

**Механизм обратной связи. общая характеристика гормонов  
щитовидной железы**

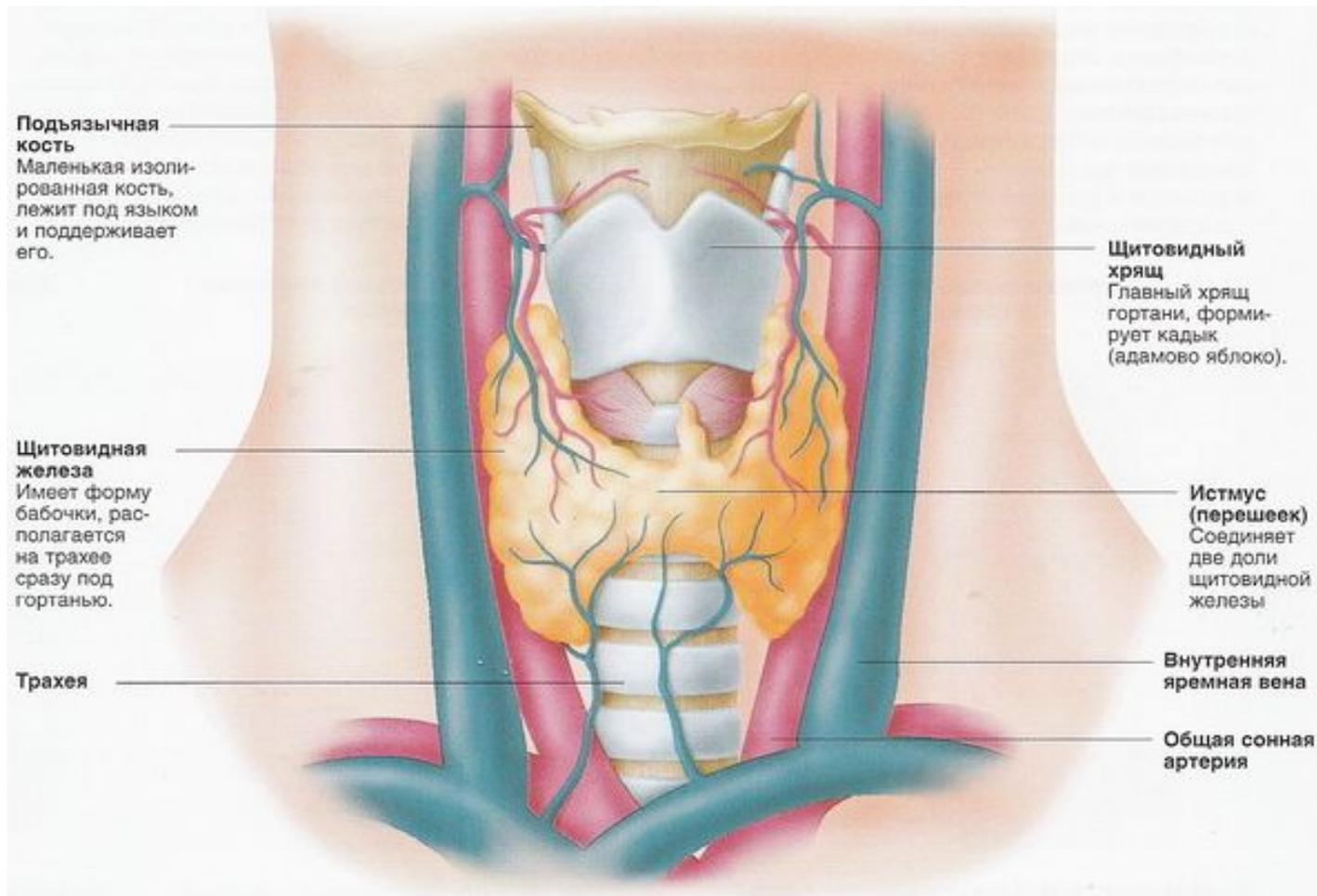
**Выполнила:Нартаева А  
ОМ-324**

# Анатомическое расположение щитовидной железы

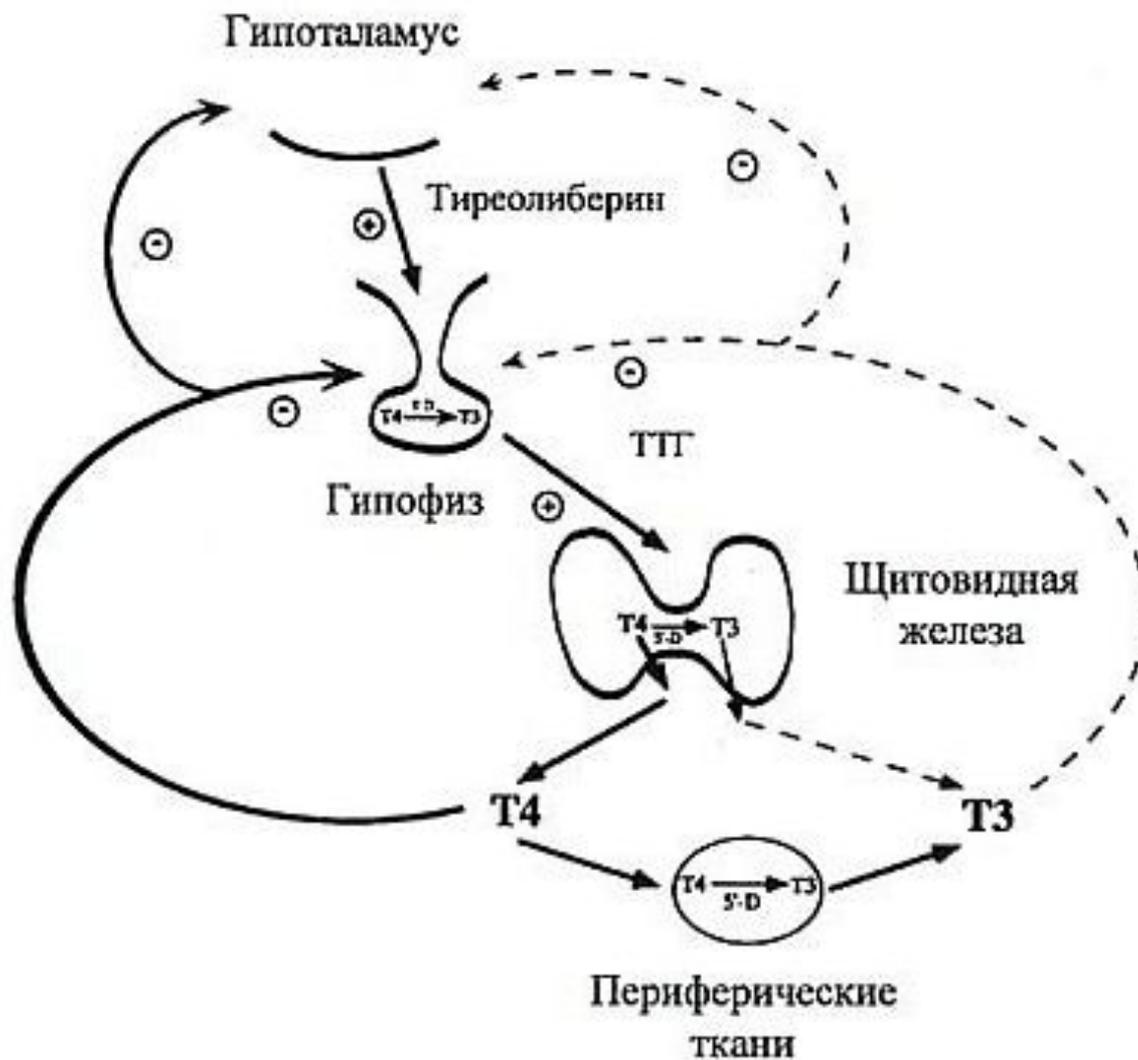
**Тиреоидные гормоны** – единственные известные биологически активные вещества, содержащие йод. Они несут 2 важные функции: в растущем организме необходимы для нормального развития, особенно ЦНС; а во взрослом – необходимы для регуляции метаболизма, действуя почти на все органы и ткани.

**Щитовидная железа** – источник 2х совершенно разных типов гормонов. **Первые**- это собственно *тиреоидные гормоны Т4* (3,5,3',5'-тетрайодтиронин, тироксин) и **Т3** (3,5,3'-трийодтиронин). **Второй**- *кальцитонин*, синтезируемый парафолликулярными клетками, или С-клетками.

# Анатомическое расположение щитовидной железы



# Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система



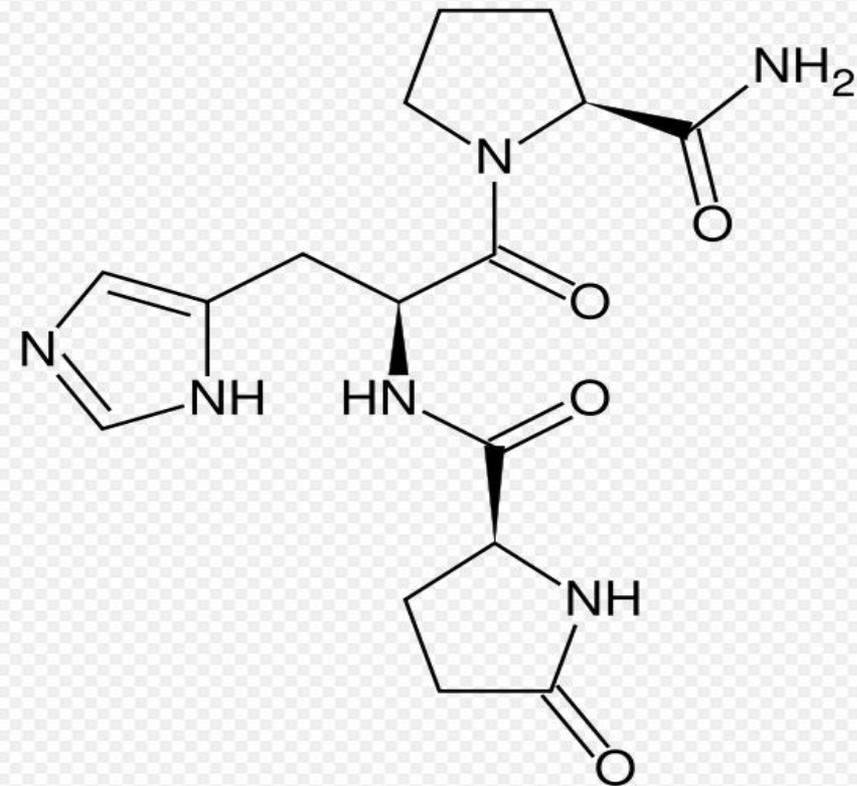
# Тиролиберин

Тиролиберин - трипептид.

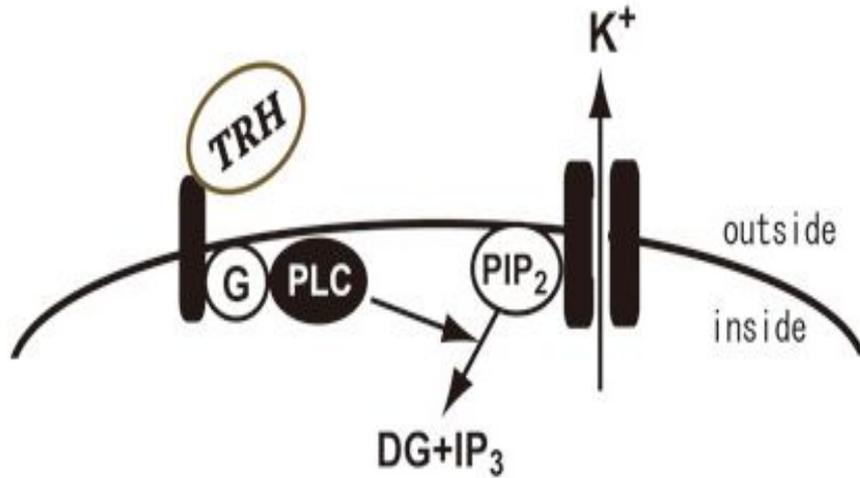
Синтезируется в гипоталамусе. Через воротную систему гипофиза достигает тиреотропных клеток щитовидной железы.

Тиролиберин синтезируется также в других областях ЦНС: в коре головного мозга, нейрогипофизе, шишковидном теле, спинном мозге. При этом тиреолиберин локализуется в нервных окончаниях. Поэтому можно предположить, что он служит медиатором или нейромодулятором.

*Есть данные об эффективности интратекального и в/в введения тиролиберина при депрессиях, не поддающихся обычному лечению.*



# Рецептор тиролиберина:



Рецептор тиролиберина относится к рецепторам, сопряженным с  $\beta$ -белками. При их активации стимулируется гидролиз ФИФ<sub>2</sub> и активируется протеинкиназа С. Конечным результатом стимуляции рецепторов является усиление синтеза и секреции ТТГ.

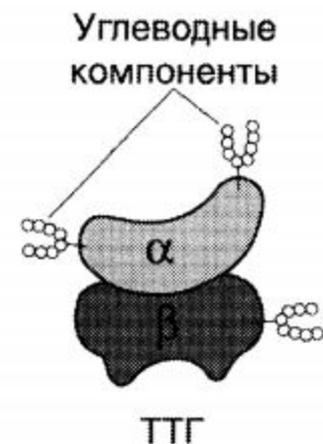
TRH - thyrotropin-releasing hormone

# Действие ТТГ (тиреотропного гормона)

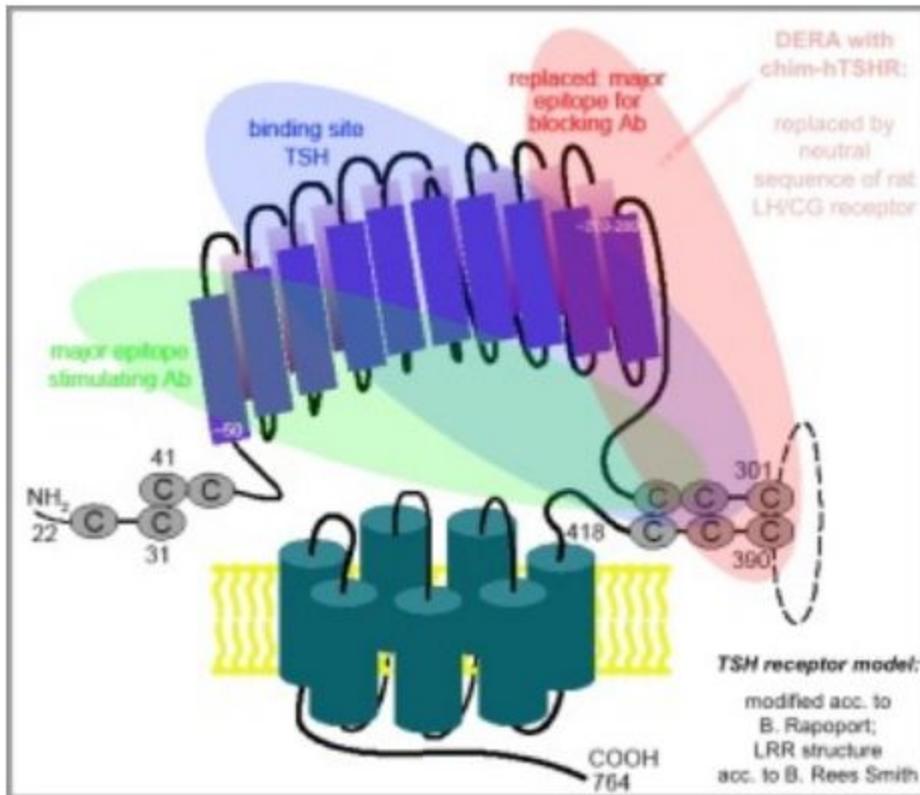
**ТТГ** – гликопротеин (также как ЛГ и ФСГ). Стимуляция секреции ТТГ происходит под действием тиреолиберина, ингибирующее действие под действием Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>. Пик секреции ТТГ отмечается в часы, предшествующие сну, с последующим снижением в течение ночи.

При связывании ТТГ с рецептором происходит активация АЦ и возрастает уровень внутриклеточного цАМФ.

Более высокие концентрации ТТГ активируют фосфолипазу С, в результате чего усиливается гидролиз ФИФ<sub>2</sub>, возрастат внутриклеточная концентрация Са и активируется протеинкиназа С.



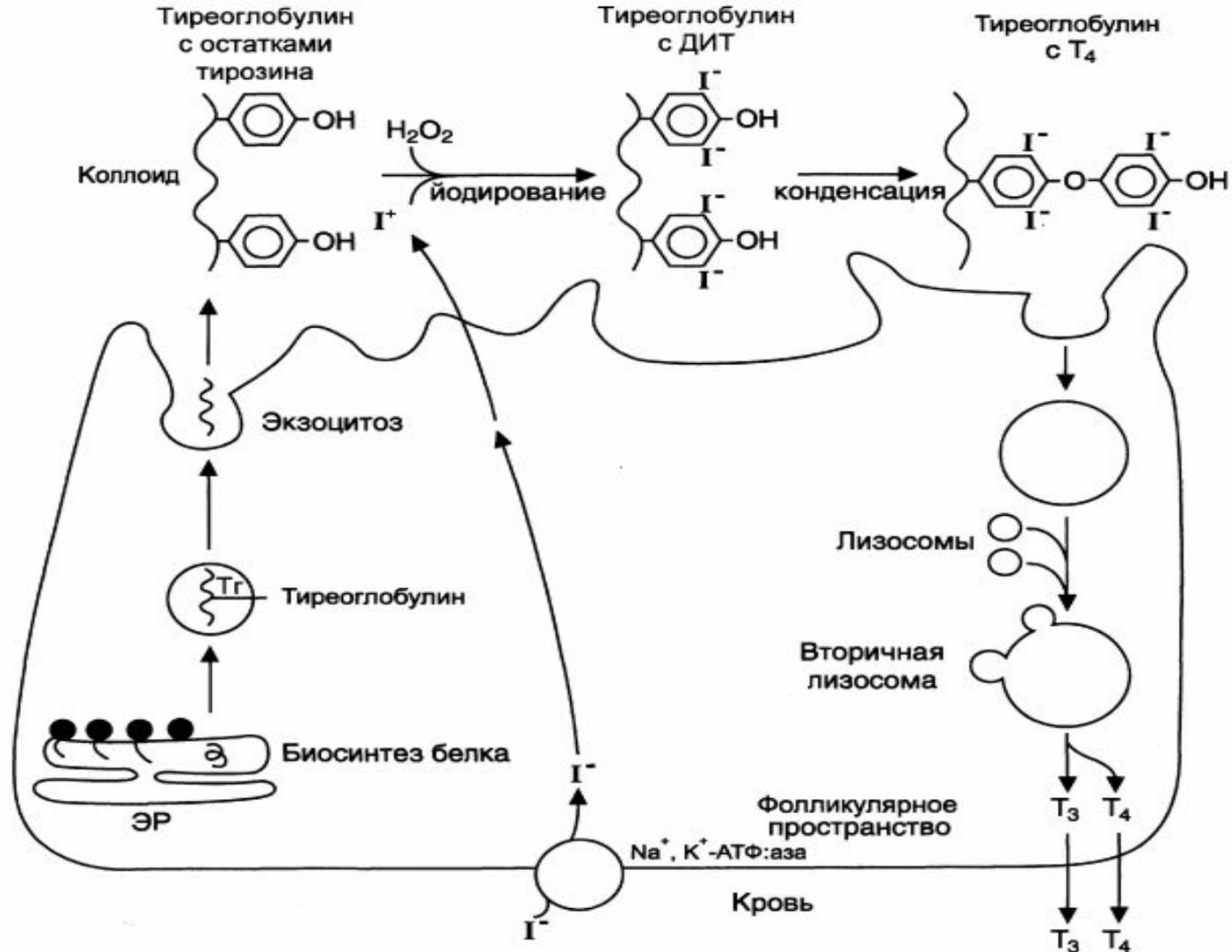
# Действие ТТГ (тиреотропного гормона)



*Рецептор ТТГ состоит из 2 доменов: гликопротеид и ганглиозид (гликолипид, содержащий сиаловую кислоту). Для проявления биологического действия необходимо, чтобы ТТГ связался с обоими доменами рецептора.*

**ТТГ оказывает на щитовидную железу 2 типа эффектов: одни проявляются в течении нескольких минут и включают стимуляцию всех стадий синтеза и секрецию йодтиронинов. Проявление других эффектов требует нескольких дней: стимуляция синтеза белков, фосфолипидов, нуклеиновых кислот, увеличение размеров и количества тиреоидных клеток.**

# Схема синтеза йодтиронинов:



# Потребление йода.

Для синтеза тиреоидных гормонов необходимо поступление достаточных количеств йода.

Если йода не хватает, синтез тиреоидных гормонов снижается. → В ответ возрастает секреция ТТГ, происходит гиперплазия щитовидной железы. → Вследствии чего происходит более активное извлечение йодида из крови в тироциты. → Что обеспечивает синтез достаточного количества тиреоидных гормонов (Т3 и Т4) при лёгком и умеренном дефицитах йода.

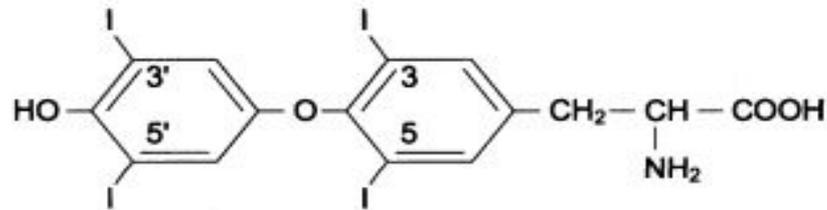
Однако при более тяжелом дефиците у взрослых развивается гипотериоз , у детей – критинизм.

Суточная потребность йода для детей: 40-120 мг.

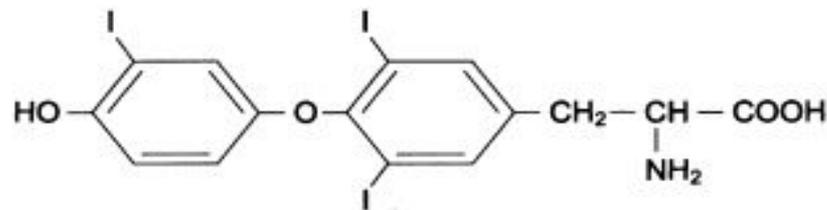
Для взрослых: 150 мг.

Для беременных и при лактации 200 мг.

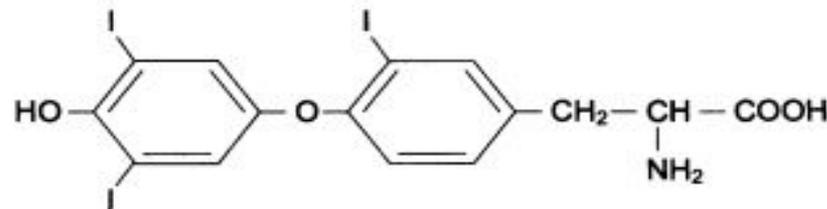
# Тиреоиновые гормоны – производные тирозина.



3, 5, 3', 5'-Тетрайодтиронин (Т<sub>4</sub>)



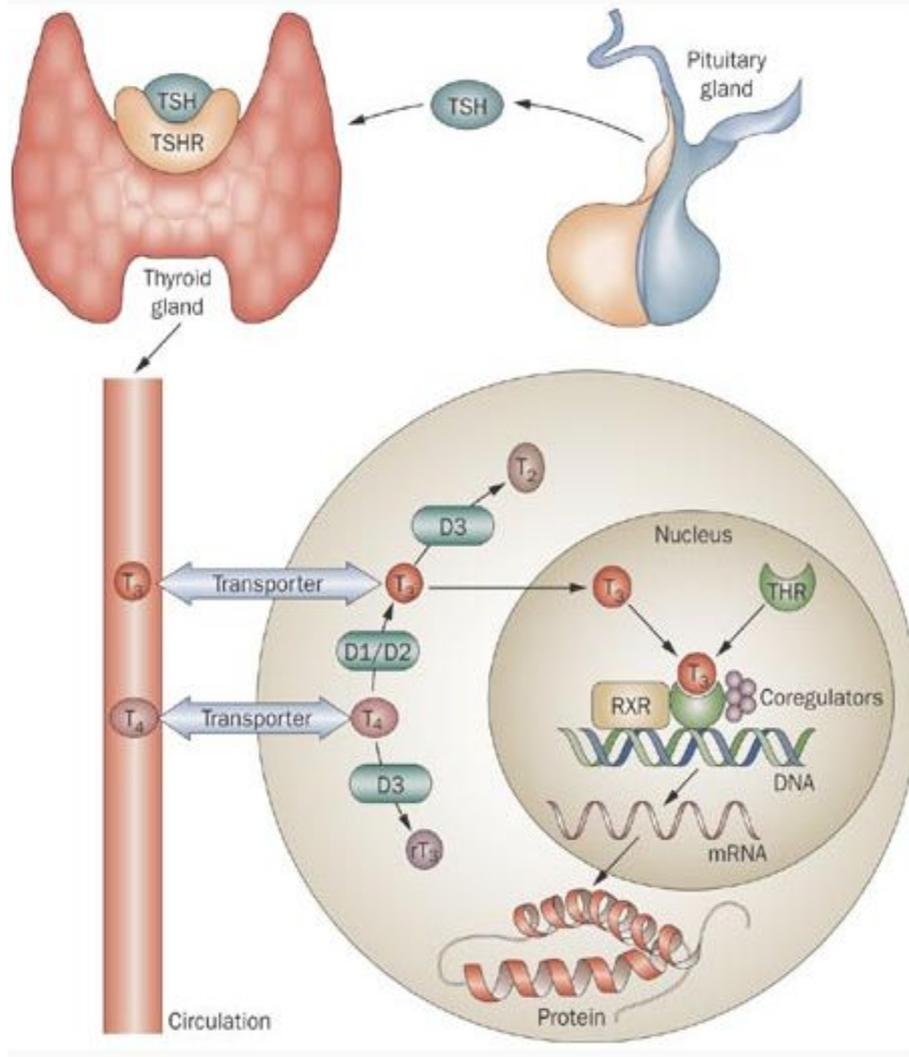
3, 5, 3'-Трийодтиронин (Т<sub>3</sub>)



3, 3', 5'-Трийодтиронин (реверсивный)

Т<sub>3</sub> имеет более высокое сродство к внутриклеточному рецептору, чем Т<sub>4</sub>. Т<sub>4</sub> считают прогормоном.

# Действие тиреоидных гормонов:



Рецепторы тиреоидного гормона локализируются в ядре и могут связывать специфические ДНК последовательности вне зависимости от присутствия тиреоидного гормона. В отсутствие гормона связывание рецепторов с их элементами отклика на ДНК приводит к репрессии соответствующих генов.

Эффект самого гормона, по-видимому, заключается в активации уже связанного рецептора с одновременным подавлением его репрессирующей функции.

# Действие тиреоидных гормонов на рост и развитие:

Тиреоидные гормоны играют очень важную роль в развитии головного мозга. Развитие нервной ткани сопровождается появлением функционально-активных рецепторов тиреоидных гормонов, **связанных с хроматином!** В период наиболее активного развития нервной системы (от рождения до полугода) отсутствие тиреоидных гормонов приводит к **необратимой умственной отсталости-кретинизму**. В основе которой лежат: нарушение миграции нервных клеток и образования нервных связей, а также снижение числа синапсов. Кроме того тиреоидные гормоны регулируют на генном уровне синтез белка миелина. Введение тиреоидных гормонов в первые 2 дня жизни позволяет предотвратить эти нарушения.

# Кретинизм:

*Кретинизм* обычно делят на *эндемический* и *спорадический*.

*Эндемический кретинизм* расположен в тех же районах, что и эндемический зоб . И его причина- тяжёлый дефецит йода. Иногда сопровождается зобом.

*Спорадический кретинизм* при аномалиях развития щитовидной железы или нарушениях синтеза тиреоидных гормонов.

# Действие тиреоидных гормонов на основной обмен:

Тиреоидные гормоны повышают потребление кислорода клетками почти во всех органах кроме клеток *ретикуло-эндотелиальной системы, мозга и гонад*.

Стимулируется липолиз (за счёт увеличения чувствительности жировой ткани к катехоламинам), вследствие чего повышается теплопродукция. А также ↑ уровень свободных жирных кислот в плазме.

Повышается чувствительность симпатической нервной системы к норадреналину.

Усиливается работа сердца (повышение потребления кислорода на 30-40%).

# Действие тиреоидных гормонов на ССС:

При тиреотоксикозе: тахикардия, увеличивается ударный объём, развивается гипертрофия миокарда, снижается ОПСС.

При гипотериозе: брадикардия, перикардальный выпот, возрастание ОПСС, увеличение сердечного АД.

*Тиреоидные гормоны непосредственно влияют на экспрессию генов в кардиомиоцитах. Т3 влияет на экспрессию генов тяжёлых цепей миозина, повышая синтез  $\alpha$ -цепей и снижая синтез  $\beta$ -цепей. А также Т3 активизирует транскрипцию гена, кодирующего Са-АТФазу СРма, которая играет важную роль в сокращении и расслаблении сердечной мышцы.*

# Гипотиреоз.

## Причины:

- дефицит йода,
- хрон.лимфоцитарный тиреоидит (тиреоидит Хасимото):

В крови циркулируют аутоантитела к йодидпероксидазе и, реже, к тиреоглобулину, также могут вырабатываться тиреоблокирующие антитела к рецептору ТТГ.

*При гипотиреозе снижается как всасание глюкозы в кишечнике, так и секреция инсулина. Захват глюкозы периферическими тканями также снижается, хотя потребление глюкозы головным мозгом не изменяется.*

*Потребность в инсулине снижается.*

# Гипотиреоз.

## Выделяют:

- **Первичный гипотиреоз**- щитовидная железа не способна вырабатывать достаточно гормонов. Самый распространённый.
- **Вторичный гипотиреоз**- недостаточная выработка ТТГ при поражении гипофиза или гипоталамуса. Встречается редко.
- **Врождённый гипотиреоз**, ведущий к кретинизму.

# Гипотиреоз.

## Выделяют:

- **Гипотиреоз без зоба** возникает в результате дегенерации и атрофии щитовидной железы. То же состояние наблюдается при хирургическом удалении ЩЗ или разрушении ее радиоактивным йодом. Гипотериоз без зоба может возникнуть через много лет после лечения диффузного токсического зоба антитиреоидными средствами.
- **Гипотиреоз с зобом** наблюдается при хрон.лимфоцитарном тиреоидите или при существенном нарушении синтеза тиреоидных гормонов.

# Гипотиреоз. Клинические признаки:

- Лицо невыразительное, одутловатое и бледное.
- Кожа холодная и сухая.
- Волосы редкие, грубые и ломкие, шелушение кожи волосистой части головы.
- Голос низкий, хриплый, реч замедленна.
- Нарушен слух.
- Плохой аппетит.

# Лечение гипотиреоза.

**Препараты тиреоидных гормонов.**

**Основной-ЛЕВОТИРОКСИН.**

При его назначении следует контролировать уровень ТТГ (не чаще, чем 1 раз в 4-6 недель).

*Скрытый гипотериоз- состояние, при котором какие-либо признаки гипотиреоза отсутствуют, уровни Т3 и Т4 в норме, однако повышен уровень ТТГ. Повышается риск атеросклероза аорты и инфаркта миокарда.*

**Заместительная терапия левотироксином.**

# Тиреотоксикоз.

**Тиреотоксикоз**- синдром, вызванный повышением уровня свободных тиреоидных гормонов в крови.

Гиперфункция щитовидной железы- не единственная причина тиреотоксикоза. При гиперфункции щитовидной железы поглощение радиоактивного йода ( $I_{123}$  и  $I_{131}$ ) повышается.

При *скрытом тиреотаксикозе* симптомы почти отсутствуют, но в сыворотке снижен уровень ТТГ при нормальных уровнях Т3 и Т4.

# Тиреотоксикоз.

**Тиреотоксикоз** сопровождается инсулинорезистентностью (*из-за нарушений на пострецепторном уровне в печени и периферических тканях*). Что проявляется истощением запасов гликогена и усилением гликонеогенеза. Увеличивается всасывание глюкозы в кишечнике. В результате развивается компенсаторная гиперинсулинемия для поддержания уровня глюкозы в плазме. *На этом фоне может проявиться ранее не диагностированный сахарный диабет, а у лиц, получающих инсулин, потребность в препарате может возрасти.*

# Тиреотоксикоз.

Диффузный токсический зоб – самая частая причина тиреотоксикоза с высоким поглощением щитовидной железой радиоактивного йода (60-90% случаев). **В крови появляются тиреотоксические аутоантитела класса IgG,** которые связываются с рецепторами ТТГ и активируют их.

# Тиреотоксикоз.

У больных наблюдается: тиреотоксический зоб (одиночный узел или множественные узлы) с гаплотипами HLA-B8, HLA-DR3; экзофтальм (*обусловленный аутоиммунным воспалением и инфильтрацией лимфоцитами ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц*) – проявляется примерно у половины больных, на УЗИ и КТ выявляется практически у всех больных; повышенная теплопродукция, психомоторное возбуждение, кожа гиперемирована, влажная, теплая, мышечная сила снижена. Наблюдается повышение аппетита, ведущее к истощению.

# Лечение тиреотоксикоза:

- Антитериоидные ср-ва, непосредственно нарушающие синтез тиреоидных гормонов.
- Ионные ингибиторы, блокирующие котранспорт Na и I.
- Йодид, в высоких концентрациях, подавляющий секрецию тиреоидных гормонов и их синтез.
- I<sup>131</sup>, повреждающий железу за счёт ионизирующего излучения.

*Также используются препараты, не действующие непосредственно на железу. Препараты, нарушающие превращение T<sub>4</sub> в T<sub>3</sub> в периферических тканях; β-адреноблокаторы и антагонисты Ca.*

## Антитиреоидные ср-ва :

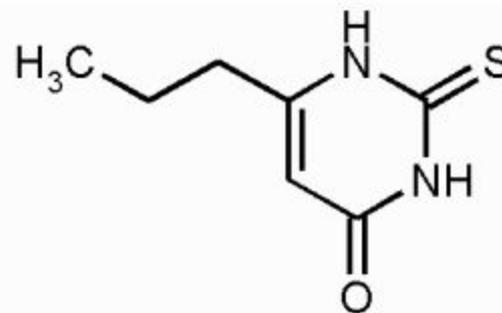
По хим. Структуре – тионамиды.

Основной препарат *пропилтиоурацил*.

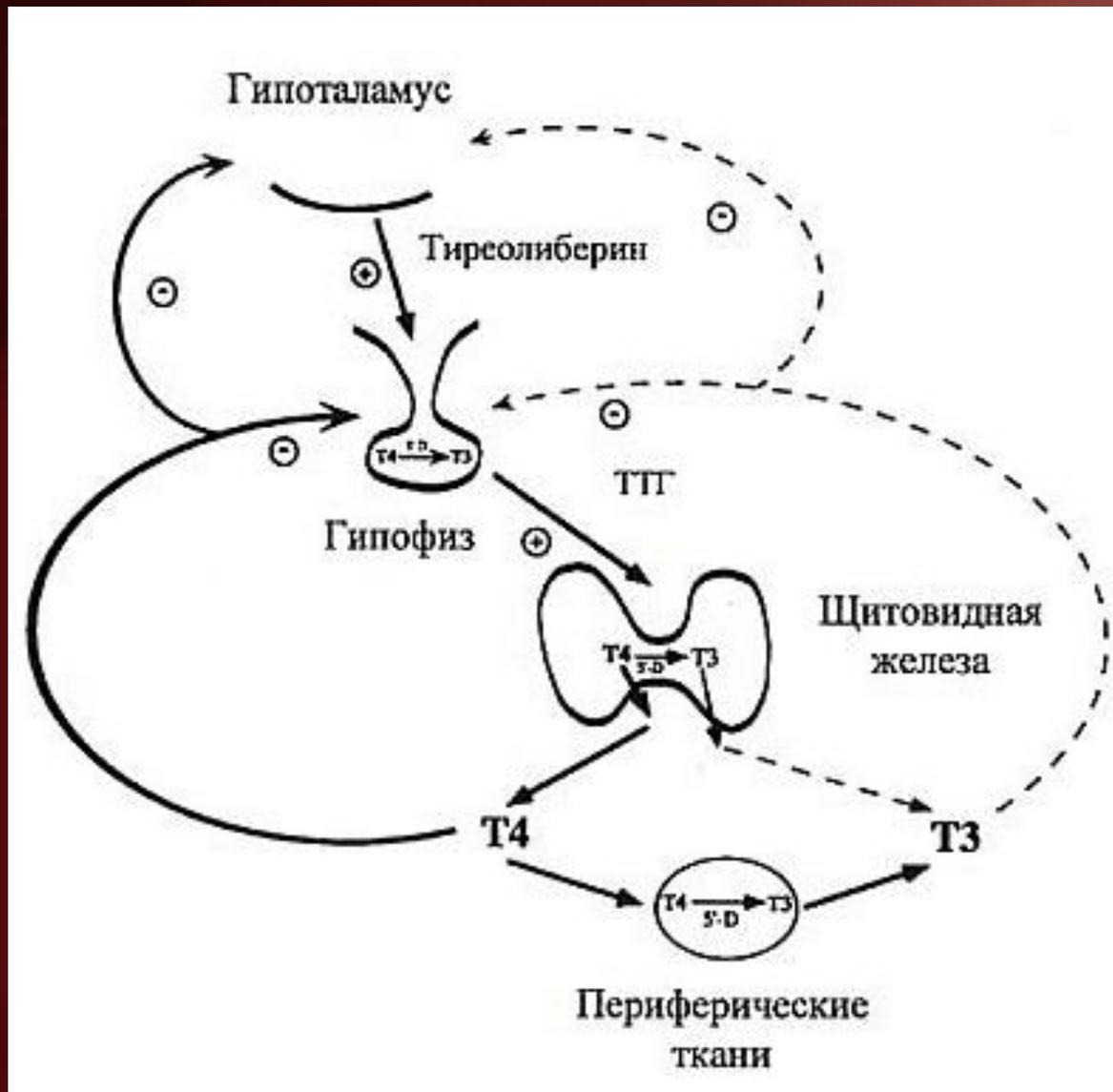
Нарушает синтез тиреоидных гормонов, блокируя йодирование тирозиновых

остатков тиреоглобулина. Кроме того, препятствуют конденсации йодтирозинов с образованием йодтиронинов.

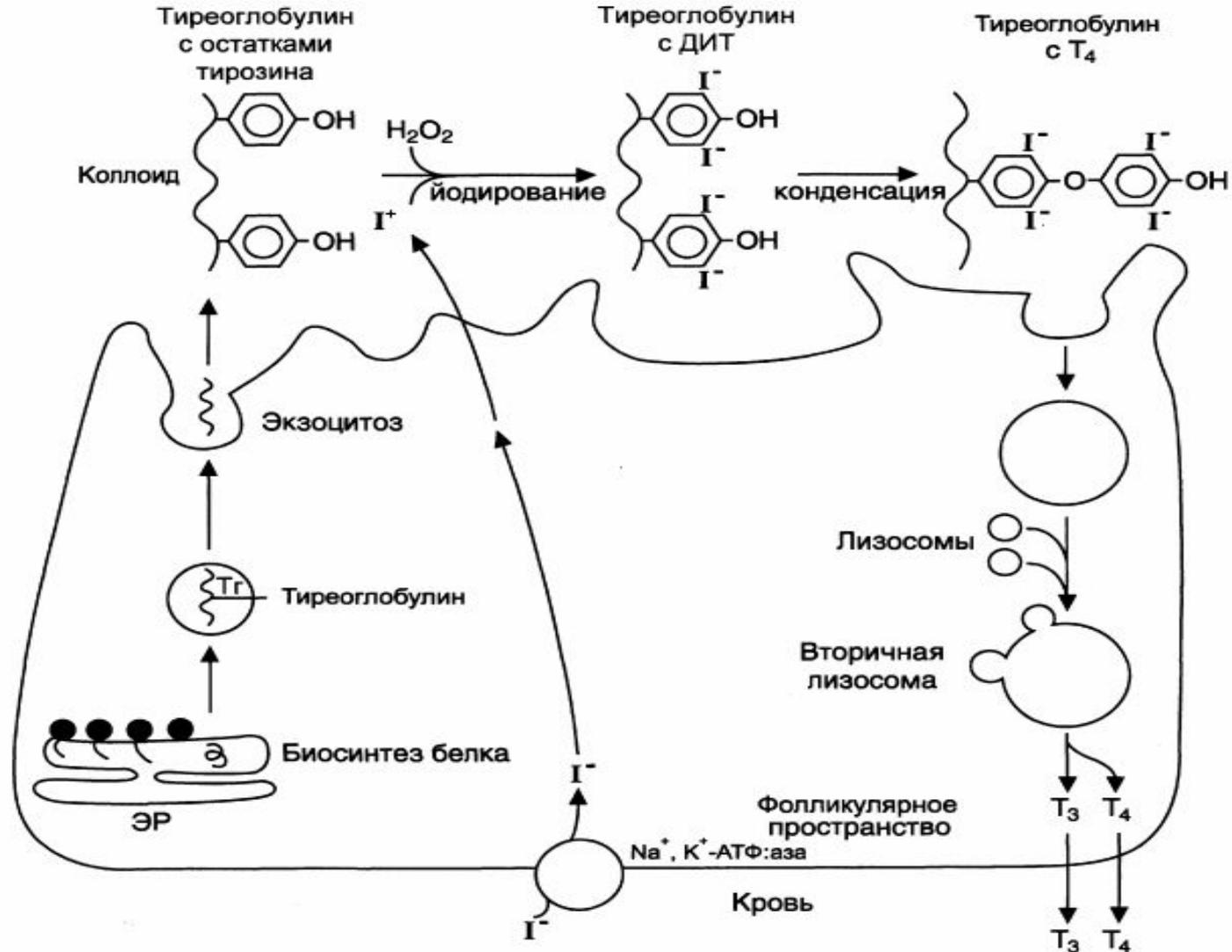
*Предполагается, что антитиреоидные ср-ва ингибируют йодидпероксидазу, препятствуя окислению йодида и йодтирозина до активных форм.*



# Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система



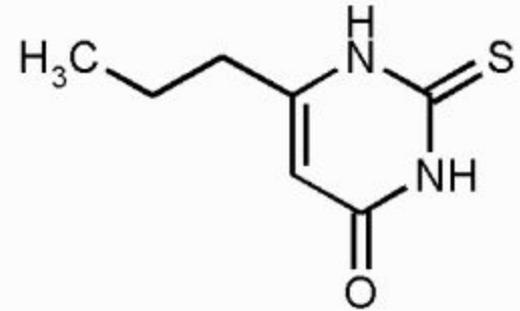
# Схема синтеза йодтиронинов:



# Антитиреоидные ср-ва :

Подавление синтеза тиреоидных гормонов приводит к тому, что запасы йодированного тиреоглобулина по мере его расщепления истощаются. Только после этого концентрация тиреоидных гормонов в крови снижается и действие антитиреоидных ср-в проявляется клинически.

*пропилтиоурацил*



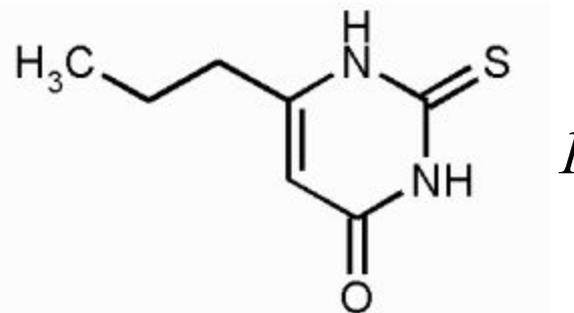
*При лечении токсического зоба АС концентрация тиреостимулирующих АТ в плазме часто уменьшается, возможно потому что АС обладают иммуносупрессивным действием.*

## Побочные эффекты:

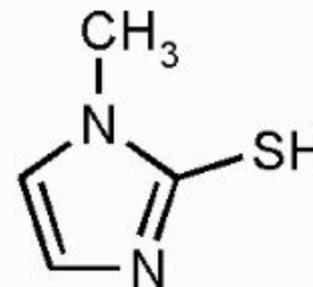
Побочные эффекты проявляются очень редко.

Наиболее тяжёлая реакция – *агранулоцитоз* (уменьшение числа лейко мкл) или числа гранулоцитов (менее 750 в 1 мкл крови).

*пропилтиоурацил*



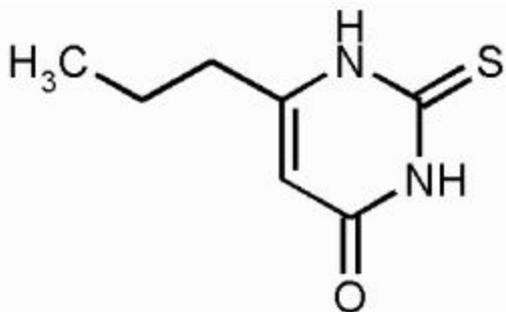
*тиамазол*



# Применение:

При тиреотоксикозе применяют следующим образом:

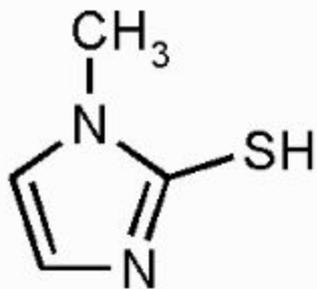
## *пропилтиоурацил*



В качестве основного метода лечения, при диффузном токсическом зобе;

В сочетании с радиоактивным I131 для ускорения выздоровления в ожидании эффекта от облучения;

## *тиамазол*



- При подготовке к операции.

*Устранение тиреотоксикоза обычно сопровождается уменьшением размеров зоба. Если же зоб увеличивается, возможно возник гипотериоз, вызванный передозировкой антитиреоидного средства.*

## **Ионные ингибиторы:**

*Ионные ингибиторы* – неорганические ионы, нарушающие поглощение йодида ЩЖ. Одновалентные гидратированные анионы, напоминающие йодид по радиусу. Самый известный - *тиоцианат* (не накапливается в ЩЖ). Подавляет включение йода в тиреоглобулин.

*Тиоцианат* образуется при гидролизе некоторых растительных гликозидов. Употребление ряда продуктов (капусты) и курение повышают содержание изоцианата в крови и в моче (так же действует нитропруссид). Курение может усугубить скрытый гипотериоз и офтальмопатию Грейвса.

*Литий* подавляет секрецию Т3 и Т4.

# Йодид:

Йодид был единственным ср-ом для лечения тиреотоксикоза до появления антитиреоидных препаратов. **Его эффект проявляется очень быстро, что важно при тяжёлом тиреотоксикозе.**

Йодид в высоких концентрациях влияет практически на все этапы метаболизма йода в ЩЖ.

Во-первых, йодид подавляет собственное поглощение ЩЖ.

Во-вторых, йодид подавляет синтез йодтирозинов и йодтиронинов – *Феномен Вольфа-Чайкова* (он длится около 2х суток, после чего исчезает, за счет снижения экспрессии гена, кодирующего переносчик Na-I).

Если лечение продолжать длительно, то выраженность тиреотоксикоза становится такой же или ещё большей.

Применяют в предоперационном периоде.

## Радиоактивный йод:

Наиболее широко применяется изотоп  $I^{131}$  для лечения метастазов. За 56 суток изотоп распадается на 99%. При распаде испускает  $\gamma$ -излучение и  $\beta$ -излучение.

Как и обычный йод быстро поглощается ЩЖ, включается в тиреоглобулин и постепенно высвобождается в составе тиреоидных гормонов.  $\beta$ -частицы при этом повреждают исключительно клетки паренхимы ЩЖ, но  $\gamma$ -частицы проникают через ткани. Действие зависит от дозы (рассчитывается по размеру ЩЖ, скоростью поглощения радиоакт. йода).

Применяется при сцинтиграфии. Помогает отдефференцировать диффузный рак и многоузловой токсический зоб.

ПП: беременность.

## Оценка функции ЩЖ:

- Определяют концентрацию свободных Т3 и Т4 в сыворотке крови с помощью РИА, ИФА и иммунохемилюминесцентного анализа.
- Определяют концентрацию свободного ТТГ в сыворотке крови теми же методами. Поскольку секреция ТТГ очень чувствительна к уровню свободных тиреоидных гормонов.

# Список источников

- **Нормальная физиология человека.** Ткаченко Б.И. 2-е изд. - М.: Медицина, 2006. - 928 с
- **Нормальная Физиология человека.** Покровский И.4е издание 2010
- <http://www.curemed.ru/endocrinology>
- <http://www.medportal.ru/fiziology>