ОСНОВЫ БИОХИМИИ • ЛЕКЦИЯ 14

Тиреоидные гормоны. Биохимические основы гипофункции и гиперфункции щитовидной железы.

Лектор: к.х.н., ассоциированный профессор Литвиненко Ю.А.

Цель и задачи лекции

Цель

Объяснить биохимию тиреоидных гормонов и научиться связывать нарушения их синтеза и регуляции с лабораторными показателями.

01 Различать T_3, T_4 и кальцитонин

02 Описывать синтез и транспорт тиреоидных гормонов

03 Объяснять отрицательную обратную связь

04 Сопоставлять гипо- и гипертиреоз

05 Интерпретировать типичные изменения ТТГ и свободного T_4

Почему эта тема важна?

Одна гормональная система — множество биохимических эффектов

Энергетический обмен

Основной обмен, потребление O_2, теплопродукция

Сердечно-сосудистая система

Частота сердечных сокращений и чувствительность к катехоламинам

Рост и развитие

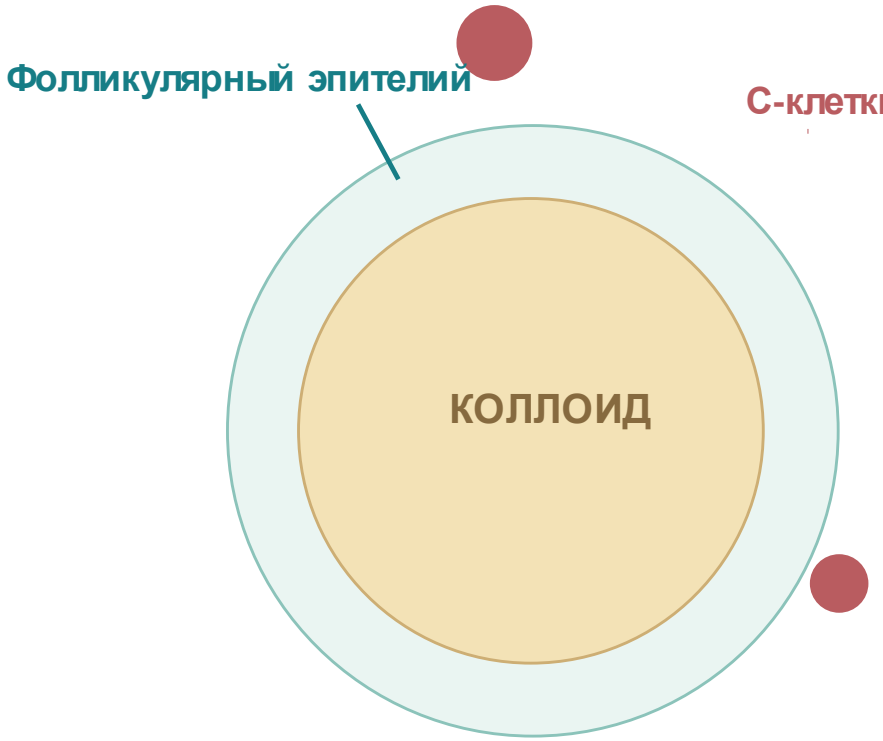
Дифференцировка тканей, созревание нервной системы

Нервная система

Возбудимость, когнитивные функции и эмоциональные реакции

Вопрос аудитории: почему дефицит тиреоидных гормонов вызывает зябкость и утомляемость?

Щитовидная железа: клеточная организация



Фолликулярные клетки

Синтезируют тиреоглобулин и обеспечивают образование T_4 и T_3.

Парафолликулярные С-клетки

Вырабатывают кальцитонин — пептидный гормон, участвующий в регуляции обмена кальция.

Тиреоидные гормоны: молекулярные различия

4 атома йода

T_4 · тироксин

Преобладающий секретируемый продукт; источник образования T_3 в тканях.

3 атома йода

T_3 · трийодтиронин

Более активный лиганд ядерных тиреоидных рецепторов.

$T_4 \rightarrow T_3$: дейодирование во внещитовидных тканях

Йод и тирозин — исходные компоненты синтеза

Йодид (I^-)

Поступает из крови в тиреоцит с участием Na^+/I^--симпортера (NIS)

Тиреоглобулин

Белковая матрица с тирозильными остатками в коллоиде

Тиреопероксидаза (ТРО)

Обеспечивает окисление и органификацию йода, а также реакцию сочетания

Синтез происходит на границе апикальной мембраны тиреоцита и коллоида.

Биосинтез T_3 и T_4: пять последовательных этапов

01	**Захват I^-**	NIS
02	**Перенос в коллоид**	Апикальный транспорт
03	**Йодирование Tg**	MIT и DIT
04	**Реакция сочетания**	DIT + DIT → T_4; MIT + DIT → T_3
05	**Высвобождение**	Эндоцитоз и протеолиз Tg

Реакции сочетания йодтирозинов

ТИРЕОГЛОБУЛИН

MIT + DIT → T_3

DIT + DIT → T_4

MIT — монойодтирозин
DIT — дийодтирозин

Йодтиронины остаются в составе тиреоглобулина до его протеолиза.

Транспорт и превращения в периферических тканях

Кровь

Большая часть T_4 и T_3 связана с транспортными белками (TBG, транстиретин, альбумин).

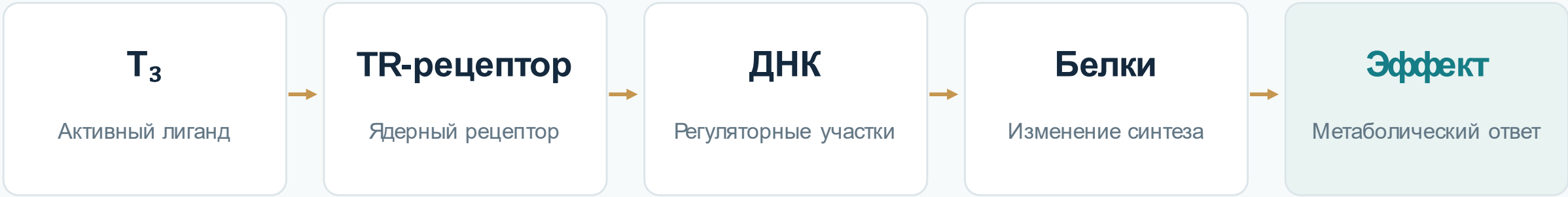
Свободная фракция

Небольшая несвязанная доля доступна для обмена с тканями и учитывается в диагностике.

Дейодиназы

D1/D2 образуют активный T_3; D3 участвует в инактивации тиреоидных гормонов.

Механизм действия: от гормона к экспрессии генов



Главный путь действия T_3 — изменение транскрипции генов и клеточного метаболизма.

Помимо геномных механизмов, описаны и более быстрые негеномные эффекты.

РАЗДЕЛ II

Регуляция секреции

Гипоталамус → гипофиз → щитовидная железа: принцип отрицательной обратной связи.

Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось

Гипоталамус	ТРГ / тиреолиберин
↓	
Передняя доля гипофиза	ТТГ / тиреотропин
↓	
Щитовидная железа	T_4 и T_3
↓	
Периферические ткани	Биологические эффекты

ОТРИЦАТЕЛЬНАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ

Отрицательная обратная связь: что меняется?

При снижении свободного T_4

Снижается торможение гипофиза и гипоталамуса → при сохранной регуляции повышается ТТГ.

При повышении свободного T_4

Тиреоидные гормоны подавляют выделение ТТГ → концентрация ТТГ обычно снижается.

Важно: при заболеваниях гипофиза эта закономерность может нарушаться.

Роль ТТГ в синтезе тиреоидных гормонов

- Стимулирует захват йодида и синтез тиреоглобулина.
- Активирует процессы йодирования, сочетания и секреции T_3/T_4.
- Поддерживает функциональную активность и рост тиреоцитов.

ТТГ — гормон аденогипофиза, а не щитовидной железы.

РАЗДЕЛ III

Нарушения функции

Гипотиреоз и тиреотоксикоз: биохимическая основа симптомов и лабораторных изменений.

Два противоположных состояния

ГИПОТИРЕОЗ

Недостаточное действие тиреоидных гормонов.

Снижение метаболической активности и теплопродукции.

ТИРЕОТОКСИКОЗ

Избыточное действие тиреоидных гормонов.

Ускорение обменных процессов и повышение чувствительности тканей к катехоламинам.

Тиреотоксикоз — синдром; гипертиреоз — его вариант при повышенном синтезе гормонов.

Гипотиреоз: где возникает нарушение?

Первичный

Щитовидная железа

Часто ТТГ ↑, свободный T_4 ↓

Центральный

Гипофиз / гипоталамус

Свободный T_4 ↓, ТТГ неадекватно низкий или нормальный

Периферическая резистентность

Ткани-мишени

Редкая группа состояний; профиль зависит от механизма

Основные причины гипотиреоза

Аутоиммунный тиреоидит

Частая причина первичного гипотиреоза в регионах с достаточным йодом.

Недостаток йода

Может ограничивать синтез T_4 и T_3.

После лечения щитовидной железы

Послеоперационное состояние или радиойодтерапия.

Центральные нарушения

Патология гипоталамо-гипофизарной системы.

Почему при гипотиреозе появляются симптомы?

Метаболизм ↓

Зябкость, утомляемость, увеличение массы тела

Сердечно-сосудистая активность ↓

Брадикардия, снижение переносимости нагрузки

Нервная система

Сонливость, замедление мышления

Кожа и ЖКТ

Сухость кожи, запоры, отечность

Тиреотоксикоз: механизм и причины

Повышенный синтез гормонов

Болезнь Грейвса, токсический узловой зоб, автономно функционирующие узлы.

Высвобождение готовых гормонов

Некоторые формы тиреоидита; при них синтез гормонов не обязательно повышен.

Это различие определяет диагностический и лечебный подход.

Клинические проявления тиреотоксикоза

Теплопродукция ↑

Жар, потливость, непереносимость тепла

Сердце и мышцы

Тахикардия, тремор, мышечная слабость

Энергетический обмен

Снижение массы тела при сохранном или повышенном аппетите

Нервная система

Тревожность, раздражительность, бессонница

Гипотиреоз и тиреотоксикоз: сравнение

Признак	Гипотиреоз	Тиреотоксикоз
Основной обмен	Снижен	Повышен
Терморегуляция	Зябкость	Чувство жара
ЧСС	Чаще снижена	Чаще повышена
Масса тела	Часто увеличивается	Часто уменьшается
Неврологические симптомы	Сонливость	Тремор, тревожность

Клиническая картина вариабельна: диагноз подтверждают лабораторными исследованиями.

РАЗДЕЛ IV

Лабораторная диагностика

Сначала оцениваем ТТГ и свободный T_4 — затем сопоставляем результаты с клинической картиной.

ТТГ и свободный T_4: базовая логика интерпретации

ТТГ ↑ + св. T_4 ↓	Первичный явный гипотиреоз
ТТГ ↓ + св. T_4 ↑	Частый профиль явного тиреотоксикоза
ТТГ ↓ / норм. + св. T_4 ↓	Подозрение на центральный гипотиреоз
ТТГ ↑ + св. T_4 норм.	Возможен субклинический гипотиреоз

Референсные интервалы зависят от лаборатории, возраста и клинической ситуации.

Свободный T_3, антитела и дополнительные тесты

Свободный T_3

Полезен при подозрении на T_3-тиреотоксикоз.

АТ к рецептору ТТГ (TRAb)

Помогают подтвердить болезнь Грейвса.

АТ к ТПО

Могут указывать на аутоиммунный процесс.

УЗИ / сцинтиграфия

Используются по показаниям, а не вместо гормонального анализа.

Интерактивный клинический разбор

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент отмечает зябкость, сонливость и сухость кожи. ТТГ повышен, свободный T_4 снижен.

Какая форма нарушения наиболее вероятна? Как объяснить повышение ТТГ?

Ответ: первичный явный гипотиреоз; ТТГ повышается в ответ на снижение тиреоидных гормонов.

Подходы к лечению: биохимическая логика

Гипотиреоз

Заместительная терапия левотироксином (T_4) по назначению врача; подбор дозы и контроль показателей индивидуальны.

Тиреотоксикоз

Терапия зависит от причины: тиреостатики при повышенном синтезе, симптоматическая помощь и другие методы по показаниям.

Самостоятельное назначение или изменение доз гормонов недопустимо.

Неотложные состояния: что необходимо знать

Микседематозная кома

Тяжелая декомпенсация гипотиреоза с нарушением сознания, гипотермией и системной дисфункцией. Требует экстренной госпитализации.

Тиреотоксический криз

Жизнеугрожающее обострение тиреотоксикоза с выраженной системной реакцией. Требует немедленной интенсивной помощи.

На лекции акцент — распознавание состояний; экстренная терапия проводится специалистами.

Проверим понимание: три ключевых вопроса

1. Почему в норме повышение свободного T_4 приводит к снижению ТТГ?

2. Какие биохимические этапы синтеза T_3/T_4 зависят от йода и ТРО?

3. Какой лабораторный профиль типичен для первичного гипотиреоза?

Главное, что нужно запомнить

- T_3 и T_4 синтезируются в тиреоцитах из йода и тирозильных остатков тиреоглобулина.
- T_3 реализует основные геномные эффекты через тиреоидные рецепторы.
- Гипоталамус, гипофиз и щитовидная железа образуют систему отрицательной обратной связи.
- Интерпретация ТТГ и свободного T_4 — основа первичной лабораторной оценки функции железы.

Биохимический механизм → гормональный профиль → клиническое проявление.