

# 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

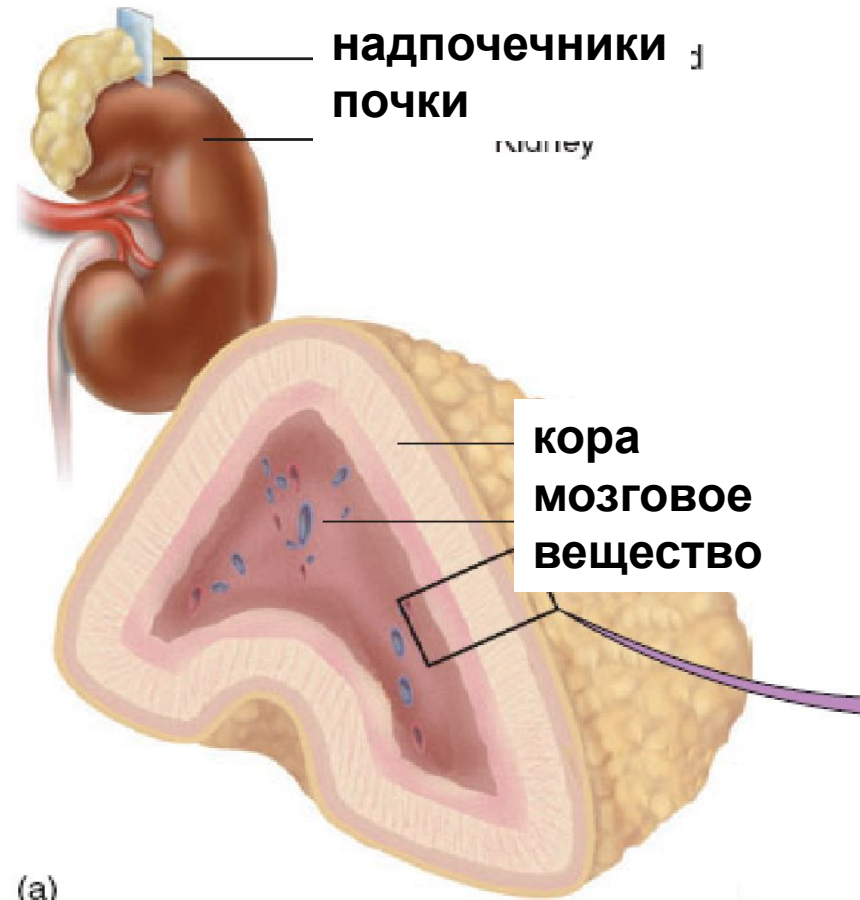
Надпочечники расположены на полюсах почек

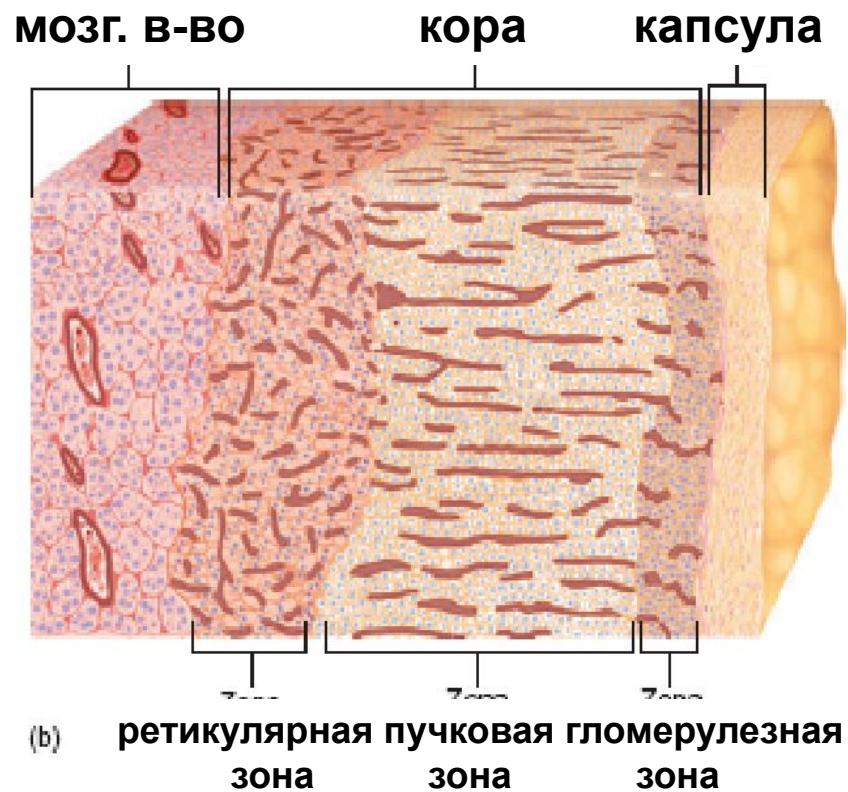
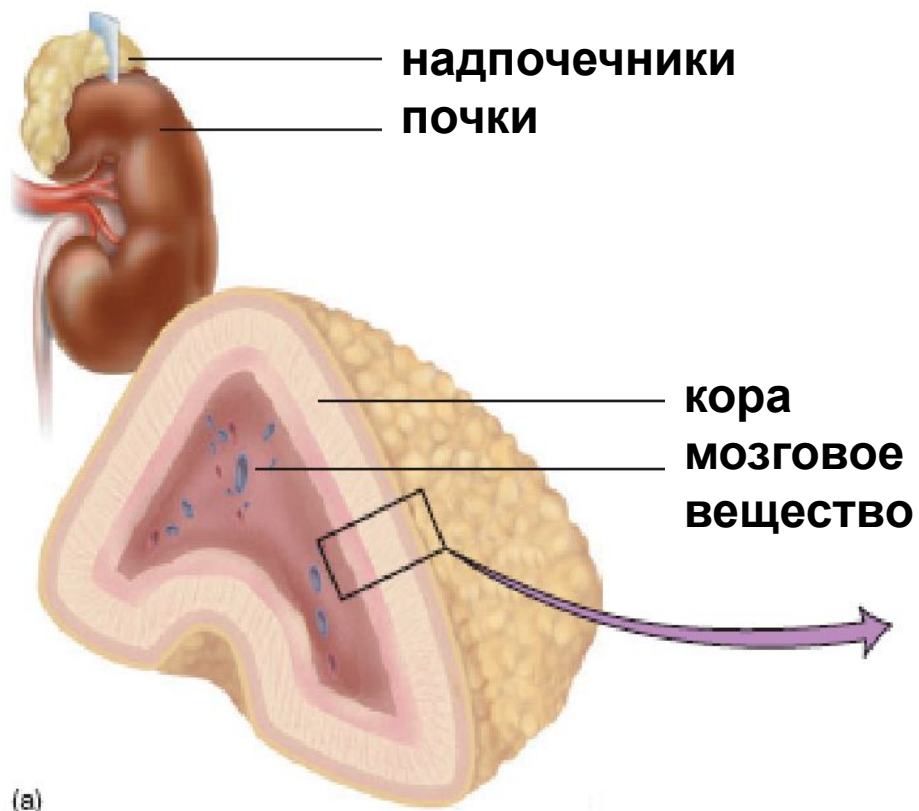
Размеры у взрослых

- 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

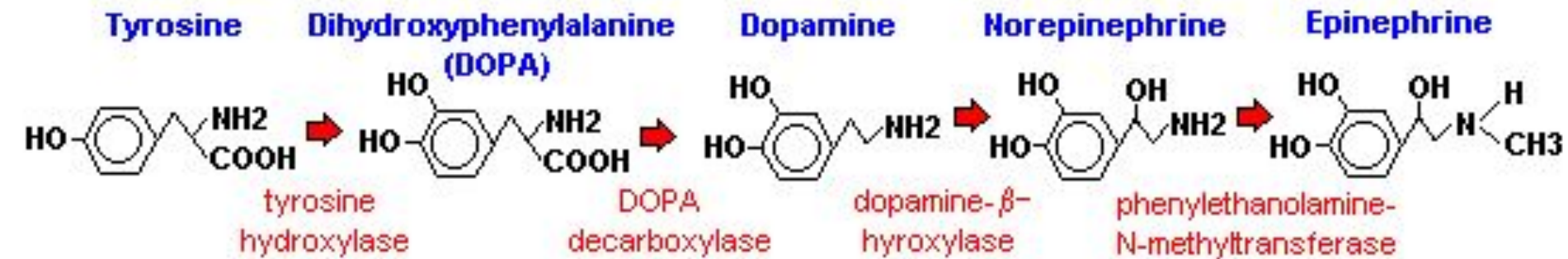
## **Мозговое вещество** ( $\approx 20\%$ массы железы)

- 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.

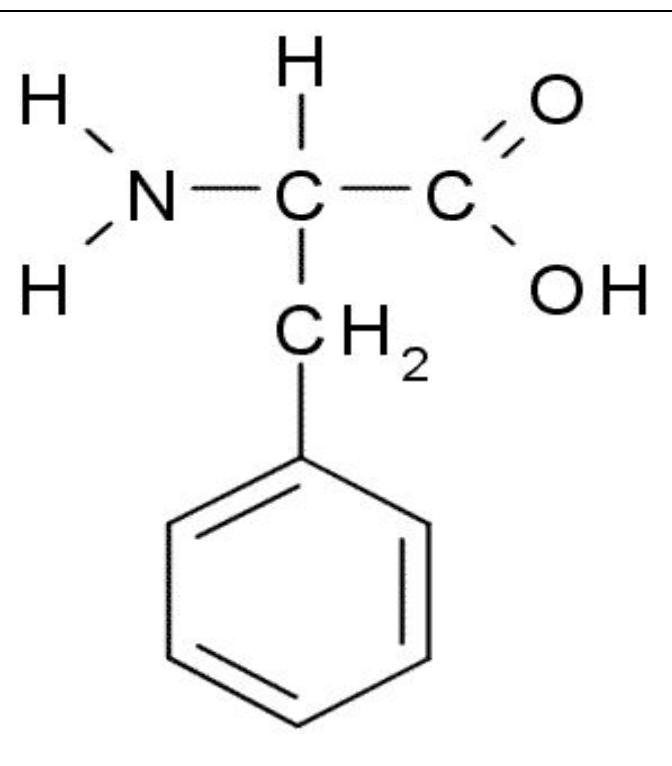
## Синтез катехоламинов надпочечников

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

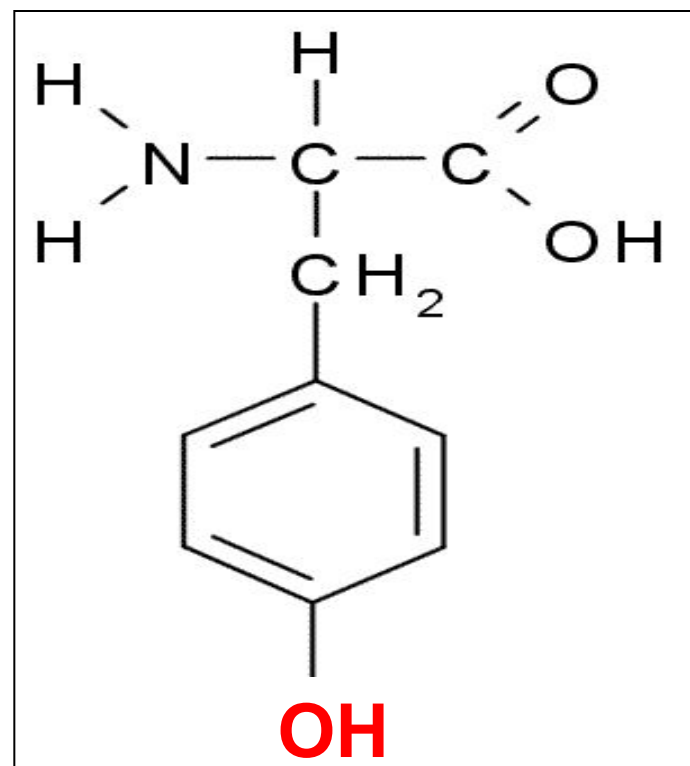
- входит в состав белков организмов,
- исходное сырьё для синтеза **тирозина** (при его ↓ в пище),
- при наследственной **фенилкетонурии** превращение в тирозин нарушено
  - накопление – токсический действие на нервную систему
- фенилаланин – в составе сахарозаменителя — аспартама
  - в производстве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

фенилаланин

тирозин



фенилаланин-4-  
-гидроксилаза



снижение количества или активности фермента

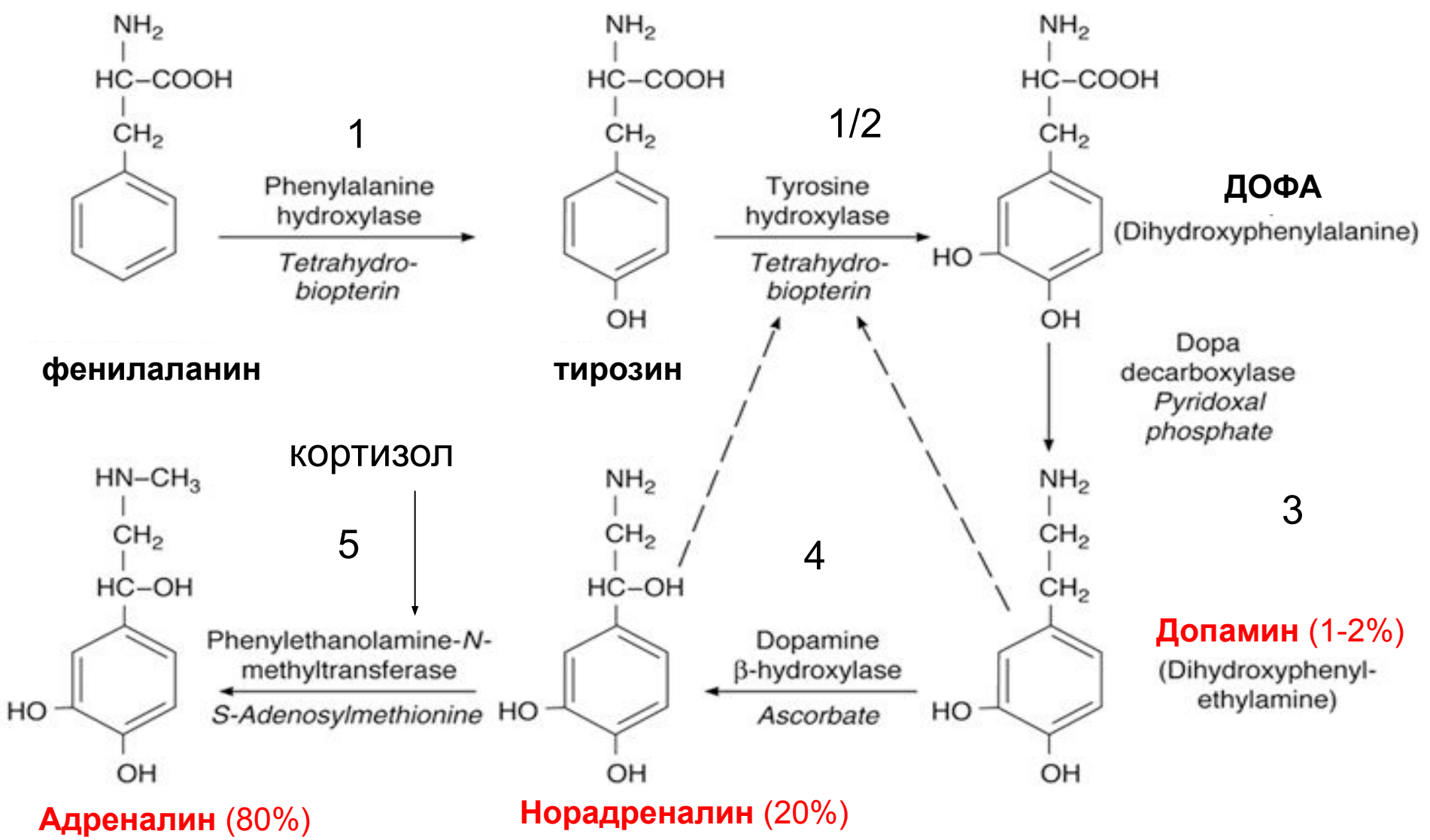
фенилкетонурия

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

- входит в состав множества природных белков,
- предшественник синтеза КА, Т<sub>3,4</sub>, 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



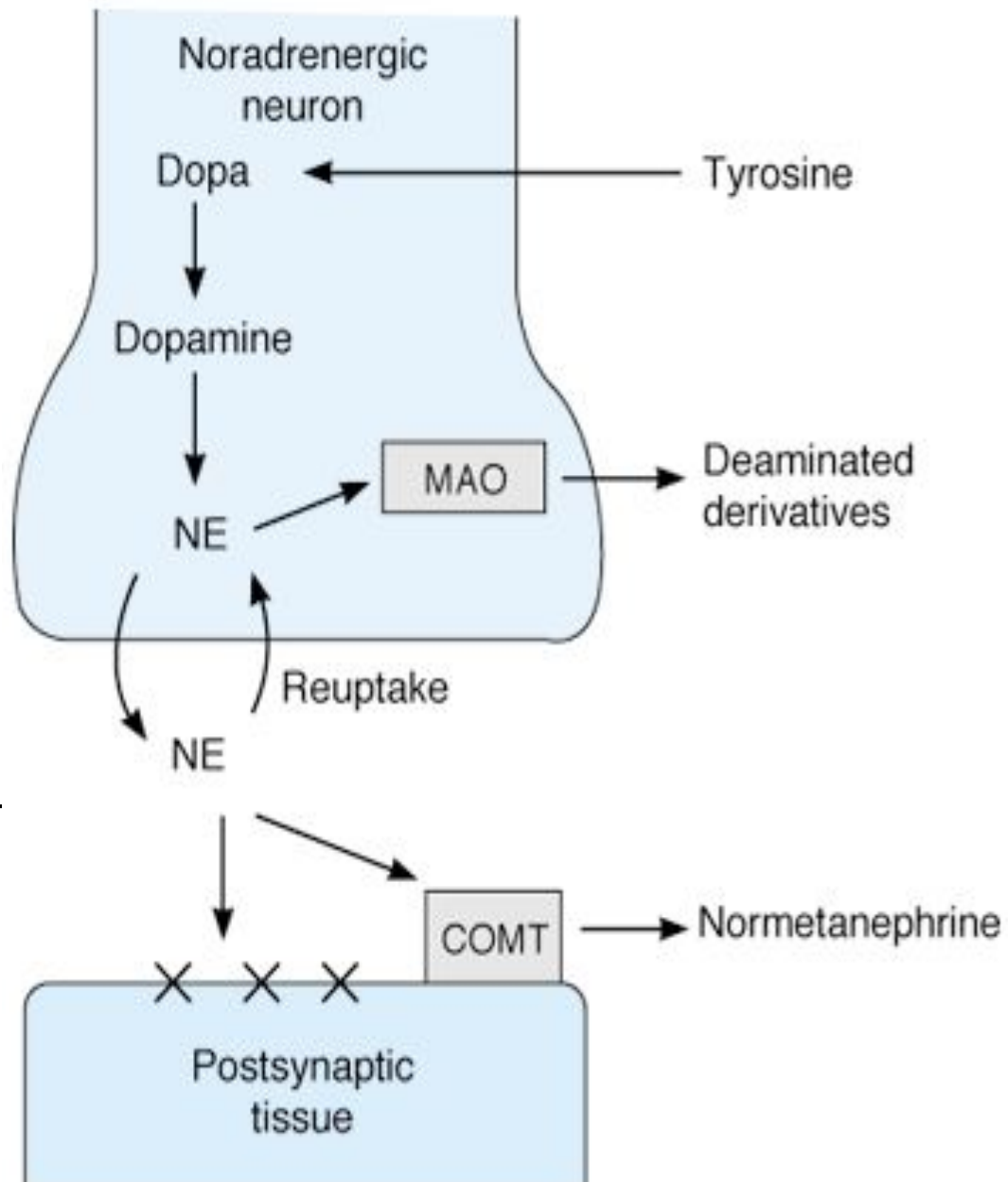
**А. транспортируется в гранулы (накопление в комплексе с АТФ и хромагранином, допамином и НА)**

## Деградация 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 деградации 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
  - $\alpha_1$ -рецепторы
    - Gq-ассоциированные рецепторы,
    - включают в цикл **фосфатидилинозитоловую** систему (ИФ3, ДАГ)
  - $\alpha_2$ 
    - ассоциированы с Gi,
    - ↓ продукции **цАМФ**,
  - $\beta_1$  и  $\beta_2$ 
    - Gs-ассоциированные рецепторы,
    - ↑ продукцию **цАМФ**.
- А. больше проявляет эффекты через  $\beta_2$ -рецепторы в сравнении с НА



рецептор	Эффективное связывание	Эффект связывания с лигандом
альфа <sub>1</sub>	адреналин, норадреналин	↑ИФз, ДАГ, свободный кальций
альфа <sub>2</sub>	адреналин, норадреналин	↓ цАМФ
бета <sub>1</sub>	адреналин, норадреналин	↑ цАМФ
бета <sub>2</sub>	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,

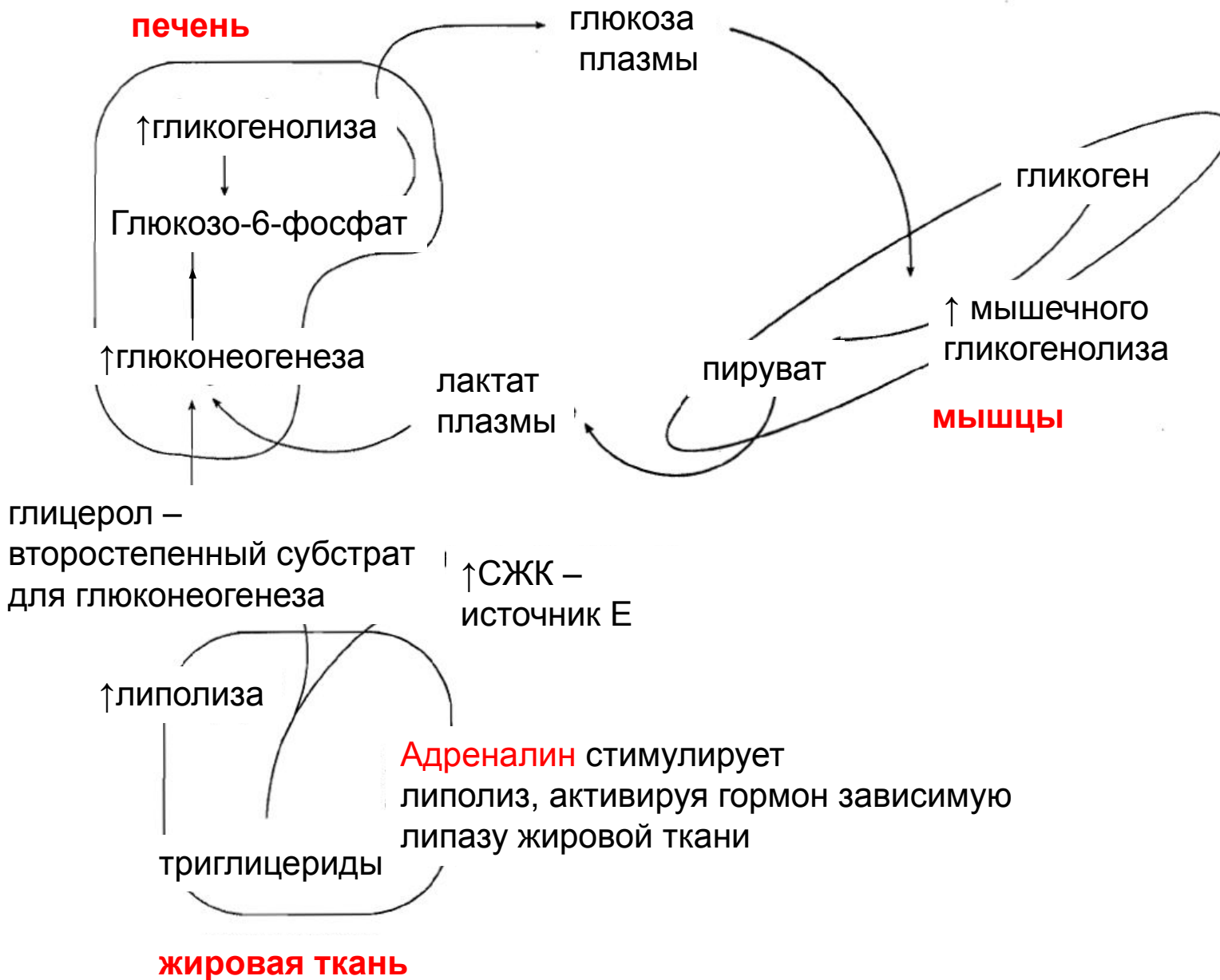
Взаимосвязь между мозговым веществом и корой:

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

# Метаболическое действие (через $\beta_2$ 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  $\alpha$ -рецепторов - вазоконстрикция(сосуды кожи);
- активация  $\beta_2$  - вазодилатация (в сосудах мышц и печени)
- В миокарде через  $\beta_1$ -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

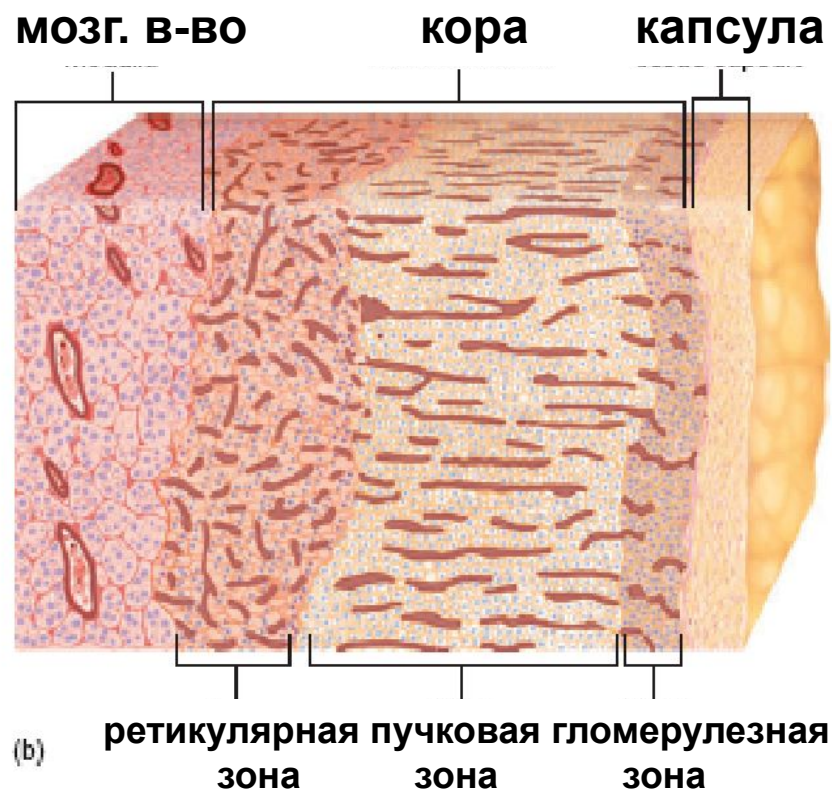
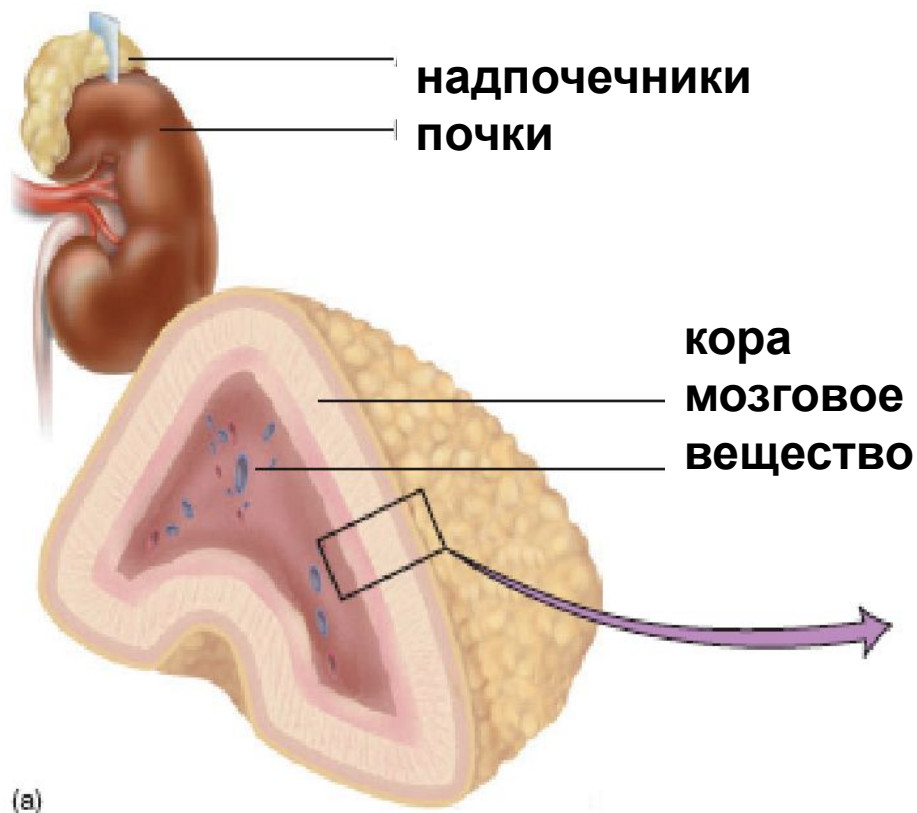
- **Гипофункция** – редко, т.к. хромоафинной ткани в организме много
- **Гиперфункция при феохромоцитоме**
  - опухоль из хромоафинной ткани
  - секретирует преимущественно адреналин, но м.б. НА и допамин
  - приступы гипертензии наиболее тяжелые при НА-секретирующей опухоли
  - гипергликемия
  - глюкозурия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

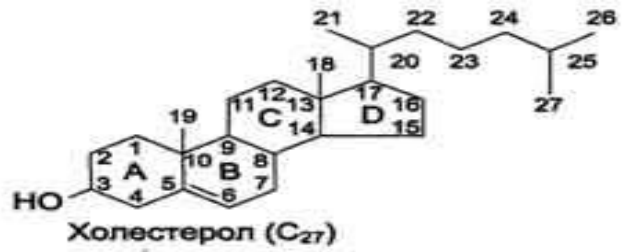
## 2. Функции коркового вещества

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

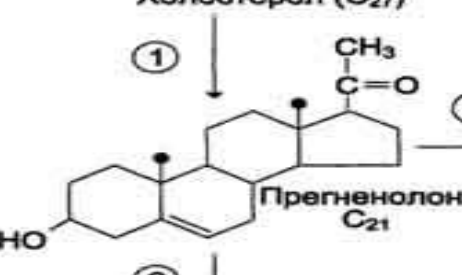


1. **Минералокортикоиды** (альдостерон и 11-дезоксикортикостерон) – в гломерулярной зоне коры
2. **Глюкокортикостероиды** (кортизол/гидрокортизон и кортизон) – в пучковой зоне
3. **Андрогены** (дегидроэпиандростерон) – в ретикулярной зоне

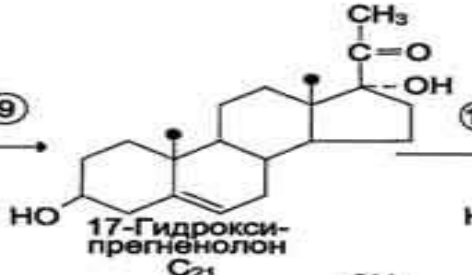




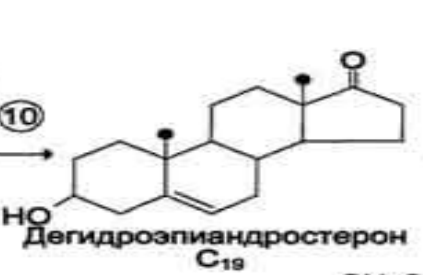
①



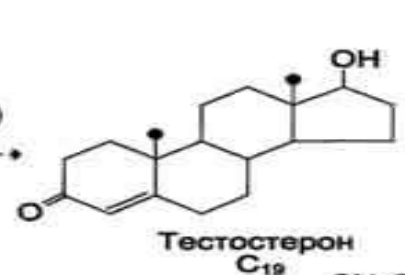
⑨



⑩

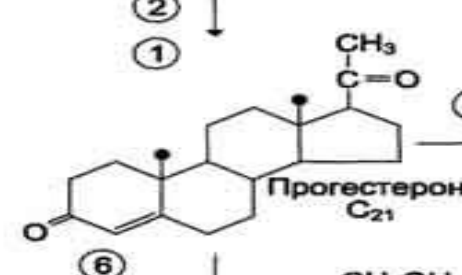


⑪

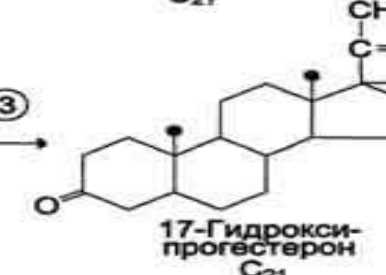


②

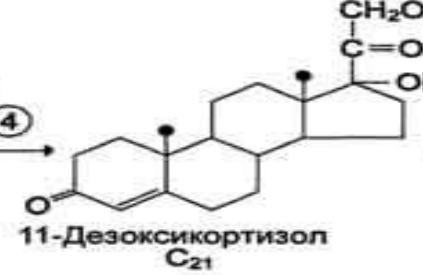
①



③



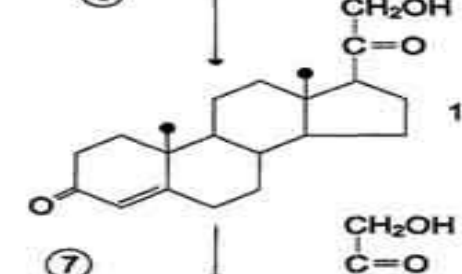
④



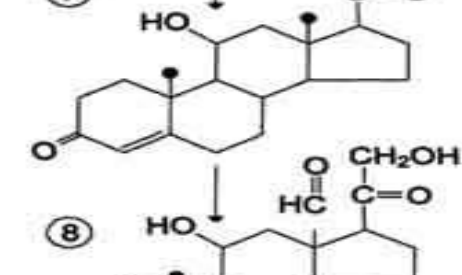
⑤



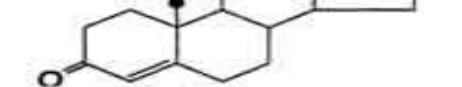
⑥



⑦



⑧





**Минералокортикоиды** через ангиотензиновый механизм контролируют уровень  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$

**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

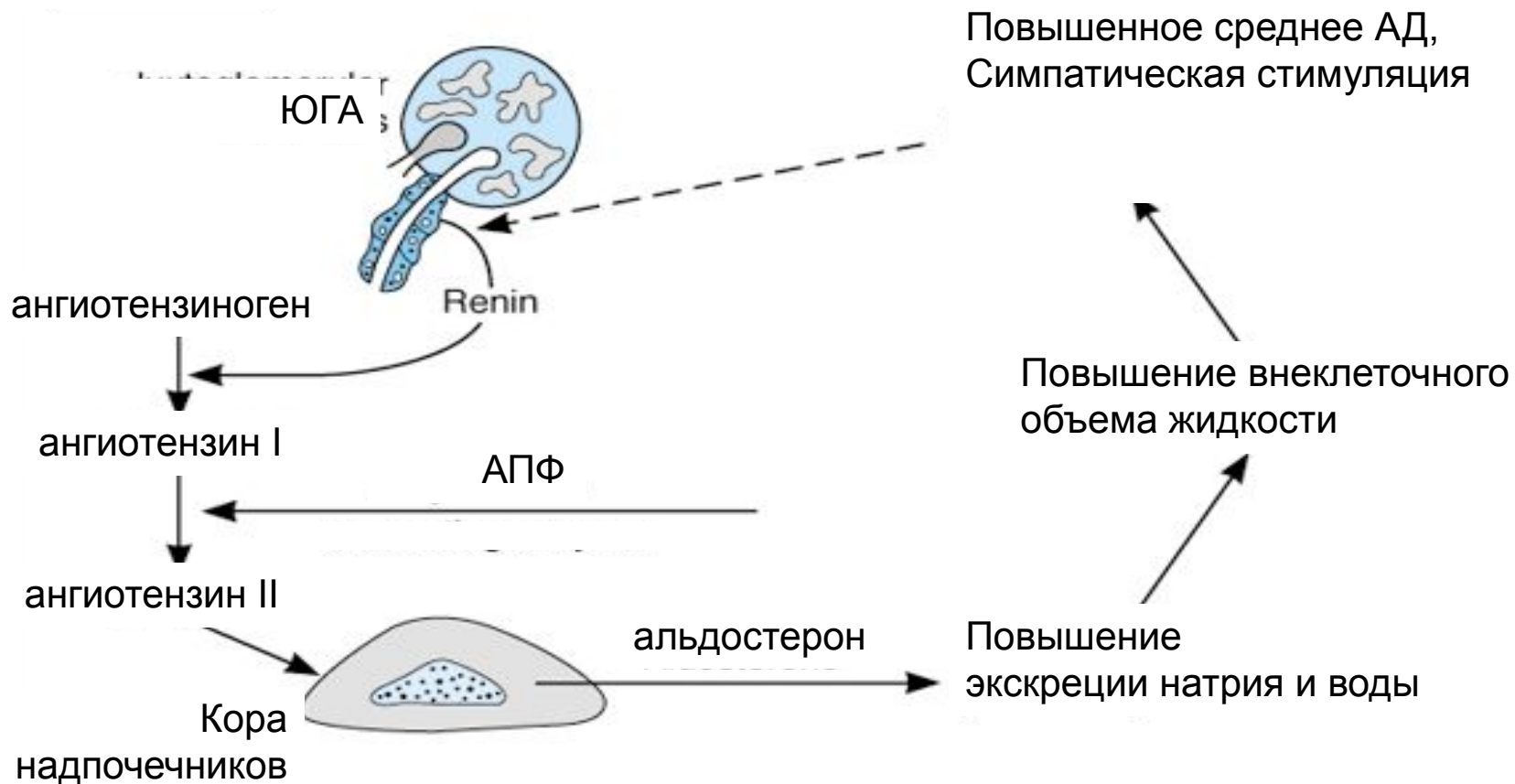
# Регуляция синтеза и секреции альдостерона

- 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 –волюморорецепторы
    - 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 ↑  $\text{Na}^+$  реабсорбцию,
      - ↑ число натриевых каналов в мембране,
      - ↑ активность натрий-калиевого насоса (Na/K АТФ-аза),
  - ↑ выделения  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$ ,
  - в сосудах и различных тканях → транспорт  $\text{Na}^+$  и  $\text{H}_2\text{O}$  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  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -антипорта через люминальную мембрану,
  - в нефроне,
  - в желудочно-кишечном тракте,
  - протоках желез внешней секреции,
  - желчном пузыре.

## Негеномные эффекты

- ДАГ → протеинкиназа С
  - стимуляция мембранного антипорта  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  в клетках разных типов (гладкие мышцы матки, эпителий дистальных канальцев почек, гладкие мышцы артерий и артериол, клетки крипт кишечника).
- ИФЗ → ↑  $\text{Ca}^{++}$ 
  - 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

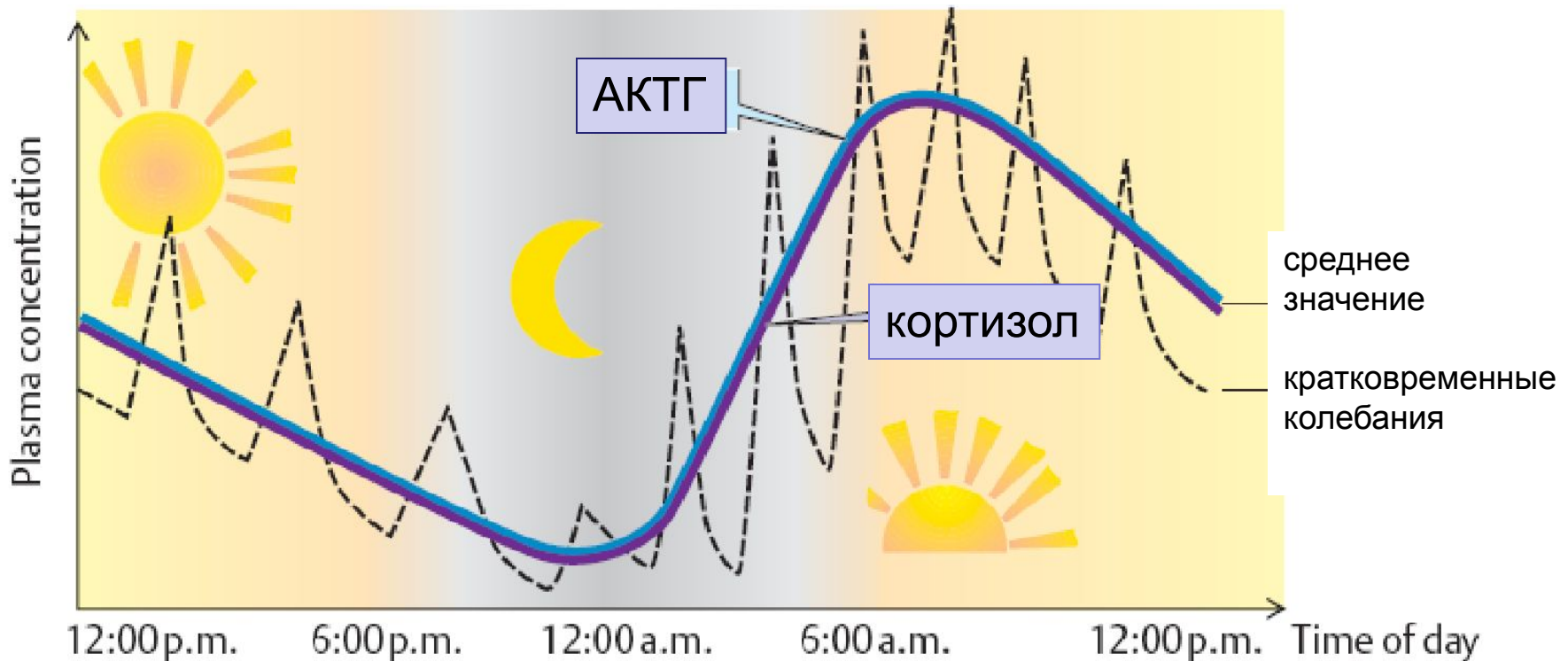
- **стероидогенез** в пучковой зоне регулируется **АКТГ**
  - стимулирует рост и васкуляризацию коры,
  - гипопизэктомия ведет к атрофии этих зон,
- ключевой фермент синтеза глюкокортикоидов в пучковой зоне - **17-гидроксилаза**
- **кортизол** – регуляция по механизму отрицательной обратной связи, влияя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

# АКТГ и секреция кортизола имеют суточные вариации:

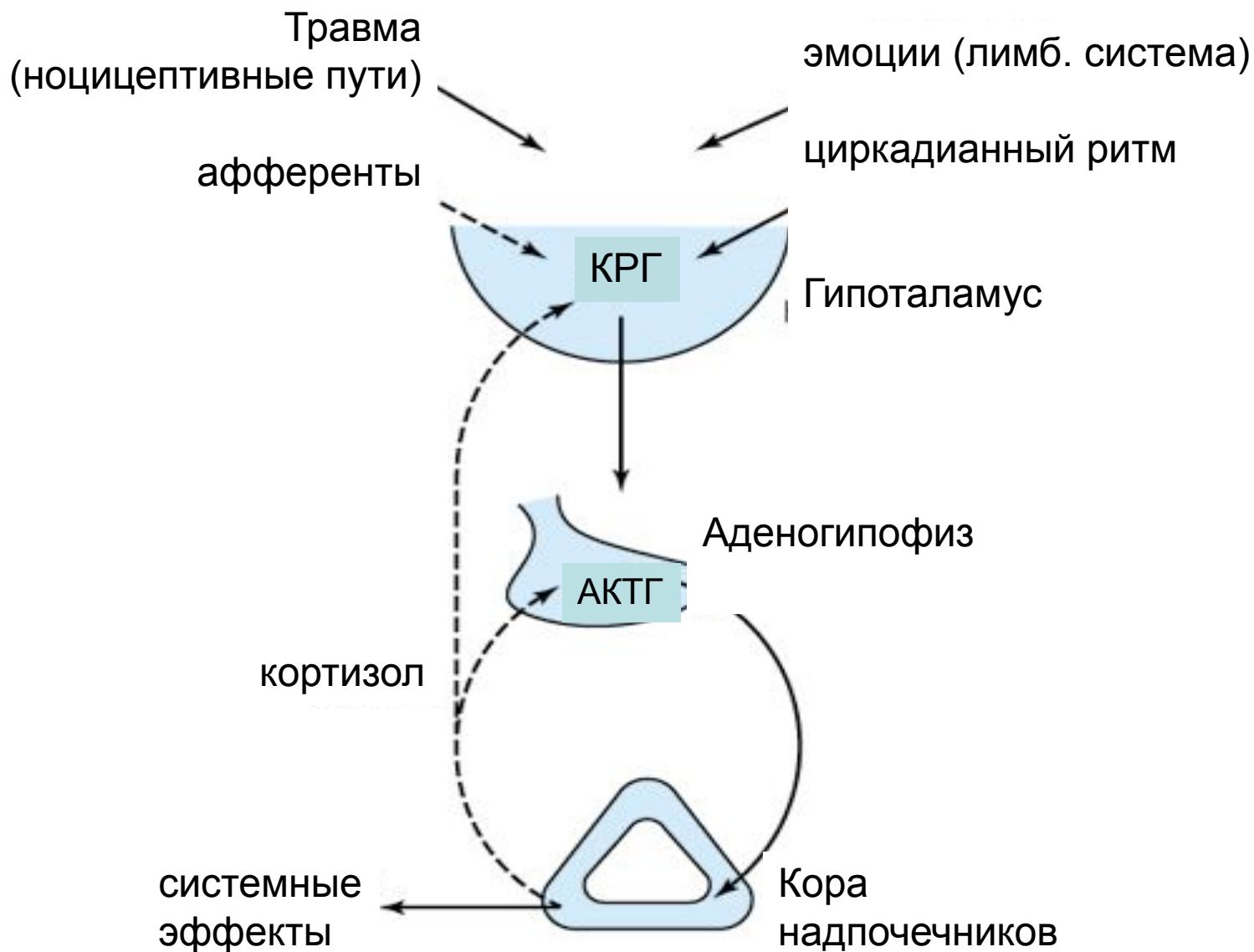
- макс. уровни ночью, особенно перед пробуждением ранним утром,
- мин. к вечеру

- 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

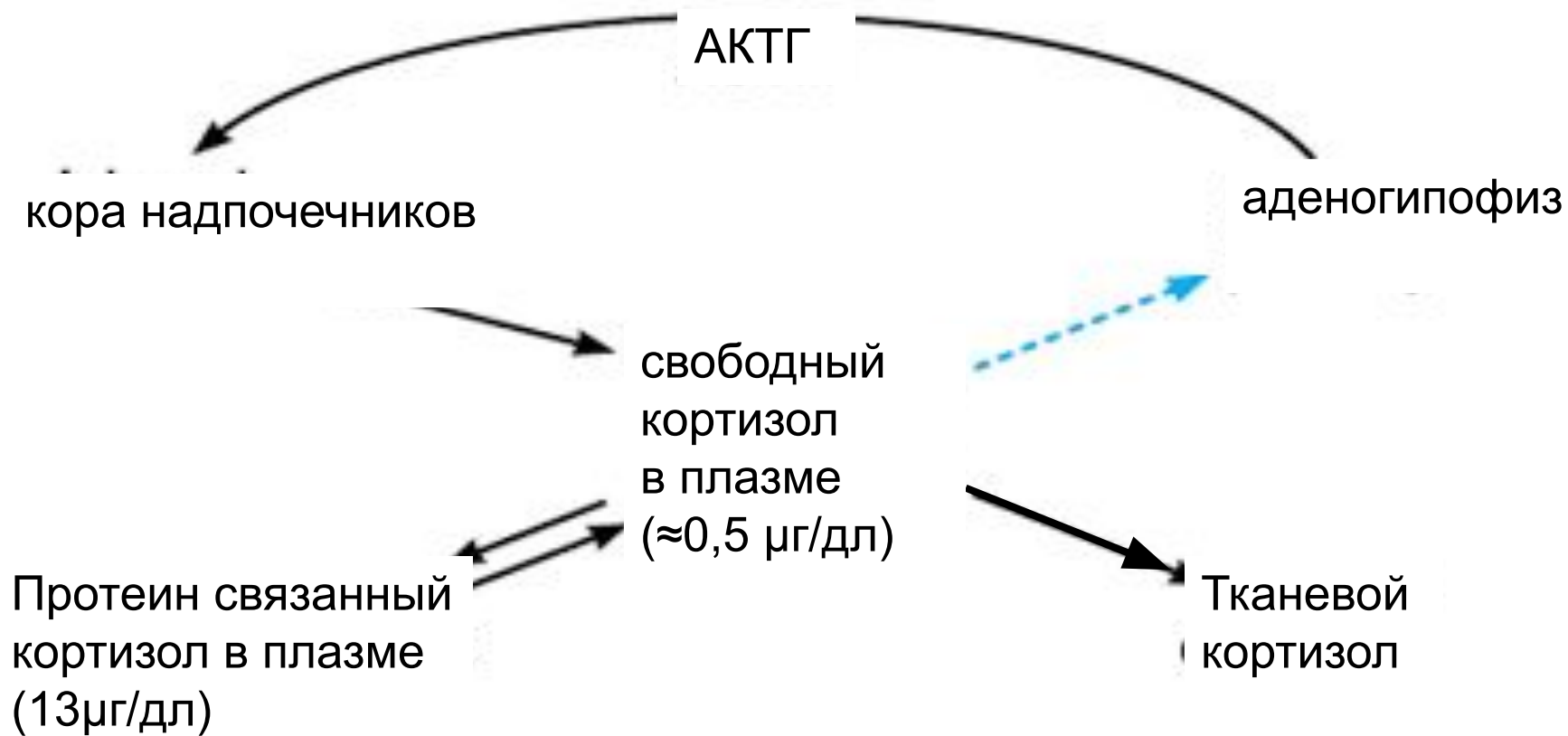
- через внутриклеточные рецепторы
  - связаны с белком теплового шока (HSP)
- GR-комплекс аффинен к стереоидчувствительному участку ДНК:
  - связь с этим участком - фактор транскрипции,
    - регуляция экспрессии гена и
    - образование специфической мРНК
      - биологические эффекты, обусловленные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

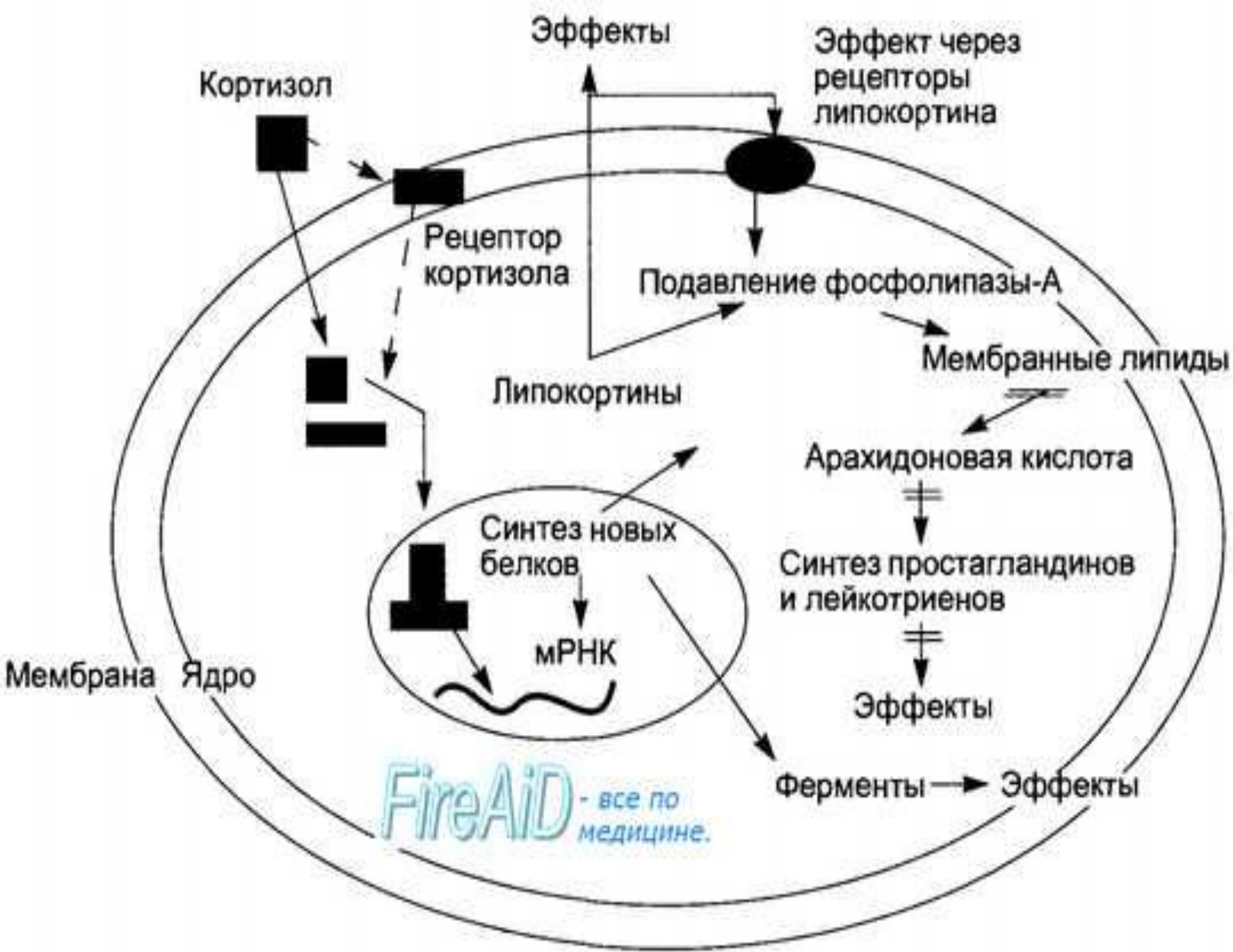


# Транспорт и инактивация кортизола

- 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  $\text{Ca}^{++}$  в кишечнике,
  - снижение почечной реабсорбции  $\text{Ca}^{++}$ ,
    - ↓  $\text{Ca}^{++}$  в плазме, что вызывает
    - выделение паратироидного гормона,
      - мобилизации  $\text{Ca}^{++}$  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,

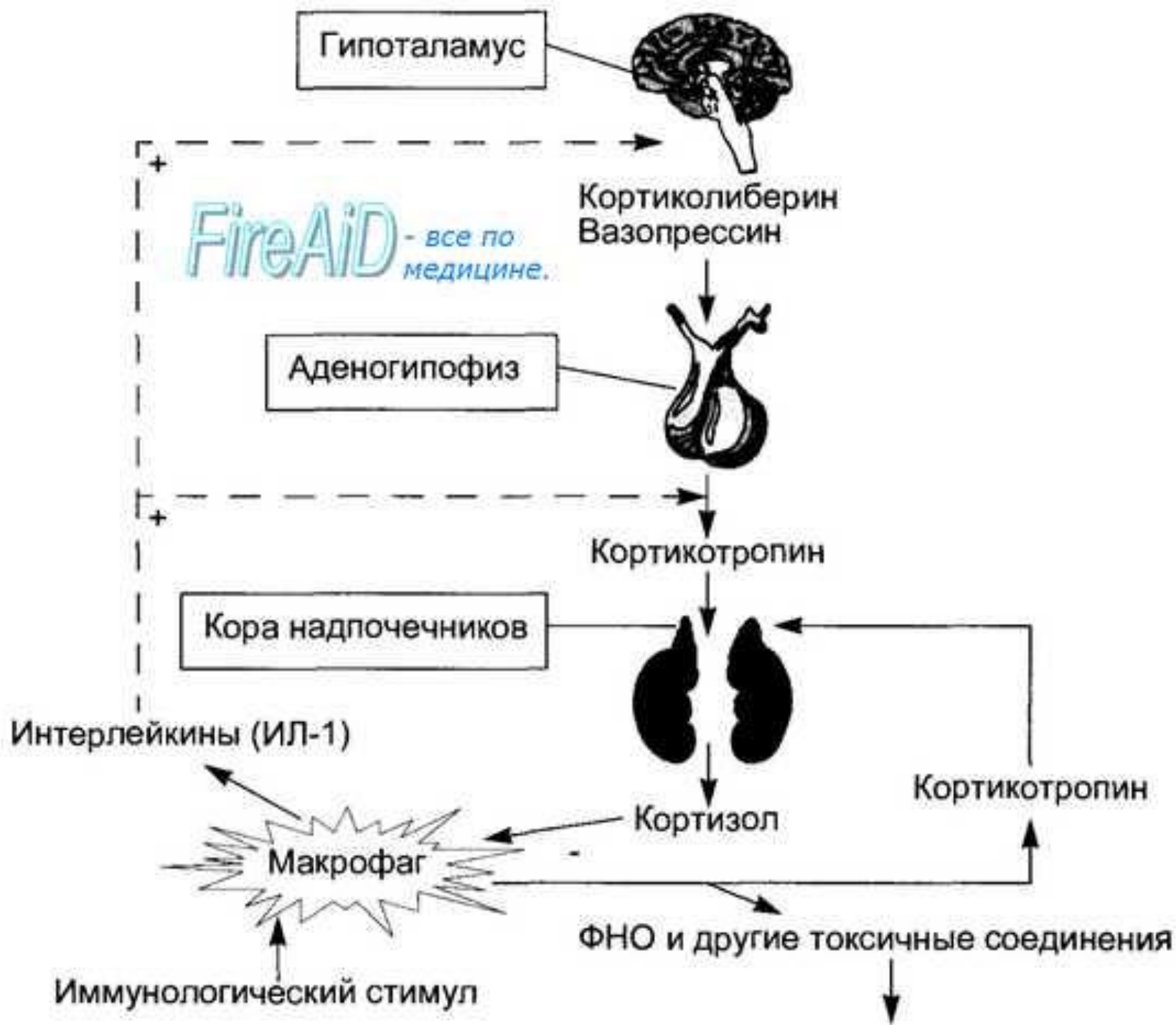
## **эстрогены**

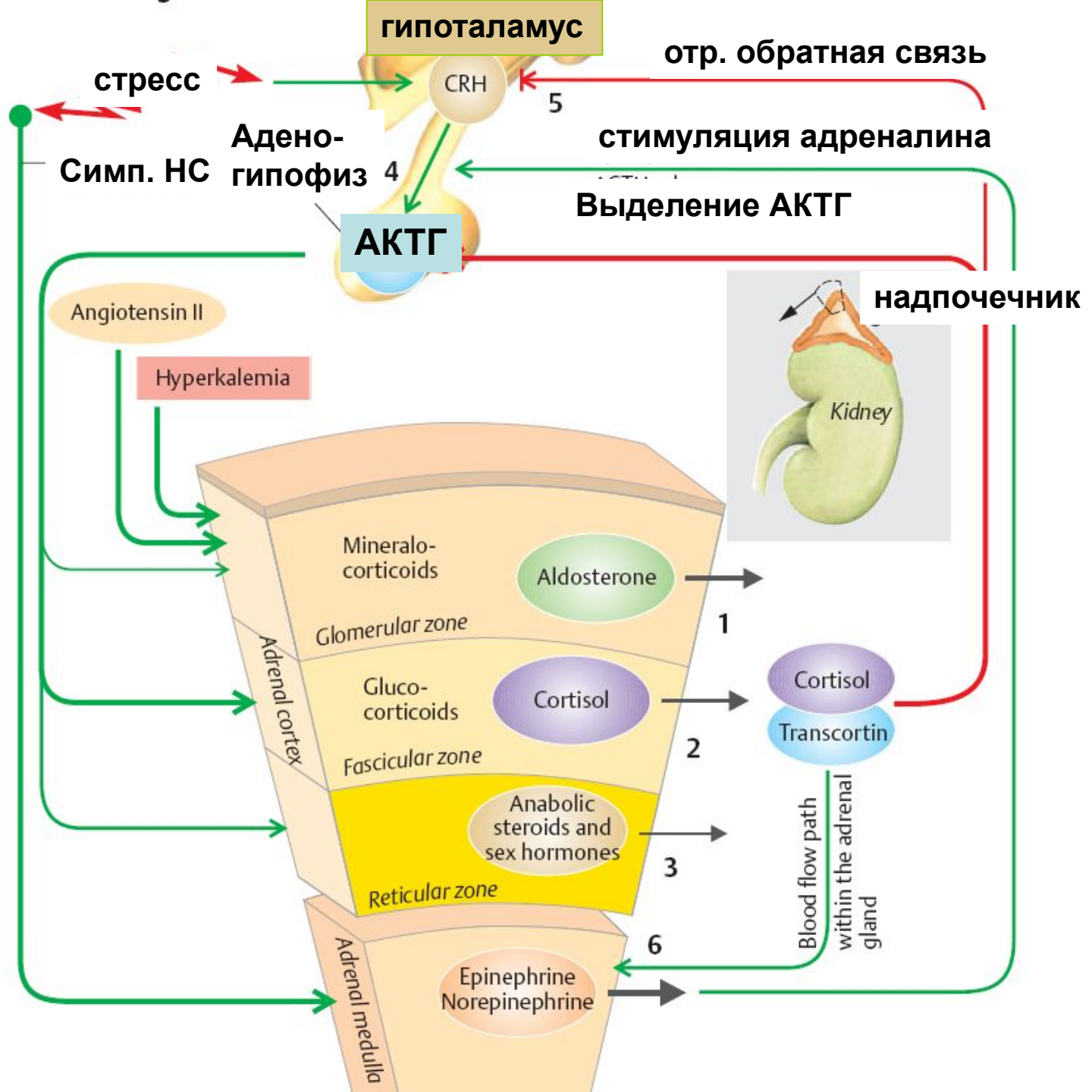
- менее важны у женщин в репродуктивном возрасте,
- после менопаузы эстрогены надпочечников – единственный источник,

- **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





гипоталамус

отр. обратная связь

стресс

Симп. НС

Адено-гипофиз

CRH

стимуляция адреналина

Выделение АКТГ

АКТГ

надпочечник

Kidney

Angiotensin II

Hyperkalemia

Adrenal cortex

Mineralo-corticoids

Glomerular zone

Aldosterone

1

Gluco-corticoids

Fascicular zone

Cortisol

2

Cortisol

Transcortin

3

Anabolic steroids and sex hormones

Reticular zone

6

Adrenal medulla

Epinephrine  
Norepinephrine

Blood flow path within the adrenal gland

## 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).