

Гормоны, регулирующие обмен белков, жиров и углеводов

Лекция для студентов
2 курса
лечебного факультета

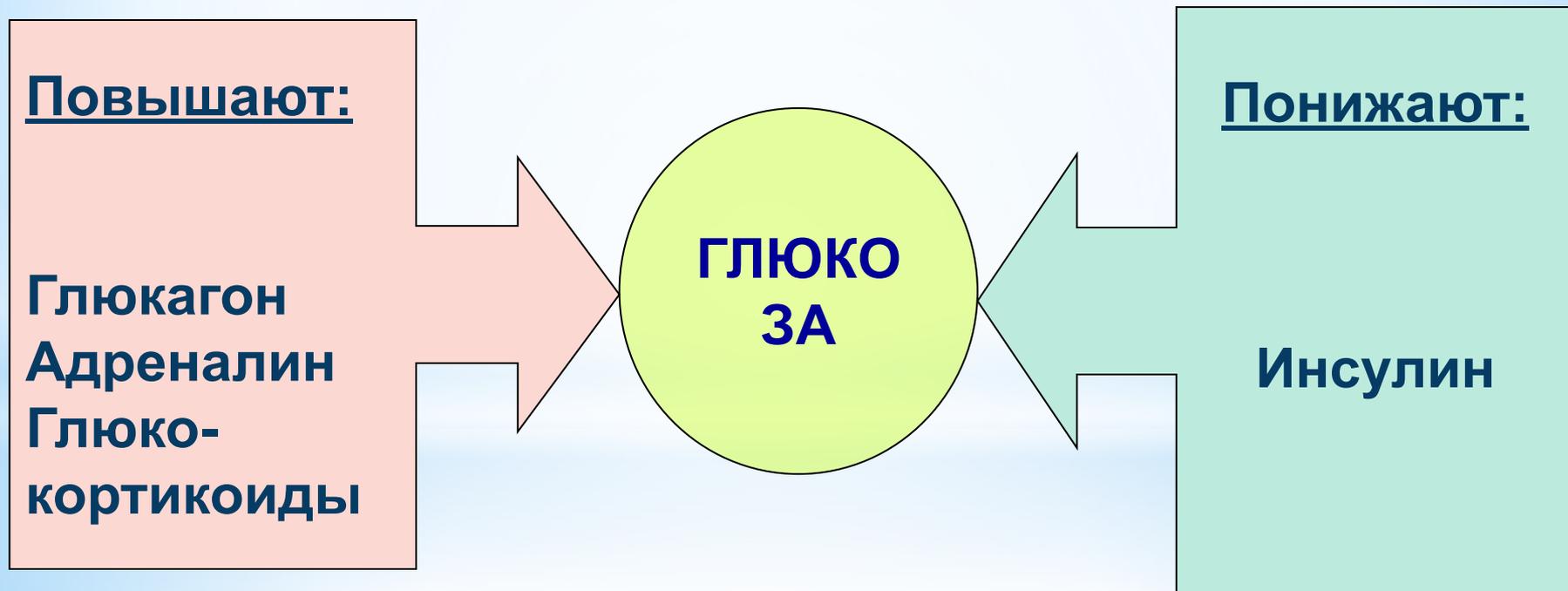
Доцент

Козловская С. П.,

Витебск, 2017



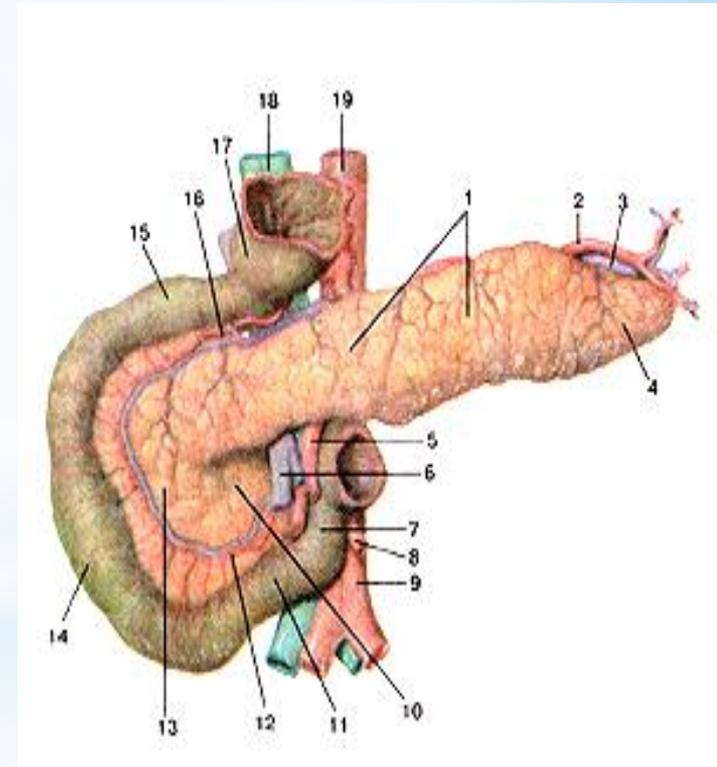
РЕГУЛЯЦИЯ СОДЕРЖАНИЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ



Гормоны поджелудочной железы

Альфа-клетки
островков Лангерганса:
ГЛЮКАГОН

Бета-клетки островков
Лангерганса:
ИНСУЛИН



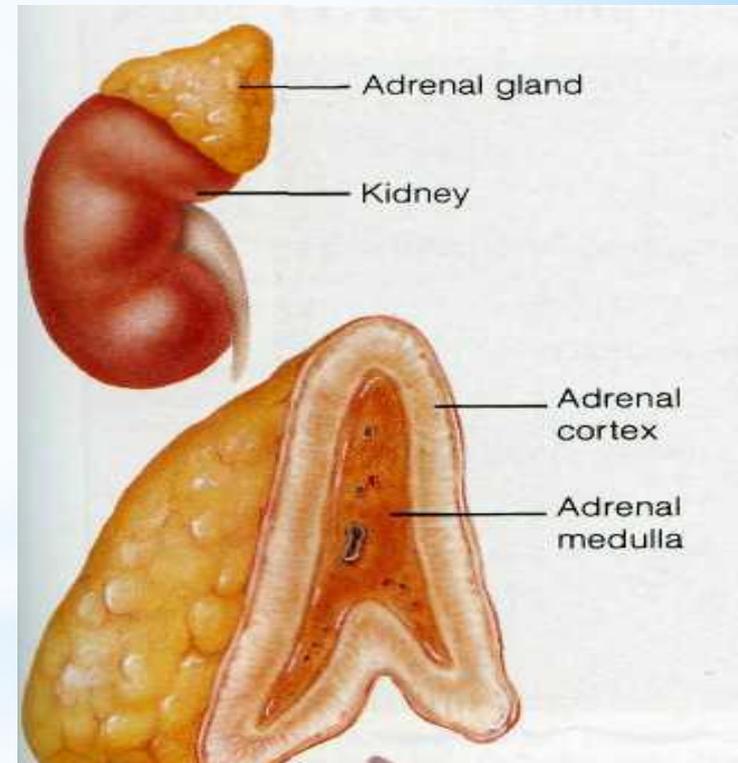
Гормоны надпочечников:

Мозговое вещество:

- * Адреналин,
- * норадреналин,
- * дофамин

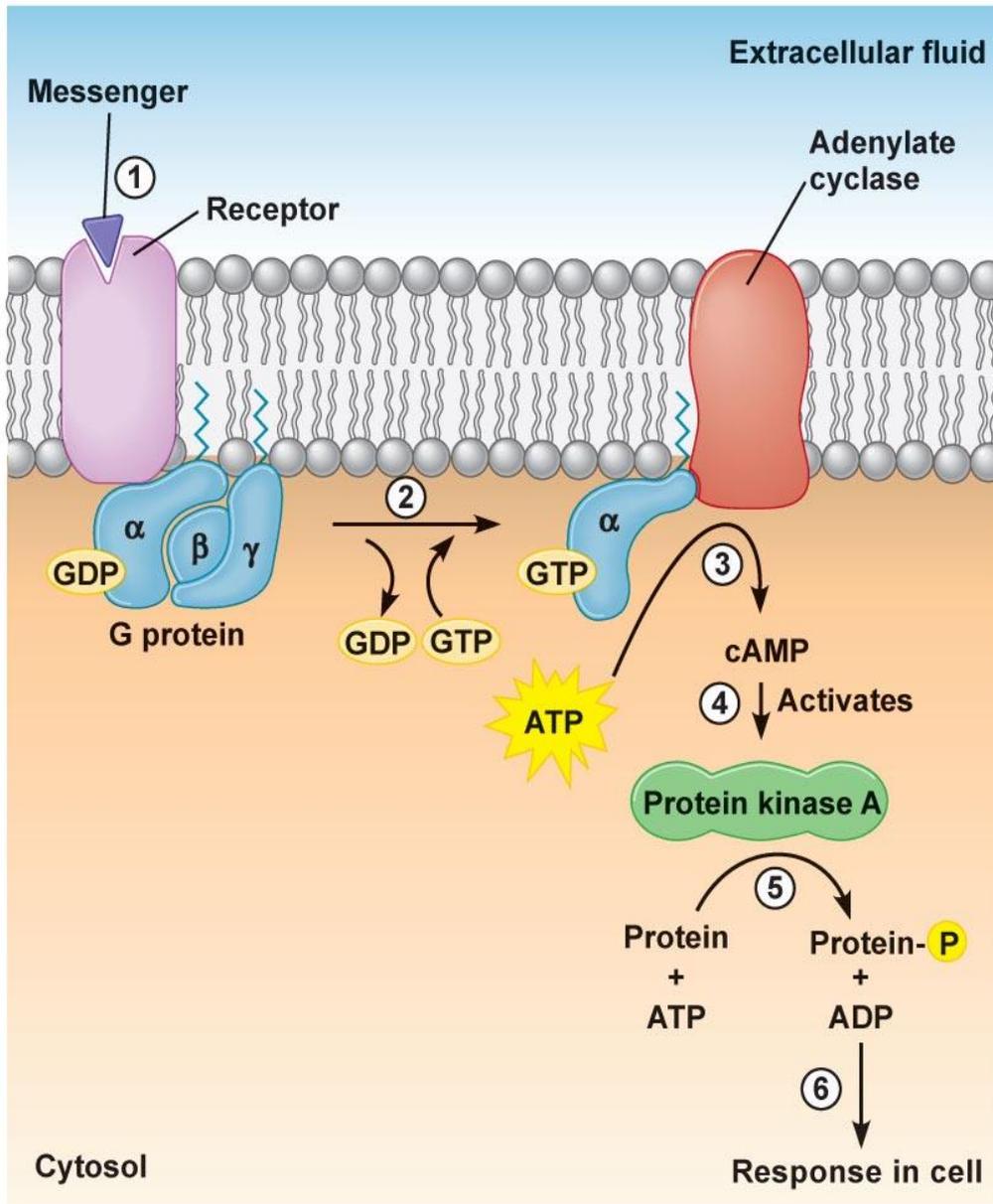
Кора:

- * Клубочковая зона – минералокортикоиды
- * Пучковая - глюкокортикоиды
- * Сетчатая зона – андрогены



*** Адреналин – по химическому строению относится к производным аминокислот.**

По механизму действия – это гормон не проникающий в клетку.



Вторичные посредники:

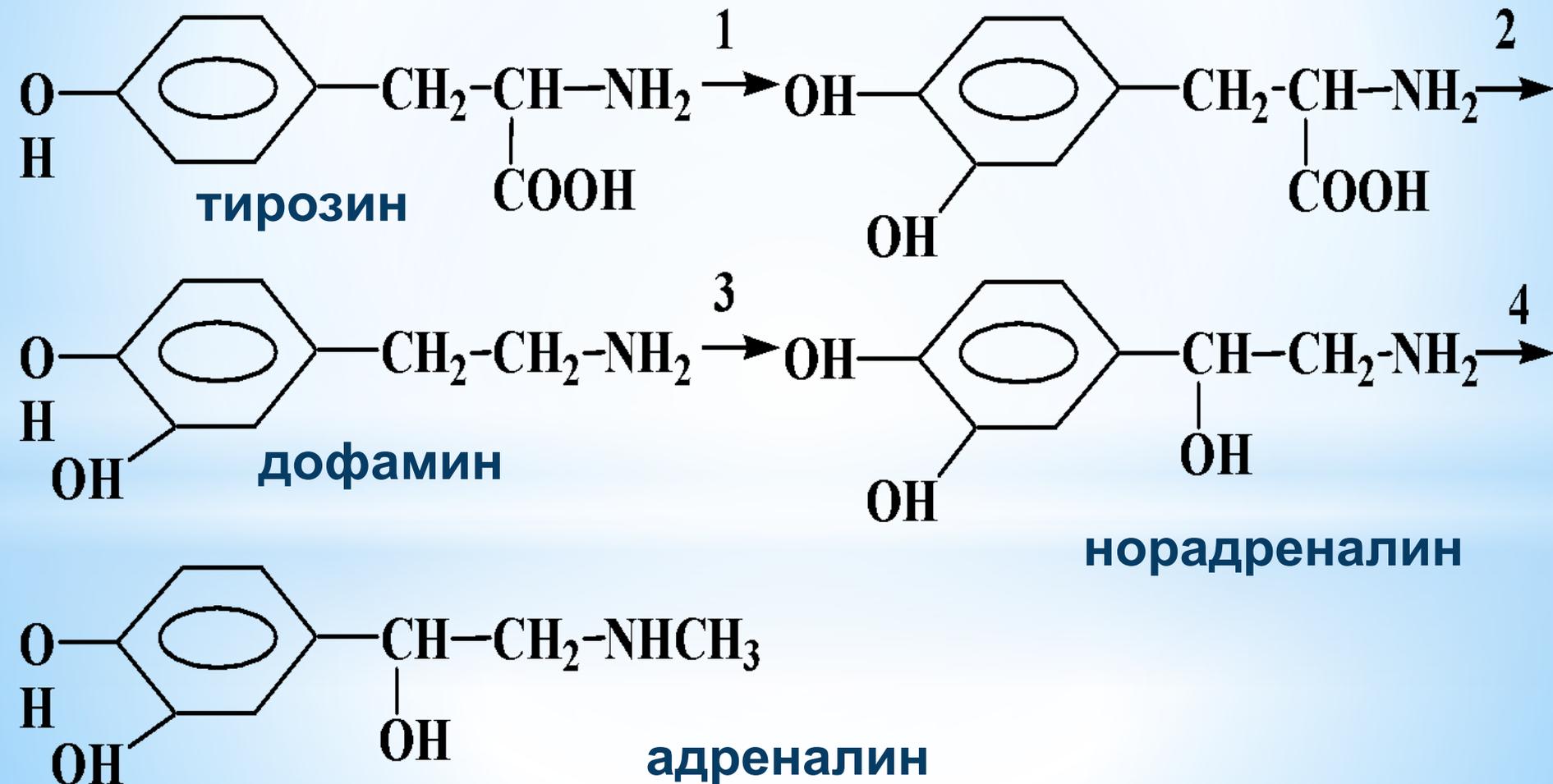
- * бета рецепторы - **ЦИКЛИЧЕСКИЙ АМФ**
- * альфа1 рецепторы - **Са – фосфотидил ИНОЗИТОЛ**

Преимущественная локализация адренорецепторов

α1-адренорецепторы	α2-адренорецепторы	β1-адренорецепторы	β2-адренорецепторы	β3-адренорецепторы
сосуды, печень, потовые железы, сфинктеры ЖКТ	сосуды, ЦНС, панкреас, тромбоциты	сердце, жировая ткань	печень, скелетные мышцы, сосуды, бронхи, органы ЖКТ	бурая жировая ткань

Синтез катехоламинов

(1. ТИРОЗИНГИДРОКСИЛАЗА; 2. ДЕКАРБОКСИЛАЗА;
3. ДОФАМИНГИДРОКСИЛАЗА; 4. МЕТИЛТРАНСФЕРАЗА)



Характеристика ферментов реакций синтеза катехоламинов:

- * 1. **Тирозингидроксилаза** (кофермент – тетрагидробиоптеридин);
- * 2. **Декарбоксилаза ароматических аминокислот** (кофермент витамин B6);
- * 3. **Дофамингидроксилаза** (для реакции в качестве кофактора необходима аскорбиновая кислота);
- * 4. **N-метилтрансфераза** Необходимы витамин С, фолиевая кислота и B12.

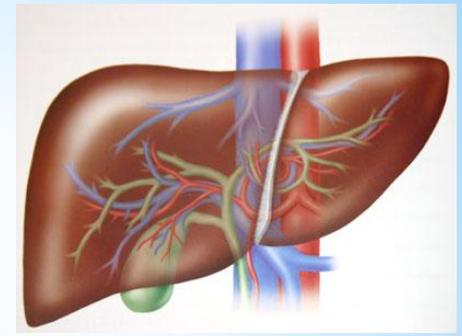
Стимулы секреции адреналина

- * Гипогликемия
- * Стрессорные стимулы (страх, сильное волнение, кровотечение и др.
- * Путь регуляции - парагипофизарный

Транспорт :

- * В плазме крови катехоламины циркулируют в слабоассоциированном с альбумином виде и только 5-10% в свободном виде. Период их полужизни крайне мал – 10-30 сек.

Метаболические эффекты



Углеводный обмен:

1. Стимуляция распада гликогена до глюкозы (гликогенолиза) в **печени** (посредством активации $\alpha 1$ и $\beta 2$ -адренорецепторов) и **мышцах** (через $\beta 2$ -рецепторы).
2. Активация глюконеогенеза (через $\beta 2$ -рецепторы) из лактата и глицерола.
3. Ингибирование секреции инсулина

Метаболические эффекты

Липидный обмен

- 1.** Стимуляция липолиза в жировой ткани
- 2.** Стимуляция синтеза холестерина через активацию ключевого фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазу.

Метаболические эффекты

Белковый обмен:

- * Снижение протеолиза в скелетных мышцах.

Физиологические эффекты адреналина:

1. Повышение потребления кислорода на 30%.
2. Повышение силы (инотропный эффект) и частоты (хронотропный эффект) сердечных сокращений.
3. Повышение системного артериального давления.
4. Расширение сосудов скелетных мышц и коронарных артерий.
5. Сужение сосудов кожи и желудочно-кишечного тракта.

Физиологические эффекты адреналина:

- * 6. Расслабление гладких мышц бронхов, ЖКТ, мочевого пузыря, но сокращение сфинктеров ЖКТ и мочевого пузыря.
- * 7. Расширение зрачка.
- * 8. Усиление потоотделения.
- * 9. Увеличение секреции гастрина слизистой оболочкой желудка.
- * 10. Усиление агрегации тромбоцитов.
- * 11. Реакция ЦНС - страх, тревога.

Направленность физиологических эффектов

- * перераспределения источников энергии в пользу органов, непосредственно участвующих в данной реакции “бегства или борьбы” (мозг, мышцы и сердечно-легочная система).
- * Это происходит за счет органов, менее необходимых и более поздно включающихся в ответ на стресс (кожа и желудочно-кишечный тракт).

Инактивация катехоламинов

около 90% инактивируется путем активного обратного захвата в депо-гранулы (нейрональная инактивация).

10% подвергаются инактивации в эффекторных клетках и в печени под действием ферментов:

- * моноаминооксидазы (МАО, катализирует реакцию дезаминирования)
- * и катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ, катализирует реакцию метилирования по 3-ОН-группе)
- * Основным продуктом инактивации является:
3-метокси- 4-гидрокси-миндальная кислота,
называемая также *ванилилминдальной кислотой*.

Феохромоцитома (хромафиннома)

опухоль феохромных клеток мозгового слоя надпочечников
(Впервые описал Френкель в 1886 г.)

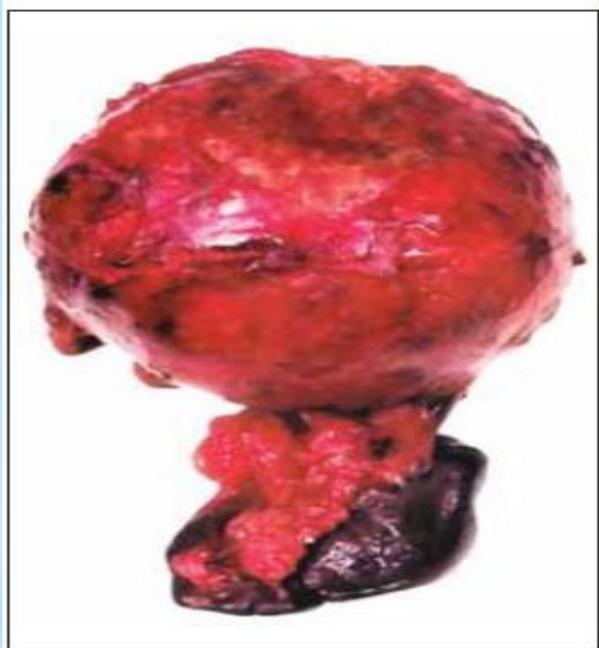


Рис. 3. Макропрепарат удаленной феохромоцитомы. Опухоль весом 1330 г, до 13 см в диаметре

Ведущие симптомы:

- * Приступы резкого повышения АД (до 300 мм.рт.ст.!)
- * гипергликемия и глюкозурия, обнаруживаемые сразу после гипертонического криза
- * В моче много ванилилминдальной КИСЛОТЫ

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

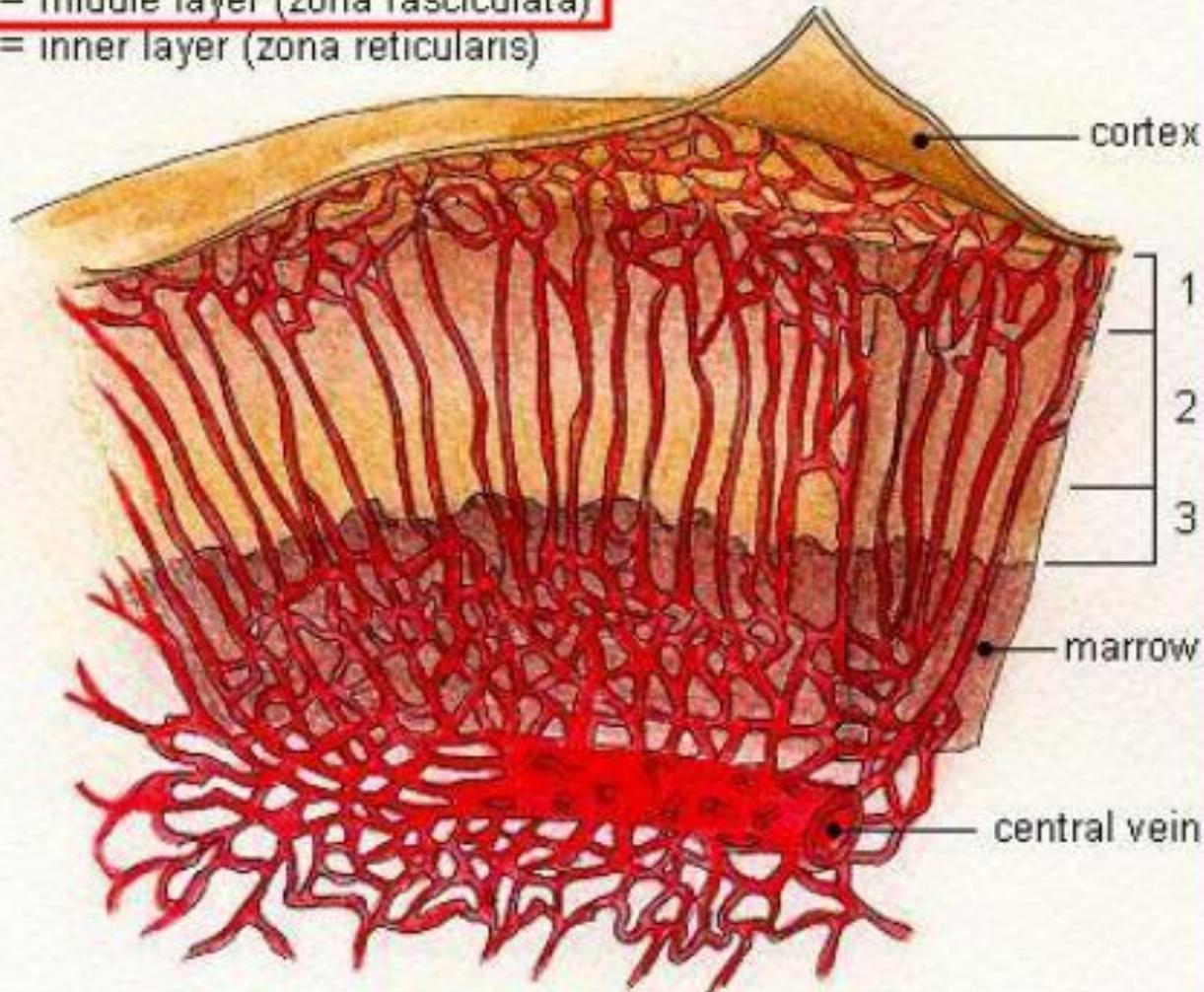
- * **Кортизол (гидрокортизон)** - основной глюкокортикоидный гормон, синтезируемый корой надпочечников.
- * Менее важный глюкокортикоид - **кортикостерон** (соотношение 10:1)

Место синтеза ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

1 = outer layer (zona glomerulosa)

2 = middle layer (zona fasciculata)

3 = inner layer (zona reticularis)

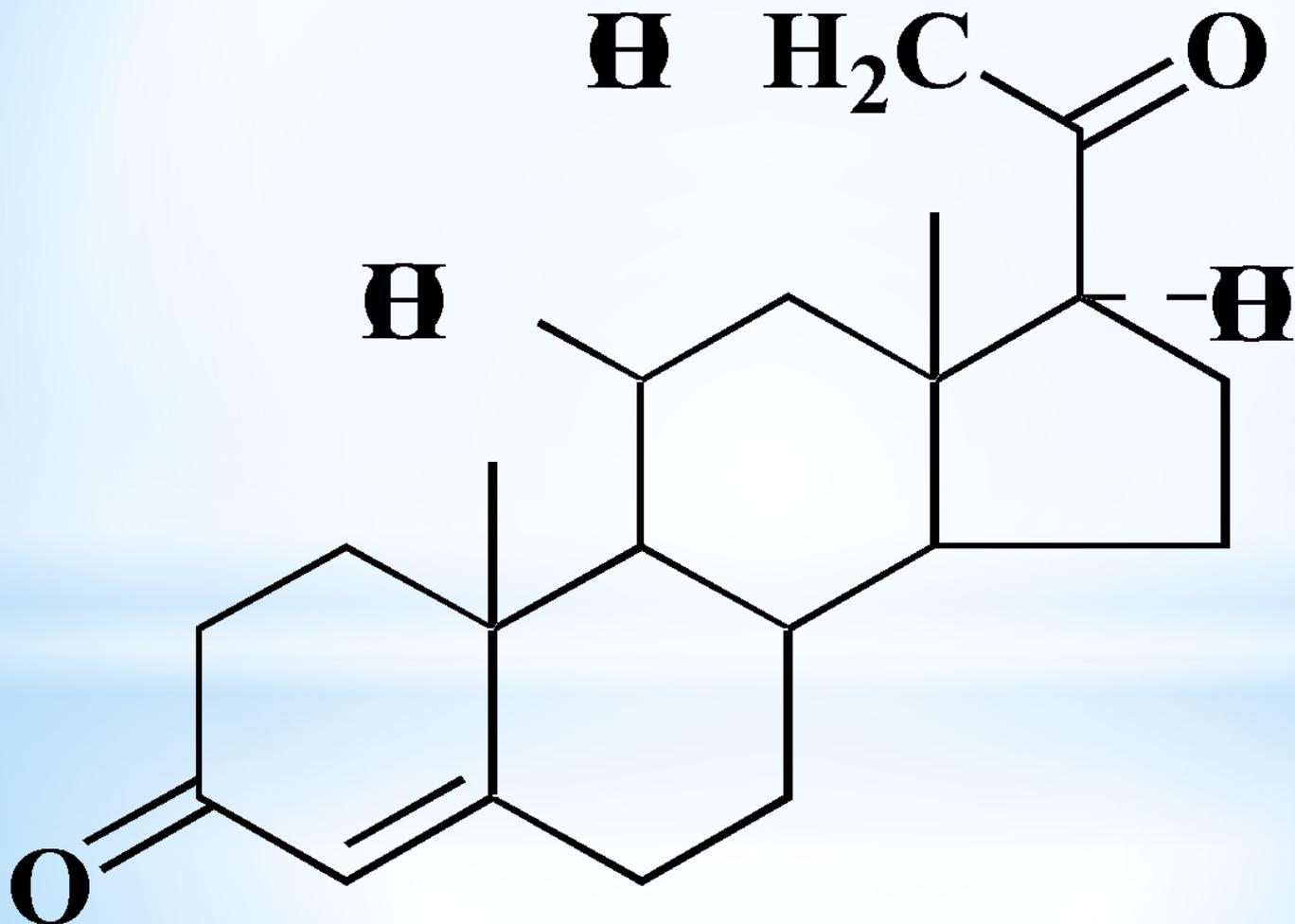


1 Mineralocorticoid

2 Glucocorticoid

3 Sex steroids

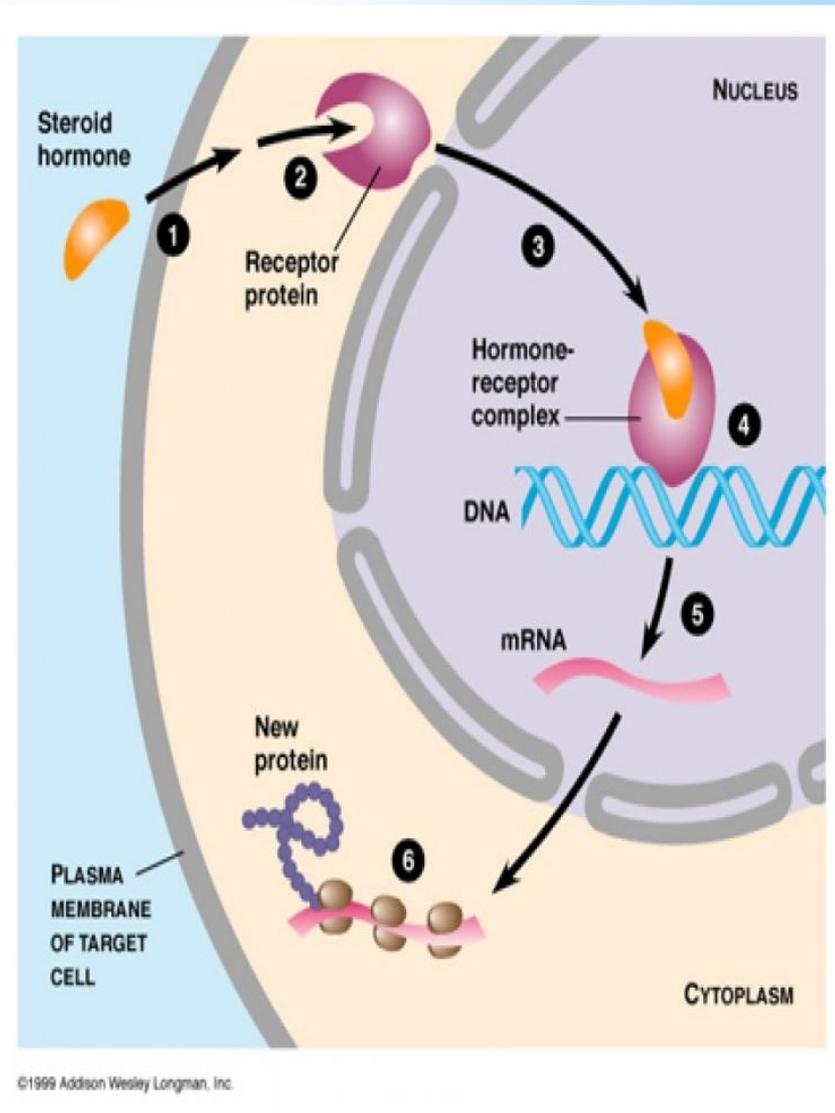
Строение кортизола



* Кортизол

– по химическому строению относится к стероидным гормонам.

По механизму действия – это гормон проникающий в клетку



Стимулы секреции

* Химический стимул:

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

* Физический стимул:

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

Особенности секреции

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

Транспорт кортизола

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

Влияние ГК на обмен углеводов.

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

Механизмы:

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

Влияние ГК на обмен углеводов (продолжение)

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

Схема метаболического действия глюкокортикоидов

* Печень, почки



Влияние глюкокортикоидов на синтез и распад гликогена

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

Итоговый результат -
гипергликемия

Влияние ГК на обмен *липидов*

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

Влияние ГК на обмен *белков и нуклеиновых кислот*

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

Кортизол

Жировая ткань
триацилглицерины

Мышцы
белки

Свободные
Жирные
кислоты

Ацетил-Ко А

Пируват

Амино
кислоты

Кетоновые
тела

Глюкоза

Кровь

Свободные
Жирные
кислоты

Кетоновые
тела

Глюкоза

Амино
кислоты

Другие биологические эффекты глюкокортикоидов

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

Иммунодепрессивное действие

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

Противовоспалительный эффект

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

Противоаллергическое действие

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

Пермиссивная роль глюкокортикоидов.

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

Глюкокортикоиды нашли применение практически во всех разделах клинической медицины

- * Эндокринология
- * Ревматология
- * Аллергология
- * Дерматология
- * Гематология
- * Пульмонология
- * Офтальмология
- * Неврология
- * Трансплантология



Первичная гипофункция коры надпочечников (болезнь Аддисона)

Впервые описано Томасом Аддисоном в 1855 г.

Наиболее частые причины:

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

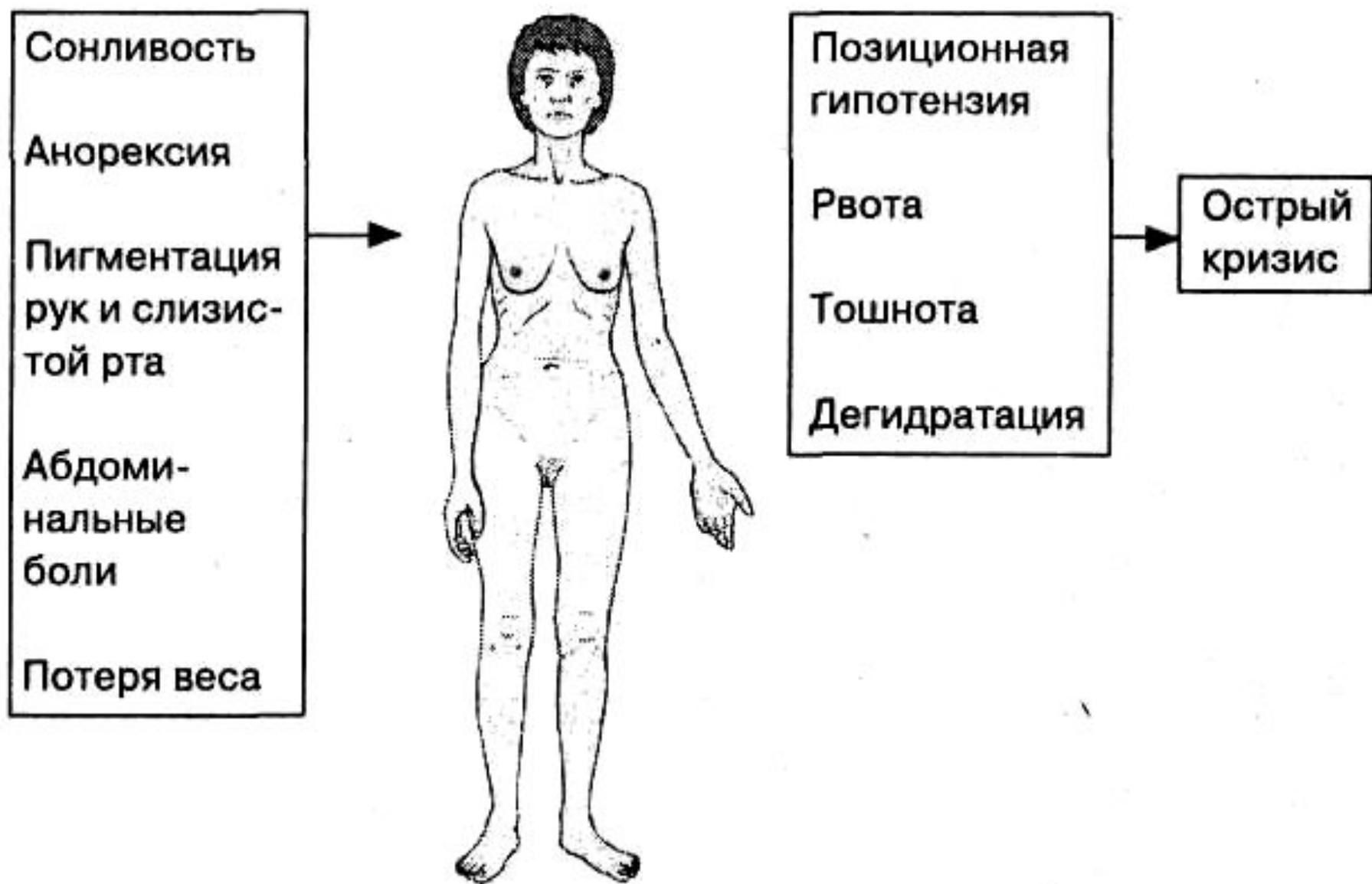
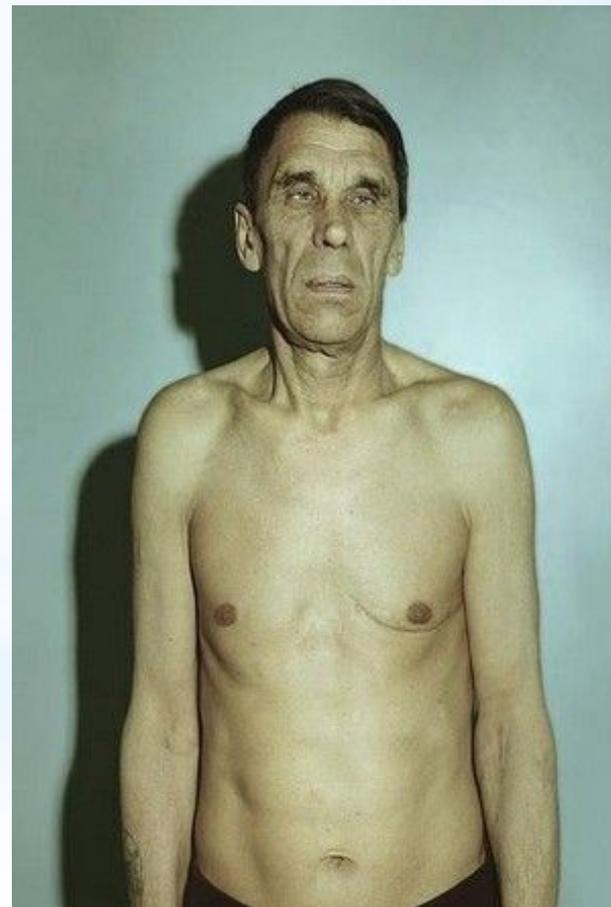


Рис. 118. Симптомы адренокортикальной недостаточности

Клинические проявления болезни Аддисона



Клинические проявления болезни Аддисона



Острая надпочечниковая недостаточность (адреналовый криз, аддисоновый криз)

Причина: декомпенсация больных хронической надпочечниковой недостаточностью, синдром отмены.

Основные проявления:

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

Причины синдрома Иценко-Кушинга

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

Основные симптомы болезни Иценко-Кушинга







***Благодарю
за внимание!***