

Гормони надниркових залоз

План:

1. Морфо-функціональні особливості наднирників.
2. Гормони кори наднирників, механізм дії та патофізіологічні аспекти.
3. Гормони мозкового шару наднирників, механізм дії та патофізіологічні аспекти.

1. Морфо-функціональні особливості наднирників.

Мозковий шар наднирників виробляє адреналін і норадреналін. Секреція адреналіну здійснюється світлозафарбованими хромафінними клітинами, а норадреналіну — темнозафарбованими хромафінними клітинами. Звичайно на долю адреналіну приходить 70—90% катехоламінів, а на частку норадреналіну — інше. На думку Г. Н. Кассіля, людина, в якій норадреналін продукується мало, поводить себе в екстремних ситуаціях подібно кролику — у неї сильно виражене почуття страху, а людина, в якій продукція норадреналіну вище, поводить себе як лев (теорія "кролика і лева").

Регуляція секреції адреналіну і норадреналіну здійснюється через симпатичні прегангліонарні волокна, в закінченнях яких виробляється ацетилхолін. Ланцюг подій може бути такий: подразник, який сприймається головним мозком — збудження задніх ядер гіпоталамуса (ерготропних ядер) — збудження симпатичних центрів грудного відділу спинного мозку — прегангліонарні волокна — продукція адреналіну і норадреналіну (викид цих гормонів із гранул). Схема синтезу катехоламінів така: амінокислота тирозин є основним джерелом утворення катехоламінів: під впливом ферменту тирозингідроксилази тирозин перетворюється в ДОФА, тобто дезоксифенілаланін. Під впливом ферменту ДОФА-декарбоксилази це з'єднання перетворюється в дофамін. Під впливом дофамін-бета-гідроксилази дофамін перетворюється в норадреналін, а під впливом ферменту фенілетаноламін-н-метилтрансферази норадреналін перетворюється в адреналін (отже: тирозин — ДОФА — дофамін — норадреналін — адреналін).

Метаболізм катехоламінів відбувається за допомогою ферментів. Моноаміноксидаза (МАО) здійснює дезамінування катехоламінів, перетворюючи їх у катехолімін, що спонтанно гідролізується з утворенням альдегіду й аміаку. Другий варіант метаболізму здійснюється за участю ферменту катехол-О-метилтрансферази. Цей фермент викликає метилювання катехоламінів, переносячи металну групу від донора — С-аденозилметіоніна. Багато авторів вважають, що КОМТ в основному розташована внутрішньоклітинно, а МАО — зовнішньоклітинно в плазмі. МАО існує в двох формах (ізомерах) — МАО-А і МАО-В. Форма А — це фермент нервової клітини, він дезамінує серотонін, адреналін і норадреналін, а форма В — фермент всіх інших тканин.

При надходженні в кров адреналін і норадреналін, згідно даним багатьох авторів, руйнуються дуже швидко — час напіврозпаду складає 30 секунд.

Вперше виділив адреналін у 1901 р. Такаміне.

Фізіологічні ефекти адреналіну і норадреналіну багато в чому ідентичні активації симпатичної нервової системи. Тому адреналін і норадреналін наднирників називають рідкою симпатичною нервовою системою. Ефекти адреналіну і норадреналіну реалізуються за рахунок взаємодії з альфа- і бета-адренорецепторами. Так як практично всі клітини організму містять ці рецептори, в тому числі клітини крові — еритроцити, лімфоцити, то ступінь впливу адреналіну і норадреналіну як гормонів (на відміну від симпатичної нервової системи) набагато ширша.

В адреналіні і норадреналіні виявлені численні фізіологічні ефекти, як у симпатичної нервової системи: активація діяльності серця, розслаблення гладеньких м'язів бронхів і т.п. (див. Вегетативна нервова система). Особливо важливо відзначити здатність катехоламінів активувати глікогеноліз і ліполіз. Глікогеноліз здійснюється за рахунок

взаємодії з бета-2-адренорецепторами в клітинах печінки. Відбувається наступний ланцюг подій: активація аденілатциклази – підвищення внутрішньоклітинної концентрації цАМФ – активація протеїнкінази (кінази фосфорилази) – перехід неактивної фосфорилази В в активну фосфорилазу А – розщеплення глікогену до глюкози. Процес цей здійснюється досить швидко. Тому адреналін і норадреналін використовуються в реакції організму на надмірно небезпечні впливи, тобто в стрес-реакції (див. Стрес). Ліполіз — розщеплення жиру до жирних кислот і гліцерину як джерел енергії відбувається в результаті взаємодії адреналіну і норадреналіну з бета-1 і бета-2-адренорецепторами. При цьому ланцюг подій такий: аденілатциклаза (активація) – підвищення внутрішньоклітинної концентрації цАМФ – активація протеїнкінази – активація тригліцеридліпази – розщеплення жиру до жирної кислоти і дигліцериду, а потім послідовно за участю вже активних ферментів дигліцеридліпази і моногліцеридліпази — до жирних кислот і гліцерину.

Крім того, катехоламіни беруть участь в активації термогенезу (продукції тепла), в регуляції секреції багатьох гормонів. Так, за рахунок взаємодії адреналіну з бета-адренорецепторами підвищується продукція глюкагона, реніну, гастрину, паратгормона, кальцитоніна, інсуліну, тиреоїдних гормонів. При взаємодії катехоламінів з бета-адренорецепторами пригнічується вироблення інсуліну.

Один з важливих напрямків у сучасній ендокринології катехоламінів — це процес керування синтезом адренорецепторів. В даний час інтенсивно досліджується питання про вплив різних гормонів і інших факторів на рівень синтезу адренорецепторів.

Згідно даним деяких дослідників, у крові людини і тварин, можливо, є ще один вид гормону, близький за значенням до катехоламінів, який найбільше тропний до бета-адренорецепторів. Умовно він названий ендogenous бета-адреноміметик. Не виключено, що у вагітних жінок цей фактор відіграє вирішальну роль у процесі гальмування маткової активності і виношування плоду. За рахунок передродового зниження концентрації бета-адренорецепторів у міометрії, що, імовірно, відбувається при участі простагландинів, вплив цього фактора як інгібітора скорочувальної діяльності матки знижується, що створює умову для індукції родового акта.

За даними американських дослідників, плід напередодні пологів починає продукувати катехоламіни у великих кількостях, що приводить до активації синтезу простагландинів у плодових оболонках, а отже, і до індукції пологів. Таким чином, не виключено, що катехоламіни плоду є тим самим сигналом, що виходить від плоду і запускає родовий акт. Недавно нами була встановлена наявність у крові людини і тварин, а також в інших біорідинах (у лікворі, навколоплодових водах, слині і сечі) факторів, що змінюють адренореактивність органів і тканин. Вони одержали назву адреномодуляторів прямої (швидкої) і непрямої (уповільненої) дії. До адреномодуляторів прямої дії відносяться ендogenous сенсibilізатор (β-адренорецепторів (ЕСБАР), що підвищує чутливість клітин, що містять β-адренорецептори, до катехоламінів у сотні разів, а також ендogenous блокатор β- адренорецепторів (ЕББАР), що, навпаки, знижує β-адренореактивність. Не виключено, що по своїй природі ЕСБАР — це комплекс амінокислот: три ароматичні амінокислоти (гістидин, триптофан і тирозин) подібно ЕСБАР здатні значно підвищувати (β-адренореактивність гладеньких м'язів матки, судин, трахеї. Ці дані означають, що реакція клітини або органа на катехоламіни залежить не тільки від концентрації α- і β-адренорецепторів і рівня катехоламінів, але і від вмісту в середовищі адреномодуляторів, що може теж змінюватися. Наприклад, у жінок наприкінці доношеної вагітності вміст ЕСБАР у крові й у навколоплідних водах значно знижується, що сприяє індукції родової діяльності.

2. Гормони кори наднирників, механізм дії та патофізіологічні аспекти.

У корі наднирників є три зони: зовнішня — клубочкова, або гломерулярна, середня — пучкова, або фасцикулярна, і внутрішня — сітчаста, або ретикулярна. Вважається, що у всіх цих зонах продукуються стероїдні гормони, джерелом для яких служить холестерин.

У клубочковій зоні в основному продукуються мінералокортикоїди, у пучковій — глюкокортикоїди, а в сітчастій — андрогени і естрогени, тобто статеві гормони. До групи мінералокортикоїдів відносяться: альдостерон, дезоксикортикостерон, 18-оксикортикостерон, 18-оксидезоксикортикостерон. Основний представник мінералокортикоїдів — альдостерон.

Механізм дії альдостерону зв'язаний з активацією синтезу білка, що бере участь у реабсорбції іонів натрію. Цей білок можна назвати як калій-натрій-активуєча АТФ-аза, або білок, індукований альдостероном. Місце дії (клітини-мішені) — це епітелій дистальних канальців нирки, в яких за рахунок взаємодії альдостерону з альдостероновими рецепторами підвищується продукція мРНК і рРНК і активується синтез білка — переносника натрію. В результаті цього нирковий епітелій підсилює процес зворотного всмоктування натрію з первинної сечі в інтерстиціальну тканину, а відтіля – у кров. Механізм активного транспорту натрію (з первинної сечі в інтерстицій) зв'язаний із протилежним процесом — екскрецією калію, тобто видаленням іонів калію з крові в кінцеву сечу. У процесі реабсорбції натрію пасивно зростає і реабсорбція води. Таким чином, альдостерон є натрійзберігаючим, а також калійуретичним гормоном. За рахунок затримки в організмі іонів натрію і води альдостерон сприяє підвищенню рівня артеріального тиску.

Альдостерон також впливає на процеси реабсорбції натрію в слинних залозах. При різьному потовиділенні альдостерон сприяє збереженню натрію в організмі, перешкоджає його втраті не тільки із сечею, але і з потом. Калій же, навпаки, з потом видалається при дії альдостерону.

Регуляція продукції альдостерону здійснюється за допомогою декількох механізмів: головний з них — ангіотензиновий — під впливом ангіотензину-II (а його продукція зростає під впливом реніну — див. вище), підвищується продукція альдостерону. Другий механізм — підвищення продукції альдостерону під впливом АКТГ, але в цьому випадку посилення викиду альдостерону набагато менше, ніж під впливом ангіотензину-II. Третій механізм — за рахунок прямого впливу натрію і калію на клітини, які продукують альдостерон. Не виключене існування інших механізмів (простагландинового, кінінового й ін.). Вище уже відзначалося, що натрійуретичний гормон, або атріопептин, є антагоністом альдостерону: він, по-перше, сам по собі знижує реабсорбцію натрію, а по-друге, блокує продукцію альдостерону і механізм його дії.

3. Гормони мозкового шару наднирників, механізм дії та патофізіологічні аспекти.

Серед різних глюкокортикоїдів найбільш важливими є кортизол, кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол, 11-дегідрокортикостерон. Найбільш сильний фізіологічний ефект належить кортизолу.

У крові глюкокортикоїди на 95% зв'язуються з альфа-2-глобулінами. Цей транспортний білок одержав назву транскортин, або кортикостероїдзв'язуючий глобулін. До 5% глюкокортикоїдів зв'язується з альбуміном. Ефект глюкокортикоїдів визначається вільною його порцією. Метаболізуються глюкокортикоїди в печінці під впливом ферментів 5-бета- і 5-альфа-редуктази.

Фізіологічні ефекти глюкокортикоїдів дуже різноманітні. Частина з них мають корисний для організму ефект, що дозволяє виживати в умовах критичних ситуацій. Частина ефектів глюкокортикоїдів є своєрідною платою за порятунок.

Отже:

1) Глюкокортикоїди викликають підвищення вмісту в крові глюкози (тому — відповідно назва). Це підвищення відбувається за рахунок того, що гормони викликають активацію глікогеногенеза — утворення глюкози з амінокислот і жирних кислот. Цей процес відбувається в печінці за рахунок того, що глюкокортикоїди, з'єднуючись у гепатоцитах з

відповідними рецепторами, попадають у ядра, де викликають активацію процесу транскрипції — підвищення рівня мРНК і рРНК, активацію синтезу білків-ферментів, що беруть участь у процесах глюконеогенеза — тирозинамінотрансферази, триптофанпірролази, серинтреоніндегідратази і т.д. Одночасно в інших органах і тканинах, зокрема, у кісткових м'язах глюкокортикоїди гальмують синтез білків для того, щоб створити депо амінокислот, необхідних для глюконеогенеза.

2) Глюкокортикоїди викликають активацію ліполіза для появи ще одного джерела енергії — жирних кислот.

Отже, головний ефект глюкокортикоїдів — це мобілізація енергетичних ресурсів організму.

3) Глюкокортикоїди пригнічують усі компоненти запальної реакції — зменшують проникність капілярів, гальмують ексудацію, знижують інтенсивність фагоцитозу. Ця властивість використовується в клінічній практиці — для зняття запальних реакцій, наприклад, після проведення операції на оці з приводу катаракти хворим рекомендується щодня вводити очні краплі, що містять глюкокортикоїди (кортизон, гідрокортизон).

4) Глюкокортикоїди різко знижують продукцію лімфоцитів (Т- і В-) у лімфоїдній тканині — при масивному підвищенні рівня в крові глюкокортикоїдів спостерігається спустошення тимуса, лімфатичних вузлів, зниження в крові рівня лімфоцитів. Під впливом глюкокортикоїдів знижується продукція антитіл, зменшується активність Т-кіллерів, знижується інтенсивність імунологічного нагляду, знижується гіперчутливість і сенсibiliзація організму. Все це дозволяє розглядати глюкокортикоїди як активні імунодепресанти. Це властивість глюкокортикоїдів широко використовується в клінічній практиці для зниження імунного захисту організму хазяїна і т.п. У той же час отримані дані про те, що через депресію імунологічного нагляду зростає небезпека й імовірність розвитку пухлинного процесу, тому що пухлинні клітини, що з'являються щодня, не можуть ефективно елімінуватися з організму в умовах підвищеного рівня глюкокортикоїдів.

5) Глюкокортикоїди, імовірно, підвищують чутливість гладких м'язів судин до катехоламінів, тому на тлі глюкокортикоїдів підвищується спазм судин, особливо дрібного калібру, і зростає артеріальний тиск. Це властивість глюкокортикоїдів, імовірно, лежить в основі таких явищ, як виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, порушення мікроциркуляції в судинах міокарда і як наслідок — розвиток аритмій, порушення фізіологічного стану шкірних покривів — екземи, псоріаз.

Усі ці явища спостерігаються в умовах підвищеного вмісту ендогенних глюкокортикоїдів (при стрес-реакції) або в умовах тривалого введення глюкокортикоїдів з лікувальною метою.

6) В низьких концентраціях глюкокортикоїди викликають підвищення діурезу — за рахунок збільшення швидкості клубочкової фільтрації і, можливо, за рахунок пригнічення викиду АДГ. Але при високих концентраціях глюкокортикоїди поводяться як альдостерон — викликають затримку натрію і води в організмі.

7) Глюкокортикоїди підвищують секрецію соляної кислоти і пепсину в шлунку, що разом із судинозвужувальним ефектом приводить до появи виразок шлунка.

8) При надлишковій кількості глюкокортикоїди викликають демінералізацію кісток, остеопороз, втрату кальцію із сечею, знижують всмоктування кальцію в кишечнику, поводяться як антагоніст вітаміну Д3.

В цих же умовах внаслідок гальмування синтезу білка в скелетних м'язах спостерігається в людини м'язова слабкість.

9) За рахунок активації ліполіза при дії глюкокортикоїдів підвищується інтенсивність перекисного окислювання ліпідів (ПОЛ), що приводить до нагромадження в клітинах продуктів цього окислювання, які істотно порушують функцію плазматичної мембрани.

10) Глюкокортикоїди впливають і на діяльність ЦНС, на функцію ВНД — вони підвищують обробку інформації, поліпшують сприйняття зовнішніх сигналів, що діють на

багато рецепторів — смакові, нюхові і т.п. Однак при недоліку й особливо при надлишковому вмісті глюкокортикоїдів спостерігаються істотні зміни в стані ВНД — аж до виникнення шизофренії (при тривалому стресі!).

Регуляція продукції глюкокортикоїдів здійснюється за рахунок двох гормонів — кортиколиберина й АКТГ.

Кортиколиберин являє собою 41-амінокислотний пептид, що продукується нейронами аркуатного, дорсомедіального, вентромедіального ядер гіпоталамуса, але особливо його багато продукується в паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса. Цей гормон, надходячи через портальну систему в аденогіпофіз, взаємодіє з кортиколибериновими рецепторами клітин, які продукують АКТГ (гіпофіз) і за рахунок циклу подій (активація аденілатциклази, підвищення внутрішньоклітинної концентрації цАМФ, активація протеїнкінази, фосфорилування білка), збільшує продукцію і викид АКТГ.

На продукцію кортиколиберина впливають багато факторів. Її підсилюють усілякі стресори, що через кору, лімбічну систему і ядра гіпоталамуса впливають на кортиколиберинпродукуючі нейрони. Аналогічний ефект викликають ацетилхолін, серотонін, а також імпульси, що йдуть з центра добової біоритміки — супрахіазматичного ядра гіпоталамуса. Гальмування продукції кортиколиберина відбувається під впливом ГАМК (гамма-аміномасляна кислота, компонент стреслімітуючої системи), норадреналіна, мелатоніна (гормон епіфіза) і за рахунок самих глюкокортикоїдів: коли їхня концентрація в крові зростає, то по механізму негативного зворотного зв'язку відбувається гальмування продукції кортиколиберина.

АКТГ продукується в аденогіпофізі. Являє собою 39-амінокислотний пептид, що синтезується з попередника проопіомеланокортіна.

Досягаючи клітин пучкової зони кори наднирників АКТГ взаємодіє зі специфічними рецепторами, розташованими на цих клітинах, активує аденілатциклазу, збільшує внутрішньоклітинну концентрацію цАМФ, підвищує активність протеїнкінази, в результаті чого зростає ряд процесів:

- а) АКТГ прискорює надходження вільного холестерину з плазми в клітини наднирників, підсилює синтез холестерину, активує внутрішньоклітинний гідроліз ефіру холестерину, в остаточному підсумку істотно підвищує внутрішньоклітинну концентрацію холестерину;
- б) підсилює активність ферменту, що переносить холестерин у мітохондрії, де здійснюється перетворення холестерину в прегненолон;
- в) підсилює швидкість утворення прегненолона в мітохондріях з холестерину, що туди надходить;
- г) за рахунок підвищення синтезу білка (цАМФ — залежна активація) наростає маса наднирників, що підвищує можливості органа як продуцента глюкокортикоїдів;
- д) одночасно АКТГ за рахунок взаємодії з рецепторами жирової тканини викликає посилення ліполіза (побічний ефект АКТГ);
- е) за рахунок здатності АКТГ активувати перехід тирозину в меланін під впливом АКТГ відбувається посилення пігментації.

Для продукції АКТГ характерна ритмічність, що визначається ритмічністю виділення кортиколиберина; максимальна секреція ліберина, АКТГ і глюкокортикоїдів спостерігається ранком у 6—8 годин, а мінімальна — між 18 і 23 годинами. Гальмування продукції АКТГ відбувається під впливом самих глюкокортикоїдів — кортизола й інших. У тих випадках, коли наднирники уражені (наприклад, туберкульозний процес), то через низький зміст глюкокортикоїдів гіпофіз постійно продукує у підвищених кількостях АКТГ, що викликає ряд ефектів, у тому числі пігментацію (бронзова хвороба).

Така докладна інформація про глюкокортикоїди, кортиколиберин, АКТГ обумовлена важливістю цієї системи в процесах життєдіяльності організму, у тому числі в процесах адаптації організму до дії несприятливих факторів середовища, що одержали назву стрес-реакції. Вивчення проблеми стресу є однією з важливих задач теоретичної медицини.

Лікування і профілактика стресових станів. Багато дослідників рекомендують наступні заходи:

- 1) терапевтичне навчання пацієнта — роз'яснення природи стресу, з'ясування причин, що лежать в основі стресового стану пацієнта;
- 2) раціональне харчування, що виключає з їжі в період стресового стану активатори ЦНС, в тому числі метилксантини, наприклад, кофеїн. Так, у звареній каві його зміст дуже високий — 110-100 мг на 170-грамову порцію, а в завареному чаї — 50-100 мг на 1 порцію (170 г). Таким чином, не рекомендується в умовах підвищеного впливу стресорів вживати ці напої. Важливо також регулярне харчування: показано, що нерегулярність прийому сніданку — одна із самих істотних причин підвищення реакції організму на дію стресора;
- 3) фармакологічні методи — в тому числі використання седативних речовин;
- 4) різні способи релаксації — психологічна релаксація, м'язева релаксація, дихальна гімнастика;
- 5) фізичні навантаження: біг підтюпцем, ходьба й інші види фізичної активності, що виконуються в аеробному режимі, в умовах відсутності конкуренції (без режиму змагань). В середньому в тиждень рекомендується 3-4-кратні заняття по 15-40 хвилин кожне.
- 6) психотерапія, гіпноз.

Адаптація до стресорів. Організм здатний адаптуватися до дії стресорів. При цьому зростає потужність стрес-реалізуючих і стреслімітуючих систем, одночасно підвищується стійкість організму до іонізуючої радіації, гіпоксії, хімічних факторів що ушкоджують клітину, — виникає позитивна перехресна адаптація. У той же час гальмується функція статевих залоз як результат блокади продукції тестостерону (негативна перехресна адаптація).