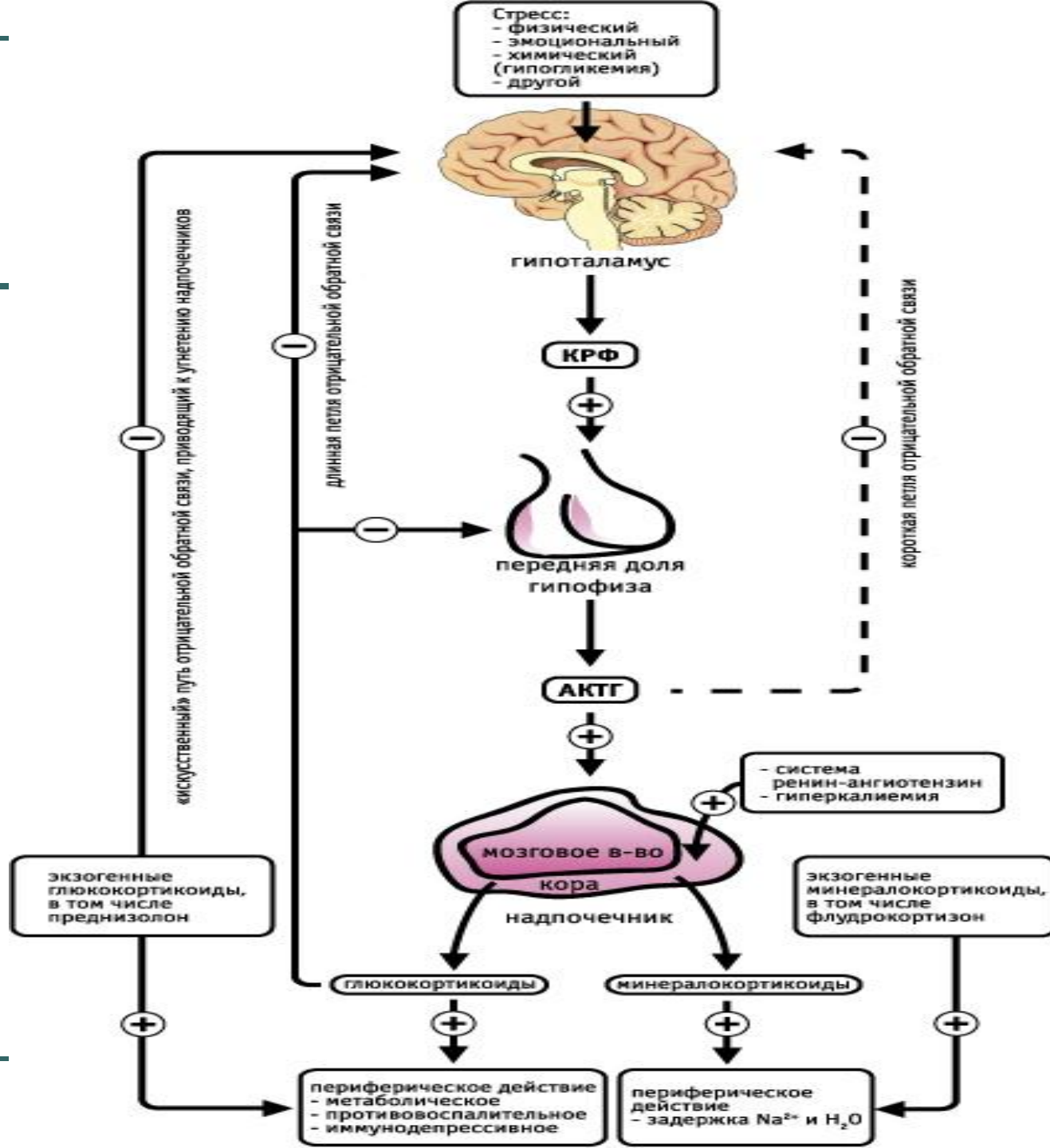


*Гормоны коры надпочечников:
глюкокортикоиды и
минералкортикоиды*

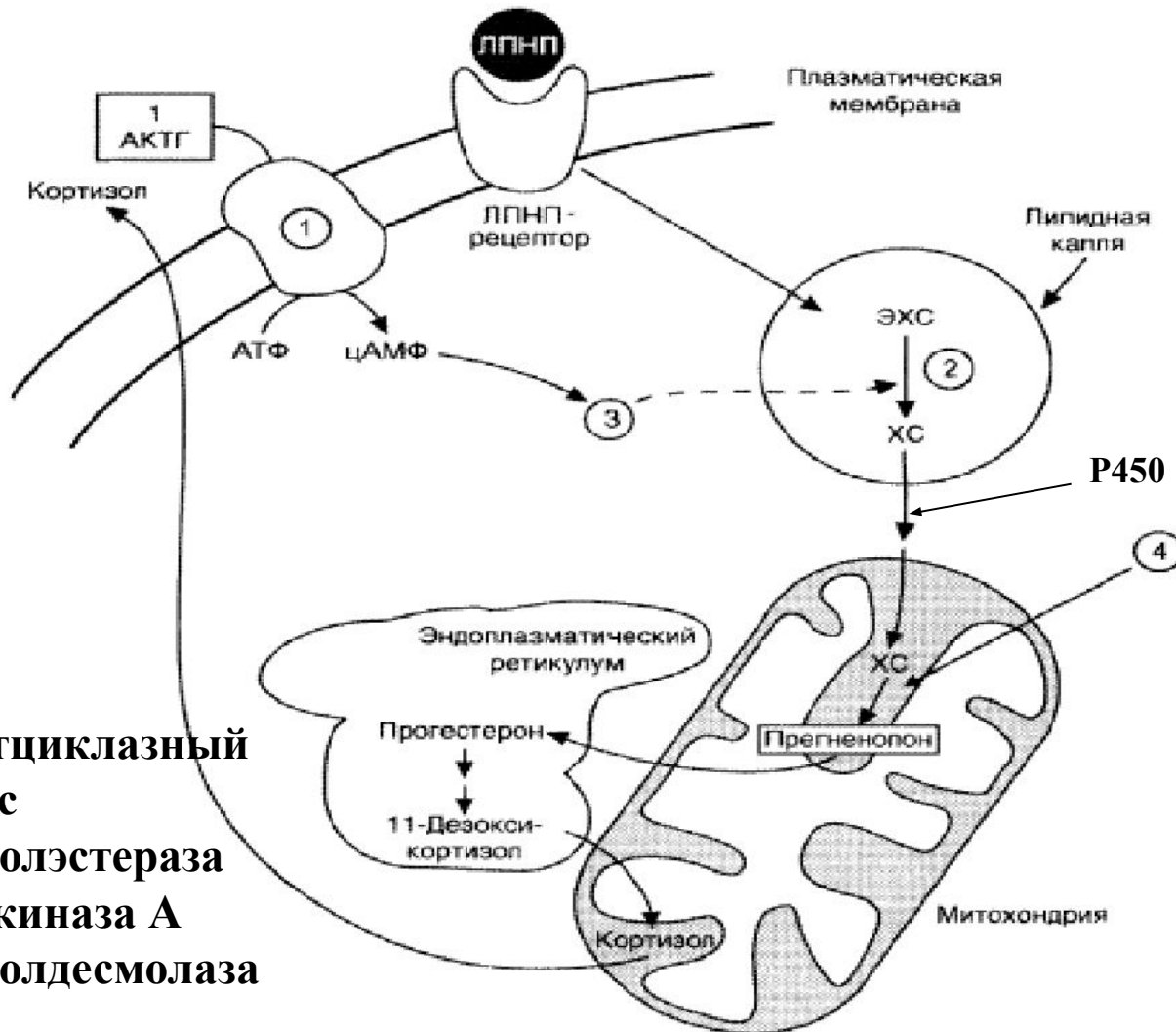
Выполнила:
студентка 4 курса МБФ
гр.481 Б
Аитова Юлия

Гормоны коры надпочечников можно разделить
на 3 основных класса:

- Глюкокортикоиды – *кортизол,*
кортикостерон – **ПУЧКОВАЯ ЗОНА**
- Минералкортикоиды – *альдестерон,*
дезоксикортикостерон
- **КЛУБОЧКОВАЯ ЗОНА**
- Андрогены



Внутриклеточная локализация синтеза кортизола:

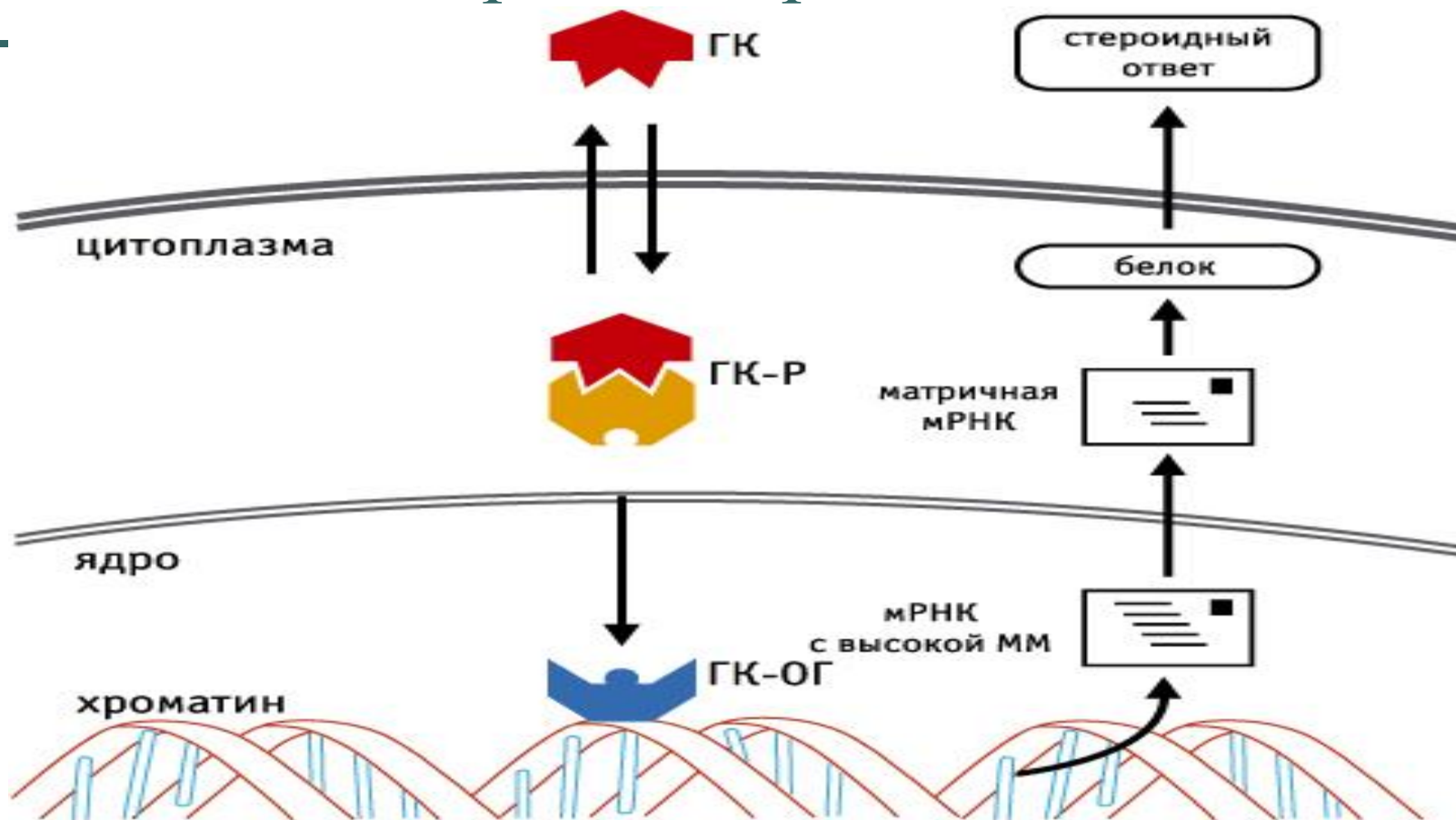


- 1 – аденилатциклазный комплекс
- 2 – холестеролэстераза
- 3 – протеинкиназа А
- 4 – холестеролдесмолаза

Синтез минералкортикоидов стимулируется:

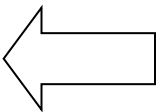
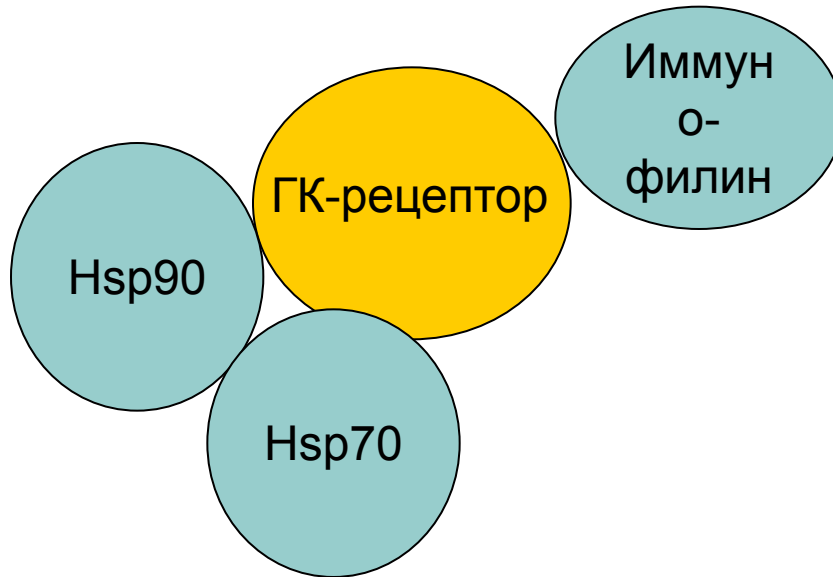
- Низкой концентрацией Na^+
- Высокой концентрацией K^+ в плазме крови
- Простагландинами E
- АКТГ
- Ангиотензином II и III

Молекулярный механизм действия кортикостероидов:



ГК — глюкокортикоиды
ГК-Р — цитозольный рецептор глюкокортикоидов
ГК-ОР — глюкокортикоид – отвечающий ген
ММ — молекулярная масса

Олигомерный комплекс



-
- Полагают, что эффекты глюкокортикоидов могут реализовываться на разных уровнях в зависимости от дозы. Например, при низких концентрациях глюкокортикоидов ($>10^{-12}$ моль/л) проявляются геномные эффекты (для их развития требуется более 30 мин), при высоких — внегеномные.

Основные эффекты глюкокортикоидов:

- Метаболические
- Противовоспалительные
- Иммуносупрессивные

Метаболические эффекты:

- Обмен углеводов
- Обмен липидов
- Высвобождение и обмен аминокислот
- Обмен нуклеиновых кислот

Обмен углеводов

- Усиление глюконеогенеза
- Стимуляция синтеза гликогена в печени
- Торможение расхода углеводов в периферических тканях

- Это действие, в основном, проявляется при голодании и недостаточности инсулина

Обмен липидов

- Стимуляция липолиза в конечностях
- Стимуляция липогенеза в других частях тела (лунообразное лицо, «безоный» горб)

Обмен белков:

- угнетение синтеза и ускорения катаболизма белков, особенно в коже, в мышечной и костной ткани.
- Это проявляется мышечной слабостью, атрофией кожи и мышц, замедлением заживления ран.

Обмен нуклеиновых кислот

- В печени стимулирует синтез
- В мышцах, лимфоидной ткани, коже и кости тормозит синтез и стимулирует их распад

Обмен Ca^{2+}

- Глюкокортикоиды снижают всасывание кальция в кишечнике, способствуют его выходу из костей и повышают выведение кальция почками, в результате чего возможно развитие гипокальциемии, гиперкальциурии, глюкокортикоидного остеопороза.

Противовоспалительные эффекты:

- подавление активности фосфолипазы A₂.
Опосредованное действие: они увеличивают экспрессию генов, кодирующих синтез липокортинов (аннексинов), индуцируют продукцию этих белков, один из которых — липомодулин — ингибирует активность фосфолипазы A₂. Угнетение этого фермента приводит к подавлению либерации арахидоновой кислоты и торможению образования ряда медиаторов воспаления — простагландинов, лейкотриенов, тромбксана, фактора активации тромбоцитов и др. Кроме того, глюкокортикоиды уменьшают экспрессию гена, кодирующего синтез ЦОГ-2, дополнительно блокируя образование провоспалительных простагландинов.

Иммуносупрессивные эффекты:

- являются результатом подавления разных этапов иммунной реакции — торможения миграции стволовых клеток костного мозга и В-лимфоцитов, подавления активности Т- и В-лимфоцитов, а также угнетения высвобождения цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, интерферона-гамма) из лейкоцитов и макрофагов.
- Кроме того, глюкокортикоиды снижают образование и увеличивают распад компонентов системы комплемента,
- блокируют Fc-рецепторы иммуноглобулинов,
- подавляют функции лейкоцитов и макрофагов.

Противовоспалительные эффекты:

- улучшение микроциркуляции в очаге воспаления, вазоконстрикция капилляров, уменьшение экссудации жидкости.
- Стабилизация клеточных мембран, в т.ч. мембраны лизосом. Предотвращается выход лизосомальных ферментов и снижая тем самым их концентрацию в месте воспаления.
- Таким образом, глюкокортикоиды влияют на альтеративную и экссудативную фазы воспаления, препятствуют распространению воспалительного процесса.

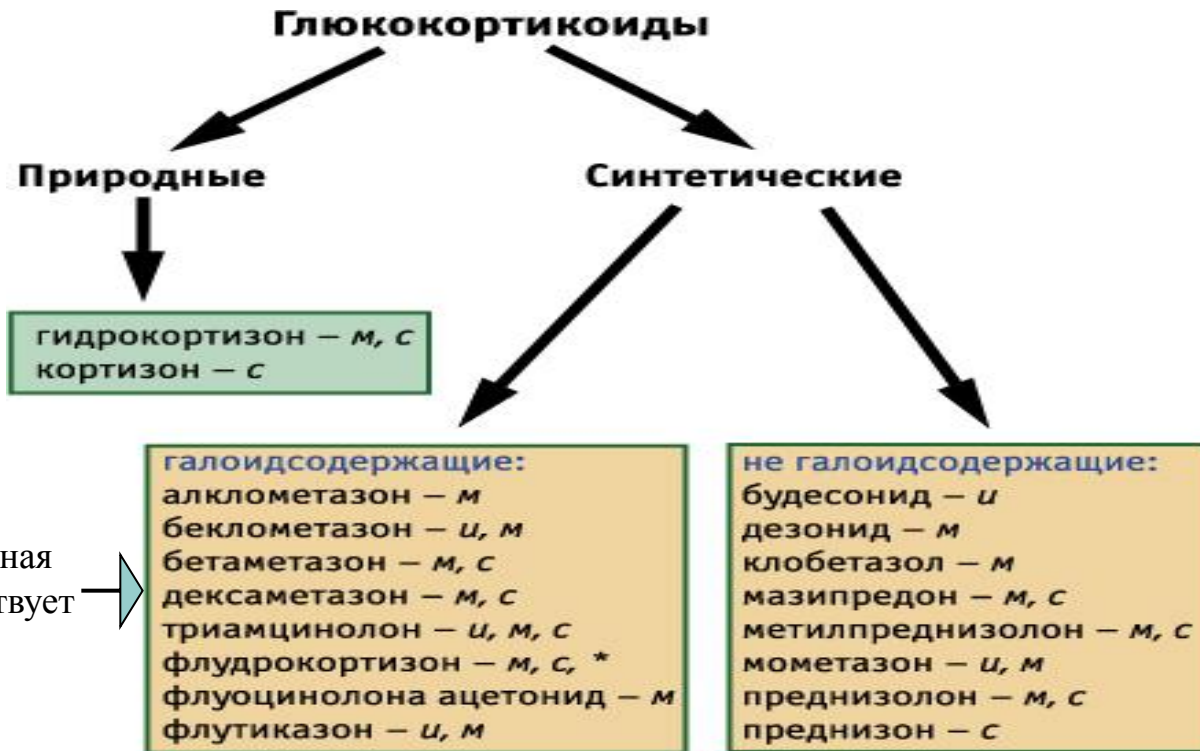
Иммуносупрессивные эффекты:

- Ограничение миграции моноцитов в очаг воспаления и торможение пролиферации фибробластов обуславливают антипролиферативное действие. Глюкокортикоиды подавляют образование мукополисахаридов, ограничивая тем самым связывание воды и белков плазмы в очаге ревматического воспаления. Угнетают активность коллагеназы, препятствуя деструкции хрящей и костей при ревматоидном артрите.
- Противоаллергическое действие развивается в результате снижения синтеза и секреции медиаторов аллергии, торможения высвобождения из сенсibilизированных тучных клеток и базофилов гистамина и других биологически активных веществ, уменьшения числа циркулирующих базофилов, подавления пролиферации лимфоидной и соединительной ткани, уменьшения количества Т- и В-лимфоцитов, тучных клеток, снижения чувствительности эффекторных клеток к медиаторам аллергии, угнетения антителообразования, изменения иммунного ответа организма.

Сердечно-сосудистая система:

- Глюкокортикоиды повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, усиливают прессорное действие ангиотензина-II.
- Они уменьшают проницаемость капилляров, поддерживают нормальный тонус артериол, сократимость миокарда.
- Недостаточность коры надпочечников характеризуется низким сердечным выбросом, расширением артериол, слабой реакцией на адреналин.
- В сочетании с гиповолемией, вызванной дефицитом минералокортикоидов, эти изменения могут вести к сосудистому коллапсу.

Препараты глюкокортикоидов:



Минералкортикоидная
активность отсутствует →

Примечание:

и - для ингаляционного использования.

м - для местного использования.

с - для системного использования.

* - с преобладанием минералокортикоидной активности.

Классификация по длительности действия ГК:

- - глюкокортикоиды короткого действия ($T_{1/2}$ биол. — 8–12 ч): гидрокортизон, кортизон;
- - глюкокортикоиды средней продолжительности действия ($T_{1/2}$ биол. — 18–36 ч): преднизолон, преднизон, метилпреднизолон;
- - глюкокортикоиды длительного действия ($T_{1/2}$ биол. — 36–54 ч): триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон.
- *Продолжительность действия глюкокортикоидов зависит от пути/места введения, растворимости лекарственной формы (мазипредон — водорастворимая форма преднизолона), вводимой дозы. После приема внутрь или в/в введения продолжительность действия зависит от $T_{1/2}$ биол., при в/м введении — от растворимости лекарственной формы и $T_{1/2}$ биол., после локальных инъекций — от растворимости лекарственной формы и специфического пути/места введения.*

Фармакокинетика препаратов ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ:

- В плазме глюкокортикоиды связаны с белками - транскортином и альбумином. Причем, если природные глюкокортикоиды связываются с белком на 90%, то полусинтетические глюкокортикоиды – на 40-60%. Этим обусловлена более высокая концентрация в тканях полусинтетических глюкокортикоидов и их более высокая активность.
- Глюкокортикоиды метаболизируются микросомальными ферментами печени с образованием неактивных метаболитов (глюкуронидов или сульфатов). Природные препараты метаболизируются быстрее, чем полусинтетические, и имеют менее длительный период полувыведения. Кортизон и преднизон вначале подвергаются пресистемному метаболизму, при котором происходит превращение их в активные метаболиты - гидрокортизон и преднизолон, соответственно. Фторированные глюкокортикоиды (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) метаболизируются медленнее, чем другие, и имеют в 2-3 раза больший период полувыведения.
- Экскреция метаболитов осуществляется почками. При почечной недостаточности коррекция дозы не производится.

Синдром «отмены» глюкокортикоидов:

- Тяжесть синдрома "отмены" зависит от степени сохранности функции коры надпочечников.
- В легких случаях у больных после отмены глюкокортикоидов появляются слабость, недомогание, быстрая утомляемость, потеря аппетита, мышечные боли, обострение основного заболевания, повышение температуры.
- В тяжелых случаях, особенно при больших стрессах, может развиваться классический аддисонический криз, сопровождающийся рвотой, коллапсом, судорогами. Без введения глюкокортикоидов больные быстро погибают от острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Синдром «отмены»

- Препараты глюкокортикоидов, как и естественные глюкокортикоиды, тормозят продукцию АКТГ, который в обычных условиях стимулирует кору надпочечников. При снижении продукции АКТГ постепенно развивается недостаточность надпочечников, которая и проявляется после отмены глюкокортикоидных препаратов.

Симптомы Адиссонического криза

- Внезапная сильная боль в ногах, пояснице или животе;
- Сильная рвота, понос, приводящие к дегидратации и развитию шока;
- резкое снижение артериального давления;
- потеря сознания;
- Острый психоз или спутанность сознания
- резкое снижение уровня глюкозы в крови;
- Гипонатриемия, гиперкалиемия, гиперкальциемия, гиперфосфатемия;
- Коричневый налет на языке и зубах вследствие гемолиза

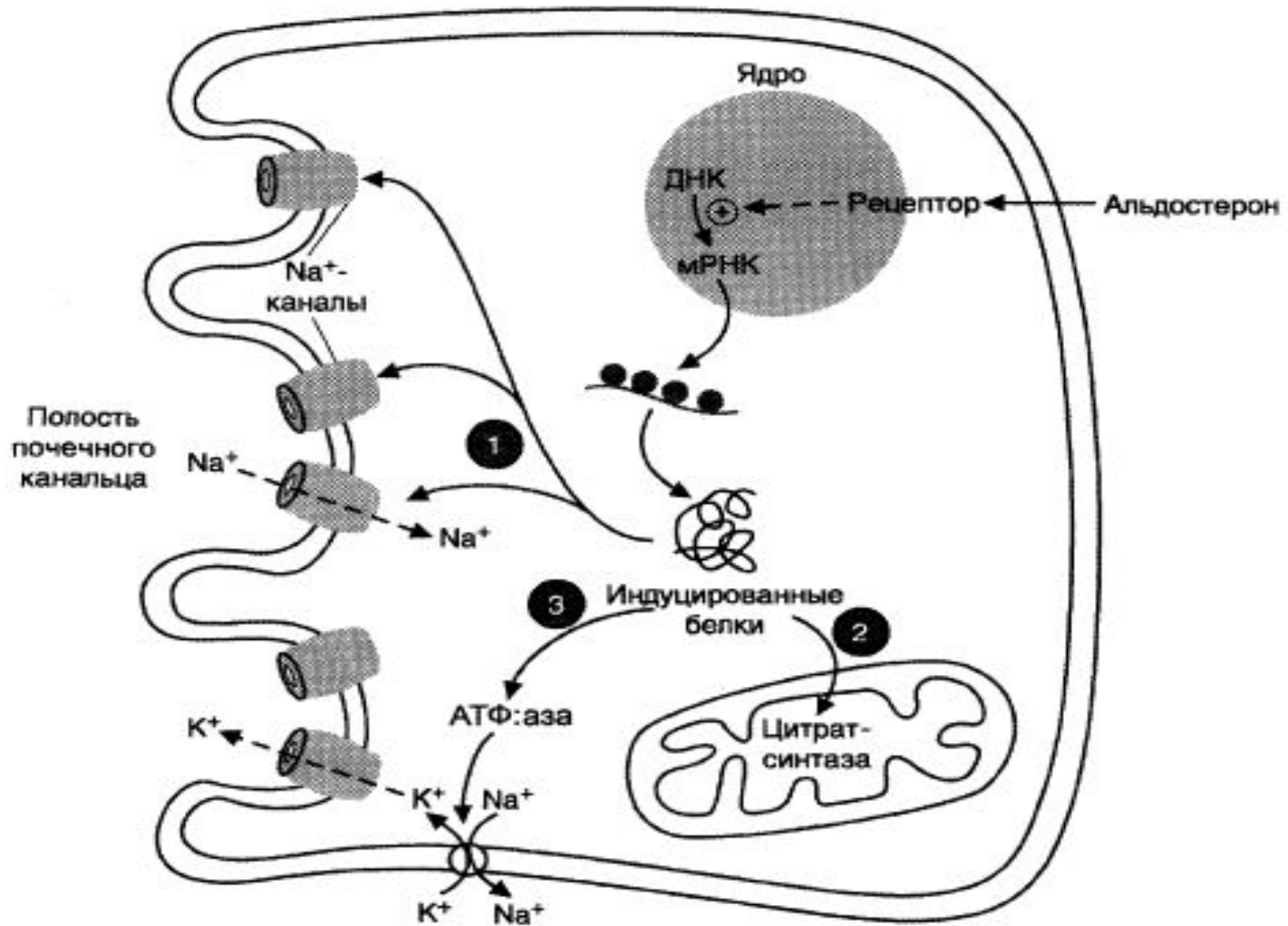
Показания:

- коллагенозы,
 - ревматизм,
 - ревматоидный артрит,
 - бронхиальная астма,
 - острый лимфобластный и миелобластный лейкоз,
 - инфекционный мононуклеоз,
 - экзема и другие кожные болезни,
 - различные аллергические заболевания.
 - при гемолитической анемии,
 - гломерулонефрит,
 - остром панкреатит,
 - вирусном гепатит,
 - ХОБЛ в фазе обострения,
 - пневмония тяжелого течения.
-
- В связи с противошоковым эффектом глюкокортикоиды назначают для профилактики и лечения шока (посттравматического, операционного, токсического, анафилактического, ожогового, кардиогенного и др.).

Альдостерон

- Не имеет специфических транспортных белков, но быстро связывается с альбумином за счет слабых ковалентных связей

Механизм действия альдостерона



Регуляция альдостерона с помощью Ренин-Ангиотензиновой системы (РАС):

Основные эффекты альдостерона

- Повышение реабсорбции Na^+ в почечных канальцах → задержка NaCl → Увеличение секреции K^+ , H^+

Недостаточность минералкортикоидов (Адиссонова болезнь):

- организм теряет способность удерживать необходимые количества натрия и воды; содержание калия, напротив, возрастает.
- СИМПТОМЫ: обезвоживание, гипотония, резкое снижение тонуса и двигательной активности мышц (адинамия), анемия, поносы.
- Прогрессирующее истощение (кахексия), расстройства деятельности нервной системы (апатия, бред, судороги) и сердца приводят к гибели.
- Это заболевание вызывает появление бронзовой окраски кожи, в связи с чем оно получило второе название — бронзовая болезнь. Постоянная заместительная терапия минералкортикоидами — необходимое условие поддержания жизни этих больных.

При избыточной продукции минералокортикоидов возникают:

- отеки, связанные с увеличением в организме количества натрия и задержкой воды
- повышение артериального давления
- гипокалиемия (уменьшение содержания в крови калия), которая обычно сопровождается мышечной слабостью и аритмиями.

Препараты минералкортикоидов:

- ДЕЗОКСИКОРТИКОСТЕРОНА АЦЕТАТ (Desoxycorticosteroni acetatas). Прегнен-4-ол-21-диона-3, 20 ацетат.
- *Дезоксикортикостерона ацетат подобно естественным гормонам дезоксикортикостерону и альдостерону обладает свойством влиять на водообмен, баланс калия и натрия в крови, объём плазмы и артериальное давление.*
- практически не влияет на углеводный обмен, пигментацию, эстрогенную и андрогенную активность.

Противопоказания:

- Гипертоническая болезнь
- Сердечная недостаточность с отёками
- Атеросклероз и кардиосклероз
- Стенокардия
- Нефрит
- Нефроз
- Цирроз печени

Препараты антагонистов кортикостероидов

- оказывают угнетающее действие на синтез гормонов коры надпочечников.
- Митотан, аминоклутетимид — неселективные ингибиторы синтеза кортикостероидов, блокирующие превращение холестерина в прегненолон и вызывающие снижение синтеза всех гормонально активных стероидов.
- Они применяются при гормонально активной опухоли надпочечников, для лечения синдрома ИценкоКушинга. Аминоклутетимид применяется совместно с дексаметазоном для снижения или полной блокады продукции эстрогенов и андрогенов у больных с карциномой молочной железы.
- Метирапон (в малых дозах) оказывает более селективное действие, угнетает синтез кортизола и кортикостерона, используется для диагностики и лечения синдрома ИценкоКушинга.
- Спиринолактон является селективным антагонистом альдостерона, используется в качестве диуретика.