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

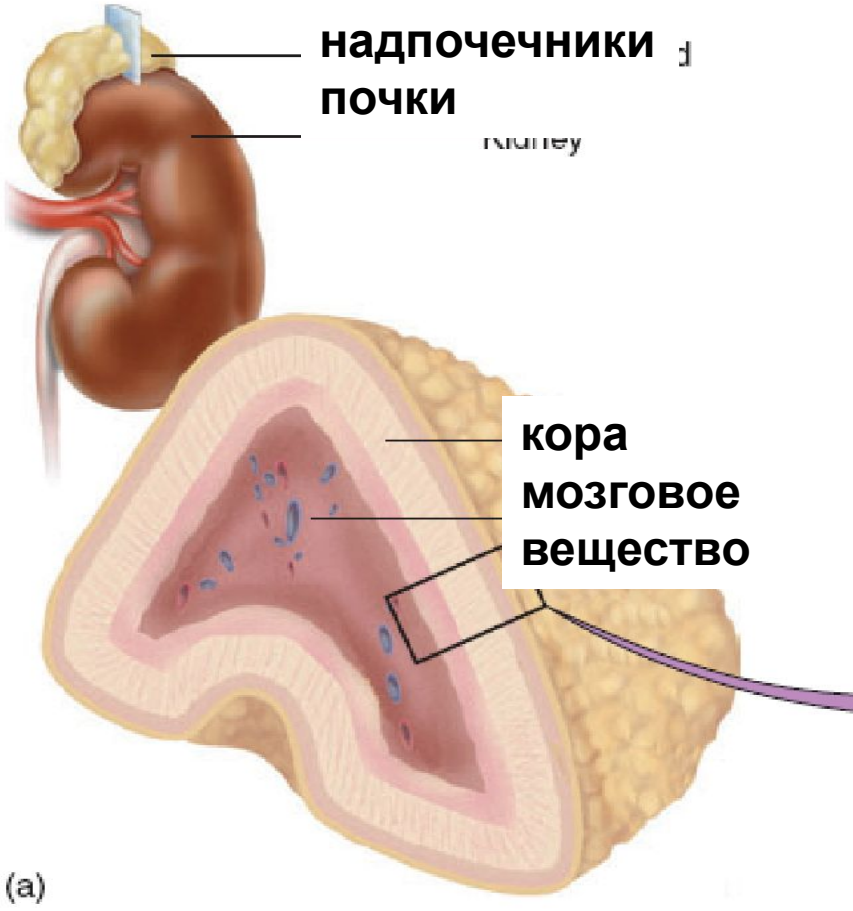
Надпочечники расположены на полюсах почек

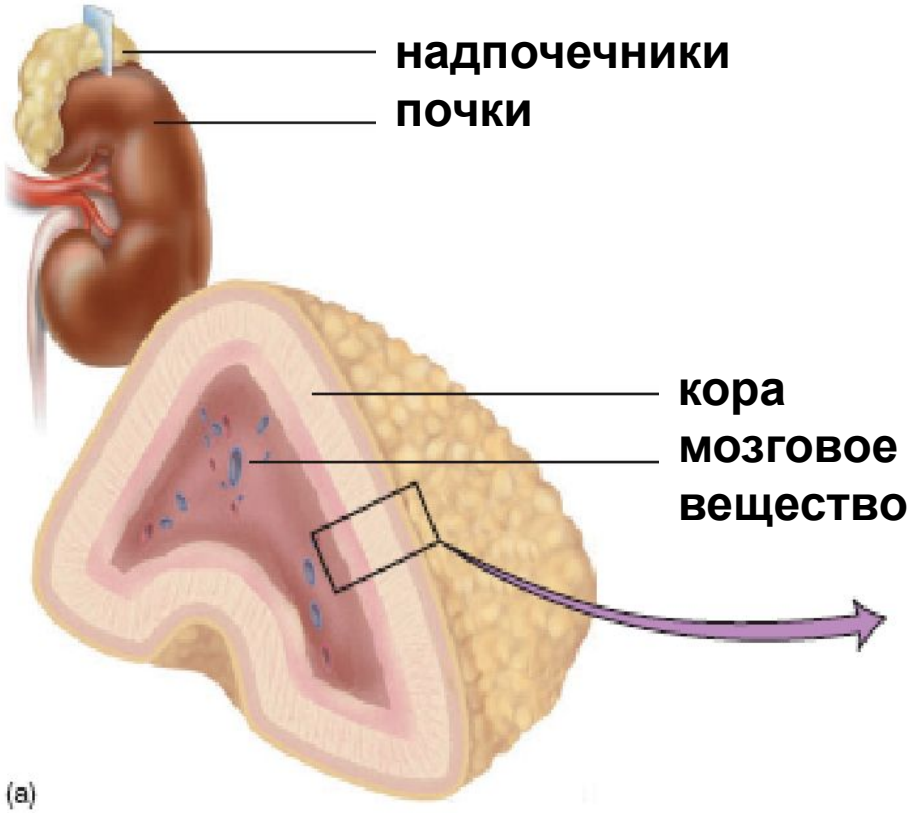
Размеры у взрослых

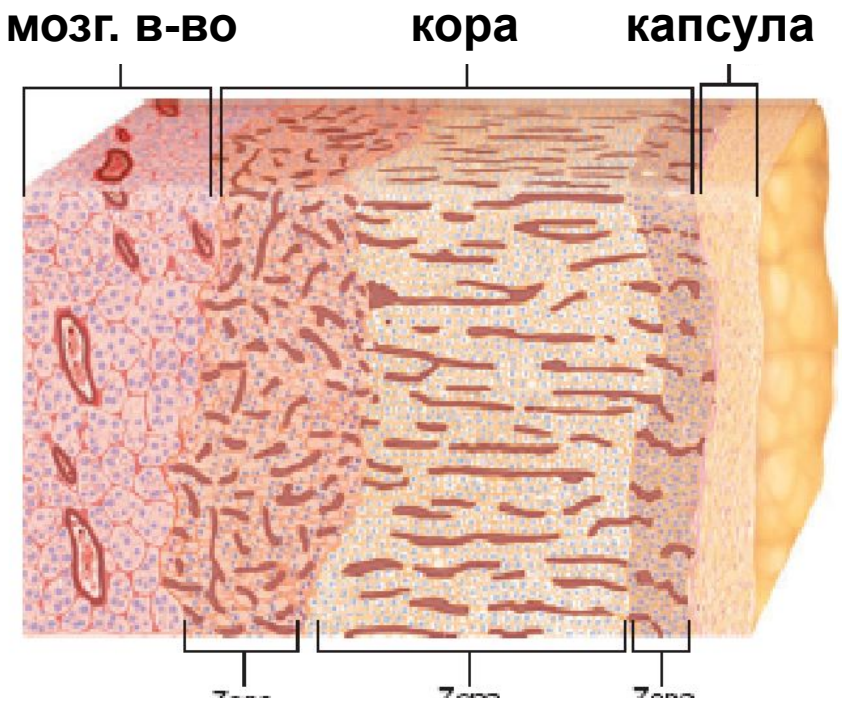
- 5 х3 см,
- около 4 г.

Два отдела, имеющие разное происхождение и функции:

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




надпочечники
почки
кора
мозговое
вещество
(a)


мозг. в-во
кора
капсула
(b)
ретикулярная зона
пучковая зона
гломерулезная зона

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

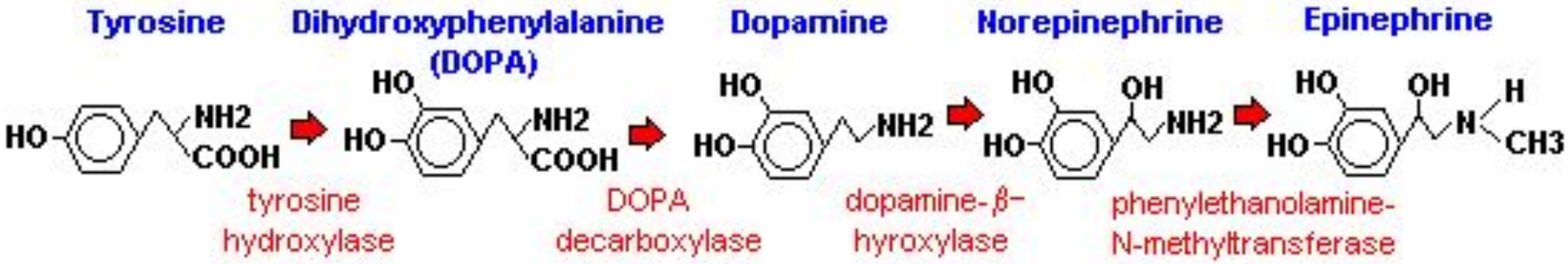
Мозговое вещество (≈20% массы железы)

- производное нейроэктодермы – **феохромоциты**
- функционирует как компонент СНС (гомологично ганглию ВНС)
- иннервируется преганглионарными холинергическими волокнами
- хромаффинные клетки секретируют катехоламины (КА): НА, А, допамин (Д)
  - хромафинные 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 Р,
- вазоактивный интестинальный полипептид,
- соматостатин,
- бета-энкефалин,
- адреномедуллин

В мозговом веществе надпочечников – адреномедуллин (пептид)

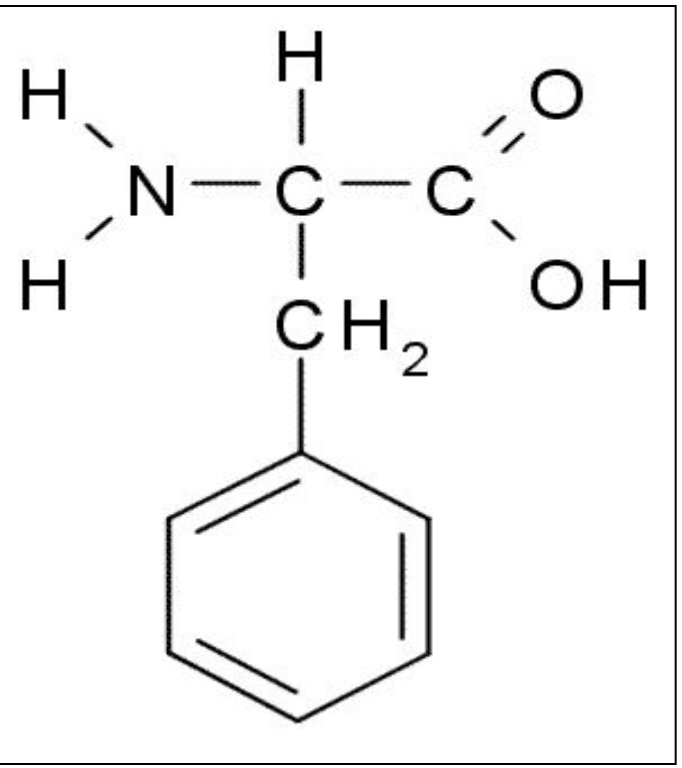
- выделен из клеток феохромоцитомы (Kitamura K. et al., 1993)
  - состоит из 52 аминокислот
  - выявлен также в легких, почках, сердце, эндотелии сосудов
  - локальный вазодилататор
- **эффекты адреномедуллина**
  - бронхолитический эффект (Kanazawa H. et al., 1994)
  - мощный сосудорасширяющий эффект (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

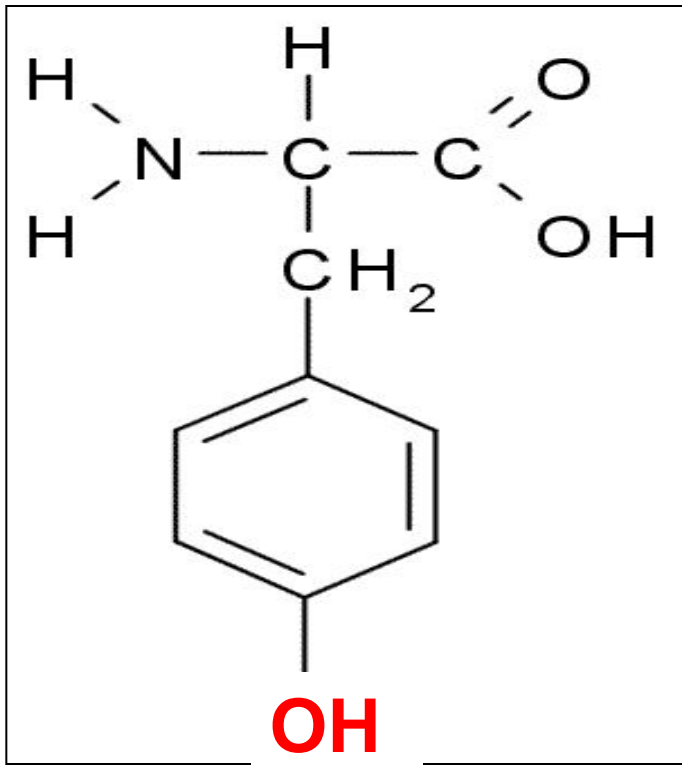
Фенилаланин – незаменимая аминокислота аланин, в которой один из атомов водорода замещён фенильной группой:

- 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

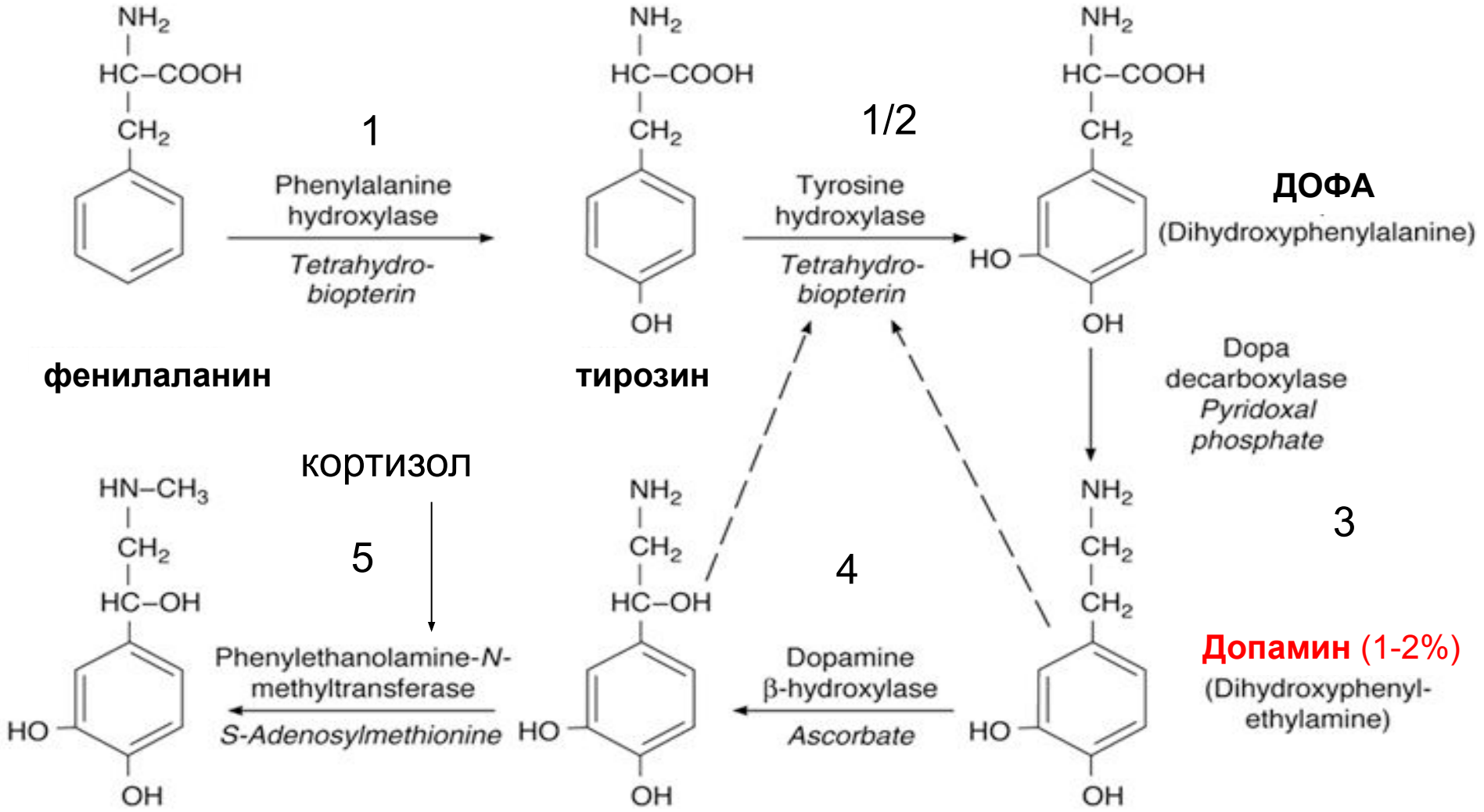
фенилкетонурия

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



фенилаланин

тирозин

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

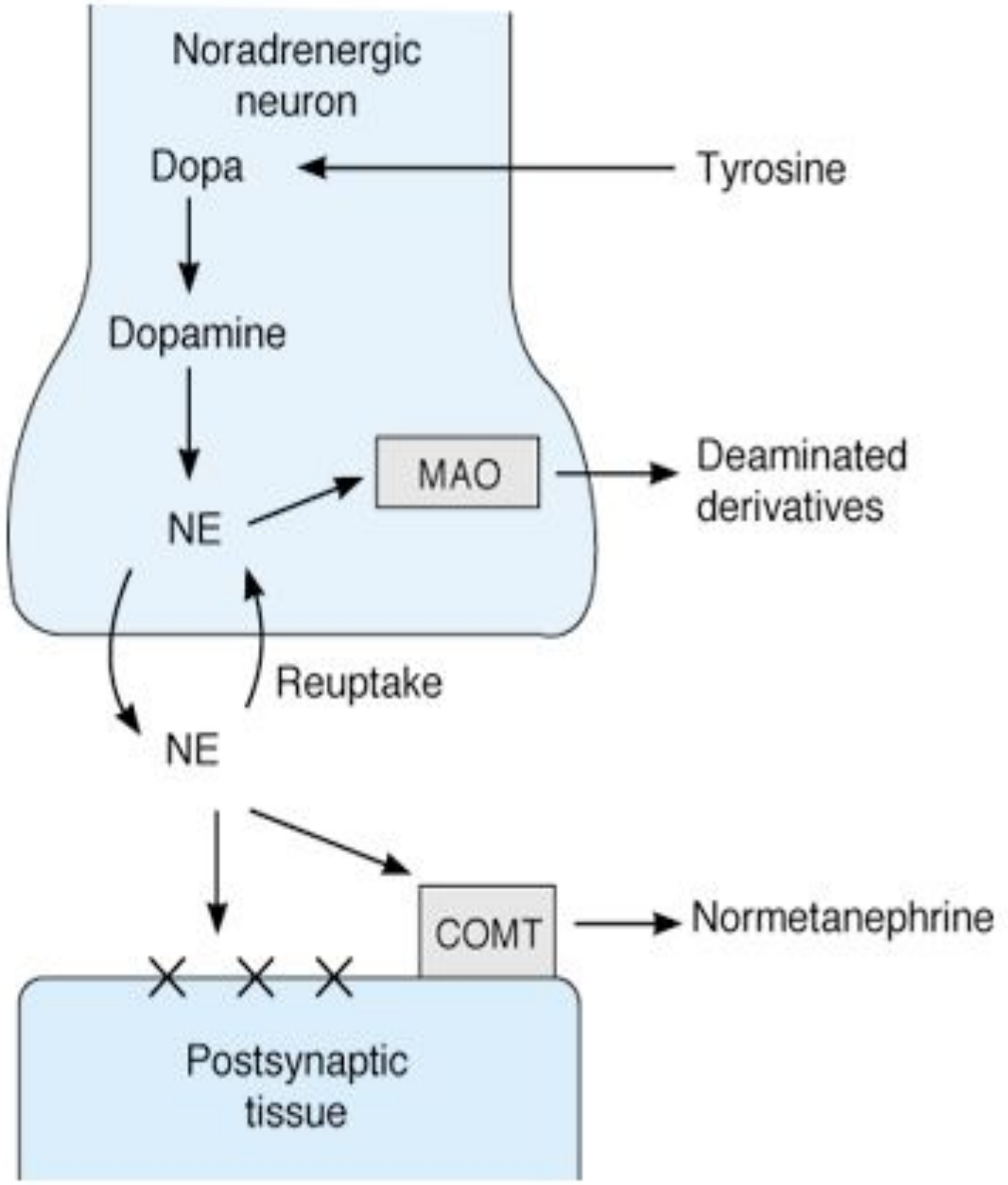
Деградация КА

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

  - **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	↑ИФ3, 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,

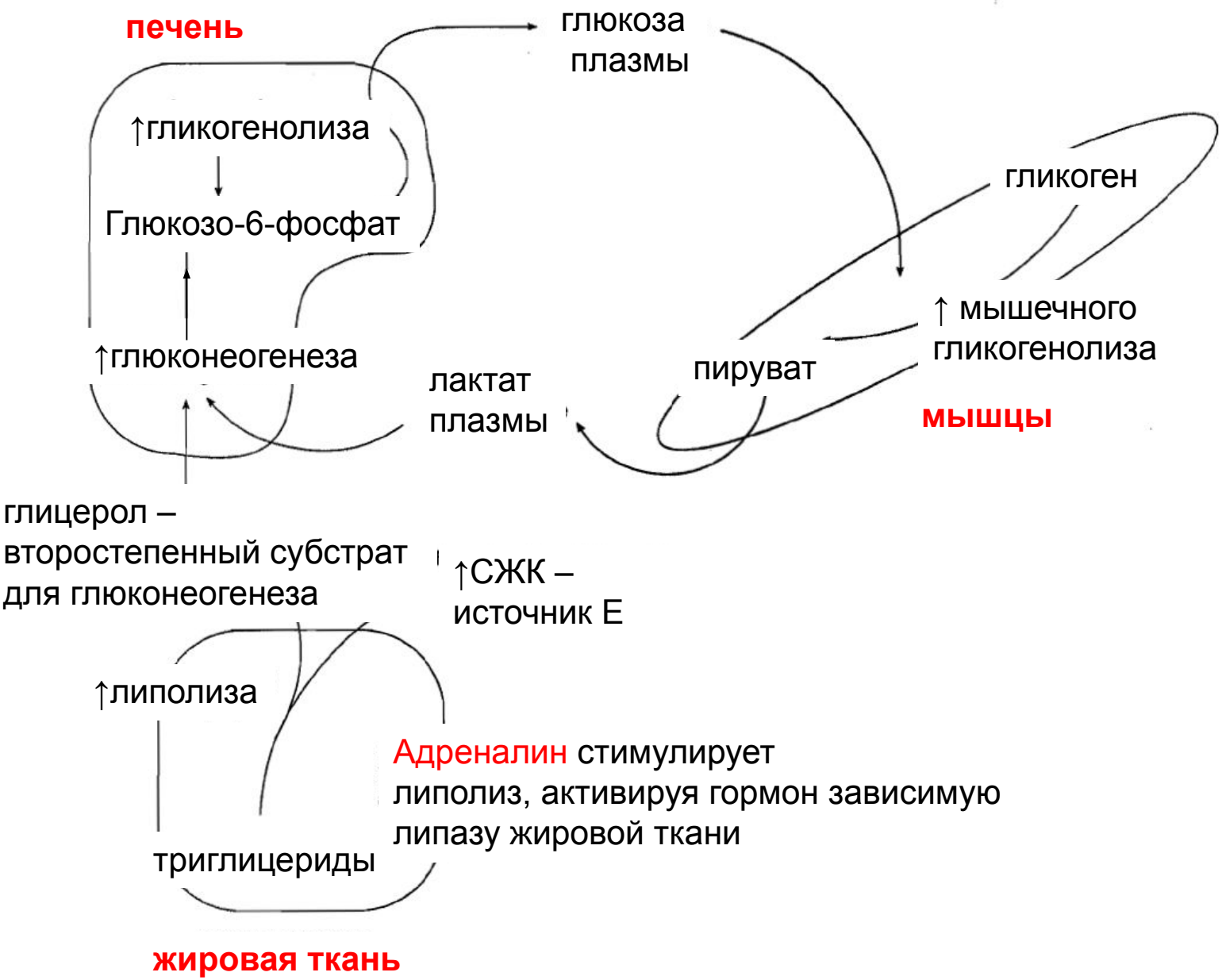
Взаимосвязь между мозговым веществом и корой:

- 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



Адреналин стимулирует липолиз, активируя гормон зависимую липазу жировой ткани

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
  - ↑ ЧСС (хронотропный эффект) и
  - ↑ силы сокращений (инотропный эффект)

- **НА** потенциально более сильный вазоконстриктор, чем адреналин,
  - повышает САД, ДАД и СДД
  - усиливает барорецепторно-опосредованное ↑ЧСС

- **Адреналин** не усиливает вазопрессорный эффект НА
  - А. часто ↑ ЧСС и сократимость миокард
  - А. в отличие от НА часто ↓ 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

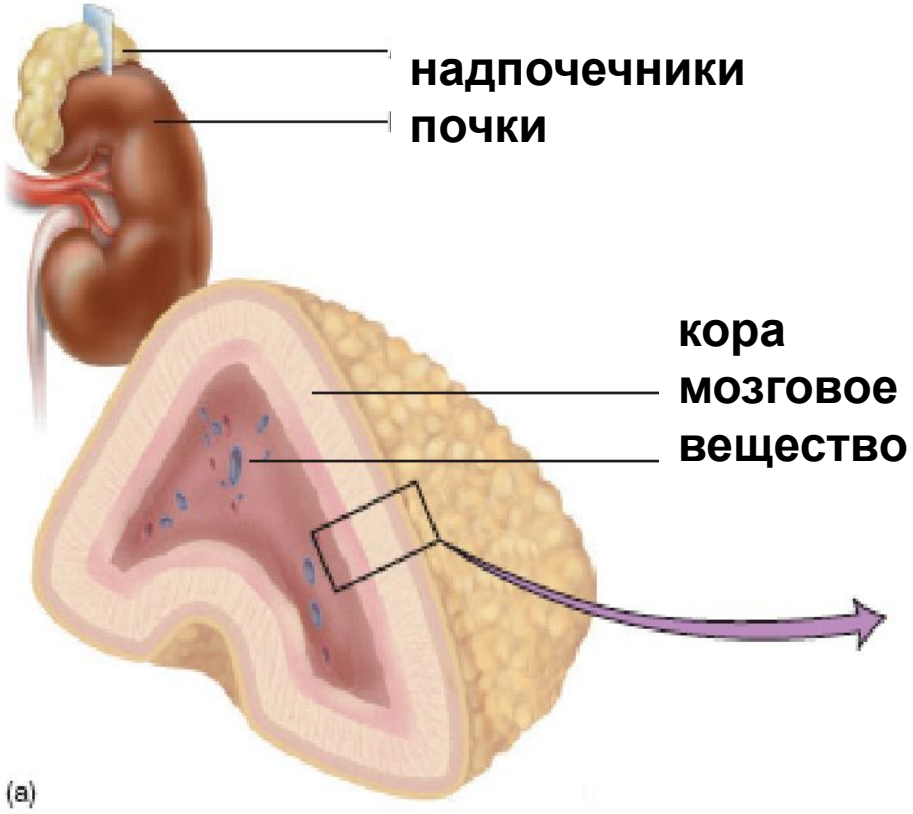
- **Гипофункция** – редко, т.к. хромафинной ткани в организме много

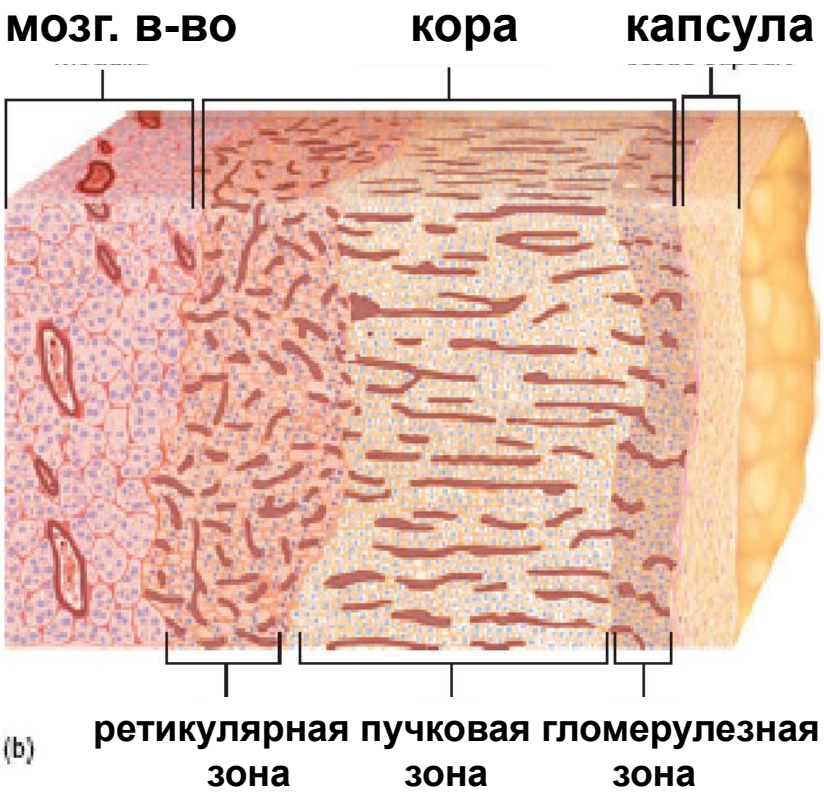
- **Гиперфункция при феохромоцитоме**
  - опухоль из хромаффинной ткани
  - секретирует преимущественно адреналин, но м.б. НА и допамин
  - приступы гипертензии наиболее тяжелые при НА-секретирующей опухоли
  - гипергликемия
  - глюкозурия
  - увеличение уровня метаболизма

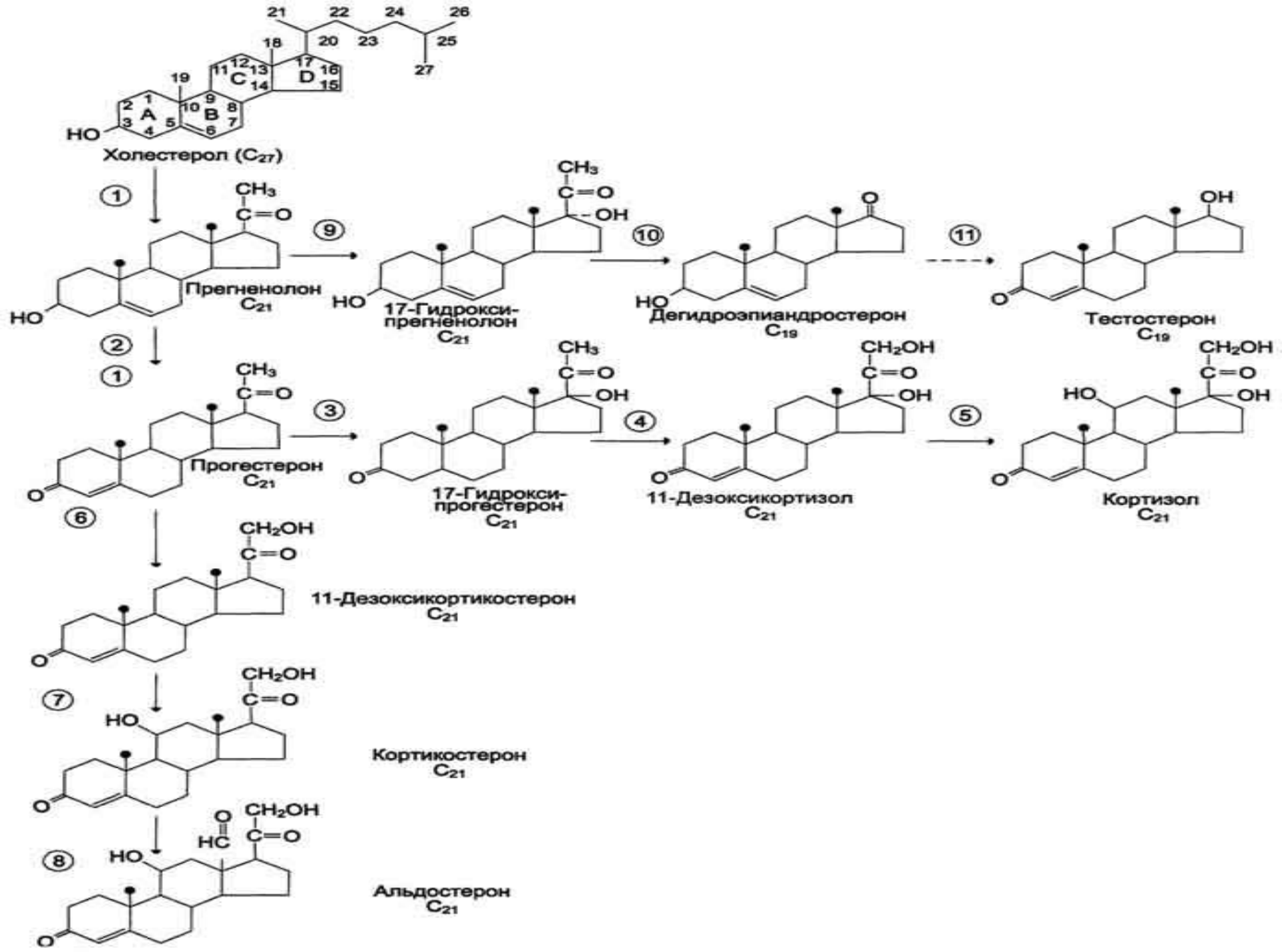
2. Функции коркового вещества

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






Холестерол (C_{27})
Прегненолон C_{21}
17-Гидрокси-прегненолон C_{21}
Дегидроэпиандростерон C_{19}
Тестостерон C_{19}
Прогестерон C_{21}
17-Гидрокси-прогестерон C_{21}
11-Дезоксикортизол C_{21}
Кортизол C_{21}
11-Дезоксикортикостерон C_{21}
Кортикостерон C_{21}
Альдостерон C_{21}

ЛПНП ацетат
17 α-Hydroxylase (17 α-OH)
гидроксилаза
17,20 Lyase (17,20)
лиаза
Холестерол
↓
Прогестерон
↓
11-дезоксикортикостерон
(слабый минералокортикоид)
↓
кортикостерон
(слабый глюкокортикоид)
↓
альдостерон
(главный минералокортикоид)
17-ОН стероиды
17-гидроксипрегненолон
↓
17-гидроксипрогестерон
↓
11-деоксикортизол
↓
кортизол
Надпочечниковые Андрогены
17-кето стероиды
дегидроэпи-андростерон
↓
андростендион
тестостерон
ароматаза
эстрадиол
C18
SDH = Steroid Dehydrogenase
C21
гломерулезная зона
пучковая зона
ретикулярная зона

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

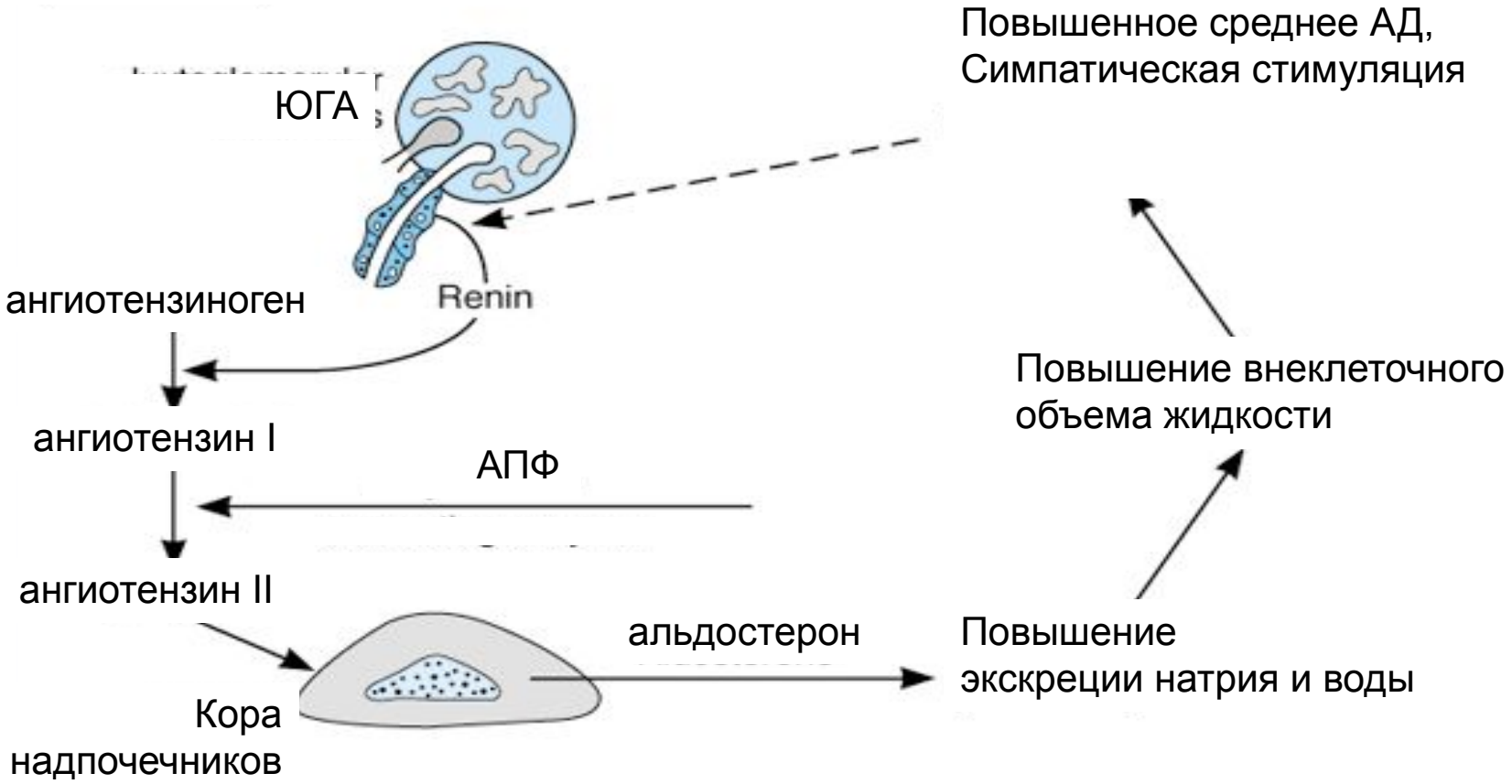
Регуляция синтеза и секреции альдостерона

- 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 –волюморецепторы
    - снижение ОЦК – выделение **ренина**
      - активация превращения **ангиотензиногена** в ангиотензин I,
      - АПФ – превращение АТI 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^+/К+-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 АТII

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 $К^+$ и $Н^+$
  – нарушения возбудимости нервной системы и миокарда,
  – Гипокалиемический алкалоз.

Недостаток альдостерона

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

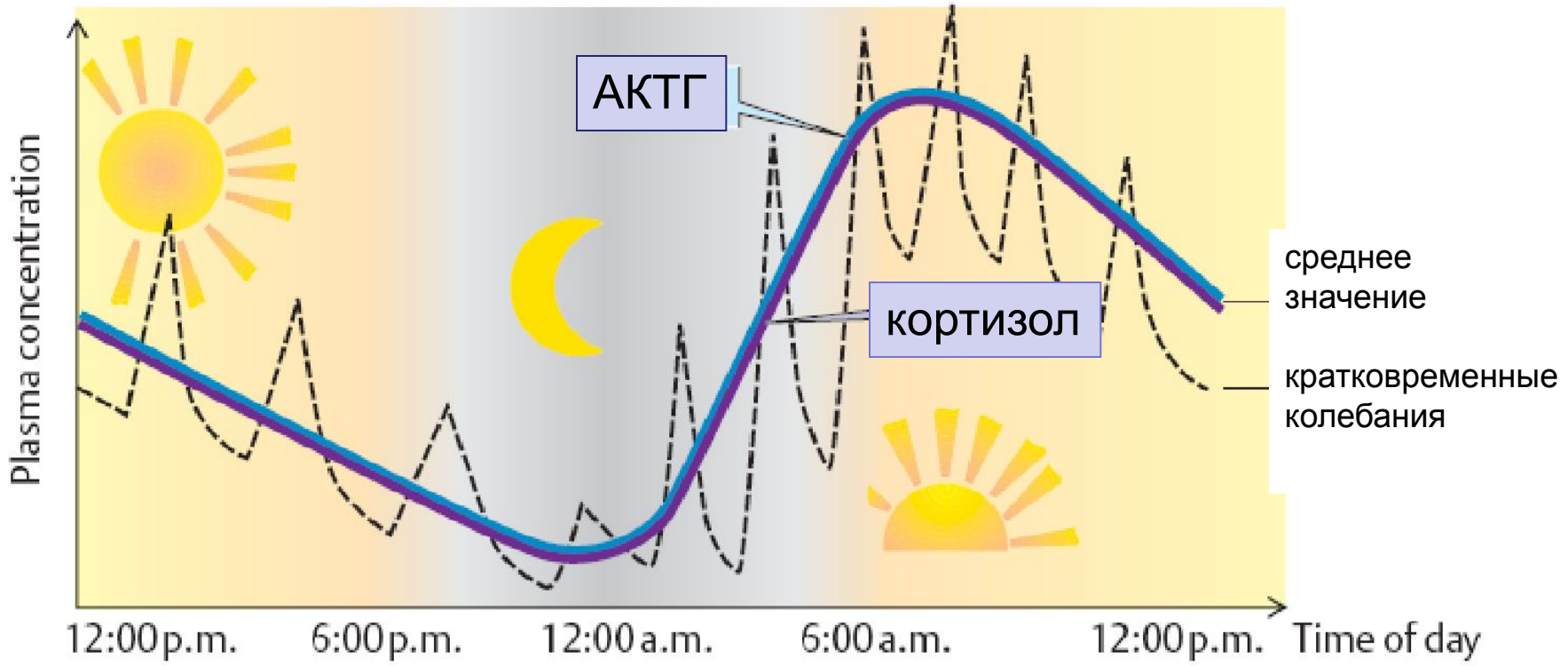
Глюкокортикоиды

- **стероидогенез** в пучковой зоне регулируется **АКТГ**
  - стимулирует рост и васкуляризацию коры,
  - гипофизэктомия 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.

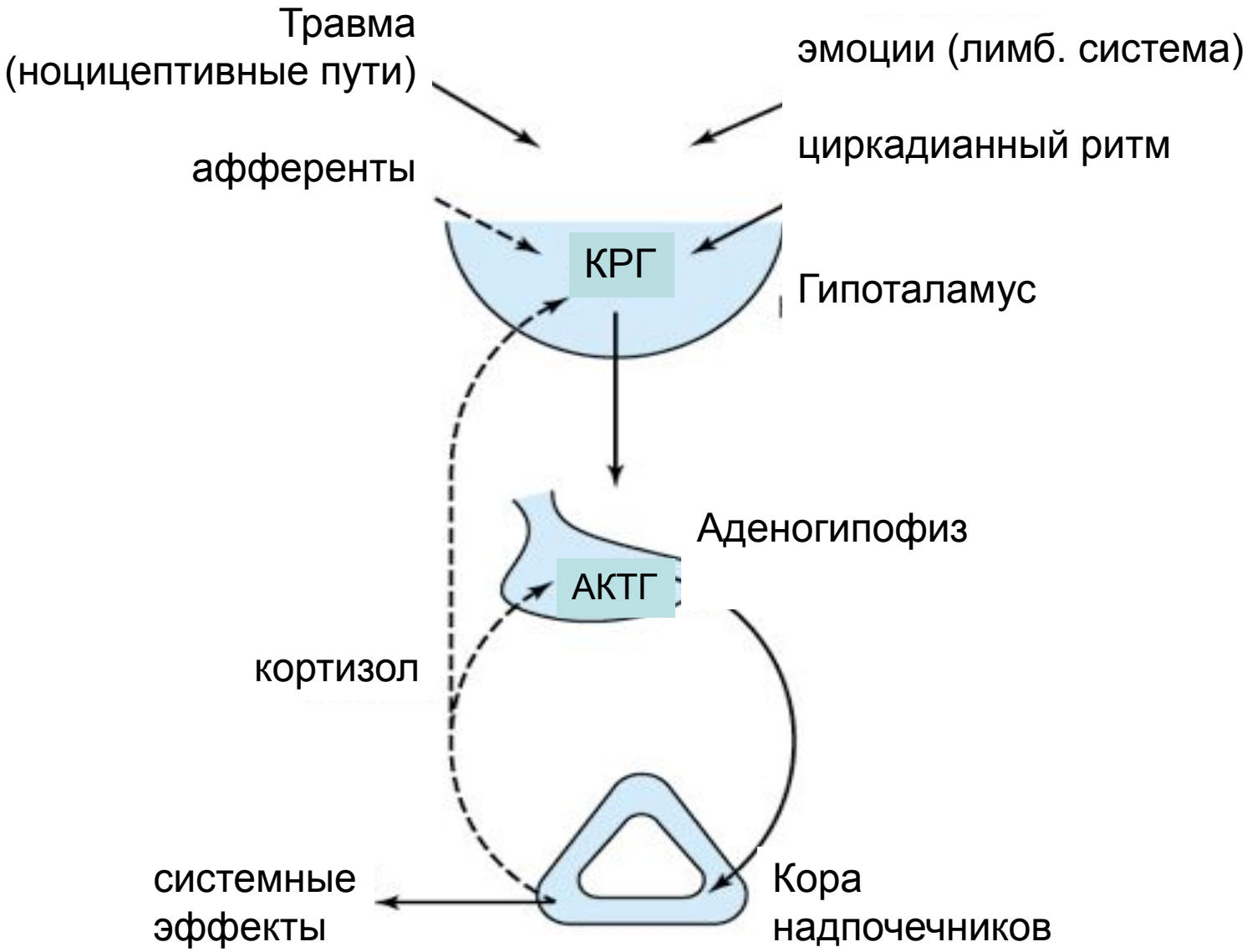
АКТГ и секреция кортизола имеют суточные вариации:

- 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 фосфатидилинозитолового цикла

Механизм действия кортикостероидов реализуется

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

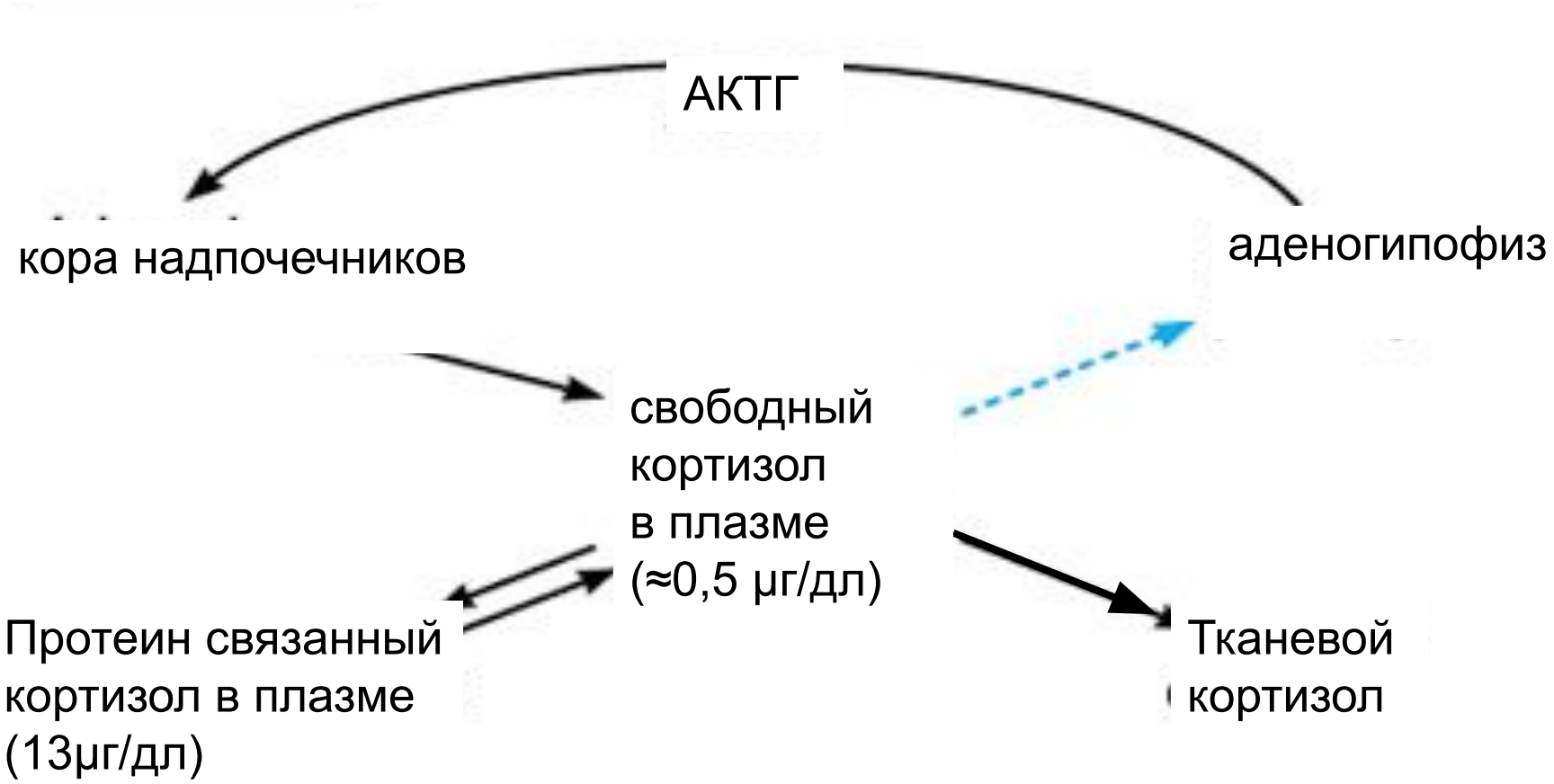
Транспорт и инактивация кортизола

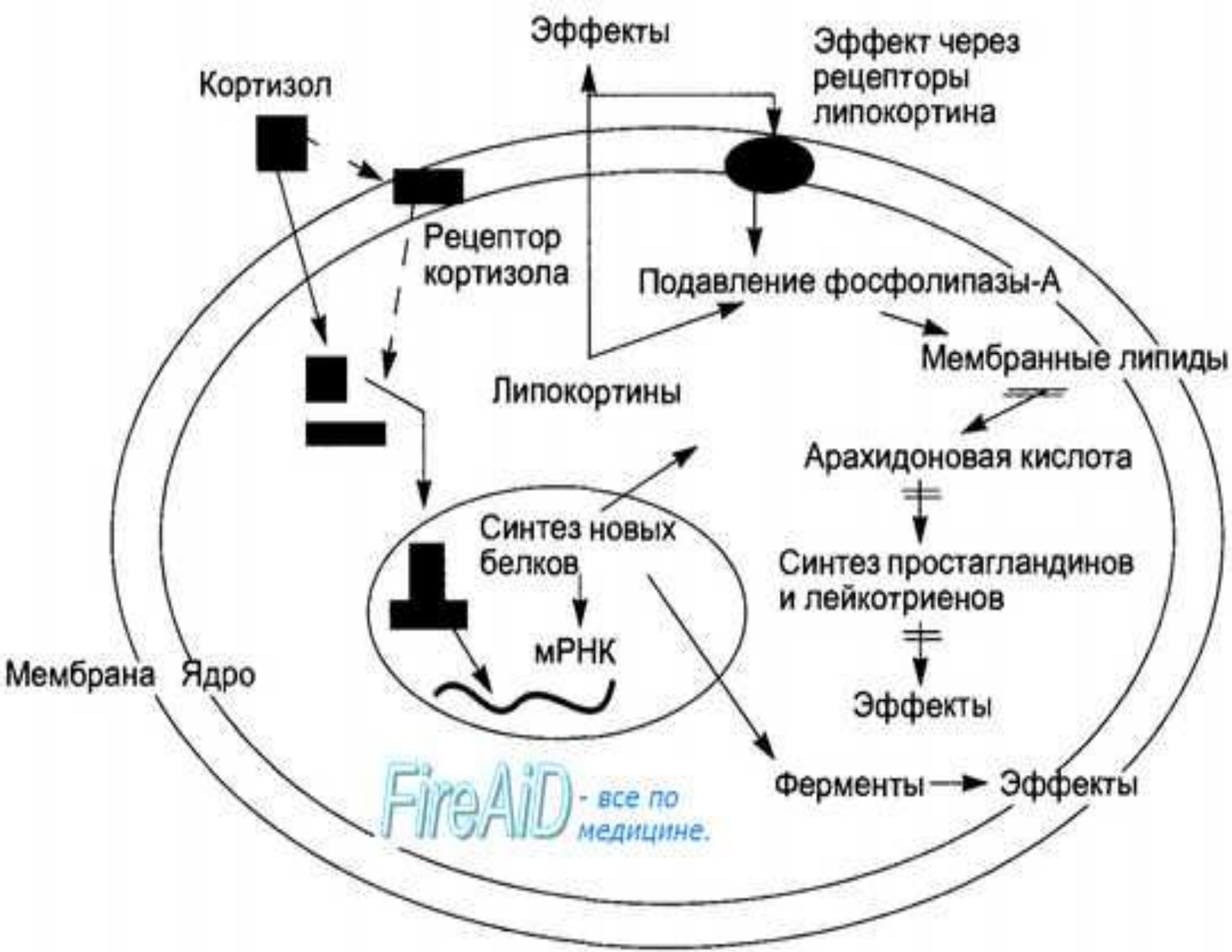
- Транспорт в связанном состоянии
  - транспортер - транскортин - около 75% циркулирующего кортизола, и
  - около 15% - в соединении в альбумином,

- Инактивация в печени
    - конъюгация с глюкуронидом или сульфатом
      - выделение почками

- Время полураспада кортизола – около 7- минут.

Взаимоотношения между связанным (с транскортином) и свободным кортизолом




Эффекты
Эффект через рецепторы липокортина
Кортизол
Рецептор кортизола
Подавление фосфолипазы-А
Мембранные липиды
Липокортины
Арахидоновая кислота
Синтез новых белков
Синтез простагландинов и лейкотриенов
мРНК
Мембрана
Ядро
Эффекты
Ферменты
Эффекты
FireAiD - все по медицине.

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^{++},
    - $\downarrow Ca^{++}$ в плазме, что вызывает
    - выделение паратироидного гормона,
      – мобилизации Ca^{++} из кости $\rightarrow$ 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,

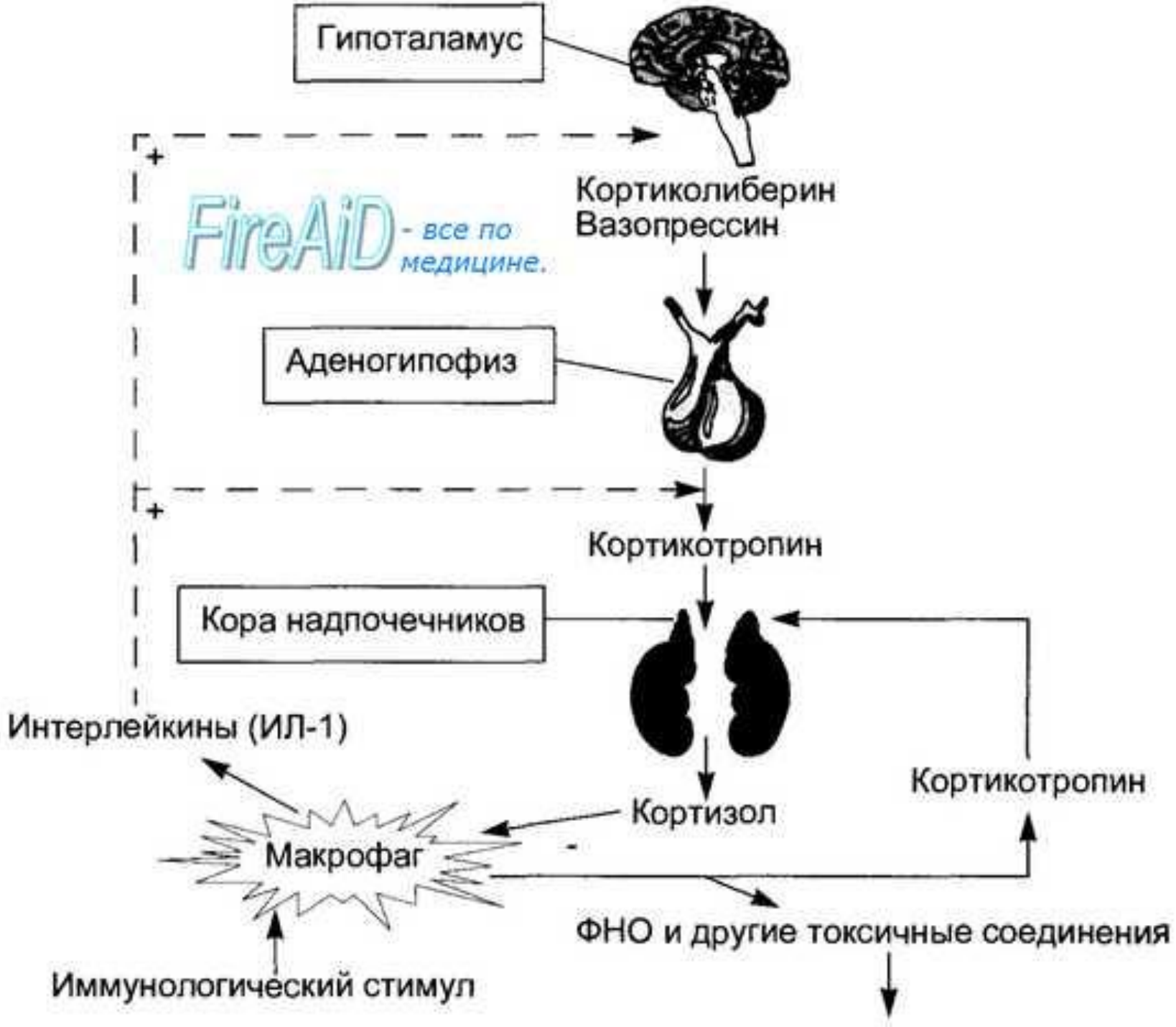
- **андрогены и эстрогены** – ростовые гормоны (у подростков – рост мышечной массы, у взрослых – поддержание костной массы).

- избыток андрогенов надпочечников ведёт к **вирилизации** — появлению у женщин черт, характерных для противоположного пола.

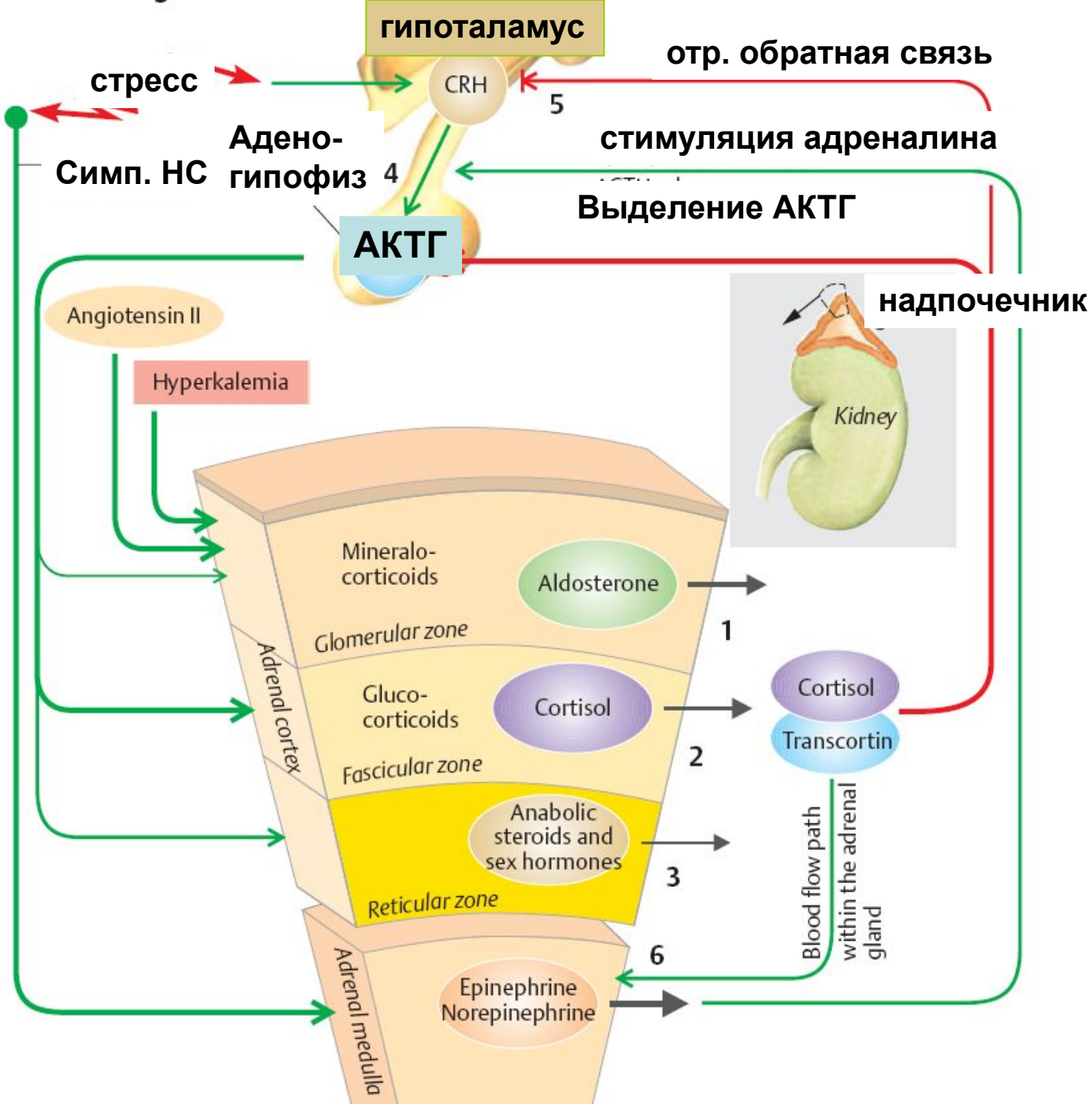
Регуляция эндокринной функции коры надпочечников

- имеет парасимпатическую иннервацию
  – блуждающий нерв

- гиполамо-гипофизарная система
  – кортиколиберин – АКТГ

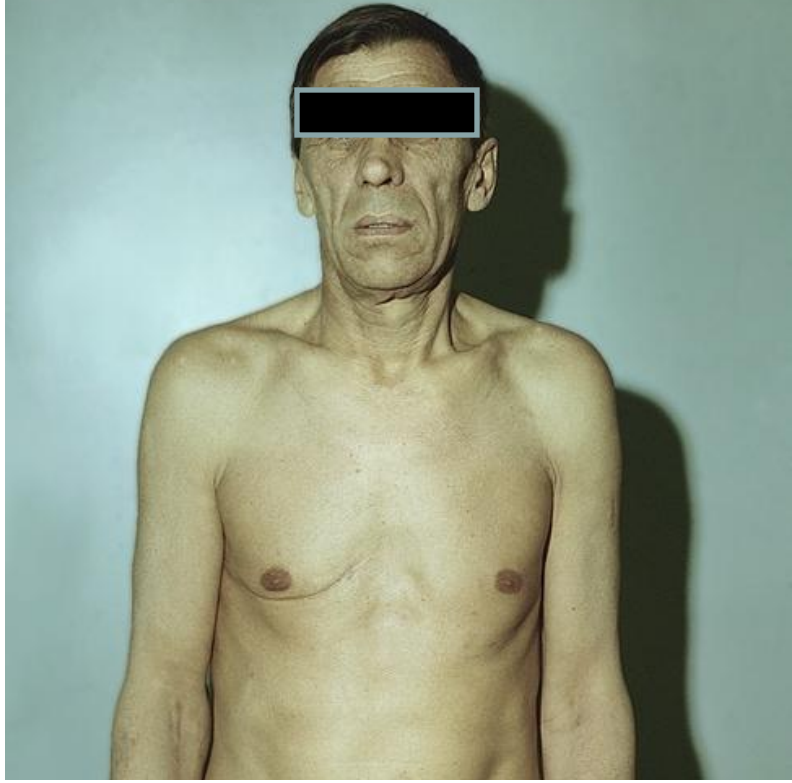


FireAiD - все по медицине.


гипоталамус
стресс
CRH
отр. обратная связь
5
Адено-
гипофиз
4
стимуляция адреналина
Симп. НС
Выделение АКТГ
АКТГ
надпочечник
Angiotensin II
Hyperkalemia
Kidney
Mineralo-
corticoids
Aldosterone
Glomerular zone
1
Adrenal cortex
Gluco-
corticoids
Cortisol
Cortisol
Transcortin
Fascicular zone
2
Anabolic
steroids and
sex hormones
3
Reticular zone
Blood flow path
within the adrenal
gland
6
Adrenal medulla
Epinephrine
Norepinephrine

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 опухолями, 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 гонатотропинов
- **У девочек**
  - телосложение мускулинного типа,
  - в пубертатный период менструации не наступают, молочные железы не развиваются, из-за торможения образования и выделения гонадотропинов (по механизму обратной связи).