

Надпочечники

2016

Лечебный факультет
проф. С.Л. Совершаева

Надпочечники

Гормоны коркового вещества надпочечников, их роль в регуляции обмена веществ и функций организма.

Функции мозгового вещества надпочечников.

Регуляция функций надпочечников.

**Программа по нормальной физиологии,
Москва, 2006**

1. Строение и функции гормонов мозгового вещества надпочечников

- тип гормона
- синтез и секреция
- механизмы развития клеточных эффектов
- эффекты гормонов
- регуляция секреции
- проявления гипо- и гиперфункции катехоламинов

2. Строение и функции гормонов коркового вещества железы

- тип гормона
- синтез и секреция
- механизмы развития клеточных эффектов
- эффекты гормонов коры надпочечников
- регуляция секреции
- проявления гипо- и гиперфункции кортикостероидов

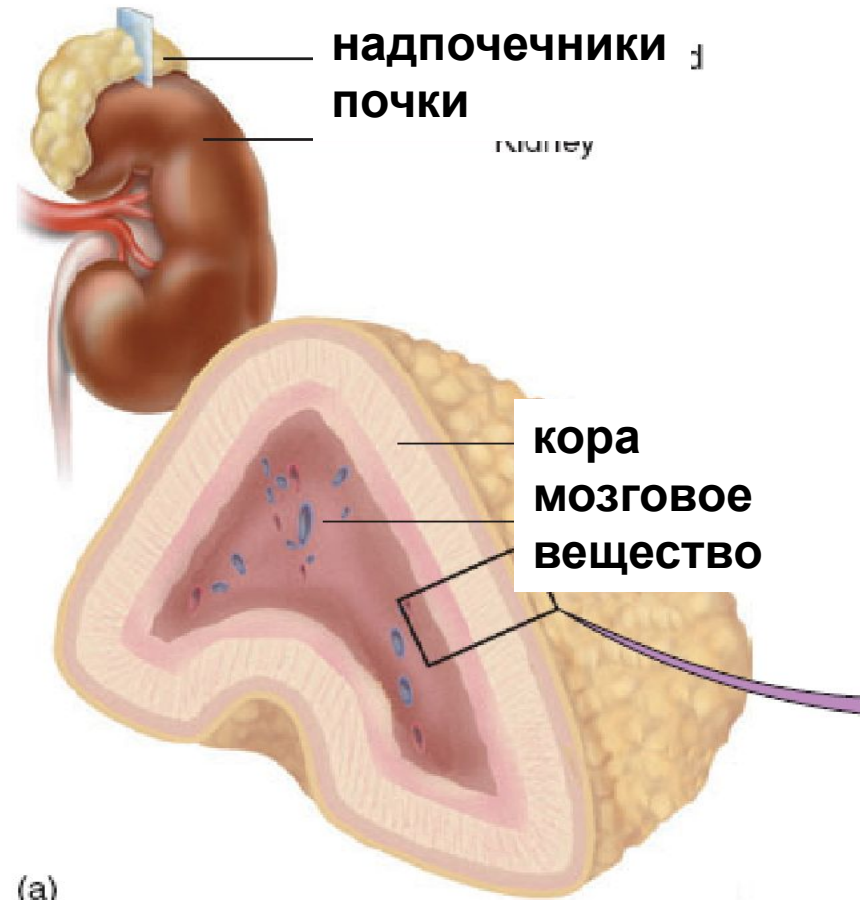
Надпочечники расположены на полюсах почек

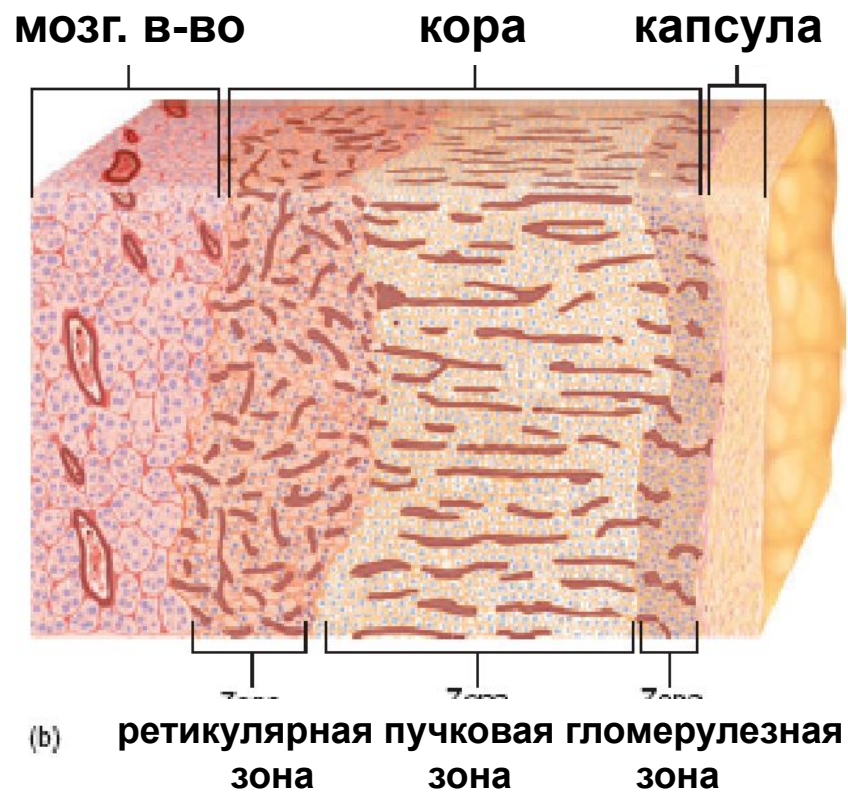
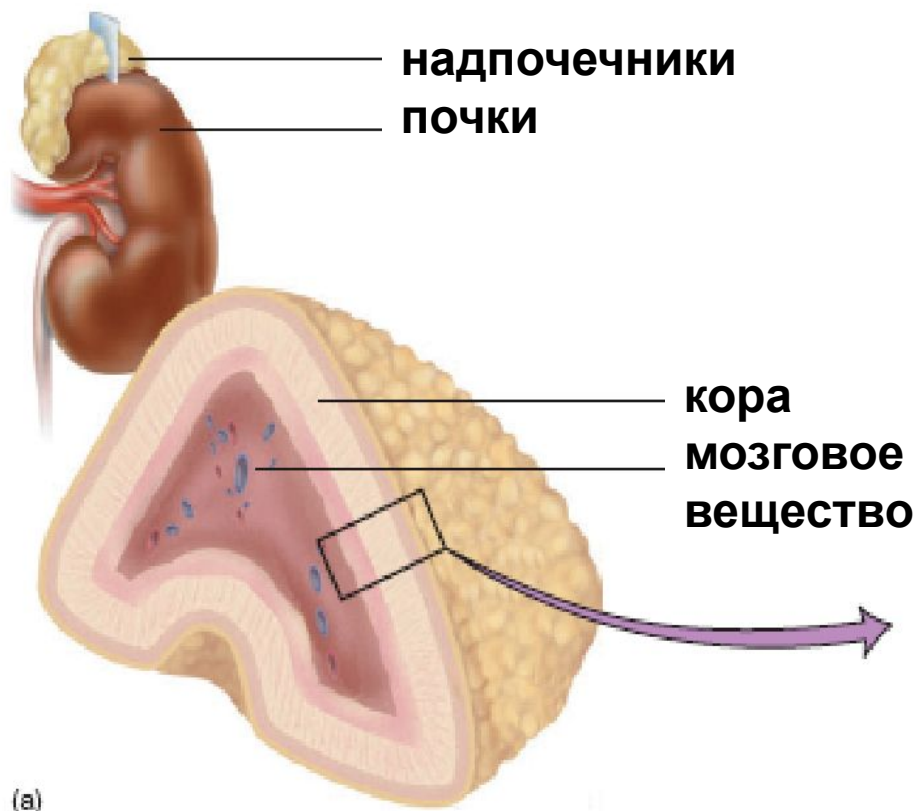
Размеры у взрослых

- 5 х3 см,
- около 4 г.

Два отдела, имеющие разное происхождение и функции:

- мозговое вещество
 - катехоламины (адреналин, НА, допамин)
- кора (железистая ткань):
 - стероидные гормоны (минералокортикоиды, глюкокортикоиды и половые гормоны).





1. **Функции мозгового вещества**

1. Строение мозгового вещества железы
2. Гормоны, продуцируемые мозговым веществом - катехоламины
 1. Тип гормона
 2. Синтез и секреция
 3. Механизмы развития клеточных эффектов
 4. Регуляция секреции
3. Эффекты гормонов мозгового вещества
4. Проявления гипо- и гиперфункции катехоламинов

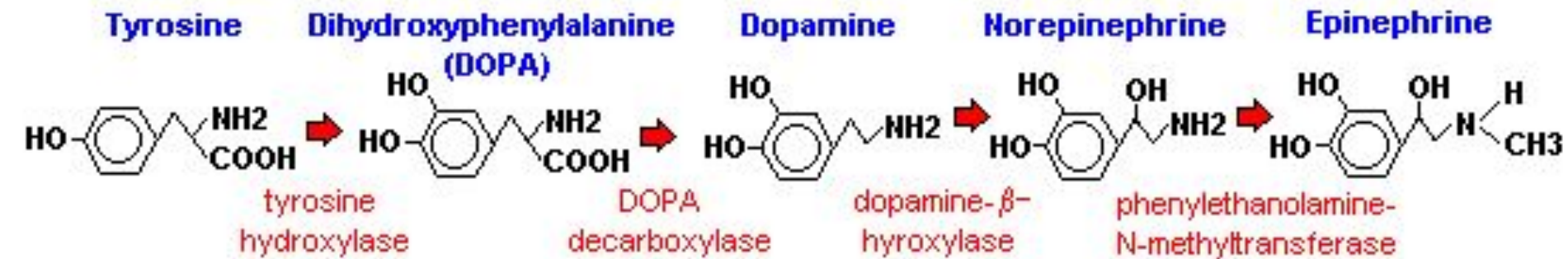
Мозговое вещество ($\approx 20\%$ массы железы)

- производное нейроэктодермы – **феохромоциты**
- функционирует как компонент СНС (гомологично ганглию ВНС)
- иннервируется преганглионарными холинергическими волокнами
- хромоаффинные клетки секретируют катехоламины (КА):
НА, А, допамин (Д)
 - хромоаффинные мембран-связанные гранулы, содержащие А, НА, Д, АТФ и белок **хромагранин**
- стимуляция феохромоцитов → Са-зависимый экзоцитоз КА
- секрет мозгового вещества
 - А:НА=80%:20%

Гормоны, продуцируемые мозговым веществом –

) катехоламины: допамин, норадреналин, адреналин

- тип гормонов – производные аминокислот фенилаланина и/или тирозина



) регуляторные пептиды

- вещество P,
- вазоактивный интестинальный полипептид,
- соматостатин,
- бета-энкефалин,
- адреномедуллин

В мозговом веществе надпочечников – адреномедуллин (пептид)

- выделен из клеток феохромоцитомы (Kitamura K. et al., 1993)
 - состоит из 52 аминокислот
 - выявлен также в легких, почках, сердце, эндотелии сосудов
 - локальный вазодилататор
- **эффекты адреномедуллина**
 - бронхолитический эффект (Kanazawa H. et al., 1994)
 - мощный сосудорасширяющий эффект (повышенное содержание у гипертензивных пациентов, Kitamura K. et al., 1994)
 - молекулярный механизм
 - непосредственное действие на сосудистые ГМК с ↑ цАМФ
 - ↑ высвобождения NO в эндотелии (Shimekake Y. et al., 1995 , Kohno M. et al., 1995)
 - стимуляция рилизинга ряда ростовых факторов
 - подавление продукции **альдостерона** клетками клубочковой зоны коры надпочечников (Yamaguchi T. et al., 1994)
 - ↓ базальный, фоновый уровень образования гормона,
 - ↓ секрецию, стимулированную высоким уровнем калия в плазме крови или действием ангиотензина-II.

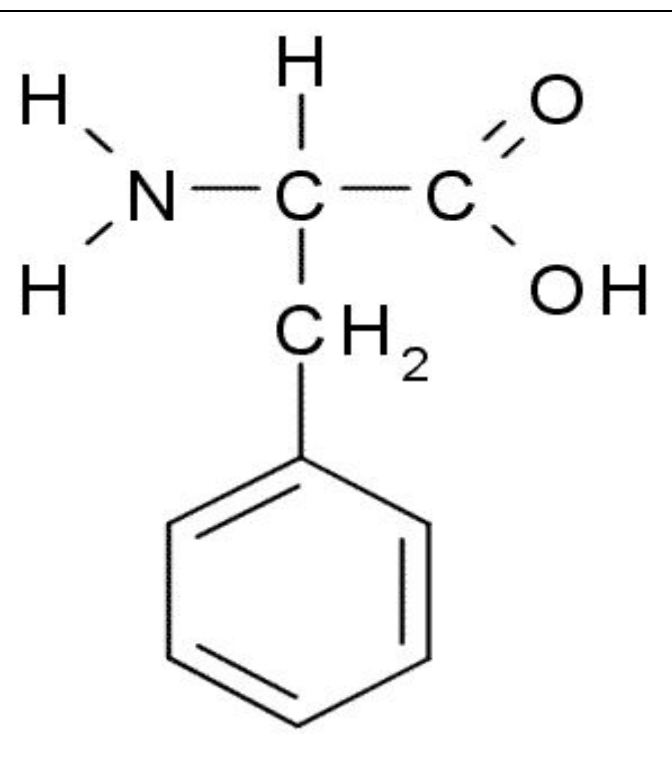
Синтез катехоламинов надпочечников

Фенилаланин – незаменимая аминокислота аланин, в которой один из атомов водорода замещён фенильной группой:

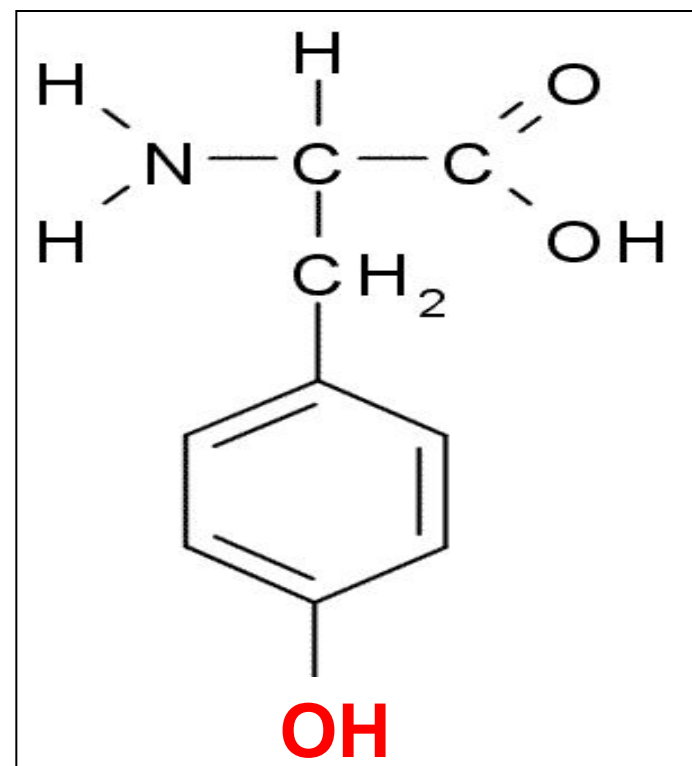
- входит в состав белков организмов,
- исходное сырьё для синтеза **тирозина** (при его ↓ в пище),
- при наследственной **фенилкетонурии** превращение в тирозин нарушено
 - накопление – токсический действие на нервную систему
- фенилаланин – в составе сахарозаменителя — аспартама
 - в производстве жевательной резинки и газированных напитков
 - противопоказан лицам, страдающим фенилкетонурией

фенилаланин

тирозин



фенилаланин-4-
-гидроксилаза



снижение количества или активности фермента

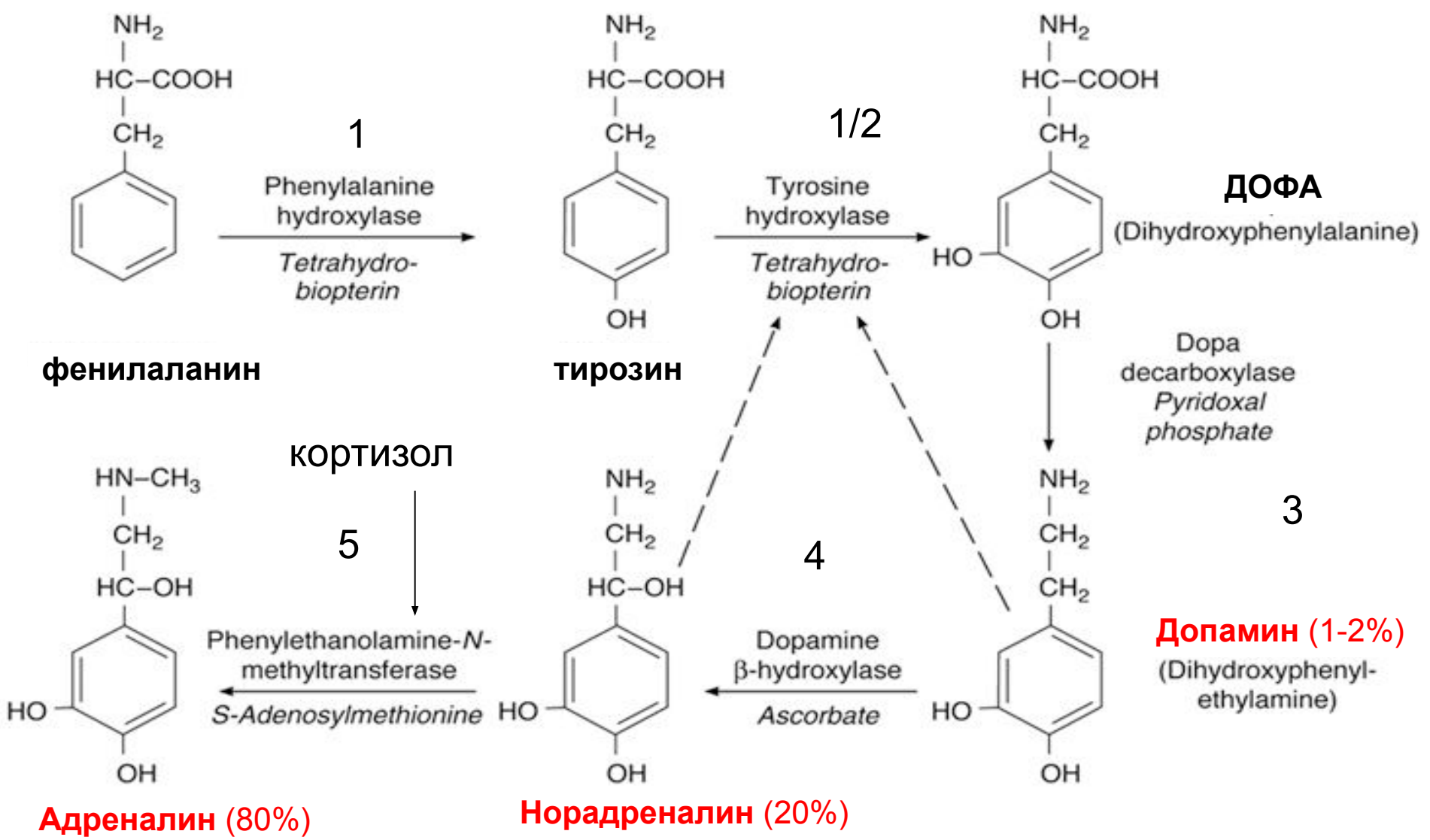
фенилкетонурия

Тирозин (Т) – заменимая аминокислота (имеет ОН группу)

- входит в состав множества природных белков,
- предшественник синтеза КА, Т_{3,4}, меланина,
- образование необходимо для удаления избытка ФА:
 - ↓ фенилаланин-4-гидроксилазы → **фенилкетонурия**
- нарушение катаболизма Т. - наследственная **алкаптонурия** (отложение алкаптона в соединительной ткани: потемнение и повышенная хрупкость хрящей, пигментация склер и ушных хрящей),
- редкие заболевания - **тирозинемии** (раннее повреждение печени, почек, периферических нервов),
- лечение - диетические ограничения белка.

Синтез катехоламинов

В цитоплазме



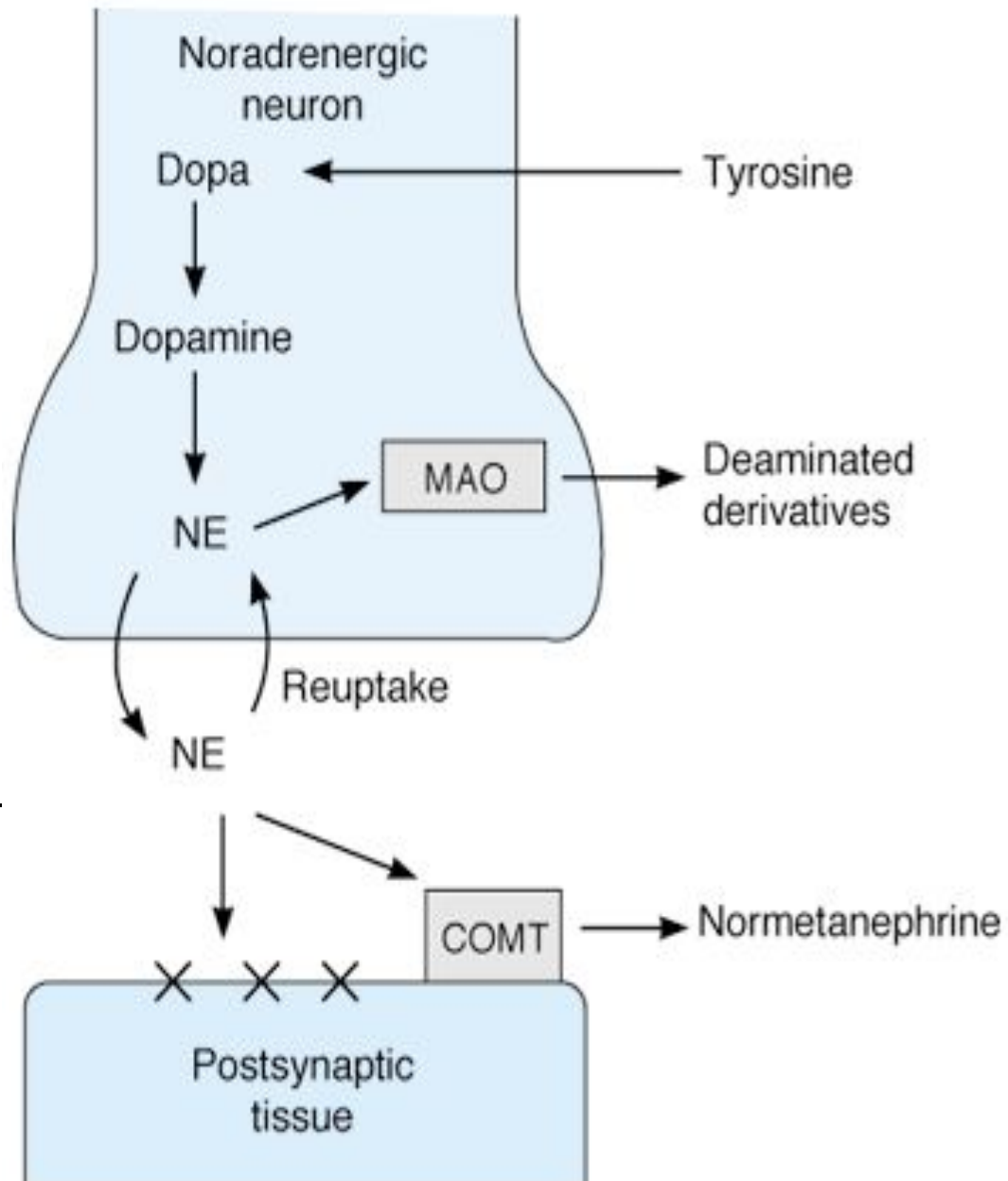
А. транспортируется в гранулы (накопление в комплексе с АТФ и хромаганином, допамином и НА)

Дегградация КА

происходит при участии двух ферментов

- **моноаминооксидазы (МАО)** – преимущественно в митохондриях нейронов (а также во многих не нейрональных тканях, включая печень и почки)
- **катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ)** - катаболизм циркулирующих КА (в печени и почках)

ванилилманделовая кислота и метанефрин – конечные продукты дегградации КА



Секреция катехоламинов

- **ключевая роль** принадлежит стимуляции холинергических симпатических преганглионарных волокон (напр., при стрессе)
 - физическая нагрузка
 - гипогликемия
 - травма
 - холод
- АКТГ в небольшой степени ↑ синтез и секрецию КА мозговым веществом

Рецепторы к КА и механизм действия

- КА действуют через $\alpha_{1,2}$ и $\beta_{1,2,3}$ -адренорецепторы
 - α_1 -рецепторы
 - Gq-ассоциированные рецепторы,
 - включают в цикл **фосфатидилинозитоловую** систему (ИФ3, ДАГ)
 - α_2
 - ассоциированы с Gi,
 - ↓ продукции **цАМФ**,
 - β_1 и β_2
 - Gs-ассоциированные рецепторы,
 - ↑ продукцию **цАМФ**.
- А. больше проявляет эффекты через β_2 -рецепторы в сравнении с НА

| рецептор | Эффективное связывание | Эффект связывания с лигандом |
|--------------------|----------------------------|---------------------------------|
| альфа ₁ | адреналин, норадреналин | ↑ИФз, ДАГ, свободный кальций |
| альфа ₂ | адреналин, норадреналин | ↓ цАМФ |
| бета ₁ | адреналин, норадреналин | ↑ цАМФ |
| бета ₂ | адреналин | ↑цАМФ |

Мозговое вещество

Адреналин готовит организм к физической активности:

- ↑ АД и ЧСС, ↑ кровообращения в скелетных мышцах,
- ↑ легочного газообмена,
- ↑ гликогенолиз и глюконеогенез – ↑ глюкозы в крови,
- ↓ пищеварения и мочеобразования,
- ↓ секреции инсулина → ↓ захвата и использования глюкозы инсулин-зависимыми тканями,

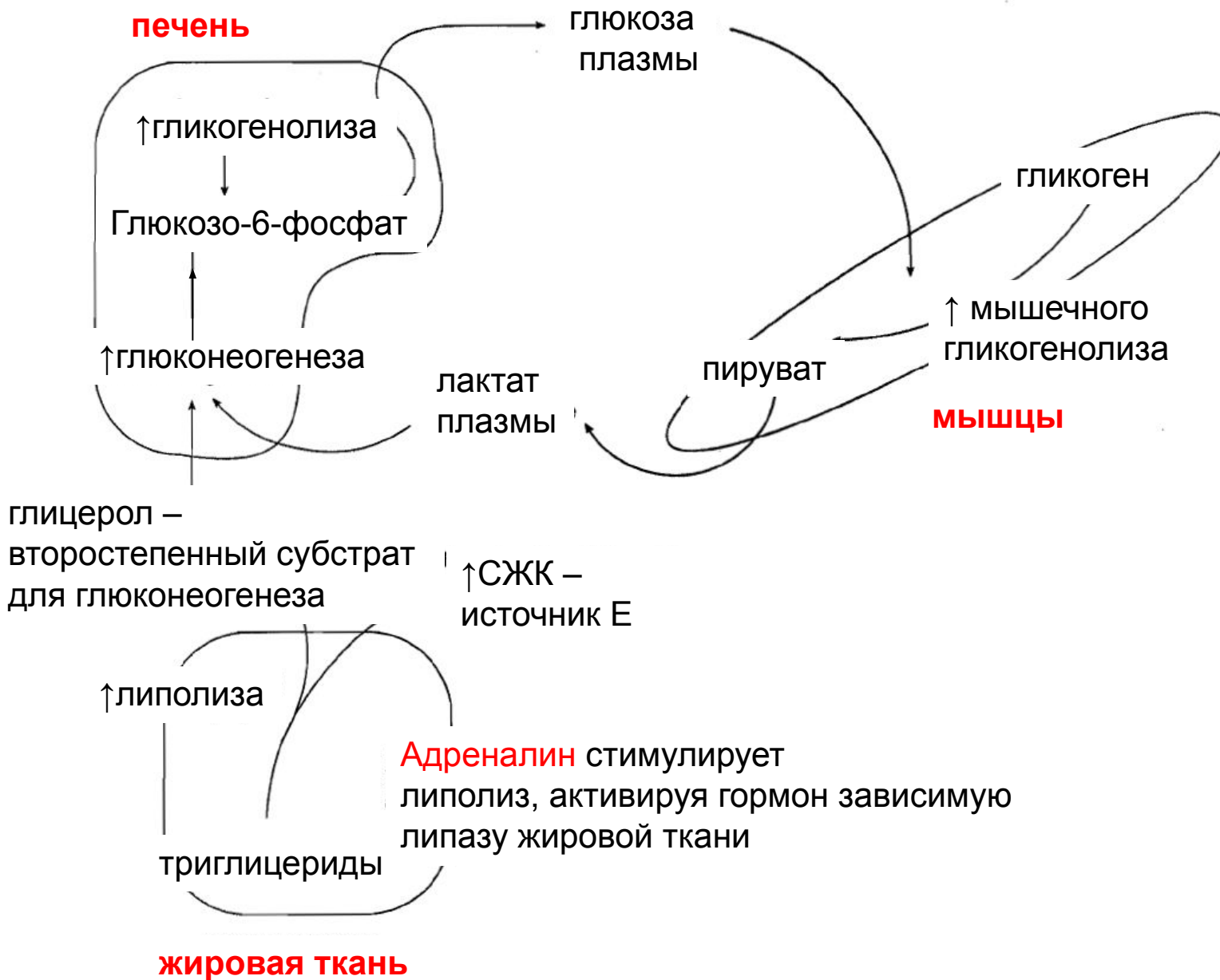
Взаимосвязь между мозговым веществом и корой:

- клетки мозгового вещества простираются в кору,
 - при стрессе эти клетки секретируют катехоламины – стимулируют секрецию кортикостероидов.

Метаболическое действие (через β_2 рецепторы)

- регуляция **метаболизма глюкозы** в крови
 - ↑ гликогенолиза и глюконеогенеза
 - ↓ инсулин-зависимого транспорта глюкозы в мышечной и жировой ткани, перенаправляя ее в мозг
 - стимуляция мышечного цикла Кори
 - ↑ гликогенолиз и уровень образования лактата
 - лактат → глюконеогенный субстрат для печени
- **активация липазы** в жировой ткани
 - гидролиз ТГ в адипоцитах до СЖК и глицерола
 - СЖК в печени - бета окисление → КоА → кетоновые тела
 - **ацетоацетат, ацетон**
 - **КА - кетогенные гормоны.**
- ↑ уровня базального метаболизма (**калоригенный эффект**) в присутствии тироидных гормонов и кортизола.

Метаболические эффекты адреналина



Сердечно-сосудистые эффекты КА

- активация α -рецепторов - вазоконстрикция(сосуды кожи);
- активация β_2 - вазодилатация (в сосудах мышц и печени)
- В миокарде через β_1 -адренорецепторы
 - \uparrow ЧСС (хронотропный эффект) и
 - \uparrow силы сокращений (инотропный эффект)
- **НА** потенциально более сильный вазоконстриктор, чем адреналин,
 - повышает САД, ДАД и СДД
 - усиливает барорецепторно-опосредованное \uparrow ЧСС
- **Адреналин** не усиливает вазопрессорный эффект НА
 - А. часто \uparrow ЧСС и сократимость миокард
 - А. в отличие от НА часто \downarrow периферическое сопротивление

Влияние на нервную систему

- надпочечниковые КА не переходят ГЭБ
 - не могут прямо влиять на НС
- опосредованное действие на ЦНС
 - через изменение доставки с кровью нутриентов или электролитов
- КА центрального происхождения
 - поведенческие эффекты (у А. >чем у НА)
 - ↑ беспокойства, возбуждения, чувствительности, ассоциирующейся со страхом или ощущением надвигающейся гибели.

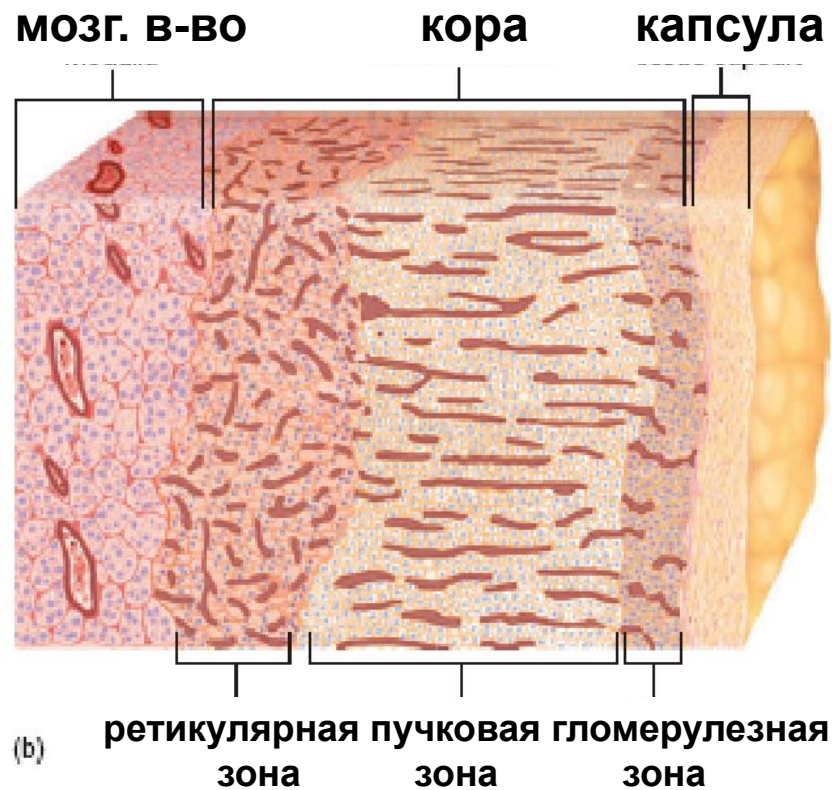
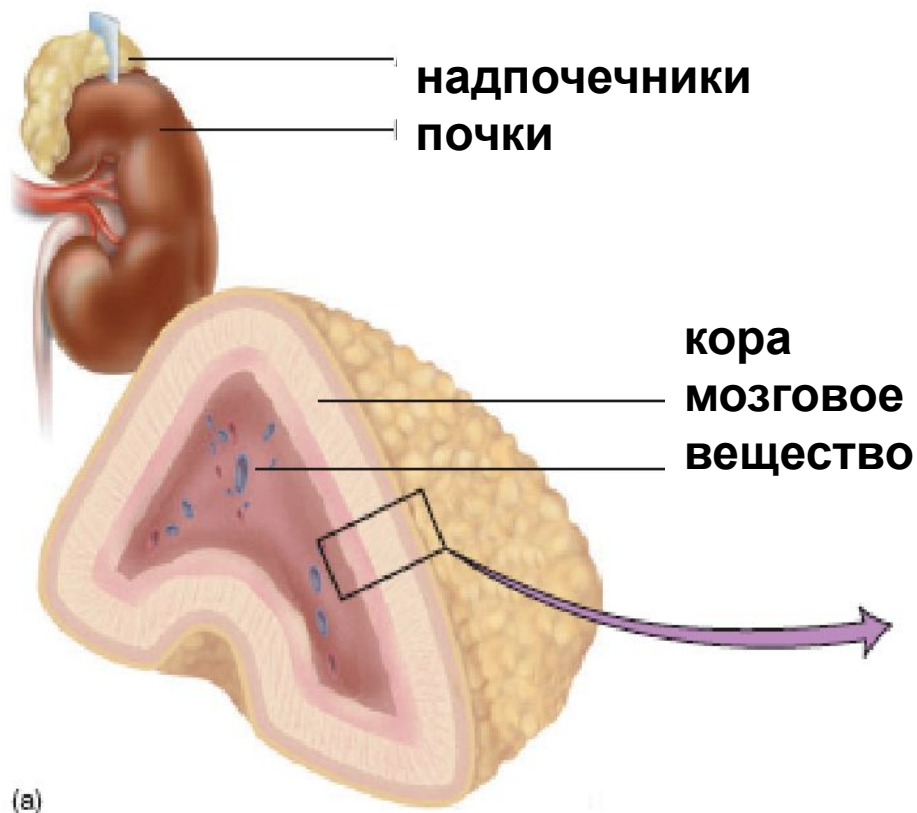
Клинические корреляты

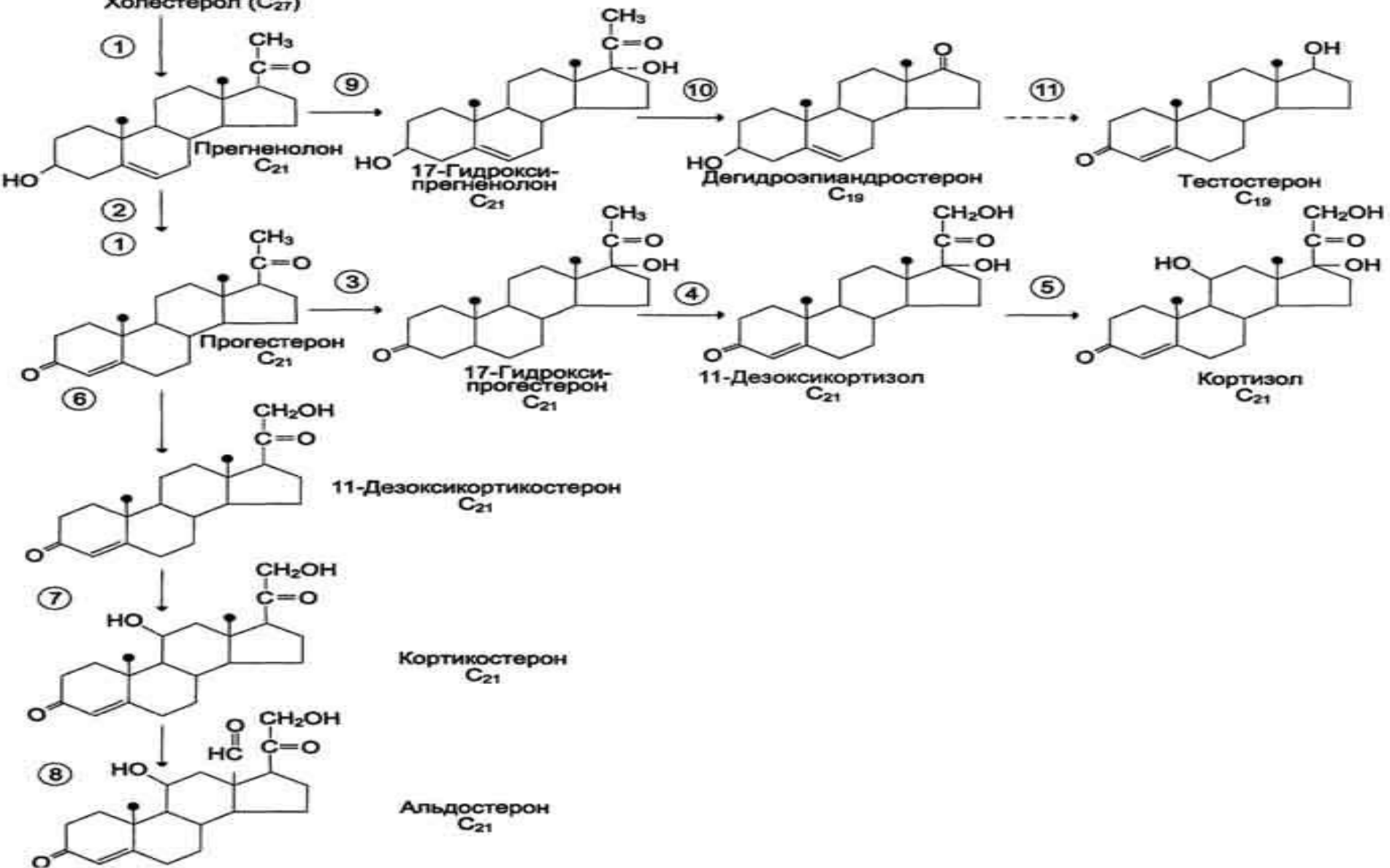
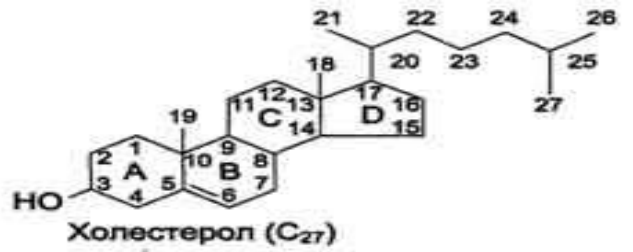
- **Гипофункция** – редко, т.к. хромоафинной ткани в организме много
- **Гиперфункция при феохромоцитоме**
 - опухоль из хромоафинной ткани
 - секретирует преимущественно адреналин, но м.б. НА и допамин
 - приступы гипертензии наиболее тяжелые при НА-секретирующей опухоли
 - гипергликемия
 - глюкозурия
 - увеличение уровня метаболизма

2. Функции коркового вещества

1. Строение коркового вещества железы
2. Гормоны, продуцируемые корковым веществом - кортикостероиды
 - тип гормона
 - синтез и секреция
 - механизмы развития клеточных эффектов
 - регуляция секреции
3. Эффекты гормонов коры надпочечников
4. Проявления гипо- и гиперфункции кортикостероидов

1. **Минералокортикоиды** (альдостерон и 11-дезоксикортикостерон) – в гломерулярной зоне коры
2. **Глюкокортикостероиды** (кортизол/гидрокортизон и кортизон) – в пучковой зоне
3. **Андрогены** (дегидроэпиандростерон) – в ретикулярной зоне







Минералокортикоиды через ангиотензиновый механизм контролируют уровень Na^+ и K^+

Глюкокортикоиды обладают метаболическим и противовоспалительным эффектом, гормоны стресса.

Эти гормоны находятся под контролем гипоталамо-гипофизарной системы.

Половые гормоны имеют незначительный эффект в повседневной жизни.

Клеточные эффекты всех кортикостероидов – через внутриклеточные рецепторы

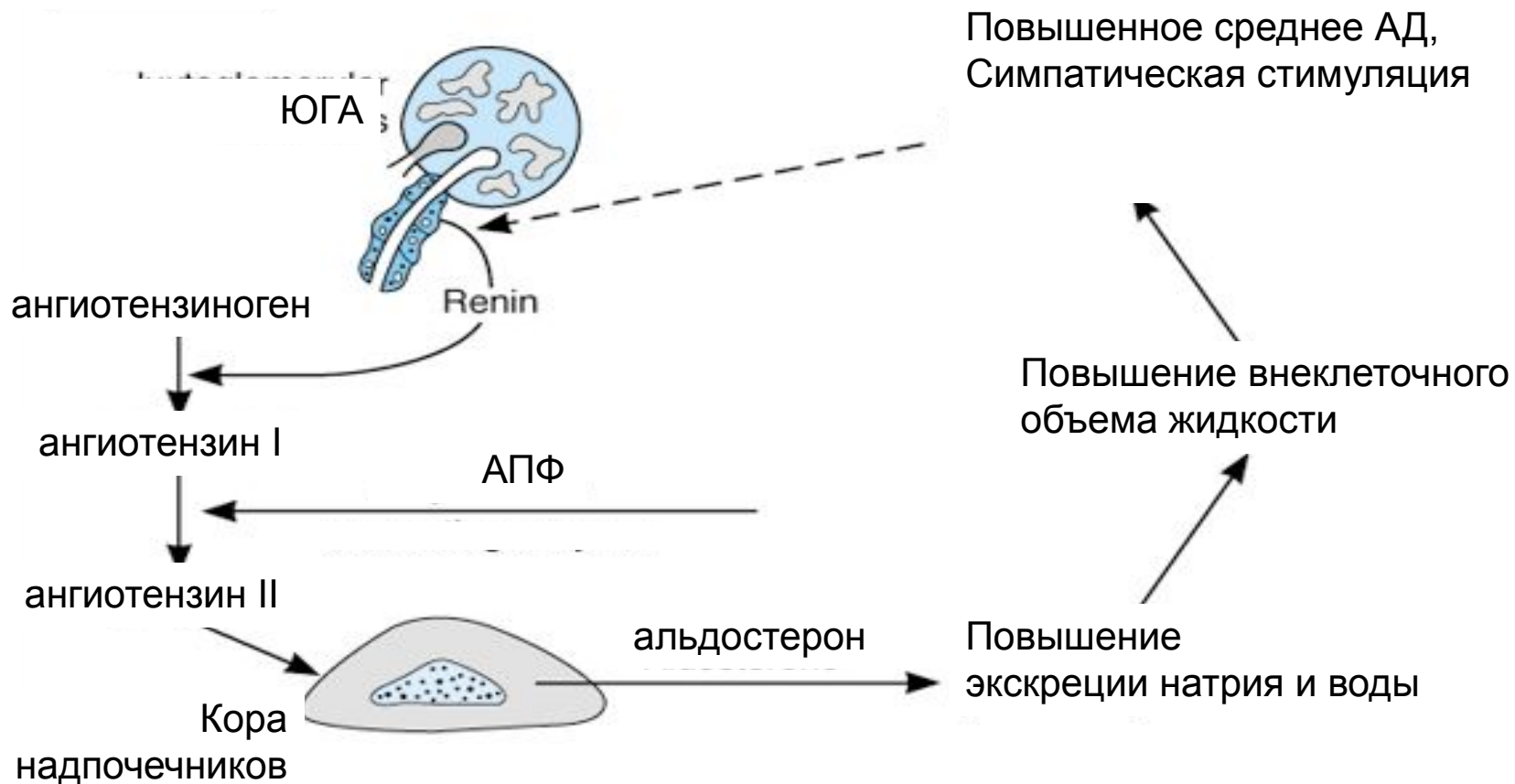
Регуляция синтеза и секреции альдостерона

- синтез в гломерулярной зоне при участии ключевого фермента – **десмолазы**
- альдостерон не накапливается в железе (липофильный г.)
- мощный стимул продукции альдостерона - **ангиотензин II**
 - в афф. артериоле в области ЮГА – волюморцепторы
 - снижение ОЦК – выделение **ренина**
 - активация превращения **ангиотензиногена** в ангиотензин I,
 - АПФ – превращение АТ I в **АТ II**.

Ангиотензин II продуцируется в ответ на следующие стимулы:

- снижение сосудистого объема,
- стимуляция секреции ренина СНС,
- повышение концентрации калия.

Механизм обратной связи в регуляции альдостерона



Транспорт альдостерона в крови

- в связанном состоянии
 - с альбумином - транскортином и
 - специфическим альдостерон-связывающим глобулином,
- однако аффинность к этим белкам у него низкая, поэтому
 - лишь 50-70% его циркулирует в связанном состоянии.
 - время полураспада (около 20 минут) – очень мало для гормона стероидного ряда.

метаболизм – А., как типичный стероид ,
метаболизируется в печени и выделяется с мочой.

Эффекты альдостерона (минералокортикоид)

- 1) почечная задержка натрия,
 - 2) задержка воды, как результат задержки натрия,
 - 3) почечная секреция калия и ионов водорода
- поддержание объема внеклеточной жидкости в результате задержки натрия
 - в дистальных отделах нефрона ↑ Na^+ реабсорбцию,
 - ↑ число натриевых каналов в мембране,
 - ↑ активность натрий-калиевого насоса (Na/K АТФ-аза),
 - ↑ выделения K^+ и H^+ ,
 - в сосудах и различных тканях → транспорт Na^+ и H_2O в клетку.

Механизм действия альдостерона

•геномные эффекты

- активация синтеза транспортирующих катионы белков и ферментов,
- повышение проницаемости мембран для аминокислот.

•негеномные эффекты

- реализуются через системы вторичных посредников
 - ДАГ,
 - ИФ3,
 - протеинкиназа С,
 - цАМФ

Геномный механизм

- Диффузия через мембрану
- связь с цитоплазматическим рецептором,
- транспорт в ядро,
- активация синтеза белков (Na-переносчик) и Na^+/K^+ -антипорта через люминальную мембрану,
 - в нефроне,
 - в желудочно-кишечном тракте,
 - протоках желез внешней секреции,
 - желчном пузыре.

Негеномные эффекты

- ДАГ → протеинкиназа С
 - стимуляция мембранного антипорта Na^+/H^+ в клетках разных типов (гладкие мышцы матки, эпителий дистальных канальцев почек, гладкие мышцы артерий и артериол, клетки крипт кишечника).
- ИФЗ → ↑ Ca^{++}
 - эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов.
- ↑ цАМФ → модуляция геномных эффектов альдостерона

Быстрые негеномные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы

- ↑ сосудистого сопротивления, АД
- ↓МОК
- ↑чувствительности к прессорным эффектам КА и АП II

Избыточная продукция А

- задержка в организме натрия и воды → ↑ОЦК*, гипернатриемия
отеки,
* в дальнейшем ОЦК стимулирует выделение **натрий-уретического пептида** кардиомиоцитами,
– усиливает почечную экскрецию натрия.
- ↑АД,
- потеря K^+ и H^+
 - нарушения возбудимости нервной системы и миокарда,
 - Гипокалиемический алкалоз.

Недостаток альдостерона

- ↓ ОЦК,
- гиперкалиемия,
- гипотензия,
- угнетение возбудимости нервной системы.

Глюкокортикоиды

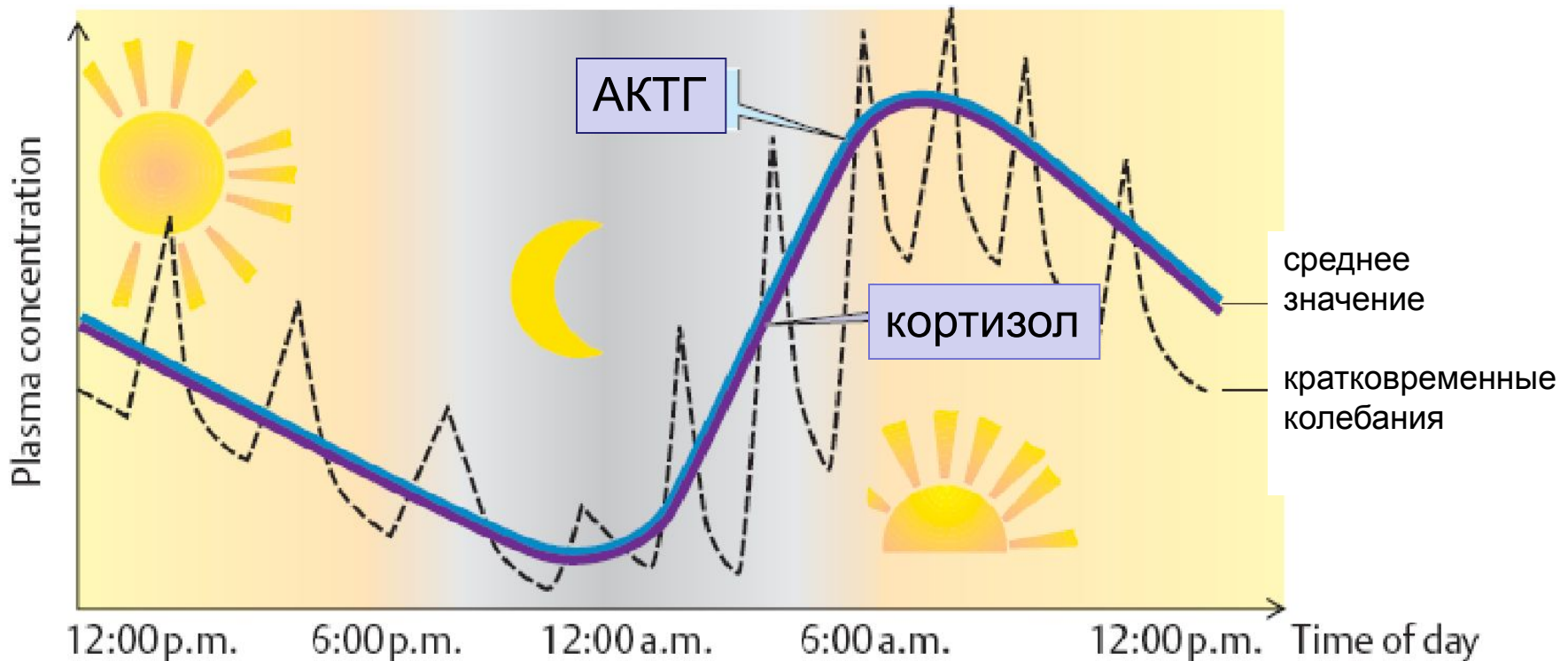
- **стероидогенез** в пучковой зоне регулируется **АКТГ**
 - стимулирует рост и васкуляризацию коры,
 - гипопизэктомия ведет к атрофии этих зон,
- ключевой фермент синтеза глюкокортикоидов в пучковой зоне - **17-гидроксилаза**
- **кортизол** – регуляция по механизму отрицательной обратной связи, влияя на синтез и секрецию **АКТГ** и **кортикотропин-рилизинг гормона**,
- **кортизол** – один из «стрессовых гормонов»
 - ответ на стресс опосредуется ЦНС
 - стресс \rightarrow \uparrow кортикотропин-рилизинг гормона и далее АКТГ,
 - стресс \rightarrow \uparrow АДГ \rightarrow \uparrow эффект рилизинг гормона на секрецию АКТГ,
- **другие стимулы секреции кортизола**
 - гипогликемия и
 - кровотечения.

АКТГ и секреция кортизола имеют суточные вариации:

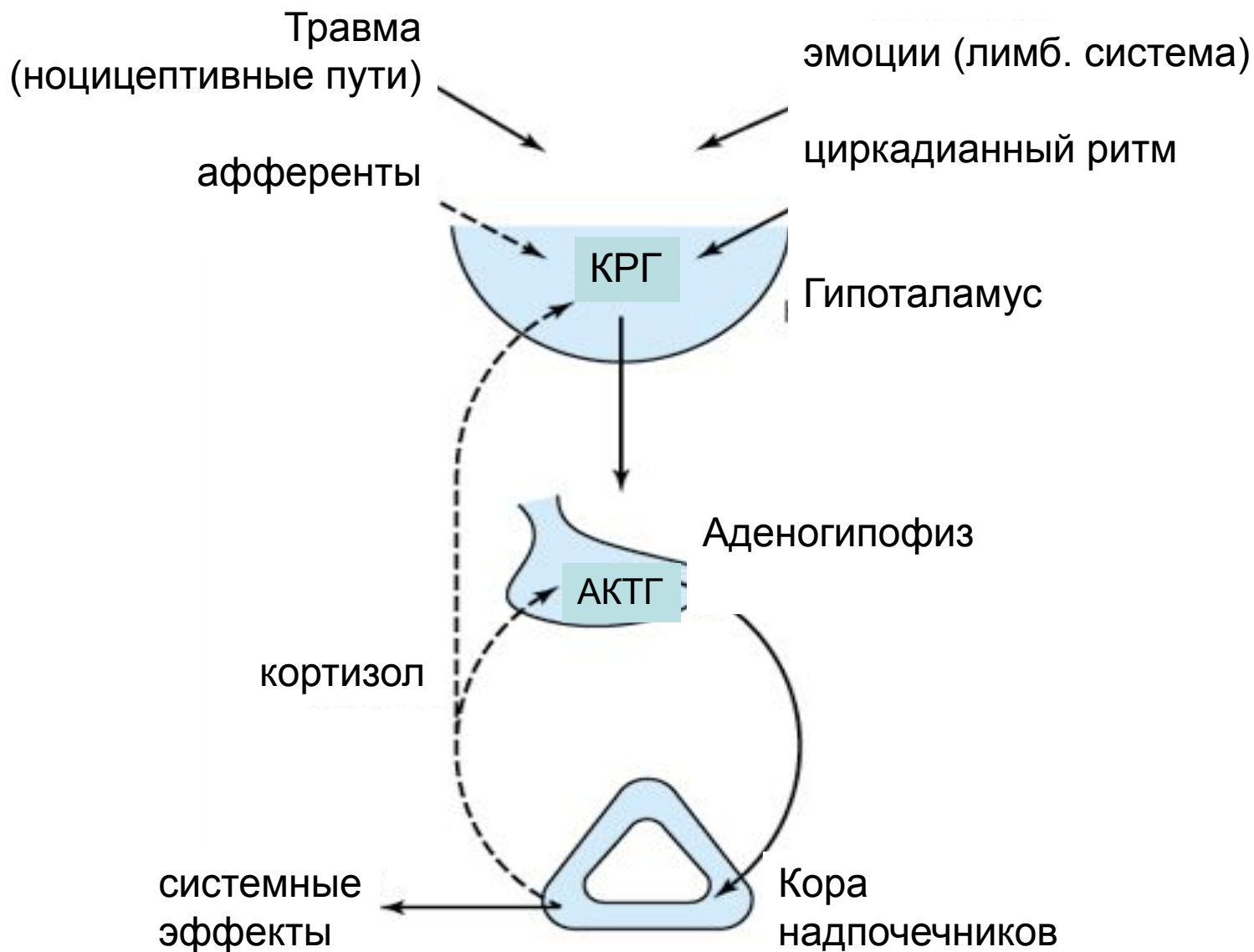
- макс. уровни ночью, особенно перед пробуждением ранним утром,
- мин. к вечеру

- суточные ритмы связаны с ритмозадателями:

- смена дня и ночи,
- сна и бодрствования,
- приема пищи,
 - поэтому при смене часовых поясов в течение примерно 2 недель у индивидуума идет приспособление к новым условиям.



Механизм обратной связи в регуляции секреции кортикостероидов



Механизм действия **АКТГ**

- мембранные рецепторы клеток пучковой и ретикулярной зон
 - путем ↑цАМФ,
- в гломерулярной зоне через Gq-асс. рецепторы
 - стимуляция фосфатидинозитолового цикла

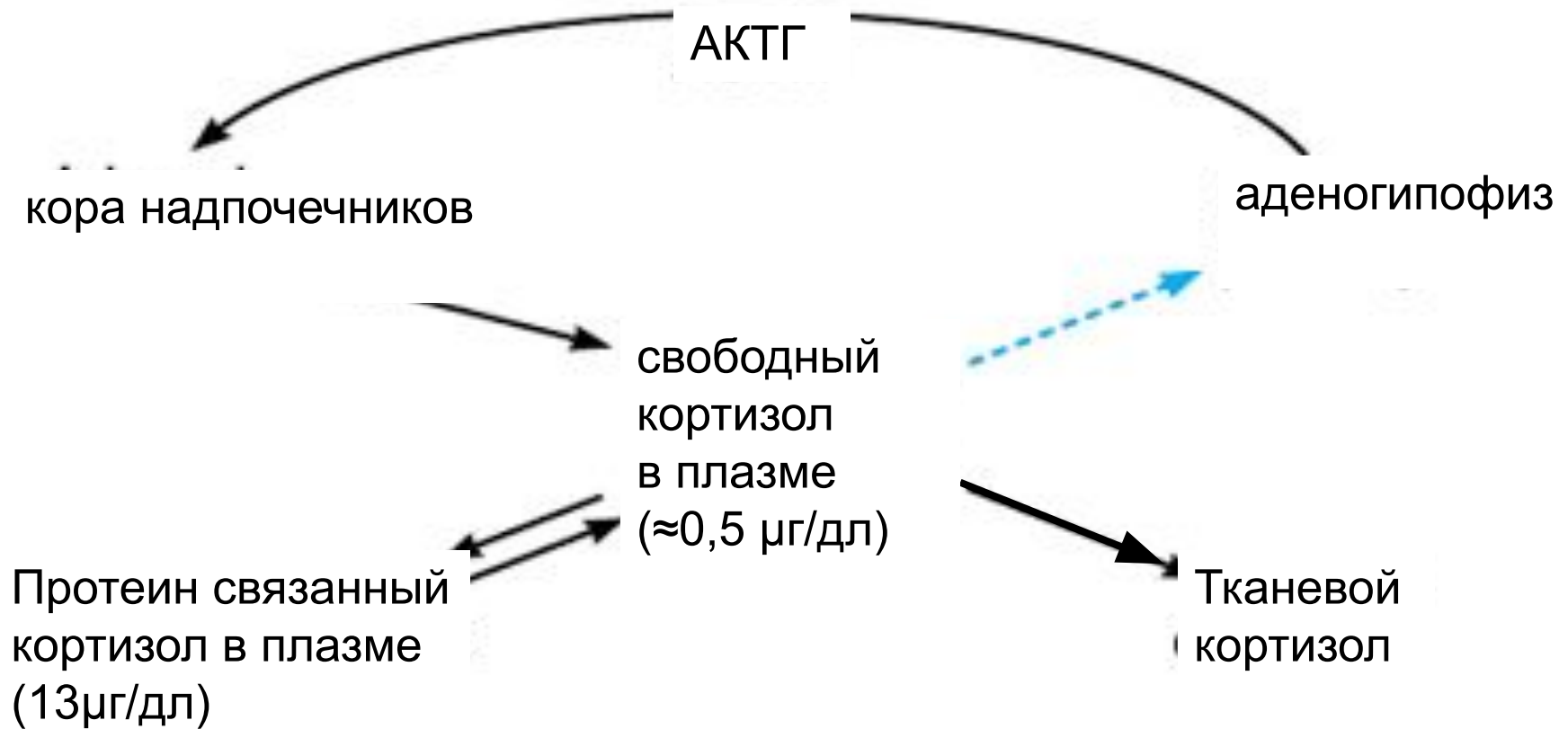
Механизм действия **кортикостероидов** реализуется

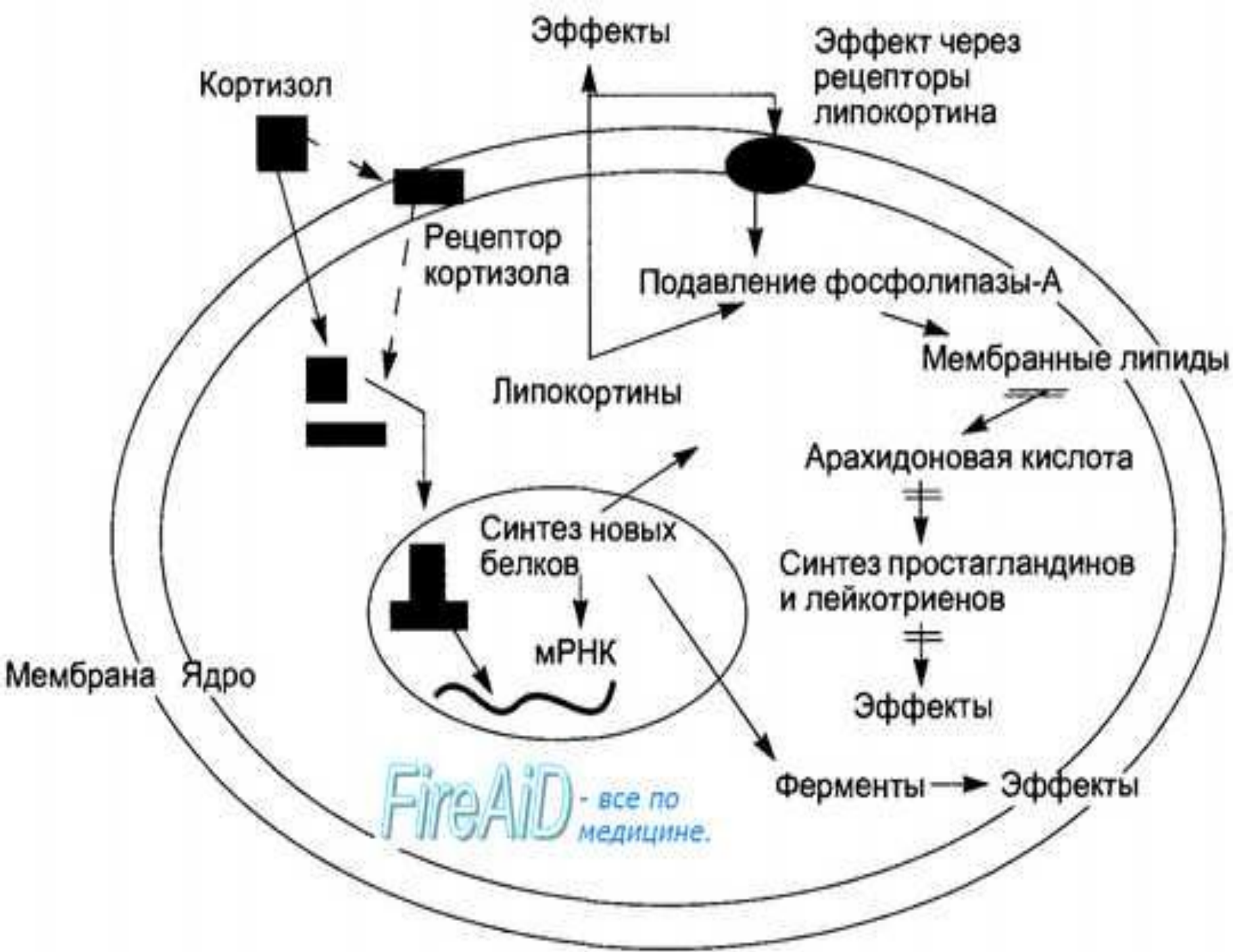
- через внутриклеточные рецепторы
 - связаны с белком теплового шока (HSP)
- GR-комплекс аффинен к стереоидчувствительному участку ДНК:
 - связь с этим участком - фактор транскрипции,
 - регуляция экспрессии гена и
 - образование специфической мРНК
 - биологические эффекты, обусловленные синтезом соответствующих белков

Транспорт и инактивация кортизола

- Транспорт в связанном состоянии
 - транспортер - **транскортин** - около 75% циркулирующего кортизола, и
 - около 15% - в соединении в **альбумином**,
- Инактивация в печени
 - конъюгация с глюкуронидом или сульфатом
 - выделение почками
- Время полураспада кортизола – около 7- минут.

Взаимоотношения между связанным (с транскортином) и свободным кортизолом





Метаболические эффекты глюкокортикоидов

- **протеолиз**: мобилизация белков для глюконеогенеза
 - повышение выделения азота с мочой,
 - ↓ плазменного уровня аланина (на глюконеогенез),
 - ↑ лейцина, изолейцина и валина,
 - указывает на распад мышечных белков.
- **глюконеогенез** в печени (из аминокислот)
 - гипергликемия
 - контринсулярный эффект на мышечной и жировой ткани (сохранение глюкозы для мозга),
 - **липолитический эффект**
 - пермиссивный эффект для КА
 - **липолиз** в жировой ткани - повышение в плазме СЖК
 - но...при ↑↑↑ кортизола - ↑ масса жира:
 - кортизол стимулирует аппетит (эффект на ЦНС)
 - кортизол ↑ глюкозу в плазме,
 - ↑ инсулина – мощного липогенного гормона.

Влияние на костную ткань - повышает резорбцию кости

- нарушения в костной ткани опосредованы множественными эффектами кортизола
 - снижение абсорбции Ca^{++} в кишечнике,
 - снижение почечной реабсорбции Ca^{++} ,
 - ↓ Ca^{++} в плазме, что вызывает
 - выделение паратироидного гормона,
 - мобилизации Ca^{++} из кости → резорбция, деминерализация - остеолиз),
 - кортизол угнетает функцию остеобластов и образование коллагена.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

- пермиссивное вазоконстрикторное влияние через КА,

Стимулирует синтез эритропоэтина

- ↑продукции эритроцитов.

Действие на соединительную ткань

- угнетение пролиферации фибробластов и образования коллагена.

Почечные эффекты связаны с

- стимуляцией реабсорбции натрия и воды (слабый минералокортикоидный эффект),
- повышением гломерулярной фильтрации в результате
 - прямого влияния и
 - через увеличение сердечного выброса.

Влияние на мышцы

- мышечная слабость
 - результат протеолиза и
 - гипокалиемии (минералокортикоидный эффект)
 - гиперполяризация мембран мышечных клеток.

Влияние на ЖКТр

- стимуляция секреции желудочного сока – риск развития язв,
- стимуляция аппетита – увеличение массы тела при гиперкортицизме.

Противовоспалительные и иммуносупрессивные эффекты кортизола

Половые гормоны

- синтез преимущественно в ретикулярной/сетчатой зоне
- ключевые ферменты – **лиаза и ароматаза**
- эффекты через ядерные рецепторы

андрогены надпочечников

- активны до полового созревания и после созревания половых желёз;

в обоих полах андрогены

- стимулируют развитие вторичных половых признаков, апокриновых желез в пубертате,
- поддержание полового влечения (либидо) в течение всей взрослой жизни,

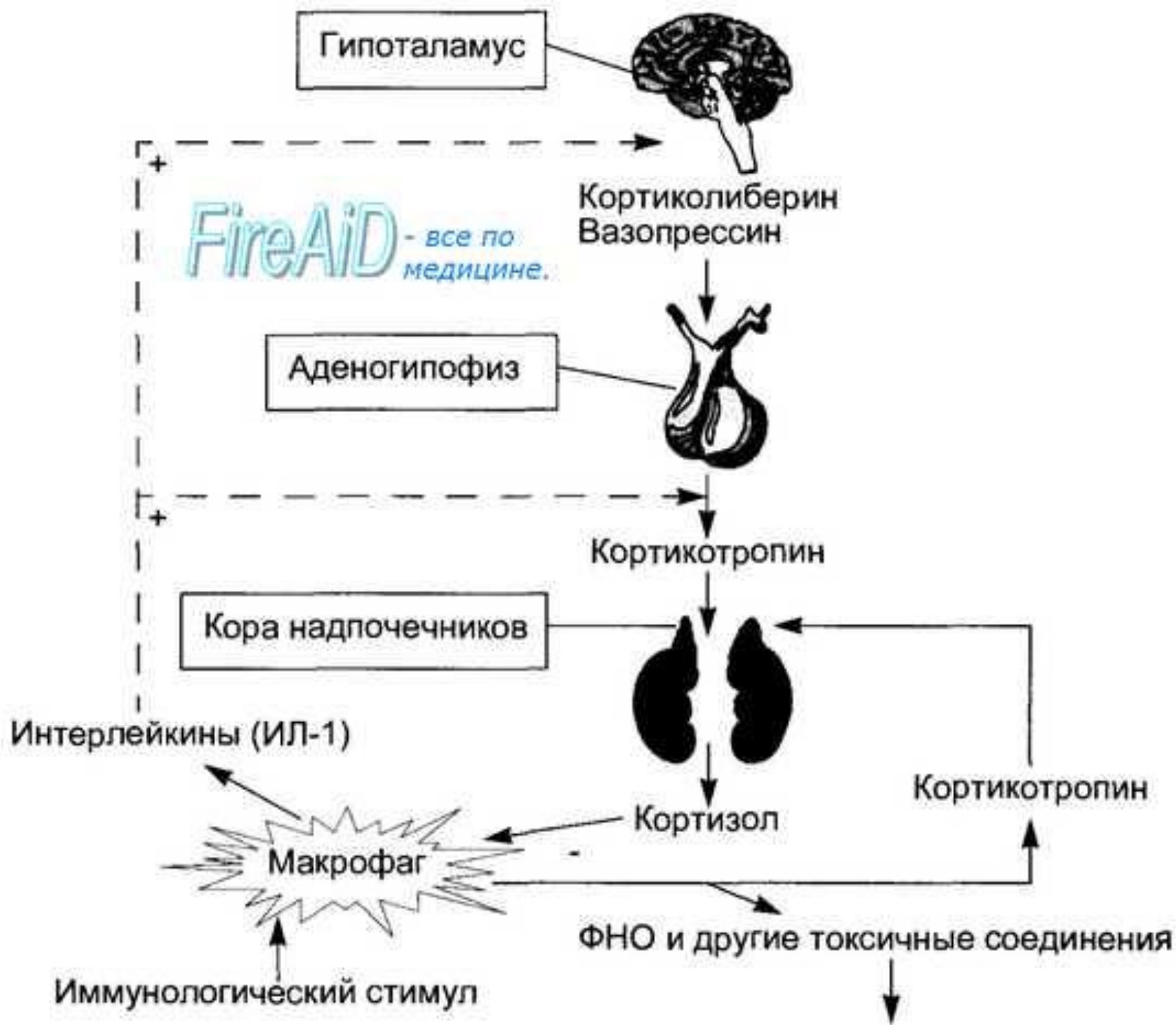
эстрогены

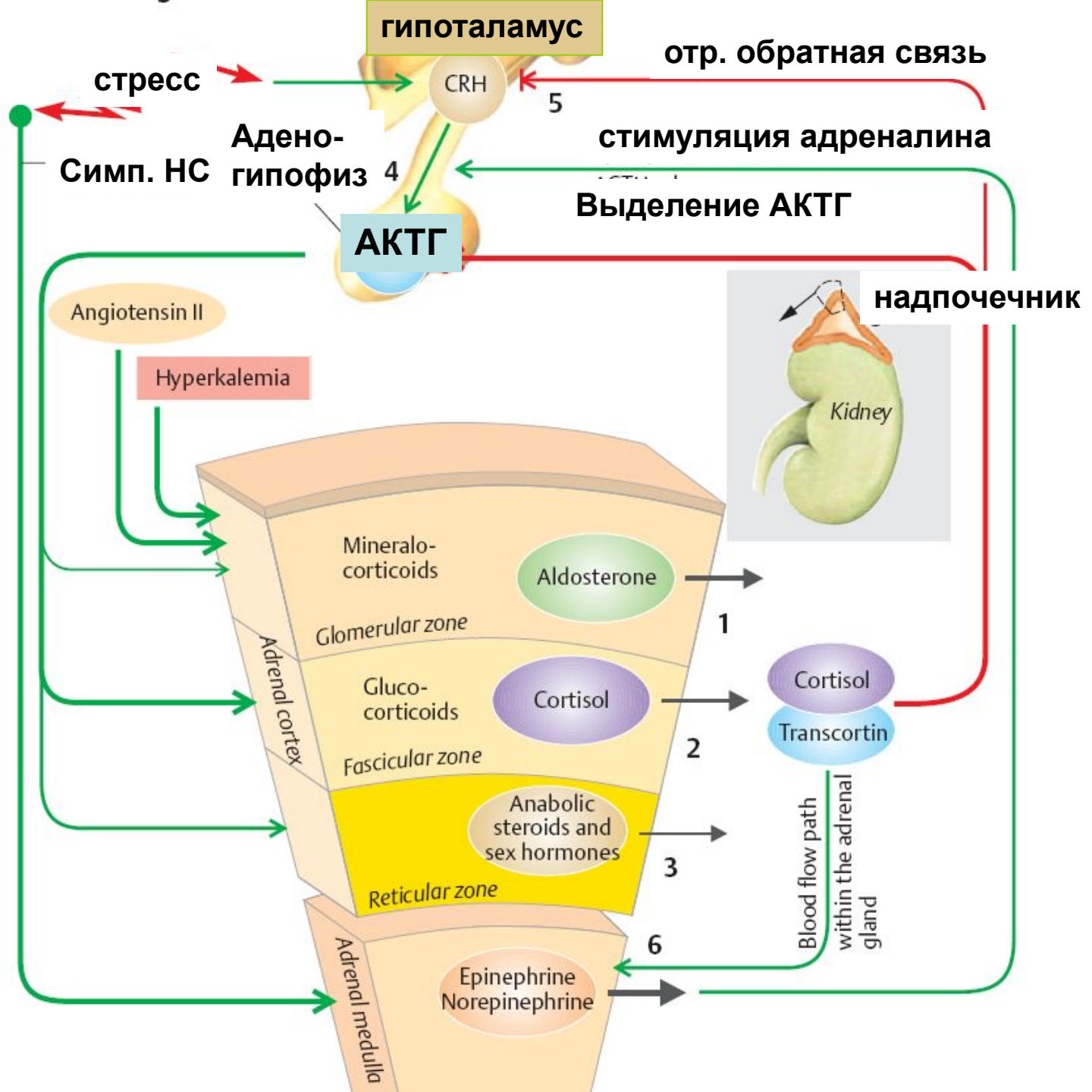
- менее важны у женщин в репродуктивном возрасте,
- после менопаузы эстрогены надпочечников – единственный источник,

- **андрогены и эстрогены** – ростовые гормоны (у подростков – рост мышечной массы, у взрослых – поддержание костной массы).
- избыток андрогенов надпочечников ведёт к **вирилизации** — появлению у женщин черт, характерных для противоположного пола.

Регуляция эндокринной функции коры надпочечников

- имеет парасимпатическую иннервацию
– блуждающий нерв
- гипоталамо-гипофизарная система
– кортиколиберин – АКТГ





Болезнь Аддисона

- Врожденная или приобретенная недостаточность коры – снижение синтеза кортизола
- первые проявления
 - немотивированная слабость, быстрая утомляемость и похудание,
 - кожа цвета загара, золотисто-коричневая, грязно-коричневая, бронзовая,
 - более выраженная темная окраска ладонных линий,
 - темный цвет слизистых
 - артериальная гипотензия с преимущественным снижением систолического давления.
- при отсутствии лечения аддисонические кризы



Синдром Иценко—Кушинга

- гиперпродукция глюкокортикоидов гормонально-активной опухолью надпочечника,
- или вследствие стимуляции надпочечников АКТТ-подобными веществами, вырабатываемыми опухолью, исходящими из клеток АПУД-системы, — апудомами.
- Характерны
 - ожирение, округление лица,
 - гипертрихоз, трофические изменения кожи,
 - красно-фиолетовые полосы растяжения (стрии) на коже живота, бедер,
 - артериальная гипертензия,
 - нарушения углеводного обмена,
- Лечение – оперативное, блокаторы продукции гормонов



Адреногенитальный синдром

- наследственное заболевание с
 - нарушением синтеза кортикостероидов в результате дефицита ферментных систем коры надпочечников
 - избыточной продукцией андрогенов в надпочечниках
- **У мальчиков** –
 - ↑ полового члена, кожа мошонки морщинистая, пигментированная
 - вирилизация
 - вначале ускоренный рост, развитая мускулатура, но...
 - раннее закрытие закрытием зон роста остаются низкорослыми,
 - преждевременное оволосение на лобке, подмышках, туловище, лице,
 - угнетается развитие яичек, т.к. гиперандрогенизм тормозит синтез гонадотропинов
- **У девочек**
 - телосложение мускулиного типа,
 - в пубертатный период менструации не наступают, молочные железы не развиваются, из-за торможения образования и выделения гонадотропинов (по механизму обратной связи).