

ФИЗИОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Научный руководитель: ассистент кафедры “Медицины”

Темурова Н.Б.

Тулкинов Х.Х. Абдуллаев О.Б.

Alfraganus University г. Ташкент, Узбекистан.

Аннотация: Щитовидная железа, эндокринный орган, расположенный в области шеи, играет центральную роль в регуляции метаболических процессов в организме человека. Синтез и секреция тиреоидных гормонов, таких как тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3), находятся под строгим контролем гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. Эти гормоны оказывают влияние практически на все клетки и ткани, модулируя расход энергии, рост, развитие и функции многих систем органов. Нарушения в работе щитовидной железы, такие как гипотиреоз или гипертиреоз, могут привести к широкому спектру клинических проявлений, что подчеркивает критическую важность понимания ее физиологии для диагностики и лечения эндокринных расстройств. Данный обзор посвящен ключевым аспектам физиологии щитовидной железы, включая ее анатомическое строение, механизмы синтеза и секреции гормонов, регуляцию их действия, а также роль в поддержании гомеостаза.

Ключевые слова: Щитовидная железа, тиреоидные гормоны, тироксин (Т4), трийодтиронин (Т3), гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось, йод, тиреоглобулин, тиреопероксидаза (ТПО), натрий-йодидный симпортер (NIS), пендрин, тиреотропный гормон (ТТГ), тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), рецепторы тиреоидных гормонов (ТР), дейодиназы, метаболизм, рост, развитие, гомеостаз, гипотиреоз, гипертиреоз.

Abstract: The thyroid gland, an endocrine organ located in the neck, plays a central role in regulating metabolic processes in the human body. The synthesis and secretion of thyroid hormones such as thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) are under strict control of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. These hormones affect virtually all cells and tissues, modulating energy expenditure, growth, development, and functions of many organ systems. Disorders of the thyroid gland, such as hypothyroidism or hyperthyroidism, can lead to a wide range of clinical manifestations, which highlights the critical importance of understanding its physiology for the diagnosis and treatment of endocrine disorders. This review focuses on key aspects of thyroid physiology, including its anatomical structure, mechanisms of hormone synthesis and secretion, regulation of their action, and their role in maintaining homeostasis.

Keywords: Thyroid gland, thyroid hormones, thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), hypothalamic-pituitary-thyroid axis, iodine, thyroglobulin, thyroperoxidase (TPO),

sodium-iodide symporter (NIS), pendrin, thyroid-stimulating hormone (TSH), thyrotropin-releasing hormone (TRH), thyroid hormone receptors, deiodinases, metabolism, growth, development, homeostasis, hypothyroidism, hyperthyroidism.

Введение:

Щитовидная железа представляет собой одну из крупнейших эндокринных желез, масса которой у взрослых людей составляет примерно 15-20 граммов [1]. Ее уникальное анатомическое положение и фолликулярная структура являются ключевыми для эффективного синтеза и накопления тиреоидных гормонов [2]. Исторически, значимость щитовидной железы для здоровья человека была признана задолго до полного понимания ее функций. Современные исследования значительно расширили наши знания о ее сложной физиологии, включающей уникальные биохимические пути и регуляторные механизмы [3].

Основная функция щитовидной железы заключается в выработке и высвобождении в кровотоке тиреоидных гормонов – тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). Эти гормоны являются производными аминокислоты тирозина и содержат атомы йода, что делает йод критически важным элементом для нормального функционирования железы [4]. Тиреоидные гормоны влияют на базовый метаболизм, терморегуляцию, рост и дифференцировку тканей, а также на нормальное функционирование нервной, сердечно-сосудистой и других систем [5]. Нарушения в синтезе или секреции этих гормонов могут приводить к серьезным метаболическим и системным расстройствам, что делает изучение физиологии щитовидной железы фундаментом для клинической эндокринологии [6].

Данная обзорная статья призвана систематизировать современные представления о физиологии щитовидной железы, охватывая ее анатомическое строение, механизмы синтеза и секреции гормонов, регуляцию их действия, а также роль в различных физиологических процессах. Особое внимание будет уделено молекулярным и клеточным аспектам, лежащим в основе ее функционирования.

Анатомическое строение и гистология

Щитовидная железа представляет собой двухлопастный орган, соединенный перешейком, расположенный спереди от трахеи, ниже гортани [1]. Ее структура уникальна, поскольку состоит из многочисленных фолликулов, которые являются основной функциональной единицей железы. Каждый фолликул представляет собой замкнутую сферу, образованную однослойным эпителием из фолликулярных клеток (тиреоцитов), окружающих полость, заполненную коллоидом [7]. Коллоид в основном состоит из тиреоглобулина (ТГ), крупного гликопротеина, который служит матрицей для синтеза и хранения тиреоидных гормонов [8].

Помимо фолликулярных клеток, в щитовидной железе присутствуют парафолликулярные С-клетки, которые продуцируют кальцитонин – гормон,

участвующий в регуляции кальциевого обмена [9]. Кровоснабжение железы осуществляется верхними и нижними щитовидными артериями, обеспечивая обильный приток крови, необходимый для захвата йода и секреции гормонов [10].

Синтез тиреоидных гормонов

Процесс синтеза тиреоидных гормонов является сложным и многоступенчатым, требующим скоординированной работы нескольких белков и ферментов [11]. Он включает следующие ключевые этапы:

Захват йода (Йодная ловушка): Тиреоциты активно захватывают йодид (I-) из кровотока против градиента концентрации с помощью натрий-йодидного симпортера (NIS), расположенного на базальной мембране клетки [12]. Этот процесс является энергозависимым и играет решающую роль в концентрации йода в железе, обеспечивая накопление йода в 20-50 раз выше, чем в плазме крови [13].

Транспорт йода в коллоид: После захвата йодид транспортируется из цитоплазмы тиреоцитов в полость фолликула (коллоид) через белок пендрин, расположенный на апикальной мембране [14]. Нарушения в работе пендрина могут приводить к синдрому Пендреда, характеризующемуся зобом и нейросенсорной тугоухостью.

Окисление йода и йодирование тирозина (Органификация): В коллоиде йодид окисляется до активной формы йода (органического йода) ферментом тиреопероксидазой (ТПО) [15]. Одновременно ТПО катализирует присоединение активного йода к остаткам тирозина в молекуле тиреоглобулина. Этот процесс называется органификацией йода [16]. В результате образуются монойодтирозин (МИТ), содержащий один атом йода, и дийодтирозин (ДИТ), содержащий два атома йода [17].

Конденсация (Сопряжение): Две молекулы ДИТ, или одна молекула МИТ и одна молекула ДИТ, соединяются в коллоиде под действием ТПО, образуя тироксин (Т4) или трийодтиронин (Т3) соответственно [18]. Т4 содержит четыре атома йода, а Т3 – три. Стоит отметить, что большинство синтезируемых гормонов представляют собой Т4 (примерно 90%), который считается менее биологически активным прогормоном [19].

Эндоцитоз и протеолиз тиреоглобулина: Для секреции гормонов в кровоток тиреоглобулин, содержащий Т4 и Т3, реабсорбируется тиреоцитами путем эндоцитоза (пиноцитоза) [20]. Внутриклеточно лизосомы сливаются с эндоцитозными везикулами, и протеолитические ферменты (например, катепсины) расщепляют тиреоглобулин, высвобождая свободные Т4 и Т3 [21].

Секреция гормонов: Высвобожденные Т4 и Т3 транспортируются через базальную мембрану тиреоцита в кровоток [22]. Точные механизмы высвобождения до конца не изучены, но предполагается участие специфических переносчиков. Неиспользованные МИТ и ДИТ, которые не были включены в состав Т4 или Т3,

дейодируются ферментом йодтирозиндейодиназой, и высвобожденный йод реутилизируется для дальнейшего синтеза гормонов, что является эффективным механизмом сохранения йода в организме [23].

Регуляция функции щитовидной железы

Функционирование щитовидной железы находится под строгим многоуровневым контролем, основным из которого является гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось [24]. Эта ось действует по принципу отрицательной обратной связи:

Гипоталамус: Нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса высвобождают тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), который по портальной системе гипофиза достигает передней доли гипофиза [25]. Секреция ТРГ подвержена циркадным ритмам, влиянию стресса, холода и других факторов.

Гипофиз: В ответ на ТРГ тиреотрофные клетки передней доли гипофиза секретируют тиреотропный гормон (ТТГ), также известный как тиреостимулирующий гормон [26]. ТТГ является основным регулятором функции щитовидной железы. Он связывается со специфическими рецепторами ТТГ на поверхности тиреоцитов, активируя внутриклеточные сигнальные пути (в основном через аденилатциклазу и фосфолипазу C), которые стимулируют все этапы синтеза и секреции тиреоидных гормонов, а также рост и васкуляризацию железы (трофический эффект) [27].

Щитовидная железа: Высвобождает Т4 и Т3 в кровоток. Повышенные уровни Т4 и Т3 в крови оказывают отрицательную обратную связь на гипоталамус (подавляя секрецию ТРГ) и гипофиз (подавляя секрецию ТТГ) соответственно [28]. Этот механизм обеспечивает поддержание концентрации гормонов в физиологических пределах. Когда уровни Т4 и Т3 снижаются, обратная связь ослабляется, что приводит к увеличению секреции ТРГ и ТТГ, стимулируя щитовидную железу.

Помимо гормональной регуляции, на функцию щитовидной железы влияют и другие факторы:

Уровень йода в рационе: Хронический дефицит йода приводит к снижению синтеза гормонов, увеличению секреции ТТГ и гипертрофии железы (зобу) [29]. Избыток йода может временно ингибировать синтез гормонов (эффект Вольфа-Чайкова).

Стресс: Может влиять на ось через кортизол.

Некоторые лекарственные препараты: Например, амиодарон, литий, пропилтиоурацил (ПТУ) могут влиять на синтез или метаболизм гормонов.

Аутоиммунные процессы: Например, при болезни Грейвса антитела стимулируют рецептор ТТГ, вызывая гипертиреоз, а при тиреоидите Хашимото антитела разрушают тиреоциты, приводя к гипотиреозу.

Транспорт и метаболизм тиреоидных гормонов

В

кровотоке подавляющее большинство Т4 и Т3 (более 99%) связаны с транспортными белками [30]. Эти белки играют роль депо, обеспечивая стабильный уровень свободных гормонов и защищая их от быстрой деградации:

Тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ): Связывает около 70-75% Т4 и Т3. Обладает высокой аффинностью, но низкой емкостью.

Транстиретин (ТТР, преальбумин): Связывает около 15-20% Т4 и небольшое количество Т3. Имеет более низкую аффинность, но большую емкость, чем ТСГ.

Альбумин: Связывает около 10% Т4 и Т3 с низкой аффинностью, но очень высокой емкостью.

Только небольшая фракция гормонов находится в свободном, биологически активном состоянии (свободный Т4 и свободный Т3) [31]. Именно свободные фракции гормонов способны проникать в клетки-мишени и оказывать свои эффекты, так как они не связаны с белками и могут свободно диффундировать через клеточные мембраны или транспортироваться с помощью специфических переносчиков [32].

Т4, являясь основным продуктом секреции щитовидной железы, считается прогормоном. В периферических тканях он конвертируется в биологически более активный Т3 под действием ферментов дейодиназ [33]. Существует три типа дейодиназ:

Дейодиназа 1 (Д1): Обнаружена в печени, почках, щитовидной железе. Участвует как в активации (превращение Т4 в Т3), так и в инактивации гормонов (превращение Т4 в обратный Т3, rТ3).

Дейодиназа 2 (Д2): Находится в мозге, гипофизе, бурой жировой ткани, скелетных мышцах. Ответственна за продукцию Т3 для местного потребления тканями. Её активность увеличивается при гипотиреозе, компенсируя дефицит Т3.

Дейодиназа 3 (Д3): Экспрессируется в плаценте, мозге плода, коже, некоторых опухолях. Является основной дейодиназой, инактивирующей Т4 (превращая его в rТ3) и Т3 (превращая его в Т2), тем самым снижая уровни активных гормонов [34].

Активность этих дейодиназ регулируется в зависимости от метаболических потребностей тканей, что обеспечивает локальный контроль за уровнем активных гормонов [35].

Механизм действия тиреоидных гормонов

Тиреоидные гормоны действуют, связываясь со специфическими ядерными рецепторами тиреоидных гормонов (ТР), которые являются частью суперсемейства ядерных рецепторов стероидных и тиреоидных гормонов [36]. Существуют две основные изоформы рецепторов: ТР α и ТР β , каждая из которых имеет несколько сплайсинговых вариантов, экспрессирующихся в различных тканях [37].

Когда ТЗ (который гораздо более эффективно связывается с ТР, чем Т4) проникает в клетку и связывается с ТР, происходит следующее: ТР обычно находятся в ядре клетки в комплексе с корепрессорами, подавляющими транскрипцию генов [38].

Связывание ТЗ с ТР вызывает конформационные изменения рецептора.

Эти изменения приводят к диссоциации корепрессоров и рекрутированию коактиваторов [38].

Комплекс ТР-ТЗ-коактиваторы связывается с определенными последовательностями ДНК, называемыми элементами ответа на тиреоидные гормоны (ТЭО), расположенными в промоторных областях генов-мишеней [37].

Это взаимодействие в конечном итоге активирует или ингибирует транскрипцию соответствующих генов, что приводит к изменению синтеза специфических белков и, как следствие, к изменению клеточной функции [38].

Результатом этого молекулярного механизма является влияние тиреоидных гормонов на широкий спектр клеточных функций:

Рост и развитие:

Критически важны для нормального развития центральной нервной системы, особенно в пренатальном и раннем постнатальном периодах. Дефицит гормонов в этот период приводит к необратимым неврологическим нарушениям (кретинизм) [40].

Необходимы для нормального развития скелета (созревания костной ткани) и репродуктивной системы [40].

Сердечно-сосудистая система:

Повышение чувствительности миокарда к катехоламинам, что приводит к увеличению частоты сердечных сокращений и сердечного выброса [41].

Усиление сократимости миокарда и расслабления.

Нервная система:

Влияние на когнитивные функции (память, внимание), настроение и рефлексy. Гипотиреоз часто сопровождается депрессией и замедлением мышления [42].

Терморегуляция:

Повышение продукции тепла за счет увеличения метаболической активности в большинстве тканей [43]. Это объясняет, почему при гипертиреозе наблюдается непереносимость тепла, а при гипотиреозе – зябкость.

ЖКТ: Стимулируют моторику кишечника.

Почки: Увеличивают почечный кровоток и клубочковую фильтрацию.

Обсуждение:

Физиология щитовидной железы представляет собой пример сложной и высокорегулируемой системы, интеграция которой с другими эндокринными осями обеспечивает гомеостаз организма [44]. Понимание каждого этапа, от захвата йода до воздействия гормонов на клеточном уровне, имеет решающее значение для диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы [45]. Например, нарушения в функционировании NIS, TPO или пендрина могут приводить к врожденным формам гипотиреоза, что требует раннего скрининга и заместительной терапии [46]. Дефицит йода, широко распространенная проблема в некоторых регионах мира, является основной причиной гипотиреоза и зоба, подчеркивая важность адекватного потребления этого микроэлемента через йодированную соль или добавки [47].

Тонкая регуляция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси обеспечивает поддержание стабильных уровней тиреоидных гормонов в крови. Нарушение этой оси, например, при опухолях гипофиза (тиреотропиномы), может привести к вторичному гипертиреозу, или при деструкции гипофиза – к вторичному гипотиреозу [48]. Аутоиммунные заболевания, такие как болезнь Грейвса (гипертиреоз) и тиреоидит Хашимото (гипотиреоз), являются наиболее частыми причинами дисфункции щитовидной железы в развитых странах, что указывает на важность иммунологических аспектов в ее физиологии [49]. При болезни Грейвса антитела, имитирующие ТТГ, постоянно стимулируют щитовидную железу, а при тиреоидите Хашимото антитела и лимфоциты разрушают тиреоциты.

Заключение:

Щитовидная железа является фундаментальным регулятором метаболических процессов и развития организма. Ее физиология, охватывающая сложный синтез, секрецию и действие тиреоидных гормонов, находится под строгим контролем гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. Способность щитовидной железы концентрировать йод, синтезировать и высвобождать Т4 и Т3, а также последующая активация Т4 в Т3 в периферических тканях являются критическими для поддержания гомеостаза. Нарушения в любом из этих этапов могут привести к широкому спектру клинических проявлений. Дальнейшие исследования в этой области будут способствовать разработке более эффективных диагностических инструментов и терапевтических стратегий для пациентов с заболеваниями щитовидной железы.

Список литературы:

1. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 13th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
2. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically Oriented Anatomy. 8th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2017.

3. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2012;122(9):3035-3043.
4. Engler D, Burger AG. The deiodination of the iodothyronines in man. *Endocr Rev.* 1984;5(1):151-184.
5. Oppenheimer JH, Schwartz HL, Mariash WD, et al. Advances in our understanding of thyroid hormone action. *Endocr Rev.* 1987;8(3):288-301.
6. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012;379(9821):1142-1154.
7. Bianchi V, Ghibaudi L, Ciardelli R, et al. Thyroid gland development and dysgenesis. *Curr Top Dev Biol.* 2021;144:233-261.
8. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. The American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: 2015 Update. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133.
9. Zajac JD, Sambrook PN, Seeman E, et al. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis in osteoporosis. *Bone.* 1999;24(6):639-644.
10. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, et al. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Medicine and Surgery.* 38th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995.
11. Vassart G, Dumont JE. The thyrotropin receptor and the regulation of thyroid function and growth. *Endocr Rev.* 1992;13(3):596-611.
12. Spitzweg C, Morris JC. The sodium iodide symporter and its clinical applications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3517-3524.
13. Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature.* 1996;379(6564):458-460.
14. Scott DA, Wang R, Kreman TM, et al. The Pendred syndrome gene product pendrin is a chloride/iodide transport protein. *Nat Genet.* 1999;21(4):440-443.
15. Ruf J, Feldt-Rasmussen U. Thyroid peroxidase and its autoantigenic role in autoimmune thyroid diseases. *Autoimmun Rev.* 2001;1(1-2):1-11.