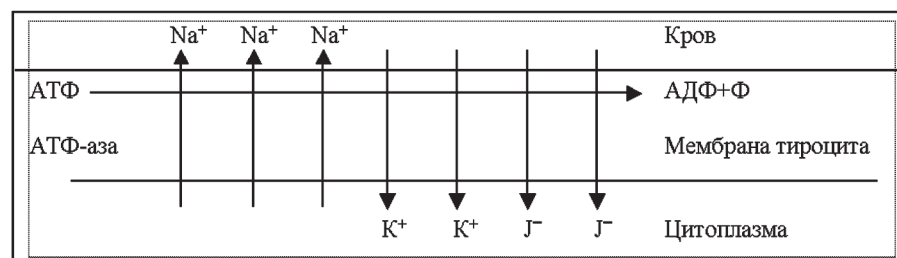


Ярема ТОМАШЕВСЬКИЙ, Роман МАКАР, Олег БУМБАР

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ТИРОЛОГІЇ

Профілактика йододефіцитних захворювань, таких як зоб, зниження функції щитоподібної залози, порушення психічних функцій у дітей та дорослих, природжені аномалії, кретинізм, затримка фізичного розвитку, викидні, неплідність, залишається гострою медико-соціальною проблемою [5, 7]. Особливо це стосується прикарпатського регіону, де бракує йоду в ґрунті, харчових продуктах та воді [3].

Синтез тироїдних гормонів (тироксину та трийодтироніну) тісно пов'язаний з метаболізмом йоду та амінокислоти тирозину (параокси-фенілаланіну). Харчовий йод надходить у кров у вигляді йодидів, які концентруються щитоподібною залозою завдяки активному транспорту, що каталізується особливим мембранним білком NIS (натрієво-йодний симпортер) і є Na^+ - і K^+ -залежною мембраною АТФ-азою. Гідроліз АТФ забезпечує енергією процеси активного транспорту (рис. 1) [2, 5].



Активний транспорт йоду через плазматичну мембрану тироцита

На другому етапі йодид-йон I^- окислюється до йоду:



Припускають, що цей процес каталізується тироїдпероксидазою, яка має гемінову природу [2]. У біосинтезі гема бере участь синтез дельта-амінолевулінової кислоти, коферментом якої є піридоксальфосфат.

Йодування тироглобуліну — третій етап на шляху біосинтезу тироїдних гормонів. Ця сполука є характерним білком щитоподібної залози з молекулярною масою 660 000, що складається з двох субодиниць і містить 10 % вуглеводів. Тироглобулін має здатність приєднувати йод

за залишками тирозину, вміст якого становить близько 3,5% від сумарної кількості амінокислот. Цей процес каталізується тироїдпероксидазою. При тому ще у складі тироглобуліну утворюється 3-монойодтирозин (МЙТ) і 3,5 дийодтирозин (ДЙТ).

На четвертому етапі відбувається поєднання йодованих тирозинів. Дві молекули ДЙТ (або одна молекула ДЙТ та одна молекула МЙТ) об'єднуються, утворюючи відповідно тироксин (T_4) і трийодтиронін (T_3). Ці сполуки, перебуваючи ще у складі тироглобуліну, є попередниками гормонів.

Протеоліз тироглобуліну є п'ятим етапом на шляху біосинтезу тироїдних гормонів, на якому T_3 і T_4 звільняються з білкової структури і надходять у циркуляцію. Протеолітичні ферменти щитоподібної залози локалізовані в лізосомах. Правдивим гормоном є тільки T_3 , а T_4 дейодується до T_3 у клітинах-мішенях під впливом 5'-дейодинази.

На шостому етапі відбувається дейодування МЙТ і ДЙТ, які не брали участі в утворенні T_3 і T_4 : реакція каталізується дейодиназою. При тому йод утилізується для створення нових молекул [2].

Переамінування тироксину, трийодтироніну, моно- і дийодтирозину каталізують амінотрансферази (КФ 2.6.1. 24—26), коферментом яких є піридоксальфосфат (містить вітамін B_6). Звідси можна зробити висновок про участь піридоксину в регуляції активності тироїдних гормонів [1].

Мінімальне надходження в організм неорганічного йоду, при якому біосинтез гормонів щитоподібної залози ще залишається у фізіологічному режимі, становить 100 мкг на добу. В разі нестачі цього мікроелемента значно зростає інтенсивність захоплення йоду залозою. При тому співвідношення його рівнів у щитоподібній залозі у крові сягає 100/1, тоді як у фізіологічних умовах цей показник становить 20—40/1. Цей адаптаційний механізм зумовлений підвищеною активністю особливого мембранного білка NIS [3].

Другим адаптаційним механізмом є економне витрачання йоду на синтез гормону щитовидної залози — переважає продукція трийодтироніну (T_3), молекула якого містить на один атом йоду менше, ніж T_4 . Водночас підвищується активність локалізованої у тироцитах 5'-дейодинази під впливом тиротропного гормону (ТТГ) гіпофізу в умовах нестачі йоду в щитоподібній залозі, що забезпечує конвертацію T_4 у T_3 у самій залозі.

Біологічна активність гормону T_3 у 3—4 рази вища, ніж T_4 . Треба враховувати і набагато коротший період напівжиття, властивий трийодтиронінові, що збільшує швидкість кругообороту йоду в щитоподібній залозі, отже, і швидкість біосинтезу тироїдних гормонів. При тому прискорюється протеоліз тироглобуліну в колоїді фолікулів.

Від'ємний зв'язок між вмістом T_3 у гіпофізі та виділенням ТТГ вважається найвагомим позащитоподібним механізмом адаптації до нестачі йоду. Гормон T_3 утворюється у самому гіпофізі із T_4 через дейодування. Але при дефіциті T_4 зменшується продукція трийодтироніну в тиротрофах. Це веде до зменшення місць зв'язування ядерних T_3 — рецепторів, підсилення синтезу і звільнення у кров ТТГ. Але тривала гіперпродукція тиротропіну призводить до збільшення маси щитоподібної залози і формування зоба [3].

Згідно із сучасними уявленнями, ТТГ стимулює синтез і секрецію тироїдних гормонів, отже, і гіпертрофію фолікулів (збільшення розмірів окремих клітин). Що стосується гіперплазії фолікулів (через збільшення кількості клітин), то цей процес пов'язаний з активацією локальних механізмів регуляції поділу клітин, до яких відносять інсуліноподібний фактор росту I (ІФР I), епідермальний фактор росту, трансформуючий фактор росту альфа, фактор росту фібробластів. У таких умовах відбувається також проліферація фібробластів та судин. При достатньому забезпеченні йодом переважає продукція трансформувального фактора росту бета та йодоліпідів (синтезується мембраною тироцита), які гальмують проліферацію клітин [3].

Спорадичні випадки зоба можуть бути пов'язані з наявністю антитіл, які стимулюють ріст. Але найчастішим струмогенним фактором є дефіцит йоду. Слід також ураховувати дефіцит або надлишок інших елементів (Co, Cu, Fe, Br, Mn), дефіцит білкового харчування, медикаментозні і харчові струмогенні ефекти, куріння, генетичні фактори, вагітність [4].

У метаболізмі йоду беруть участь селен, цинк, хром. Зокрема, селен є складовою частиною йодтироніндейодинази, що активує периферійне перетворення T_4 у T_3 у печінці та нирках. Цинк впливає на секрецію тироліберину, тобто дефіцит цинку або порушення співвідношення цинк/мідь можуть бути однією з причин гіпотироїдизму. Зниження функції щитоподібної залози можуть викликати хром, молібден, кальцій, вітамін D, кобальт, бром, мідь, літій, свинець, ртуть, гормональними антагоністами є естрогени, інсулін, парат-гормон. Гіпотироїдну дію мають деякі седативні, протисудомні, гіпотензивні засоби. Блокувати синтез тироїдних гормонів можуть карбонат літію, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, флюоксетин, вальпроєва кислота, натрію нітропрурид, засоби від кашлю, що містять йод, рентгеноконтрастні препарати [4].

Діагностика за наявності зоба охоплює анамнез, огляд, пальпацію, ультрасонографію щитоподібної залози, визначення концентрації йоду в сечі, рівня тироїдних гормонів крові, антитіл до тканини щитоподібної залози (тироглобуліну, мікросомального антигену, тироїдпероксидази), маркерів йододефіцитного стану та гіпотирозу і тиротоксикозу у разі необхідності — проведення пункційної біопсії [4, 6].

Нами опрацьована методика визначення маркерів йододефіцитного стану організму та функції щитоподібної залози. Вона ґрунтується на дослідженні рівня альфа-кетокислот у крові та сечі: йододефіцитний стан та гіпотироз віддзеркалені метаболічним синдромом контрінсулярної недостатності, обумовленої дефіцитом гормонів щитоподібної залози, тоді як при тиротоксикозі виникають прояви інсулінорезистентності. Найпростішим лабораторним тестом є визначення концентрації альфа-кетокислот у нічній порції сечі.

Методика дослідження сумарного вмісту альфа-кетокислот (пірватату та альфа-кетоглютарату) у нічній порції сечі

Обладнання — фотоелектроколориметр (ФЕК)

- Реактиви. 1. Кислота соляна розведена (відпускає аптека 8,3% розчин).
 2. Розчин 2,4 динітрофенілгідразину (ДНФГ), 0,1% солянокислий. 50 мг реактиву розчиняють у 30 мл розведеної НСІ при слабкому підігріванні суміші. Об'єм розчину доводять дистильованою водою до 50 мл. Зберігають у холодильнику.
 3. Розчин натрію гідроксиду — 12 г/100мл.

Хід визначення. У пробірку вносять 0,5 мл дистильованої води, 0,1 мл сечі і 0,4 мл розчину ДНФГ, вміст пробірки змішують і на 20 хв. залишають у темному місці при кімнатній температурі. Далі у пробірку доливають 1 мл розчину натрію гідроксиду і через 5 хв. визначають на ФЕКу оптичну густину забарвленого реактиву. Компенсаційною рідиною слугує контроль, що його готують так само, як дослід, але замість сечі використовують воду. Колориметрують проби на ФЕКу із синім світлофільтром (490 нм) у кюветах із довжиною оптичного шляху 5 мл. Сумарну кількість альфа-кетокислот у дослідній пробі знаходять на *таблиці*, яка складена згідно з калібрувальною кривою пірвиноградної кислоти.

Таблиця

Обчислення сумарного вмісту альфа-кетокислот у сечі

Оптична густина	Соті частки показника оптичної густини									
	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
	Концентрація альфа-кетокислот, мкмоль/л									
0,0	-	50	100	150	200	250	300	350	400	450
0,1	500	550	600	650	700	750	800	850	900	950
0,2	1000	1050	1100	1150	1200	1250	1300	1350	1400	1450
0,3	1500	1550	1600	1650	1700	1750	1800	1850	1900	1950
0,4	2000									

У здорових людей сумарний вміст альфа-кетокислот у нічній порції сечі становить 350—700 мкмоль/л (3,1—6,2 мг%), при інсулінорезистентності він підвищений, а при гіперінсулінізмі та йододефіцитному стані (гіпотирозі) — понижений.

Ознаки йододефіцитного стану (прихованого гіпотирозу):

1. Наявність гіперплазії щитоподібної залози;
2. Низький рівень глюкози у крові — $\leq 3,3$ ммоль/л;
3. Низький рівень альфа-кетокислот у крові — < 227 мкмоль/л;
4. Низький рівень піруватдегідрогеназної активності крові — $< 10,26$ мккат/л;
5. Низька концентрація альфа-кетокислот у нічній порції сечі — < 350 мкмоль/л;
6. Екскреція йоду з сечею — < 100 мкг/добу.

Для профілактики йододефіцитних захворювань нами запропоновано й апробовано два препарати: ЙОДОМЕНТОЛ-24 та КАЛІЙ ЙОДОМЕНТОЛ-24:

ЙОДОМЕНТОЛ-24

Rp. Sol. Jodi 5% — 0,5 ml

T-гае Menthae piperitae 25 ml

M. D. S. По 6 крапель на ложку води перед сном (в одній краплі — 24 мкг чистого йоду).

КАЛІЙ ЙОДОМЕНТОЛ-24

Rp. Kalii Jodidi 0,04

T-гае Menthae piperitae 25 ml

M. D. S. По 6 крапель перед сном (в одній краплі — 24 мкг чистого йоду).

Література

1. Букін Ю. В. Пиридоксин // Экспериментальная витаминология / Под ред. Ю. М. Островского. — Минск: Наука и техника, 1979. — С. 385—410.
2. Крю Ж. Биохимия. Медицинские и биологические аспекты / Пер. с франц. — Москва: Медицина, 1979. — 510 с.
3. Макар Р. Д., Макар Д. А., Вендзилович Ю. М. Йододефіцитні розлади як проблема здоров'я суспільства // Основи діагностики, профілактики та лікування ендокринних захворювань / За ред. проф. Я. Томашевського. — Львів: НТШ, 1999. — С. 165—182.
4. Мітохондріальний діабет. Пірвіноградний діабет. Цукровий діабет / За ред. проф. Я. Томашевського. — Львів: НТШ, 2003. — 168 с.
5. Паньків В. І. Йододефіцитні захворювання: Практичний посібник. — К., 2003. — 72 с.

6. Тлиашинова А. М., Рустембекова С. А. Многокомпонентная система в развитии заболеваний щитовидной железы (йод и эндо-экзогенные факторы) // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2006. — № 2 (4). — С. 71—74.
7. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination // WHO. — 2001. — 107 p.