

# Гормоны гидрофобной природы. Глюкокортикоиды. Йодтиронины.

Лекция для студентов  
2 курса  
стоматологического  
факультета

Доцент

*Гирина Л.В.,*

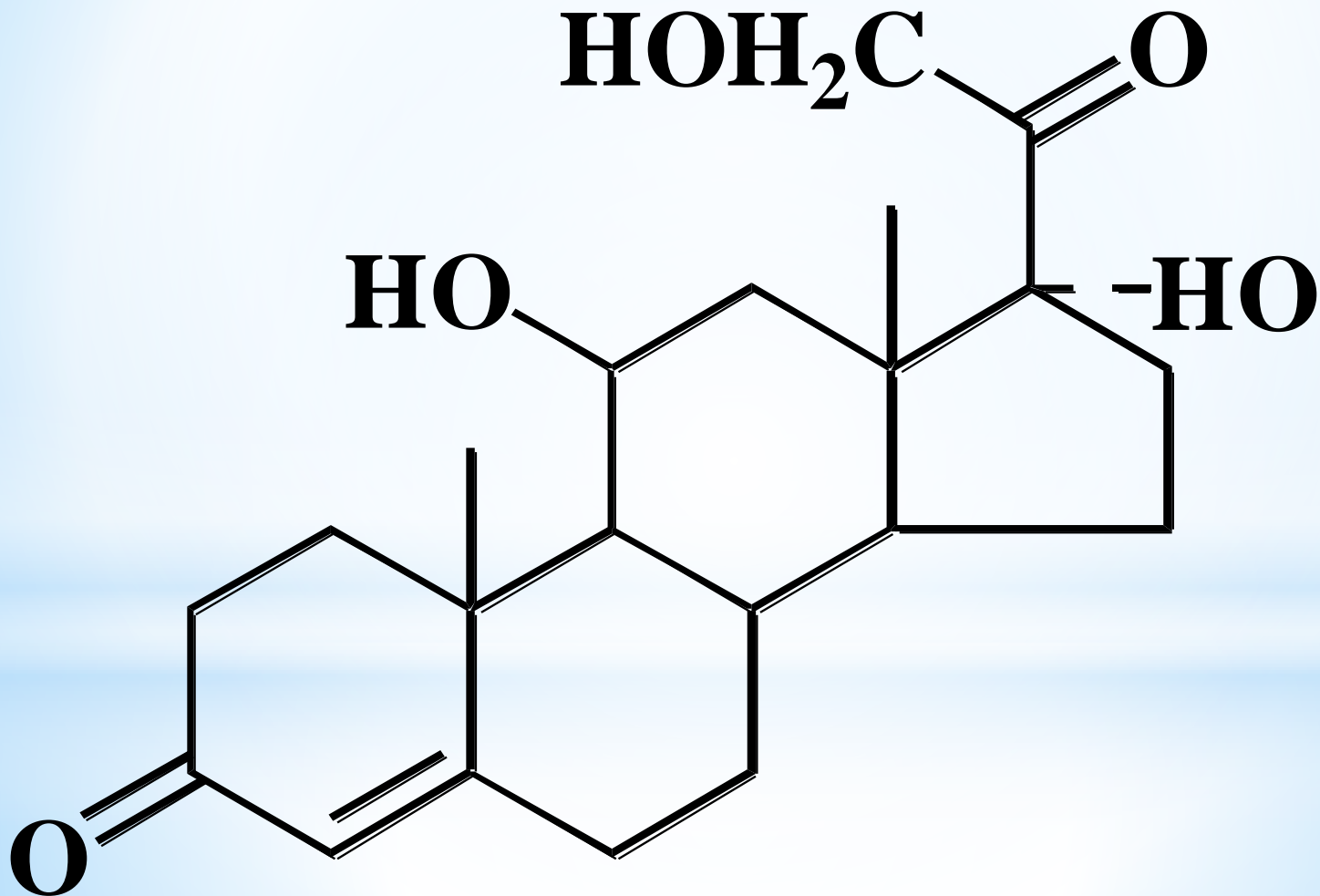
Оренбург, 2022



# ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

- \* **Кортизол (гидрокортизон)** - основной глюкокортикоидный гормон, синтезируемый корой надпочечников.
- \* Менее важный глюкокортикоид - **кортикостерон** (соотношение 10:1)

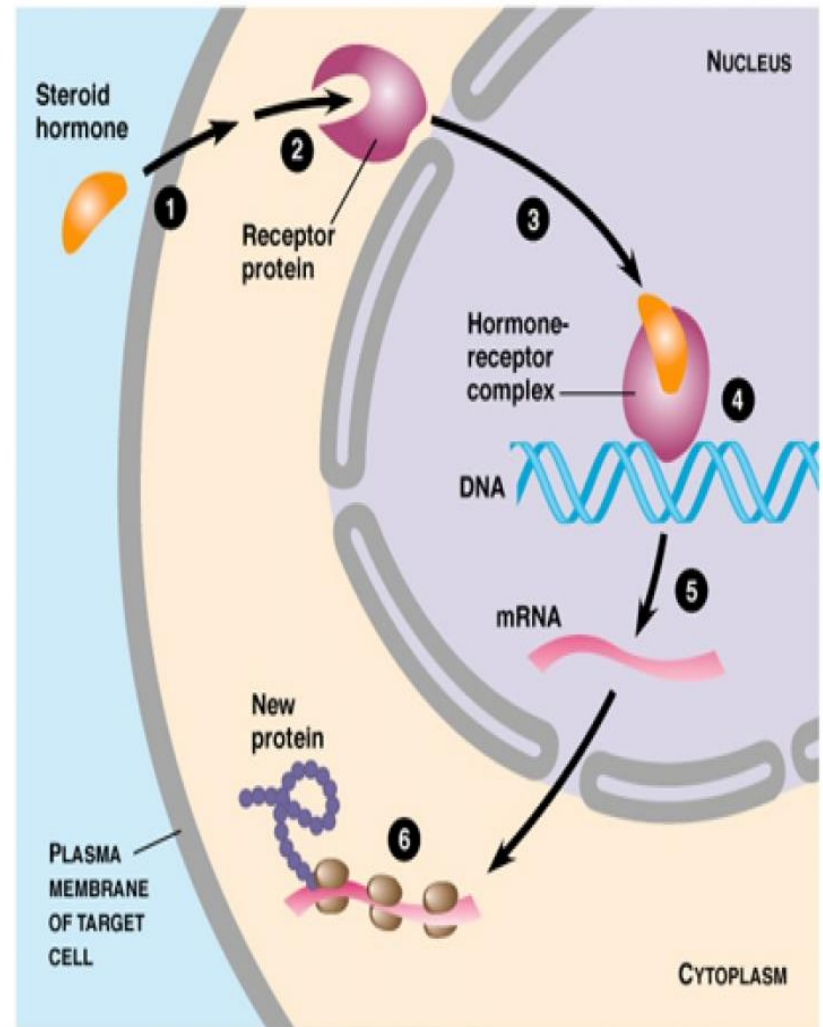
# Строение кортизола



# \* Кортизол

– по химическому строению относится к стероидным гормонам.

По механизму действия – это гормон проникающий в клетку



# Стимулы секреции

## \* Химический стимул:

Секреция глюкокортикоидов зависит от **адренокортикотропного гормона** (АКТГ, кортикотропин), выделение которого в свою очередь регулируется **кортиколиберином**.

## \* Физический стимул:

Физические и эмоциональные стрессы, состояние тревоги, страха и боль.

# Особенности секреции

- \* Существование **суточного (циркадного) ритма секреции** кортизола с минимумом поздним вечером (23-24 часа) и максимумом ранним утром (6-8 часов).
- \* Существование **обратной связи в регуляции секреции**, вследствие чего при внезапном прекращении лечения глюкокортикоидами у больных длительно их получавших имеется высокая вероятность возникновения синдрома отмены в виде острой надпочечниковой недостаточности.

# Транспорт кортизола

- \* В крови кортизол, в основном, связан с **транскортином** (кортикостероид-связывающий глобулин).
- \* Менее 10% кортизола в циркулирующей крови находится в физиологически активной свободной форме.

# **Влияние ГК на обмен углеводов.**

Само название «**глюкокортикоиды**» отражает их огромное влияние на обмен углеводов.

Механизмы:

- \* Глюкокортикоиды усиливают глюконеогенез в печени (преимущественно из аминокислот) за счет увеличения количества ключевого фермента глюконеогенеза: фосфоенолпируват-карбоксикиназы**

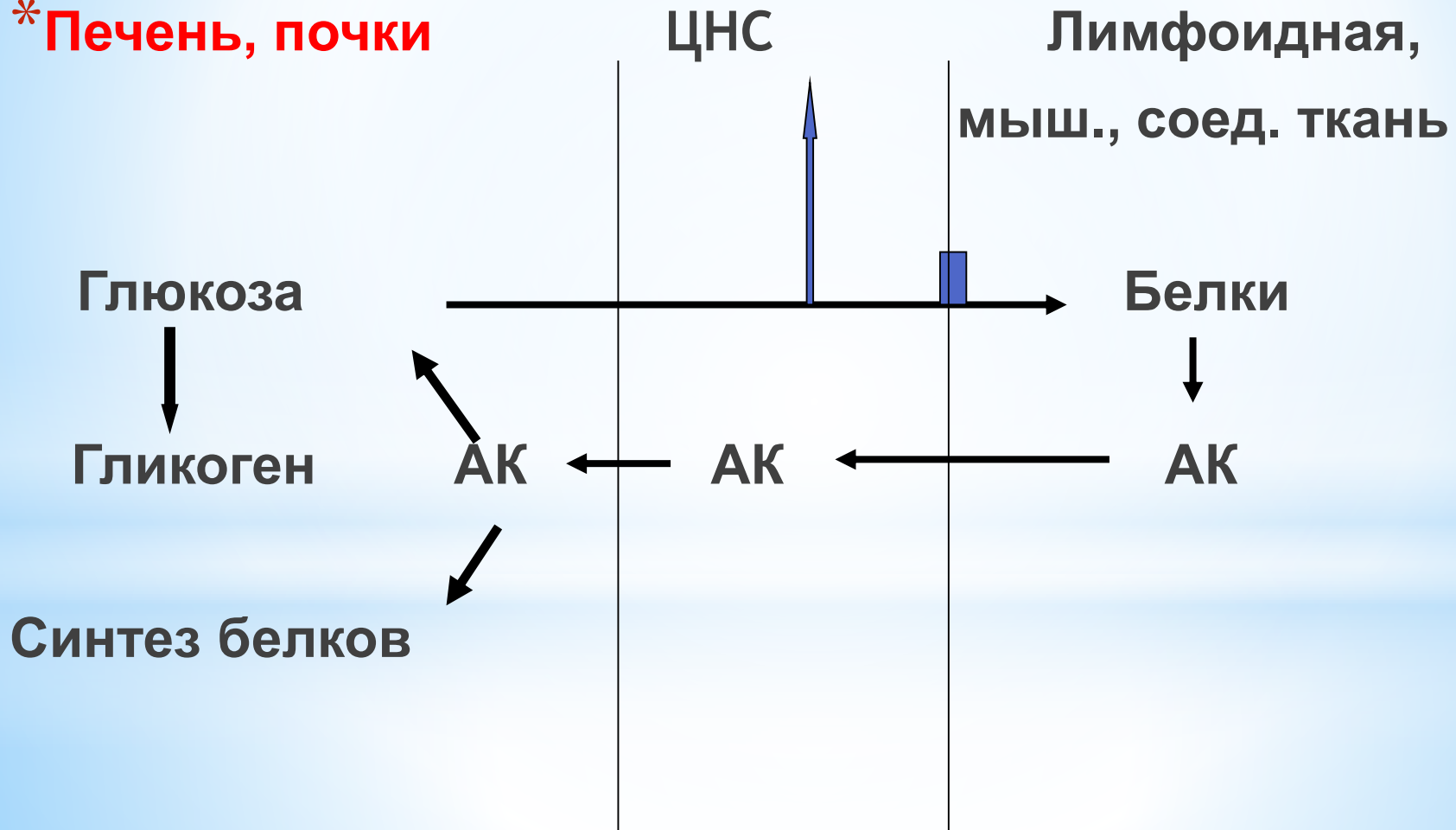


# **Влияние ГК на обмен углеводов (продолжение)**

- \* Стимуляции высвобождения аминокислот – субстратов глюконеогенеза – из периферических (мышечной, лимфоидной, соединительной) тканей, усиливая катаболизм их белков.**
- \* Глюкокортикоиды тормозят использование глюкозы в мышцах и жировой ткани.**

# Схема метаболического действия ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

\* Печень, почки



# Влияние глюкокортикоидов на синтез и распад гликогена

- \* Повышают запасы гликогена в печени, увеличивая синтез и активность гликогенсинтазы
- \* Оказывает разрешающее (пермиссивное) действие на способность адреналина оказывать липолиз и гликогенолиз в мышцах

Итоговый результат -  
**гипергликемия**

# **Влияние ГК на обмен липидов**

**\* Общим итогом влияния глюкокортикоидов на обмен липидов является повышение уровня свободных жирных кислот в плазме крови и сопряженное усиление синтеза кетоновых тел**

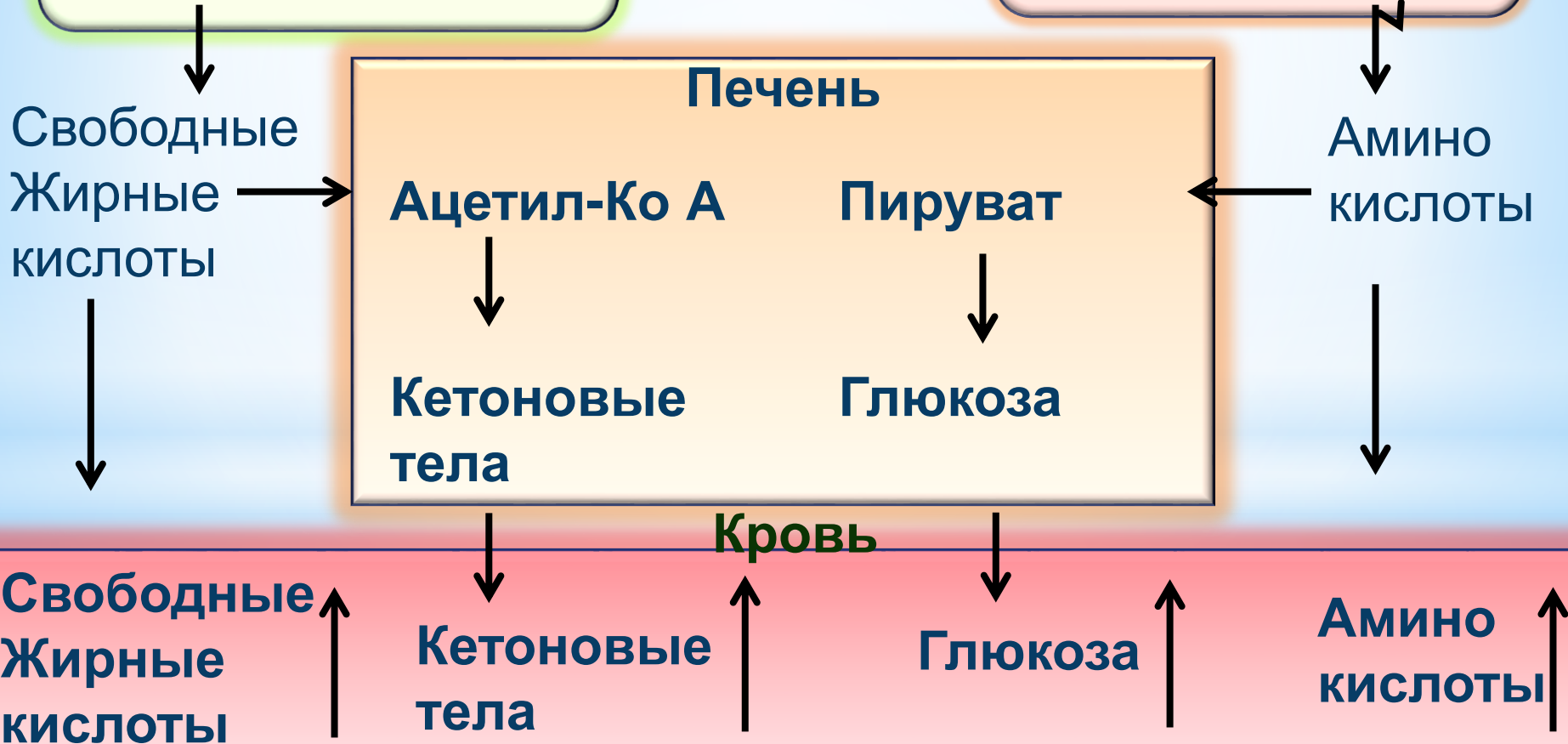
# Влияние ГК на обмен белков и нуклеиновых кислот

- \* В целом, глюкокортикоиды оказывают *анаболическое действие* на обмен белков и нуклеиновых кислот в печени и *катаболическое* – в мышечной, лимфоидной, жировой и костной и соединительной тканях.

# Кортизол

Жировая ткань  
триацилглицерины

Мышцы  
белки



# Другие биологические эффекты глюкокортикоидов

- \* I. Иммунодепрессивное действие
- \* II. Противовоспалительный эффект.
- \* III. Противоаллергическое действие
- \* IV. Перmissive роль  
глюкокортикоидов.
- \* V. Глюкокортикоиды – гормоны  
стресса.

# Иммунодепрессивное действие

- \* Глюкокортикоиды угнетают клеточный иммунитет.
- \* Глюкокортикоиды подавляют реакцию гиперчувствительности замедленного типа.
- \* Глюкокортикоиды угнетают фагоцитоз функцию микрофагов и макрофагов.
- \* Ингибируют фосфолипазу А-2, снижая образование арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточных мембран, что приводит к снижению синтеза лейкотриенов.



# Противовоспалительный эффект

- \* Основной противовоспалительный эффект глюкокортикоидов связан с ингибированием синтеза белков, участвующих в развитии воспалительной реакции (цитокины и др.)
- \* Ингибируют фосфолипазу А-2, снижая образование арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточных мембран, что приводит к снижению синтеза всех классов эйкозаноидов
- \* Ингибируют ЦОГ-2 и др.

# **Противоаллергическое действие**

- \* Связано с угнетением синтеза эйкозаноидов**
- \* Препятствуют дегрануляции тучных клеток и выделению из тучных клеток медиаторов аллергии (гистамин, лейкотриены и др.)**
- \* Оказывают влияние на все стадии развития аллергической реакции**

# **Пермиссивная роль глюкокортикоидов.**

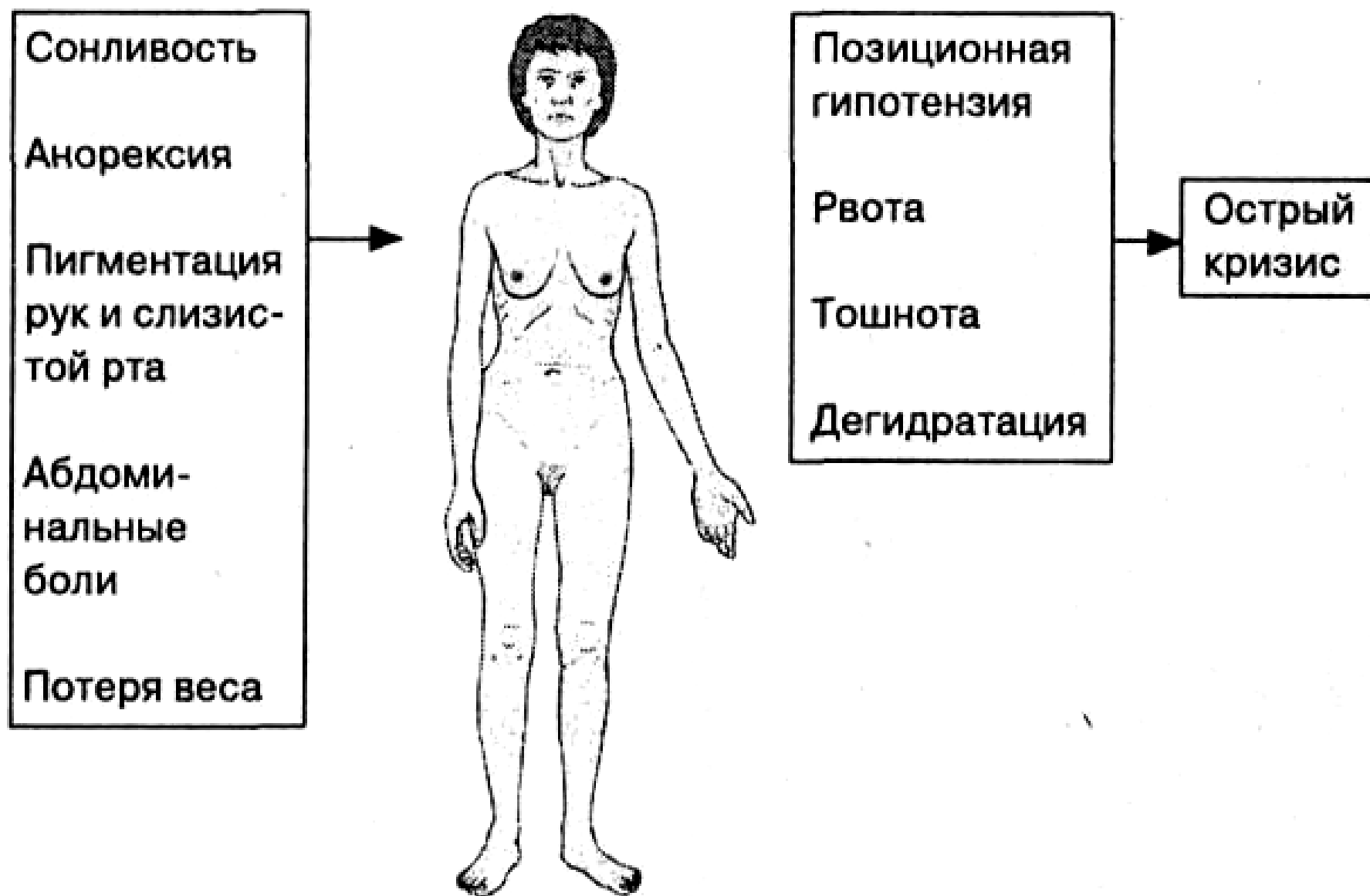
- \* Пермиссивное (разрешающее, позволяющее) действие гормонов выражается в том, что сам гормон не вызывает физиологического эффекта, но создает условия для реакции клеток, органа, ткани на действие какого-либо другого гормона.**
- \* Так глюкокортикоиды сами не влияют на ни тонус сосудов, ни на гликогенолиз. Однако они создают условия, при которых подпороговые концентрации адреналина повышают артериальное давление и вызывают гипергликемию.**
- \* Усиление липолитического действия адреналина и гормона роста также является примером пермиссивного действия глюкокортикоидов.**

# **Первичная гипофункция коры надпочечников (болезнь Аддисона)**

**Впервые описано Томасом Аддисоном в 1855 г.**

**Наиболее частые причины:**

- \* Аутоиммунное поражение надпочечников**
- \* Туберкулез надпочечников**



**Рис. 118. Симптомы адренокортикальной недостаточности**

# Клинические проявления болезни Аддисона



# Клинические проявления болезни Аддисона



# **Острая надпочечниковая недостаточность (адреналовый криз, аддисоновый криз)**

**Причина:** декомпенсация больных хронической надпочечниковой недостаточностью, синдром отмены.

## **Основные проявления:**

- \* Тяжелая артериальная гипотензия.
- \* Выраженные водно-электролитные расстройства – потеря ионов натрия и хлора с мочой; гиперкалиемия; потеря воды – дегидратация.
- \* Гипогликемия.

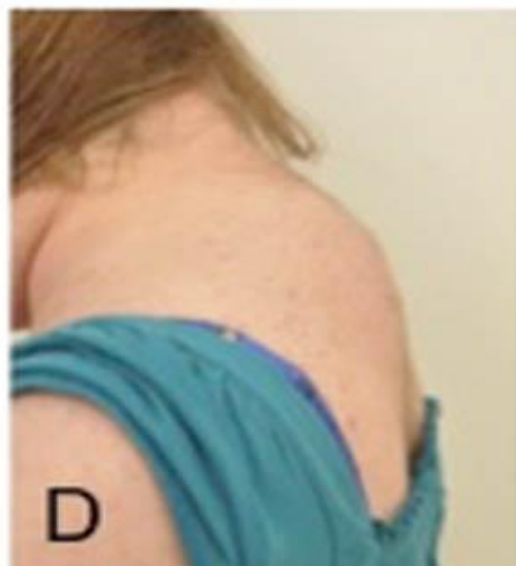


# Причины синдрома Иценко-Кушинга

- \* Повышение секреции АКТГ гипофизом (**болезнь** Иценко-Кушинга)
- \* Опухоли надпочечников (**синдром** Иценко-Кушинка)
- \* Длительное лечение глюкокортикоидами (**синдром** Иценко-Кушинка)

# Основные симптомы болезни Иценко-Кушинга





---

# Тиреоидные гормоны

---

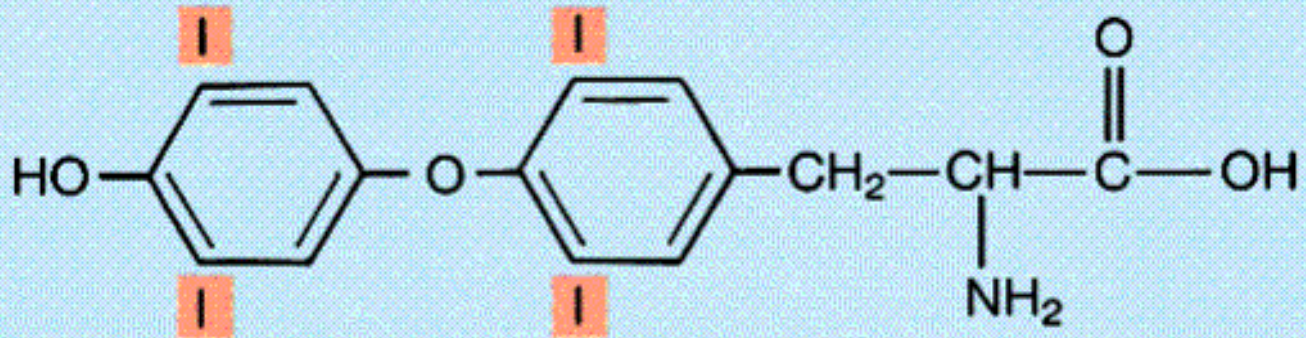
\*

**Тиреоидными гормонами являются йодтиронины – тироксин, тетраiodтиронин (Т4) и трийодтиронин (Т3).**

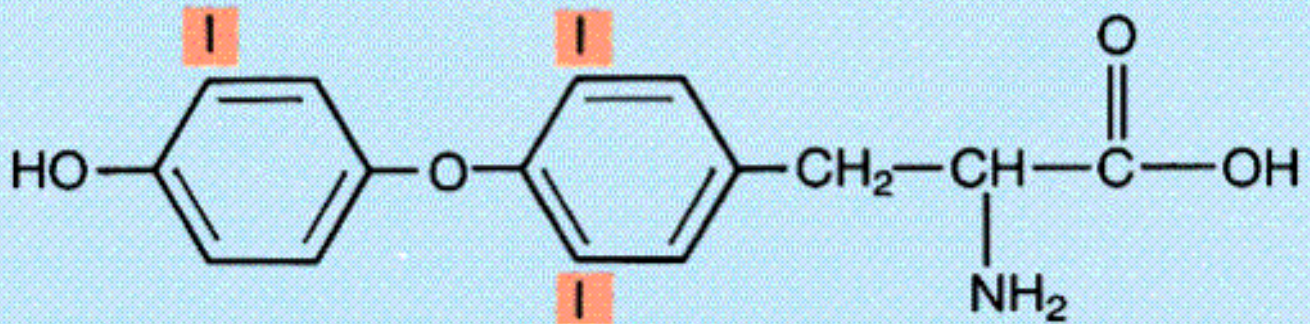
**В основе структуры йодсодержащих гормонов ЩЗ лежит тирониновое ядро, которое состоит из двух конденсированных молекул L-тирозина. Важнейшей структурной особенностью производных тиронина является наличие в их молекуле трех или четырех атомов йода.**

---

# Строение тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3)



3, 5, 3', 5' – Tetraiodothyronine (thyroxine, T<sub>4</sub>)

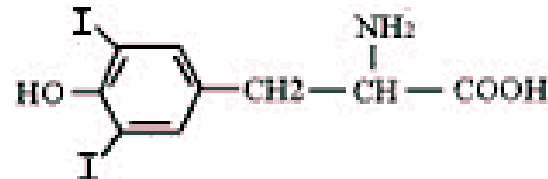


3, 5, 3' – Triiodothyronine (T<sub>3</sub>)

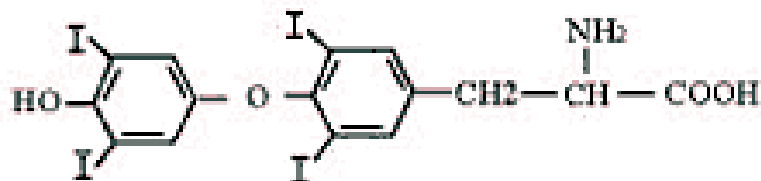
# Производные тирозина



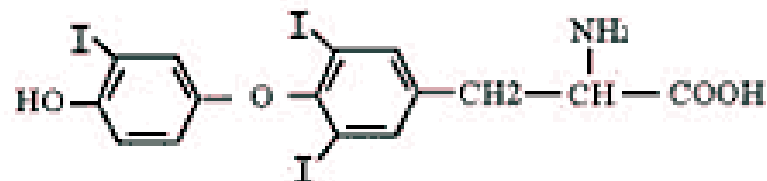
Monoiodotyrosine (MIT)



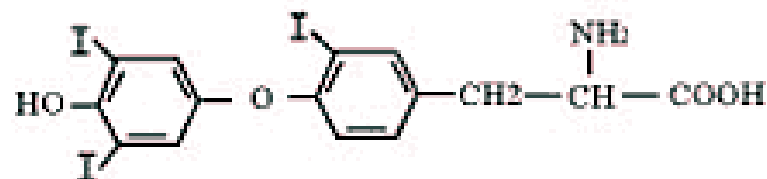
Diiodotyrosine (DIT)



3,5,3',5'-Tetraiodothyronine (L-thyroxine) (T4)

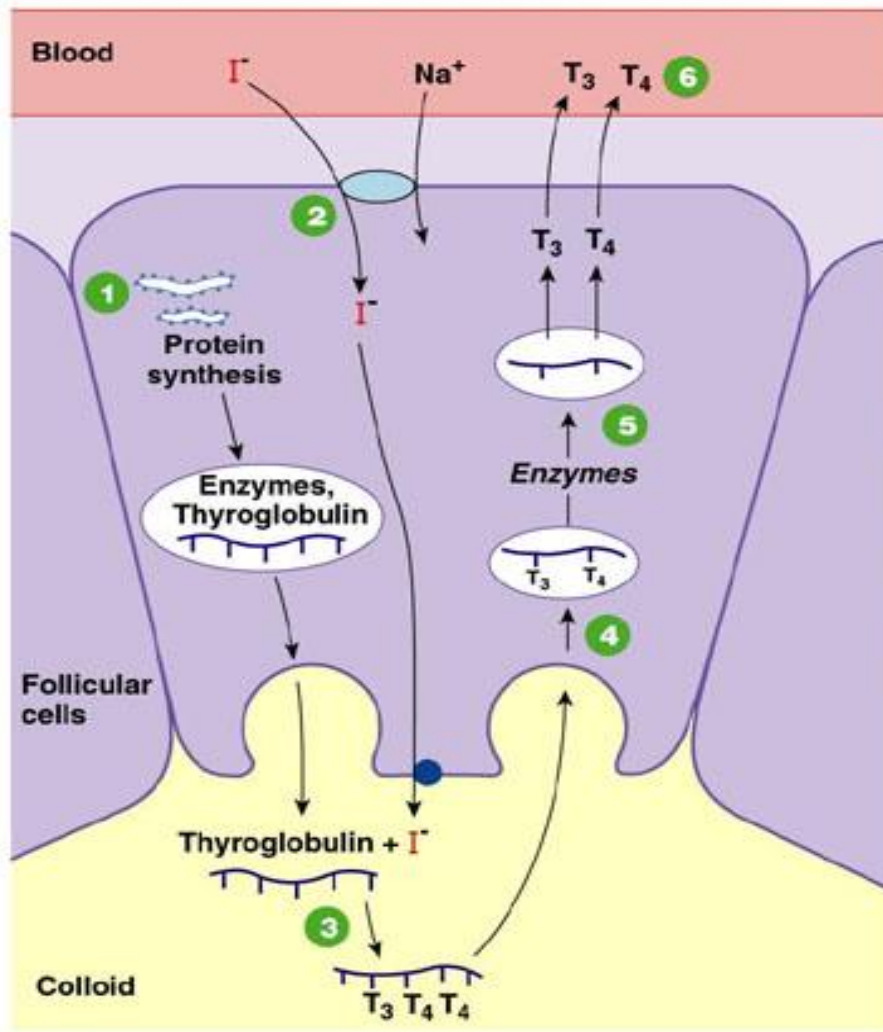


3,5,3'-Triiodothyronine (T3)



3,3',5'-Triiodothyronine (Reverse-T3)

# Биосинтез тиреоидных гормонов



1. Фолликулярная клетка синтезирует ферменты и тиреоглобулин для коллоида.
2. Йод по механизму симпорта транспортируется в коллоид.
3. Энзиматически осуществляется присоединение йода к тиреоглобулину с образованием  $T_3$  и  $T_4$ .
4. Тиреоглобулин возвращается в фолликулярную клетку.
5. Протеолитические ферменты отделяют  $T_3$  и  $T_4$  от белка.
6. Свободные  $T_3$  и  $T_4$  попадают в кровь.

**В синтезе гормонов щитовидной железы можно выделить следующие этапы.**

## **1. Включение йода в ЩЗ.**

**Органические и неорганические соединения йода попадают в желудочно-кишечный тракт с пищей и питьевой водой и всасываются в виде йодидов ( $I^-$ ), затем йодиды поступают в кровь и захватываются тироцитами.**

**Эти клетки обладают «ловушкой йода» (йодным насосом). В его работе принимает участие  $Na, K$ -зависимая АТРаза.**



## **Транспорт йода в клетки щитовидной железы опосредован $\text{Na}^+/\text{I}^-$ симпортером (NIS).**

**NIS - интегральный гликопротеин, который располагается в базолатеральной мембране фолликулярных клеток ЩЗ.**

**Захват йода – энергозависимый процесс, поэтому вхождение йода сопряжено с работой  $\text{Na,K-ATPазы}$ .**

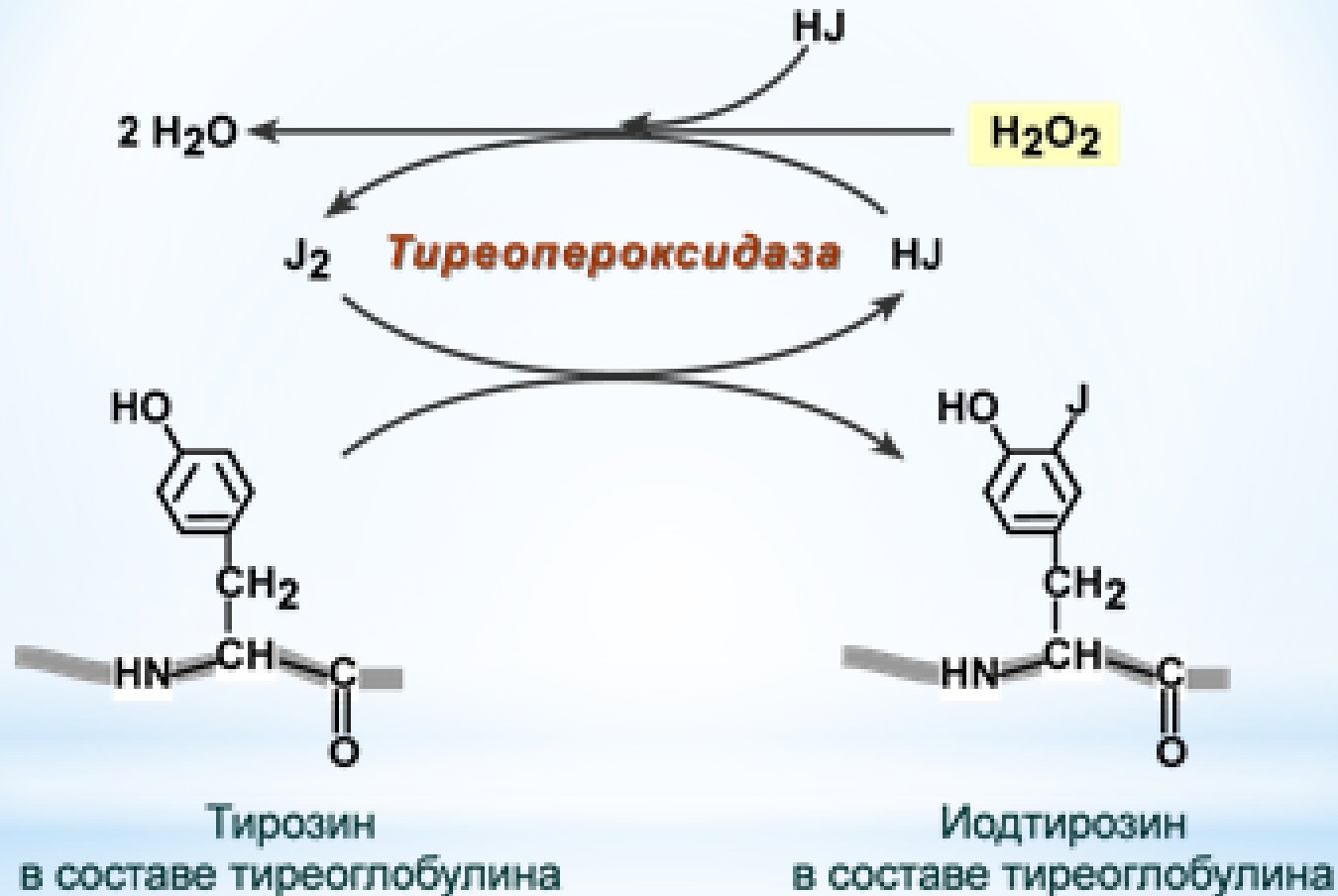
**NIS, локализованный в базолатеральной мембране клетки, представляет лишь часть йодидтранспортирующей системы. Другая ее часть – хлорид-йодидный транспортер (пендрин) , который также является трансмембранным белком, функционирует на ее апикальной поверхности.**

## **2. Йодирование тирозина в тиреоглобулине.**

**После захвата йода щитовидной железой происходит окисление йодидов в активную форму при помощи фермента тиреоидпероксидазы и пероксида водорода.**

**Следующий этап – йодирование остатков тирозина, входящих в молекуле тиреоглобулина.**

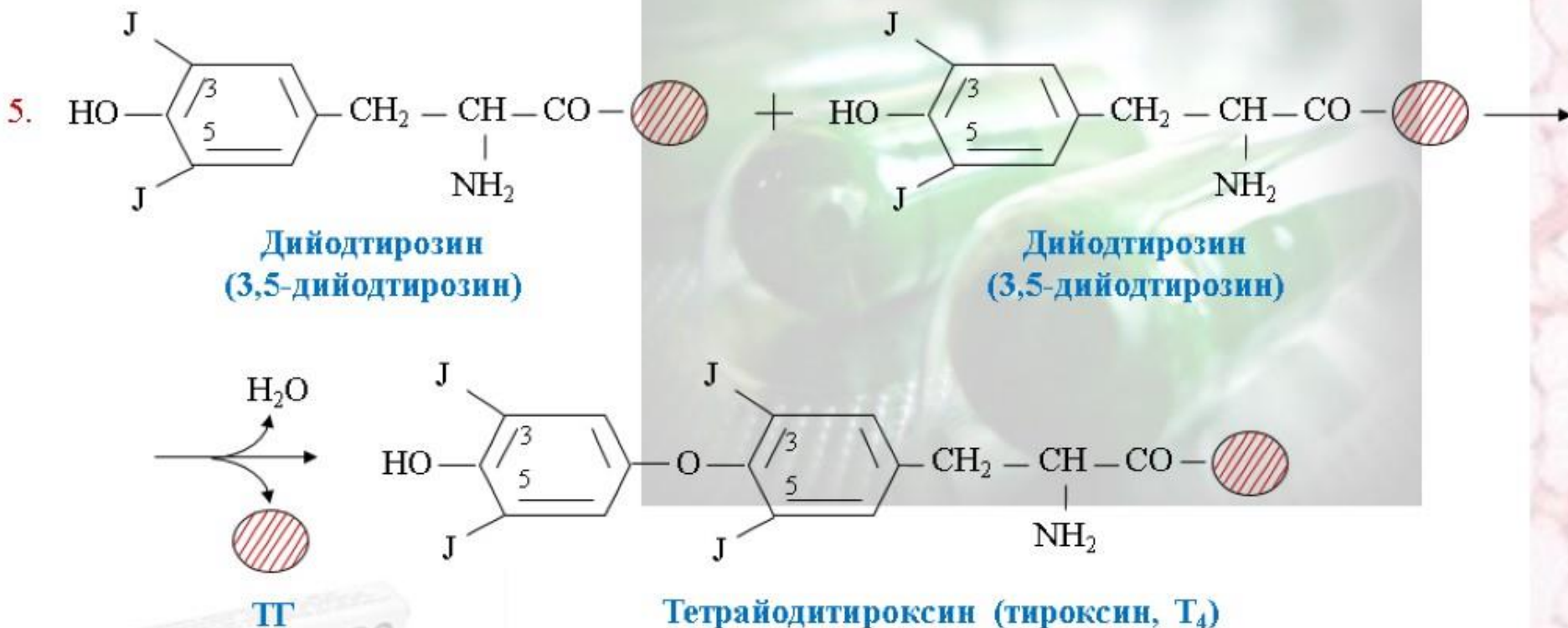
**Тиреоглобулин – главный белок коллоида, заполняющего фолликулы. Это гликопротеин с М.м 660 кДа, состоящий из 5496 аминокислот, среди которых 134 остатка тирозина. От 4 до 8 остатков тирозина йодируются. В результате образуются монойодтирозины (МИТ) и дийодтирозины (ДИТ).**



### **3. Конденсация.**

**Под влиянием фермента тиреоидпероксидазы йодированные тирозины (моно- и диiodтирозины) конденсируются в тиронины. Конденсация МИТ и ДИТ приводит к образованию трийодтиронина (Т3), две молекулы ДИТ конденсируются с образованием тетраiodтиронина, тироксина (Т4).**

# Синтез тетраiodтирони́на (тироксина, T<sub>4</sub>)



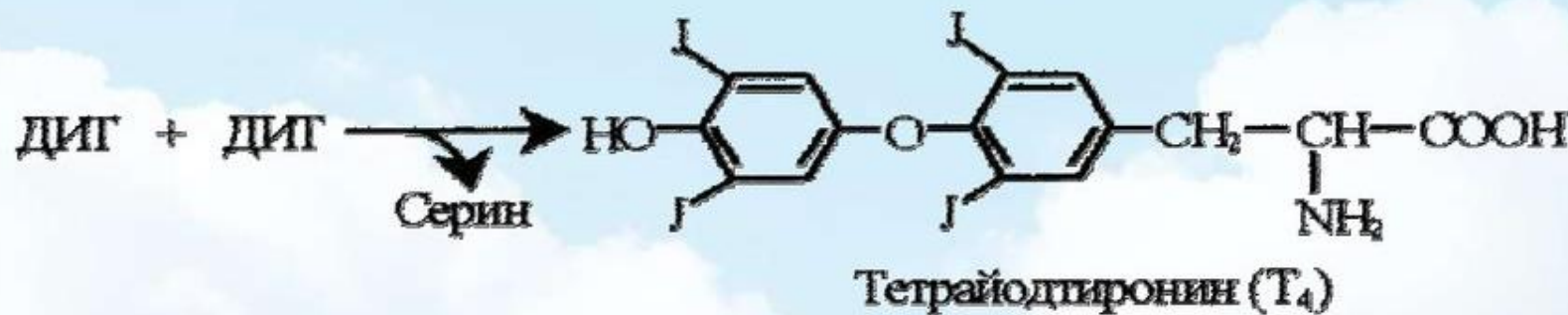
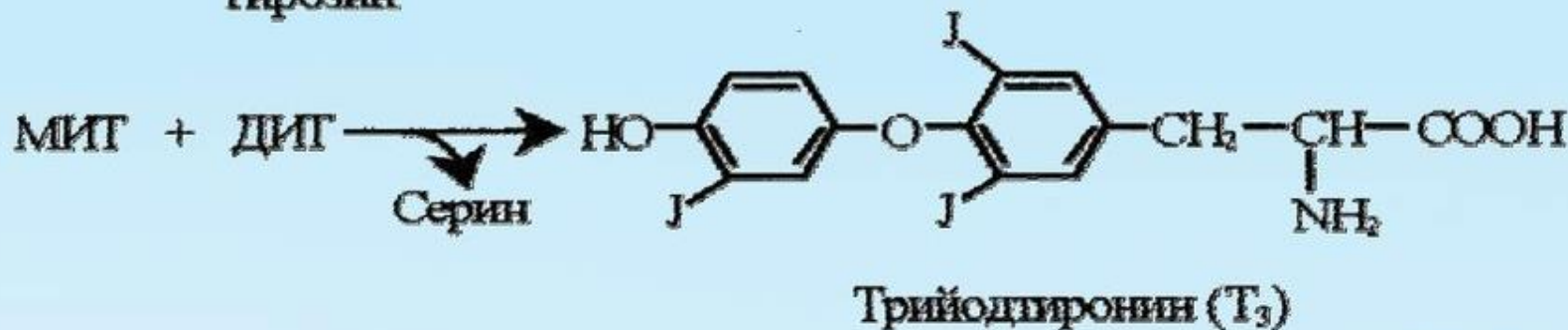
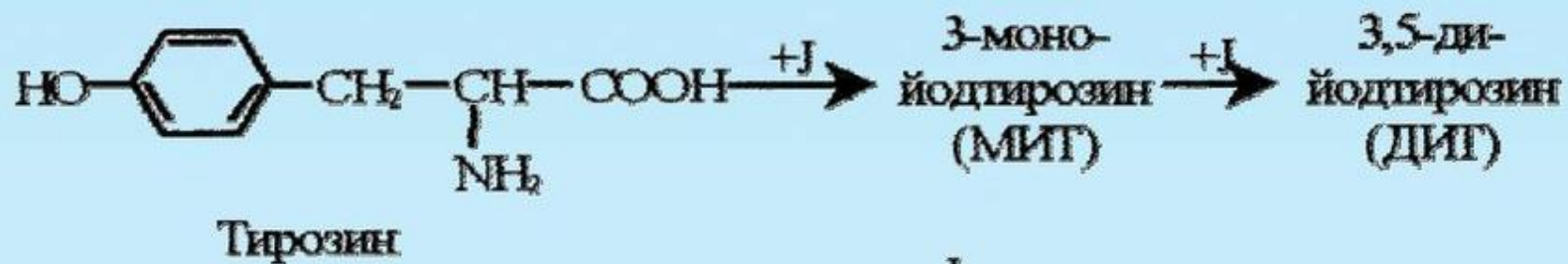
T<sub>3</sub> – более активен

T<sub>4</sub> – синтезируется в 10 раз больше

T<sub>3</sub> : T<sub>4</sub> = 1 : 10

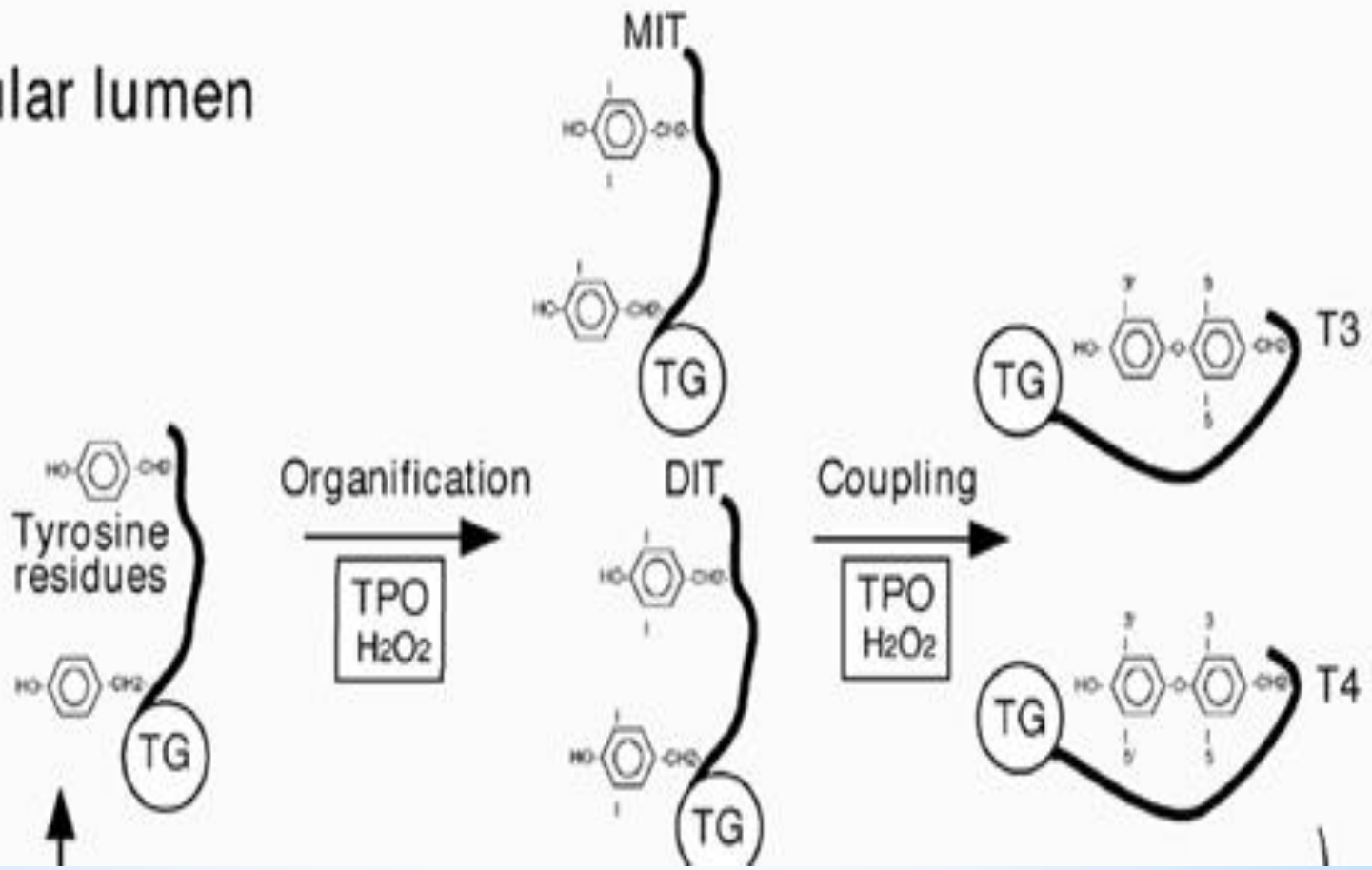


# Схема синтеза тиреоидных гормонов



# Образование и конденсация МИТ и ДИТ

Follicular lumen



## **4. Протеолиз тиреоглобулина.**

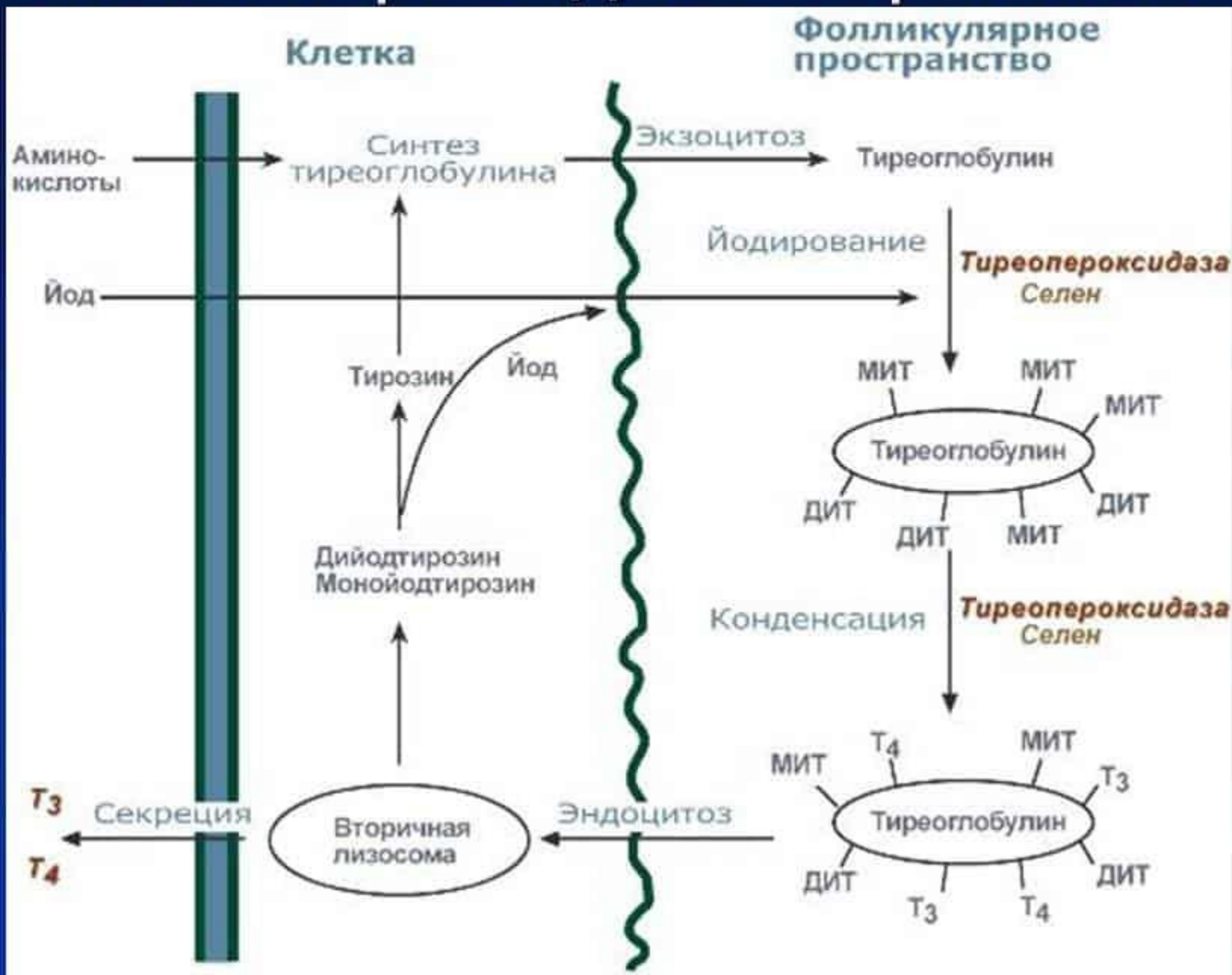
**Из фолликулярного коллоида йодированный тиреоглобулин путем эндоцитоза попадает в тироцит, где подвергается протеолизу при участии лизосомальных ферментов.**

## **5. Секреция и транспорт тиреоидных гормонов.**

**Освободившиеся из тиреоглобулина Т3 и Т4 поступают в кровь, связываются с белками-переносчиками (альбумин, тироксин-связывающий глобулин, тироксин-связывающий преальбумин).**



# Синтез тиреоидных гормонов



---

# **Транспорт тиреоидных гормонов**

---

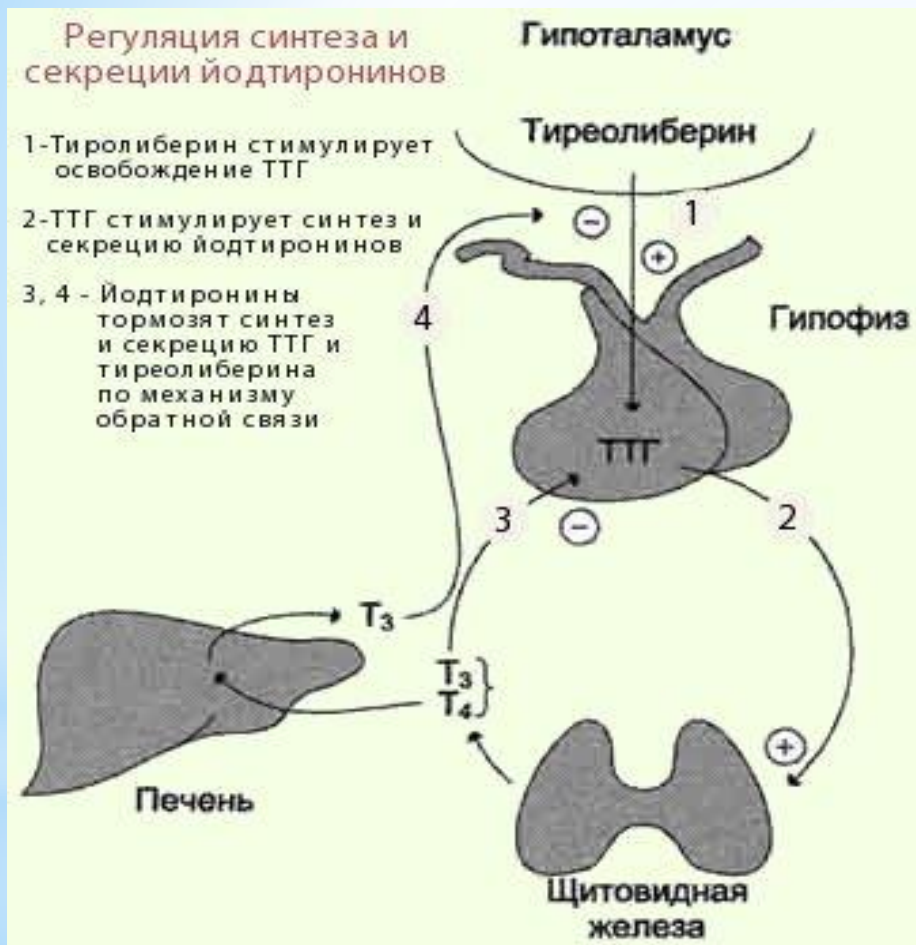
**Тиреоидные гормоны гидрофобны, поэтому 99% гормонов циркулируют в крови в комплексе с белками.**

**Основные переносчики тиреоидных гормонов:**

**тироксин-связывающий глобулин (ТСГ),  
тироксинсвязывающий преальбумин.**

**Период полужизни тиреоидных гормонов:  
Т4 – 7 дней; Т3 – 16 часов.**

# Регуляция синтеза и секреции йодтиронинов



**Синтез йодтиронинов в ЩЖ осуществляется под влиянием тиреотропина, выделяемого гипофизом. На выделение тиреотропина гипофизом влияет тиролиберин, секретлируемый гипоталамусом.**

**Сигналом для секреции тиролиберина и тиротропина служит снижение тиреоидных гормонов в крови.**

# **Клетки-мишени тиреоидных гормонов**

**Клетками-мишенями тиреоидных гормонов являются гепатоциты печени, адипоциты жировой ткани, клетки мышечной ткани, в том числе миокарда.**

**Клетки-мишени йодтиронинов имеют 2 типа рецепторов:**

- 1. внутриклеточные рецепторы, связанные с ДНК (цитозольные, митохондриальные, ядерные).**
- 2. рецепторы, расположенные на плазматической мембране клеток.**

# **Биологическое действие тиреоидных гормонов**

**Гормоны ЩЖ оказывают существенное влияние на три фундаментальных физиологических процесса:**

- **дифференцировку,**
- **рост,**
- **метаболизм.**

# Биологическое действие тиреоидных\* гормонов

## 1. Рост:

- ускорение белкового синтеза в результате активации транскрипции в клетках-мишенях;
- стимуляция процессов роста (являются синергистами гормона роста) и клеточной дифференцировки;
- ускорение транскрипции гена гормона роста.

# **Биологическое действие тиреоидных гормонов**

## **2. Основной метаболизм:**

- повышение потребления кислорода клетками во всех органах, кроме мозга и гонад;**
- повышение теплообразования при охлаждении организма за счет разобщения тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования;**
- активация АТФ-зависимых процессов, в частности, йодтиронины стимулируют работу  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы, на что затрачивается около 50% энергии, накапливающейся в виде АТФ в процессе тканевого дыхания;**

## **2. Метаболические процессы:**

- ускорение в печени гликолиза, синтеза холестерина и желчных кислот;**
- мобилизация гликогена в печени;**
- стимуляция синтеза белков и увеличение мышечной ткани;**
- повышение чувствительности клеток в печени, жировой и мышечной ткани к действию адреналина;**
- стимуляция липолиза в жировой ткани.**



# Метаболизм тиреоидных гормонов

**В щитовидной железе синтезируется и секретруется главным образом T4, хотя T3 обладает значительно большей активностью. Это связано с более высоким сродством рецепторов к T3, в 10 раз превышающим сродство к T4.**

**Некоторое количество T3 также синтезируется железой, но большая часть его образуется путем дейодирования T4 в периферических тканях, прежде всего в печени и почках (80% циркулирующего T4).**

**Другие пути метаболизма: дейодирование, дезаминирование, декарбоксилирование.**

**Образование конъюгатов с глюкуроновой или серной кислотами (выведение с мочой).**

# **Нарушение функций щитовидной железы**

## **Гипофункция щитовидной железы (гипотиреоз)**

**Гипотиреоз у новорожденных приводит к развитию кретинизма:**

- 1. необратимая задержка умственного развития;**
- 2. остановка роста;**
- 3. резкое снижение скорости обменных процессов.**

## **Гипотиреоз у взрослых сопровождается развитием микседемы:**

- 1. слизистый отек кожи и подкожной клетчатки;**
- 2. снижение частоты сердечных сокращений (брадикардия);**
- 3. снижение основного обмена и как следствие – патологическое ожирение;**
- 4. снижение теплопродукции ( $t^{\circ}$  тела ниже  $36^{\circ}\text{C}$ ), холодная и сухая кожа; непереносимость холода;**
- 5. мозговые нарушения и психические расстройства.**

# **Гиперфункция щитовидной железы**

**Диффузный токсический зоб (Базедова болезнь, болезнь Грейвса) – наиболее распространенное заболевание щитовидной железы.**

**Концентрация йодтиронинов увеличивается в 2–5 раз , развивается тиреотоксикоз.**

**Избыток тиреоидных гормонов ингибирует синтез белков, мобилизацию липидов, углеводов. Усиливается теплопродукция.**

**Экзофтальм – выпячивание глазных яблок.**



***Благодарю  
за внимание!***