранении постоянного, но более высокого, чем у взрослых, уровня ТТГ с 25 по 35 недели, содержание T_4 продолжает увеличиваться. Одной из причин прироста уровня тироксина является повышение чувствительности тироцитов железы к действию ТТГ за счет увеличения на мембранах тироцитов числа рецепторов и повышения аффинности этих рецепторов к ТТГ. В этот период и по морфологическим признакам отмечается наибольшая функциональная активность щитовидной железы: она резко гиперемирована, тироциты контактируют с кровеносными капиллярами, гистохимические реакции свидетельствуют о высокой активности тиреопероксидазы и других ферментов, участвующих в синтезе гормонов. По-видимому, в эмбриогенезе по-иному осуществляется обратное влияние гормонов щитовидной железы на синтез ТТГ. Недостаточно ясно, однако, который из гормонов T_4 или T_3 имеет большее значение в осуществлении регуляции уровня ТТГ в цепи обратной связи. Особо сложными эти взаимоотношения становятся к моменту рождения, когда, например, уровень ТТГ резко нарастает до 10-15 мкЕд/мл сразу после рождения и падает до 2 мкЕд/мл спустя 4 суток после рождения. Полагают, что одной из причин увеличения концентрации тиреоидных

гормонов и, в частности, T_3 , является стимулирующее на их образование действие кортизола, уровень которого в это время повышается.

Вероятно, в течение второго триместра беременности становление функции гипофиза, щитовидной железы и печени, происходит независимо, подтверждением чему являются факты параллельного увеличения уровней тиреоидных гормонов, ТТГ и тироксин-связывающего глобулина. Возможно, что последующее увеличение в более позднем периоде гестации содержания в крови ТСГл, достигающее на 30 неделе уровня, характерного для взрослого организма, является причиной повышения уровня тиреоидных гормонов, который в свою очередь отражает повышение функциональной активности щитовидной железы. Несмотря на это, концентрация общего и свободного T_3 в сыворотке крови плода всегда остается более низкой до рождения, чем после рождения. Обобщенные представления о сроках становления функции компонентов тиреоидной системы отражены в табл. 9.1.

Нарастание уровня ТТГ на 18-24 неделях совпадает по времени с уменьшением уровня ТРГ, секретируемого поджелудочной железой, и постепенным возрастанием секреции ТРГ гипоталамусом. Уровень ТРГ в сыворотке крови возрастает на порядок: с приблизительно 50 нг/мл на 24 неделе до более, чем 500 нг/мл к моменту рождения. Одновременно с изменением секреции ТРГ и ТТГ после 18 недели нарастает секреция T_4 . Уровень свободного T_4 в сыворотке крови плода на 28 неделе достигает значений содержания T_4 , близких к таковым в крови взрослого. При этом не обнаруживается корреляции между уровнями свободного T_4 и ТТГ. Этот факт расценивается как одно из свидетельств, что в повышении уровня T_4 имеет значение созревание фолликулов щитовидной железы и повышение их чувствительности к действию ТТГ.

Уровень T_4 в сыворотке крови плода достигает к моменту рождения 7 мкг/100 мл.



Из приведенного рис. 9.6 видно также, что в первые часы после рождения сывороточный уровень T_4 резко возрастает до 14-15 мкг/100 мл и постепенно падает до значения 7-8 мкг/100 мл к концу 1-го месяца постнатального периода развития. Обращает на себя внимание динамика изменения содержания в сыворотке крови T_3 и rT_3 . Уровень последнего медленно уменьшается, начиная с 26 недели с 250 нг/100 мл до 150 нг/100 мл на 1-ой неделе после рождения, после чего понижается до менее 50 нг/100 мл в течение 4-6 недель. Содержание T_3 медленно нарастает с 30 недели, достигая уровня около 50 нг/100 мл к моменту рождения и чрезвычайно резко нарастает до 240 нг/100

мл в первые 2-4 часа после рождения и затем экспоненциально понижается до 150 нг/100 мл к 4 неделе постнатального периода развития, что более подробно отражено на рис. 9.7.

Высокий уровень rT_3 у новорожденных может быть результатом дейодирования T_4 в плаценте и периферических тканях и в меньшей степени ускоренной секреции щитовидной железы. Последующее понижение уровня rT_3 является также результатом отсутствия дейодирования T_4 плацентой после рождения.

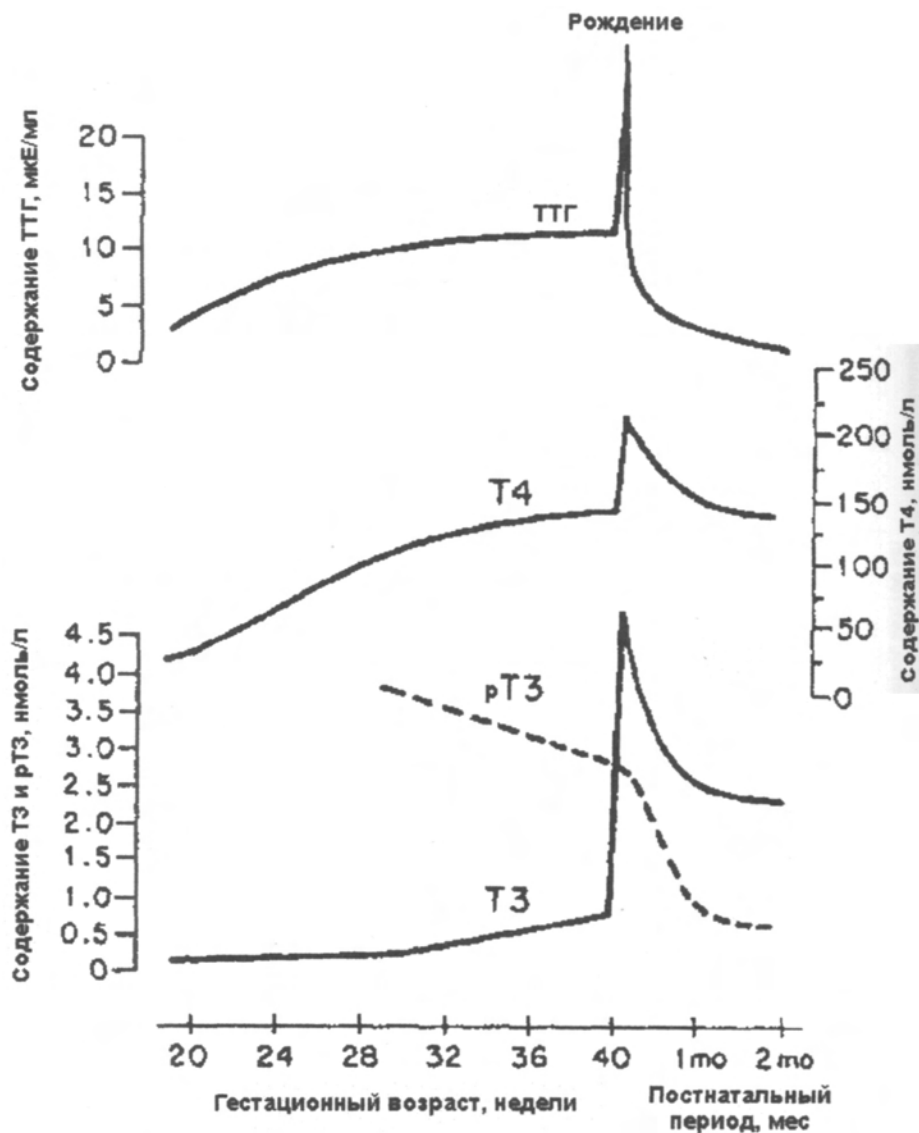


Рис. 9.7. Изменение уровней ТТГ, тироксина и его метаболитов в сыворотке крови плода и новорожденного.

Поскольку концентрация белков крови, связывающих тиреоидные гормоны, остается в периоде новорожденности относительно постоянной, то полагают, что причиной резкого увеличения в сыворотке концентрации свободных T_4 и T_3 является увеличение скорости их образования в щитовидной железе. Это подтверждается фактом значительного повышения в первые часы после рождения уровня ТТГ. Кроме того, поддержание высокого уровня T_3 в сыворотке крови в неонатальном периоде, вероятно, обусловлено увеличением скорости превращения T_4 в T_3 в различных тканях, но главным образом, в печени и бурой жировой тканях.

По-видимому, главной внешней причиной, обуславливающей увеличение уровня тиреоидных гормонов уже в первые часы после рождения, является стимулированное под действием изменения температуры внешней среды по сравнению с температурными условиями внутриутробного развития, увеличение секреции ТТГ. Максимальный уровень ТТГ в сыворотке крови достигается через несколько десятков минут после рождения, после чего уровень ТТГ быстро понижается в первые сутки и затем это снижение замедляется. В результате температурной стимуляции функции щитовидной железы, опосредованной через центральные гипоталамические механизмы, ускоряется секреция ею T_4 и T_3 , пик концентрации которых наблюдается в течение первых 24-36 часов после рождения. Если уровень T_3 в первые часы определяется активацией его синтеза и секреции щитовидной железой, то более поздний повышенный уровень T_3 (6-36 часов) обусловлен уже не только активацией функции щитовидной железы, но и повышением 5'-ДНД дейодиназной активности в печени, почках и бурой жировой ткани, обеспечивающей превращение T_4 в T_3 .

Секреция гипофизом ТТГ стимулируется и контролируется ТРГ гипоталамуса после 20 недели гестационного периода и на этом основании полагают, что с этого времени в тиротрофах гипофиза появляются специальные рецепторы ТРГ и формируются внутриклеточные системы передачи сигнала действия ТРГ. Секреция ТТГ к 20-26 неделям гестации находится также под контролем уровня в крови T_4 и T_3 , а последний, связываясь с ядерным T_3 -рецептором ингибирует синтез мРНК тиротропина, уменьшает связывание ТРГ с его рецептором, число этих рецепторов и синтез ТРГ в гипоталамусе. Отношение концентрации свободного T_4 /ТТГ и свободного T_3 /ТТГ устанавливается у новорожденных на уровнях, характерных для взрослого, к концу первого или на втором месяце после рождения. На основании анализа динамики изменений содержания гормонов щитовидной железы, ТРГ и ТТГ (рис. 9.8 и 9.9) можно выделить в развитии плода человека переход из состояния сочетанного первичного гипоталамо-гипофизарного гипотиреозидизма, характерного для первого триместра, через период гипоталамического гипотиреозидизма в течение последней половины гестации, к состоянию установившейся функции щитовидной железы в конце 1-го - начале 2-го

месяца постнатального развития ребенка. Увеличение отношений концентраций в сыворотке крови свободных T_4 /ТТГ и T_3 /ТТГ может расцениваться как показатель усиления стимулирующих влияний ТРГ на функцию тиротропоцитов гипофиза в конце последнего триместра гестации.

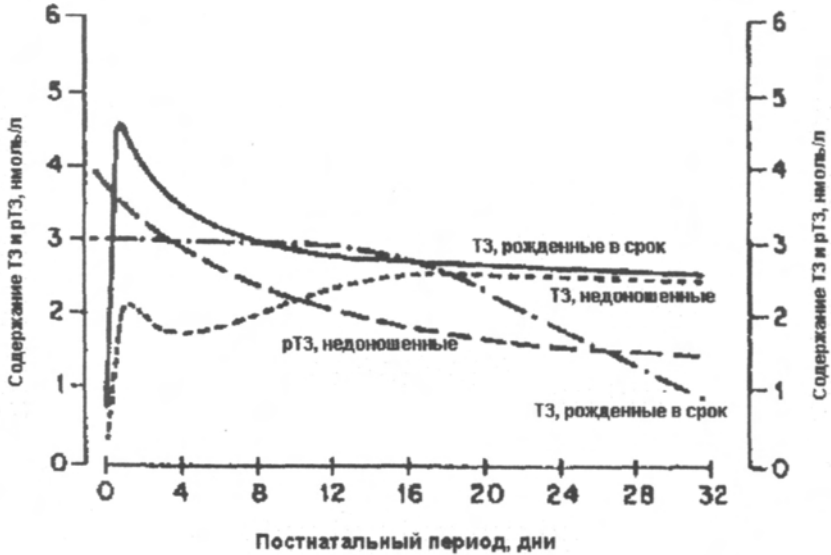


Рис. 9.8. Динамика изменения содержания тироксина, трийодтиронина и реверсивного трийодтиронина в сыворотке крови у недоношенных и родившихся в срок детей.

У детей, родившихся с агенезией щитовидной железы или с грубыми дефектами синтеза тиреоидных гормонов, концентрация T_4 в сыворотке крови пуповины составляет 20 - 50 % от уровня концентрации этого гормона у здоровых новорожденных. Очевидно, что источником T_4 в этом случае является его трансплацентарный транспорт из материнского организма. Полагают, что T_3 , образующийся в мозге новорожденных из материнского тироксина, в определенной мере минимизирует отрицательное влияние гипотиреозидизма на развитие функций мозга в раннем онтогенезе. Кроме того, при гипотиреозидизме активность 5'-ДII дейодиназы возрастает, а активность 5'-DI и 5-ДIII дейодиназ понижается. Эти изменения способствуют превращению T_4 в T_3 преимущественно в нервной ткани.

5'-ДII дейодиназа играет важную роль в доставке T_3 в клетки тех тканей плода, развитие которых зависит от действия T_3 (гипоталамус, мозг, бурая жировая ткань). 5-ДIII дейодиназа, присутствующая у плода в печени, мозге, коже и плаценте обеспечивает превращение T_4 в реверсивный T_3 и в 3,3'- T_2 . Вероятно рост во 2 триместре активности 5'-ДII и 5-ДIII дейодиназ является причиной высокого уровня rT_3 в сыворотке крови плода до рождения, а повышение активности 5'-DI

дейодиназы причиной повышения концентрации T_3 в сыворотке перед рождением и сразу после рождения. Известно, что в этот период в крови пуповины обнаруживается высокая концентрация rT_3 и сульфатированных T_4 , T_3 , которые не обладают в этих формах биологической активностью, но под действием тканевых ферментов - сульфатаз они могут превращаться в активные формы гормонов в печени и мозге.

Мало известно о динамике созревания рецепторов гормонов щитовидной железы в пренатальном онтогенезе у человека. Низкий уровень ядерных T_3 -связывающих рецепторов обнаруживается в мозге плода на 10 неделе и повышается к 16-18 неделям. К 16-18 неделям эти рецепторы появляются в печени, сердце, легких. При этом α -изоформы рецепторов тиреоидных гормонов появляются раньше β -изоформ. Время проявления влияния тиреоидных гормонов на термогенез, активность ферментов печени, созревание мозга, метаболизм ростовых факторов приходится, главным образом, на первые недели постнатального онтогенеза.

Таким образом, учитывая, что полное становление фолликулярной организации щитовидной железы заканчивается на 10-11 неделях и нарастание уровня T_4 в сыворотке крови имеет место после 20 недели, когда заканчивается формирование гипоталамо-гипофизарной оси центральной регуляции функции тироцитов и формирование обратной связи между тиротрофами и уровнем в сыворотке крови T_4 и T_3 , можно полагать, что во второй половине гестационного периода имеются все предпосылки для завершения формирования оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа.

Однако, полноценного механизма регуляции функции щитовидной железы у плода, по-видимому, не имеется. Это связано, в частности, с отсутствием у плода механизма саморегуляции функции щитовидной железы в зависимости от уровня потребления йода. Тироциты щитовидной железы плода еще не способны изменять поглощение йода в зависимости от его количества, поступающего в организм. Этот саморегуляторный механизм изменения захвата йода щитовидной железой в зависимости от его уровня, помогающий противостоять блокирующему действию избытка йода на синтез гормонов, развивается после 36-40 недель. Щитовидная железа плода чувствительна к избытку йода, поэтому новорожденные, матери которых потребляли во время беременности большие количества йода, могут иметь врожденное увеличение щитовидной железы.

Вторая половина беременности (с 20 по 35 недели) является критическим периодом становления системы, регулирующей функцию щитовидной железы. Для недоношенных новорожденных, родившихся ранее 30-32 недель, характерна гипотироксинемия и ее глубина обратно пропорциональна возрасту новорожденного. Например, при рождении в 30 недель уровень T_4 составляет лишь около 50% от его нормального содержания. Пониженный у этих новорожденных уровень ТТГ и нормальная реакция образования и секреции гипоталамусом ТРГ в

ответ на действие экзогенных ТТГ или T_4 свидетельствуют о том, что причиной имеющейся у них гипотироксинемии является, вероятно, неполное становление эндогенных гипоталамических механизмов регуляции синтеза и секреции ТРГ, а также метаболизма тироксина.

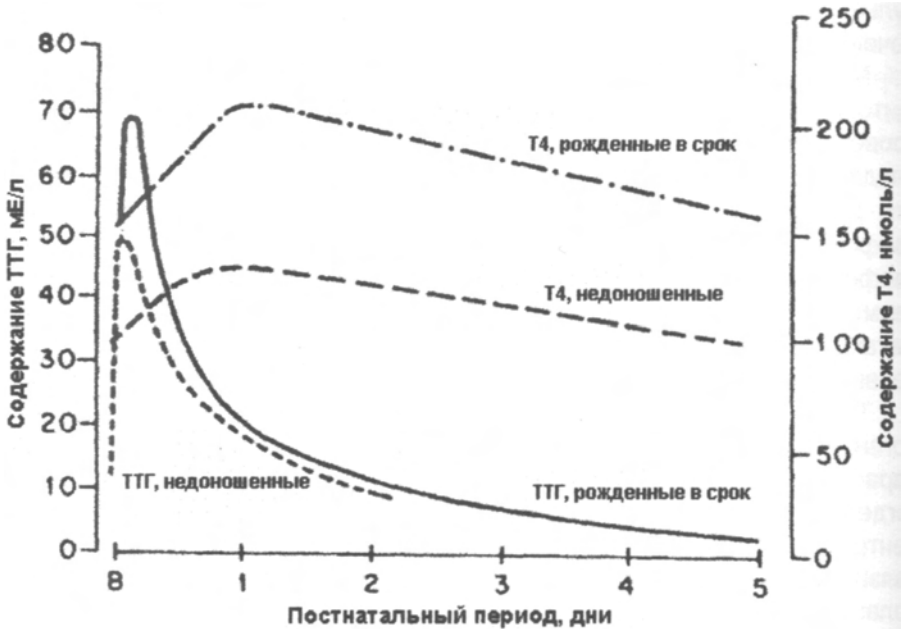


Рис. 9.9. Динамика изменения содержания ТТГ и тироксина в сыворотке крови недоношенных и родившихся в срок детей.

Концентрация в сыворотке ТСГл у новорожденных приблизительно в 1,5 раза выше чем у взрослых, что связано со стимулирующим влиянием на их образование эстрогенов, поступающих в кровь из материнского организма. Уровень транстиреина у новорожденных ниже его уровня у их матерей. Сывороточная концентрация транстиреина остается низкой до подросткового возраста, а концентрация ТСГл остается до этого возраста высокой. Концентрация общего T_4 изменяется параллельно с изменением концентрации ТСГл, уменьшаясь в возрасте 14-15 лет. Активность дейодиназ у плода проявляется в ранние сроки. Так 5'-ДII и 5'-ДIII дейодиназы проявляют активность во 2-ом триместре, хотя активность 5'-ДИ дейодиназы проявляется только в 3-ем триместре. Активацией 5'-ДИ объясняется прирост уровня T_3 в сыворотке крови к концу беременности на фоне довольно высокого содержания в ней сульфатированных форм T_4 , T_3 и rT_3 , которые не разрушаются 5'-ДIII дейодиназой. Сульфатированные формы гормонов не являются биологически активными, но они являются локальным источником гормонов в тканях, обладающих сульфатазной активностью (мозг, печень, почки). Кроме того, 5'-ДИ

дейодиназа обеспечивает локальные потребности тканей в биологически активном T_3 за счет превращения T_4 в T_3 . Этот способ обеспечения потребностей тканей в T_3 под действием 5'-ДІІ приобретает особую значимость у плодов с гипотиреозом, у которых активность 5'-ДІІ и 5'-ДІІІ дейодиназ снижена.

Резкие изменения в содержании тиреоидных гормонов, возникающие к концу беременности, и сразу же после родов обусловлены не только изменением уровня гормонов, регулирующих функцию щитовидной железы, но в значительной степени изменением активности дейодиназ в различных тканях. В частности, 5'-ДІІІ дейодиназой, обеспечивающей превращение T_4 в rT_3 в мозге, печени, коже, и плаценте поддерживается на высоком уровне содержание реверсивного T_3 у плода в этих органах. Лишь сменой активности дейодиназ: понижением активности 5'-ДІІІ и повышением 5'-ДІ и 5'-ДІІ можно объяснить снижение уровня rT_3 после рождения и повышение уровня T_3 в сыворотке крови. Еще одной из причин понижения уровня rT_3 у новорожденного может быть отсутствие такого мощного источника его образования, функцию которого выполняла плацента.

В районах йодного дефицита у родившихся недоношенными наблюдается более высокая частота первичного гипотиреоза. В первые недели жизни в сыворотке крови наблюдается сниженный уровень T_4 и повышенная концентрация ТТГ. В то же время, при гипотиреозе у новорожденного имеет место повышение активности 5'-ДІІ и снижение активности 5'-ДІ и 5'-ДІІІ дейодиназ. Подобные изменения активности дейодиназ способствуют задержке T_4 в тканях мозга и защищают его в условиях дефицита тиреоидных гормонов.

Большая часть T_4 под действием 5'-ДІІІ дейодиназы дейодируется в тканях и плаценте плода с образованием реверсивного T_3 . Как видно из рис. 9.9 высокий уровень сывороточного T_3 остается не только к моменту рождения, но и в раннем неонатальном периоде, постепенно снижаясь только со 2-й недели.

Повышение у плода активности 5'-ДІІ дейодиназы к концу беременности отмечается в гипофизе и бурой жировой ткани, что обеспечивает поддержание в них активных процессов превращения T_4 в T_3 . Уровень T_3 в сыворотке новорожденного положительно коррелирует с сывороточной концентрацией кортизона и катехоламинов, а введение кортизона или дексаметазона увеличивает уровень T_3 в сыворотке.

В мозге плода T_4 превращается в T_3 под действием 5'-ДІІ дейодиназы, активность которой повышается в 3-ем триместре. В мозге раньше, чем в других тканях обнаруживаются рецепторы T_3 , что дает основание полагать, что трийодтиронин играет важную роль в развитии мозга. В то же время принято считать, что у детей, родившихся с агенезией щитовидной железы, развитие мозга в дородовой период протекает нормально. Дети рождаются нормального роста и веса, с нормальными размерами головы. Однако, если новорожденный в течение первых 45 дней не получил заместительной терапии гормонами

щитовидной железы, в дальнейшем произойдет необратимая задержка развития мозга и многих его функций уже в ранние месяцы жизни.

Своевременная диагностика врожденного гипотиреозидизма у новорожденных и правильно проведенная ранняя (в течение первых 3-4 недель) заместительная терапия тироксином (в дозах 10-15 мкг/кг ежедневно) предотвращает задержку развития мозга. Это доказано многолетним опытом стран, где проводится обязательный скрининг новорожденных по оценке состояния функции щитовидной железы и динамики состояния развития детей, в том числе функций мозга, после проведенной заместительной терапии. Показатели развития функций мозга по IQ тестам у детей, родившихся с гипотиреозидизмом, но адекватно пролеченных в ранний период (до 45 дневного возраста), сходны с нормальными. Если заместительная гормональная терапия у таких детей не проводилась или была проведена в более поздние сроки, то показатели IQ у них в возрасте 5-7 лет были ниже. По-видимому, тиреоидные гормоны имеют особо важное значение для развития мозга плода как в ранний период внутриутробного развития, так и в период нескольких последних недель до рождения и 2-3 летнего возраста.

У детей, родившихся в состоянии гипотиреозидизма с очень низким уровнем сывороточного T_4 и очень высоким уровнем ТТГ в сыворотке при рождении, могут в будущем отмечаться более низкие показатели развития функций мозга по IQ тестам. В случае сохраняющегося гипотиреозидизма, у них может иметь место пониженный уровень обменных процессов, общая задержка роста и развития. Эти нарушения могут быть предотвращены или ослаблены при своевременной и адекватно проведенной заместительной терапии тироксином.

Существуют различные точки зрения о причинах и значении резкого повышения уровней тиреоидных гормонов уже в первые часы после рождения. Действие холода на плод уже через 30 секунд непосредственно после рождения активирует быструю секрецию ТТГ, который стимулирует продолжительное высвобождение в кровь тиреоидных гормонов. ТТГ стимулирует также дейодиназную активность и превращение T_4 в T_3 в периферических тканях, но, как полагают, главным источником резкого прироста уровня T_3 немедленно после рождения является щитовидная железа новорожденного. Значение действия холода, как ведущего причинного фактора повышения концентрации тиреоидных гормонов в первые минуты и часы после рождения очень убедительно подтверждено в ряде экспериментов. Так, например, если родившихся близнецов ягнят непосредственно после кесарева сечения поместить в среды с разной температурой, то у тех из них, которые помещены в среду с температурой 15 градусов средняя концентрация тироксина будет на 35-45% выше, чем у ягнят, помещенных в среду с температурой 30 градусов. У последних не возрастает термогенная активность бурой жировой ткани. По-видимому это связано также с повышением в крови

уровня катехоламинов, стимулирующих через адренорецепторы и симпатическую нервную систему функцию щитовидной железы, а также со стимулирующим действием кортизола.

Состояние стресса, которое развивается под действием на новорожденного таких чрезвычайных для него раздражителей как механическое давление, тканевая гипоксия, боль, многоградусные перепады температуры, свет, звук, мощная афферентация со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта, ведут к повышению симпатического тонуса и стрессорному повышению в организме новорожденного уровня «аварийных» гормонов. Однако, по-видимому, их стимулирующего влияния на метаболизм, термогенез, функции сердечно-сосудистой и других систем организма новорожденного недостаточно для длительной адаптации его к новым условиям существования.

Гормоны щитовидной железы способны оказывать мощное и длительное адаптационное влияние на многие функции и системы организма. Одной из таких жизненно важных для новорожденного функций является усиление термогенеза, которое может быть реализовано через ускорение базисных метаболических процессов (основного обмена) и активацию механизмов факультативного термогенеза, специально обеспечивающих усиление теплообразования. Именно от уровня тиреоидных гормонов зависят как интенсивность базисного метаболизма, так и термогенная функция бурой жировой ткани - единственной специализированной ткани у новорожденных, основной функцией которой является теплообразование. Чем выше сывороточный уровень T_4 и T_3 , тем выше уровень экспрессии генов в ядрах адипоцитов бурой жировой ткани, ответственных за синтез белка термогенина. Этот белок, обладающий свойством разобщать процессы дыхания и фосфорилирования, снижает тем самым синтез АТФ в митохондриях и увеличивает теплообразование. T_3 влияет на термогенез в бурой жировой ткани посредством модуляции 5'-ДПД дейодиназной активности и экспрессии генов, управляющих синтезом термогенина. Полная стимуляция экспрессии этих генов достигается одновременным действием катехоламинов и тиреоидных гормонов. К моменту рождения это действие достигает своей наибольшей выраженности и стимулирует максимальную термогенную активность бурой жировой ткани в раннем постнатальном периоде.

Повышенные уровни T_4 и T_3 перед рождением стимулируют экспрессию генов, контролирующих синтез тяжелой цепи миозина миокарда, способствуют увеличению сократительной функции сердечной мышцы, подготавливая ее к тем механическим перегрузкам, которые необходимо осуществить сердечному насосу в условиях драматических изменений в сердечно-сосудистой системе при рождении (изменение гемодинамики в результате отключения плацентарного кровообращения, открытия малого круга кровообращения, закрытия овального отверстия в межпредсердной перегородке и боталлова протока). Такой адаптации сердечно-

сосудистой системы к новым условиям функционирования способствует, недавно выявленная, способность тиреоидных гормонов при повышении их уровня после введения в кровь расслаблять гладкие мышцы сосудистой стенки, снижать величину периферического сопротивления потоку крови и одновременно увеличивать объем сердечного выброса.

Стимулируя образование сурфактанта, улучшая показатели внешнего дыхания и дыхательной функции крови, тиреоидные гормоны способствуют повышению оксигенации тканей новорожденного. Важным механизмом адаптационного действия тиреоидных гормонов в условиях прерывистого питания ребенка становится устанавливаемая в организме ребенка зависимость между уровнем тиреоидных гормонов и поступлением пищи в организм.

Особенности формирования в онтогенезе функции оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа, созревающей в норме до рождения, объясняют ряд физиологических и патологических состояний, имеющих место в периоде новорожденности и раннем детском возрасте. Как это видно из рис. 9.8 и 9.9, уровень T_4 в крови плода достаточно быстро нарастает с 20 по 34-35 недели и более постепенно с 34 недели до рождения. Уровень ТТГ до рождения также снижен и, таким образом, у всех детей, родившихся недоношенными, имеет место преходящая гипотироксинемия, обусловленная гипотиреоидизмом гипоталамического генеза. Ее выраженность прямо пропорциональна продолжительности недоношенности: так, у преждевременно родившихся в возрасте 34-36 недель уровень общего и свободного T_4 на 10% ниже уровня тироксина у доношенных, а при рождении ранее 30 недель уровень T_4 снижен на 50% и более. При этом надо учитывать, что гипотироксинемия у недоношенных отражает хотя и сниженный, но соответствующий периоду развития плода уровень тиреоидных гормонов. Подобная гипотироксинемия не требует активной коррекции и по мере развития новорожденного, в течение 4-8 недель уровень T_4 достигает нормального значения.

У детей, родившихся недоношенными, щитовидная железа поставлена в условия, когда ее пониженная функция должна тем не менее обеспечивать более высокие требования организма новорожденного со стороны метаболизма, кардиореспираторной, терморегуляционной и других систем организма. И хотя щитовидная железа недоношенного ребенка отвечает на потребности новорожденного организма реакциями, сходными с реакциями железы родившихся в срок, но амплитуда этих ответных реакций снижена. Так, пиковые значения повышения уровней ТТГ и T_4 в первые часы после рождения недоношенных являются более низкими. Это же касается и изменений уровня T_3 , значение которого достигает уровня доношенных только спустя несколько недель, когда скорость превращения T_4 в T_3 в печени возрастает.

Низкий уровень T_3 может сохраняться в течение нескольких месяцев у недоношенных новорожденных, являясь одной из причин

развития частых респираторных заболеваний, геморрагии, инфекций, гипоксических состояний, гипотрофии и других заболеваний. У таких детей понижена активность печеночной 5'-Д₁ дейодиназы. По этой причине при попытке проведения у них заместительной терапии назначением T₄ из последнего образуется не T₃, а в большей степени реверсивный T₃.

При исследовании состояния развития функций мозга у 400 детей, родившихся недоношенными (на 33 неделе и ранее) обнаружено, что существует корреляция между низким постнатальным уровнем содержания в крови тироксина и частотой проявления у этих детей в возрасте до двух лет церебральных параличей и задержки психического развития. Риск развития этих нарушений функций нервной системы у недоношенных с низким уровнем тироксина был в 4 раза выше, чем у недоношенных, родившихся в те же сроки, но с нормальным уровнем тироксина в крови.

Дети, родившиеся от матерей у которых во время беременности был высокий титр антител к ферменту тиреопероксидазе, имели в возрасте 5 лет более низкие показатели психического развития чем дети, родившиеся от матерей с нормальной функцией щитовидной железы. У матерей с заболеваниями щитовидной железы при наличии IgG аутоантител к рецепторам ТТГ могут рождаться дети с гипо- или гипертиреозом, что обусловлено переходом из материнского организма через трансплацентарный барьер к плоду аутоантител, блокирующих или стимулирующих рецепторы ТТГ тироцитов.

В ряде случаев у новорожденных (чаще в регионах с йодным дефицитом) имеет место первичный гипотиреозидизм, который в отличие от гипотироксинемии сразу после рождения не сопровождается понижением уровней T₄ и ТТГ. Снижение T₄ у таких детей может развиваться в первые недели после рождения, но при этом уровень ТТГ у них возрастает. Обычно подобное состояние является результатом йодного дефицита, возникающего вследствие повышения потребности в йоде для синтеза большего количества тиреоидных гормонов после рождения. Недоношенные новорожденные особенно предрасположены к индуцируемому йодной недостаточностью гипотиреозидизму, причем его развитие может возникать в период йодного дефицита как предшествовавшего рождению, так и в неонатальный период. Высокий уровень ТТГ стимулирует у этих новорожденных функцию щитовидной железы и в результате у них может развиваться зоб, требующий соответствующего лечения. Хотя первичный гипотиреозидизм является преходящим, но это состояние может продлиться в течение нескольких месяцев и поэтому требуется его коррекция либо препаратами йода, либо тиреоидными гормонами. Преходящая гипотироксинемия считается одной из важных причин рождения детей с малым весом.

О необходимости учета существенного влияния йода на функцию щитовидной железы у родившихся с малым весом и недоношенных детей свидетельствует наблюдение, что применение у них для санитарной обработки йодсодержащих антисептических растворов

приводит к поступлению через кожные покровы в организм значительного количества йода. При этом выведение йода из организма новорожденных с мочой может возрастать в десятки раз. В одном из подобных наблюдений отмечается, что у более чем 20% детей, из 26-ти наблюдавшихся, накопление йода в организме привело к развитию преходящей гипертиротропинемии, а у более чем 30% - к развитию преходящего гипотиреозидизма.

Йодиды у новорожденных распределяются в относительно большем объеме (~0,7 л/кг) на 1 кг массы тела, чем у более взрослых детей, подростков (0,5 л/кг) или взрослых (0,4 л/кг). Клиренс тиреоидных гормонов у новорожденных также выше (13 мл/мин/кг), чем у детей (9 мл/мин/кг) или взрослых (3 мл/мин/кг) на 1 кг массы тела. Уровень почечной экскреции йодидов также выше у новорожденных, чем у старших детей и взрослых. Скорость выведения T_4 и T_3 уменьшается с возрастом и у мужчин и у женщин, уменьшается накопление железой радиоактивного йода, но концентрация T_4 остается постоянной.

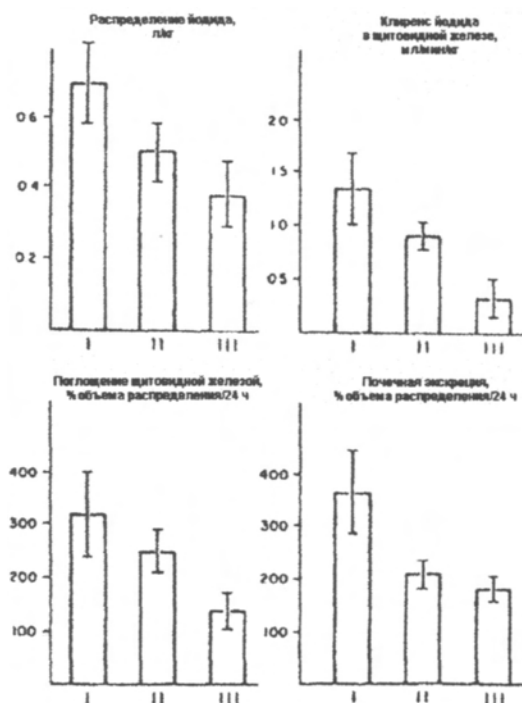


Рис. 9.10. Возрастные изменения объемов распределения неорганического йодида, экскреции йода щитовидной железой, поглощения йода щитовидной железой и почечной экскреции йодидов. I - у детей в возрасте 6 мес. - 2 года; II - у подростков; III - у взрослых. (Ponchon G et al., *Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1966).

Абсолютная масса щитовидной железы увеличивается параллельно приросту массы тела плода и его возрасту (сроку беременности). На всех этапах антенатального онтогенеза правая доля железы опережает по времени в своем развитии левую долю. В детстве, при достаточном поступлении йода в организм, рост щитовидной железы пропорционален росту тела: ее масса составляет 1,5 г или около 0,5 г/кг при рождении и 0,3 г/кг после 1 года, достигая 9 г в возрасте 10 лет. Зависимость изменения объема щитовидной железы от возраста представлена на рис. 9.11.

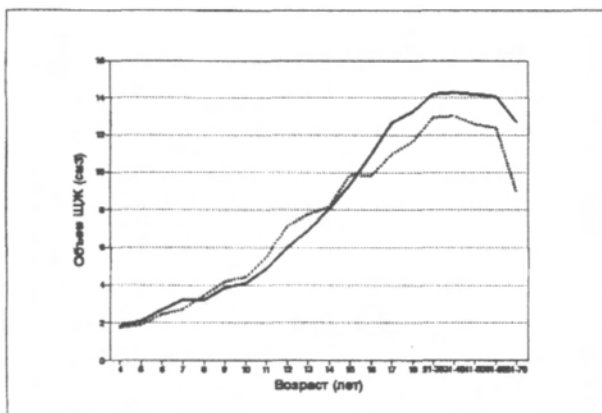


Рис. 9.11. Объем щитовидной железы у лиц мужского (____) и женского (.....) пола в зависимости от возраста. (По А.Ф. Цыб и др., «Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы», 1997).

Объем щитовидной железы у лиц пожилого возраста уменьшается и параллельно с этим изменяется ее гистологическая структура. В более позднем возрасте в железе развиваются процессы атрофии фолликулов, фиброза, мононуклеарной клеточной инфильтрации. В железе у людей старческого возраста выявляются микроскопические фиброзные узелки.

Сывороточная концентрация транстиреина остается низкой до подросткового возраста, а концентрация ТСГл остается до этого возраста более высокой. Общая концентрация T_4 измеряется параллельно уровню ТСГл, уменьшаясь в возрасте 14-15 лет. У здоровых людей содержание общих и свободных T_4 и T_3 , как и концентрация ТСГл и транстиреина, мало изменяются с возрастом, что отражено на рис. 9.12 и табл. 9.2 и 9.3.

Небольшое уменьшение концентрации T_4 и T_3 отмечается у стариков старше 70 лет. Время полужизни гормонов в старческом возрасте увеличивается до 9,3 дней, что, вероятно, компенсирует снижение их образования и секреции щитовидной железой. При нормальной функции щитовидной железы у здоровых людей хорошо обеспечивается постепенно уменьшающаяся потребность тканей

организма в тиреоидных гормонах вплоть до 80 летнего возраста. Наблюдающееся в старческом возрасте понижение содержания свободного T_3 в сыворотке крови является результатом понижения 5'-ДІ дейодиназной активности и понижения секреции ТТГ. Не исключено, что с возрастом нарушается влияние обратной связи, ведущее к снижению секреции ТТГ при той же концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Кроме того, при увеличении периода полужизни T_4 и T_3 у пожилых людей требуется меньше ТТГ для поддержания функции щитовидной железы на адекватном уровне. Период полураспада тироксина увеличивается с 5 дней у детей до 6,7 дней у взрослых и одновременно уменьшается скорость оборота гормона с 1,9 мг/кг/день до 1,1 мг/кг/день. Возрастные изменения функции щитовидной железы являются, по-видимому, одной из причин того, что, например, частота тиреотоксикоза у людей в возрасте старше 60 лет возрастает на 2%, а гипотиреозидизма - на 10%. Субклинические формы гипотиреозидизма у здоровых долгожителей (100-110 лет) были найдены в 7,3% случаев. У них обнаружены также более высокие уровни ТТГ и rT_3 и нормальная концентрация в сыворотке T_4 .

С возрастом клетки различных тканей организма могут становиться менее чувствительными к действию тиреоидных гормонов. Кроме того, предполагается, что щитовидная железа также становится менее функционально активной.

Табл. 9.2. Возрастные изменения содержания общего тироксина сыворотки.

Возраст	Лица мужского пола		Лица женского пола	
	мкг/ 100 мл	нмоль/л	мкг/ 100 мл	нмоль/л
Кровь из пупочной вены	4,6-13	59,2-167	4,6-13	59,2-167
1-3 дни	11,8- 23,2	151,9-198,6	11,8- 23,2	151,9-198,6
3-10 дни	9,9-21,9	127,4-281,9	9,9-21,9	127,4-281,9
10-45 дни	8,2-16,2	105,5-208,5	8,2-16,2	105,5-208,5
45-90 дни	6,4-14,0	82,4-180,2	6,4-14,0	82,4-180,2
3-12 месяцы	7,8-16,5	100,4-212,4	7,8-16,5	100,4-212,4
1-5 лет	7,3-16,0	94,0-193,1	7,3-16,0	94,0-193,1
5-10 лет	6,4-13,3	82,4-171,2	6,4-13,3	82,4-171,2
10-15 лет	5,6-11,7	72,1-150,5	5,6-11,7	72,1-150,5
15-20 лет	4,2-11,8	54,1-151,9	4,2-11,8	54,1-151,9
> 20 лет	5,0-12,0	64,4-154,4	5,0-12,0	64,4-154,4

Wiedemann G, Jonetz-Mentzel L, Panse R. Establishment of reference ranges for thyrotropin, triiodothyronine, thyroxine and free thyroxine in neonates, infants, children and adolescents. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1993; 31: 277-88.

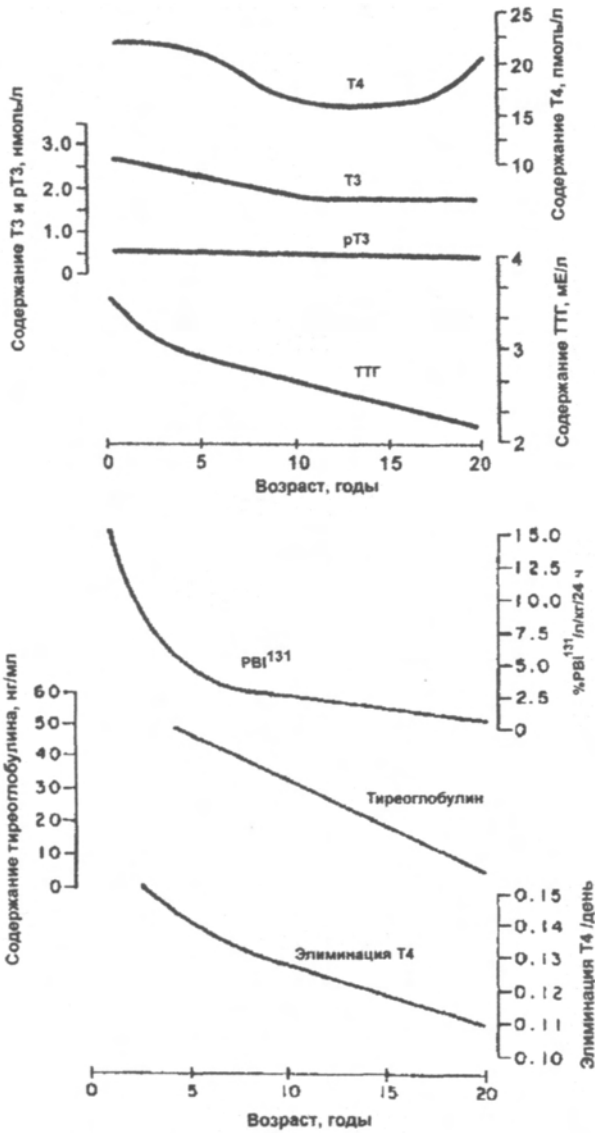


Рис. 9.12. Динамика возрастных изменений содержания ТТГ, тироксина, трийодтиронина и реверсивного трийодтиронина (вверху) и сывороточного тиреоглобулина, а также уровней общего связанного с белком йода (РВИ), тиреоглобулина и элиминации тироксина (внизу).

Табл. 9.3. Возрастные изменения содержания общего трийодтиронина сыворотки.

Возраст	Лица мужского пола		Лица женского пола	
	нг/ 100 мл	нмоль/л	нг/ 100 мл	нмоль/л
Кровь из пупочной вены	15-75	0,23-1,2	15-75	0,23-1,2
1-3 дни	32-216	0,49-3,3	32-216	0,49-3,3
3-10 дни	50-250	0,77-3,8	50-250	0,77-3,8
1-12 месяцы	105-280	1,6-4,3	105-280	1,6-4,3
1-5 лет	105-269	1,6-4,1	105-269	1,6-4,1
5-10 лет	94-241	1,4-3,7	94-241	1,4-3,7
10-15 лет	83-213	1,3-3,3	83-213	1,3-3,3
15-20 лет	80-210	1,2-3,2	80-210	1,2-3,2
> 20 лет	95-190	1,5-2,9	95-190	1,5-2,9

Wiedemann G, Jonetz-Mentzel L, Panse R. Establishment of reference ranges for thyrotropin, triiodothyronine, thyroxine and free thyroxine in neonates, infants, children and adolescents. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31: 277-88.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1 . ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Опухоли щитовидной железы разделяются на доброкачественные и злокачественные, эпителиального и неэпителиального происхождения, а также вторичные (метастатические) карциномы.

Табл. 10.1. Гистологическая классификация опухолей щитовидной железы (ВОЗ, 1988 г.)

1. Эпителиальные опухоли
 - A. Доброкачественные:
 1. Фолликулярная аденома
 2. Другие
 - Б. Злокачественные:
 1. Фолликулярная карцинома
 2. Папиллярная карцинома
 3. Медуллярная (С-клеточная) карцинома
 4. Недифференцированная (анапластическая) карцинома
 5. Другие
- II. Неэпителиальные опухоли
- III. Злокачественная лимфома
- IV. Другие опухоли
- V. Вторичные опухоли
- VI. Неклассифицированные опухоли
- VII. Опухолеподобные поражения

Эпителиальные опухоли

Источником развития эпителиальных опухолей могут являться фолликулярные (А-клетки), клетки Ашкенази-Гюртля (В) и парафолликулярные (С) клетки, отличающиеся по гистологическим, гистохимическим и функциональным признакам. Из них возникают аденома и карцинома.

Аденома - доброкачественная эпителиальная инкапсулированная опухоль. Встречается у людей всех возрастов, преимущественно у взрослых, проживающих в местностях с йодной недостаточностью в природной среде. У женщин наблюдается в 4 раза чаще, чем у мужчин. Возникновению аденомы способствует повышенная секреция ТТГ при дефиците йода в организме, нарушении синтеза тиреоидных гормонов и развитии гипотиреозидизма.

Наиболее часто встречается фолликулярная аденома. Она представляет собой узел круглой или овальной формы с хорошо выраженной соединительнотканной капсулой. Существуют различия в гистологической структуре аденомы.

Табл. 10.2. Гистологические варианты аденомы щитовидной железы.

1. Фолликулярная аденома
 - 1) макрофолликулярная (коллоидная) аденома
 - 2) микрофолликулярная (фетальная) аденома
 - 3) эмбриональная (трабекулярная) аденома
2. Папиллярная аденома
3. Аденома из клеток Гюртля (оксифильноклеточная аденома)

Макрофолликулярная аденома состоит из мелких и крупных кистозно расширенных фолликулов, содержащих коллоид. В отличие от нее микрофолликулярная аденома лишена коллоида. У эмбриональной аденомы отсутствуют фолликулярные образования.

Папиллярная аденома имеет кистозное строение. В кистах обнаруживается коричневая жидкость и сосочковые разрастания.

В-клеточная аденома (Гюртля) состоит из крупных клеток с эозинофильной цитоплазмой и крупным ядром. Фолликулы не содержат коллоид.

Аденома растет медленно. Иногда достигает крупных размеров. Она сдавливает окружающие ткани, но в них не прорастает. При длительном существовании может произойти малигнизация.

Характерным клиническим признаком аденомы является обнаружение узла в щитовидной железе, который имеет круглую или овальную форму, гладкую поверхность и четкие края. Иногда встречаются множественные аденомы в одной или обеих долях щитовидной железы. Возможно сочетание аденомы с зобом и карциномой в виде изолированных друг от друга узлов.

При аденоме очень редко нарушается функциональное состояние железы. Исключение составляет аденома Пламмера, при которой наблюдаются симптомы тиреотоксикоза.

Диагноз устанавливается с помощью ультразвукового (УЗИ) и цитологического исследований. Биопсийный материал получают путем пункции узла. При маленьких аденомах пункционную аспирационную биопсию производят под контролем УЗИ. На УЗИ при аденоме обнаруживается хорошо выраженная капсула вокруг узла. Этого не наблюдается при зобе, узловатой форме хронического тиреоидита и карциноме. С помощью аспирационной биопсии в 80% случаев можно отличить аденому от карциномы. Функционирующая аденома Пламмера на скintiграмме имеет вид ограниченного "горячего" (гиперфункционирующего) узла.

Аденома трудно поддается консервативному лечению. В большинстве случаев требуется хирургическое удаление опухоли. Прогноз благоприятный.

Рак (карцинома) щитовидной железы

Это часто встречающаяся злокачественная опухоль эпителиального происхождения, характеризующаяся многообразием гистологических

форм, весьма различным проявлением агрессивности и неодинаковым прогнозом.

В экономически развитых странах заболеваемость раком щитовидной железы достигает 6-7 случаев на 100.000 населения.

В США рак щитовидной железы выявляется у 11.000 человек в год. Это составляет 90% от всех злокачественных опухолей в эндокринных органах. Умирает от этого заболевания около 1.300 человек (11,8%).

Вероятность возникновения тиреоидной карциномы неодинаковая в различные периоды жизни. Эта опухоль редко встречается у детей. В США уровень заболеваемости составлял 3-5 случаев на 1 млн. детей в год. В Беларуси до Чернобыльской аварии — 1 случай на 2,1 млн. детей в год.

Риск заболевания возрастает в каждом последующем пятилетии жизни и достигает максимума в возрастном интервале 50-69 лет, когда наступает перестройка гормональных систем, в том числе происходят изменения в структуре и функции щитовидной железы.

Злокачественную трансформацию тиреоидного эпителия вызывает действие ионизирующего излучения и гормональные нарушения.

Индукция рака может быть вызвана наружным и внутренним облучением тироцитов. Особую опасность представляют радионуклиды йода, которые, как и стабильный йод, накапливаются в щитовидной железе.

В результате действия радиации развиваются лучевые повреждения тканей щитовидной железы. Нарушается синтез и секреция тиреоидных гормонов. Усиливается активность ТТГ и факторов роста. Возникают гиперплазия и очаговые пролифераты, являющиеся фоном для аденомы и рака.

Биологический эффект зависит от дозы, длительности воздействия радиации, возраста и исходного состояния щитовидной железы.

Особенно чувствительны к радиации пролиферирующие клетки. Поэтому риск возникновения радиационноиндуцированного (радиогенного) рака наиболее высокий у детей, а также у лиц, проживающих в эндемических районах.

Считается, что возникновение опухоли является стадийным процессом, включающим инициацию и промоцию. Под инициацией понимают мутацию (изменение генетической информации), а под промоцией - действие факторов стимулирующих деление клеток.

Мутация может быть вызвана канцерогенами (химическими, физическими), которые, взаимодействуя с ДНК ядра клетки, нарушают генетический код.

К промоторам относят факторы роста и инсулин. Антагонистами промоторов являются цитокины (интерферон) и фактор некроза опухолей.

Регуляцию пролиферативного процесса осуществляют нормальные протоонкогены (белки). Возникающие в них изменения под влиянием канцерогенов приводят к опухолевой трансформации тиреоидных клеток.

Известны семейства протоонкогенов *ras*, *ret*, *met*, *p53*, в которых обнаружены мутации при опухолях щитовидной железы, но не во всех случаях.

Папиллярный рак - самая частая злокачественная опухоль щитовидной железы. Её гистологическими признаками являются сосочковые структуры, кистообразования и инвазивный характер роста клеток.

В опухоли часто обнаруживаются псаммомные тельца (слоистые мелкие кальцификаты), возникающие в результате некротических изменений в сосочках. Встречаются также крупные кальцинаты.

По гистологическим признакам выделяют "чисто" папиллярный рак, солидный, смешанный, диффузно-склеротический и фолликулярный варианты.

Фолликулярный рак

Опухоль состоит из фолликулов разнообразной формы и величены, трабекулярных структур и солидных разрастаний опухолевых клеток. Инвазия клеток в капсулу или в просвет сосудов является характерным признаком злокачественного роста.

Медуллярный рак

Происходит из С-клеток. Эта гипотеза подтверждается наличием кальцитонина в опухолевой ткани. Опухолевые клетки могут быть полигональными, веретенообразными и круглыми. Цитоплазма их мелкозернистая, а ядра круглые или вытянутые. В строме опухоли часто обнаруживается амилоид. Фолликулярные структуры отсутствуют.

Недифференцированный (анапластический) рак

Для анапластической карциномы характерен выраженный атипизм, полиморфизм и митотическая активность клеток. Опухолевые клетки могут быть мелкими, крупными, круглой, веретенообразной или неправильной формы.

Иногда в опухолевой ткани обнаруживаются очаги папиллярных и фолликулярных карцином. Это свидетельствует о возможной трансформации их в недифференцированный рак.

Плоскоклеточный рак

Источником опухоли является метаплазированный эпителий и эмбриональные остатки щитовидно-язычного протока. Встречаются две разновидности этой опухоли — ороговевающий и неороговевающий рак.

Возникшая в щитовидной железе карцинома самопроизвольно не исчезает. Обладая инфильтрирующим ростом, она распространяется внутри железы, прорастает в капсулу и экстракапсулярные ткани. Распространение опухоли происходит также по системе лимфы и крови.

Агрессивность рака неодинаково проявляется при различных его гистологических формах. При дифференцированных, папиллярных и фолликулярных карциномах возможно медленное развитие опухоли. Быстрый темп роста и резко выраженные инвазивные свойства характерны для недифференцированного и плоскоклеточного рака. Медуллярный рак по проявлению основных биологических свойств (темп рос-

та, инвазия, метастазирование) занимает промежуточное положение между дифференцированными и недифференцированными карциномами.

Метастазами наиболее часто поражаются глубокие яремные, пре- и паратрахеальные лимфатические узлы, реже - предгортанные, парафарингиальные, загрудинные, аксессуарные и лимфоузлы бокового треугольника шеи.

Гематогенные метастазы бывают, главным образом, в костях и лёгких, значительно реже - в других органах.

Интенсивность метастазирования нарастает при снижении клеточной дифференцировки карциномы, а также в случаях экстратиреоидной инфильтрации смежных тканей.

Ранним клиническим признаком рака является обнаружение узла или узелка в одном из компонентов щитовидной железы. В более позднем периоде болезни, когда узел достигает крупных размеров или опухолью поражается вся железа, возникает чувство давления в области шеи. При развитии экстратиреоидного опухолевого роста или метастазов появляются нарушения функции пораженных органов.

Табл. 10.3. Клинические признаки рака щитовидной железы.

Клинические признаки	Симптомы	Причины
Расстройство голосообразования	Осиплость, афония	- сдавление возвратных нервов
Нарушение дыхания	Затрудненный вдох, одышка, асфиксия	- сдавление возвратного нерва, - поражение легких метастазами, - прорастание трахеи
Глазные изменения	Энофтальм, птоз, миоз (синдром Горнера)	- сдавление симпатического ствола
Нарушение функции глотания	Дисфагия	- сдавление и прорастание пищевода
Сосудистые расстройства	Головная боль, головокружение, цианоз губ, отек лица, набухание вен шеи, грудной стенки, верхних конечностей, учащенное и поверхностное дыхание	- компрессия верхней полой вены
Психические расстройства	Головная боль, беспокойство, дезориентация, спутанность сознания	- метастазы в головной мозг
Диарея	Частый жидкий стул	- медуллярный рак (причина не установлена)

Для выявления рака применяются пальпация щитовидной железы и регионарных лимфатических узлов, ультразвуковое (УЗИ) и цитологическое исследование материала, полученного путём тонкоигольной биопсии.

Пальпацией можно обнаружить узелок, узел или диффузное разрастание железы, а также увеличенные лимфатические узлы шеи, которые могут оказаться регионарными метастазами. Злокачественный характер опухоли устанавливается по следующим клиническим признакам: плотная консистенция, неровная поверхность, ограниченная смещаемость.

УЗИ позволяет определить размеры и форму щитовидной железы, ее топографическое отношение к органам и мышцам шеи, а также участки тиреоидной паренхимы с измененной плотностью. Важными сонографическими признаками рака являются гипоехогенные участки без четких границ (см. рисунки в цветном атласе). Однако, в 5-12% случаев рак может оказаться в изоэхогенных и даже гиперэхогенных участках. С помощью УЗИ можно выявить обызвествления тиреоидной паренхимы в виде гиперэхогенных участков, которые встречаются чаще при раке и реже при доброкачественных заболеваниях.

Достоверным ультрасонографическим признаком злокачественной опухоли является нарушение целостности капсулы щитовидной железы.

Решающее значение в установлении дооперационного диагноза принадлежит цитологическому исследованию биоптата. При маленьких карциномах материал получают путем пункции узелка под контролем УЗИ.

Для выявления распространенности рака щитовидной железы в организме применяются дополнительные исследования:

- рентгенография легких;
- биопсия увеличенного лимфатического узла на шее;
- рентгенография трахеи, пищевода и костей (при нарушении функции органов);
- УЗИ печени, почек, надпочечников при медуллярном, недифференцированном и плоскоклеточном раке.

Метастазы в лёгких имеют на рентгенограмме вид мелкоочаговых теней, а также округлых образований. Костные метастазы носят остеолитический характер и рентгенологически проявляются участками пониженной плотности костной ткани.

Признаками распространённого рака щитовидной железы являются:

- сужение и смещение трахеи;
- образование крупных кальцинатов.

Диагноз также уточняется и во время операции. Интраоперационная диагностика включает:

- прицельную аспирационную биопсию со срочным цитологическим исследованием;
- цитологическое исследование отпечатков с опухоли;
- срочное гистологическое исследование удаленной ткани.

Окончательный диагноз и распространение рака определяют гистологическое исследование и сцинтиграфия тела.

Распространение рака щитовидной железы обозначается символами TNM (клинический диагноз) и pTNM (гистологическое подтверждение распространности рака).

МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО СИСТЕМЕ TNM/pTNM (UICC)

Система TNM основана на трех компонентах:

T - распространение первичной опухоли;

N - отсутствие или наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах и степень их поражения;

M - наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

К этим трем компонентам добавляются цифры, указывающие на распространенность опухоли: T0, T1, T2, T3, T4; N0, N1; M0, M1.

Классификация применима только для рака, который должен иметь гистологическое подтверждение. Регионарными считаются лимфатические узлы шеи и верхнего средостения.

Первичная опухоль (T) имеет следующие обозначения:

- T_x - недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
- T₀ - первичная опухоль не определяется;
- T₁ - опухоль до 1 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;
- T₂ - опухоль до 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;
- T₃ - опухоль более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;
- T₄ - опухоль любого размера, распространяющаяся за пределы капсулы щитовидной железы.

Все категории могут подразделяться на:

a) солитарную опухоль,

b) многофокусную опухоль (классификация по наибольшему узлу).

Регионарные лимфатические узлы (N) обозначают:

- N_X - недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;
- N₀ - нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;
- N₁ - имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами;
- N_{1a} - поражены лимфатические узлы на стороне опухоли;
- N_{1b} - поражены лимфатические узлы шеи с обеих сторон, срединные или на противоположной стороне либо медиастинальные лимфатические узлы.

pTN является гистологическим подтверждением распространения рака щитовидной железы.

Лечение больных раком щитовидной железы заключается в хирургическом удалении выявленных опухолей на шее и в передневерхнем средостении, применении радиоiodтерапии при обнаружении отдаленных метастазов и дистанционной лучевой терапии при карциноме высокой степени злокачественности.

Объём операции устанавливается индивидуально с учётом распространённости и морфологической формы карциномы, возраста больных. В зависимости от этих факторов производятся одномоментные операции на щитовидной железе (тотальная тиреоидэктомия, гемитиреоидэктомия) и на шее (фасциально-футлярная диссекция, операция Крайла).

Радиоiodтерапия йодом-131 осуществляется после хирургического лечения через 3-4 недели с целью уничтожения остатков тиреоидной ткани (абляция) и йодопозитивных метастазов, рецидивов и резидуальных карцином. Перед радиоiodтерапией проводится радиоiodдиагностика йодом-131 и сцинтиграфия шеи, а через 4-8 дней — сцинтиграфия всего тела. С помощью сцинтиграфии выявляются остатки тиреоидной ткани на шее, метастазы в легких, костях и других органах. В этих случаях применяется лечебная доза радиоiodтерапии.

Дистанционная лучевая терапия в предоперационном периоде назначается у больных недифференцированным и плоскоклеточным раком.

Важным компонентом комбинированного лечения больных раком щитовидной железы является гормональная терапия тироксином.

Супрессивная гормональная терапия проводится с целью подавления секреции ТТГ супрафизиологическими дозами тироксина:

- 2,5-3,0 мкг/кг у детей и подростков;
- 2,5 мкг у взрослых.

При плохой переносимости высоких доз тироксина применяется заместительная терапия для устранения послеоперационного гипотиреоидизма этим препаратом в физиологических дозах.

Прогноз исходов лечения благоприятный при папиллярном и фолликулярном раке, неблагоприятный у больных с недифференцированной, плоскоклеточной и медуллярной карциномой.

Неэпителиальные опухоли

К неэпителиальным опухолям относят гемангиоэндотелиому, фибросаркому, тератому и тератобластому. Все они встречаются редко.

Гемангиоэндотелиома возникает из мелких сосудов щитовидной железы. Обладает быстрым темпом роста, резко выраженным потенциалом к инвазии и гематогенному метастазированию. Встречается преимущественно у мужчин пожилого возраста.

Фибросаркома происходит из клеток соединительной ткани. Рост ее медленный. Иногда достигает больших размеров, сдавливает, смещает или прорастает в трахею, пищевод, претиреоидные мышцы. Метастазирует редко.

Тератома (доброкачественная опухоль) развивается из эмбриональных клеток. Медленно растёт, склонна к некрозу и кровоточивости, встречается у детей.

Тератобластома является злокачественным вариантом тератомы. Характеризуется инвазивным характером роста. Встречается только у взрослых.

Выявляются неэпителиальные опухоли с помощью УЗИ и аспирационной биопсии. Лечение хирургическое. Прогноз неудовлетворительный. Почти 90% больных умирает от рецидива в течение года после операции.

Злокачественная лимфома

Источником злокачественной лимфомы являются лимфоцитарные клетки, возникающие при аутоиммунном хроническом тиреоидите Хасимото. В щитовидной железе может также первично развиваться лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина).

Заболевают преимущественно женщины старше 60 лет.

Злокачественная лимфома быстро растёт, может достигать крупных размеров и нарушать дыхание. Обычно имеет плотную консистенцию. Функция щитовидной железы не нарушается.

По клиническим признакам злокачественная лимфома имеет большое сходство с недифференцированным раком щитовидной железы. В отличие от анапластической карциномы, злокачественная лимфома не даёт метастазов.

Злокачественная лимфома радиочувствительна и хорошо поддаётся химиотерапии. Применяется химиолучевое лечение.

Опухоли щитовидной железы, приведенные в классификации опухолей под названием другие, вторичные, неклассифицированные и опухолеподобные поражения являются очень редкими, недостаточно изученными в морфологическом и клиническом отношении. Обычно они выявляются только при гистологическом исследовании. Подход к их диагностике и лечению не отличается от других эпителиальных и неэпителиальных тиреоидных новообразований.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТОНКОИГОЛЬНОЙ АСПИРАЦИОННОЙ БИОПСИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. Приготовление и окраска препарата

а. Приготовление препарата

При приготовлении препарата необходимо учитывать количество забранного материала. При достаточном количестве биопсийного материала можно невооружённым глазом наблюдать фрагменты ткани в виде белесоватых комочков. При сильном надавливании в мазке будет много участков с механическими повреждениями, поэтому важно производить нанесение материала, не прикладывая излишних усилий.

1. Методика приготовления мазка сдвигом

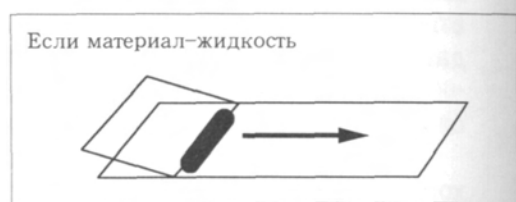
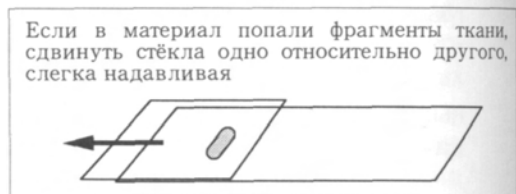
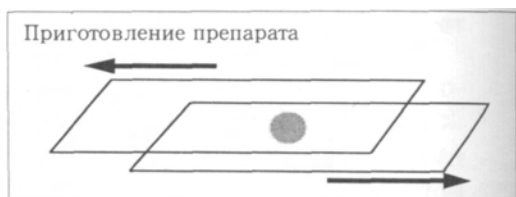
Поместить материал на предметное стекло, накрыть это стекло сверху ещё одним и аккуратно сдвинуть стекла одно относительно другого вправо и влево. Если в аспират попали фрагменты ткани, сдвинуть стёкла одно относительно другого, слегка надавливая на верхнее покровное (или обычное предметное стекло). Из двух приготовленных мазков разумно один использовать под окраску по Мэй-Гимза, а второй - по Папаниколау.

2. Методика приготовления препарата разравниванием

Если в пробу попала кровь, мазок приготавливается путём разнесения небольшого её количества по предметному стеклу с помощью покровного стекла.

3. Методика приготовления препарата разбрызгиванием

Если материала мало, после переноса из иглы на предметное стекло можно оставить его как есть, а затем подвергнуть окраске.



б. Основные методы окраски

1. Окраска по Мэй-Грюнвальд Гимза

Этот метод окраски также называют окраской по Паппенгейму. Приготовленный мазок быстро высушивают потоком холодного воздуха, например, с помощью фена для сушки волос, имеющего соответствующий режим, а затем окрашивают. Естественное высыхание мазков нежелательно, так как это приводит к разбуханию клеток. В случае окраски только красителем Гимза, после просушивания мазка производится его фиксирование метанолом.

Методика окраски

1. Фиксировать в растворе Мэй-Грюнвальд в течение 3 минут.
2. Добавить равное количество 0,02М буферного раствора фосфорной кислоты (рН 6.4) и оставить на одну минуту.
3. Промыть мазок разведённым раствором Гимза (примерно 20 секунд).
4. Окрашивать в разведённом растворе Гимза 15 минут.
5. Смыть проточной водой красящий раствор с оборотной стороны предметного стекла.
6. Просушить.

Приготовление 0,02М буферного раствора фосфорной кислоты: 100 миллилитров 0,2М буферного раствора фосфорной кислоты + 900 миллилитров дистиллированной воды.

Приготовление разведённого раствора Гимза: 160 миллилитров 0,02М буферного раствора фосфорной кислоты (рН 6,4) + 6 миллилитров раствора Гимза.

2. Окраска по Папаниколау

Приготовленный мазок быстро фиксируется в 95% этаноле. Если произошло высыхание мазка, его окрашивают по Мэй-Гимза. Время окрашивания подбирается в зависимости от состояния красящего раствора.

Методика окраски

1. Фиксировать в 95% этаноле не менее 15 минут.
2. Поместить в 80% этанол.
3. Поместить в 70% этанол.
4. Поместить в 50% этанол.
5. Промыть под проточной водой 5 минут.

6. Промыть дистиллированной водой.
7. Поместить в Гематоксилин Гилла V от 2 до 6 минут.
8. Промыть дистиллированной водой.
9. Поместить в 0,05%-0,25% соляную кислоту на 1 минуту (одна капля концентрированной соляной кислоты на 50 миллилитров дистиллированной воды дают нужную концентрацию 0,05% -0,25%).
10. Промыть под проточной водой 5 минут.
11. Промыть дистиллированной водой.
12. Поместить в 50% этанол.
13. Поместить в 70% этанол.
14. Поместить в 80% этанол.
15. Поместить в 95% этанол (два раза).
16. Поместить в OG-6 на 2 минуты.
17. Поместить в 95% этанол (два раза).
18. Поместить в EA-50 на 2 минуты.
19. Поместить в 95% этанол (два раза).
20. Поместить в чистый этанол (два раза).
21. Поместить в ксилен (три раза).
22. Защитить с помощью Permount.

3. Иммуногистохимия

Данная методика, используя специфические антитела, позволяет видеть в световом поле распределение в клетках веществ, обладающих свойствами антигена. Эту методику полезно применять при дифференциации опухолей, диагностика которых морфологически затруднительна. Например, для дифференциации медуллярного рака используются антитела к кальцитонину. Для дифференциации от метастатического рака используется окраска антителами к тиреоглобулину. Для окраски обычно используют фиксированные 95% этанолом и сохранённые влажными мазки. Однако высушенные мазки часто дают неспецифическую реакцию, поэтому непригодны к иммунной окраске. Однако если использовать поверхностные маркеры лимфоцитов (CD4, CD8 и другие), мазок после высыхания фиксируют раствором, состоящим из равных долей метанола и ацетона, и формалиновым буфером. Защищённые покровным стеклом мазки, окрашенные по Папаниколу, после обезвреживания в соляной кислоте с этанолом также можно подвергать иммунной окраске. Обычно применяют методики ABC и PAP.

Методика окраски

1. Промыть 0,01M буферным раствором фосфорной кислоты.
2. Блокировать 1% нормальной сывороткой крови или 2% снятым молоком, 10 минут.
3. Первые антитела, 4°С на ночь, или при комнатной температуре 20 минут.
4. Промыть 0,01M буферным раствором фосфорной кислоты, 5 минут (три раза).
5. Блок пероксидазы 0,3% перекисью водорода, 10 минут.
6. Промыть 0,01M буферным раствором фосфорной кислоты, 5 минут (три раза).
7. Вторые антитела (маркирование биотина и пероксидазы), комнатная температура, 30 минут.
8. Промыть 0,01M буферным раствором фосфорной кислоты, 5 минут (три раза).
9. Меченые антитела, комнатная температура, 30 минут.
10. Промыть 0,01M буферным раствором фосфорной кислоты, 5 минут (три раза).
11. Проявление цвета в DAB (3,3-диаминобензидин, тетрагидрохлорид), 5-10 минут.
12. Промыть водой, 5 минут.
13. Окраска ядер гематоксилином Майя, 30 секунд.
14. Промыть водой, 5 минут.
15. Удаление воды, просвечивание, наложение покровного стекла.

4. Метод приготовления клеточного блока

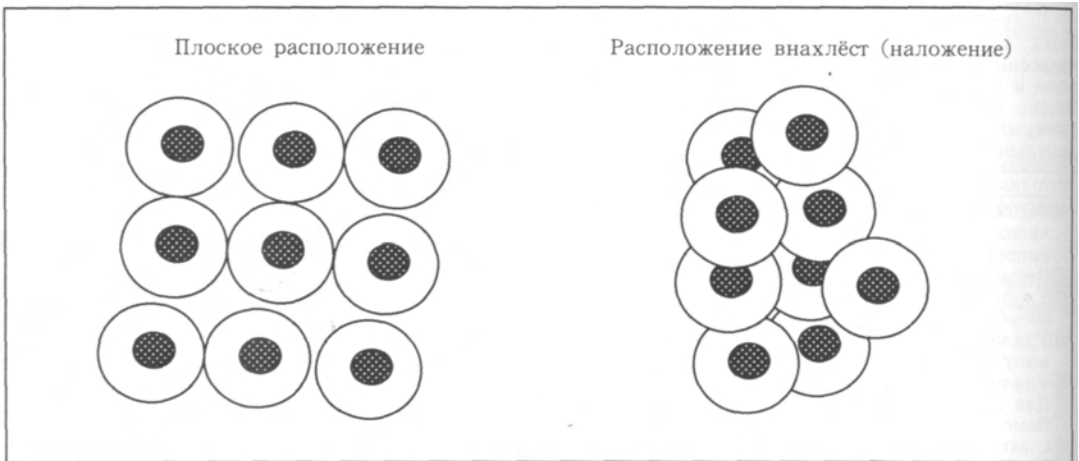
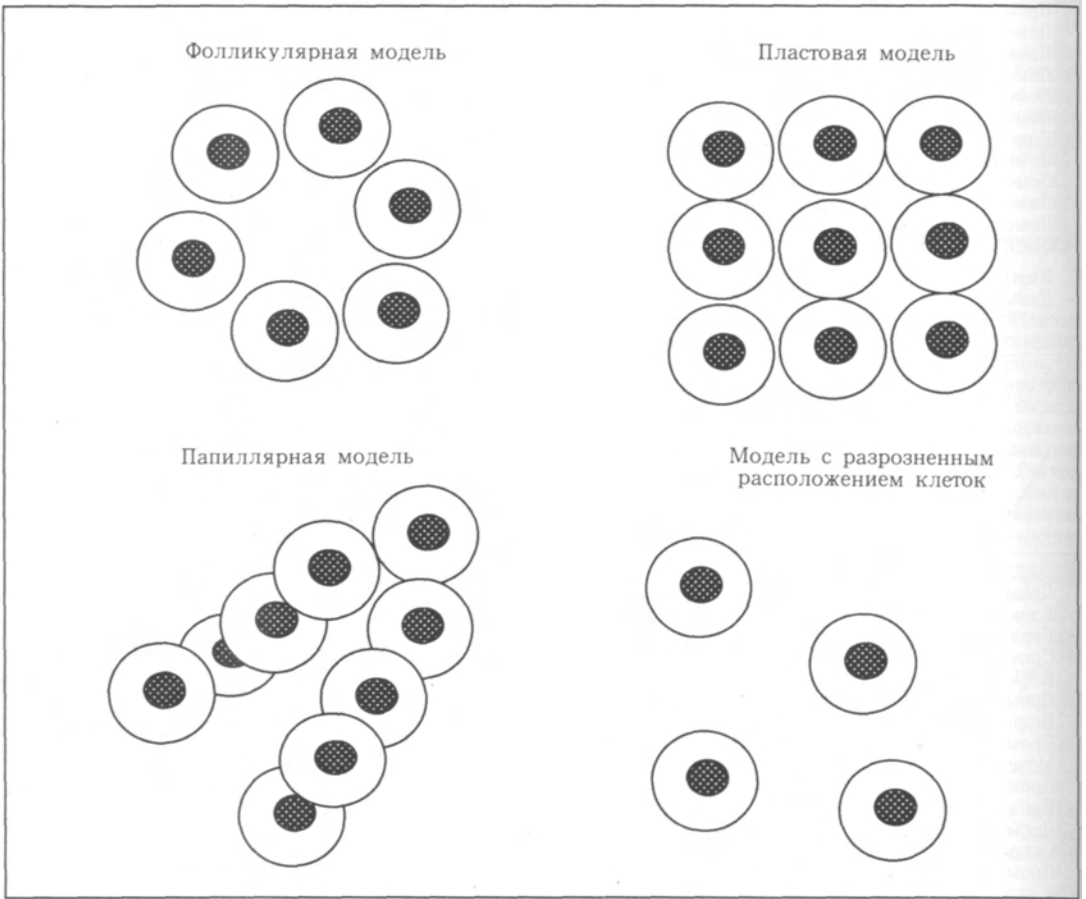
Полученный при аспирационной биопсии материал может быть заключён в парафин в форме блока. С такого блока получают срезы, и, окрасив их гематоксилин-эозином, изучают под микроскопом. Среди преимуществ этого метода необходимо отметить хорошее отражение структуры ткани и возможность получения многих препаратов из материала, полученного при одной биопсии. Однако есть и недостатки. Если материала мало, трудно получить хорошие препараты. Метод проигрывает по скорости. Ожидается что наибольшее применение он получит в исследовательской деятельности.

Методика

1. Зафиксировать полученный материал в 60-70% спиртовом физиологическом растворе (2 части чистого этанола на одну часть водного физиологического раствора) в течение 1 часа (в качестве ёмкости используется специальная стеклянная пробирка).
2. Центрифугировать при скорости 1500 оборотов в минуту 5 минут, удалить надосадочную жидкость.
3. Удалив надосадочную жидкость, добавить чистый этанол и центрифугировать при скорости 2000 оборотов в минуту 1 минуту (три раза).
4. Удалив надосадочную жидкость, добавить ксилен и центрифугировать при 2000 оборотах в минуту 1 минуту (три раза).
5. Удалив надосадочную жидкость, добавить расплавленный парафин и поместить в термостат.
6. Два раза заменить добавленный парафин на новый.
7. Поместить в морозильную камеру для отверждения парафина.
8. С затвердевшего парафина выполнить на микротоме срезы.
9. После удаления парафина и окраски гематоксилин-эозином препарат готов к микроскопированию.

Б. Принципы чтения мазков

а. Основные модели клеточных скоплений

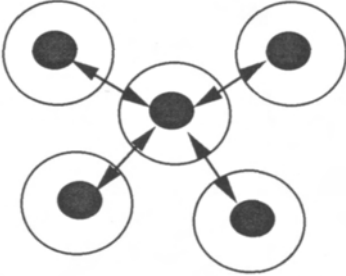


На практике модель роста клеток устанавливают по сумме наблюдений.

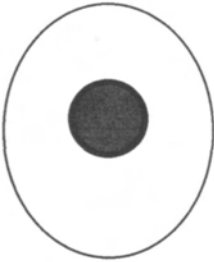
6. Основные признаки дифференциации доброкачественных процессов от злокачественных

Доброкачественный процесс

Единообразные крупные опухолевые клетки со стандартным расстоянием между ядрами



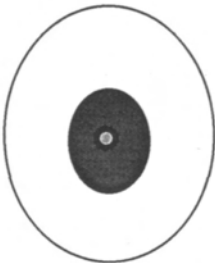
Ядерно-цитоплазматическое отношение в сторону цитоплазмы



Ровные контуры ядерной оболочки

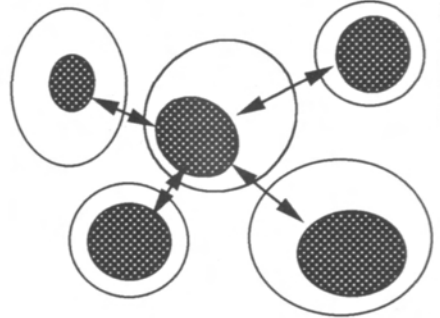


Маленькое ядрышко



Злокачественный процесс

Неодинаковые по размеру опухолевые клетки, различное расстояние между ядрами



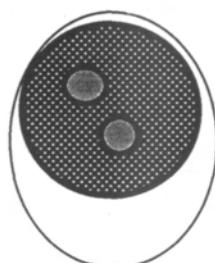
Ядерно-цитоплазматическое отношение в сторону ядра



Неровные контуры ядерной оболочки



Крупные ядрышки



С. Количество полученного материала и заболевание

При точном попадании иглой в патологический участок по количеству отобранного при проведении биопсии материала можно предполагать наличие конкретных заболеваний.

Малое количество или отсутствие материала.

Пункция нормального участка железы.

Пункция зоны неопухолового процесса или фиброзного участка.

Пункция кровеносного сосуда.

Большое количество материала.

Опухолевый процесс (рак, аденома).

Пролиферативный процесс (аденоматозный зоб, Базедова болезнь).

Воспалительный процесс (хронический тиреоидит).

Г. Структура препарата и дифференциация заболеваний

Папиллярнаяпролиферация	Папиллярный рак Аденоматозный зоб Хронический тиреоидит
Фолликулярные структуры	Фолликулярный неоплазм Аденоматозный зоб Фолликулярный вариант папиллярного рака
Макрофаги	Киста Аденоматозный зоб Кистозный вариант папиллярного рака Фолликулярный неоплазм
Гигантские многоядерные клетки	Подострый тиреоидит Папиллярный рак Хронический тиреоидит
Внутриядерные псевдоинклюзии	Папиллярный рак Медуллярный рак Трабекулярная аденома
Ядерные бороздки	Папиллярный рак Фолликулярный неоплазм Аденоматозный зоб
Псаммомные тельца	Папиллярный рак Аденоматозный зоб
Оксифильные изменения	Папиллярный рак Фолликулярный неоплазм Аденоматозный зоб Хронический тиреоидит Базедова болезнь
Обильный коллоид	Аденоматозный зоб Фолликулярный неоплазм (макрофолликулярный)

Д. Характерные диагностические признаки конкретных заболеваний**Папиллярный рак.**

Папиллярный рак составляет у взрослых примерно 80-90% от всех случаев рака щитовидной железы. В регионе Чернобыля у детей этот тип рака составляет более 95%. Считается, что при цитологическом исследовании процент верной диагностики папиллярного рака выше 90%. Поэтому при цитологическом исследовании клеток щитовидной железы самое важное не пропустить папиллярный рак.

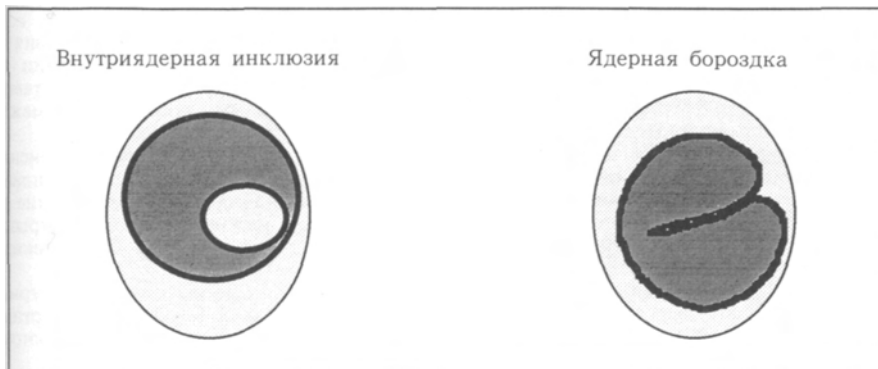
Патологические признаки папиллярного рака щитовидной железы у детей (данные по случаям заболевания в Гомельской области).Специфические признаки

- Клетки в аспирате организованы в скопления, большое количество клеточного материала в аспирате.
- Разнообразие форм клеточных скоплений: от папиллярных до пластовых.
- Наложение ядер, расположение клеток внахлест, неодинаковое расстояние между ядрами.
- Ядерно-цитоплазматическое отношение в сторону ядра.
- Дисперсия клеточного хроматина ("матовое стекло").
- Ядерные включения (цитоплазматические), ядерные бороздки.
- Гигантские многоядерные клетки.
- Макрофаги (кистозный вариант).
- Псаммомные тельца.

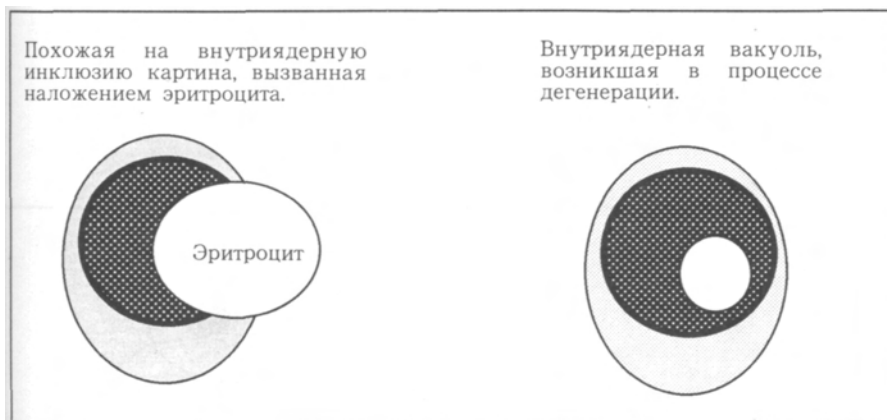
Признак	%
Папиллярная структура	85
Однослойный пласт	95
Фолликулярная структура	35
Внутриядерная инклюзия	75
Ядерная бороздка	85
Гиалинизированная строма	45
Псаммомные тельца	50
Гигантская многоядерная клетка	40
Оксифильные изменения	20
Атипия ядер слабая	0
умеренная	35
сильная	65

Характерные черты ядер при папиллярном раке.

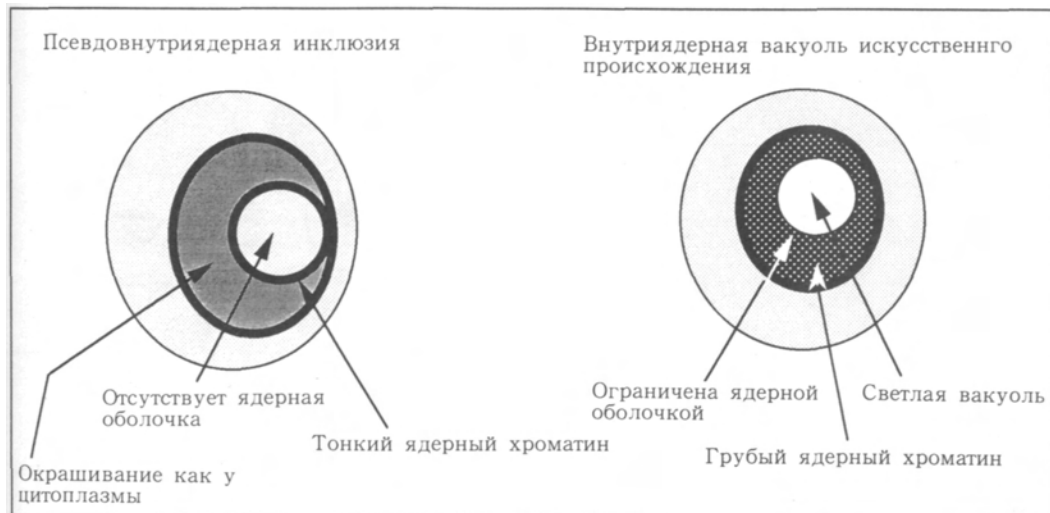
Папиллярный рак.



Требующие внимания явления, похожие на признаки ядер клеток папиллярного рака.



Дифференциальные признаки дегенеративных вакуолей.



Фолликулярный неоплазм

Данный термин принят для обозначения и фолликулярной аденомы, и фолликулярного рака. При цитологическом исследовании дифференцировать эти заболевания друг от друга очень трудно, поэтому применяется диагноз фолликулярный неоплазм. При этом мы оставляем обе возможности - и фолликулярную аденому, и фолликулярный рак. Окончательная дифференциация аденомы от рака производится гистологически. Диагноз фолликулярный рак ставится гистологически, если присутствует хотя бы один из следующих признаков: прорастание за капсулу, инвазия в кровеносные сосуды, метастазы. Встречаются случаи, когда при сильной степени атипии не наблюдается инфильтративного роста, и наоборот, когда цитологическая картина является достаточно благоприятной, могут быть обнаружены метастазы. Таким образом, соответствия между степенью атипии клеток и гистологической картиной может и не быть.

Если в фолликулярном неоплазме в цитоплазме клеток наблюдаются оксифильные изменения (изменения клеток Ашкенази), такое образование называют оксифильноклеточный неоплазм. Характерно плоское расположение опухолевых клеток, и, как правило, наблюдаются маленькие по отношению к цитоплазме ядра. Считается что это образование может обладать скрытой злокачественностью, однако дифференцировать при цитологическом исследовании злокачественный и доброкачественный процессы очень трудно.

Если в материале наблюдается высокая плотность клеток, выраженная клеточная и структурная атипия, такой случай называют атипической аденомой. Как правило, наблюдаются картины митозов. При трабекулярной аденоме часто присутствуют внутриядерные псевдоинклюзии, поэтому необходимо чётко дифференцировать её от папиллярного рака.

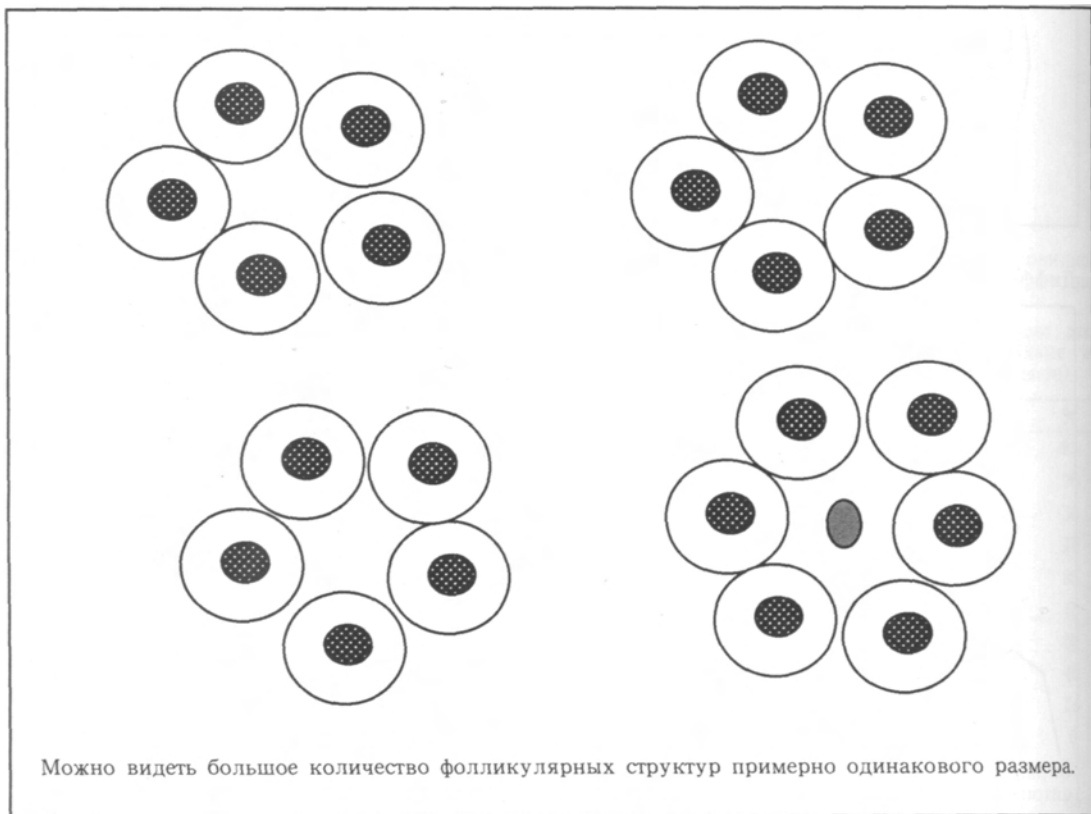
Специфические признаки

- Наблюдаются единообразные фолликулярные структуры.
- Объём коллоида внутри фолликулов может варьировать.
- При ультразвуковом исследовании единичный узел с низкой эхогенностью.
- Случаи, когда подозревается злокачественный характер.

Отсутствие коллоида внутри фолликулов.

Выраженная неодинаковость размеров ядер.

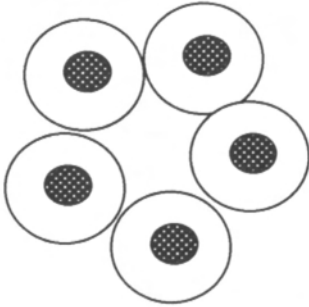
Сильное наложение клеток.

Фолликулярный неоплазм

Можно видеть большое количество фолликулярных структур примерно одинакового размера.

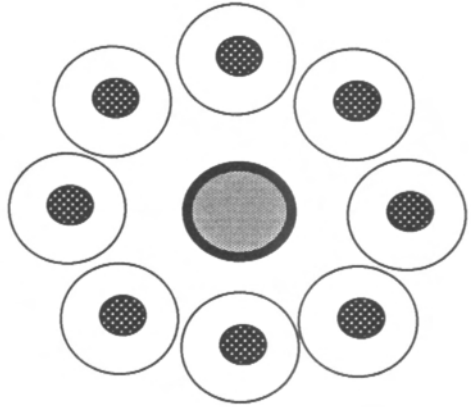
Дифференциация доброкачественного и злокачественного фолликулярного неоплазма.

Фолликул, не содержащий коллоида



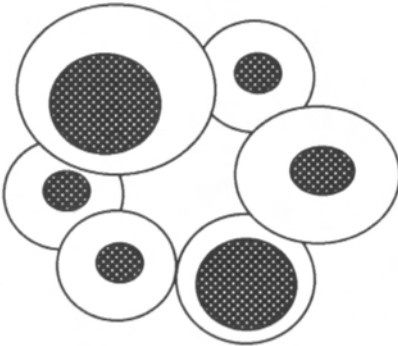
Фолликулярный рак
 √
 Фолликулярная аденома

Фолликул, содержащий коллоид



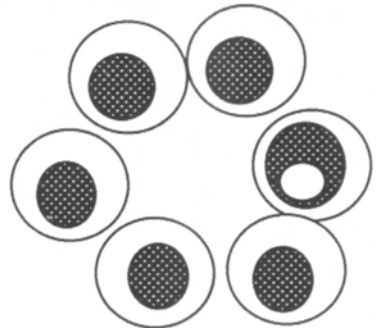
Фолликулярная аденома
 √
 Фолликулярный рак

≡ Фолликул, состоящий из полиморфных клеток



Фолликулярный рак
 √
 Фолликулярная аденома

Фолликулы, содержащие клетки с внутриядерными инклюзиями



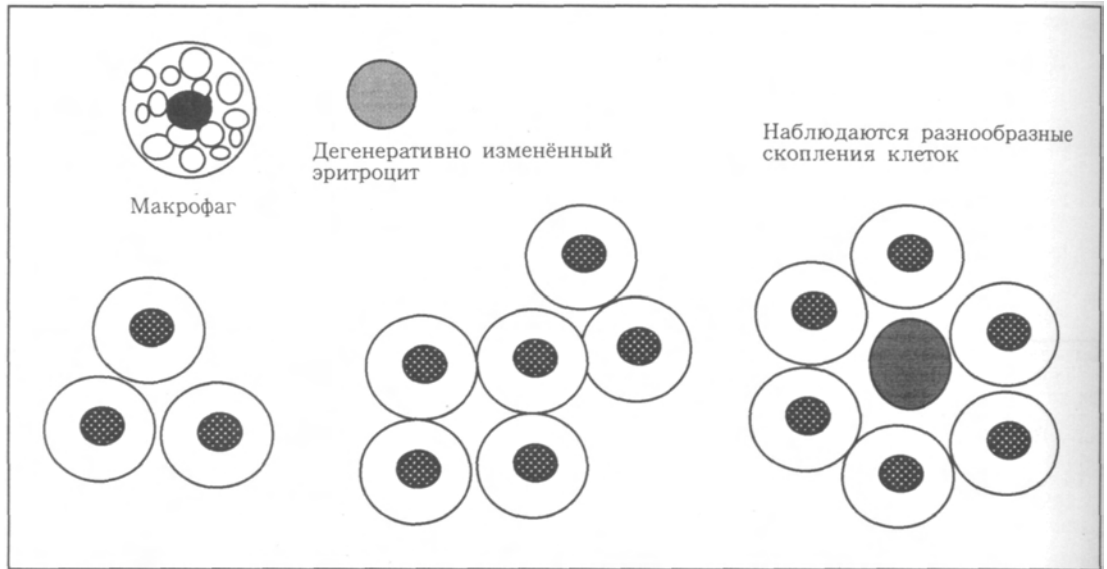
Трабекулярная аденома
 Фолликулярный вариант папиллярного рака
 Фолликулярная аденома

Аденоматозный зоб (узловая аденома)

Это заболевание составляет 1/4 всей патологии, выявляемой у детей при ультразвуковом исследовании. При цитологическом исследовании аденоматозного зоба наблюдается многообразная картина, отмечается слабая атипия. При обилии фолликулярных структур в некоторых случаях трудно дифференцировать от фолликулярной аденомы. Если наблюдаются многоочаговые изменения, высока вероятность аденоматозного зоба. В Европе используется термин узловая аденома.

Специфические признаки

- Разнообразные пластовые скопления клеток.
- Значительная неодинаковость размеров клеточных скоплений, многообразность.
- Нечёткие очертания клеточных скоплений.
- Мало атипичных клеток, маленькие по отношению к цитоплазме ядра.
- Часто встречаются макрофаги.
- Дегенеративно изменённые эритроциты.
- Фолликулярный эпителий, содержащий дегенеративные гранулы.
- Коллоид.
- При ультразвуковом исследовании наблюдаются множественные узлы и кисты.

Аденоматозный зоб**Хронический тиреоидит (зоб Хасимото)**

Важными сведениями при диагностике являются патология, выявляемая при ультразвуковом исследовании, и положительные титры антител. Среди детей, у которых при ультразвуковом исследовании обнаружена патология, хронический тиреоидит составляет около 1/4 всех случаев. В 90% случаев этого заболевания, диагностированных цитологически, отмечаются положительные титры антител.

Специфические признаки

- В препарате отмечается большое количество мелких лимфоцитов (хорошо видно при окраске по Гимза). Также при окраске по Гимза хорошо заметны голаядерные клетки эпителия. При окраске по Папаниколау обнаружение обоих признаков затруднено.
- По наличию плазматических клеток можно дифференцировать от злокачественной лимфомы.
- При биопсии из герминативного центра в препарате наблюдаются зародышевые клетки с выраженной неодинаковостью размеров.
- Выраженная гиперплазия эпителия.
- Клетки Ашкенази (имеют в цитоплазме оксифильные гранулы).
- Гигантские многоядерные клетки.

Злокачественная лимфома

Часто сосуществует с хроническим тиреоидитом. Распространена злокачественная лимфома из В-клеток, (non-Hodgkin's lymphoma).

Специфические признаки

- Атипичные лимфоциты с большими по отношению к цитоплазме ядрами.
- Ядерная оболочка неровная, на ней отмечаются зарубки.
- Отсутствуют плазматические клетки.

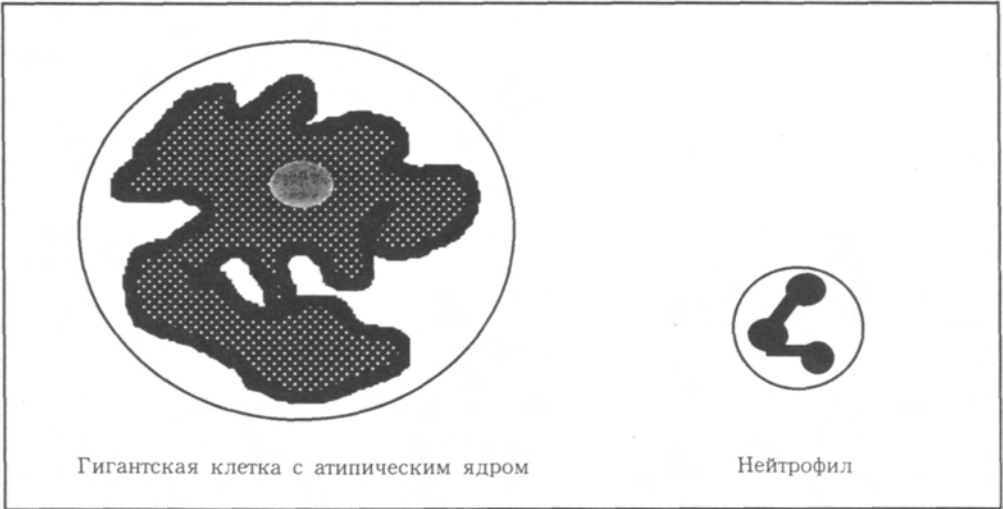
Недифференцированный рак

Опухолевые клетки с сильной степенью атипии демонстрируют саркомоподобную картину. Патология легко диагностируется цитологически по атипии клеток. Прогноз неблагоприятный.

Специфические признаки

- Гигантские атипические клетки со значительным колебанием размеров (bizzare cell).
- Некротический фон, содержащий нейтрофилы (опухолевые клетки секретируют CSF).

Недифференцированный рак



Гигантская клетка с атипическим ядром

Нейтрофил

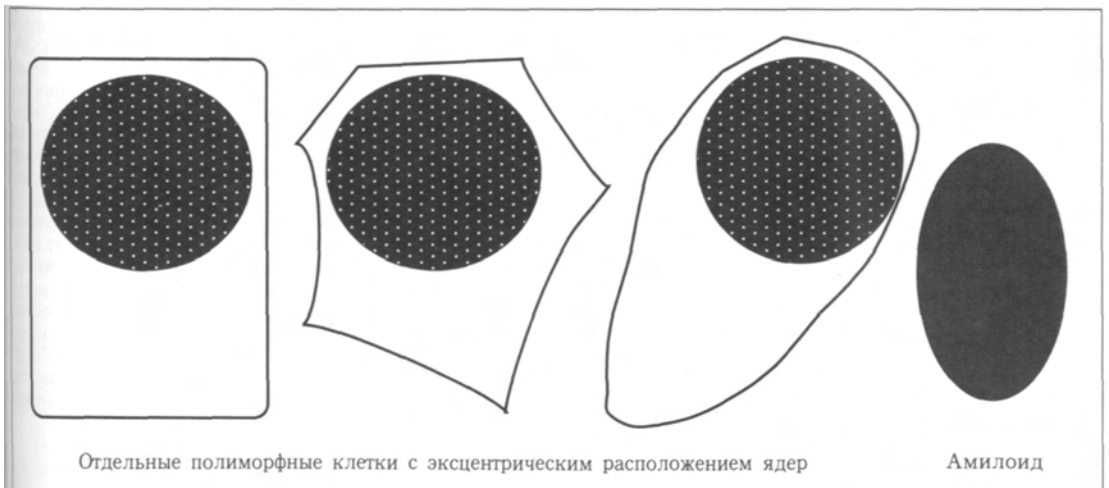
Медулярный рак

Злокачественная опухоль, возникающая из С-клеток щитовидной железы. Характерно присутствие амилоида.

Специфические признаки

- Разрозненные клетки со слабой адгезией.
- Опухолевые клетки от многоугольной до веретенообразной формы.
- Наличие в цитоплазме оксифильных гранул, эксцентрическое расположение ядер.
- Амилоид (при окраске по Гимза окрашивается в красно-пурпурный цвет).
- При иммунной окраске положителен тест на кальцитонин.
- Неодинаковость размеров ядер, я/ц в сторону ядра.
- Гигантские двухядерные и многоядерные клетки.

Медулярный рак



Отдельные полиморфные клетки с эксцентрическим расположением ядер

Амилоид

Подострый тиреоидит

При ультразвуковом исследовании иногда выглядит как узел, поэтому может быть ошибочно принят за опухоль. При цитологическом исследовании наблюдается, главным образом, изменение гистиоцитов.

Специфические признаки

- Гигантские многоядерные клетки (вариант Лангганса).
- Гистиоциты.
- Лимфоциты, нейтрофилы.

Базедова болезнь

Если Базедова болезнь уверенно диагностируется по данным клиники, биопсия не проводится, так как легко вызвать кровоизлияние.

Специфические признаки

- Сопровождается маргинальной вакуолизацией вокруг фолликулярного эпителия.
- Клетки располагаются пластами.
- Низкая плотность расположения клеток.
- Слабая атипия ядер.
- Клетки Ашкенази (клетки Гертля).

Киста

Даже если при биопсии из аденоматозного зоба, сопровождающегося кистозными изменениями, фолликулярного неоплазма или папиллярного рака была получена только жидкость, необходимо её исследовать.

Специфические признаки

- Гистиоциты.
- Дегенеративно изменённые эритроциты.
- Коллоид.

Нормальный фолликулярный эпителий

При тонкоигольной аспирационной биопсии практически получить невозможно.

Специфические признаки

- Клетки располагаются пластами.
- Одинаковое расстояние между ядрами.
- Невысокая плотность расположения клеток.
- Я/Ц в сторону цитоплазмы.
- Размер ядра примерно равен размеру лимфоцита.
- Много голаядерных клеток.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

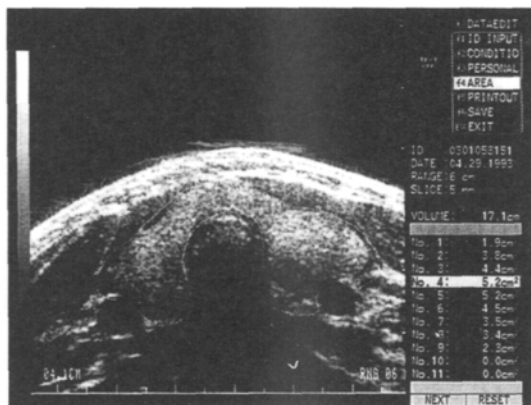
Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводится в режиме реального времени на ультразвуковом диагностическом аппарате, который также может быть использован для обследования брюшной полости и других органов. Щитовидная железа расположена близко к поверхности тела, поэтому для её исследования применяются датчики на 7, 5 МГц и 10 МГц. Опытный врач или техник просматривает на мониторе изображения срезов и анализируют их. Высокая эффективность ультразвукового исследования уже не подвергается сомнению, однако проблемой остаётся сохранение ультразвукового изображения для обеспечения возможности проведения повторного объективного исследования. Поэтому в данном Проекте для первичного скрининга состояния щитовидной железы используется разработанный в Первом терапевтическом отделении Университета Нагасаки механический сканер с погружённым в жидкость датчиком. Для углублённого исследования необходимо чтобы данные, полученные с помощью этого аппарата, были дополнены результатами ультразвукового исследования в режиме реального времени. Следует отметить, что обнаружение патологических участков размером до пяти миллиметров на этом аппарате затруднено из-за ограниченного шага сканирования, поэтому требуется особенно внимательное проведение исследования. Однако данный аппарат позволяет легко записывать и сохранять изображения и производить определение объёма щитовидной железы. На данный момент при проведении исследований используются пять ультразвуковых механических сканеров, установленных в автобусах-лабораториях, и ещё по одному стационарному аппарату такого же типа в каждом диагностическом центре (всего пять аппаратов), всего десять ультразвуковых сканеров. Мы уже останавливались на схеме проведения исследования щитовидной железы с применением аппарата этого типа. Здесь мы хотели бы подчеркнуть некоторые преимущества применения механического сканера по сравнению с обычным ультразвуковым аппаратом, используемым в режиме реального времени.

- (1) Более удобен для записи и хранения изображений, позволяет практически вечно хранить 11 снимков срезов щитовидной железы на каждого пациента.
- (2) Позволяет рассчитывать объём щитовидной железы, наиболее близкий к реальной величине.
- (3) Позволяет анализировать полное изображение узла размером более 4 сантиметров (из-за конструктивных особенностей датчика, применяемого в аппаратах, используемых при проведении исследования щитовидной железы в режиме реального времени, просматривать одномоментно участок более 4 сантиметров невозможно).
- (4) Превосходит аппарат реального времени в возможности проведения повторного исследования и создаёт условия для объективной оценки изображения.

Комплекс обработки ультразвуковых изображений, используемый при проведении исследований, позволяет в режиме расчёта площади среза по очереди просматривать все 11 снимков (рис. 1).

Оператор обводит щитовидную железу по внешней границе, а аппарат автоматически рассчитывает площадь среза щитовидной железы на каждом снимке. Затем встроенный компьютер, используя данные о площади срезов со всех 11 снимков, в режиме интегрального расчёта производит вычисление объёма железы. Полученный результат выводится на экран в категории VOLUME. Однако удобство использования имеет и отрицательную сторону. Данный аппарат не позволяет изменять направление среза путём простого изменения положения датчика. Поэтому он не подходит, например, для дополнительного исследования маленьких по размеру патологических участков или для уточнения диагноза в сомнительных случаях. Кроме этого существует проблема возможного пропуска во время первичного скрининга патологических участков размером до пяти миллиметров. Правильная же диагностика узловых образований особенно важна при обследовании детей. Не стоит забывать и об опасности недооценки роли нарушений экзогенности на ультразвуковых изображениях.

Поэтому при проведении обследования в данном Проекте во всех случаях подозрения на патологию щитовидной железы проводится повторное обследование на ультразвуковом сканере Алока-630 в режиме реального времени. При явной патологии (размер узла более пяти миллиметров, нарушения экзогенности и др.) проводят углублённое обследование с применением тонкоигольной аспирационной биопсии. Необходимые для работы сведения по настройке аппарата (регулировка контрастности, варианты просмотра изображений, правила пользования сканером и др.) приведены в инструкции по эксплуатации. Важно правильно выбрать увеличение и направление, сориентировать аппарат и отрегулировать контрастность изображения. Ниже мы приводим конкретные примеры основных типов патологии, наблюдаемой при сканировании щитовидной железы. Однако, до этого мы бы хотели обратиться к основным принципам чтения изображений.



Ультразвуковое изображение, используемое для проведения анализа (снимок с монитора).

ПРИЛОЖЕНИЕ 4. ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ОПУХОЛЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(1) Доброкачественные опухоли щитовидной железы

Термином зоб (goiter, struma) обозначается состояние, при котором наблюдается диффузное или узловатое увеличение щитовидной железы. Он может быть как доброкачественным, так и злокачественным. Независимо от характера состояния зоба констатируется при визуальном осмотре и пальпации шеи, однако, уточнённый диагноз заболевания, как правило, ставится по результатам ультразвуковой диагностики и тонкоигольной аспирационной биопсии с последующим цитологическим исследованием полученного материала. В данной главе мы также рассмотрим простой и аденоматозный зоб, хотя эти патологии и не являются опухолевыми (таб. 1).

А. Простой зоб

[Определение]

Если при обследовании пациента визуально и пальпаторно определяется диффузное увеличение щитовидной железы при эутиреоидном состоянии и отсутствии другой явно выраженной патологии щитовидной железы, такое состояние определяют как простой зоб или нетоксический диффузный зоб.

[Эпидемиология, распространённость]

Принятая классификация состояний увеличения щитовидной железы создавалась на базе клинического опыта врачей, поэтому зоб объективно диагностируется, например, по результатам ультразвукового исследования. Эпидемиологически различают эндемический и спорадический зоб. Как правило, причина заболевания эндемическим зобом - это недостаток йода. Заболевание распространено в районах, где практически не потребляют в пищу морепродукты: в Центральном Китае, Европе, на территории бывшего Советского Союза, в Средиземноморье, в Районе Пяти Великих озёр, на высокогорьях и т. п. На Земле 600 миллионов человек живут на территориях с йодной недостаточностью, что иногда приводит к такому осложнению как наследственный нервный паралич. Избыток йода в организме, возникающий, например, при чрезмерном потреблении водорослей комбу и других содержащих йод продуктов, также может приводить к увеличению щитовидной железы. Также заболевание может возникать под действием струмогенного фактора, входящего в состав некоторых продуктов питания.

[Этиология]

В большинстве случаев эндемический зоб развивается из-за недостатка йода. Однако и при недостатке селена возникают нарушения в 5-тироксин дейодирующем ферменте, что в комплексе с недостатком йода ещё больше повышает распространённость заболевания. Сообщается о физиологическом увеличении щитовидной железы у женщин в постменструальный период из-за изменения секреции эстрогенов. Однако следует всегда убедиться в том, что это состояние не является осложнением хронического тиреоидита. Обладающие антититреоидным действием лекарства типа тиюрацила, противотуберкулёзные препараты, сульфаниламидные препараты, препараты лития, некоторые другие лекарственные средства, а также большие дозы принимаемых внутрь мочегонных препаратов типа фуросемида, частое применение слабительных средств может явиться причиной небольшого увеличения щитовидной железы. К струмогенным факторам, содержащимся в продуктах питания, относятся тиоцианаты, входящие в состав белокочанной и цветной капусты, пропилдисульфид (репчатый лук, репа), винилтиооксизолидон (китайская капуста), флавоноиды алоэ и некоторые другие вещества. Поступление в организм большого количества этих веществ также может вызвать увеличение щитовидной железы.

[Патология]

Характерные патологические черты отсутствуют. Существует коллоидный зоб, характеризующийся увеличенными в размерах фолликулами, и паренхиматозный зоб, при котором наблюдаются мелкие тесно расположенные фолликулы с небольшим количеством коллоида.

[Результаты обследования]

Очевидные нарушения функции щитовидной железы отсутствуют. Аутоантитела не определяются. Наблюдается тенденция к повышенному содержанию тиреоглобулина в крови. На ультразвуковом снимке диффузно увеличенной щитовидной железы отсутствуют явные нарушения эхогенности и неоднородности.

[Диагноз]

Данное заболевание можно подозревать в том случае, если у молодых женщин имеется диффузный, сравнительно мягкий зоб лёгкой степени, отсутствуют субъективные ощущения, и при проведении обследования не выявлено другой патологии. Окончательный диагноз зависит от результатов тонкоигольной аспирационной биопсии и цитологии.

[Дифференциальный диагноз]

Данное заболевание следует дифференцировать, в частности, от хронического тиреоидита, болезни Гривса, наследственных заболеваний щитовидной железы, вызванных различной ферментной патологией.

[Лечение]

Для выбора типа лечения необходимо выяснить причину возникновения заболевания. В зависимости

Таблица 1. Классификация доброкачественного зоба.

	Простой зоб Базедова болезнь Хронический тиреоидит (особенно узловатый) Эндемический зоб Наследственная зобная болезнь, связанная с недостатком ферментов ТТГ-зависимые опухоли Патология рецепторов к тиреоидным гормонам
Диффузный	
Узловатый	Аденоматозный зоб Острый, подострый тиреоидит Хронический тиреоидит Доброкачественные опухоли Болезнь Пламмера Кистозные образования Амиллоидный зоб

от этого может производиться компенсация недостатка йода, может быть рекомендовано прекратить избыточное потребление йода или анти тиреоидных веществ.

[Прогноз]

По данным длительных наблюдений в достаточном большом количестве случаев с возрастом заболевание исчезает. Особой необходимости в лечении с применением гормонов щитовидной железы нет.

Б. Аденоматозный зоб

[Определение]

Изначально представляет собой патогистологический диагноз. В обеих долях щитовидной железы наблюдаются узловатое увеличение на фоне доброкачественных аденоматозных патологических изменений. При ультразвуковом исследовании на снимке наблюдаются смешанные патологические изменения: в частности, множественные узлы и дегенеративные кисты. В отличие от аденомы характерно отсутствие чётко оформленной капсулы и пролиферации соединительной ткани. Злокачественные изменения отсутствуют.

[Эпидемиология. Распространённость]

Точная распространённость не известна, однако практически в каждом медицинском учреждении обнаруживается достаточно много случаев данной патологии. Среди 1340 случаев, прооперированных по поводу аденомы щитовидной железы, 372 случая (28%) представляли собой классические примеры данного заболевания (таб. 2).

[Этиология]

Окончательно не выяснена. Однако считается, то данная патология возникает как компенсаторный гиперпластический процесс в ответ на скрытый недостаток тиреоидных гормонов. Изменения в железе не диффузные. Смещение разнообразных патологических процессов приводит к разрушению аутокринной/паракринной системы пролиферативного роста. Кроме этого предполагается, что причиной возникновения заболевания может быть недостаток йода, влияние струмогенного фактора, тиреоидная недостаточность, вызванная наследственными нарушениями в синтезе гормонов, и другие патогенные влияния.

[Патофизиология]

Под влиянием какого-либо раздражителя развивается гиперплазия фолликулярных клеток и вторичные дегенеративные изменения. Со временем патологические изменения кроме возникновения узлов могут приводить к кровотокающему некрозу и образованию кист.

[Патология]

Очаг узлового процесса демонстрирует разнообразную картину и не имеет выраженной окружающей капсулы. Внутренняя структура очага неоднородна. Для пролиферативных изменений специфическими являются микрофолликулярная и папиллярная картина пролиферации. Количество коллоида и его наличие или отсутствие не показательны. В узлах нередко могут происходить кровоизлияния, некроз, кистозные и другие вторичные изменения. Из-за этого часто наблюдаются пролиферация фиброзно-соединительной ткани, гиалинизация, скопления холестерина и кальцификаты.

[Клиническая картина]

Характеризуется наличием узловатого зоба разной степени выраженности, от обнаруживаемого при пальпации до диагностируемого с первого взгляда визуальной. Кроме случаев, когда заболевание вдруг обнаруживает себя кровоизлиянием в узел или возникновением кисты, характерно медленное регрессирование. Аденоматозный зоб редко обращает на себя внимание, пока не достигнет определённой величины. Однако в районах с йодной недостаточностью данная патология может быть диагностирована и в детском возрасте. За исключением случаев многоузлового токсического зоба, представляющего собой специфический тип патологии, функция щитовидной железы при аденоматозном зобе остаётся нормальной. С течением времени в случае превращения в крупную опухоль может наблюдаться сдавление трахеи и дыхательных путей, однако случаев пареза возвратного нерва не отмечалось.

[Результаты обследования]

Функция щитовидной железы нормальная. Если при изучении снимков подозревается злокачественность, путём проведения цитологического исследования исключают вероятность наличия процесса малигнизации. Данную патологию не всегда легко дифференцировать от аденомы. Также необходимо обратить внимание на возможность осложнения раком.

[Диагноз. Дифференциальный диагноз]

При проведении обследования пациента пальпируется относительно плотный узловатый зоб. Однако повышенная плотность железы может быть вызвана и кальцификацией. Клинический диагноз ставится на основании результатов ультразвукового исследования. Специфично, что помимо узловых образований в железе могут наблюдаться очаги кистозных изменений, участки с нарушениями экзогенности и неоднородностью, другие патологические процессы.

У пожилых людей при обследовании на компьютерном томографе или ЯМР кроме области шеи может наблюдаться глубокое проникновение в верхнее средостение, что значительно затрудняет дифференциацию от злокачественных опухолей.

[Лечение]

В своё время предпринимались попытки лечения данной патологии тиреоидными гормональными препаратами, однако определённого мнения об эффективности этого метода нет. В большинстве случаев

Таблица 2. Частота встречаемости опухолевых заболеваний щитовидной железы (Клиника Ито, 1989 год).

Диагноз (Послеоперационный гистологический диагноз)	Количество случаев (случаев)	Частота (%)
Аденома	52	3,9
Аденоматозный узел	552	41,2
Киста	82	6,1
Аденоматозный зоб	377	28,1
Рак	267	20,0
Злокачественная лимфома	10	0,7
Всего 1.340		100

Аденоматозный узел - это случай единичного пролиферативного патологического изменения в щитовидной железе. Его воспринимают как гиперпластический узел. Однако, из-за того, что в широком смысле, аденоматозный узел относится к аденоматозному зобу, суммарная частота весьма велика - 69,3%.

при нормальной функции щитовидной железы достаточно наблюдения. Однако, если есть подозрение на осложнение раком или опухоль увеличивается в размерах и развиваются явления сдавления, это является показанием к операции. Отмечались случаи, когда после операции в оставшейся части щитовидной железы вновь возникали узловые изменения, что вызывало необходимость проведения повторной операции.

В. Доброкачественная аденома

[Определение]

В большинстве случаев это единичная, полностью окружённая капсулой фолликулярная аденома. Редко встречается папиллярно-кистозная аденома.

[Эпидемиология. Распространённость]

Данная патология часто наблюдается в районах с йодной недостаточностью. В Японии же при проведении группового обследования частота обнаружения составила 1-5 человек на тысячу. Большая часть патологий приходится на женщин (1:3-5). Данная патология чаще обнаруживается у людей в возрасте 20-50 лет.

[Этиология]

При болезни Пламмера, сопровождающейся повышенной функцией щитовидной железы, сообщается о наличии точковых мутаций в рецепторах ТТГ, что наводит на мысль о существовании связи между возникновением доброкачественной аденомы и йодной недостаточностью. Из-за моноклональности роста клеток аденомы часто наблюдается разнообразная хромосомная патология.

[Классификация]

(1) Фолликулярная аденома

Структурно и цитологически классифицируется, как показано в таблице 3.

Сравнительно многочисленна коллоидная аденома. Кроме этого существует, в частности, похожая на детскую щитовидную железу, лишённая коллоида микрофолликулярная аденома и эмбриональная аденома, сходная с ангиоэндотелиомой.

(2) Папиллярная аденома

Солидная опухоль. Папиллярная пролиферация и параллельные кистозные изменения делают особенно трудной дифференциацию от злокачественных новообразований.

[Клиника]

Как правило патология выявляется неожиданно. При пальпации определяется округлый, чётко ограниченный упругий единичный узел с гладкой поверхностью. Узлов может быть и несколько. Сдавления и проникновения в окружающие ткани не отмечается.

[Результаты обследования]

Функция щитовидной железы нормальна, аутоантитела не определяются. На скинтиграмме, выполненной с использованием йода или технеция отмечается участок, не накапливающий радиоизотоп. Если применяется таллий, на скинтиграмме часто можно видеть наличие накопления в зоне патологического процесса. С помощью ультразвукового исследования щитовидной железы можно судить, сопровождается ли процесс солидными или кистозными изменениями. Чётко определяется граница между капсулой и окружающей нормальной тканью щитовидной железы.

[Диагноз. Дифференциальный диагноз]

Диагноз устанавливается на основании результатов ультразвукового и цитологического исследования. Данную патологию необходимо дифференцировать от случаев единичного аденоматозного зоба (аденоматозного узла) и фолликулярного рака щитовидной железы.

[Лечение]

Развитие доброкачественной аденомы медленно. По данным длительных наблюдений, при размере порядка 2-3 сантиметров прогноз благоприятный. Однако при увеличении размеров и появлении симптомов сдавления, а также в том случае, если нельзя исключить вероятность присутствия рака, рекомендована операция. Эффект от применения тиреоидных гормональных препаратов, как метода, основанного на подавлении активности ТТГ, не определён.

[Прогноз]

Благоприятный, если нет осложнения раком.

Таблица 3. Гистологическая классификация доброкачественной аденомы щитовидной железы.

- | |
|---|
| (1) Фолликулярная аденома |
| 1. Коллоидная аденома (Макрофолликулярная аденома) |
| 2. Микрофолликулярная аденома |
| 3. Фетальная аденома |
| 4. Эмбриональная аденома (Трабекулярная аденома) |
| (2) Папиллярная аденома |
| (3) Варианты |
| 1. Оксифильноклеточная аденома (аденома из клеток Гертля) |
| 2. Светлоклеточная аденома |
| 3. Функционирующая аденома (болезнь Пламмера) |
| 4. Другие |

(2) Злокачественные опухоли щитовидной железы

[Определение]

Заболеваемость раком щитовидной железы достаточно высока. Об этом необходимо помнить при проведении обычного медицинского осмотра и пальпации области шеи. В основном встречается дифференцированный рак, прогноз которого в отношении жизни больного является благоприятным. Есть случаи заболевания раком другого гистологического типа и с неблагоприятным прогнозом.

[Эпидемиология, распространённость]

Если учитывать микрокарциномы, обнаруживаемые при аутопсии (латентный рак), то рак щитовидной железы определяется у 1-2 человек из 10.

По результатам групповых обследований выявляемость рака щитовидной железы составляет 0,13%, а смертность от рака щитовидной железы - 0,004%. Частота встречаемости рака, подтверждённого гистологически, достаточно высока, однако если заболевание обнаруживается в возрасте 30-60 лет, прогноз его благоприятен. Распределение по полу 1:4-6, у женщин рак щитовидной железы встречается

чаще. Среди гистологических типов рака, диагноз которого подтверждается, например, во время операции, наиболее распространён папиллярный рак. Он составляет более 90% всех случаев заболевания дифференцированным раком.

[Этиология]

По результатам проведённых исследований сообщалось, что в раковых клетках с определённой частотой обнаруживается патология различных онкогенов (ras, ret, c-myc и другие) и генов-опухолевых супрессоров (p53, Rb и другие). Считается что прогрессирование процесса малигнизации связано с генной патологией, накапливающейся в клетке на каждом этапе развития опухоли (таб. 4).

Таблица 4. Основные виды патологии генов, возникающей в ткани рака щитовидной железы, и их частота.

Ген	Хромосома	Частота генной патологии в ткани рака щитовидной железы	Тип	Действие, выполняемая функция
Ras	11, 12	~30%	Онкоген	Передача внутриклеточной информации
Ret	10	~25%* ¹	Онкоген	Рецептор клеточной мембраны
Trk	1	~25%* ¹	Онкоген	Рецептор, действие NGF
Myc	8	~1%* ²	Онкоген	Усиление роста клеток
Gsp	20	~1%	Онкоген	Передача внутриклеточной информации
p53	17	~1%* ³	Опухолевый супрессор	Прерывание цикла развития клетки
Rb	13	~55%	Опухолевый супрессор	Прерывание цикла развития клетки
TSHR		~1%	Экспрессия специфического действия щитовидной железы	Рецептор, действие ТТГ

(*1; мутация, *2; 90% - увеличение экспрессии,

*3; - 70% приходится на случаи заболевания недифференцированным раком

Считается, что в этиологии заболевания важную роль играет влияние на внутриклеточную генную патологию связанного с радиацией или воздействием химических веществ ракоиндуцирующего фактора. При медулярном раке в большом количестве случаев отмечается наличие точковых мутаций гена Ret. Скрининговое исследование данного гена представляется особенно необходимым в случае наследственного характера заболевания.

[Патофизиология]

Причинные связи генной патологии, возникающей при развитии опухолевого процесса, представлены на рисунке 18. Частота патологии данных генов не является строго определённой. Необходимы дальнейшие исследования в области изучения нарушений в работе механизма подавления клеточного роста. Вполне вероятно, что в будущем помимо диагностических критериев и классификации по патогистологическим признакам будут определены диагностические критерии на уровне генов.

[Патология]

Гистологическая классификация злокачественных опухолей щитовидной железы представлена в таблице 5. По частоте встречаемости на первом месте стоит папиллярный рак - 77%. Большая часть случаев заболевания раком щитовидной железы приходится на дифференцированный рак. Каждый тип рака имеет свои специфические признаки.

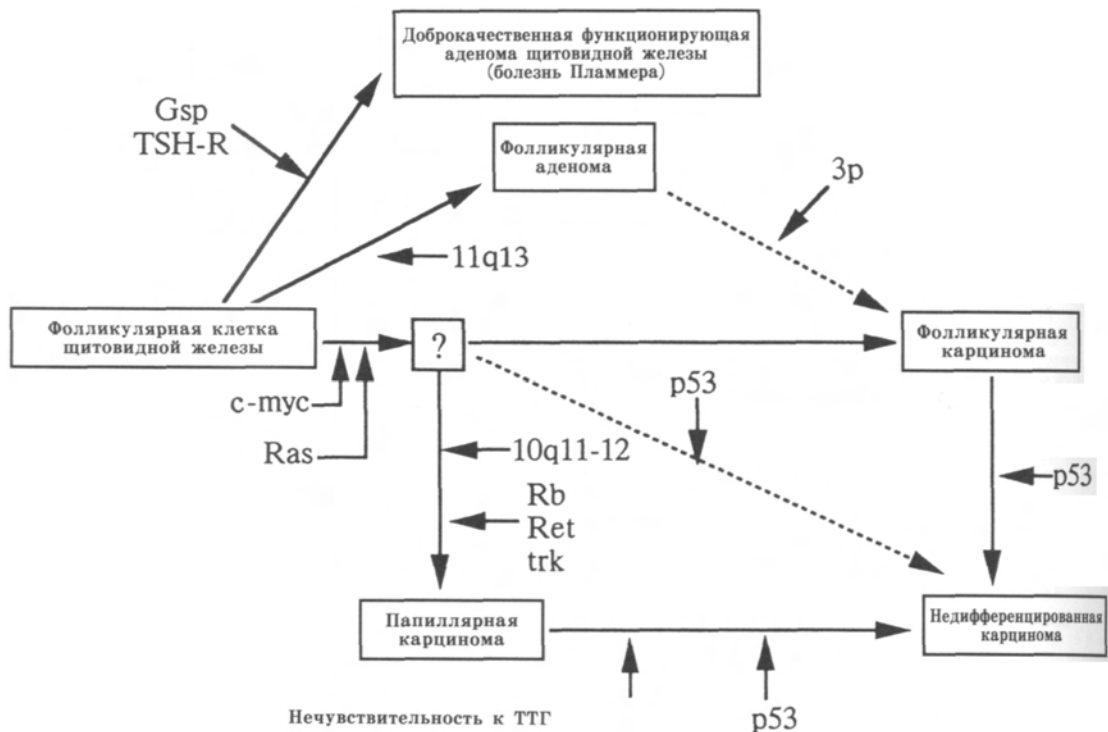
(1) Папиллярная карцинома: патогистологически в высшей степени специфический тип. Высокие фолликулярные клетки демонстрируют древовидную или папиллярную картину роста. Также отмечается атипия ядер. Из-за специфической патологии ядер весьма высока точность диагностики ядер при цитологическом исследовании: 1) ядра в виде "матового стекла", 2) ядерные бороздки, 3) внутриядерные цитоплазматические инклюзии, 4) бывает, что наблюдается наличие псаммомных телец.

Рост опухоли медленный, в центральной части может наблюдаться некроз и возникновение кист. Однако уже на ранней стадии заболевания для папиллярного рака характерно лимфогенное метастазирование в шейные лимфатические узлы. Во время операции метастазы в лимфатические узлы обнаруживаются в 2/3 всех случаев. Также рано определяется развитие заболевания внутри железы. Для папиллярного рака характерен инфильтративный рост. В поздней стадии заболевания возникают повреждения в прилежащих тканях. Парез возвратного нерва приводит к охриплости голоса, инвазия в трахею является причиной затруднённого дыхания и глотания, проникновение в сосудистую стенку приводит к кровоизлияниям.

(2) Фолликулярная карцинома: наблюдается рост ненормальных, относительно небольших фолликулов, содержащих коллоид. Характерна выраженная атипия ядер клеток. Иногда можно наблюдать ядрышки и картину митозов. Многие случаи трудно дифференцировать от доброкачественной микрофолликулярной аденомы. Диагноз рак можно поставить по картине инфильтративного роста,

Таблица 5. Гистологическая классификация злокачественных новообразований щитовидной железы

1. Папиллярная карцинома
 - (1) Хорошо дифференцированная
 - (2) Плохо дифференцированная
 - (3) Варианты
 - 1) Капсулированный тип
 - 2) Фолликулярный тип
 - 3) Диффузно-склерозирующий тип
 - 4) Оксифильноклеточный тип
2. Фолликулярная карцинома
3. Недифференцированная (анapластическая) карцинома
4. Медулярная карцинома
5. Злокачественная лимфома
6. Другие
7. Вторичная (метастатическая) карцинома



Генная патология, сопутствующая развитию опухолей щитовидной железы.

обнаружив проникновение сквозь окружающую опухоль капсулу. Во многих случаях при цитологическом исследовании материала, полученного с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии, различить доброкачественный и злокачественный процесс также весьма сложно. Поэтому цитологически заболевание диагностируется как фолликулярный неоплазм. Обладает способностью гематогенно метастазировать в лёгкие и кости. Окончательный диагноз ставится, как правило, при исследовании операционного материала по наличию картины инвазии в капсулу и кровеносные сосуды.

(3) Недифференцированная карцинома: особенностью является сильная атипия клеток. Характерна смешанная картина, состоящая, в частности, из крупных веретенообразных и гигантских многоядерных клеток. Во многих случаях заболевание, классифицировавшееся ранее как мелкоклеточная карцинома, в результате проведения иммуногистологических исследований диагностируется как злокачественная лимфома. Обычно недифференцированный рак развивается как результат усиления малигнизации из дифференцированного рака и распространён, в основном, среди людей пожилого возраста. Характерен очень быстрый рост опухоли и явления сдавления окружающих тканей, в частности, трахеи. Как правило, к моменту постановки диагноза заболевание уже не поддаётся лечению.

(4) Медулярная карцинома: солидное образование, состоящее из округлых, веретенообразных или полигональных клеток, происходящее из С-клеток. Фолликулярные структуры отсутствуют, между скоплениями клеток наблюдаются специфические скопления амлоида.

(5) Злокачественная лимфома: обнаруживается как диффузное увеличение щитовидной железы, возникающее на фоне хронического тиреоидита или спонтанно. Диагностируется цитологически. Особенности этого заболевания: 1) клетки относительно маленького размера, со скудной цитоплазмой, 2) в состоянии низкой дифференциации беспорядочно разбросаны в мазке, содержащем обильный клеточный состав, 3) определяются ядрышки и зарубки на оболочках ядер.

[Клиническая картина, диагноз]

Клиническая картина каждого типа заболевания различна. При выявлении в щитовидной железе узлового образования прежде всего следует подозревать дифференцированный рак. Необходимо обращать внимание на наличие таких признаков, как увеличение лимфоузлов, охриплость голоса, спаянность узла с окружающей тканью. При длительном процессе в местных и прилегающих лимфатических узлах может сформироваться крупная опухоль, хорошо заметная визуально.

Эффективными диагностическими мероприятиями являются рентгенологическое исследование области шеи для обнаружения зон кальцификации и ультразвуковое исследование. Для выявления метастазов необходимо тщательное обследование всего тела, и если обнаруживаются болезненные участки, или при перкуссии появляется боль, обязательно проводится рентгенологическое исследование. Эффективными методами поиска метастазов в организме являются: сканирование с использованием йода 131 и компьютерная томография. Особенности заболевания в соответствии с гистологическим типом приведены в таблице 6. Эффективным диагностическим методом является также цитологическое исследование. Особенно внимательно нужно изучать материал в случае широко распространённого папиллярного рака, когда диагноз может быть поставлен по особенностям морфологии ядер клеток.

Медулярный рак пальпируется скорее не как солитарный узел, а как развившаяся в щитовидной железе плотная многоузловая аденома. Часто уже на ранней стадии заболевания отмечается увеличение местных лимфатических узлов.

[Результаты обследования]

При скинтиграфии с использованием йода-131 и технеция 04-99m накопление радиоизотопа в области очага патологии отсутствует. При использовании галлия-201 наблюдается накопление радиоизотопа, но дифференцировать доброкачественный процесс от злокачественного по данным этих исследований невозможно. При недифференцированном раке и злокачественной лимфоме на скинтиграмме, выполненной с применением галлия-67, отмечается накопление радиоизотопа. При медулярной карциноме наблюдается накопление йода-131-MIBG и технеция-99m-DMS.

[Лечение]

Когда рак представлял собой солитарный узел, в некоторых случаях хорошие результаты лечения достигались и с помощью хирургического удаления узла или гемитироидэктомии. Однако необходимо учитывать размер узла, возможность двусторонней локализации процесса, думать об эффективности послеоперационного лечения. Поэтому общепринятым методом является тотальная тироидэктомия. В случае обнаружения метастазов проводят тотальную тироидэктомию, а после этого определяют показания к применению лечения большими дозами йода-131. При недифференцированной карциноме оперативное лечение не применяется. Предпринимаются попытки использовать химиотерапевтические методы лечения, хотя примеров хорошей эффективности этого метода мало. При медулярной карциноме показана операция, но необходимо учитывать другие сопутствующие заболевания. При злокачественной лимфоме прогноз зависит от цитогистотипа и стадии заболевания. Основным способом лечения является комплексное применение облучения и химиотерапии. В отдельных случаях можно рассматривать и возможность применения хирургического лечения. Однако отмечается большое количество рецидивов.

[Прогноз]

Прогноз дифференцированного рака даже при наличии метастазов относительно благоприятен, пациент может прожить несколько десятков лет. Принципиальным моментом, является раннее диагностирование и лечение (операция) на ранней стадии заболевания. Даже если отсутствуют проявления, указывающие на трансформацию в недифференцированный рак, наличие в раковых клетках точковых мутаций гена p53 может являться показателем неблагоприятности прогноза. Удачный или неудачный результат первичного лечения напрямую оказывает влияние на окончательный прогноз, поэтому для каждого типа заболевания следует с самого начала применять соответствующий вариант лечения. После тотальной тироидэктомии необходимо проводить компенсирующее лечение тиреоидными препаратами и постоянный мониторинг концентраций тиреоглобулина в крови.

Таблица 6. Гистологические типы злокачественных опухолей щитовидной железы и их особенности.

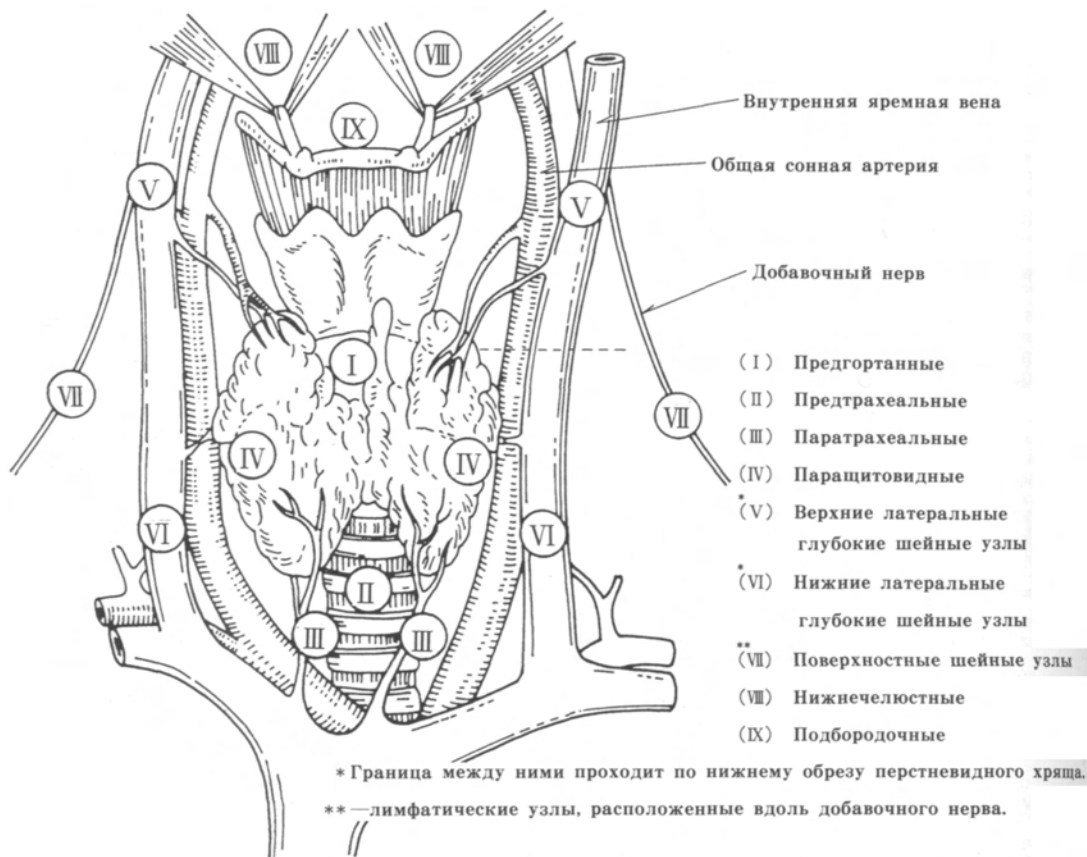
	Папиллярная карцинома	Фолликулярная карцинома	Недифференцированная карцинома	Медулярная карцинома	Злокачественная лимфома
Возраст пациентов на момент возникновения заболевания	Молодой возраст (10-20 лет)	Средний возраст	Старше 40 лет	В детском возрасте и старше 30 лет	Средний и старший возраст
Соотношение полов (мужчин к женщинам)	1:5-6	1:6-7	1:2-3	1:1-3	1:1-3
Характеристика опухоли	Плотный бугристый узел	Упруго-плотная с гладкой, как у аденомы, поверхностью	Плотная с проникновением в окружающие ткани, изменение кожного покрова	Плотная, узлы в обеих долях	Средней плотности, узловая или диффузная
Связь с окружающими тканями	Присутствуют метастазы в местных шейные лимфатические узлы	Гематогенное метастазирование в лёгкие и кости	Сильная способность к инвазии, на поздней стадии заболевания метастазирование в другие органы	Метастазирование в шейные лимфоузлы, может осложниться множественной эндокринной неоплазией	Проникновение в окружающие лимфатические узлы и верхнее средостение
Скорость роста	Медленная	Медленная	Очень высокая	Средняя-медленная	Высокая
Проявления (кроме наличия узла)	Охриплость голоса	Аденоматозного характера	Очень быстрый рост опухоли, явления сдавления, удушье	Могут отмечаться проявления синдрома МЭН	Есть случаи возникновения заболевания на фоне болезни Хасимото
Цитология	Специфические патологические признаки ядер клеток	Фолликулярный неоплазм	Крупные атипические клетки	Скопления амилоида	Мелкие атипические лимфоциты
Прогноз	Благоприятный, выживание в течение 10 лет более 85%	Благоприятный, выживают в течение 10 лет более 70%	Неблагоприятный, смерть в течение года	Средний, выживание в течение 10 лет - 10-15%	Средний, выживание в течение 5 лет - 50-70%
Прочее	Наличие латентных микрокарцином у пациентов, подвергшихся радиационному воздействию в детском возрасте	Трудно дифференцировать от фолликулярной аденомы	Наблюдается трансформация из длительно существовавшего дифференцированного рака	Наследственное или спорадическое заболевание, повышенное содержание кальцитонина и СЕА, патология гена Ret	При изолированном процессе прогноз благоприятный, при распространении на весь организм - неблагоприятный, есть случаи резкого увеличения в размерах, наличие тенденции к рецидивированию

При возникновении вторичного гипопаратиреозидизма применяют препараты витамина D₃.
[Общение с пациентом и родственниками пациента]

Независимо от того, является опухоль щитовидной железы доброкачественной или злокачественной, а также несмотря на то, что распространённость опухолевых заболеваний щитовидной железы достаточно высока, для заболевания характерно длительное течение и слабые проявления. Для лечащего врача важно быть готовым к длительному периоду общения с пациентом. Важной проблемой на сегодняшний день является отсутствие строгого выполнения условий медицинского наблюдения за состоянием здоровья каждого больного. Необходимо разработать долговременную стратегию, включающую и организацию лечения в послеоперационный период и использовать её в повседневной клинической практике. Родственникам больного со злокачественным опухолевым заболеванием необходимо разъяснить подход "мирного сосуществования с раком" и обязательно донести необходимость ответственно вести себя в деле сотрудничества с врачом в лечении заболевания. Важным моментом является систематическое проведение медицинского осмотра и обследования даже при отсутствии симптомов болезни.

Внимание

При решении вопроса о наличии или отсутствии метастазов в лимфатических узлах, а также при проведении наблюдения пациентов после хирургического лечения по поводу рака щитовидной железы необходимы анатомические знания о шейных лимфатических узлах, то есть, о регионарных лимфатических узлах щитовидной железы. При анализе продольных и поперечных срезов щитовидной железы с помощью ультразвукового исследования в режиме реального времени следует быть очень внимательным и различать мышцы и кровеносные сосуды от ультразвукового изображения другой патологии.



Регионарные лимфатические узлы щитовидной железы ("Положение по обращению с раком щитовидной железы").

1. Andreas Grauer, Juliane Schroth, Remhard Ziegler, and Fnedhelm Raue. Evaluation of Somatostatin as a Plasma Tumor Marker in Medullary Thyroid Carcinoma // *Thyroid* - 1995. - Vol. 5, N 4. - P. 287.
2. Armin E. Heufelder. Involvement of the Orbital Fibroblast and TSH Receptor in the Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy // *Thyroid*. - 1995. - Vol. 5, N 4. - P. 331-339.
3. Arnold M. Moses, Steven J. Scheinman. The Kidneys and Electrolyte Metabolism in Hypothyroidism: Werner and Ingbar's *The Thyroid*, Seventh Edition. // Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. - P. 812-815.
4. Arnold M. Moses, Steven J. Scheinman. The Kidneys and Electrolyte Metabolism in Thyrotoxicosis: Werner and Ingbar's *The Thyroid*, Seventh Edition. // Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. - P. 628-631.
5. Arthur J. Prange. Novel Uses of Thyroid Hormones in Patients with Affective Disorders // *Thyroid*. - 1996. - Vol. 6, N5. - P. 537.
6. Ballabio M., U. Nicolini, T.Jowett, M.C. Ruiz de Elvira, R.P. Ekins and C.H. Rodeck. Maturation of thyroid function in normal human fetuses // *Clinical Endocrinology*. - 1989. - 31. - P. 565-571.
7. Berne M.N. Levi. Principles of Physiology // Second Ed., 1996.
8. Braverman L.E., and Refetoff, S. *Clinical and Molecular Diseases of the Thyroid* Endocrine Society Press, Bethesda, 1994.
9. Braverman L.E., Iodine and the thyroid: 33 years of study. *Thyroid*, 1994, 4:351-356.
10. Brent, Gregory A. Mechanisms of Disease: The Molecular Basis Of Thyroid Hormone Action // *The New England Journal of Medicine*. - Vol. 331(13). - Sep. 29, 1994. - P. 847-853.
11. Burrow, Gerard N.; Delbert A.; Larsen, P. Reed. Mechanism of Disease; Maternal and Fetal Thyroid Function. [Review Article] // *The new England journal of Medicine*. - 1994. - Vol. 331 (16). - P. 1072-1078.
12. Buttini M. and H. Boddeke. Peripheral Lipopolysaccharide Stimulation Induces Interleukm-1 β Messenger RNA in Rat Brain Microglial Cells // *Neuroscience*. - 1995. - Vol. 65, N 2. - P. 523-530.
13. Chard T. Hormonal control of growth in the human fetus // *Journal of Endocrinology*. - 1989. - Vol. 123. - P. 3-9.
14. Chen-Fee Lim, S. L. A. Munro, K. N. Wynne, D. J. Topliss, and J. R. Stockigt. Influence of Nonesterified Fatty Acids and Lysolecithins on Thyroxine Binding to Thyroxine-Binding Globulin and Transthyretin // *Thyroid* -1995. - Vol. 5, N 4. - P. 319-323.
15. Christopher Longcope. The Male and Female Reproductive Systems in Hypothyroidism: Werner and Ingbar's *The Thyroid*, Seventh Edition // Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. - P. 849-851
16. Christopher Longcope. The Male and Female Reproductive Systems in Thyrotoxicosis: Werner and Ingbar's *The Thyroid*, Seventh Edition // Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. - P. 671-675.
17. Chun C. Wong, Jerry J. Warsh, David Sibony, Peter P. Li. Differential ontogenetic appearance and regulation of stimulatory G protein isoforms in rat cerebral cortex by thyroid hormone deficiency // *Developmental Brain Research*. - 79. - 1994. - P. 136-139.
18. Cody V. Thyroid hormone structure-function relationships. In, Werner and Ingbar's *The Thyroid* (Braverman L.E., and Utiger R.D., eds.) J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1991, pp. 225-229.
19. complications related to hyperthyroidism and hypothyroidism. *Postgrad Med* 1995; 98: 82.
20. Cooper D.S. Antithyroid drugs. *N.Engl. Med*, 1984, 311:1353-1362.
21. Cooper D.S. Treatment of thyrotoxicosis. In, Werner and Ingbar's *The Thyroid* (Braveiman L.E., and Utiger R.D., eds.) J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1991b, pp. 887-916.
22. Crowther, Caroline; Haslam, Ross; Hiller, Janet; Mcgee, Terry; Adelaide, Richard Ryall; Robinson, Jeffrey. Fetus-Placenta-Newborn. Thyrotropin-releasing hormone: Does two hundred micrograms provide effective stimulation to the preterm fetal pituitary gland compared with four hundred micrograms? // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. - 1995. -Vol. 173(3). - Sep 1995. - P. 719-723.
23. David H. Ingbar. The Respiratory System in Hypothyroidism: Werner and Ingbar's *The Thyroid*, Seventh Edition // Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. - P. 805-811.
24. David R Ingbar. The Respiratory System in Thyrotoxicosis: Werner and Ingbar's *The Thyroid*, Seventh Edition // Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. - P. 616-624.
25. Delbert A. Fisher, Daniel H. Polk. Development of the thyroid. // *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 1989. - Vol. 3, N 3. - P.627-657.
26. Delbert A. Fisher. Physiological Variations in Thyroid Hormones: Physiological and Pathophysiological Consideration // *International Journal of Laboratory Medicine and Molecular Diagnostics*. - 1996. - Vol. 42 (1). - P. 135-139.
27. Delbert A. Fisher. Thyroid Physiology in the Perinatal Period and During Childhood: Werner and Ingbar's *The Thyroid*, Seventh Edition // Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996.

28. Delemarre F.G.A, P. J. Simons, and H. A. Drexhage. Histomorphological Aspects of the Development of Thyroid Autoimmune Diseases: Consequences for Our Understanding of Endocrine Ophthalmopathy // *Thyroid* -1996. - Vol. 6, N 4. - P. 369-377.
29. Elliot Danforth. The role thyroid hormones and insulin in the regulation of energy metabolism¹⁻³ // *The American Journal of Clinical Nutrition* 38: December 1983. - P. 1006-1017.
30. Enrico Papini, Claudio M. Pacella, and Giuseppe Verde. Percutaneous Ethanol Injection (PEI): What Is Its Role in the Treatment of Benign Thyroid Nodules? // *Thyroid*. - 1995. - Vol. 5, N 2. - P. 147-149.
31. Enrique Silva. Catecholamines and the Sympathoadrenal System in Hypothyroidism: Werner and Ingbar's *The Thyroid*, Seventh Edition. // Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. - P. 661-669.
32. Enrique Silva. Catecholamines and the Sympathoadrenal System in Thyrotoxicosis: Werner and Ingbar's *The Thyroid*, Seventh Edition. // Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. - P. 845-847.
33. Farrar, J.J., and Toft, A.D. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: current issues. *Clin. Endocrinol*, 1991, 35:207-212.
34. Farwell Alan P. David J. DiBenedetto, and Jack L. Leonard. Thyroxine Targets Different Pathways of Internalization of Type II Iodothyronine 5'-Deiodinase in Astrocytes // *The Journal of Biological Chemistry*. - 1993. - Vol. 268, N 7. - P. 5055-5062.
35. Fisher, D.A. Management of congenital hypothyroidism *J. Clin. Endocrinol, Metab.*, 1991, 72:523-529.
36. Fitzgerald P.A., *Handbook of Clinical Endocrinology*, 2-nd ed. Appleton and Lane, 1992.
37. Franklyn, J.A. The Management of hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330:1731-1738.
38. Gaitan, E. *Environmental Goitrogenesis*. CRC Press, Boca Raton, FL, 1989.
39. Gammage, M.D., and Franklyn, J.A. Amiodarone and the thyroid. *Q.J. Med.*, 1987, 62:83-86.
40. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8-th ed. Pergamon Press, N-Y, 1991.
41. Green, W.L. Antithyroid compounds. In, Werner and Ingbar's *The Thyroid*. (Braverman, L.E., and Utiger, R.D., eds.) J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1991, pp. 322-334.
42. Greenspan F. S., Strewler G. J. *Basic and Clinical Endocrinology* 5-th edition, Appleton and Lange, 1997. - 823 p.
43. Griffin James E. and Jean D. Wilson. Studies on the Pathogenesis of Incomplete Forms of Androgen Resistance in Man // *JCE & M*. - 1977. - Vol. 45, N 6. - P. 1138-1143.
44. Guy Thorpe-Beeston, M.R.C.O.G., Kypros H. Nicolaidis, Carl V. Felton, Ph.D, Joan Butler, and Alan M. McGregor, M. D. Maturation of the Secretion of Thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus // *The new England Journal of Medicine*. - 1991. - Vol. 324, N 8. - P. 532-536.
45. Harper M-E., Ballantyne, Leach M., Brand M.D. Effects of thyroid hormones on oxidative phosphorylation. // *Biochem. Soc. Transact.* - 1993. -Vol. 21. - P. 785-792.
46. Hedinger Ch., Williams E.D., Sobin L.H. Гистологическая классификация опухолей щитовидной железы, разработанная ВОЗ. Комментарий ко 2-му изданию // *Cancer*. - 1989. - Vol. 63, N 5 - C.P. 908-911.
47. Hedley C. Freake, Harold L. Schwartz, and Jack H. Oppenheimer. The Regulation of Lipogenesis by Thyroid Hormone and Its Contribution Thermogenesis // *Endocrinology*. - 1989. - Vol. 125, N 6. - P. 2868-2874.
48. Hung-Yun Lin, Harshad R. Thacore, Faith B. Davis, and Paul J. Davis. Potentiation by thyroxine of interferon- γ -induced antiviral state requires PKA and PKC activities.
49. Hurley DL, Gharib H: Detection and treatment of hypothyroidism and Graves' disease. *Geriatrics* 1995; 50:41.
50. Inder J. Copra, Joseph Sack, and Delbert A. Fisher. Circulating 3, 3', 5' - Triiodothyronine (Reverse T₃) in the Human Newborn // *The Journal of Clinical Investigation*. - Vol. 55. - June 1975. - P. 1137-1141.
51. Ingbar, S.H. Autoregulation of the thyroid Response to iodide excess and depletion. *Mayo Clin. Proc.*, 1972, 47:814-823.
52. Irwin Klein, Gerald S. Levey. *The Cardiovascular System in Thyrotoxicosis: Werner and Ingbar's The Thyroid*, Seventh Edition. - Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. - P. 607-611.
53. Irwin Klein, Kaie Ojamaa. *The Cardiovascular System in Hypothyroidism: Werner and Ingbar's The Thyroid*, Seventh Edition. - Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. - P. 799-803.
54. Ito Masahiro, S. Yamashita, K. Ashizawa, H. Namba, M. Hoshi, Y. Shibata, I. Sekine, S. Nagatab, and I. Shigematsu. Childhood Thyroid Diseases around Chernobyl Evaluated by Ultrasound Examination and Fine Needle Aspiration Cytology // *Thyroid*. - 1995. - Vol. 5, N 5. - P. 365-367.
55. Jackon Ivor M. D., M.R.C.P. of Medicine Thyrotropin-releasing hormone // *The new England journal Medical progress*. - Jan. 21, 1982. - Vol. 306, N 3. - P. 145-155.
56. Joanne Campbell, Peter Day, and Terrence Diamond. Fine Adjustment in Thyroxine Replacement and Its Effect on Bone Metabolism // *Thyroid*. - 1996. - Vol. 6, N 2. - P. 75-77.
57. John E. Morley. Neuroendocrine Control of Thyrotropin Secretion // *Endocrine Reviews*. - 1981, - Vol. 2, N 4. - P. 396-436.

58. John N. Loeb. Metabolic Changes in Hypothyroidism: Werner and Ingbar's The Thyroid, Seventh Edition // Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. P. 858-863.
59. John N. Loeb. Metabolic Changes in Thyrotoxicosis: Werner and Ingbar's The Thyroid, Seventh Edition // Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. - P. 687-693.
60. Jordan RM: Myxedema coma. Pathophysiology, therapy, and factors affecting prognosis. *Med Clin North Am* 1995; 79:185.
61. Juliann G. Kiang, Xiao D. Wang, Xuan Z. Ding, Irene D. Gist, and Robert C. Smallridge. Heat Shock Inhibits the Hypoxia-Induced Effects on Iodide Uptake and Signal Transduction and Enhances Cell Survival in Rat Thyroid FRTL-5 Cells // *Thyroid*. - 1996. - Vol. 6, N 5. - P. 475-483.
62. Katzung, B.G. Basic and Clinical Pharmacology, 6-th edition. Appleton and Lange, 1995.
63. Kevin J., Acheson and Albert G. Burger. A Study of the Relationship between Thermogenesis and Thyroid Hormones // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* Copyright. - 1980. - Vol. 51, N 1 - P. 84-89.
64. Klein, I, Becker, D.V., and Levey, G.S. Treatment of hyperthyroid disease. *Ann. Intern. Med.*, 1994, 121:288.
65. Klein, Irwin, MD; Ojamaa, Kaie, PhD. Thyroid Hormone and the Heart [Editorial] // *American Journal of Medicine*. - 1996. - Vol. 101 (5). - P. 459-460.
66. Leonard, J.L., and Visser, T.J. Biochemistry of deiodination. In, *Thyroid Hormone Metabolism* (Hennemann, G., ed) Basic and Clinical Endocrinology, Vol. 8. Marcel Dekker, Inc., New york, 1986, pp. 189-230.
67. Lin H.-Y., H. R. Thacore, F. B. Davis, and P. J. Davis. Thyroid Hormone Analogues Potentiate the Antiviral Action of Interferon-7 by Two Mechanisms // *Journal of Cellular Physiology* 167. - 1996. - P. 269-276.
68. Mahaffey, Kenneth W.; Thomas E.; Pennock, Gregory D.; Morkin, Eugene; Goldman, Steven. Molecular and Cellular Cardiology: Left Ventricular Performance and Remodeling in Rabbits After Myocardial Infarction: Effects of a Thyroid Hormone Analogue // *Molecular Medicine*. - Vol. 91(3). - Feb. 1, 1995. - P. 794-801.
69. Mandel, S.J., Brent, G.A., and Larsen, P.R. Review of antithyroid drug use during pregnancy and report of a case of aplasia cutis. *Thyroid*, 1994, 4:129-133.
70. Manuel Alvarez-Dolado, Teresa Iglesias, Angeles Rodriguez-Peca, Juan Bernal, Alberto Mucoz. Expression of neurotrophins and the trk family of neurotrophin receptors in normal and hypothyroid rat brain // *Molecular Brain Research*. - 27. - 1994. - P. 249-257.
71. Marjorie Safran, Alan P. Farwell, and Jack L. Leonard. Thyroid Hormone-Dependent Redistribution of the 55-Kilodalton Monomer of Protein Disulfide Isomerase in Cultured Glial Cells // *Endocrinology*. 1992. - Vol. 131, N. 5. - P. 2413-2418.
72. Mark F. Prummel and Wilmar M. Wiersinga. Medical Management of Graves' Ophthalmopathy // *Thyroid*. - 1995. - Vol. 5, N3. - P. 235-239.
73. Martha A. Zeiger, Yumi Takiyama, John O. Bishop, Aaron R. Ellison, Motoyasu Saji, Michael A. Levine. Adenoviral infection of thyroid cells: A rationale for gene therapy for metastatic thyroid carcinoma // *Surgery*. - 1996. - Vol. 120, N6. - P. 921-925.
74. Mordechay Weiss, Breno Milman, Boaz Rosen, and Reuven Zimlichman. Quantitation of Thyroid Hormone Effect on Skin Perfusion by Laser Doppler Flowmetry // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 1993. - Vol. 76, N 3. - P. 680-682.
75. Muller M.J., K.J. Acheson, E. Jequier, Thyroid hormone Action on Metabolism in Humans: A Role for Endogenous Insulin // *Metabolism*. - 1990. - Vol. 39, N 5. - P. 480-485.
76. Nagataki Shigenobu, Naokata Yokoyama. Other Factors Regulating Thyroid Function: Werner and Ingbar's The Thyroid, Seventh Edition // Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. - P. 241-247.
77. Nikiforov Yuri, Douglas R. Gnepp, and James A. Fagin Thyroid Lesions in Children and Adolescents after the Chernobyl Disaster: Implications for the Study of Radiation Tumorigenesis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 1996. - Vol. 81, N 1. - P. 9-14.
78. Parravicini, Elvira, Fontana, Corinna; Paterlini, Giuseppe L.; Tagliabue, Paolo; Rovelli, Franco; Leung, Kenneth; Stark, Raymond I. Iodine, Thyroid Function, and Very Low Birth Weight Infants // *Pediatrics*. - Vol. 98(4). - Oct. 1996. - P. 730-734.
79. Pasquini Juana M. Ana M. Adamo. Thyroid hormones and Central Nervous System // *Dev Neurosci*. - 1994. - 16. - P. 1-8.
80. Peter C. Whybrow. Behavioral and Psychiatric Aspects of Hypothyroidism: Werner and Ingbar's The Thyroid, Seventh Edition // Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. - P. 866-869.
81. Peter J. Snyder. The Pituitary in Hypothyroidism: Werner and Ingbar's The Thyroid, Seventh Edition // Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. - P. 837-839.
82. Peter J. Snyder. The Pituitary in Thyrotoxicosis: Werner and Ingbar's The Thyroid, Seventh Edition // Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. - P. 653-655.
83. Pronovost PH, Parris KH: Perioperative management of thyroid disease: Prevention of

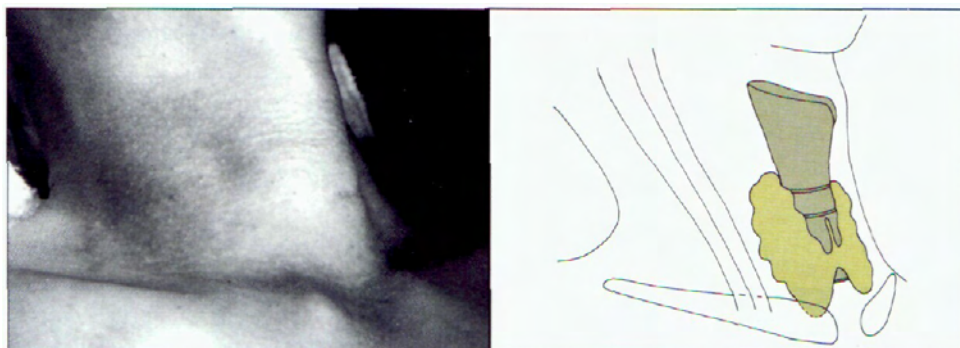
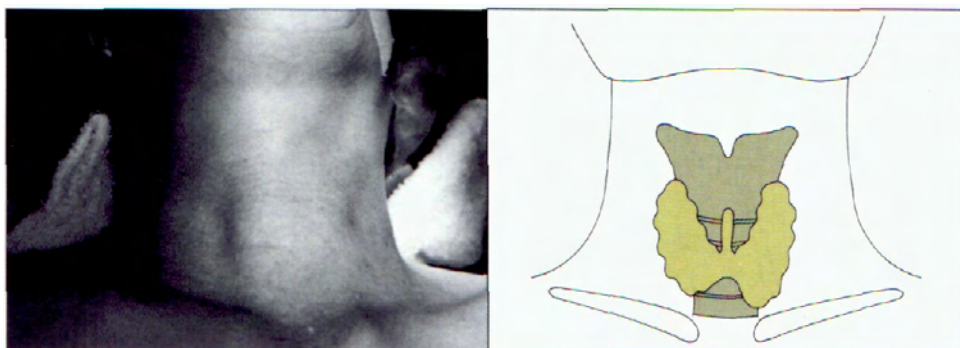
84. Ranjana Poddar, Surojit Paul, Sukanya Chaudhury, Pranab Kumar Sarkar. Regulation of actin and tubulin gene expression by thyroid hormone during rat brain development // *Molecular Brain Research*. - 35. - 1996. - P. 111-118.
85. Reiko Kanri, Yumi Takiyama, and Isao Makino. Effects of Bile Acids on Iodide Uptake and Deoxyribonucleic Acid Synthesis in Porcine Thyroid Cells in Primary Culture // *Thyroid*. - 1996. - Vol. 6. - N 5. - P. 467-473.
86. Robert C. Smallridge. Metabolic, Physiologic, and Clinical Indexes of Thyroid Function. Section B. Miscellaneous Tests: Werner and Ingbar's *The Thyroid*, Seventh Edition // Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. - P. 397-405.
87. Robert DeLong. The Neuromuscular System and Brain in Hypothyroidism: Werner and Ingbar's *The Thyroid*, Seventh Edition. // Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. - P. 645-651.
88. Robert DeLong. The Neuromuscular System and Brain in Thyrotoxicosis: Werner and Ingbar's *The Thyroid*, Seventh Edition // Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. - P. 826-832.
89. Robert G. Dluhy. The Adrenal Cortex in Hypothyroidism: Werner and Ingbar's *The Thyroid*, Seventh Edition // Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. - P. 656-659.
90. Robert G. Dluhy. The Adrenal Cortex in Thyrotoxicosis: Werner and Ingbar's *The Thyroid*, Seventh Edition // Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. - P. 841-843.
91. Robert G. Dluhy. The Adrenal Cortex in Thyrotoxicosis: Werner and Ingbar's *The Thyroid*, Seventh Edition // Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996.
92. Rodriguez-Pena, Angeles; Ibarrola, Nieves; Iniguez, Miguel Angel; Munoz, Alberto; Bernal, Juan. Neonatal Hypothyroidism Affects the Timely Expression of Myelin-associated Glycoprotein in the Rat Brain // *The Journal of Clinical Investigation*. - Vol. 91(3). - Mar. 1993. -P. 812-818.
93. Rodriguez-Pena, Angeles; Ibarrola, Nieves; Iniguez, Miguel Angel; Munoz, Alberto; Bernal, Juan. Neonatal Hypothyroidism Affects the Timely Expression of Myelin-associated Glycoprotein in the Rat Brain // *The Journal of Clinical Investigation*. - Vol. 91(3). - Mar. 1993. -P. 812-818.
94. Russell T. Joffe, Stephen T. H. Sokolov, and William Singer. Thyroid Hormone Treatment of Depression // *Thyroid*. - 1995. - Vol. 5, N 3. - P. 235-239.
95. Salvatore, Domenico; Tu, Helen; Harney, John W.; Larsen, P. Reed. Type 2 Iodothyronine Deiodinase Is Highly Expressed in Human Thyroid // *The Journal of Clinical Investigation*. - Vol. 98(4). - August 15, 1996. - P. 962-968.
96. Sandor Arancibia, Florence Rage, Hiline Astier, Lucia Tapia-Arancibia. Neuroendocrine and Autonomous Mechanisms Underlying Thermoregulation in Cold Environment // *Neuroendocrinology*. - 64. - 1996. - P. 257-267.
97. Segal J. and S. H. Ingbar. 3, 5, 3'-Tri-iodothyronine enhances sugar transport in rat thymocytes by increasing the intrinsic activity of the plasma membrane sugar transporter // *Journal of Endocrinology*. - 1990. - 124. - P. 133-140.
98. Singer PA et al: Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. *JAMA* 1995; 273:808.
99. Sinha A. K., M. R. Pickard, K. D. Kim, M. T. Ahmed F. Al Yatama, I. M. Evans, and R. P. Ekins, Perturbation of Thyroid hormone Homeostasis in the Adult and Brain Function // *AMA Jg.* 21/1994, Heft 2.
100. Siro Luvisetto, Ibolya Schmehl, Elena Intravaia, Elena Conti, and Giovanni Felice Azzone. Mechanism of Loss of Thermodynamic Control in Mitochondria Due to Hyperthyroidism and Temperature // *The Journal of Biological Chemistry*. - 1992. - Vol. 267, N 22. - P. 15348-15355.
101. Steven R. Gambert. Intrinsic and Extrinsic Variables: Werner and Ingbar's *The Thyroid*, Seventh Edition. // Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. -P. 254-263.
102. Surks, Martin I.; Sievert, Rubens, *Drug Therapy: Drugs and Thyroid Function* // *The New England Journal of Medicine*. - Vol. 333(25). - Dec 21, 1995. -P. 1688-1694.
103. Susan P. Porterfield and Chester E. Hendrich. The Role of Thyroid Hormones in Prenatal and Neonatal Neurological Development - Current Perspectives // *Endocrine Reviews*. - 1993. - Vol. 14, N 1. - P. 94-106.
104. Tietgens ST, Leinung MC: Thyroid storm. *Med Clin North Am* 1995; 79:169.
105. Toft, A.D. Thyroxine therapy. *N. Engl J. Med.*, 1994, 331:174-180.
106. Valeria Guimaraes and Leslie J. DeGroot. Moderate Hypothyroidism in Preparation for Whole Body ¹³¹I Scintiscans and Thyroglobulin Testing // *Thyroid*. - 1996. - Vol. 6, N 2. - P. 69-73.
107. van Wassenaer, Aleid G.; Kok, Joke H.; de Vijlder, Jan J. M.; Briet, Judy M.; Smit, Bert J.; Tamminga, Pieter, van Baar, Anneloes; Dekker, Friedo W.; Vulsma, Thomas. Effect of Thyroxine Supplementation on Neurologic Development in Infants Born at Less Than 30 Weeks' Gestation // *The New England Journal of Medicine*. - Vol. 336(1). - Jan 2, 1997. P. 21-26.
108. VanEtten, C.H. Goitrogens. In, *Toxic Constituents of Plant Foodstuffs* (Liener, I.E., ed.) Academic Press, Inc., New York, 1969, pp. 103-142.

109. Vega-Nuoz, Elena; Menndez-Hurtado, Ana; Garesse, Rafael; Santos, Angel section sign; Perez-Castillo Ana. Thyroid Hormone-regulated Brain Mitochondrial Genes Revealed by Differential cDNA Cloning // The Journal of Clinical Investigation. - Vol. 96(2). - August 1995. - P. 893-899.
110. Vulsm, Thomas; Kok, Joke H. Prematurity-Associated Neurologic and Developmental Abnormalities and Neonatal Thyroid Function // The New England Journal of Medicine. - Vol. 334(13). - Mar. 28, 1996. - P. 857-858.
111. Wick G., Y.Hu, Schwarz, and G. Kroemer. Immunoendocrine Communication via the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in Autoimmune Diseases // Endocrine Reviews. - 1993. - Vol. 14, N 5. - P. 539-563.
87. William F.Ganong. review of Medical Physiology, 14-ed. // LANGE medical book, Appleton&Lange, 1989. - P.266-279.
112. Williams Dillwyn, MD MRCPath Editorial: Thyroid Cancer and the Chernobyl Accident // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. - 1996. - Vol. 81, N 1. - P. 6-8.
113. Аблаев Н.Р., Белоширковский В. А., Петрова Г.И. К механизму гипертиреоидного эффекта резерпина. // Здравоохранение Казахстана. - 1991. - N11. -С. 48-50.
114. Адьялова А.Т., Умарова Г.Д., Атаханова Б.А., Туракулов Я.Х. Влияние тиреоидных гормонов и 5-азациитидина на транскрипцию генов малик-фермента и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1993. - CXVI. - N11. -С. 497-499.
115. Алешин Б.В., Губский В.И. Гипоталамус и щитовидная железа. - М: Медицина, 1983
116. Аринчин А.Н, Наливайко Г.В., Лаптенко С.А. Изучение кровотока щитовидной железы у детей // Здравоохранение Белоруссии. - 1992. - N1. - С. 11-15.
117. Астахова Л.Н. и др. Щитовидная железа у детей: последствия Чернобыля / Под ред. проф. Л.Н. Астаховой. - Минск, 1996. - 216 с.
118. Бабенко И. А. Влияние тиреоидных гормонов на метаболизм жирнокислотных компонентов липидов плазматических мембран клеток печени крыс разного возраста // Укр. биохим. журн. - 1991. - Т. 63, N1. -С. 50-55.
119. Бабенко Н. А., Филоненко Н. С. Влияние тиреоидных гормонов и диацилглицеринатов на метаболизм сфингомиелина в ядрах клеток печени крыс разного возраста // Биохимия. - 1992. - Т. 57, N3. - С. 371-377.
120. Бабенко Н. А., Филоненко Н. С., Вильясыенор В. С., Никитин В. Н. Стимуляция тиреоидными гормонами активности фосфолипазы Д в гепатоцитах крыс различного возраста и тиреоидного статуса // Докл. АН СССР. - 1991. -Т. 320, N3. - С. 745-748.
121. Балаболкин И. И., Арсеньева Е. Н., Баканов М. И., Юхтина Н. В. Особенности функционального состояния щитовидной железы и коры надпочечников у детей с бронхиальной астмой // Педиатрия. - 1994. - N3. - С. 6-8.
122. Божко А. П. Зависимость адаптации сердца от тиреоидных гормонов // Физиология висцеральных систем; Сб. ст. / Рос. АМН Пробл. комис. "Физиология висцер. систем" Науч. совета по эксперим. и прикл. физиологии, Ин-т эксперим. медицины РАМН; Под общ. ред. Б. И. Ткаченко. - Спб. 1992. - Т. 3. - С. 31-34.
123. Божко А. П., Городецкая И. В. Значение тиреоидных гормонов в реализации защитных эффектов голодовой адаптации // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 1994. - N4, - С. 29-32.
124. Божко А. П., Солодков А. П., Сухорукова Т. А., Городецкая И. В. К механизму антистрессорного кардиального эффекта тиреоидных гормонов // Физиологические и биохимические аспекты патологических процессов: Сб. науч. тр. / Витебск, мед. ин-т; Редкол. : М. Г. Сачек и др. - Смоленск. - 1990. - С. 100-104.
125. Божко А. П., Солодков А. П. Влияние тиреоидных гормонов на стрессорные изменения коронарного кровотока и сократительные функции гипертрофированного сердца // Физиол. журн. СССР им. Сеченова. - 1990. - Т. 76, N 10. - С. 1333-1339.
126. Божко А. П., Солодков А. П. Предупреждение стрессорных изменений коронарной ауторегуляции расширительного резерва коронарных сосудов и сократительной функции изолированного сердца малыми дозами тиреоидных гормонов // Физиол. журн. - 1990. -Т. 36, N1. -С. 30-35.
127. Божко А. П., Сухорукова Т. А. Предупреждение тиреоидными гормонами нарушений сократительной функции сердца при стрессе // Биол. науки. - 1989. - N 6. - С. 50-53.
128. Божко А.П., Сухорукова Т.А., Арчакова Л.И. Коррекция стрессорных нарушений ультраструктуры гипертрофированного миокарда тиреоидными гормонами // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1990. - Т. 99, N 10. - С. 52-55.
129. Бомаш Н.Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. - М.: Медицина, 1981
130. Вельтищев Ю. Е., Дементьева Г. М. Синдром дыхательных расстройств (респираторный дистресс-синдром) у новорожденных // Вестн. АМН СССР. - 1990. - N7. - С. 51-55.
131. Вернер С. Щитовидная железа. Физиология и клиника. Л.,

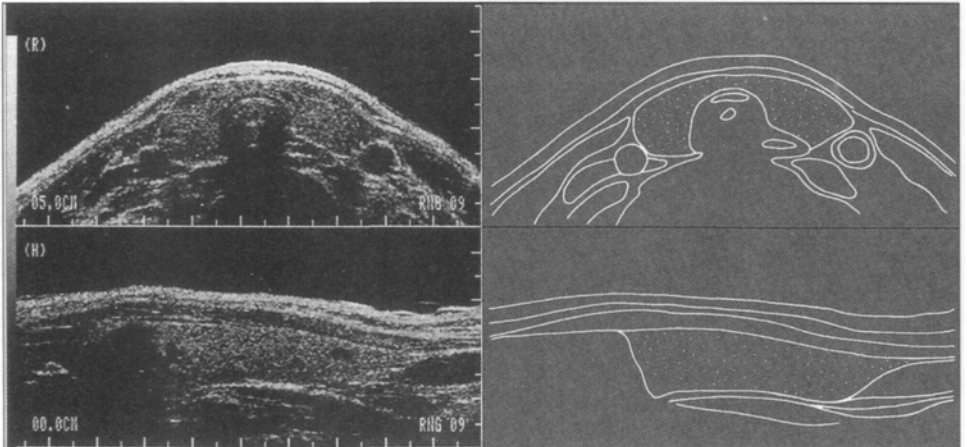
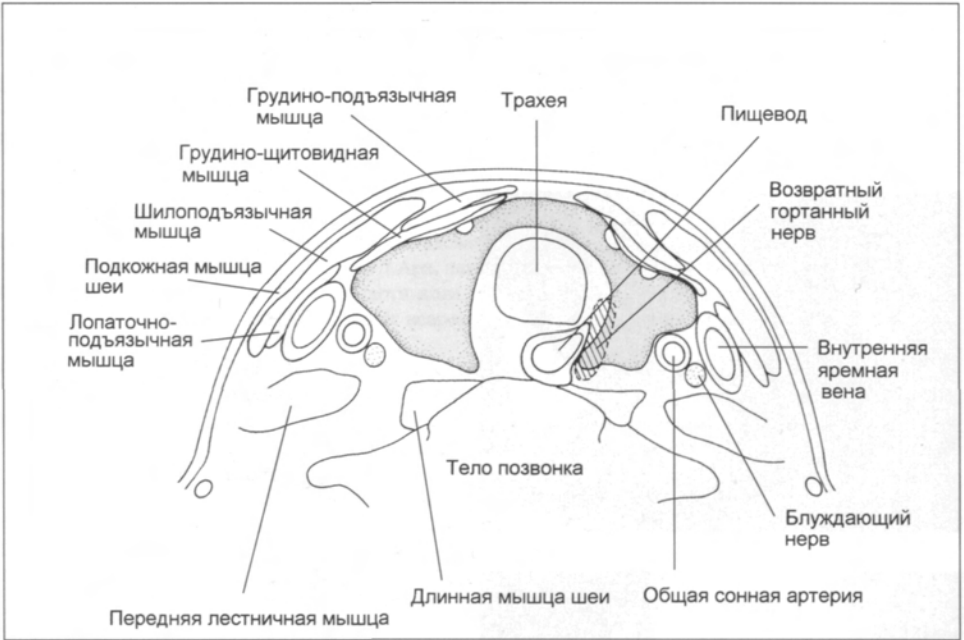
132. Внотченко С. Л., Океанова Т. А., Бронштейн М. Э., Нефедов С. Б., Федосеева Г. И. Тонкоигольная пункционная биопсия и методы визуализации щитовидной железы в диагностике узловых форм зоба // Пробл. эндокринологии. - 1993. - Т.39, №6. - С.30-33.
133. Возрастная гистология. Часть 2 // Учебное пособие. - Минск, 1996
134. Волкова О.В., Пекарский М.И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. - М.: Медицина, 1976
135. Воронешский И.Б., Варшавский Ю.В. Стандартизация диагностического исследования при заболеваниях щитовидной железы // Мед. Радиология. - 1989. - N 5. - С. 16-20.
136. Воронешский И.Б., Курцева Л.С., Zubовский Г. А. Ультразвуковое исследование щитовидной железы с прицельной диагностической пункцией // Мед. радиология. - 1992. - Т. 37, N2. - С. 22-26.
137. Гайнутдинов М.Х., Конов В. В., Ишмухамедов Р. К, Захарова Т. Н., Халилова М. А., Маматова З. А., Асраров М. И., Мирмахмудова С. И. Регуляция тиреоидными гормонами взаимодействия митохондрий с низким молекулярными цитоплазматическими медиаторами, индуцирующими фосфатзависимый транспорт ионов K^+ и H^+ через внутреннюю мембрану митохондрий // Биомехика. - 1990. - Т. 55, N 12. - С. 2239-2246.
138. Гамзаев М.А. Холинергическая иннервация щитовидной железы человека. / Некоторые вопросы морфологии в теоретической и практической медицине: Темат. сб .науч. тр. / Азерб. гос. мед. ин-т им. К. Нариманова; Редкол.: Ред. - Гаджиев Г.А и др. - Баку. - 1988. - С. 60-65.
139. Гербильский Л.В. Системообразующие элементы щитовидной железы // Морфология и магнитобиология. - Чебоксары, 1985
140. Гофман Д.Ж. Чернобыльская авария: радиационные последствия для настоящего и будущего поколений (Пер. с англ.) - Минск: Высш. школа, 1994. - 574 с.
141. Губина-Вакулик Г. И. Щитовидная железа новорожденной особи в разные сезоны рождения. // Цитология и генетика. - 1994. - Т. 28, N 6. - С. 11-15.
142. Дедов В.И., Дедов И.И., Степаненко В.Ф. Радиационная эндокринология - М: Медицина, 1993. - 208 с.
143. Демидчик Е. П. Рак щитовидной железы: (Эпидемиология, диагностика и лечение) // Дисс. д-ра мед. наук. - Минск. - 1986. - С. 337.
144. Демидчик Е.П., Цыб А.Ф., Лушников Е.Ф. и др. Рак щитовидной железы у детей (последствия аварии на Чернобыльской АЭС) - М: Медицина, 1996. - 208 с.
145. Диагностика заболеваний щитовидной железы. Diagnosis of Thyroid Disease. Из опыта деятельности по оказанию помощи в организации медицинского обслуживания после аварии в Чернобыле / Под ред. Ишудзо Сигэмапу; Фонд содействия развитию здравоохранения имени Сасакава. - Токио, 1996. - 134с.
146. Дразнин Н.М. Распространенность эндемического зоба в Белорусской ССР // Пробл. эндокринологии и гормонотерапии. -1963. - N 2. - С. 95-98.
147. Зисман И.Ф. Лимфография в онкологической клинике. Кишинев, 1974.
148. Золотко Ю.Л. Атлас топографической анатомии человека. Изд-во "Медицина", Москва, 1964, часть 1.
149. Золотухин А. Рентгено-ангиология. Л., 1934.
150. Иванина Т. А., Лященко Ю. Н., Алешкин В. А. Транстиретин. Физико-химические свойства и биологическая роль в организме человека: Обзор. // Клинич. Медицина. - 1993. - Т. 71, N4. - С. 15-21.
151. Иванов Г.Ф. Основы нормальной анатомии человека. Медгиз, Москва, 1949, том 2.
152. Каганова Т. И., Садовский К. М. Состояние гормональной регуляции у новорожденных детей с синдромом дыхательных расстройств // Вопр. охраны материнства и детства. - 1991. - Т. 36, N 8. - С. 6-9.
153. Казанавичюс Г. В. Клиническая значение величины, интенсивности окраски и гомогенности ядра тироцита в мазках, полученных во время аспирационной биопсии щитовидной железы // Пробл. эндокринологии. - 1992. - Т. 38, N4. - С. 18-19.
154. Кильтау Н. П. Состояние активности щитовидной железы и некоторых показателей энергетического обмена при obstructивном бронхите у детей. - Перм. гос. мед. ин-т. - Пермь. - 1993. - С. 16.
155. Кобозева Н.В., Гуркин Ю.А. Перинатальная эндокринология (руководство для врачей) - Л.: Медицина, 1986
156. Комракова С.Г., Лукашев К.И. Йод в природных водах и средах Белорусского Поозерья. - Минск, 1985.
157. Конопля Е.Ф., Багель И. М., Горох Г.А. Активность иодотиронин-5'-дейодиназы в печени и содержание тироидных гормонов в сыворотке крови крыс после гамма-облучения // Докл. АН Беларуси. - 1994. -Т. 38, N 6. - С. 67-70.

158. Кормилищна Н. К. Влияние паравентрикулярного ядра гипоталамуса на функциональное состояние щитовидной железы при голодовой адаптации // Физиол. журн. СССР им. Сеченова. - 1990. - Т. 76, N11. - С. 1611-1615.
159. Королев Ю. Н., Никулина Л. А., Коровкина Е. Г., Бобкова А. С. Морфофункциональные сдвиги в щитовидной железе и печени и изменение уровня тиреоидных гормонов в крови при внутреннем применении йодосодержащих вод // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. - 1991. - N5. - С. 9-13.
160. Котова Г.А. Современные методы исследования щитовидной железы: (Лекция) // Пробл. эндокринологии. - 1990. - Т. 36, N 3. - С. 42-45.
161. Курилка В. И., Белоконь Л. Е., Якушев В. С. Влияние эмоционально-болевого стресса на гормональную функцию щитовидной и паращитовидной желез // Физиол. журнал. - 1989. - Т. 35, N 1. - С. 72-75.
162. Ландышев Ю. С., Григоренко А. А., Орлова Е. В. Морфофункциональное состояние щитовидной железы у больных бронхиальной астмой // Терапевт. арх. - 1990. - Т. 62, N3. - С. 84-90.
163. Лашене Я., Сталиорайтите Е. Морфология желез внутренней секреции в детском возрасте. - Вильнюс, 1969
164. Литвинова А. Н., Токарь В. И., Головки В. Д., Ворошнин В. В. Эндокринный статус недоношенных новорожденных, развивающихся в условиях морфофункциональных нарушений плаценты // Вопр. охраны материнства и детства. - 1990. - N 11. - С. 14-18.
165. Лужа Д. Рентгеновая анатомия сосудистой системы. Будапешт, 1973.
166. М.Р.Сапин. Анатомия человека, том 1,2. М, Медицина,
167. Майле-Августинович С.Г., Гербицкий Л.В., Архипенко В.И. Состояние щитовидной железы крыс при коарктации брюшной аорты // Арх. анат., 1979, т.76, вып. 6, с. 106 -110.
168. Мацидонская Г. Ф. Особенности гормональных изменений в системе мать-плацента-плод у беременных с гиперплазией щитовидной железы // Автореферат. - Киев. - 1991. - С. 20.
169. Михайленко Е. Т., Мацидонская Г. Ф. Взаимосвязь между функцией щитовидной железы и фето-плацентарной системой у беременных: Обзор // Акушерство и гинекология. - 1989. - N 8. - С. 3-5.
170. Мышкина А. К. Тиреоидная патология как проявление нарушения гомеостаза / Ленингр. гос. ин-т усоверш. врачей. - СПб. - 1992. - С. 44.
171. Мышкина А. К., Бокарева О. В., Муштакова С. П. Экскреция неорганического йода с мочой при тиреоидной патологии // Пробл. эндокринологии. - 1991. - Т. 37, N5. - С. 37-39.
172. Пастухов Ю. Ф., Невретдинова З. Г. Изменение терморегуляции, сна и концентрации в крови тиреоидных гормонов в "критический" период вхождения в спячку суслика *Citellus Parryi* // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. - 1991. - Т. 27, N2. - С. 211-217.
173. Печатников Л. М. Значение гипофизарнотиреоидных нарушений при хроническом обструктивном бронхите // Клин, медицина. - 1989. - Т. 67, N 10. - С. 4043.
174. Положенцев Д. С. Динамика показателей функции щитовидной железы при адаптации организма к длительным психоэмоциональным и физическим нагрузкам // Физиология человека. - 1992. - Т. 18, N2. - С. 155-157.
175. Привес И.Г. Анатомия человека. - М.: Медицина, 1985
176. Рейнгардене Д. И., Суткус А. А. Побочное действие амиодорона на функцию щитовидной железы: (Обзор) // Терапевт, арх. - 1990. - Т. 62, N1. - С. 124-126.
177. Розен В.Б. Суперсемейство ядерных гормональных рецепторов - адаптивных факторов транскрипции // Биохимия. - 1991. -Т. 56, N3. - С. 565-571.
178. Ромыш Л. Ф., Патент Р.Л., Годес Г.Я. Содержание йода в продуктах питания местного происхождения в районах БССР с разной интенсивностью распространения эндемического зоба // Вопр. питания. - 1964. - N 1. - С. 51-57.
179. Саатов Т.С., Яковлева Н. Н. Выделение и характеристика мембранного рецептора тироксина // Вопр. мед. химии. - 1994. - Т. 40, N6. - С. 10-13.
180. Свиридов О. В. Белки, связывающие тиреоидные гормоны, и их физиологическая роль // Пробл. эндокринологии. - 1994. - Т. 40, N 6. - С. 57-63.
181. Свиридов О. В., Ермоленко М. Н., Карпыза Е. И., Стрельченко О. А. О раннее неизвестном свойстве нормального иммуноглобулина М человека - способности специфически связывать тиреоидные гормоны // Докл. АН Беларуси. -1992. - Т. 36, N 3-4. - С. 274-277.
182. Свиридов О. В., Пышко Е. С., Ермоленко М. В., Стрельченко О. А. Специфическое связывание иодтиранинов с аполипотеином А-1 в составе липопротеидных частиц высокой плотности, выделенных из сыворотки человека аффинной хроматографией на тироксин-сефарозе // Биохимия. - 1990. - Т. 55, N 11. - С. 2002-2010.
183. Свиридов О. В., Стрельченко О. А. Многокомпонентная система белков плазмы крови человека, связывающих тиреоидные гормоны // III Всесоюзный съезд эндокринологов, 16-19 мая 1989 г.: Тез. докл. - Ташкент. - 1989. - С.91-92.

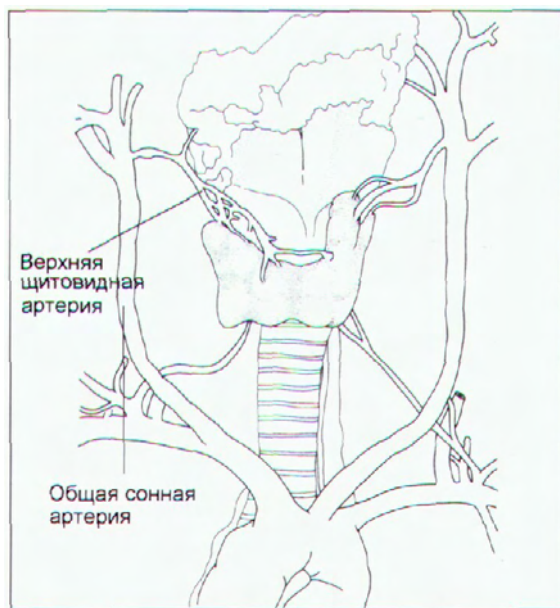
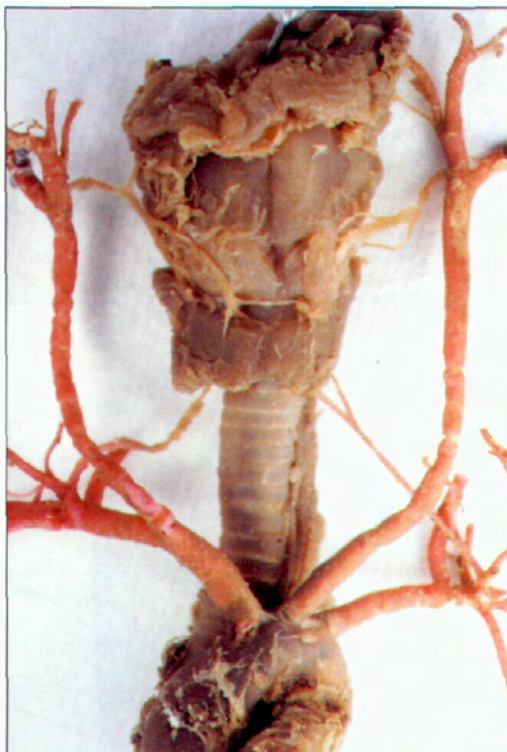
184. Селятицкая В. Г., Пальчикова Н. А., Одинцов С. В. Функциональное состояние щитовидной железы у крыс, получавших повышенное количества йода с питьевой водой // Пробл. эндокринологии. - 1994. - Т. 40, №6. - С. 50-53.
185. Соплякова Н. Г. Содержание общего йода, его гормональных и негормональных фракций в сыворотке крови, слюне и моче здоровых детей // Педиатрия. - 1994. - № 3. - С. 17-19.
186. Султанов Ф. Ф., Соболев В. И. Гормональные механизмы температурной адаптации / Под ред. К. Аманнеспесова. - Ашхабад, Ылым. - 1991. - 215 с.
187. Суханов С. Г., Вазило В. Е. Возрастная патоморфология щитовидной железы у жителей Европейского Севера // Арх. патологии. - 1990. - Т. 52, № 2. - С. 52-55.
188. Тарасов С. С. Роль цитологического исследования в диагностике опухолеподобных заболеваний и опухолей щитовидной железы; Обзор // Арх. патологии. - 1989. - Т. 51, № 8. - С. 84-88.
189. Темин П. А., Никанорова М. Ю., Плотникова И. В. Влияние карбамазепина на тиреоидный статус больных эпилепсией: (Обзор). // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 1993, - № 1. - С. 94-98.
190. Терещенко И. В., Цепелев В. В. Влияние кордарона на функцию щитовидной железы у больных ишемической болезнью сердца // Клинич. медицина. - 1995. - Т. 73, №1. - С. 22-24.
191. Ткачук В. А., Рыбин В. О., Никашин А. В. Участие стероидных и тиреоидных гормонов в регуляции G-белков, сопрягающих мембранные рецепторы системами вторичных посредников // Вестн. Рос. АМН. - 1994. - №12. - С. 7-12.
192. Тогоян Э. С. Репродуктивная функция женщин при патологии щитовидной железы: Обзор. // Акушерство и гинекология. - 1994. - №1. - С. 8-10.
193. Тронько Н. Д., Марков В. В., Кашкадамов А. В., Терек О. В., Йод, йод-131 и некоторые вопросы тиреоидологии // Пробл. эндокринологии. - 1989. - Т. 35, № 6. - С. 87-90.
194. Тураи И. Экспериментальная оптимизация йодной профилактики при аварийном поступлении радиойода // Вестн. АМН СССР. - 1992. - № 2. - С. 48-49.
195. Туракулов Я. Х., Буриханов Р. Б. Участие норадреналина в регуляции функциональной активности щитовидной железы кроликов. // Пробл. эндокринологии. - 1993. - №4. - С. 45-48.
196. Туракулов Я. Х. Метаболизм, транспорт и механизм действия тиреоидных гормонов // III Всесоюзный съезд эндокринологов, 16-19 мая 1989 г.: Тез. докл. - Ташкент. - 1989. - С. 6-7.
197. Туракулов Я. Х., Буриханов Р. Б., Патхитдинов П. П., Мыслицкая А. И. Влияние иммобилизационного стресса на уровень секреции тиреоидных гормонов // Проб. эндокринологии, - 1993. - Т. 39, №5. - С. 47-48.
198. Туракулов Я. Х., Буриханов Р. Б., Ташходжаева Т. П., Исмаилов С. И., Аргыкбаева Г. М. Изменение соотношения секретируемых тиреоидных гормонов под действием адреналина, пропранолола и тиреотропного гормона // Пробл. эндокринологии. - 1989. - Т. 35, № 56. - С. 76-78.
199. Туракулов Я. Х., Саатов Т. С., Гулямова Ф. Я., Яковлева Н. Н. Мембранная рецепция тиреоидных гормонов // Биохимия. - 1991. - Т. 56, №5. - С. 839-845.
200. Туряница И. М., Лавкай И. Ю., Мишанич И. И., Маргитич В. Н., Ражов К. Ф. Тиреоидный статус больных шизофренией // Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 1991. - Т. 91, №1. - С. 122-123.
201. Улумбеков Э. Г., Чельшев Ю. А. (ред) Гистология (введение в патологию). - М.: ГЭОТАР, 1997
202. Федченко Н. П. Некоторые проблемы структурной организации щитовидной железы // Арх. анат., 1986, т. 90, вып. 6, с. 82-89.
203. Хмельницкий О. К. О возможностях и ограничениях морфологического изучения щитовидной железы // Арх. патологии. - 1993. - Т. 55, №5. - С. 5-11.
204. Хмельницкий О. К. О возможностях и ограничениях морфологического изучения щитовидной железы // Арх. Пат. - 1993. - Т. 55. - Вып. 5. - С. 5-12.
205. Ходжаева Ш. Гормональный статус женщин переходного возраста в зависимости от состояния щитовидной железы // Материалы III Съезда акушеров-гинекологов Узбекистана, Ташкент, 17-19 дек. 1990 г. - Ташкент. - 1990. - С. 264-265.
206. Холодова Е. А., Залесский В. М. Ранняя диагностика, методы лечения и профилактика заболеваний щитовидной железы // Здравоохранение Белоруссии. - 1989. - № 2. - С. 69-76.
207. Холодова Е. А., Федорова Л. П. Распространенность эндемического зоба в Беларуси // Пробл. эндокринологии. - 1992. - Т. 38, №6. - С. 30-31.
208. Чергинец Г. Я. Содержание йода в окружающей среде и риск развития заболеваний щитовидной железы: (Обзор литературы) // Врачеб. дело. - 1992. - № 4. - С. 16-19.
209. Шахламов В. А. Капилляры. - М.: Медицина, 1971.
210. Экологические, медико-биологические и социально-экономические последствия катастрофы на ЧАЭС в Беларуси / Под ред. акад. Е. Ф. Конопки - Мн.: Министерство по чрезвычайным ситуациям и защите населения от последствий катастрофы на ЧАЭС РБ, 1996. - 280 с.



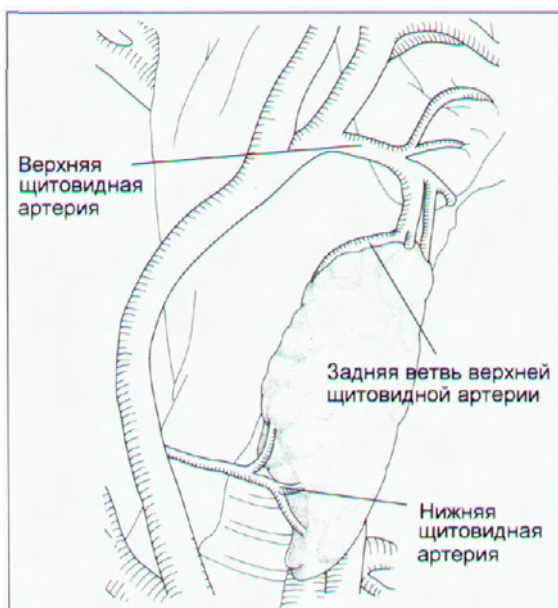
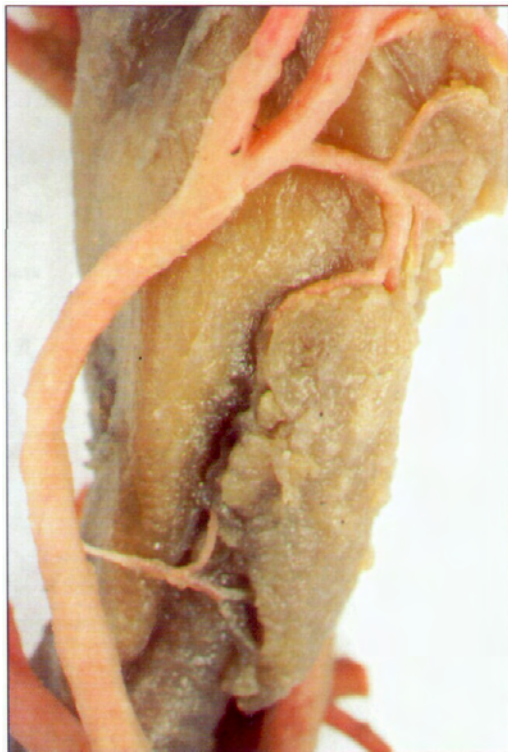
Вид спереди и проекция щитовидного хряща и щитовидной железы на переднюю и боковую поверхность шеи.



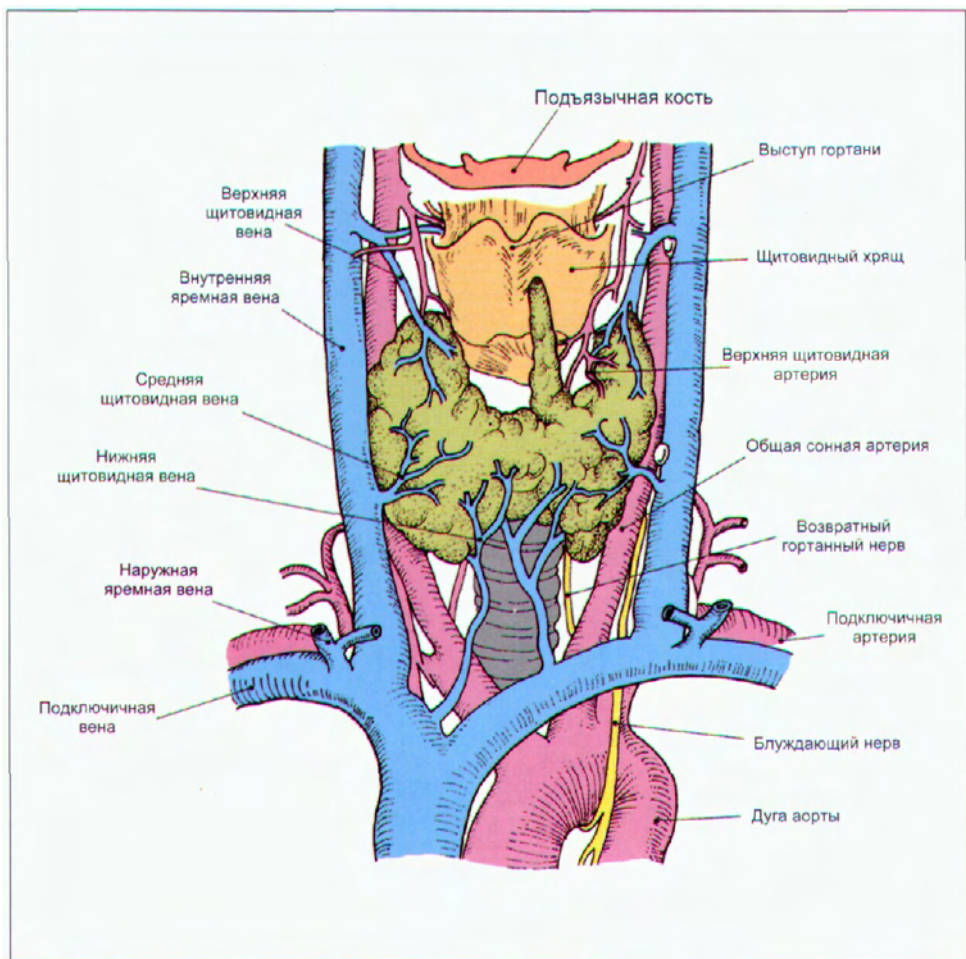
Поперечный срез шеи, анатомическое строение и изображение, полученное при ультразвукографии.

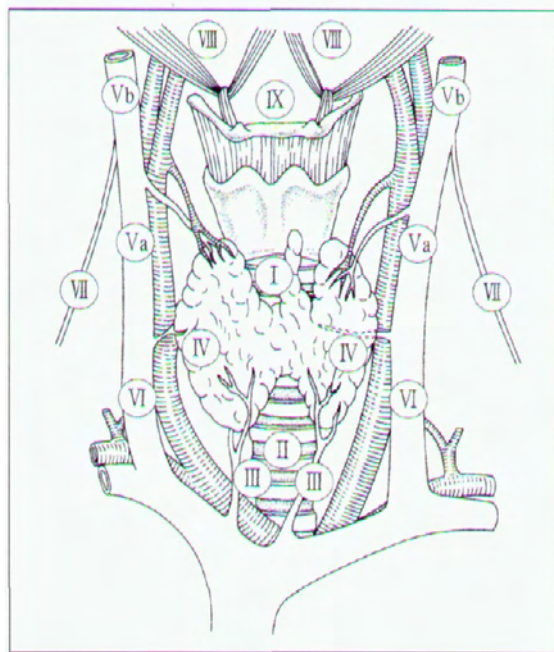
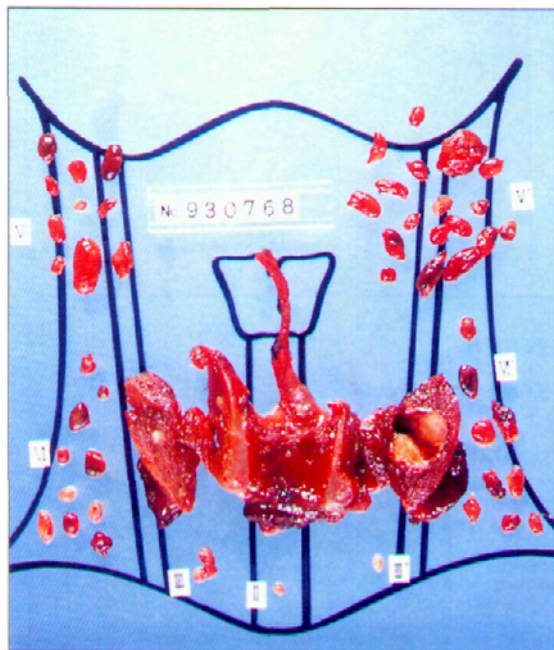


Артериальное кровоснабжение щитовидной железы, вид спереди



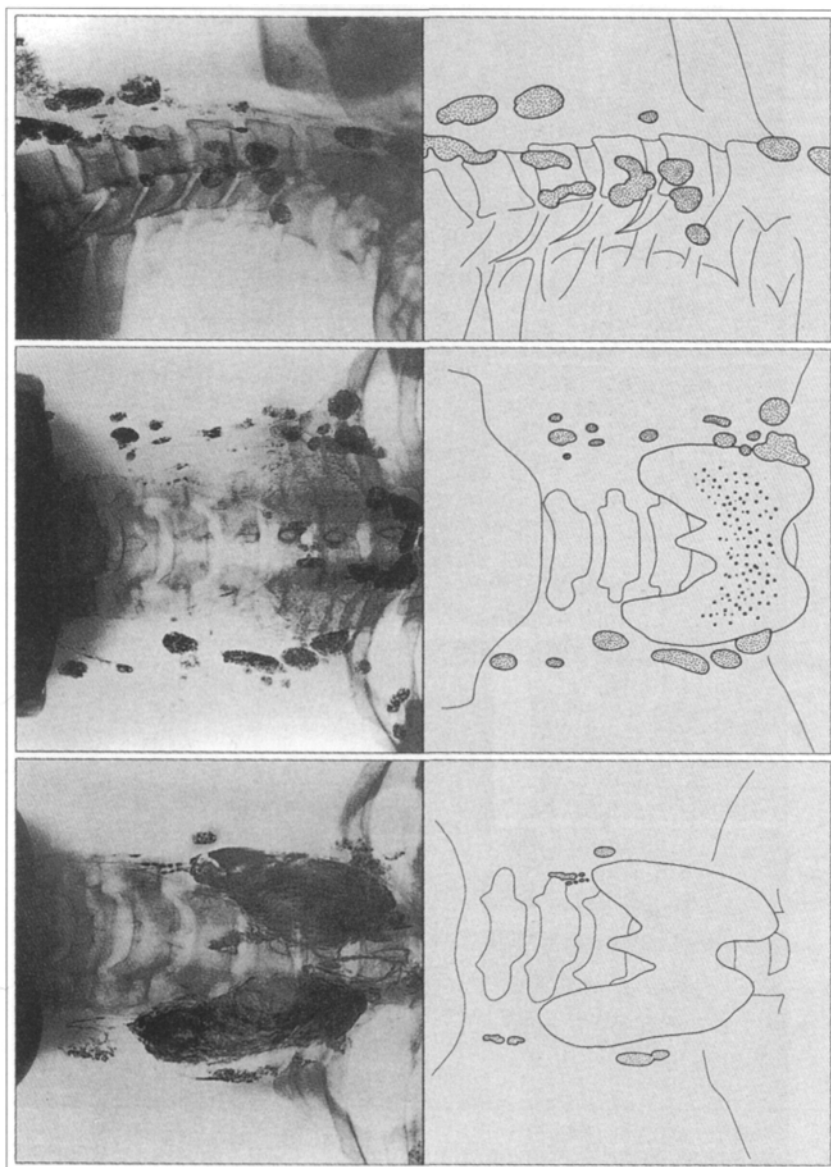
Артериальное кровоснабжение щитовидной железы, вид сбоку



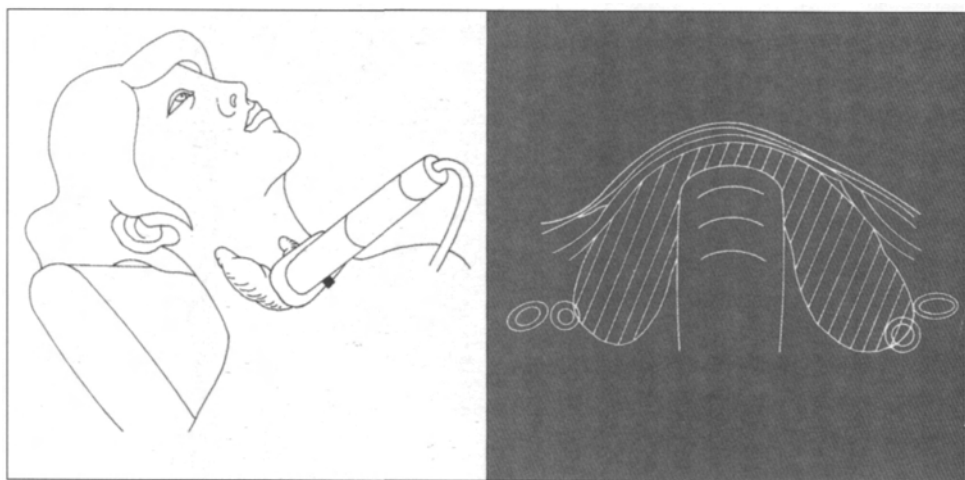
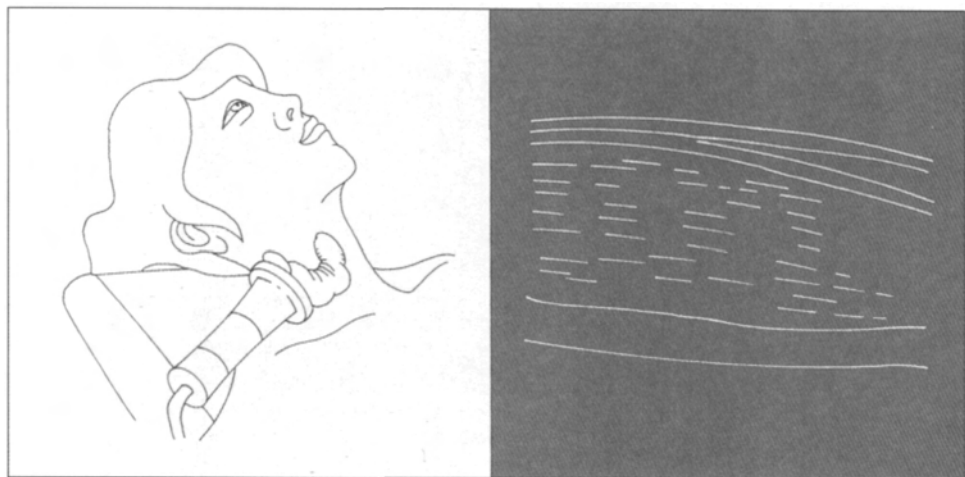


Регионарные лимфатические узлы шеи.

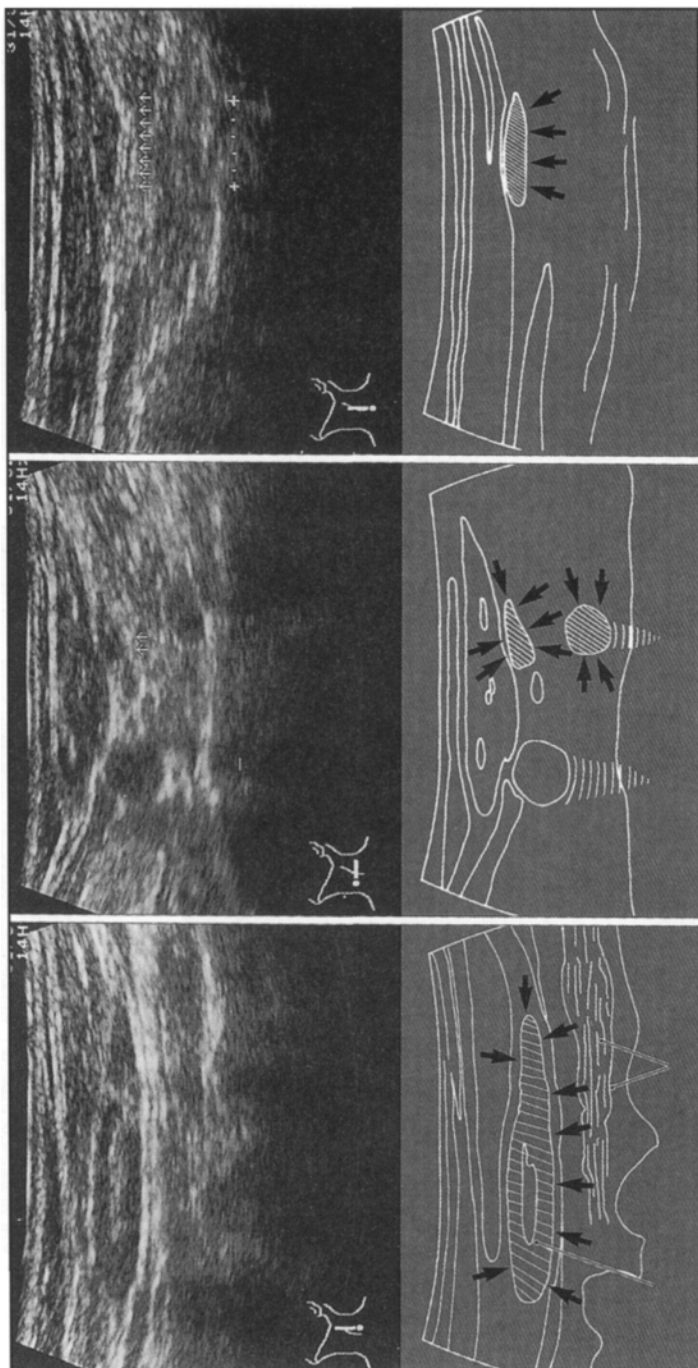
I предгортанные; II предтрахеальные; III паратрахеальные; IV парашитовидные, Va, Vb и VI верхние и нижние латеральные глубокие шейные лимфоузлы (граница между ними проходит по нижнему краю перстневидного хряща); VII поверхностные шейные лимфоузлы (расположены по ходу добавочного нерва); VIII нижнечелюстные; IX подбородочные.



Лимфография. Пути оттока лимфы от щитовидной железы. Снимки сделаны через 1 и 24 часа (прямая и боковая проекции) после введения контрастного вещества.



Положения датчиков при получении поперечного и сагитального ультразвуковых изображений щитовидной железы.

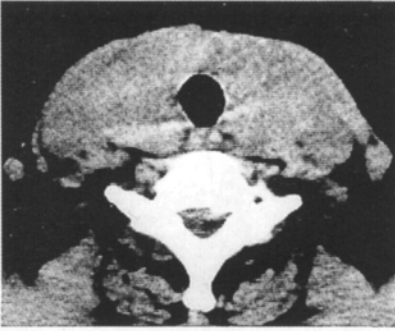


Вид периферических лимфатических узлов шеи при ультразвукографии. V узел слева (сагитальное сечение), VI узел слева (поперечное и сагитальное сечения).



Методы пальпации щитовидной железы. Пальпация заднего треугольника шеи, пальпация периферических шейных узлов, пальпация щитовидной железы спереди и сзади.

Примеры патологии щитовидной железы по снимкам, полученным при компьютерной томографии области шеи

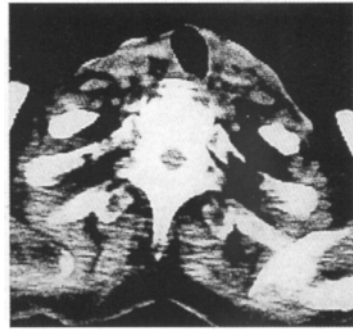


Базедова болезнь.

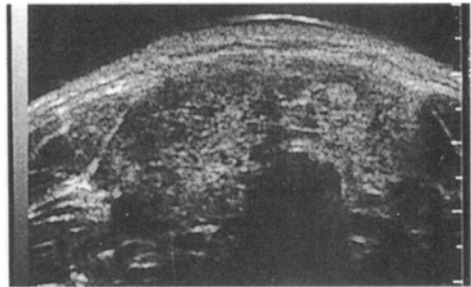


Папиллярный рак щитовидной железы.

Злокачественная лимфома щитовидной железы до и после лечения. В результате применения химиотерапевтического лечения произошло резкое уменьшение размеров зоба (снимок выполнен на компьютерном томографе).

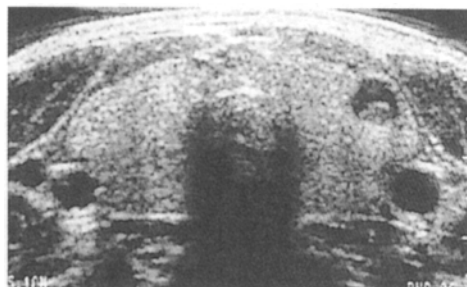
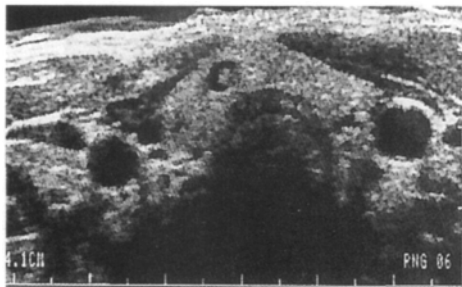


Ультразвуковое исследование щитовидной железы



Хронический тиреоидит

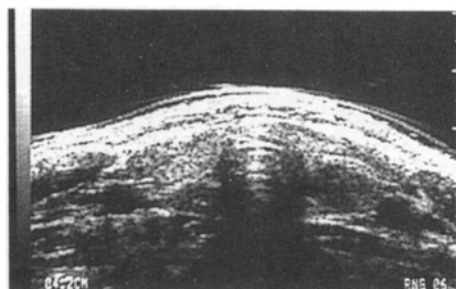
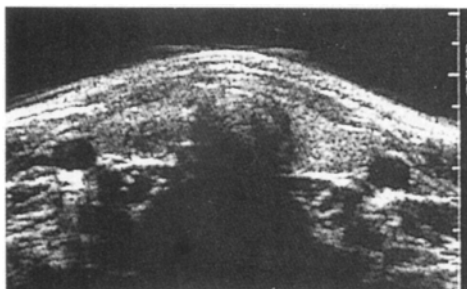
Ультразвуковое исследование щитовидной железы



Киста щитовидной железы



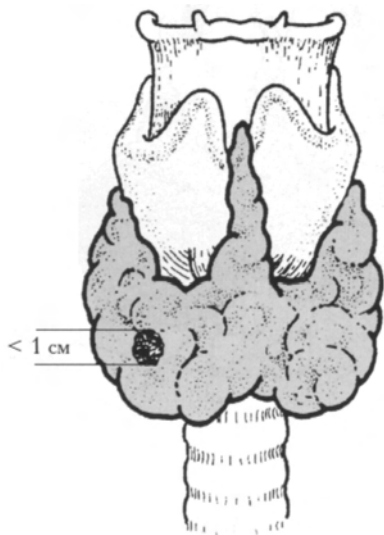
Аденоматозный зоб



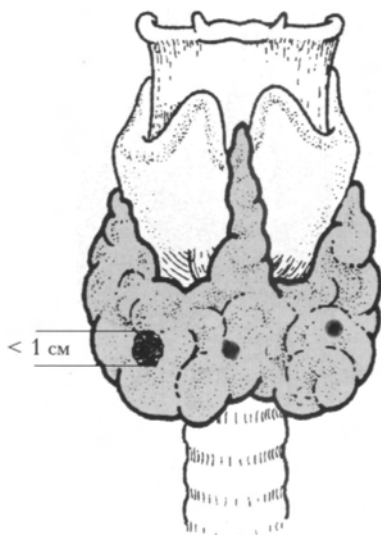
Рак щитовидной железы

Унифокальный рак

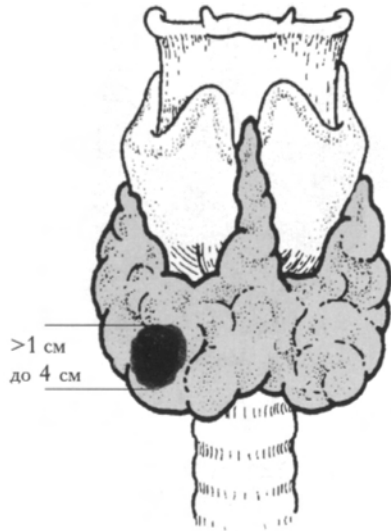
Мультифокальный рак



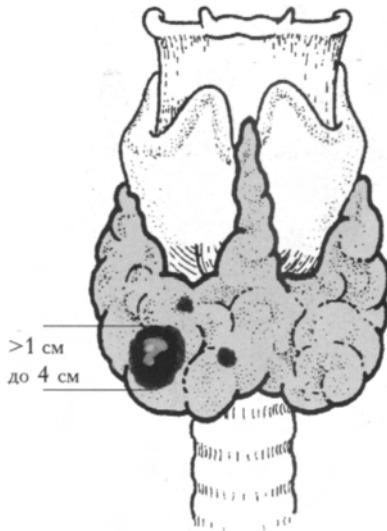
T1a=pT1a



T1b=pT1b

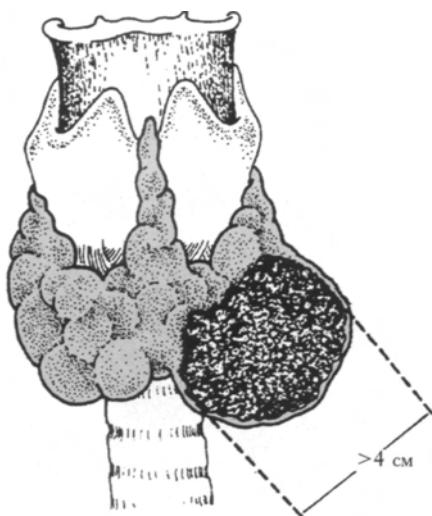


T2a=pT2a

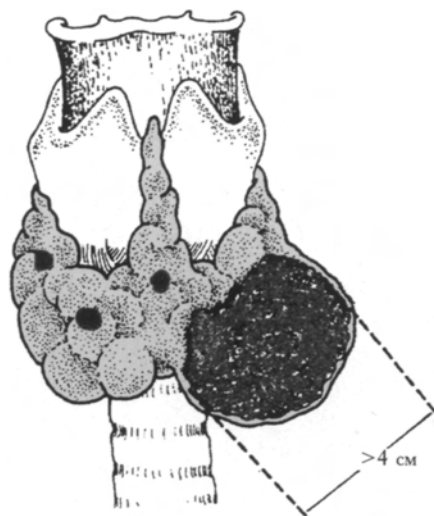


T2b=pT2b

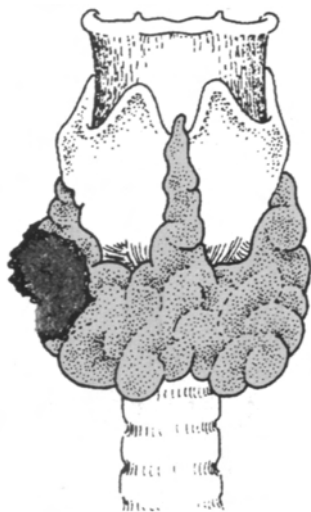
Категории "Т/рТ" классификации TNM UICC



T3a=pT3a



T3b=pT3b

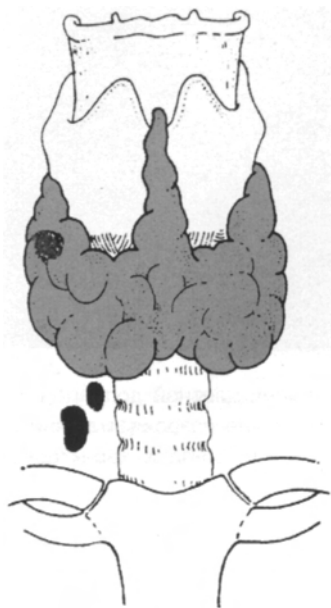


T4=pT4

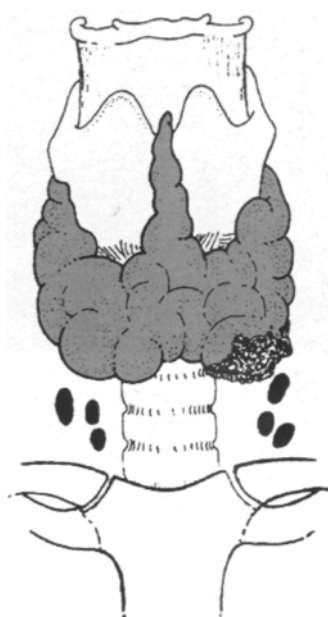


T4b=pT4b

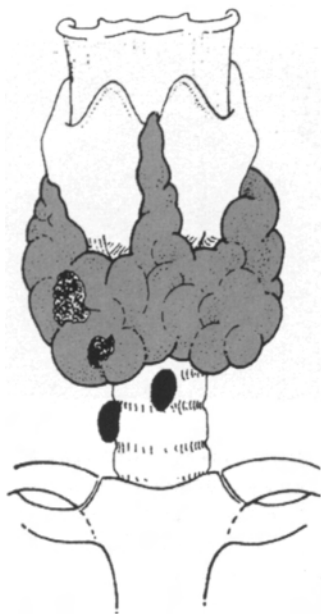
Категории "Т/рТ" классификации TNM UICC



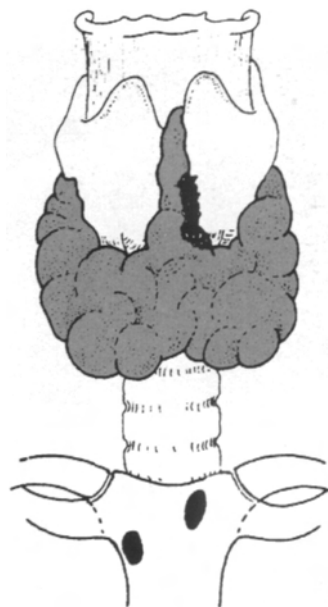
N1a=pN1a (односторонние)



N1b=pN1b (двусторонние)

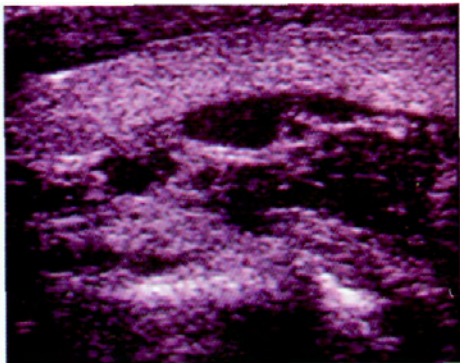


N1b=pN1b (срединные)

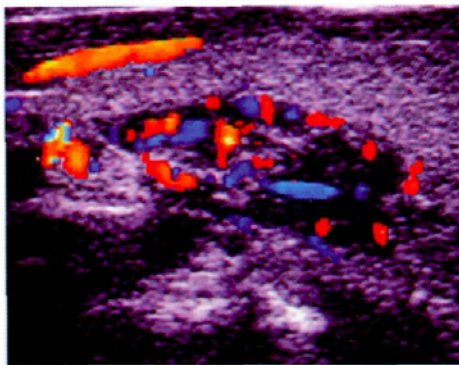


N1b=pN1b (медиастинальные)

Категории "N/pN" классификации TNM UICC



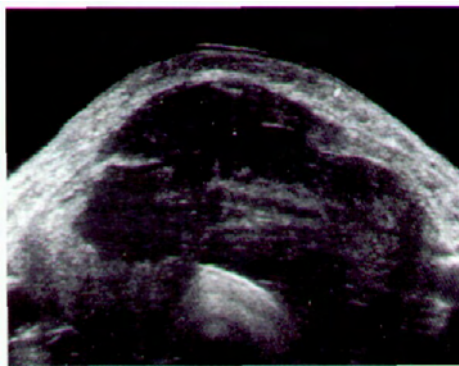
Ультрасонограмма щитовидной железы, пораженной медуллярным раком. Выявляется гипоэхогенное образование с неоднородной структурой, лишенное капсулы.



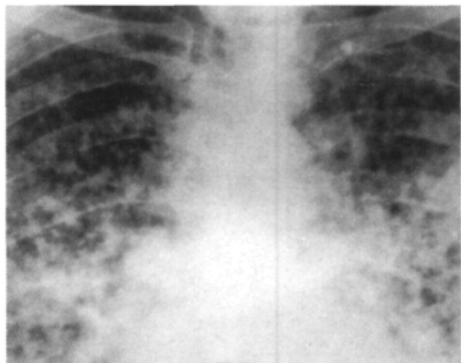
Применение цветной доплерографии в том же случае позволяет выявить интенсивный кровоток, характерный для опухолей.



Ультрасонограмма щитовидной железы при папиллярном раке. В правой доле определяются гиперэхогенные включения.



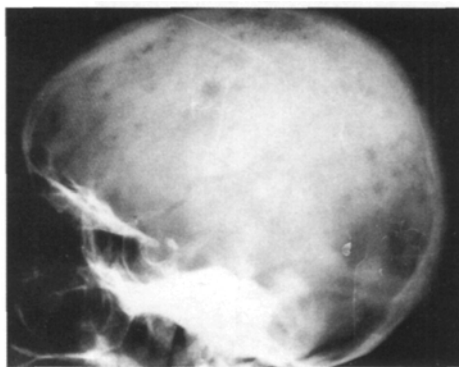
Ультрасонограмма щитовидной железы при злокачественной лимфоме. Определяется гипоэхогенное образование неправильной формы, отсутствие капсулы.



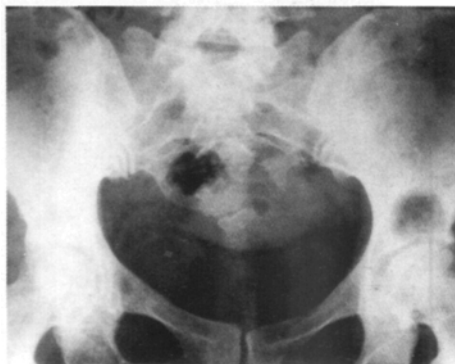
Множественные мелкоочаговые метастазы папиллярного рака щитовидной железы в легких.



Метастазы фолликулярного рака щитовидной железы в легких.



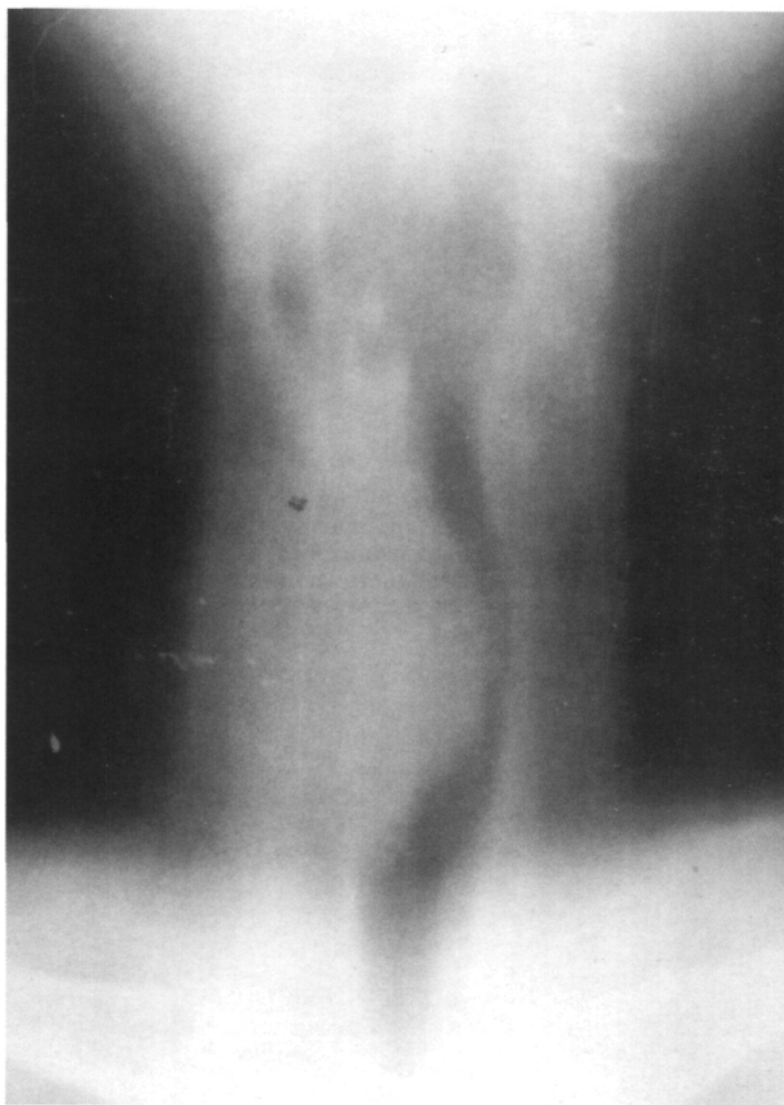
Множественные метастазы фолликулярного рака щитовидной железы в костях черепа.



Метастазы в костях таза у больной медуллярным раком щитовидной железы.

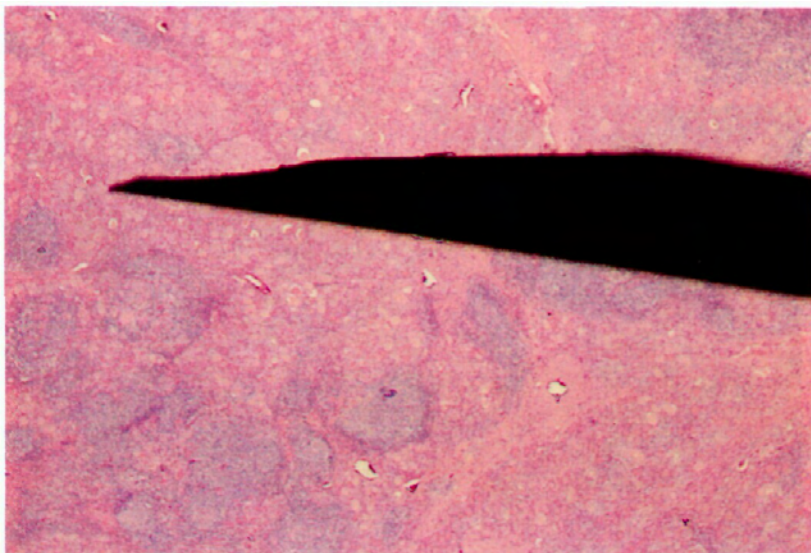


Томограмма шеи у больного папиллярным раком щитовидной железы. Определяется смещение и сужение трахеи.

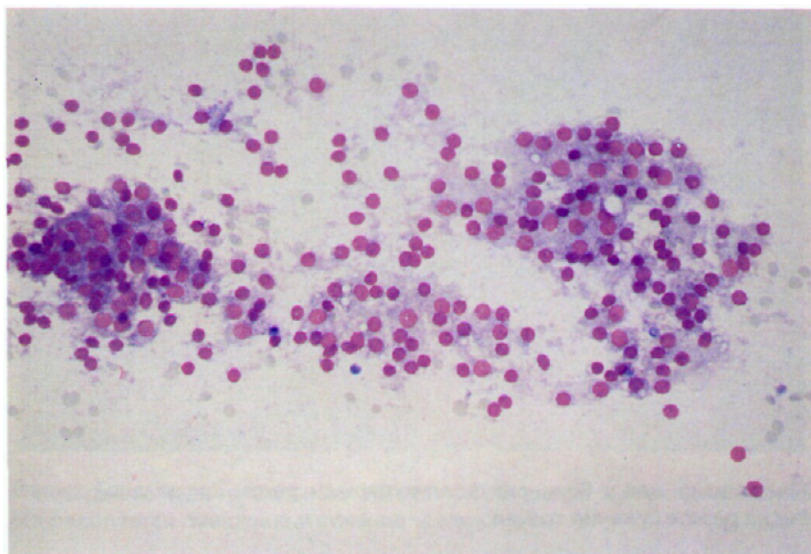


Томограмма шеи у больного фолликулярным раком щитовидной железы. Видно резкое сужение трахеи.

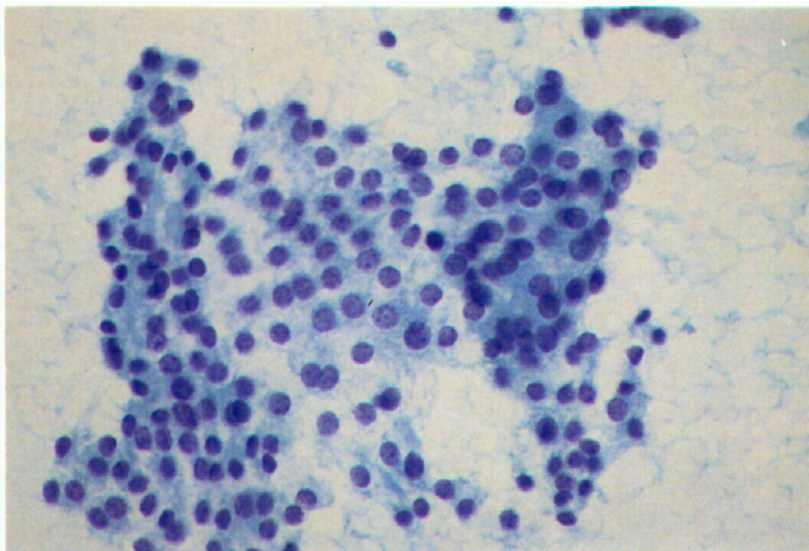
Патоморфологическая картина заболеваний щитовидной железы



Тонкоигольная пункционная биопсия
Ткань щитовидной железы (хронический тиреоидит) и игла номер 22G. Зона, откуда производится аспирация, ограничена кончиком иглы, поэтому точность попадания при пункции имеет большое значение для диагностики.

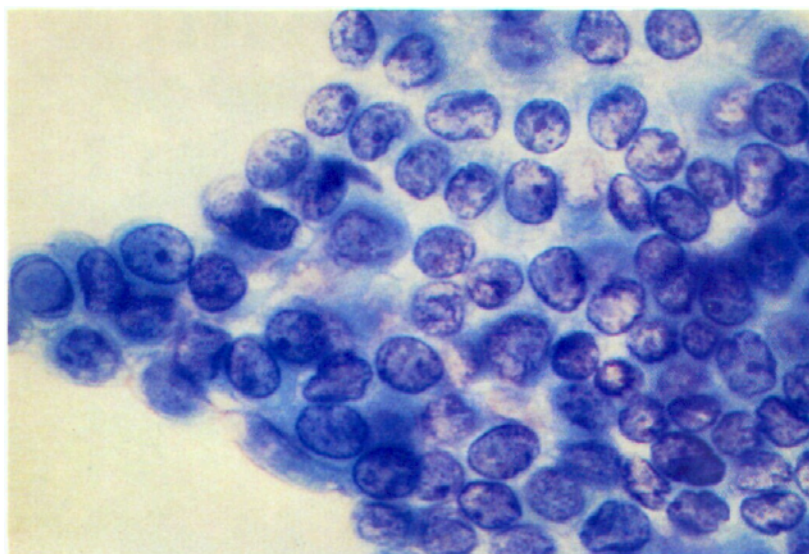


(Окраска по Мэй-Грюнвальд Гимза)
Полученный при биопсии нормальный фолликулярный эпителий может иметь вид пластовых скоплений клеток, однако часто может быть получен в виде голоядерных клеток. Расстояние между ядрами примерно одинаковое, атипия ядер отсутствует.



(Окраска по Папаниколау)

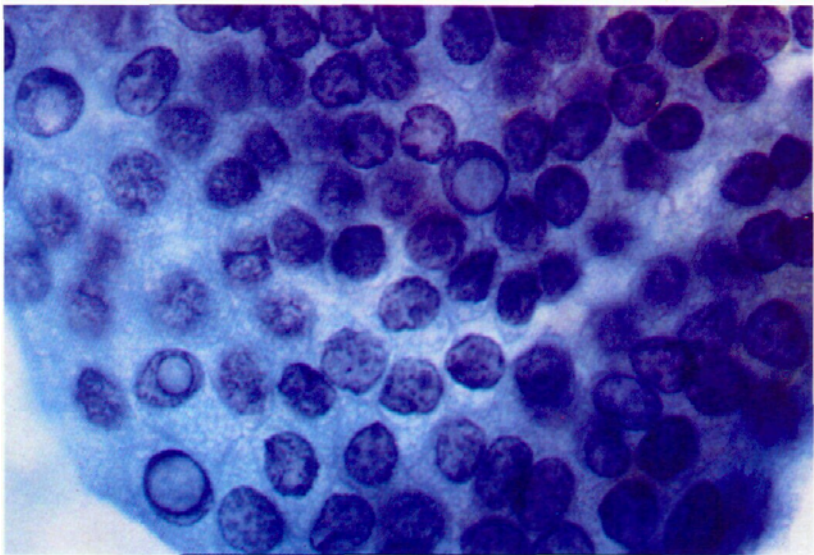
Нормальный фолликулярный эпителий, полученный при биопсии в виде пластовых скоплений клеток. Единообразные клетки равномерно распределены на плоскости.



Папиллярный рак

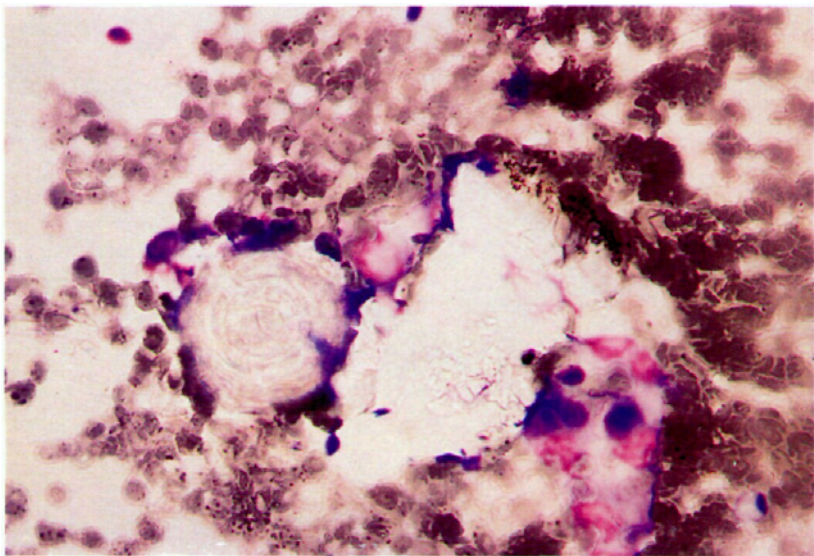
(Окраска по Папаниколау)

Папиллярная структура. Отмечается наложение ядер. Клетки демонстрируют плотный рост. Расстояние между ядрами неравномерное, в основном, ядра расположены близко друг к другу. Ядерная оболочка неровная. Наблюдаются внутриядерные инклюзии.



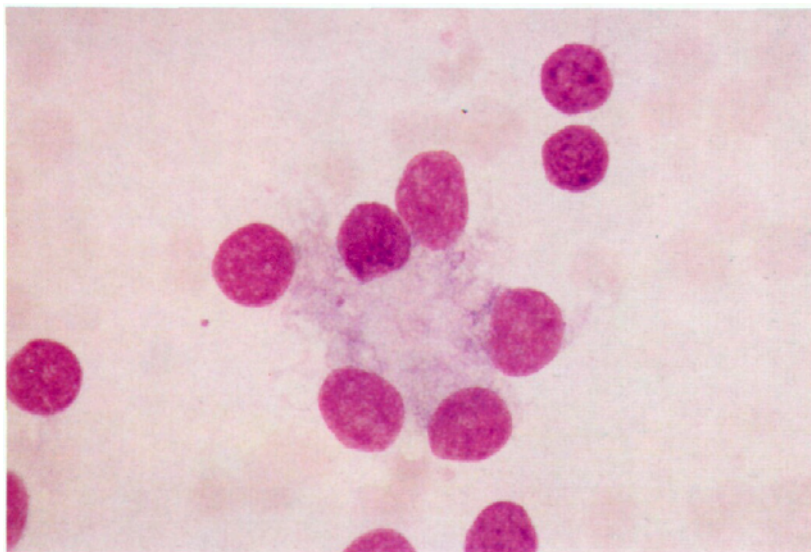
Папиллярный рак
(Окраска по Папаниколау)

В трёх местах можно видеть внутриядерные инклюзии. Также наблюдается неровность ядерных оболочек и ядерные бороздки.



Папиллярный рак
(Окраска по Мэй-Грюнвальд Гимза)

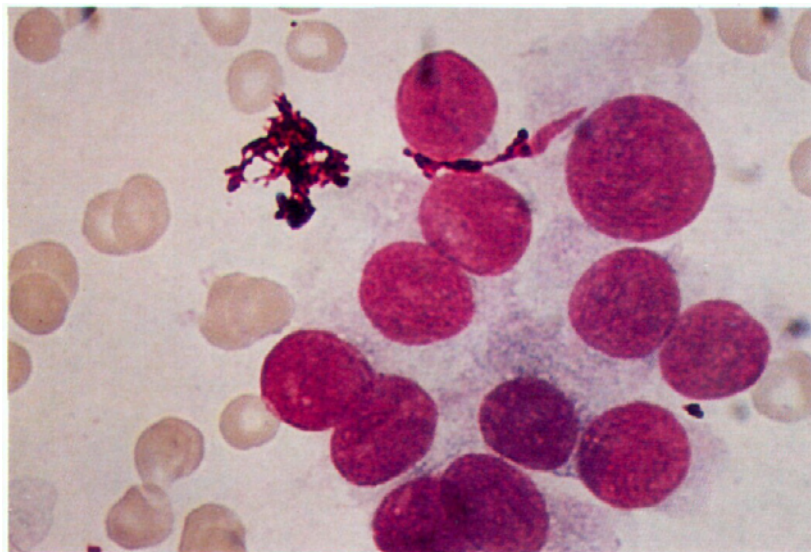
Псаммомные тельца наблюдаются как концентрические, изогнутые, округлые кристаллы. Среди случаев рака щитовидной железы у детей в Гомельской области при достаточном количестве биопсийного материала псаммомные тельца обнаруживались в 50% препаратов.



Фолликулярный рак

(Окраска по Мэй-Грюнвальд Гимза)

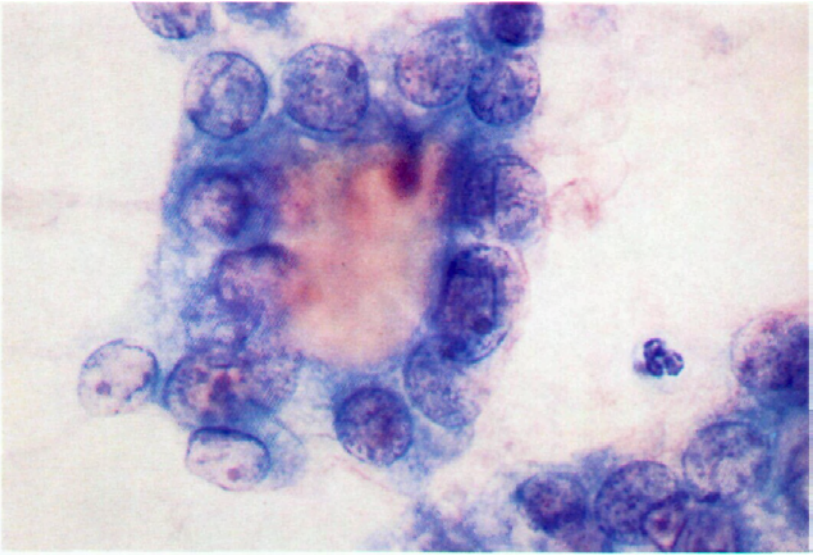
Наблюдается чёткая фолликулярная структура в форме цветка. Внутри можно видеть небольшое количество коллоида.



Фолликулярный рак

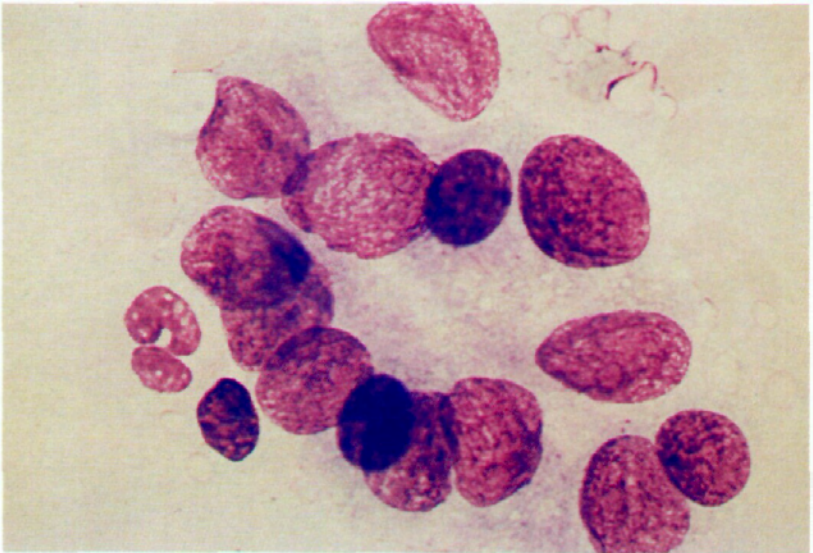
(Окраска по Мэй-Грюнвальд Гимза)

В опухолевых клетках, образующих фолликулярную структуру, наблюдается неодинаковость размеров и наложение ядер. В таком случае можно предполагать наличие злокачественного процесса.



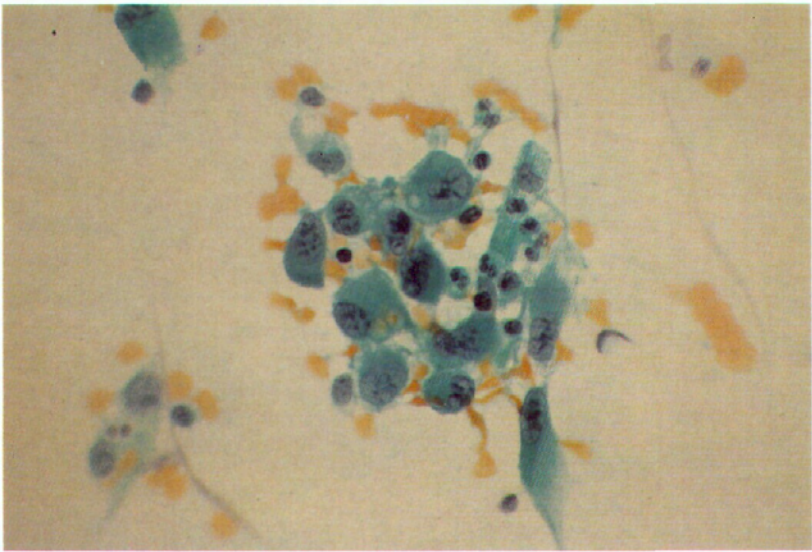
Фолликулярный рак
(Окраска по Папаниколау)

Фолликулярная структура, состоящая из опухолевых клеток с увеличенными ядрышками. Также хорошо заметно наложение ядер. В центре находится коллоид. Сильное подозрение на злокачественный процесс.



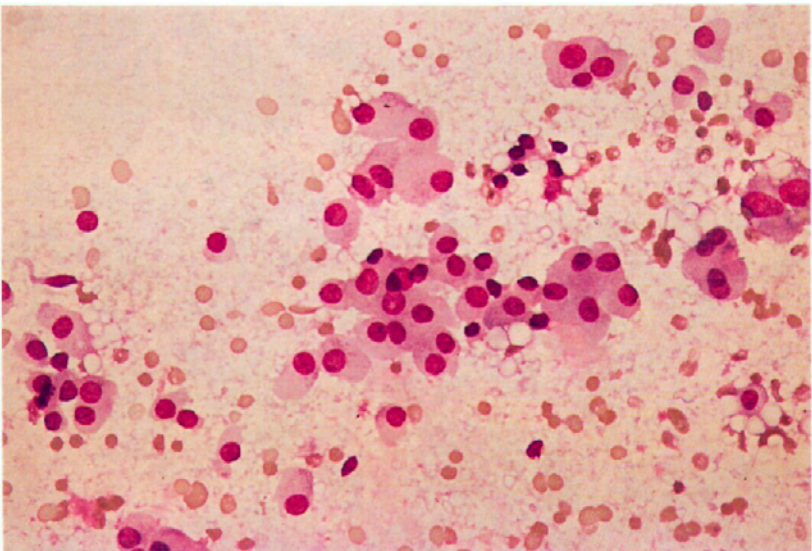
Фолликулярный рак
(Окраска по Мэй-Грюнвальд Гимза)

Как и на предыдущей фотографии, хорошо заметны наложение ядер и ядерная атипия.



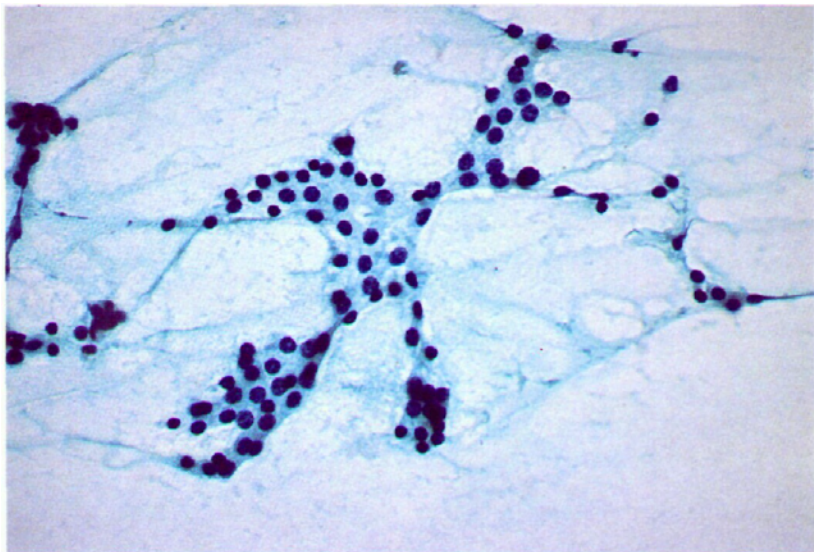
Оксифильная аденома
(Окраска по Папаниколау)

Разрозненные оксифильные клетки с чётко ограниченной цитоплазмой. Отмечаются увеличенные ядра разнообразной формы. Заключительный диагноз - оксифильная аденома.



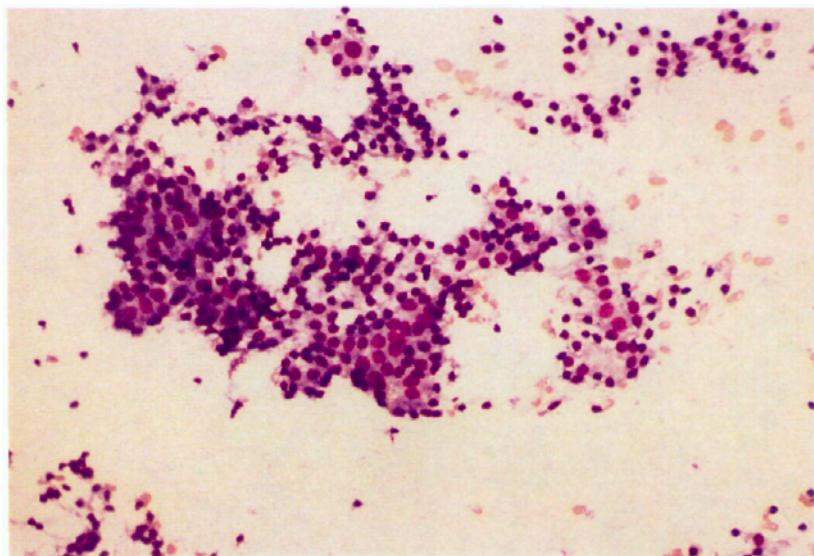
Оксифильная аденома
(Окраска по Мэй-Грюнвальд Гимза)

Имеющие широкую слабо оксифильную цитоплазму опухолевые клетки организованы в неравномерные пласти.



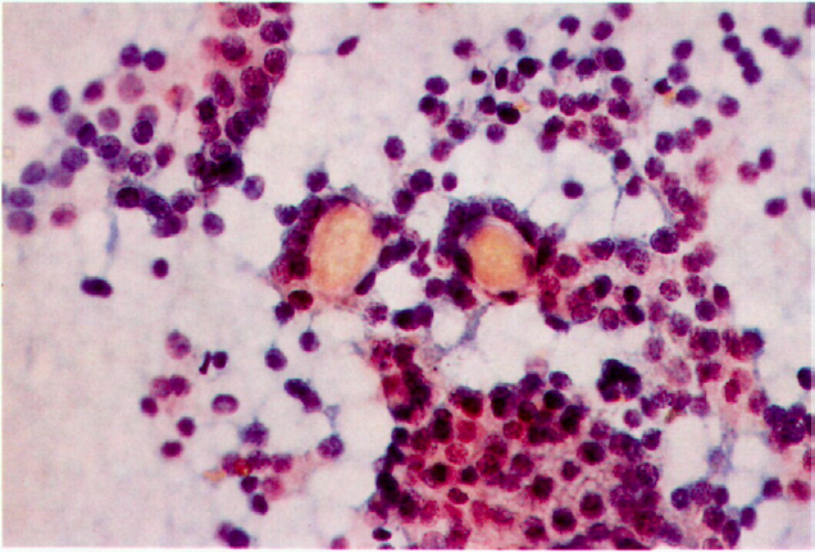
Аденоматозный зоб
(Окраска по Папаниколау)

Плоские клеточные скопления, не образующие определённых структур. Наблюдается тенденция к концентрации ядер.



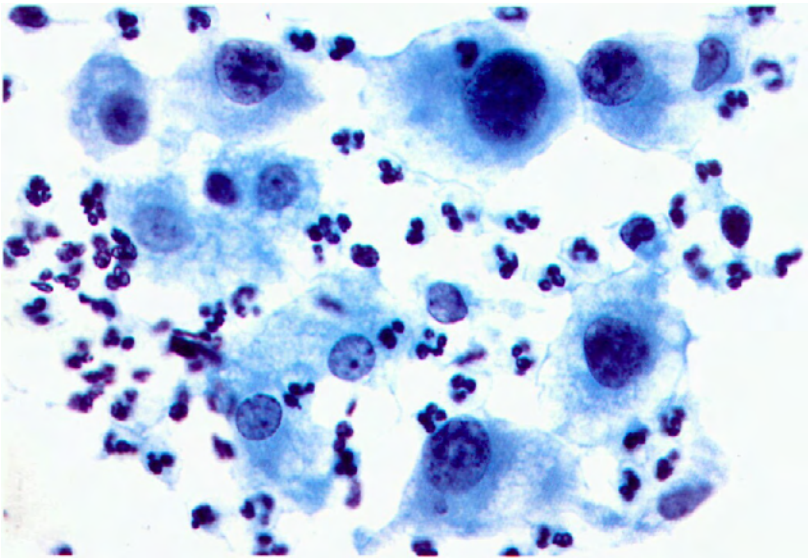
Аденоматозный зоб
(Окраска по Мэй-Грюнвальд Гимза)

Клетки располагаются в виде пластов разных размеров. Отмечаются небольшие колебания в размерах ядер клеток. В небольшом количестве присутствуют фолликулярные структуры.



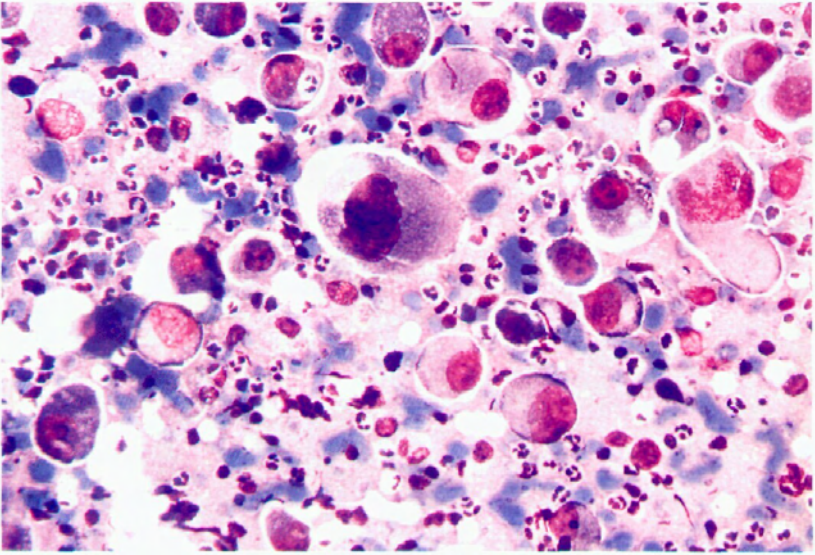
Аденоматозный зоб
(Окраска по Папаниколау)

В центре фотографии находятся содержащие коллоид фолликулярные структуры. Вокруг можно видеть не имеющие какой либо определённой формы скопления клеток в виде пластов. Специфично многообразие.



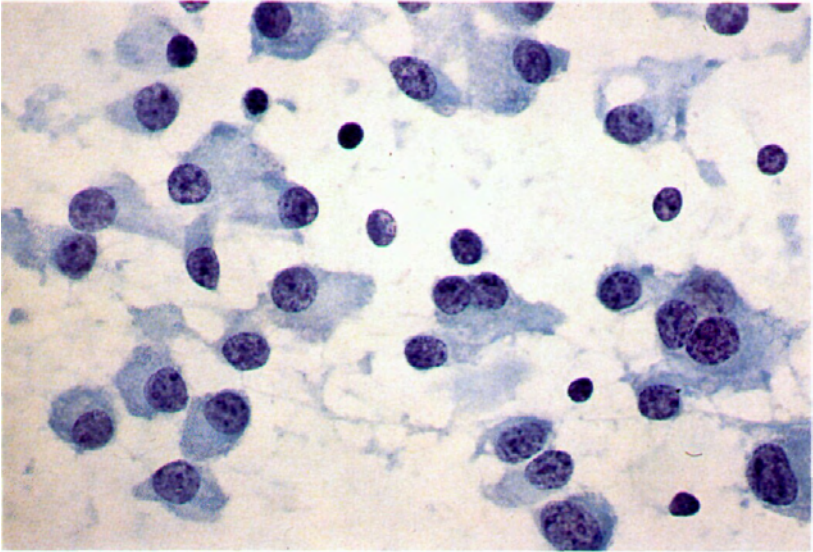
Недифференцированный рак
(Окраска по Папаниколау)

Наблюдаются разрозненные крупные клетки с большими по отношению к цитоплазме атипическими ядрами. Отмечается полиморфизм ядер и клеток. Фон содержит многочисленные нейтрофилы.



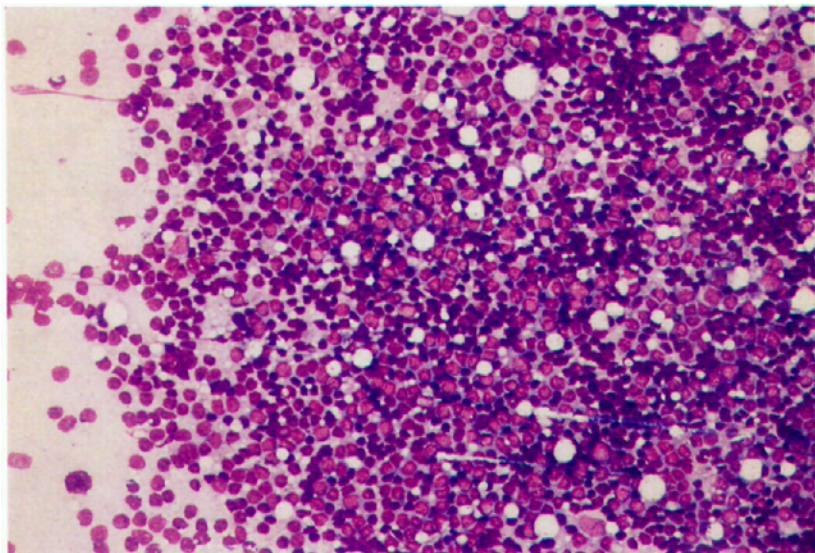
Недифференцированный рак
(Окраска по Мэй-Грюнвальд Гимза)

Наблюдаются крупные атипические клетки с неправильным расположением ядра и нейтрофильная инфильтрация.



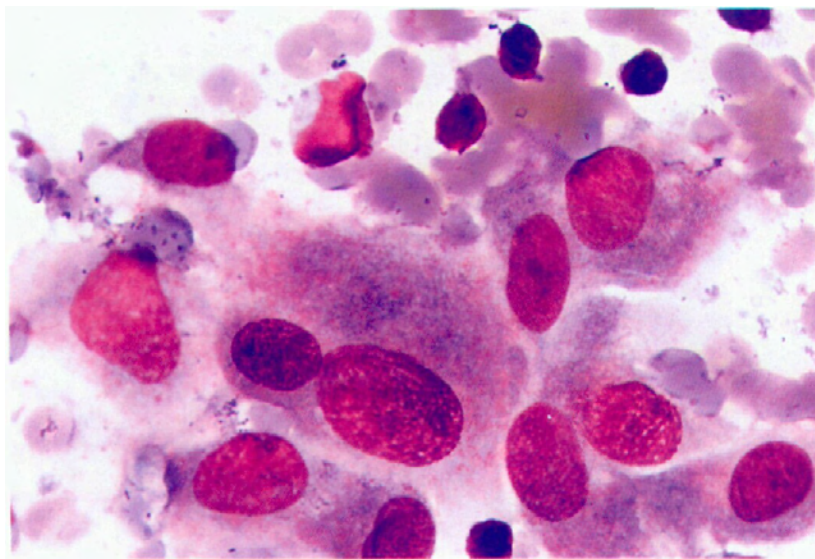
Медулярный рак
(Окраска по Папаниколау)

Наблюдаются разрозненные многоугольные опухолевые клетки с эксцентрично расположенным ядром.



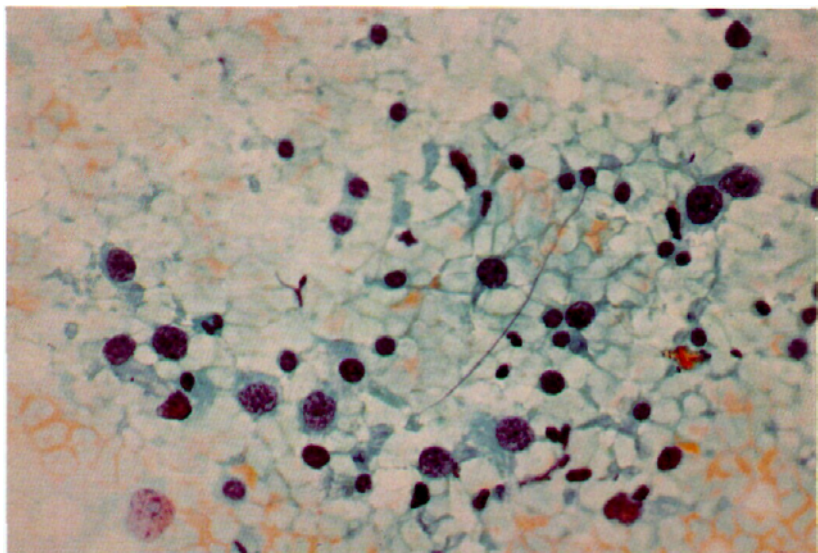
Хронический тиреоидит
(Окраска по Мэй-Грюнвальд Гимза)

При биопсии получен материал, содержащий большое количество лимфоцитов.



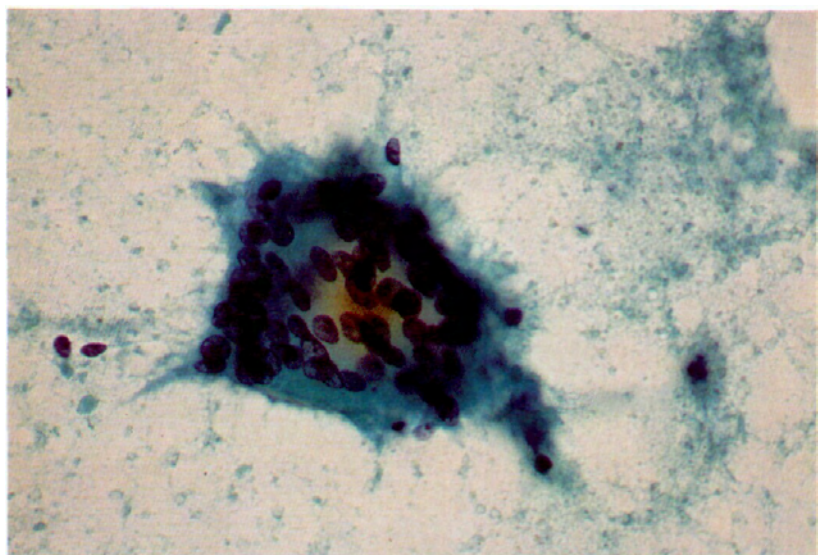
Хронический тиреоидит
(Окраска по Мэй-Грюнвальд Гимза)

Клетки Ашкенази (Гюртля), в цитоплазме которых содержатся оксифильные гранулы. Отмечается слабая атипия ядер. Чётко видны ядрышки.



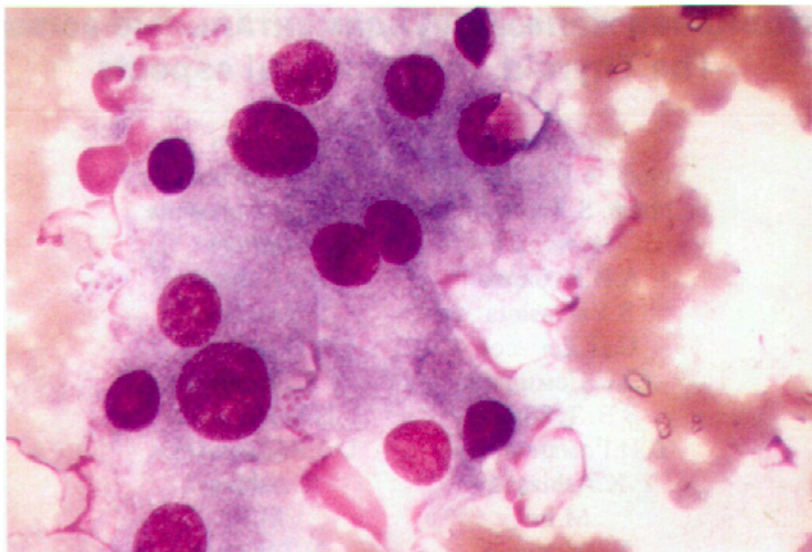
Злокачественная лимфома
(Окраска по Папаниколау)

Наблюдаются атипичские лимфоциты с зарубками на ядерной оболочке и грубым ядерным хроматином.



Подострый тиреоидит
(Окраска по Папаниколау)

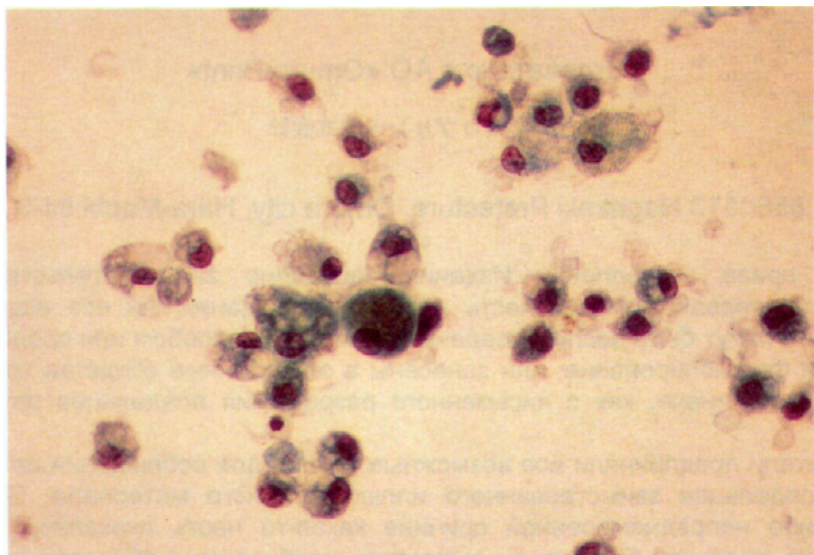
Гигантская многоядерная клетка. Часто они имеют вид гигантских клеток Ланганса. Фон содержит значительное количество гистиоцитов и лимфоцитов.



Базедова болезнь

(Окраска по Мэй-Грюнвальд Гимза)

Вокруг крупных скоплений фолликулярного эпителия наблюдается маргинальная вакуолизация. Также отмечается увеличение ядер.



Киста

(Окраска по Папаниколау)

Гистиоциты и макрофаги.

Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты

The Thyroid. Fundamental aspects

Редакторы

проф. А.И.Кубарко
проф. S.Yamashita

Авторы

А.И.Кубарко
S.Yamashita
С.Д.Денисов
Ю.Е.Демидчик
Б.В.Дубовик
Д.И.Романовский
K.Ashizava
M.Ito
N.Takamura

Editors

prof. A.J.Kubarko
prof. S.Yamashita

Authors

A.J.Kubarko
S.Yamashita
S.D.Denisov
Y.E.Demidchik
B.V.Dubovik
D.J.Romanovsky
K.Ashizava
M.Ito
N.Takamura

Издание осуществлено при финансовой поддержке Международной Ассоциации содействия в области медицины, созданной лицами, пострадавшими от атомной бомбардировки Нагасаки (NASHIM) и Министерства иностранных дел Японии (Отдел гуманитарной поддержки Новых Независимых Государств)

Отпечатано в АО «Omuro-Print»

オムロプリント株式会社

8560813 Nagasaki Prefecture, Omura city, Hara-Machi 84-3

Все права закреплены. Издание защищено законодательством об авторских правах. Никакая часть настоящего издания, ни все издание в целом, не могут быть воспроизведены каким-либо способом или средствами, включая фотокопирование, или занесены в электронные средства хранения информации иначе, как с письменного разрешения владельцев авторских прав.

Издатели предприняли все возможные усилия для соблюдения авторских прав владельцев заимствованного иллюстративного материала. Если по какой-либо непреднамеренной причине какая-то часть оказалась вне их внимания, издатели будут рады выполнить необходимые обязательства при первой возможности.