

**ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**Кафедра клинической лабораторной диагностики**

**БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ПАТОГЕНЕЗА ВРОЖДЁННОЙ  
ДИСФУНКЦИИ КОРЫ  
НАДПОЧЕЧНИКОВ**

**кандидат медицинских наук, доцент**

**Беленький Сергей Андреевич**

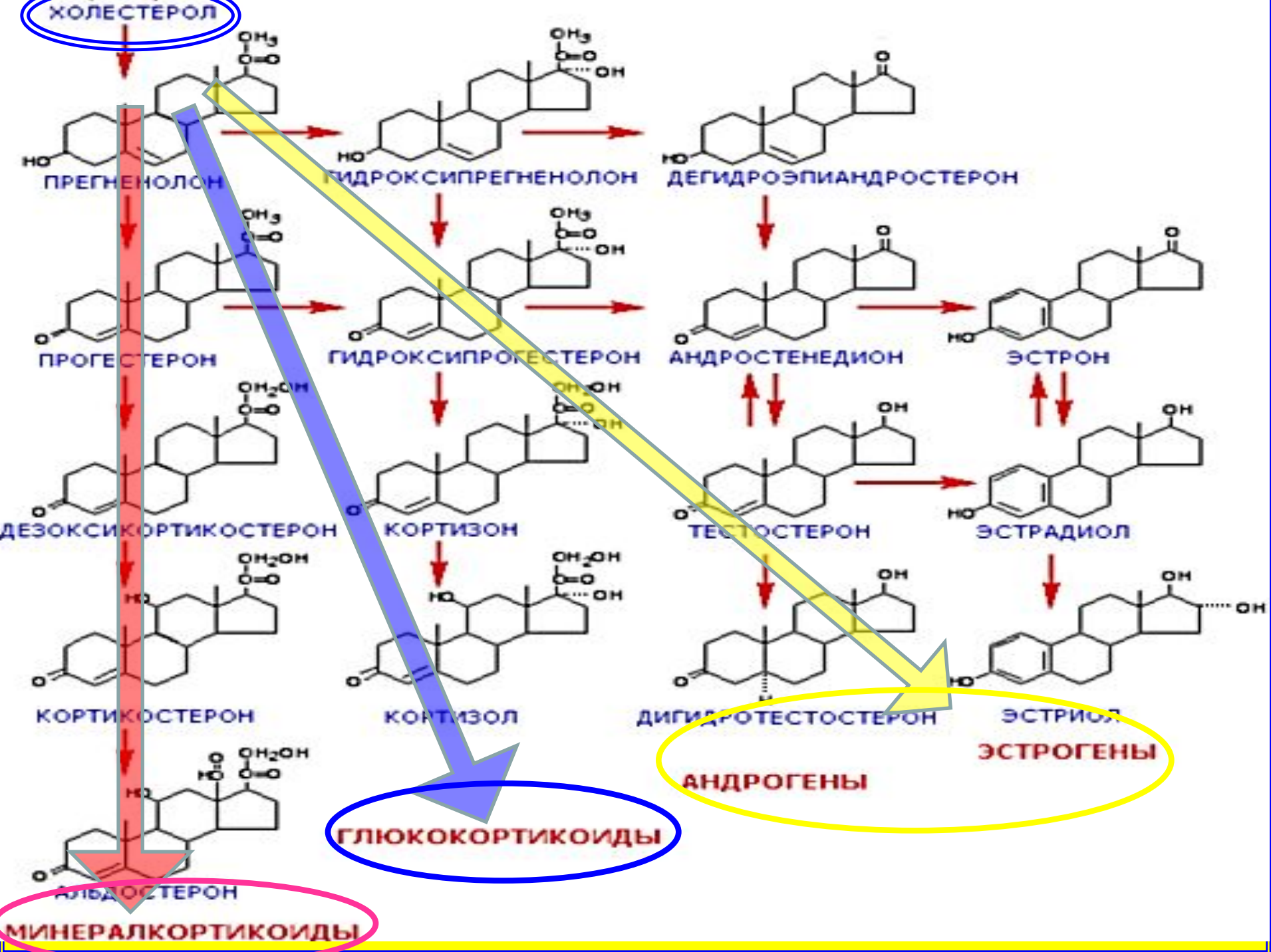
**ЗАПОРОЖЬЕ 2016**

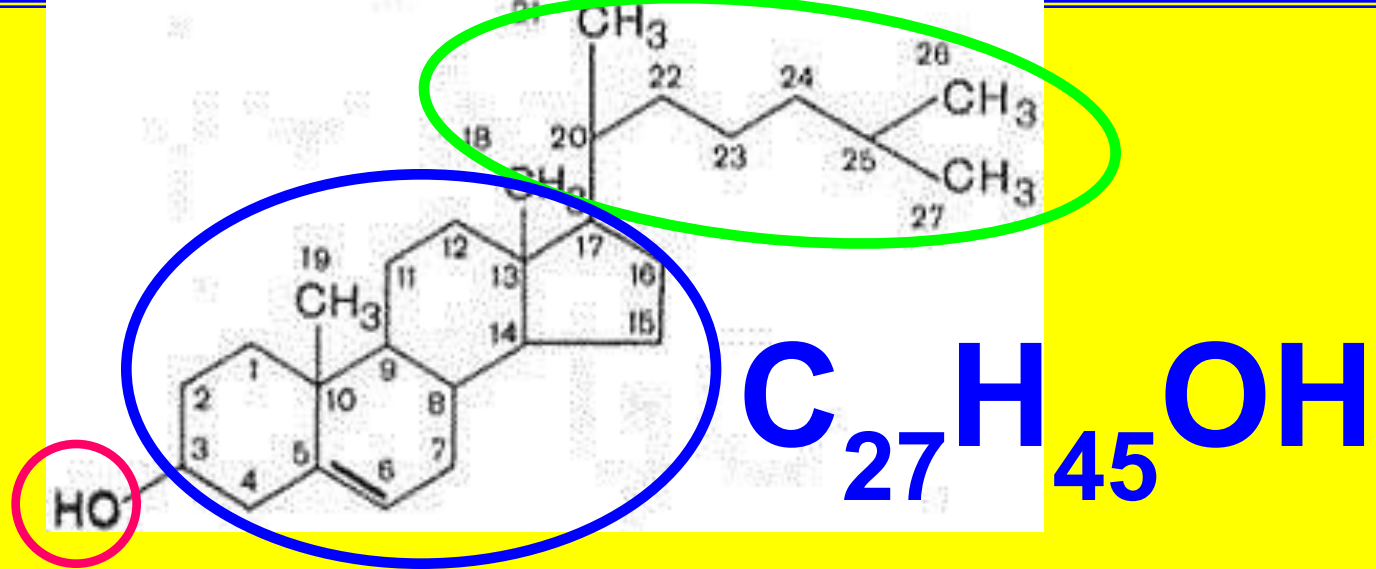
**Врожденная дисфункция  
коры надпочечников**  
**(*адрено-генитальный синдром*)**  
группа наследственных болезней,  
в основе которых лежит  
недостаточность ферментов  
различных этапов синтеза  
стероидных гормонов коры  
надпочечников.

**Тип наследования –  
*аутосомно-рецессивный*.**  
**Частота 1:5000-1:12000.**

**Поздняя диагностика,  
несвоевременная и некорректная  
терапия приводят к тяжелым  
последствиям:**

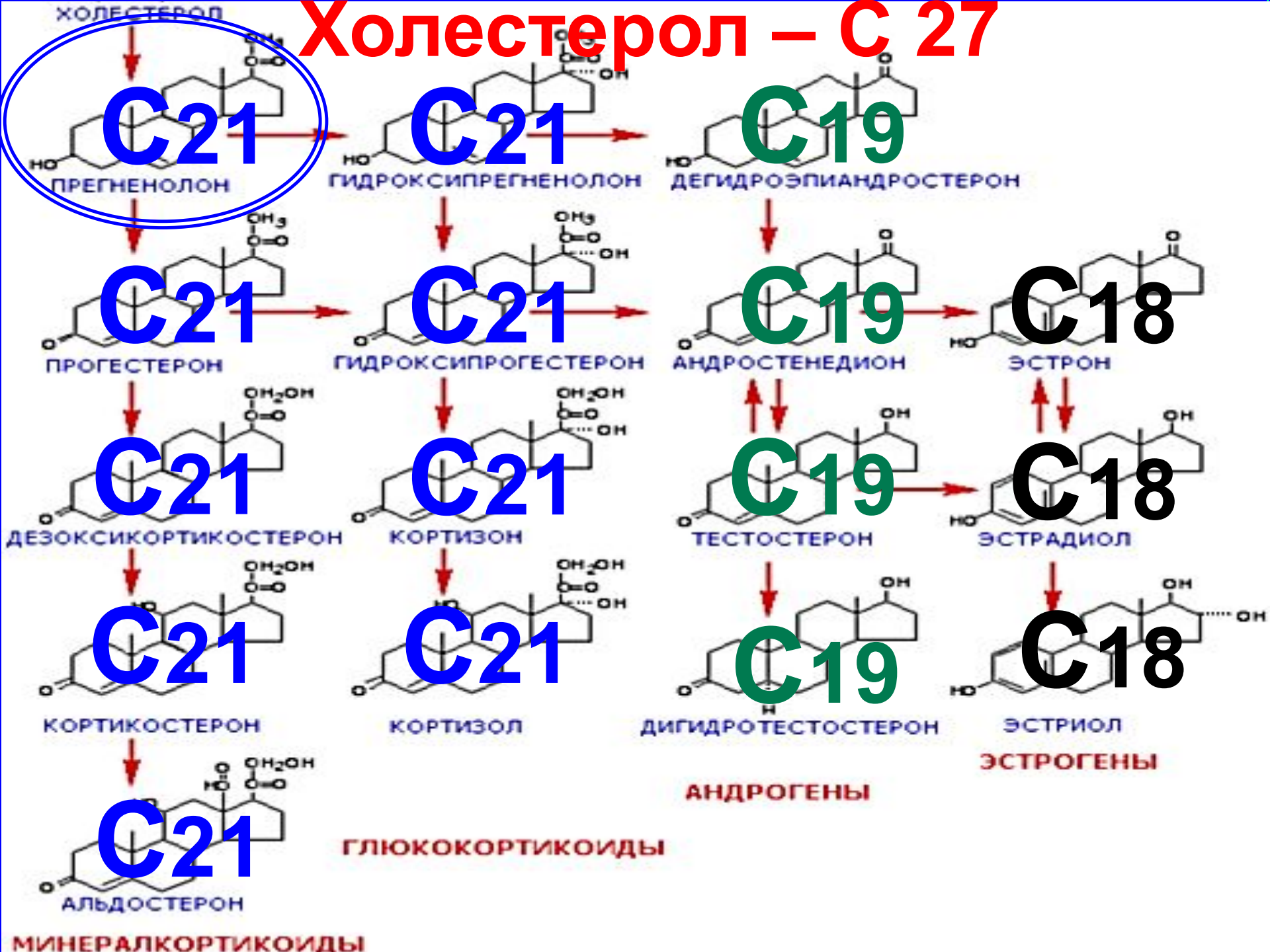
**гибели ребенка от сольтеряющих  
кризов, ошибками в выборе  
половой принадлежности (*при  
выраженной вирилизации  
наружных гениталий у девочек*),  
нарушениям роста и полового  
созревания, бесплодию.**





**ХОЛЕСТЕРОЛ** – природный  
непредельный  
липофильный спирт  
(семейство **стиролов**) –

# Холестерол – С 27



**Синтез кортикостероидов находится под контролем гипоталамуса и гипофиза.**

**Гипоталамус в пульсирующем режиме выделяет **кортико-либерин** (*стимулы секреции – начало светового дня, прием пищи*).**

**Под его влиянием гипофиз образует **АКТГ**, активирующий рецепторы на поверхности клеток коры надпочечников.**

Под влиянием **АКТГ** активируются 3 ключевых энзима, участвующих в синтезе глюкокортикостероидов:

**Холестеролэстераза** – фермент, освобождающий холестерин из эфиров внутриклеточных депо

**StAR-протеин** (Steroidogenic acute regulatory protein) – челнок, переносящий холестерин в митохондрии

**P<sub>450SCC</sub>** – фермент, отщепляющий боковую цепь холестерина при синтезе прегненолона



# Синтез стероидов проходит в митохондриях и гладком эндоплазматическом ретикулуме



# ФЕРМЕНТЫ СИНТЕЗА СТЕРОИДОВ

**C<sub>20-22</sub>-лиаза** (десмолаза) – митохондрии

**C<sub>17-20</sub>-лиаза** (десмолаза) – митохондрии

**3β-гидроксистероид-дегидрогеназа** – гладкая ЭПС

**21-гидроксилаза** – гладкая ЭПС

**17α-гидроксилаза** – гладкая ЭПС

**11β-гидроксилаза** – митохондрии

**18-гидроксилаза** (метилоксидаза I и II)

**Δ<sup>5,4</sup>-изомераза** – гладкая ЭПС

# ФЕРМЕНТЫ СИНТЕЗА СТЕРОИДОВ

Новое название	Старое название
<b>P450 scc</b> ( <i>side chain cleavage</i> )	20:22-десмолаза
<b>P450 C17</b>	17:20-десмолаза
<b>P450 C21</b>	21-гидроксилаза
<b>P450 C11</b>	11 $\beta$ -гидроксилаза
<b>P450 агом</b>	Ароматаза

**Дефект фермента**

**Клиническая форма врожденной дисфункции коры надпочечников**

**20,22-десмолаза**

**Гиперплазия коры с тотальной стероидной недостаточностью и сольтеряющим синдромом**

**3 $\beta$ -гидрокси-стероид-ДГ**

**Гиперплазия коры с сольтеряющим синдромом и мужским псевдогермафродитизмом**

**21-гидрокси-лаза**

**Гиперплазия коры (сольтеряющая, вирильная, стёртая формы)**

**Дефект фермента**

**Клиническая форма врожденной дисфункции коры надпочечников**

**17-гидрокси-лаза**

**Гиперплазия коры с гипертензией и мужским псевдогермафродитизмом**

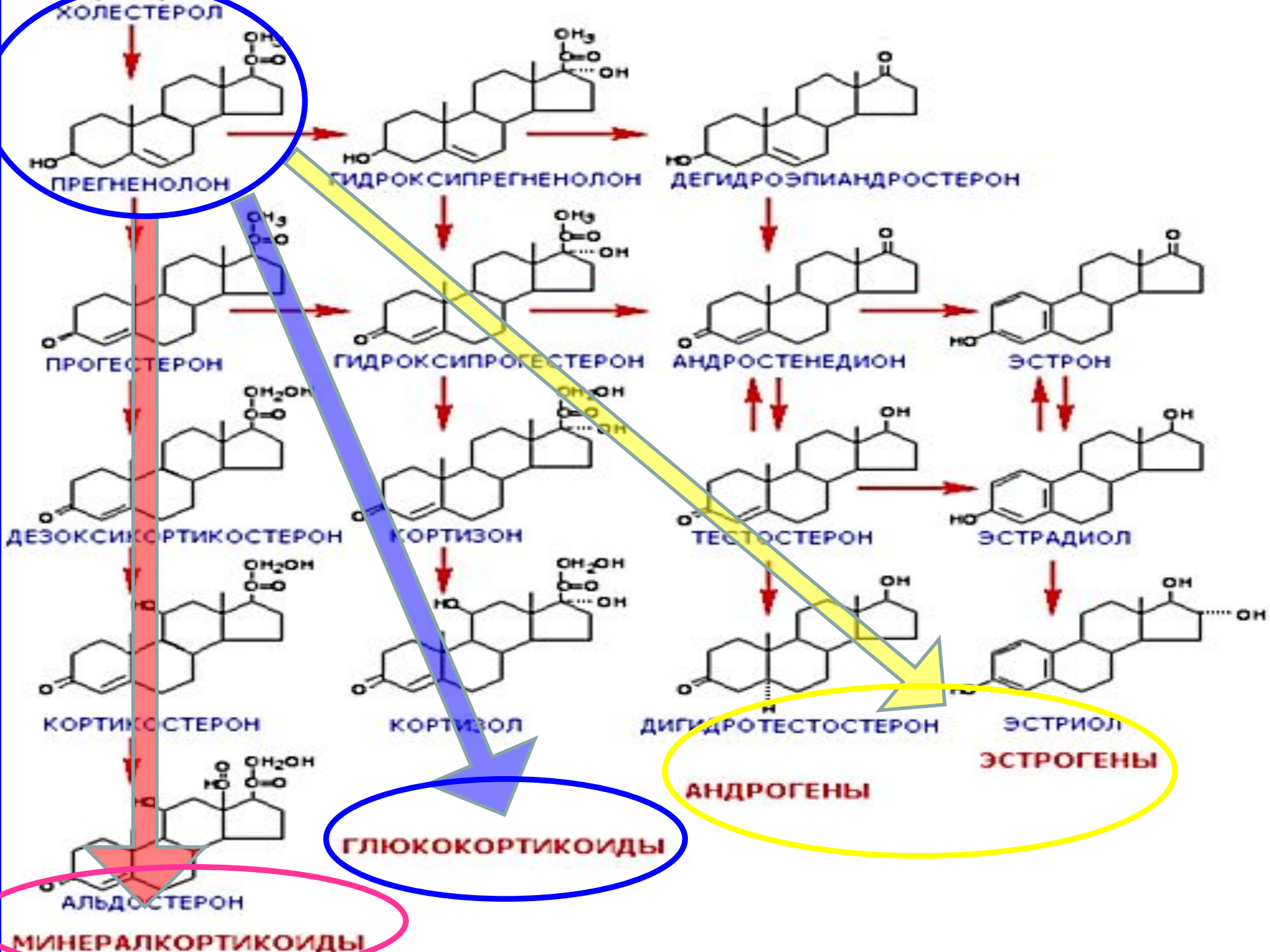
**11 $\beta$ -гидрокси-лаза**

**Гиперплазия коры с гипертензией и вирилизацией**

**18-гидрокси-лаза**

**Лёгкая степень соль-теряющего синдрома без гиперплазии коры (!)**

Дефект фермента	Изменения содержания стероидов		
	глюкокортикоиды	минералокортикоиды	андрогены
<b>20,22-десмолаза</b>	- - -	- - -	- - -
<b>3-β-гидрокси-стероид-ДГ</b>	- - -	- - -	+
<b>21-гидроксилаза</b>	- - -	N/- - -*	+ + +
<b>17-α-гидроксилаза</b>	- -	+ + +	+ + / +
<b>11-β-гидроксилаза</b>	- - -	+ +	+ + +
<b>18-гидроксилаза</b>	N	- / - -	N



# СИНТЕЗ ПРЕГНЕНОЛОНА

Митохондриальный фермент –

**P450<sub>SCC</sub>** (**C<sub>20-22</sub>-лиаза**)

*два кофактора – адренодоксин и адренодоксинредуктаза.*

*При преобразовании холестерина в прегненолон происходит:*

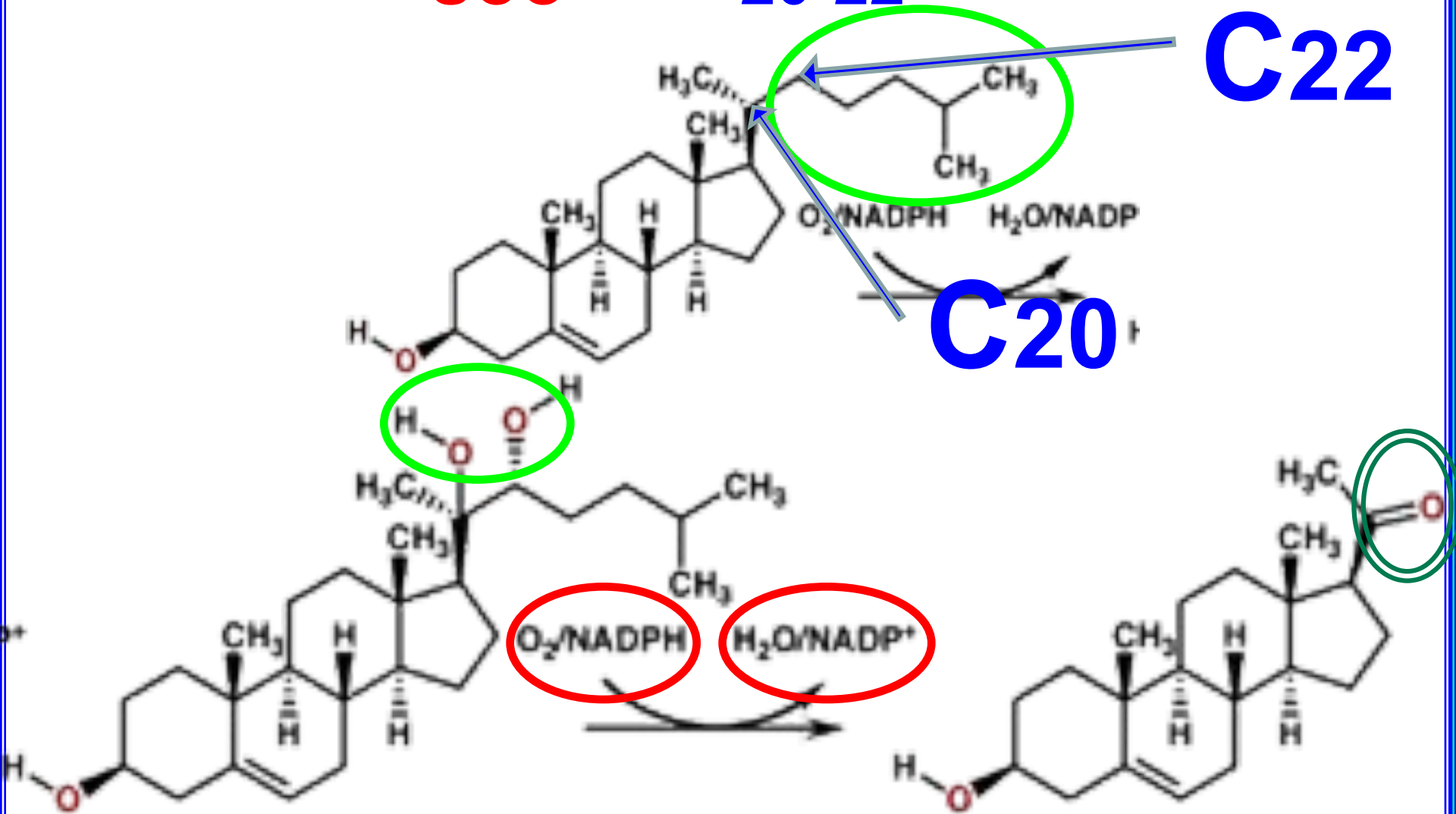
- 20-гидроксилирование
- 22-гидроксилирование
- разрыв связи между углеродами 20 и 22.



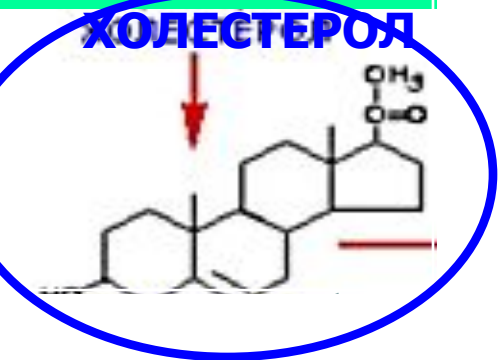
# СИНТЕЗ ПРЕГНЕНОЛОНА

**P450<sub>scc</sub>** (C<sub>20-22</sub>-лиаза)

**C22**



**ХОЛЕСТЕРОЛ**

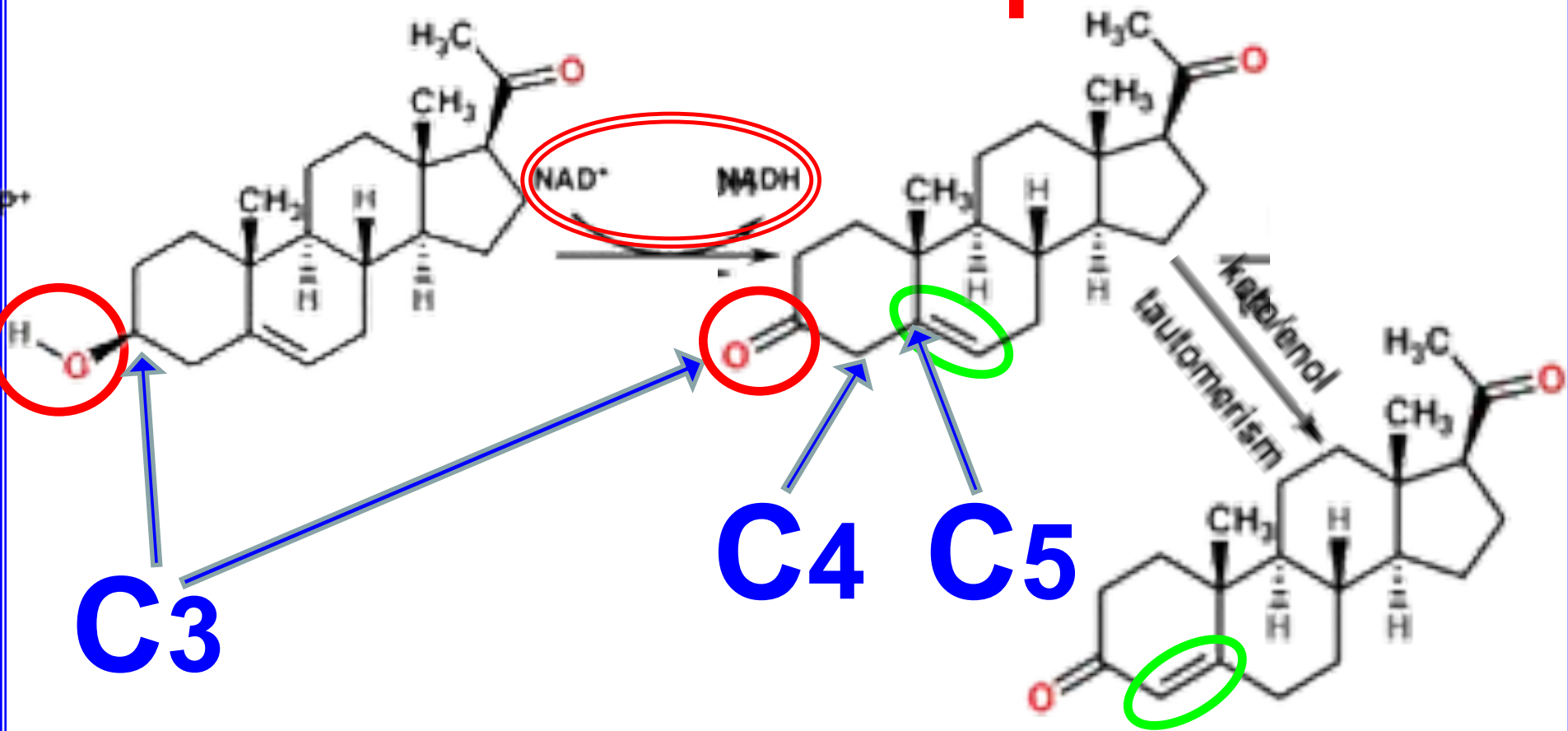


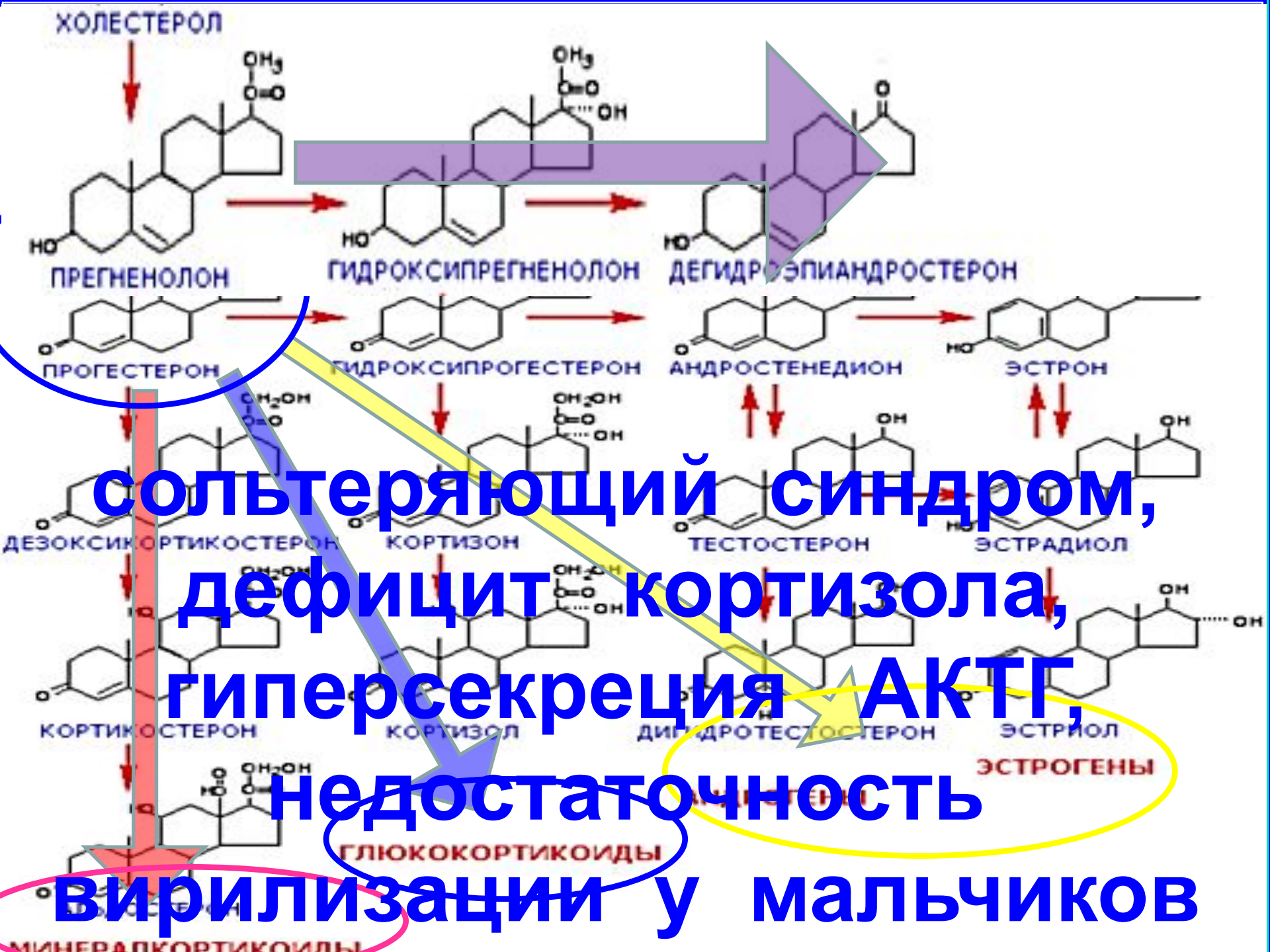
**Дефицит  $C_{20-22}$ -лиазы –  
липоидная гиперплазия  
надпочечников с  
тотальной кортикальной  
недостаточностью**

# СИНТЕЗ ПРОГЕСТЕРОНА

Ферменты гладкой ЭПС –

**3 $\beta$ -гидроксистероид-ДГ**  
**и  $\Delta^{5,4}$ -изомераза**





**сольтеряющий синдром,**  
**дефицит кортизола,**  
**гиперсекреция АКТГ,**  
**недостаточность**  
**вирилизации у мальчиков**

# Дефицит C<sub>21</sub>-гидроксилазы

Наиболее часто встречающийся ферментативный дефект стероидогенеза (>90%)

Фермент гладкой ЭПС – P450<sub>C21</sub>

Участвует в синтезе

минерало- и

глюкокортикоидов

(стероидов C21)

# Клинические формы

1. Вирильная – 25%  
(простая,  
компенсированная)

2. Сольтеряющая – > 70%

3. Стертая  
(неклассическая)



## дефицит кортизола

- гипогликемии,
- судороги,
- вялость,
- пигментация,
- низкое АД

## дефицит альдостерона

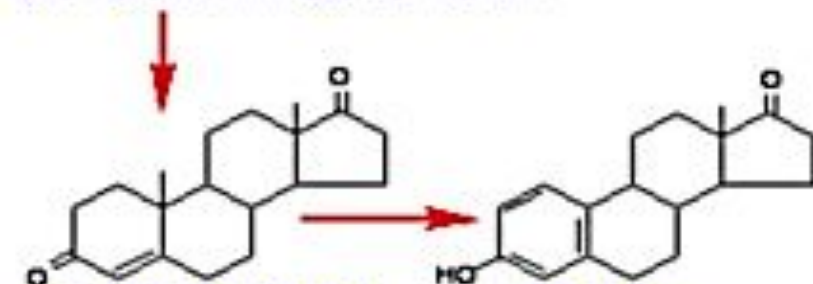
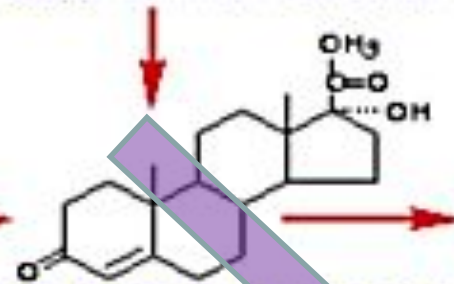
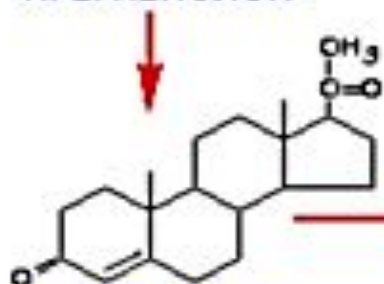
- потеря веса, рвота
- ↑ T тела,
- ↓ Na, ↑ K,
- метаболический ацидоз
- задержка роста



ПРЕГНЕНОЛОН

ГИДРОКСИПРЕГНЕНОЛОН

ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН

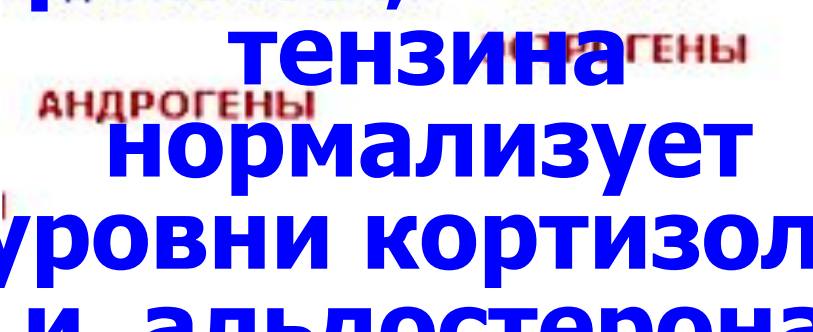
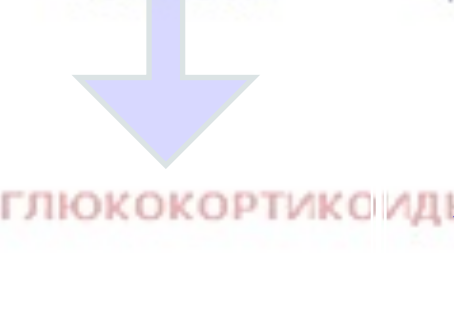
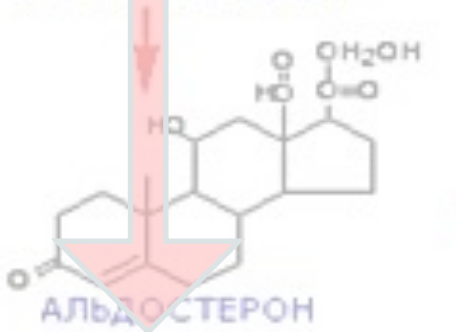
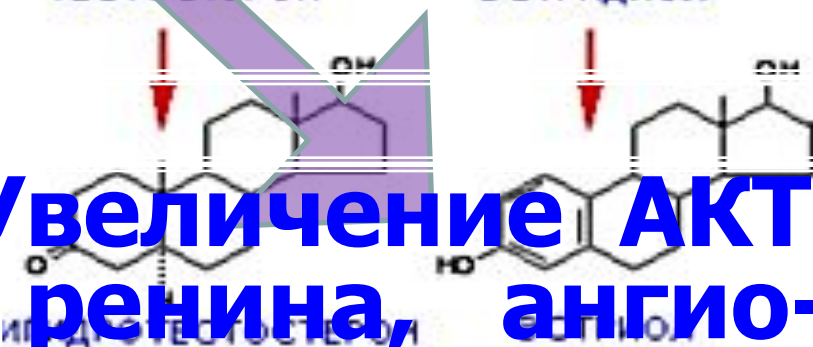
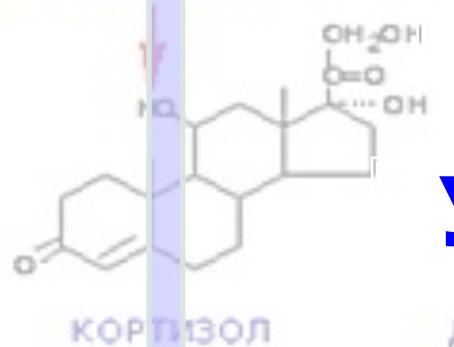
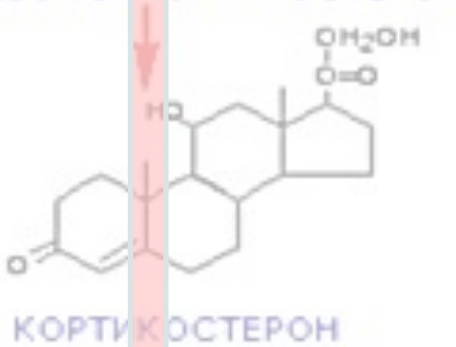
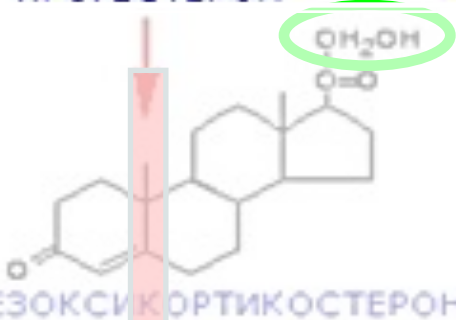


ПРОГЕСТЕРОН

ГИДРОКСИПРОГЕСТЕРОН

АНДРОСТЕНЕДИОН

ЭСТРОН



АЛЬДОСТЕРОН

МИНЕРАЛКОРТИКОИДЫ

**Избыток андрогенов**

**Увеличение АКТГ, ренина, ангиотензина нормализует уровни кортизола и альдостерона**

АНДРОГЕНЫ  
АНДРОГЕНЫ

МИНЕРАЛКОРТИКОИДЫ

# Этиологический фактор

*патологии* –

*мутации в гене* **CYP21A2** (цит. P<sub>450</sub>,

семейство **21**, подсемейство **A**,

полипептид **2 – 6 хромосома**),

*отвечающего за синтез* **P-450c21**,

*который катализирует превращение:*

– прогестерона в ДОКС

– 17-гидроксипрогестерона в 11-

дезоксикортизол (кортизон).

В этом же регионе находится

псевдоген **CYP21P !!!**

Высокая степень гомологии гена и псевдогена (*они содержат по 10 экзонов и отличаются по 87 нуклеотидам.*) способствует нерцепрокному спариванию и неравному кроссинговеру между сестринскими хроматидами в мейозе, что приводит к **генной конверсии** (*перемещению участка активного гена на псевдоген*) или **делеции**.

Типы мутаций в гене CYP21A2:

- ▶ **делеции** – около 40%
- ▶ **генная конверсия** – 20%
- ▶ **точковые мутации** – 25%.

**CYP21A2** локализован на хромосоме  
6p21.3 **внутри мультигенного  
комплекса HLA**, включающего гены,  
продукты которых обеспечивают  
иммунные реакции организма.

Кроме того, ген и псевдоген  
находятся в тандемной дупликации  
с генами, кодирующими  
**C4A-** и **C4B-компоненты  
комплемента.**

# Клинические формы врожденной дисфункции коры надпочечников и активность P450<sub>c</sub>21



# Мутации в гене СУР 21А2 и формы ВДКН

Замены АК, локализация	Гомозиготное состояние	Гетерозиготное состояние
<b>Gln 318 Stop</b>		<b>сольтеряющая</b>
<b>Intron 2- сплайсинг</b>		<b>сольтеряющая вирильная</b>
<b>Ile 172 Asn</b>		<b>вирильная</b>
<b>Val 281 Leu</b>		<b>неклассическая</b>
<b>Pro 30 Leu</b>		<b>неклассическая</b>
<b>Pro 453 Ser</b>		<b>неклассическая</b>

# Мутации в гене СУР 21А2 и формы ВДКН

Замены АК, локализация	Замены нуклеотидов, локализация	Форма ВДКН
<b>Gln 318 Stop</b>	локус 1996	сольтеряющая
<b>Ile 172 Asn</b>	локус 1100	вирильная
<b>Val 281 Leu</b>	локус 1685	неклассическая
<b>Pro 30 Leu</b>	локус 89	неклассическая
<b>Pro 453 Ser</b>	локус 2580	неклассическая

# Мутации в гене CYP 21A2 и формы ВДКН





# Неонатальный скрининг дефицита P450<sub>c</sub>21

Определение 17-гидроксипрогестерона из пятна крови на фильтровальной бумаге

Цель:

- Доклиническое выявление дефицита 21-гидроксилазы
- Предупреждение сольтеряющего криза
- Выявление случаев ложного женского гермафродитизма

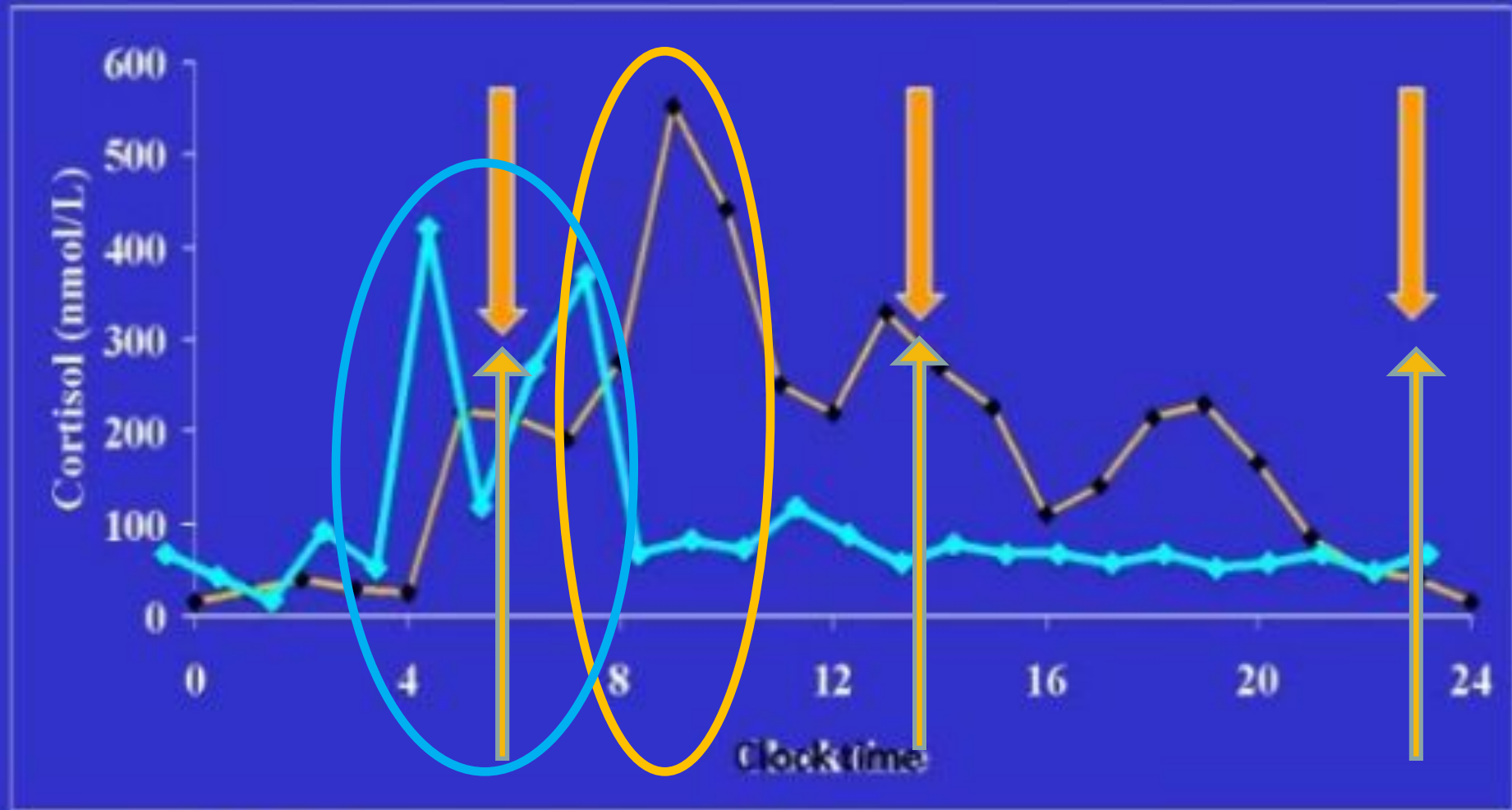
**ВЕРИФИКАЦИЯ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВЫХ 2 НЕД  
ЖИЗНИ!!!**

# Мультистероидный анализ

Гормон	Содержание	Норма	
21-Дезоксикортизол	10,4	1,1-5,0	нмоль/л
11- Дезоксикортизол	5,01	1-7,9	нмоль/л
17-ОН-Прегненолон	46,65	0-10.5	нмоль/л
17-ОН-Прогестерон	39,3	0.27-9.08	нмоль/л
Андростендион	4,36	0.5-3.2	нмоль/л
Кортизол	144	150-650	нмоль/л
Кортикостерон	54	3.8-66.5	нмоль/л
Прогестерон	2,07	0-3.0	нмоль/л
Тестостерон	0,96	0.2-1.0	нмоль/л



# Компенсация дефицита кортизола



— АКТГ      — кортизол

**Дефицит C<sub>11</sub>-гидроксилазы**

**Митохондриальный фермент –**

**P450<sub>c</sub>11**

**Участвует в синтезе**

**минерало- и**

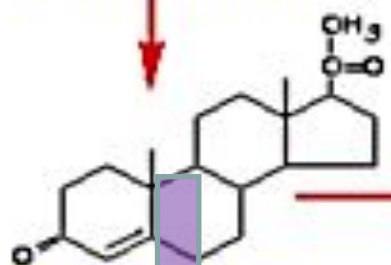
**глюкокортикоидов**

**(стероидов C21)**

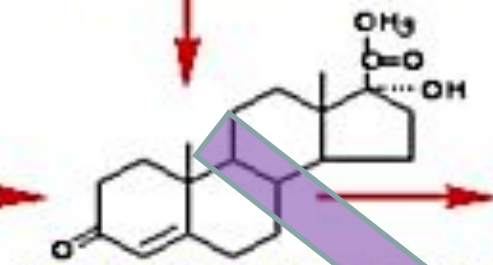
ПРЕГНЕНОЛОН

ГИДРОКСИПРЕГНЕНОЛОН

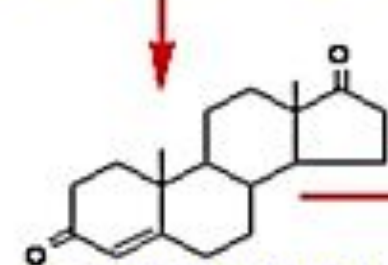
ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН



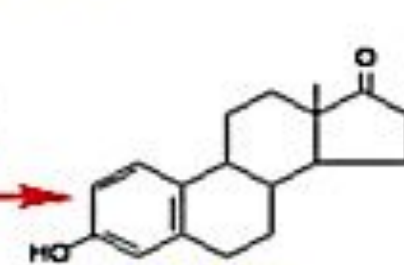
ПРОГЕСТЕРОН



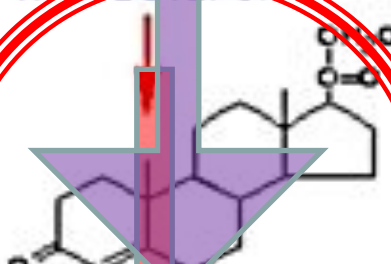
ГИДРОКСИПРОГЕСТЕРОН



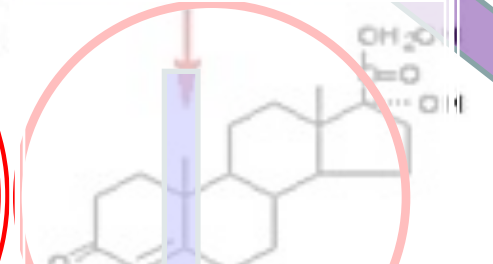
АНДРОСТЕНЕДИОН



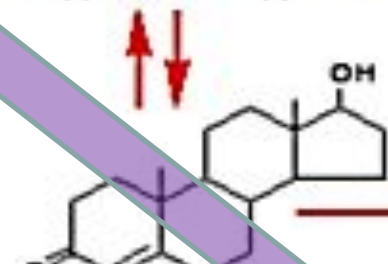
ЭСТРОН



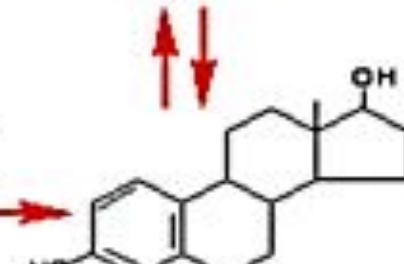
ДЕЗОКСИКОРТИКОСТЕРОН



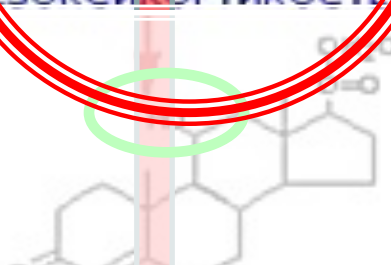
КОРТИЗОН



ТЕСТОСТЕРОН



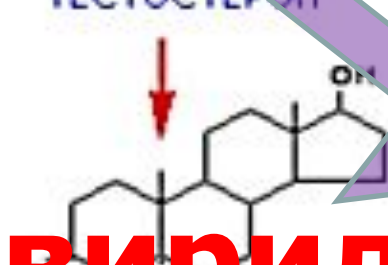
ЭСТРАДИОЛ



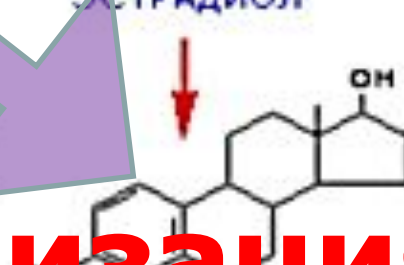
КОРТИКОСТЕРОН



КОРТИЗОЛ



ДИГИДРОТЕСТОСТЕРОН



ЭСТРИОЛ

ЭСТРОГЕНЫ

МИНЕРАЛКОРТИКОИДЫ

АНДРОГЕНЫ

АНДРОГЕНЫ

АНДРОГЕНЫ

АНДРОГЕНЫ

АНДРОГЕНЫ

АНДРОГЕНЫ

АНДРОГЕНЫ

АНДРОГЕНЫ

АНДРОГЕНЫ

АНДРОГЕНЫ

**вирилизация**

**гипернатриемия**

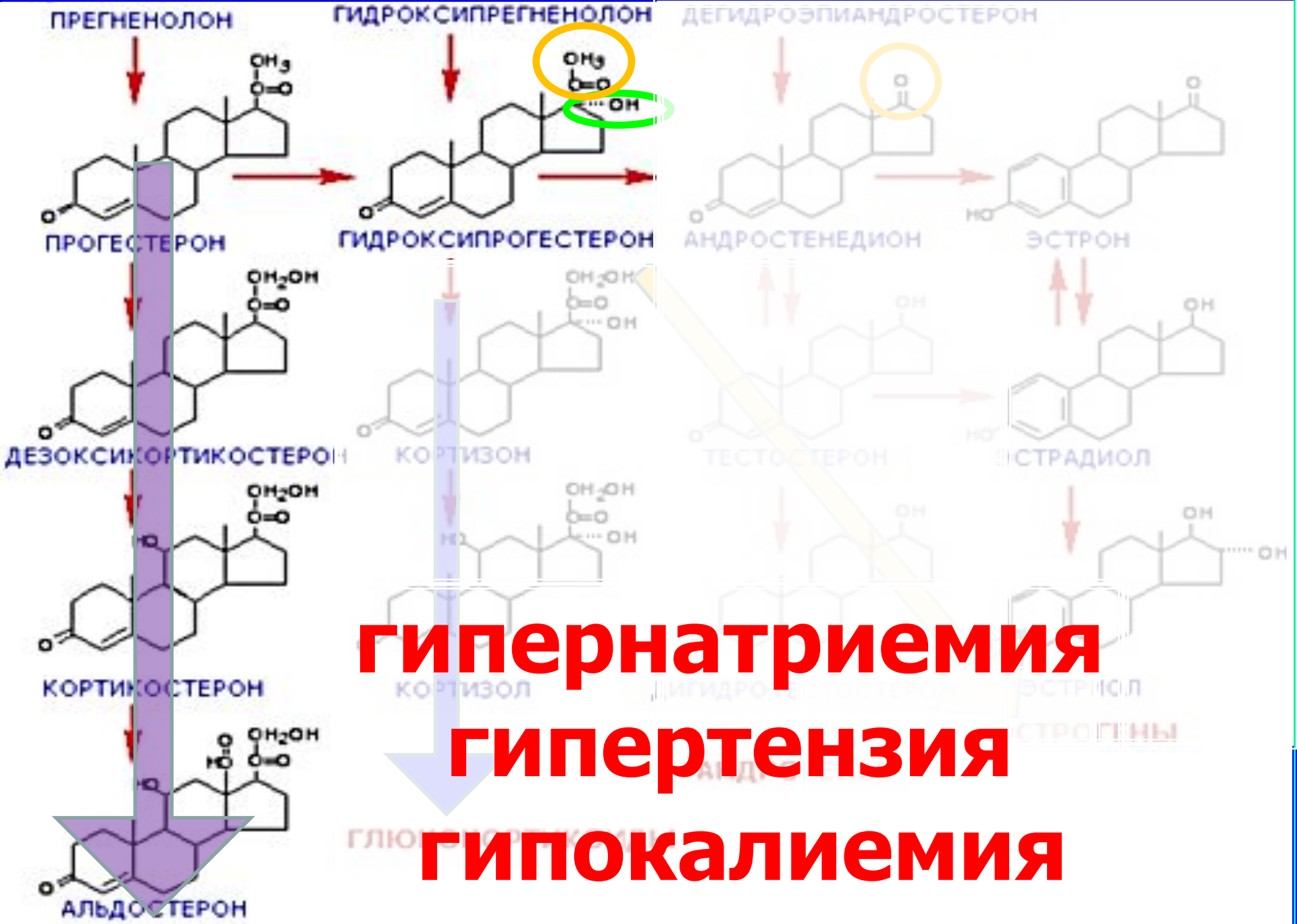
**гипертензия**

**гипокалиемия**

# Сочетанный дефицит $C_{17}$ -гидроксилазы и $C_{17-20}$ -лиазы

Ферменты гладкой ЭПС и  
митохондрий

Участвуют в синтезе  
глюкокортикоидов и  
андрогенов



**гипернатриемия**  
**гипертензия**  
**гипокалиемия**

МИНЕРАЛКОРТИКОИДЫ



# **Дефицит C<sub>18</sub>-гидроксилазы (кортикостерон- метилоксидазы I и II)**

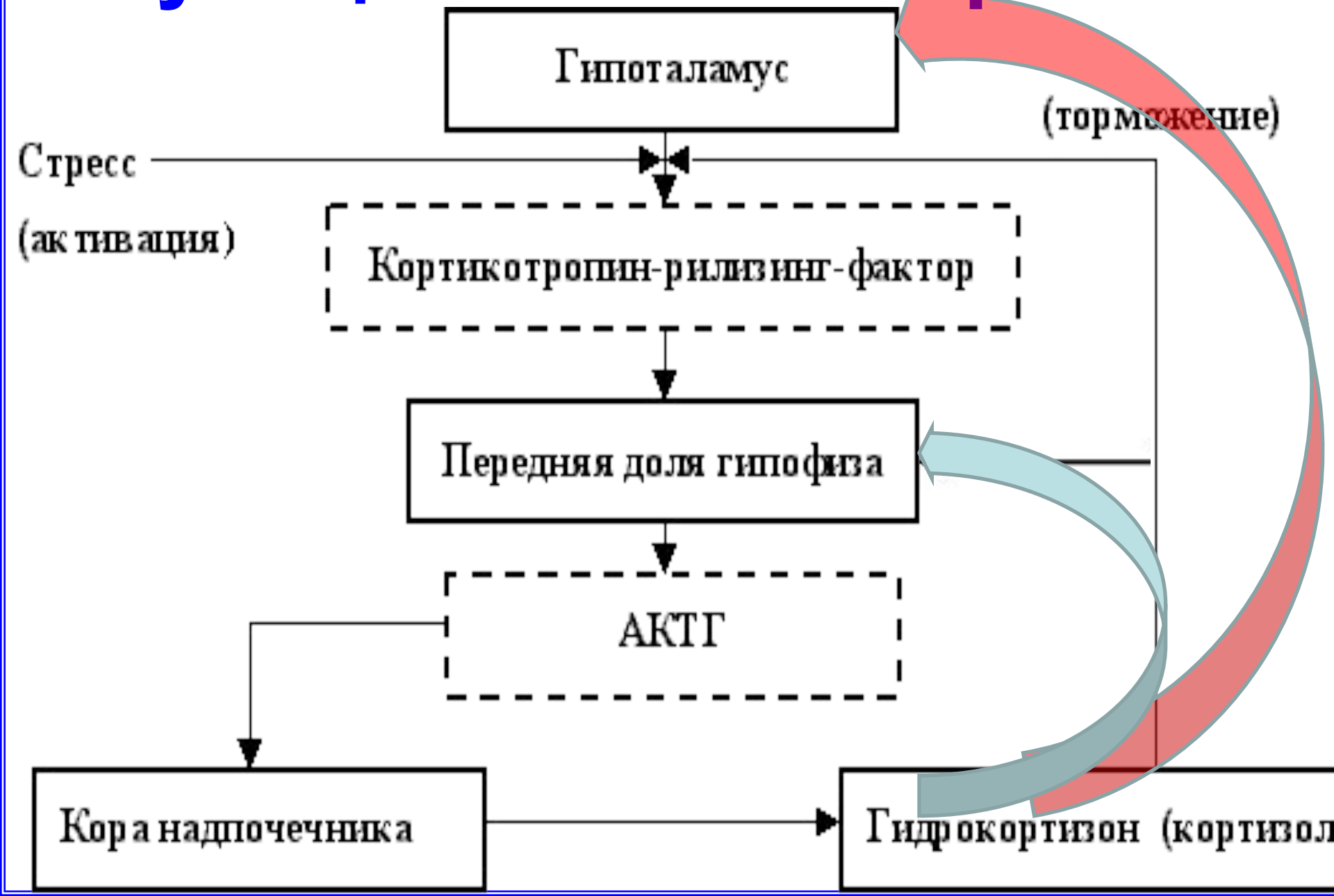
**Ферменты гладкой ЭПС и  
митохондрий**

**Участвуют в синтезе  
альдостерона**



**Легкий или умеренный  
 сольтеряющий синдром,  
 АКТГ – в норме,  
 нет вирилизации**

# Регуляція синтезу кортизола



# Процессинг проопиомеланокортина

