## Биосинтез гормонов щитовидной железы.

### Гормоны щитовидной железы.

Структурной единицей щитовидной железы является фолликул, группа которых окружена соединительнотканными перегородками. Фолликул густо оплетён кровеносными сосудами и интенсивно кровоснабжается. Стенку фолликула составляет один слой тироцитов, обращённых апикальными концами в полость фолликула, заполненную коллоидом. В стенках фолликула кроме тироцитов встречаются C-клетки, или парафолликулярные клетки, вырабатывающие кальцитонин, гормон, отвечающий за обмен кальция в организме. Щитовидная железа получает иннервацию от симпатической и парасимпатической системы.

Щитовидная железа вырабатывает два гормона: 3,5,3'-трийодтиронин (Т3) и 3,5,3',5'-тетрайодтиронин (T4, тироксин). Гормоны щитовидной железы обладают специфической чертой. Для их биологической активности требуется микроэлемент йод, который в малых количествах присутствует в пище и воде. Превращение минерального йода в форму, способную включаться в состав органических веществ осуществляется с помощью сложного механизма и может идти лишь в одном органе человеческого организма - щитовидной железе. Способность концентрировать в тканях йод не уникальна для щитовидной железы. Ряд других тканей в организме способен накапливать йод. Это слюнные железы и некоторые железы желудка, где концентрация йодида может превышать его концентрацию в сыворотке крови в 20 - 60 раз, плацента, молочная железа, где отношение содержания йодида в ткани к его содержанию в сыворотке достигает 10.

### Концентрация йодида.

Йод поступает в организм с пищей и водой в количестве 150-300 мкг/сут и всасывается в виде йодидов, однако есть постоянная и независящая от концентрации потеря йодида в почках. Щитовидная железа захватывает и концентрирует йод со скоростью 2 мкг/час. Причем процесс захвата начинается немедленно. Меченый радиоактивный I125 уже через 30-40 секунд после введения обнаруживается по периферии просвета фолликула в непосредственной близости от апикальной части клетки. Через 30-60 минут после внутривенного введения концентрация йодида в ткани щитовидной железы в норме устанавливается в соответствии с обычным градиентом (40:1).

 Накопление йодидов против высокого электрохимического градиента - требующий затрат энергии процесс, связанный с зависимым от АТФ-азы Na+/K+-насосом. Некоторые сердечные гликозиды, угнетающие активность АТФ-азы щитовидной и поджелудочной железы угнетают и транспорт йодида в щитовидную железу. Перенос йодида, вероятно, осуществляется ещё не идентифицированным белком, доказательством чего может служить тот факт, что процесс захвата и транспорта йодидов находится под генетическим контролем. Кроме того, повышение поглощения йода под влиянием ТТГ происходит лишь через несколько часов после введения этого гормона. Эта задержка, возможно, обусловлена относительно медленным процессом синтеза белка. Очень небольшие количества йодида также могут поступать в щитовидную железу путём диффузии, а внутриклеточный йод, не включённый в стабилизирующие соединения (около 10%), может этим же путём покидать железу. Обязательным условием нормального протекания процессов всасывания йодидов является наличие интактной клеточной мембраны.

Активность механизма концентрации йодида в ткани щитовидной железы можно характеризовать отношением его количества в щитовидной железе к йодиду сыворотки. Эта величина в первую очередь регулируется тиреотропином и колеблется в условиях опыта от 500:1 у животных, получавших ТТГ, до 5 и меньше у гипофизэктомированных животных. У людей, получающих адекватное количество йода с пищей, этот показатель в норме составляет примерно 25:1 (от 20:1 да 60:1).

Транспортный механизм концентрации йода ингибируется несколькими классами молекул. Первая группа состоит из анионов с таким же специфическим парциальным объёмом, как и у I-, и включает перхлорат (ClO-4), перренат (ReO-4) и пертехнетат (TcO-4). Эти анионы конкурируют с йодидом за белок-переносчик и концентрируются щитовидной железой. Молекулы второй группы, например тиоцианат (SCN-) конкурентно тормозят транспорт I-, но не накапливается в щитовидной железе. Радиоактивный пертехнетат используется для оценки транспорта йодида при заболеваниях щитовидной железы. Ингибиторы концентрации I- могут использоваться для диагностических целей при нарушениях органификации йода. Кроме указанных веществ, оказывать ингибирующий эффект на транспорт йода в щитовидную железу могут ингибиторы аэробного дыхания (цианид, азид, арсенит), соединения, реагирующие с сульфгидрильными группами (ионы меди, ртути, бромацетат, 2,3-димеркаптоимидазол) и разобщители окислительного фосфорилирования (2,4-динитрофенол, сердечные гликозиды (оубаин)).

Встречаются и аномалии первого этапа синтеза тиреоидных гормонов (этап концентрации йода щитовидной железой) вследствие дефекта в системе, осуществляющей захват йодида из плазмы крови и транспорт через мембрану тироцита. При этой патологии также наблюдается низкое одержание гормона в слюне, желудочном соке, молоке кормящих матерей.

### Биосинтез тиреоглобулина.

Синтез Т3 и Т4 осуществляется в составе йодсодержащего гликопротеида тиреоглобулина, с молекулярной массой 660 000 Да. Углеводы составляют 8-10% его массы, а йодид 0,2-1%, в зависимости от его содержания в пище. Коэффициент седиментации тиреоглобулина составляет 19S. Он состоит из двух субъединиц (димеров) с коэффициентом седиментации 12S.

Синтез тиреоглобулина происходит на одной из самых крупных в организме матричной РНК с молекулярной массой 2,8.106 Да и коэффициентом седиментации 33S. Протяженность гена тиреоглобулина, картированного в длинном плече 8 хромосомы в области полосы 24q, составляет более 300.103 пар нуклеотидов и включает не менее 37 экзонов. Ген представлен всего одной копией на геном, что в сочетании с его большой длиной обуславливает относительно частые нарушения его структуры. Считается что 3-5% случаев врождённого гипотиреоза обусловлены нарушением синтеза молекулы тиреоглобулина.

Тиреоглобулин содержит 115 остатков тирозина, каждый из которых представляет собой потенциальный сайт йодирования. Около 70% йодида этого гликопротеида содержится в составе неактивных предшественников - монойодтирозина (МИТ) и дийодтирозина (ДИТ), 30% в йодтиронильных остатках Т3 и Т4. Необходимость образования молекулы белка из 5000 аминокислот для синтеза нескольких молекул модифицированной диаминокислоты заключается, возможно, в том, что для конденсации тирозильных остатков или органификации йодида необходима именно такая конформация молекулы. Синтез молекулы тиреоглобулина происходит на больших полирибосомах на мембранах гранулярной ЭПС. Включение углеводного компонента начинается в цистернах гранулярного эндоплазматического ретикулума, где также начинается формирование вторичной и третичной структуры тиреоглобулина. Каждая молекула содержит более 20 углеводных цепей, которые могут различаться по длине, быть простыми и разветвлёнными. В комплексе Гольджи происходит окончательное дозревание молекул тиреоглобулина, которые затем путём экзоцитоза выделяются с апикального конца тироцитов в полость фолликула.

Считается, что ткань щитовидной железы содержит по крайней мере три йодпротеина: тиреоглобулин, тиреоальбумин и партикулярный белок. Соотношение этих элементов изменяется при патологии. Так при узловом зобе увеличивается содержание партикулярного белка и тиреоальбумина.

### Окисление йодида и йодирование тирозина.

Хотя щитовидная железа не единственный орган, способный концентрировать йод, она обладает уникальной способностью окислять I- до состояния с более высокой валентностью, что необходимо для его включения в органические соединения. Синтез цепи тиреоглобулина и его йодирование происходят раздельно, причём последний процесс происходит на люминальной поверхности тироцитов. В процессе активации йода принимает участие содержащая гем пероксидаза. Тиреопероксидаза представляет собой тетрамерный белок с молекулярной массой 60000 - 64000 Да. Различные тиреопероксидазы по-разному локализованы и связаны с мембраной тироцита. В качестве окисляющего агента используется H2O2, которая образуется НАДФН-зависимимым ферментом, сходным с цитохром-c-редуктазой. В ходе реакции I- переводится в I+, который затем замещает атом водорода в 3 и 5 положениях в тирозине. В первую очередь происходит замещение в третьем положении ароматического кольца (с образованием монойодтирозина МИТ), затем в пятом, с образованием дийодтирозина (ДИТ). Органификация необходима для связывания и удержания йода, т.к. он в таком случае уже не может покинуть железу. Йодироваться также может и свободный тирозин, но он не включает в белок, т.к. отсутствует специфическая тРНК, распознающая йодированный тирозин.

Считается, что в процессе органификации йода участвуют глутатион, цистеин, аскорбиновая кислота. Как правило, ДИТ образуется больше, чем МИТ, а небольшая часть йода (около 10%) вообще не связывается и легко покидает железу.

Ряд соединений способен (через угнетение пероксидазы) ингибировать окисление йода и его дальнейшее включение в МИТ и ДИТ. Среди них наиболее важны соединения тиомочевины (тиоурацил, метимазол, пропилтиоурацил), которые применяются в качестве антитиреоидных препаратов, способных подавлять синтез гормонов на этом этапе и назначаемых, например, при болезни Грейвса.

### Конденсация йодтирозинов.

Следующим этапом синтеза гормонов щитовидной железы является конденсация йодтирозинов. Конденсация двух молекул ДИТ с образованием тироксина или молекул МИТ и ДИТ с образованием Т3 происходит в составе молекулы тиреоглобулина, хотя потенциально возможна и конденсация свободных МИТ и ДИТ со связанными ДИТ. Полагают, что ферментом, катализирующим этот процесс, также является тиреопероксидаза, подтверждением чему служит то, что реакция конденсации ингибируется теми же веществами, что подавляют окисление I-. В то же время, описаны редкие нарушения синтеза тиреоидных гормонов, которые проявляются только на этой стадии синтеза, что даёт основание предположить, что в реакции принимает участие другой тип пероксидазы.

Возможным механизмом конденсации молекул может служить окисление молекулы дийодтирозина до свободного радикала и образование тироксина через хиноновый эфир. При этом взаимодействуют две молекулы дийодтирозина, находящиеся в связанном состоянии; образовавшиеся в результате реакции тирозин, и серин остаются в молекуле тиреоглобулина.

Образовавшиеся гормоны остаются в составе тиреоглобулина до начала стадии его деградации. Гидролиз тиреоглобулина стимулируется тиреотропином, но тормозится I-, что иногда используют для лечения гипертиреоза введением KI.

### Высвобождение гормонов щитовидной железы.

Тиреоглобулин, представляя собой форму хранения гормонов щитовидной железы в коллоиде, в норме способен обеспечить устойчивое их выделение в течение нескольких недель. При понижении уровня гормонов в крови срабатывает механизм освобождения тиреотропина, который связывается с рецепторами в щитовидной железе. Уже через 10 минут после введения ТТГ заметно увеличивается число микроворсинок на апикальной поверхности тироцитов. В ходе связанного с микротрубочками процесса на поверхности клеток образуются псевдоподии, которые осуществляют путём эндоцитоза захват капли коллоида. Лизосомы мигрируют к апикальной части клеток, сливаются с фагосомами, образуя фаголизосомы, в которых кислые протеазы и пептидазы гидролизуют тиреоглобулин до аминокислот, включая йодтиронины, Т3 и Т4, которые затем выделяются из клетки преимущественно по механизму облегчённой диффузии.

Высвободившиеся в ходе процесса МИТ и ДИТ, на которые в тиреоглобулине приходится до 70% содержащегося там йода, в дальнейшем теряют йод в результате действия НАДФН-зависимой дейодиназы, которая также обнаруживается в печени и почках. Отщеплённый йодид образует в щитовидной железе пул, поддерживаемый поступающим в железу и отщепляемым йодидом, который далее используется для йодирования тирозина. В норме количество йодида, поступающего в щитовидную железу, соответствует количеству её покидающему. Ежедневная секреция гормонального йода щитовидной железой составляет в норме 50 мкг, что с учётом среднего захвата йодида (25-30% от потреблённого), даёт цифру дневной потребности в этом микроэлементе в пределах 150 - 200 мкг в сутки, что полностью покрывается поступлением его с пищей в районах с нормальным содержанием йода в почве.

Иногда встречается нарушение процесса отщепление йода от йодотирозинов. В таких случаях наблюдается высокая концентрация этих соединений в моче, в норме там не определяющихся. Кроме того, эта патология приводит к большой потере йодидов, что может негативно сказаться на выработке адекватного количества тиреоидных гормонов.

Отношение уровня Т4 к Т3, выделяемых в кровь ниже, чем в тиреоглобулине, что подводит нас к важной функции щитовидной железы - избирательному 'центральному' дейодированию Т4, в противоположность 'периферическому', которое имеет место в различных тканях организма, и будет рассмотрено ниже. Я.Х. Туракулов с соавторами рассматривали внутритиреоидное дейодирование тироксина и влияние на эти процессы тиреотропного гормона и деятельности вегетативной нервной системы. Их данные, полученные в экспериментах на животных, подтвердили, что часть Т4 в процессе секреции из щитовидной железы дейодируется до трийодтиронина и реверсивного трийодтиронина, представляющего собой неактивный продукт метаболизма тироксина, и дийодтиронина. Они также подтвердили наличие специфических дейодирующих ферментов в микросомальных фракциях щитовидной железы, печени и почек, но показали, что в отличие от находящихся в печени и почках активность дейодиназы щитовидной железы в значительной мере регулируется уровнем ТТГ. Кроме того, они показали, что суммарное воздействие симпатической и парасимпатической системы угнетает процесс внутритиреоидного дейодирования тироксина, что согласуется с данными о подавлении ТТГ-стимулированной секреции тиреоидных гормонов адреналином и норадреналином.

## Транспорт, метаболизм гормонов щитовидной железы.

### Белковая транспортная система плазмы крови.

От половины до двух третей содержащихся в организме тиреоидных гормонов постоянно находятся вне щитовидной железы, причём большая часть циркулирующих в крови гормонов существует в связанном с белками-переносчиками состоянии. Тироксин и Т3 связываются с тремя белками: тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ), тироксинсвязывающим преальбумином (ТСПА) и альбумином. В количественном отношении более важен ТСГ, который представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 50000 Да. На его долю приходится 75% тироксина и 85% Т3, которые связываются с ним со сродством в 100 раз превышающим таковое для ТСПА. Период полураспада в крови для ТСГ равняется 5 дням, скорость его разрушения равна 15 мг в сутки, а концентрация 1,6 мг/100 мл. Его ёмкость по гормонам щитовидной железы равняется 20 мкг на 100 мл плазмы. Этот белок лучше связывает тироксин, а Т3 в 4-5 раз слабее. ТСПА имеет время полураспада 2 дня, скорость распада 650 мг/сут, т.е. обращается быстрее, а концентрация его в плазме составляет 25мг/100 мл. Он связывает 15% Т4 и менее 5% Т3, причём оба гормона связываются с ним менее прочно, чем с ТСГ. Примерно по 10% каждого тиреотропного гормона в связанном состоянии приходится на альбумин крови. Время его полураспада составляет 15 дней, разрушение 7 г за сутки и содержание 3,5 г/100 мл плазмы.

Свободная фракция тиреоидных гормонов крайне мала и составляет 0,03% для Т4 и 0,3% для Т3. Однако именно это небольшое количество свободных гормонов определяет их биологическую активность. Несмотря на большую разницу в концентрации общих гормонов (связанных и несвязанных) в сыворотке крови (8 мкг/100 мл для Т4 и 0,15 мкг/100мл для Т3) различное сродство белков-переносчиков к тиреоидным гормонам обеспечивает близкую их концентрацию в несвязанной, активной форме.

Роль белков-переносчиков в процессах транспорта тиреоидных гормонов заключается в предупреждении потери гормонов через почки и печень и регуляции скорости их доставки на периферию. То, что сам ТСГ является объектом регуляции необходимо учитывать при диагностических исследованиях функции щитовидной железы, поскольку большинство используемых в клинике методов позволяет измерять общее содержание тиреоидных гормонов, а не содержание их свободной фракции. ТСГ образуется в печени и его уровень может регулироваться многими факторами. Он повышается эстрогенами (при беременности и применении противозачаточных средств), снижается при терапевтическом введении андрогенов или глюкокортикоидов и при некоторых болезнях почек. Кроме того, существует ряд генетически обусловленных нарушений выработки этого белка: увеличение синтеза или заметное его снижение. Во всех этих случаях будет регистрироваться сдвиги общего содержания Т3 и Т4, тогда как содержание свободной его фракции нарушено не будет. Салицилаты, конкурируя с Т3 и Т4 за связывание с ТСГ, могут понижать общее содержание тиреоидных гормонов в плазме, тогда как содержание свободной фракции остаётся в норме.

При определении уровня тироксинсвязывающих белков применяется радио иммунологический метод, дающий нормальное значения уровня белка в плазме на уровне 1,2 - 2,2 мг на 100 мл. Кроме того для определения содержания тироксинсвязывающих белков используют специальные наборы типа 'Тиопак-3', основанные на способности белков крови связывать тироксин до полного насыщения.

*Таблица 1*. Показатели гормональной регуляции гомеостаза у практически здоровых мужчин г. Архангельска.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| гормон \ возраст | 18-20 | 21-30 | 31-40 | 41-50 |
| ТТГ, мЕД/л | 3,22±0,20 | 3,69±0,46 | 2,24±0,22 | 2,28±0,25 |
| Т3, нмоль/л | 2,63±0,07 | 2,57±0,08 | 2,32±0,12 | 2,40±0,10 |
| Т4, нмоль/л | 137,05±3,94 | 138,61±8,22 | 134,58±6,66 | 131,64±8,13 |

В крови здорового взрослого человека концентрация общего тироксина составляет 0,065-0,156мкмоль/л. Концентрация же свободного тироксина составляет 30 пмоль/л. Для Т3 эти цифры составляют 0,61 нмоль/л и 6 пмоль/л, причём по некоторым данным концентрация Т3 в сыворотке крови у мужчин на 5-10% выше, чем у женщин. Эти числа непостоянны. На основании данных исследований (Б.Я. Бакрадзе) можно сделать вывод о зависимости состояния гипофизарно-тиреоидной системы от сезонов года, состояния здоровья, возраста и пола. Все эти факторы определяют роль данной системы в сложных процессах роста, развития и адаптации организма к меняющимся условиям среды. Её роль в адаптации детского организма демонстрируется результатами исследования, полученными в сезонном аспекте. Особенно это выражено в зимний перйод, когда у детей регистрируется высокий уровень активности тиреотропной функции гипофиза, при низком уровне гормонов щитовидной железы. Это объясняется тем, что понижение температуры воздуха компенсируется повышением основного обмена, в регуляции уровня которого принимает участие процесс периферического превращения Т4 в Т3. При этом уровень Т3 начинает повышаться, что зафиксировано исследованиями у взрослых. У детей к этому механизму прибавляется усиленный расход Т4, связанный с продолжением роста. Такие изменения и приводят к уменьшению его уровня, с возрастанием по механизму обратной связи уровня ТТГ.

Подтверждают эти наблюдения и эксперименты на лабораторных животных. У крыс, длительное время содержавшихся при экстремально низких (-10°С) температурах в сыворотке снизился уровень тироксина, увеличилось отношение Т3/Т4, в ткани щитовидной железы повысилось содержание тиреоидных гормонов. Таким образом при воздействии экстремально низких температур функциональная активность щитовидной железы повышается, несмотря на истощение приспособительных реакций организма.

Вообще изменение функциональной активности щитовидной железы вовлекается в любую реакцию стресса на ранних стадиях, но реакция на различные воздействия может быть разной. Так при при влиянии низких температур функциональная актвность щитовидной железы повышается, тогда как в условиях долговременного стресса ожидания у крыс снижается гормоносинтетическая активность щитовидной железы, проявляются признаки гипофункции, которые исчезают только через две недели после окончания невротизирующего воздействия.

Участие системы гипофиз-щитовидная железа в адаптации организма к неблагоприятным условиям среды отмечается в исследованиях Раменской Е.Б. Она отмечает у аборигенов Заполярья несколько большую стабильность взаимообусловленности эволюционно сложившихся гормональных реакций, служущюю адаптационнным механизмом. У представителей аборигенов, имеющих больший срок исторического проживания (ненцев и эскимосов по сравнению с чукчами и коми) обнаруженные особенности более выражены. Изменения заключались в повышении уровня тироксина по сравннию со среднеширотным или уровнем, характерным для приезжих жителей.

*Таблица 2*. Показатели в системе гипофиз-щитовидная железа у представителей различных групп населения севера.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| группы\гормоны | Пол | ТТГ,мЕД/л | Т4, нмоль.л | Т3,нмоль/л |
| Среднеширотная норма |  | 2,50±0,30 | 97,0±1,73 | 1,72±0,06 |
| Жители г. Архангельска | М | 2,56±0,10 | 108,35±1,51 | 1,68±0,03 |
| Ж | 2,74±0,10 | 114,33±1,62 | 1,75±0,03 |
| Приезжие жители Заполярья | М | 2,28±0,06 | 103,94±1,08 | 1,65±0,02 |
| Ж | 2,39±0,08 | 106,97±1,64 | 1,68±0,03 |
| Местные жители Заполярья | М | 2,32±0,11 | 106,79±1,85 | 1,75±0,03 |
| Ж | 2,85±0,11 | 112,18±1,98 | 1,64±0,02 |
| Аборигены | М | 2,28±0,10 | 113,33±1,76 | 1,76±0,03 |
| Ж | 2,69±0,10 | 113,93±1,39 | 1,67±0,02 |

### Метаболизм тиреоидных гормонов.

Одним из основных направлений метаболизма тиреоидных гормонов является дейодирование. Дейодирование осуществляется специфическими ферментами - дейодиназами. 5-дейодиназа ответственна за удаление одного атома йода из тироксина в 5-ом положении α-кольца (ближнего к боковой цепи молекулы), что приводит к образованию рТ3, а действие 5'-дейодиназы приводит к образованию Т3.

Кроме описанного ранее механизма дейодирования тироксина в щитовидной железе, потеря тироксином одного атома йода может проходить и в других органах. Исследованиями установлено наличие 5'-дейодиназы в почках, печени, культуре фибробластов, а 5-дейодиназы также в плаценте человека. Показано, что 5'-дейодирование тиронинов в печени опосредуется микросомальными ферментами ЭПР. Дейодированию в печени подвергается до 75% метаболизируемого тироксина.

Дейодирование тиреоидных гормонов является важнейшим направлением их метаболизма, но не только. Предполагается, что основным действующим гормоном является Т3, а тироксин является его предшественником - прогормоном, обеспечивающим постоянный запас гормона в малоактивной форме. Т4 связывается с рецепторами клеток-мишеней со сродством в 10 раз более слабым, чем Т3, т.е. преобладающей метаболически активной формой гормона действительно является Т3. Таким образом, дейодирование важно не только для деактивации и выведения гормона из организма, но и для достижения им оптимального биологического эффекта.

 Доказательством того, что Т4 скорее служит прогормоном Т3 являются исследования с применением радиологического метода, показавшие, что 80% циркулирующего в крови Т3 являются продуктами дейодирования Т4, а 20% непосредственно образуются в щитовидной железе. Из 42 нмоль трийодтиронина, образующегося в организме в сутки, лишь 5% образуется непосредственно в щитовидной железе, 95% образуется из тироксина.

Превращение тироксина в Т3 ингибируется пропилтиоурацилом и пропранололом.

Трийодтиронин не единственный продукт дейодирования тироксина. Кроме него образуется реверсивный (обратный) трийодтиронин, который является практически неактивным агентом и образуется в относительно больших количествах при некоторых хронических болезнях, при углеводном голодании у плодов. В норме 34% Т4 дейодируется до Т3, 42% до рТ3, а оставшиеся 24% непосредственно участвуют в регуляции обменных процессов, разрушается и экскретируется. Таким образом, в сутки вырабатывается 83-93 мкг Т4, 22,6-44,8 мкг Т3 и 17-52 мкг рТ3. Концентрация обратного трийодтиронина в плазме составляет от 14 до 40 нг/100 мл (22,2±2 нг/100мл), а время его распада 5-6 часов. Полагают, что рТ3 является одним из регуляторов конверсии Т4 в Т3 в клетках тканей-мишеней (ингибирует реакцию частичного дейодирования Т4 и превращения его в Т3). Содержание рТ3 резко повышается при состояниях, когда необходимо сберечь энергию или предохранить организм от перегревания (при голодании, повышении температуры тела, заболеваниях печени и почек, а также в пожилом и старческом возрасте). Определение сывороточного уровня рТ3 помогает при диагностике гипер- и гипотиреоза, связанных с нарушениями дейодирования тироксина. Он повышено при болезни Грейвса и понижен при гипотиреозе.

По данным радиоиммунологического метода диагностики можно определить динамику уровня общего тироксина в онтогенезе. У плода во время первой половины беременности тироксин неопределим или находится на нижней границе чувствительности метода. Во второй половине внутриутробного развития отмечается его резкое повышение; его уровень находится на нижней границе уровня для здорового взрослого человека. В первые часы после рождения уровень тироксина начинает повышаться и практически достигает уровня, характерного для взрослого в норме в течение первых 2-3 дней, а к шести годам окончательно устанавливается 'взрослый' уровень гормона. После 60-65 лет уровень тироксина в крови незначительно снижается. Уровень общего трийодтиронина в крови новорождённого составляет от четверти до трети уровня, наблюдаемого у взрослых, а к 1-2 суткам достигает уровня, регистрируемого у взрослых. В раннем детском возрасте концентрация Т3 несколько уменьшается, восстанавливаясь в подростковом, а после 65 наблюдается её снижение, более значительное по сравнению с уровнем тироксина. Содержание обратного Т3 у новорождённых резко повышено, но в течение первых недель уровень трийодтиронинов достигает пропорции, характерной для взрослых.

Пониженное содержание гормонов щитовидной железы у плода и новорожденного приводит к развитию кретинизма - заболевания, которое характеризуется множественными нарушениями и тяжелой необратимой задержкой умственного развития. При возникновении гипотиреоза у детей старшего возраста наблюдается отставание в росте без задержки умственного развития.

Из общего количества трийодтиронинов метаболизируется 80%, остальная часть выделяется в неизменном виде. Превращения трийодтиронинов приводят к образованию 3,5-дийодтиронона, 3,3'-дийодтиронина, 3'5'-дийодтиронина, 3'-монойодтиронина, нейодированного тиронина, а также, альтернативно, разрыв связи между кольцами с образованием йодтирозинов (МИТ и ДИТ). Другие пути метаболизма тиреоидных гормонов включают инактивацию дезаминированием и декарбоксилированием остатка аланина боковой цепи. Образование конъюгатов в печени (с β-глюкуроновой и серной кислотой) приводит к формированию более гидрофильных молекул, которые выделяются в желчь, снова всасываются, дейодируются в почках и выделяются с мочой.

## Регуляция синтеза и высвобождения гормона щитовидной железы.

Главными компонентами системы регуляции уровня тиреоидных гормонов являются тиреолиберин - ТТ-релизинг-фактор (ТРФ) гипоталамуса, тиреотропин, Т3 и Т4. Т3 и Т4 тормозят свой собственный синтез по механизму обратной связи. Очевидно, медиатором этого процесса является Т3, т.к. Т4 в гипофизе дейодируется. При этом ингибируется высвобождение тиреотропина. Т3 также может подавлять высвобождение или секрецию ТРФ. Стимулом для повышения секреции ТРФ и ТТГ, таким образом, становится понижение концентрации тиреоидных гормонов в крови.

ТРФ (тиреолиберин) секретируется в гипоталамусе нерибосомальным путём из аминокислотных предшественников при участии ТРФ-синтетазы. Полученный синтетическим путём ТРФ, представляет собой полипептид состоящий из 3 аминокислот: пироглутаминовая кислота -гистидин - глутаминовая кислота - NH2. ТРФ, подобно другим гипоталамическим нейрогормонам может влиять не только на секрецию ТТГ, но и на его синтез. ТРФ может избирательно воздействовать на мембранные рецепторы гипофизарных клеток, опосредуя свой эффект через инозитол-фосфатидный механизм, причем продукты распада инозитол-фосфатида высвобождая ионы Ca++, активируют ряд важных для метаболического ответа ферментов. Кроме того, фосфорилирование некоторых структур биологических мембран клетки приводит к немедленному освобождению накопленных в гранулах гормонов.

Выделяемый в ответ на стимуляцию тиреолиберином тиреотропин представляет собой гликопротеид с молекулярной массой около 28000 Да. Углеводная часть молекулы составляет 15% её массы. Молекула состоит из двух субъединиц - α- и β-цепей.

 Действие ТТГ на щитовидную железу определяется мембранно-цитозольным механизмом и сопровождается стимуляцией захвата йода, ускорением йодирования тиреоглобулина, стимуляцией резорбции коллоида и выброса тиреотропных гормонов в кровь в течение первых 30 минут. В дальнейшем в щитовидной железе наблюдается интенсификация синтеза фосфолипидов, белка, РНК и ДНК.

Гипофиз в норме вырабатывает от 30 до 200 мЕД гормона в сутки, а его активность подчинена биоритмам организма. Так, максимальный пик концентрации гормона (до 200% основного) наблюдается в первые часы сна. Концентрация ТТГ в крови взрослого здорового человека, определённая радиоиммунологическим методом, составляет 2-8 мЕД/л.

Надо заметить, что даже полная блокада синтеза тиреоидных гормонов (например, при лечении антитиреоидными средствами) не будет обязательно означать немедленное понижение их концентрации в крови человека. Щитовидная железа содержит достаточное количество гормонов, чтобы обеспечить поддержание достаточного их уровня в крови в течение нескольких недель. Имеются также внетиреоидные запасы гормонов в печени и связанной с белками-переносчиками форме. Некоторую дополнительную роль играет саморегуляция функции щитовидной железы при недостатке йода.

Некоторую дополнительную регуляцию выработки гормонов может оказать связанный с соматостатином механизм. Т3 и Т4 усиливают высвобождение соматостатина, а он в свою очередь ингибирует секрецию тиреотропина гипофизом.

## Механизм действия тиреоидных гормонов.

### Значение тиреоидных гормонов.

Тиреоидные гормоны необходимы для нормального роста и развития организма. Они повышают потребление кислорода тканями, увеличивают частоту сердечных сокращений, интенсифицируют синтез и деградацию белков и липидов. Снижение биосинтеза и секреции этих гормонов приводит к задержке психического и физического развития, к нарушению дифференцировки тканей и задержке функционального созревания ЦНС. При этом отмечается снижение поглощения O2 организмом, брадикардия, накопление мукополисахаридов в коже, повышение концентрации липидов и холестерина в крови, гипотермия, нарушение превращений многих эндогенных метаболитов и лекарственных средств.

### Механизм действия.

Гормоны щитовидной железы воздействуют на обменные процессы в клетке за счет активации механизмов генной транскрипции. Первым этапом в механизме действия является связывание тиреоидных гормонов с ядерными рецепторами. Этот процесс в печени и почках подопытных крыс отмечается уже через 30 минут после введения Т3, причём среднее время диссоциации из связи с рецептором составляет для Т3 15 минут. Очевидно, биологическая роль принадлежит в большей степени этому гормону, т.к. для него степень сродства к ядерным рецепторам клеток-мишеней в 10 раз превышает таковую для Т4. Определена и природа ядерных рецепторов, связывающих Т3, это белок, не относящийся к гистонам, с молекулярной массой 50500 Да. Тиреоидные гормоны связываются и с определёнными низкомолекулярными структурами в цитоплазме, роль которых возможно состоит в удержании гормонов поблизости от истинных рецепторов.

Связываясь с ядерными рецепторами, тиреоидные гормоны повышают активность РНК-полимеразы и матричную активность хроматина, что приводит к стимуляции синтеза новых популяций гетерогенной РНК.

Согласно гипотезе Халберта, тиреоидные гормоны изменяют состав жирных кислот мембран, что приводит к усилению потоков субстратов синтеза белка в цитоплазму клеток и более быстрому включению в клетки метаболически важных солей (Na+,K+, Ca++), сахаров, нуклеотидов.

Под действием тиреоидных гормонов отмечают увеличение текучести липидного слоя биологических мембран ЭПР, а ещё более глубокие изменения обнаруживают при гормональном воздействии в липидном составе хроматина ядер. Нарушение в ядрах соотношения насыщенных и полиненасыщенных ЖК приводит к изменению вязкости мембран, их транспортных свойств, что также приводит к активации биосинтетических процессов в клетке.

Усиление под действием тиреотропных гормонов синтеза белков и фосфолипидов приводит к увеличению количества мембран ЭПР, что является необходимым условием дальнейшей интенсификации синтеза белков, процессов роста и дифференцировки.

Действие тиреоидных гормонов на клеточном уровне проявляется повышением метаболизма и увеличением поглощения O2, т.е. проявлениями калорического эффекта. Ранее действие тиреоидных гормонов на дыхание относили к немедленному эффекту, связанному с разобщением окислительного фосфорилирования, однако исследованиями было показано, что тиреоидные гормоны вызывают разобщение только в очень высоких, токсичных концентрациях (5.10-5 - 5.10-4 М), т.е. митохондрии не чувствительны к действию физиологических концентраций гормонов. В то же время было показано, что тиреоидные гормоны стимулируют синтез ферментов и других белков на внутренней мембране митохондрий в результате как деятельности самих митохондриальных, так и внемитохондриальных, цитоплазматических белоксинтезирующих систем, находящихся под контролем м-РНК ядра. Исследования подтвердили активирование хроматина ядра, ускорение синтеза белка в бесклеточной системе при добавлении тиреоидных гормонов. Надо отметить, что если при введении небольших доз тиреоидных гормонов лабораторным животным наблюдается стимуляция биосинтетических и биоэнергетических процессов, активности мембраносвязанных ферментов, то при тиреотоксикозе наблюдается обратный процесс, так, например содержание фосфолипидов в митохондриях печени кроликов при тиреотоксикозе было понижено по сравнению с нормой.

Согласно теории Эдельмана, большая часть энергии, утилизируемой клеткой, используется для работы Na+/K+-АТФазного насоса. Гормоны щитовидной железы увеличивают эффективность этого процесса, повышая число составляющих его единиц в каждой клетке.

## Патологии тиреоидных гормонов.

### Гипертиреоз.

Гипертиреоз (тиреотоксикоз) - синдром, обусловленный избыточным образованием тиреоидных гормонов и повышенным их уровнем в крови. Этот синдром может быть связан со многими заболеваниями, но чаще наблюдается при болезни Грейвса.

Основной обмен у больных бывает повышен до 150%. Усиление катаболизма белков ведёт к потере оссеомукоида тканью кости и, соответственно, к остеопорозу. При воздействии токсических доз тиреотропных гормонов в миокарде наблюдается разобщение тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, снижение интенсивности синтеза и усиление распада белка, неоднородность электрического потенциала миокарда. Совокупность симптомов: тахикардия, увеличение скорости кровотока и объёма циркулирующей крови получило - получило название 'тиреотоксическое сердце'.

Проявления гипертиреоза также включают различные многосистемные сдвиги, куда относятся нервозность, повышенная раздражительность, бессонница, похудание, слабость, потливость. При гипертиреозе наблюдается расстройства микроциркуляции, приводящие к необратимой гипотензии. Различные нарушения проявляются на уровне желудочно-кишечного тракта, печени и почек.

### Гипотиреоз.

Дефицит содержания свободных Т3 и Т4 в сыворотке крови обуславливает появление клинического состояния, известного как гипотиреоз.

Различают первичный гипотиреоз, вызванный нарушениями образования тиреоидных гормонов на уровне щитовидной железы. К этой группе относят аномалии щитовидной железы, эндемический зоб, воспалительные процессы в железе, врождённые нарушения синтеза тиреоидных гормонов, тиреостатическую терапию. Вторичный гипотиреоз обусловлен нарушениями образования и секреции ТТГ в гипофизе, а третичный поражением гипоталамических центров, секретирующих тиреолиберин. Отдельно рассматриваются периферические нарушения, связанные с появлением антител к гормонам, снижением числа ядерных рецепторов, снижением периферического дейодирования тироксина, ведущим к понижению уровня более активного Т3. У 95% больных наблюдается первичный гипотиреоз, лишь у 5% - вторичный и третичный.

В основе развития синдрома гипотиреоза лежит длительный дефицит йодированных гормонов в организме со снижением окислительных процессов и термогенеза, накоплением продуктов обмена, что приводит к нарушениям ЦНС, эндокринной, сердечно-сосудистой, пищеварительной систем, а также к дистрофии и слизистому отёку различных органов и тканей (миксидема). Миксидематозный отёк представляет собой экстрацеллюлярное накопление мукополисахаридов, резко увеличивающих гидрофильность тканей. Одновременно нарушается обмен коллагена, уменьшается выделение оксипролина с мочой. Тиреоидные гормоны оказывают прямое действие на миокард, и при их резком недостатке выявляется брадикардия, ослабление сократительной способности миокарда, уменьшение скорости кровотока и объёма циркулирующей крови.

При гипотиреозе фильтрация почек сокращается до 75% нормы, выявляется умеренная протеинурия. У больных развиваются отёки, при этом общее количество воды и натрия в организме увеличивается.

Нарушения липидного обмена выражаются замедленным усвоением жиров тканями; торможение процессов катаболизма, и выведения продуктов распада жиров ведёт к повышению содержания холестерина, триглицеридов, в меньшей степени фосфолипидов в крови.

Нарушения углеводного обмена проявляются замедлением всасывания глюкозы. Обмен всосавшихся углеводов значительно не нарушен, что подтверждается сохранением нормального дыхательного коэффициента.

Проведение заместительной терапии быстро ликвидирует симптомы и обменные нарушения при гипотиреозе. Больным может назначаться тиреоидин - высушенная щитовидная железа животных, тиреоглобулин, трийодтиронин, тироксин, тиреокомб, содержащий 70 мкг Т4, 10 мкг Т3, 150 мкг йодида калия. Однако следует помнить, что всасывание синтетического тироксина в кишечнике составляет 40-70% (в среднем 50%), а трийодтиронина 70-100% (в среднем 75%). Таким образом, у больных ежедневно получающих 120 мг тиреоидина, или 0,15 мг тироксина, или 0,05 мг Т3, уровень ТТГ в сыворотке находится в норме, что означает и адекватное количество тиреоидных гормонов.

### Механизм аутоимунных заболеваний.

Болезнь Грейвса относят к аутоиммунным и наследственно обусловленным заболеваниям. Часто наблюдают семейный характер патологии, а шанс заболеть у гомозиготных близнецов, один из которых уже болен, составляет 60%.

На аутоиммунный характер этого заболевания было указано в 1956 году, когда в сыворотке крови больных было обнаружено вещество, способное стимулировать деятельность щитовидной железы мышей более длительное время, чем ТТГ. Это вещество получило название LATS (long acting thyreoid stimulator). Позже, однако, было обнаружено, что уровень LATS повышен далеко не у всех больных, а его уровень не коррелировал с тяжестью течения болезни. С разработкой более точных методов диагностики были открыты и другие вещества, названные тиреоидстимулирующими антителами (ТСА).

Считалось, что разрастание ткани щитовидной железы при этой патологии вызывается непосредственным влиянием ТСА на ТТГ-рецепторы, расположенные на наружной мембране тиреоцита, однако некоторые факты противоречат этой теории.

Накопленоы сведения, позволяющие усомниться в ростовом эффекте самого ТТГ, не говоря уже о ТСА. Не исключено, что стимуляция функции железы лишь повышает уё чувствительность к другим ростостимулирующим факторам (ИФР-1), которые и определяют разрастание тиреоидной парехимы через собственные рецепторы.

Можно предположить и существование у больных отдельного вида ростстимулирующих антител, которые реагируют с иными рецепторами, нежели с рецепторами к ТТГ.

Возиожно этим объясняется факт, что активность ТСА в сыворотке при болезни Грейвса грубо коррелирует с концентрацией тиреоидных гормонов в крови, но не коррелирует с размерами щитовидной железы больных.

Лечение Болезни Грейвса состоит в подавлении образования гормонов, что достигается применением антитиреоидных средств, блокированием функции железы радиоактивным изотопом йода 131I. Иногда прибегают к хирургическому лечению.

Препараты йода (180-200) мг в день оказывают эффект за счёт торможения выработки тиреоидных гормонов и уменьшения чувствительности тиреоцитов к тиреоидстимулирующим иммуноглобулинам. Одновременно с препаратами йода назначаются β-блокаторы (индерал, анаприлин, обзидан).

Препараты лития стабилизируют биологические мембраны, понижая ответ тиреоцитов на ТТГ и тиреоидстимулирующим иммуноглобулинам. Из методов консервативной терапии употребляется использование производных имидазола (мерказолил, метимазол) и тиоурацила (пропилтиоурацил). Мерказолил действует на уровне конденсации йодтирозинов, а также при йодировании тиреоглобулина. Пропилтиоурацил также препятствует превращению йодтирозинов в йодтиронины, и, кроме того, ингибирует монодийодирование Т4 и переход его в более активный Т3.

Кроме этих препаратов в лечении болезни Грейвса применяются иммуномодуляторы (декарис, Т-активин), способствующие быстрому восстановлению функций иммунной системы.

При аутоимунном тиреоидите Хашимото наблюдается клиническая картина гипотиреоза. При этом заболевании в сыворотке крови больного, среди других, обнаруживается высокий титр антимикросомальных антител (АМАТ). Эти антитела к микросомальной фракции тиреоцитов способны связывать комплимент и вызывать лизис клеток. Показана также потенциальная возможность АМАТ непосредственно нарушать действие тиреопероксидазы, т.е. ингибировать синтез гормона. Возможно, это связано со способностью некоторых компонентов гетерогенной группы АМАТ расщеплять тиреоглобулин, тем самым препятствуя деятельности тирепероксидаз, которые могут ‘узнавать’ только неповреждённый тиреоглобулин, но достоверных сведений о том, могут ли АМАТ проникать через мембрану тиреоцита нет.

Кроме того, получены подтверждения того факта, что ТБА- тиреоблокирующие антитела способны не только блокировать ТТГ-рецепторы, но могут и самостоятельно тормозить функциональную активность клеток щитовидной железы.

### Йоддефицитные состояния в сформировавшемся и развивающемся организме.

Общее число лиц, проживающих в дефицитных по йоду районах составляет более 1 миллиарда человек. У 200-300 млн из них выявляется зоб, более чем у 5 млн – эндемический кретинизм, миллионы имеют различные психомоторные нарушения. В России более половины территорий (Урал, некоторые регионы Сибири, Центрально-Европейская часть, Север) традиционно считаются йоддефицитными.

В процессе эволюции человек выработал ряд адаптаций к умеренно пониженноту содержанию йода в пище и воде. Норма суточного потребления йода составляет 150-200 мкг, а при его поступлении менее 100 мкг в сутки могут наблюдаться некоторые изменения процессов синтеза тиреоидных гормонов.

1. В ответ на понижение поступления йода и уровня тиреоидных гормонов в крови повышается активность процессаз захвата йода и синтеза ТГ. Эти процессы приводят к гиперплазии клеток щитовидной железы и, соответственно, к ещё большему усилению способности щитовидной железы захватывать йод (процент поглощения йода в условиях его дефицита увеличивается в 4-8 раз).
2. Усиленный синтез и метаболизм ТГ в ответ на повышение уровня ТТГ способствует ускорению циркуляции йода, что позволяет обходиться меньшим его количеством.
3. При дефиците йода более активно синтезируется Т3, который обладает большей биологической активностью.
4. В условиях дефицита йода ускоряется переферическое дейодирование тироксина с образованием более активного Т3.

В условиях умеренного дефицита йода эти адаптационные реакции позволяют сохранить на нормальном уровне концентрацию тиреоидных гормонов в крови, но при значительном дефиците йода их оказывается недостаточно.

Спектр ЙДЗ.

*Плод*

Высокая перинатальная смертность

Врождённые пороки развития

Невролологический кретинизм:

* Отставание в психическом развитии
* Глухонемота

Миксематозный кретинизм:

* Задержка физического развития
* Отставанияя в психическом развитии

Психомоторные нарушения

*Новорождённый*

Высокая младенческая смертность

Врождённый зоб

Врождёный гипотиреоз

*Ребёнок/Подросток.*

Зоб.

Ювенильный (субклинический) гипотиреоз:

* Снижение интеллектуальной работоспособности
* Задержка физического развития
* Нарушения становления репродуктивной функции

*Взрослый.*

Зоб.

Субклинический гипотиреоз:

* Снижение физической работоспособности
* Снижение интеллектуальной работоспособности
* Сулонность к гиперхолестеринэмии

*Женщины детородного возраста.*

Зоб.

Анемия.

Нарушения репродуктивной функции:

* Бесплодие
* Невынашивание беременности
* Преждевременные роды

Тиреоидне гормоны отвечают в первую очередь не за линейный рост, но за процессы созревания и дифференцировки. Исключительное действие они оказывают на формирование и созревание мозга. Сроки его развития чётко ограничены по времени и при недостатке ТГ в этот период развитие останавливается, ткань подвергается дегенеративным изменениям.

Известно, что щитовидная железа плода приобретает способность концентрировать йод и синтезировать тиреоидные гормоны на 10-12 неделе внутриутробного развития, однако потребность в йоде на начальных этапах беременности очень велика. Очевидно, что в этот период тиреоидные гормоны проникают через плаценту в организм плода. Bermal et al обнаружил в мозговой ткани эмбриона человека йодтиронины и рецепторы к Т3 ещё до начала функционирования собственной щитовидной железы плода.

Во втором триместре беременности плод развивается под сочетанным воздействием собственных тиреоидных гормонов и гормонов матери. В этот период формируются кора боольших полушарий и базальные ганглии, дифференцируется улитка.

В третем триместре активно работает собственная железа, но, возможно, проникают и тиреоидные гормоны матери. Активность щитовидной железы плода полностью зависит о поступления йода через плаценту. При его недостатке наблюдается значительное (по сравнению с его значениями у матери) повышение ТТГ и тиреолиберина, развите зоба у плода, необратимое, вплоть до кретинизма, снижение умственного развития.

Тиреоидные гормоны продолжают оказывать влияние на дифференцировку и созревание различных органов и тканей, прежде всего мозга, и после рождения. Очень важным при этом является раннее выявление гипотиреоза у детей. Скрининг новорождённых, включающий оценку частоты зоба, определение экскреции йода с мочой, показателя перинатального ТТГ показал свою эффективность и ценность, как метод дополнительного изучения йоддефицитных состояний, в ряде исследований, проведённых в России.

Беременность также вызывает изменения функционорования щитовидной железы в организме матери, что может быть вызвано несколькими причинами.

1. Повышение степени связывания ТГ с белками крови.

С начала беременности в результате стимуляции эстрогенами плаценты, постепенно повышается уровень ТСГ в крови, в то время как уровни других тироксинсвязывающих белков несколько понижаются в результате пассивного разведения (увеличивается сосудистый пул). В результате понижается свободная фракция тиреоидных гормонов. В результате этого от 30 до 70% беременных имеют гипотироксинемию.

1. Повышение уровня хорионического гонадотропина в крови.

На ранних этапах беременности ХГ действует как слабый аналог ТТГ, в результате чего у 1-2% женщин в первом триместре снижен уровень ТТГ и повышен уровень свободного Т3 , т.е. развивается гипертиреоз.

1. Недостаточное снабжение йодом в результате повышенной его потери с мочой.

Это явление складывается из двух факторов.

* Усиление почечного клиренса йодидов
* Потеря йодида из-за потребления неорганического йода фето-плацентарным комплексом.

Для оценки тяжести йодной эндемии в данной месности предложен ряд критериев, часть из которых представлены в таблице.

*Таблица 3*. Оценка тяжести зобной эндемии.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Индикаторы тяжести зобной эндемии | У кого выявляется | Легкая степень | Умеренная степень | Тяжелая степень |
| Зоб(увеличение щитовидной железы), % | ДПВ | 5-19,9 | 20-22,9 | >=30 |
| Тиромегалия (УЗ-объём>97 перцентиль/>2σ),% | ДПВ | 5-19,9 | 20-22,9 | >=30 |
| ТТГ цельной крови более 5 мЕД/л, % | Новорожд. | 3-19,9 | 20-22,9 | >=40 |
| Медиана ТГ сыворотки крови, мкг/л | Д + В | 10-19,9 | 20-22,9 | >=30 |
| Медиана йодурии, мкг/л | ДПВ | 50-99 | 20-49 | <20 |

В последнее время в России растёт напряженность йодной эпидемии. Всё большее количество детей и подростков имеют увеличение щитовидной железы, стали встречаться выраженные формы зоба. Это обусловлено двумя факторами.

* В течение последних 20 лет ликвидирована система йодной профилактики, и в настоящее время можно с уверенностью сказать, что она не проводится.
* Экологическая обстановка в России изменилась к худшему.

В результате выраженного недостатка поступления йода и нарушения нормального функционирования многих систем организма, компенсаторные реакции не могут нормализовать функцию щитовидной железы. При этом наблюдаются различные функциональные отклонения, особенно заметные в развивающемся организме.

Архангельская область относится к неблагоприятной по йодному дефициту.

Интересны результаты исследования состояния щитовидной железы, проведённого несколько лет назад у студентов АГМА. Было обследовано 87 студентов, и только у 3 не обнаруженотой или иной степени увеличения щитовидной железы. У 27% было отмечено увеличение 1 степени,у 55% отмечено увеличение 1 б степени, а у 16% 2 степени. У 10 студентов обнаружено угнетение секреции ТТГ (1,0 мЕд/л), а у трех превышение нормы по Т3, т.е. признаки гипертиреоза. Признаки гипотиреоза (ТТГ выше 6,0мЕд/л и уровень Т3 ниже 1,17 ммоль/л) были обнаружены соответственно у 12 и 2х студентов.

Литература.

* Марри Р., Греннер Д. Биохимия человека., в 2х томах, т.2. М.,1993.
* Балаболкин М.И. Эндокринология. Учебное пособие для субординаторов и интернов, М., 1989. стр 131-196.
* Балаболкин М.И. Достижения в изучении биосинтеза тиреоидных гормонов. Проблемы эндокринологии. т. 34, №2 1988. стр. 46-50.
* Никитин В.Н., Бабенко Н.А. Тиреоидные гормоны и липидный обмен. Физиологический журнал. т. 35 №3 1989. стр. 91-98.
* Туракулов Я.Х., Ташходжаева Т.П. Внутритиреоидное дейодирование тироксина: влияние ТТГ и денервации щитовидной железы. Проблемы эндокринологии. т. 32, №5 1986. стр. 72-76.
* Бакарадзе Б.Я. Сезонные биоритмы тиреотропина и тироксина у детей разных групп здоровья. Вопросы охраны материнства и детства. т. 31, №10 1986. стр. 28-42.
* Шацева Е.И., Кононов Е.И., Суслонова Г.А., Романова Т.Б. Особенности липидного обмена у больных с тиреоидной патологией, жителей европейского севере СССР. Терапевтический архив. т. 63, №10 1991.
* Кадырова Д.А., Атаханова Б.А., Туракулов Я.Х. Изучение полиморфизма гена тиреогглобулина щитовидной железы человека. Проблемы эндокринологии. т. 42, №5 1996. стр. 34-37.
* Зыкова Т.А., Фефилов А.Л., Цыганова О.А., Мартюшова Н.А. Суханова О.Н., Зыкова С.Н. Скрининг зоба у лиц молодого возраста: роль ультразвукового исследования. Проблемы эндокринологии. т. 42, №2 1996. стр. 17-20.
* Касаткина Э.П. Йоддефицитные заболевания у детеё и подростков. Проблемы эндокринологии. т. 43, №3 1997. стр. 3-7.
* Кандрор В.И., Крюкова И.О., Крайнова С.И. Антитиреоидные антитела и аутоимунные заболевания. Проблемы эндокринологии. т. 43, №3 1997. стр. 28-30.
* Бурункулова Ф.Ф., Герасимов Г.Н. Заболевания щитовидной железы у беременных. Проблемы эндокринологии. т. 44, №2 1998. стр. 27-32.
* Суплотова А.А, Губина В.В, Карнаухова Ю.Б. Скрининг врождённого гипотиреоза как дополнительный метод изучения йоддефицитных заболеваний. Проблемы эндокринологии. т. 44, №1 1998. стр. 15-19.
* Селятицкая В.Г., Одинцов С.В., Обухова Л.А. Морфофункциональные изменения щитовидной железы у лабораторных животных при действии холода. Проблемы эндокринологии. т. 44, №4 1998. стр. 40-42.
* Раменская Е.Б. Гипофизарно-тиреоидго-адреналовые взаимоотношения у жителей европейского Севера СССР (аспекты экокологической эндокринологии). Автореферат на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Архангельск –1992. стр 12-15.