

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ
Кафедра біохімії

БІОХІМІЯ ГОРМОНІВ СТЕРОЇДНОЇ ПРИРОДИ.

Професор Нетюхайло Л.Г.

ПЛАН ЛЕКЦІЇ

- Стероїдні гормони кори наднирників (C21-стероїди) – глюкокортикоїди та мінералокортикоїди; будова, властивості.
- Жіночі статеві гормони: естрогени, прогестерон. Фізіологічні та біохімічні ефекти; зв'язок з фазами овуляційного циклу.
- Чоловічі статеві гормони (C19-стероїди). Фізіологічні та біохімічні ефекти андрогенів; регуляція синтезу та секреції.

- Гормони стероїдної природи-
кортикостероїди, статеві гормони

Гормони кори наднирників

Кора надниркових залоз синтезує стероїдні гормони – *кортикостероїди*. Їх розподіляють на три групи:

- глюкокортикоїди,
- мінералокортикоїди,
- статеві гормони (андрогени та естрогени).

- Джерелом синтезу кортикостероїдів є холестерол. Холестерол перетворюється в прегненолон, який є попередником всіх стероїдних гормонів.

Регуляція синтезу кортикостероїдів

кортиколіберин гіпоталамуса → АКТГ гіпофіза → кортикостероїди → транспортуються в клітину.

Рецептори до кортикостероїдів знаходяться в цитоплазмі клітини. Гормони з'єднуються з білком і транспортуються в ядро.

В ядрі кортикостероїди зв'язуються з хроматином і діють на геном, змінюючи транскрипцію генів.

гормон → ген → білок

- Стероїдні гормони після утворення гормон-рецепторного комплексу проникають у цитоплазму, потім у ядро і зв'язуються з хроматином (цитозольний тип циторецепції), що впливає на процеси білкового синтезу.

Глюкокортикоїди

- кортизол (гідрокортизон)- головний представник глюкокортикоїдів,
- кортикостерон,
- кортизон,
- 11-дезоксикортизол,
- 11-дегідрокортикостерон.

- Регуляцію синтезу і секреції глюкокортикоїдів здійснює гіпоталамо-гіпофізарна система за принципом прямого і зворотнього зв'язку. Дія кортикотропіну на пучкову зону кори наднирників, яка продукує кортизол, здійснюється через аденілатциклазну систему.

- Рецептори до глюкокортикоїдів локалізовані в цитозолі. Після взаємодії гормон-рецепторних комплексів із сайтами ДНК хроматину ядра активується синтез ферментів.

Органи-мішені для глюкокортикоїдів

- сполучна тканина,
- м'язи,
- жирова тканина,
- лімфоїдна тканина,
- печінка,
- нирки.

Вплив глюкокортикоїдів на білковий обмін

- Глюкокортикоїди є катаболіками в м'язовій, лімфоїдній, сполучній, жировій тканинах.
Знижують проникність клітин цих тканин для амінокислот і глюкози, сприяють гіпераміноацидурії, підвищують виділення загального азоту з сечею.
- В печінці глюкокортикоїди – анаболіки (стимулюють синтез білків та нуклеїнових кислот).

Вплив глюкокортикоїдів

на вуглеводний обмін:

- активація глюконеогенезу,
- інгібують ГК,
- стимулюють синтез глікогена в гепатоцитах,

на ліпідний обмін:

- стимулюють процеси ліполізу шляхом активації ліпази в жировій тканині,
- підвищують вміст вільних жирних кислот в плазмі крові (жирні кислоти не встигають згоріти, розвивається кетонемія і стероїдний діабет).

Вплив глюкокортикоїдів

- **Водно-електролітний обмін:**

- затримують натрій і виводять калій

- 

- затримують воду в організмі



підвищують артеріальний тиск

Ефекти глюкокортикоїдів

- **Серцево-судинна система:**

підтримують артеріальний тиск:

1. Активують синтез ангіотензиногена в печінці,
2. Затримують натрій і воду в організмі,
3. «Пермісивна дія» на інші гормони (підсилюють ефекти адреналіна)

Ефекти глюкокортикоїдів

- **ІММУНОДЕПРЕСИВНИЙ**
- **ПРОТИАЛЛЕРГІЧНИЙ**
- **ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ**
- Підсилюють секреторну функцію шлунка
- Стимулюють адаптивні (захисні) механізми організму.

- Добовий ритм секреції кортизолу:
максимум – уранці, мінімум –
пізнього вечора.

- **Застосування глюкокортикоїдів в клініці**

- Десенсібілізатори
- Протизапальні
- Імунодепресанти
- При коллагенозах
- Бронхіальна астма

Ускладнення глюкокортикоїдної терапії

- Синдром Іценко-Кушинга:
- Гіперглікемія(стероїдний діабет)
- Гіпертонія
- Ожиріння
- Гіперпігментація
- Остеопороз
- Затримка рідини,
- Неврологічні порушення
- Серцево-судинні порушення
- Порушення репродуктивної функції
- Зниження маси тіла, тимуса, селезінки,
- Пригнічення синтезу колагена
- Гальмування росту в дітей
- Імунодепресія внаслідок інволюції тимуса, лімфоїдної тканини та зниження синтезу антитіл.

СТЕРОЇДНИЙ ДІАБЕТ

- Стимуляція глюконеогенезу глюкокортикоїдами викликає гіперглікемію. Гіперглікемія підсилює секрецію інсуліна і може призвести до виснаження інсулярного апарата підшлункової залози та розвитку **стероїдного діабета**.

ПАТОЛОГІЯ НАДНИРНИКІВ - гіперфункція

Відмінності стероїдний діабет цукровий

Глюкоза підвищена підвищена

Інсулін норма знижений

Кортизол підвищений норма

Утиліз. гл. підвищена знижена

Жири ліпогенез кетоз ліполіз

Білки розпад розпад

Сечовина синтез підвищений норма

Колаген розпад незначно

Холестерин норма підвищений

• **Гіперкортицизм** - порушення гіпоталамо-гіпофізарних взаємовідносин, спостерігається при хворобі **Іценко-Кушинга**, супроводжується інтенсивною продукцією АКТГ гіпофізом і збільшенням секреції глюкокортикоїдів кірковою речовиною наднирників (переважно кортизолу). **Гіперкортицизм** - синдром, який об'єднує різні за етіологією і патогенезом захворювання.

Синдром гіперкотритицизму

- Хвороба Іценко-Кушинга - обумовлена пухлиною гіпофіза або гіперплазією клітин аденогіпофіза, які секретують АКТГ
- .Синдром Іценко-Кушинга –обумовлений пухлиною кори наднирників (кортикостеромой або кортикобластомой);

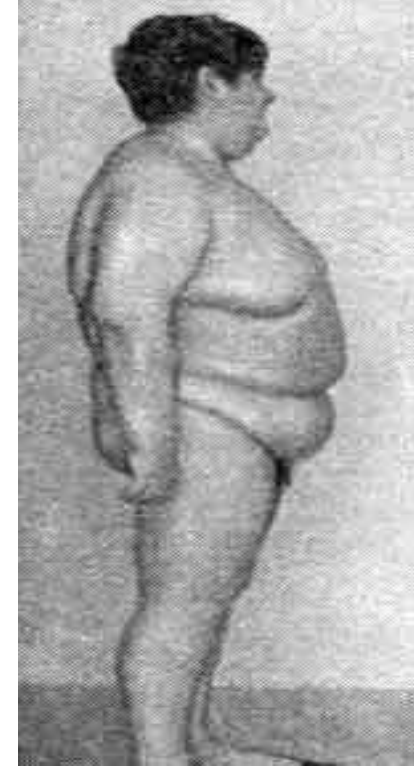
Хвороба Іценко-Кушинга

- Місяцеподібне обличчя
- Нерівномірний розподіл жиру
- Гірсутизм
- Стрії
- Артеріальна гіпертензія
- Гіперпігментація
- Слабкість м'язів
- Аменорея



- **Диспластичне ожиріння** (жир відкладається в області плечового пояса, живота, обличчя, молочних залоз та спини)

- ✓ Обличчя кругле («місяцеподібне»)
- ✓ Щоки багряно- червоного кольору («матронізм»)



Хвороба Адісона

- **Хвороба Адісона** (хронічна недостатність кори наднирників, гіпокортицизм, **бронзова хвороба**) — захворювання, обумовлене ураженням кори наднирників та повною зупинкою або суттєвим зменшенням утворення гормонів, які синтезуються в ній (глюко- і мінералокортикоїдів) внаслідок чого наднирники втрачають здатність продукувати достатню кількість гормонів, насамперед, кортизолу.

- Типовими проявами хвороби Адісона є: гіпонатріємія, гіперкаліємія, гіперпигментація, м'язова слабкість, а також метаболічний ацидоз. Надмірна пігментація шкіри виникає внаслідок підвищеного синтезу меланотропного гормону, який утворюється з попередника – проопіомеланокоротина, що є спільним для АКТГ, β -ліпотропного гормону, меланоцитстимулюючого гормону та ендорфінів – згідно з принципом прямого і зворотного зв'язку.

Гіпокортицизм - хвороба Адісона (бронзова хвороба)

- **Хвороба** супроводжується змішаними порушеннями обміну речовин і функцій організму.
- Нестача глюкокортикоїдів призводить до зниження супротиву організму до психоемоційного стресу та дії різноманітних ушкоджуючих факторів (інфекції і т.д.).
- Нестача альдостерона призводить до порушень водно-сольового обміну.
- Організм втрачає натрій і воду, накопичує іони калія.
- Внаслідок цього розвивається гіпотонія, різка м'язова слабкість, прогресуюча втома.
- Нестача андрогенів і естрогенів накладає відповідні симптоми на загальну симптоматику захворювання.
- Низький рівень кортикостероїдів при хворобі Адісона, викликає підсилення пігментації шкіряного покриву (бронзовий відтінок).

Хвороба Адісона

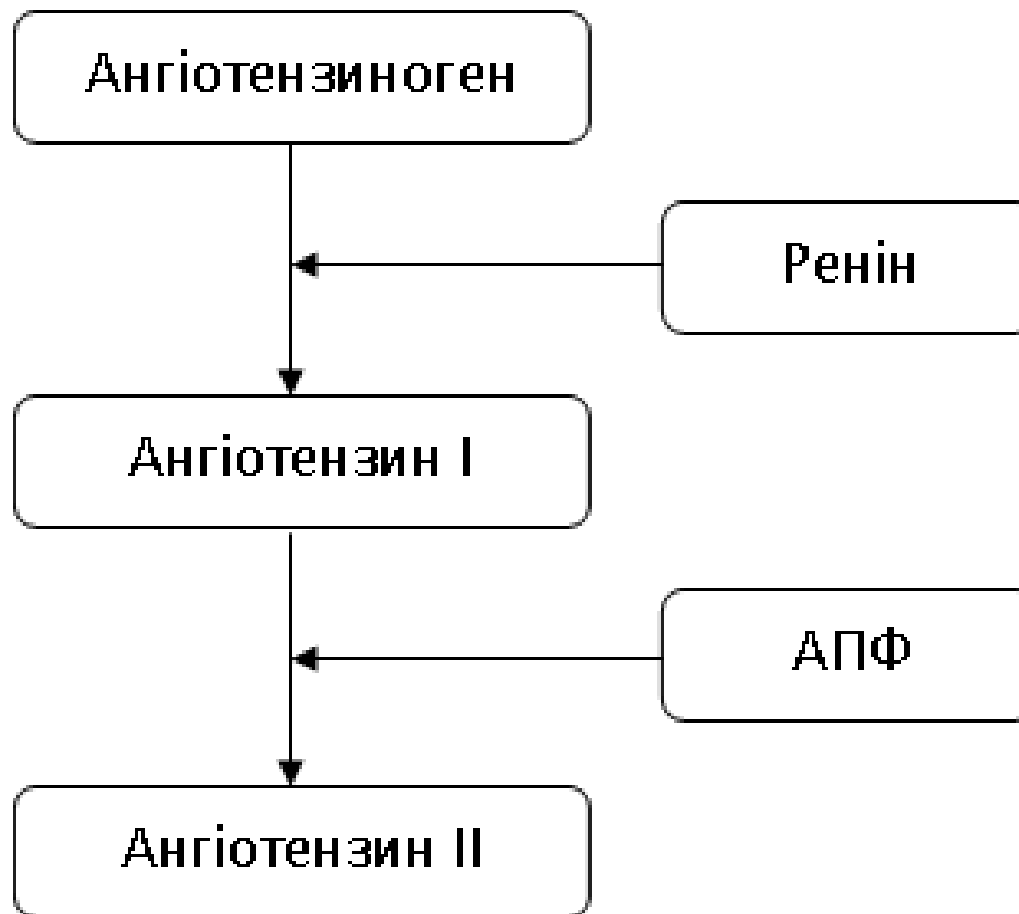


- Метаболічні зміни, обумовлені дією кортикостероїдів і, зокрема, глюкокортикоїдів, яскраво виражені за умов стресу, для якого характерна активація системи гіпоталамус–гіпофіз–кора надниркових залоз.

МІНЕРАЛОКОРТИКОЇДИ

- Найбільш активним представником мінералокортикоїдів є **альдостерон**.
- Менша біологічна активність притаманна дезоксикортикостерону.
- Головними регуляторами синтезу альдостерону є ренін-ангіотензинова система та концентрація калію в сироватці крові.
- Вазоактивний пептид – ангіотензин II, крім судинозвужувальної дії, стимулює секрецію альдостерону та вазопресину, що сприяє затримці в організмі натрію і води.
- Кортикотропін відіграє незначну роль у регуляції секреції альдостерону.
- Зниження об'єму внутрішньосудинної рідини та зниження ниркового кровообігу стимулюють секрецію альдостерону.

Схема утворення ангіотензину



- Основу даного процесу складає обмежений протеоліз з участю двох протеолітичних ферментів – реніна і ангіотензинперетворюючого фактора (АПФ). Ангіотензин II є найбільш активний вазоконстриктор.
- Інгібітори АПФ широко використовуються для корекції артеріальної гіпертензії.

- Мінералокортикоїди регулюють обмін натрію, калію, хлору і води.
- Під впливом альдостерону активується реабсорбція в дистальних канальцях нирок натрію, хлору і води та збільшується екскреція з сечею іонів калію і водню (три іони натрію обмінюються на два іони калію і один іон водню).
- Підвищення проникності мембран канальців нирок для натрію і води обумовлене активацією фосфоліпази А.
- Дія альдостерону на слинні залози подібна його ефектам у нирках. У слині підвищується вміст калію і зменшується концентрація натрію.
- Збільшена затримка в організмі іонів натрію та води при надмірній секреції альдостерону сприяє розвитку гіпертензії та набряків.
- Недостатність альдостерону викликає гіпонатріємію та артеріальну гіпотензію.

- На відміну від глюкокортикоїдів, мінералокортикоїди здатні підсилювати запальний процес. Даний механізм дії мінералокортикоїдів лежить в основі призначення малосольової дієти при різних формах запалення.

- Для біохімічної діагностики функції кори надниркових залоз визначають концентрацію гормонів у плазмі крові (рівня кортизолу, альдостерону, кортикотропіну) або добову екскрецію з сечею продуктів розпаду гормонів (17-ОКС, 17-КС).

Синдром Конна

виникає при надлишковому виділенні альдостерону.

При цьому захворюванні:

- затримка натрія, хлора та води в організмі.
- втрачається калій,
- набряки, гіпертонія, слабкість,
- підвищується збудливість міокарда.

Гіперплазія кори наднирників

Гормонально активні пухлини кори наднирників:

- кортикостерома,
- андростерома,
- кортикоестрома,
- альдостерома,
- змішані пухлини.

При пухлинах, які продукують чоловічі статеві гормони в сечі багато 17-кетостероїдів, з'являються вуси та борода у жінок.

СТАТЕВІ ГОРМОНИ

- Яєчники синтезують жіночі статеві гормони – естрогени та гестагени. До естрогенів відносяться естрадіол і естрон. Найбільш активним є естрадіол. Естрогени утворюються шляхом ароматизації андрогенів і містять 18 атомів вуглецю.

Естрогени синтезуються в

- яєчниках,
- жовтому тілі,
- наднирниках,
- сім'яниках,
- плаценті.

- До гестагенів належить прогестерон, який утворюється в жовтому тілі яєчників. В період вагітності ендокринну функцію виконує також фетоплацентарний комплекс. Головним гормоном, який він синтезує, є хоріогонадотропін. Визначення його вмісту в сечі використовують для діагностики вагітності. У плаценті також утворюється лактогенний гормон.

Регуляція синтезу статевих гормонів

- Здійснюється з участю гонадотропних гормонів гіпофіза. Джерелом синтезу статевих гормонів є холестерол. Після взаємодії із специфічними рецепторами цитозоля утворюється гормон-рецепторний комплекс, який зв'язується з хроматином ядра і активує синтез білків-ферментів та викликає ряд біологічних ефектів.

ЕФЕКТИ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ

- Жіночі статеві гормони, рівень яких підвищується у період статевої зрілості, забезпечують репродуктивну функцію організму:
- овуляцію,
- запліднення,
- збереження вагітності
- стимулює розвиток тканини молочної залози
- розвиток вторинних статевих ознак
- формують жіночий фенотип
- активують біосинтез білка
- активують мінералізацію кісткової тканини
- активують еритропоез
- складна взаємодія між гормонами гіпоталамуса, гіпофіза (ФСГ та ЛГ) і яєчників визначає фази менструального циклу: зміну фолікулярної фази лютеїноюю. У

Чоловічі статеві гормони

- Чоловічі статеві гормони – андрогени синтезуються в сім'яниках. До них відносяться:
- Тестостерон,
- андростерон
- дегідроепіандростерон.
- Найбільш активним із них є тестостерон.

Андрогени

(тестостерон, андростерон, дегідроепіандростерон)

Синтезируються в

- сім'яниках,
- клітинах яєчників,
- клітинах Лейдига,
- наднирниках.

Синтез андрогенів контролюють гонадотропні гормони гіпофіза: ФСГ та ЛГ.

- **ЛГ та ФСГ:**
- **ЛГ** - рецептори на клітинах ЛЕЙДИГА (синтез тестостерона)
- **ФСГ** - рецептори на клітинах СЕРТОЛІ (синтез андрогензв'язуючого білка і транспорт тестостерону до місця сперматогенезу).

ЕФЕКТИ АНДРОГЕНІВ

Андрогени регулюють:

- статеве диференціювання,
- сперматогенез,
- розвиток вторинних статевих ознак
- статеву поведінку.
- анаболічна дія найбільш виражена у м'язовій і кістковій тканинах, від чого залежить чоловічий тип будови тіла.

ЕФЕКТИ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ

- активують ферменти циклу трикарбонових кислот,
- підсилюють процеси тканинного дихання
- утворення макроергів.
- Їх дія здійснюється через специфічні цитозольні рецептори в тканинах-мішенях. Гормон-рецепторний комплекс проникає в ядро і активує гени, які детермінують синтез РНК і білків, відповідальних за функції репродуктивних органів та організму як цілого.

- Основними продуктами розпаду андрогенів є 17-кетостероїди, вміст яких у добовій сечі відображає функцію чоловічих статевих залоз. Слід ураховувати, що в яєчниках утворюється незначна кількість андрогенів, а в сім'яниках – естрогенів.

- Недостатність статевих гормонів гальмує біосинтез органічної матриці кісток, зокрема щелепних, і сприяє розвитку пародонтопатії. Корекція функції статевих залоз використовується в клінічній стоматології для лікування пародонтита.

Катаболізм гормонів

17-кетостероїди – кінцеві метаболіти гормонів-
виводяться з сечею.

- у чоловіків 10-25 мг за добу.

у жінок 5-15 мг за добу.

Виділення збільшується при:

- пухлинах кори наднирників і сім'яників,
- адісоновій хворобі,
- мікседемі.

БІОСИНТЕЗ АНДРОГЕНІВ В СТАТЕВИХ ЗАЛОЗАХ



ПРОГЕСТЕРОНОВИЙ ШЛЯХ СИНТЕЗУ АНДРОГЕНІВ

ПРЕГНЕНОЛОН (C₂₁)

↓ (3β-стероїд-дегідрогеназа)

ПРОГЕСТЕРОН

↓ (17α-гідроксилаза)

17α-ГІДРОКСИПРОГЕСТЕРОН

↓ (C17-20–ліаза)

АНДРОСТЕНДІОН

↓ (17β-гідроксистероїд-ДГ)

ТЕСТОСТЕРОН

ДЕГІДРОЕПІАНДРОСТЕРОНОВИЙ ШЛЯХ СИНТЕЗУ АНДРОГЕНІВ

ПРЕГНЕНОЛОН (C_{21})

↓ (17α -гідроксилаза)

17α -ГІДРОКСИПРЕГНЕНОЛОН

↓ ($C17$ - 20 -ліаза)

ДИГІДРОЕПІАНДРОСТЕРОН

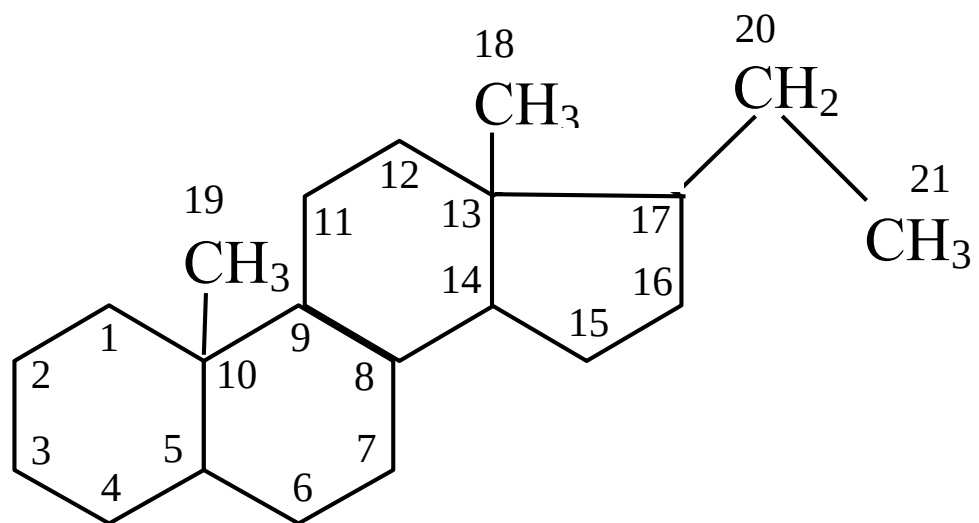
↓ (17β -гідроксистероїд-ДГ)

АНДРОСТЕНДІОЛ

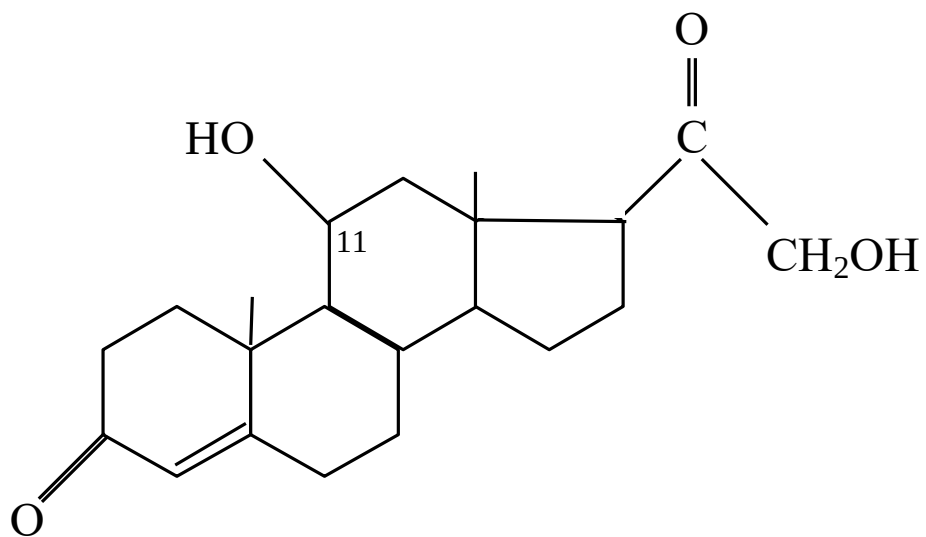
↓ (3β -гідроксистероїд-ДГ)

ТЕСТОСТЕРОН

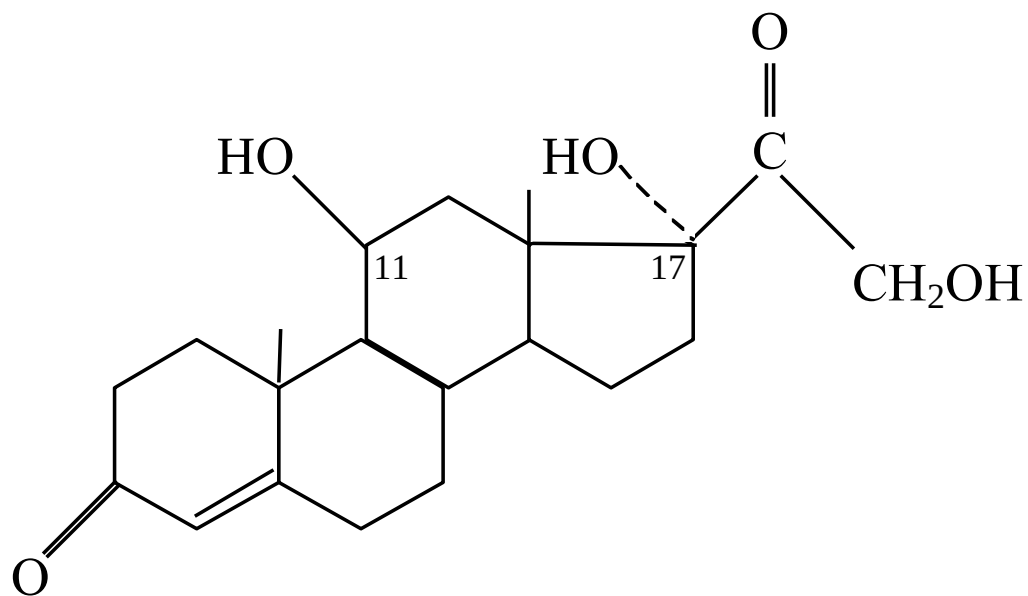
- Прегнан



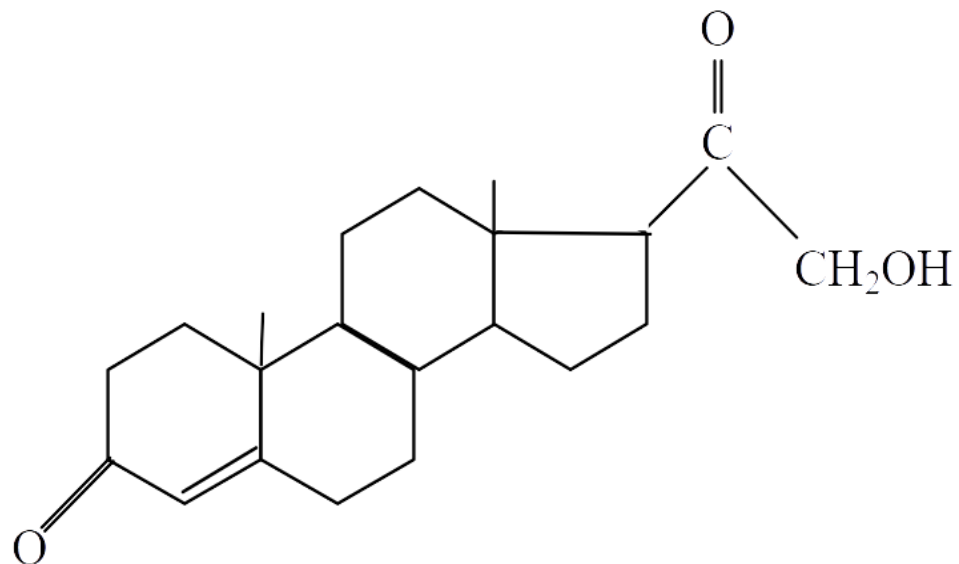
- Кортикостерон



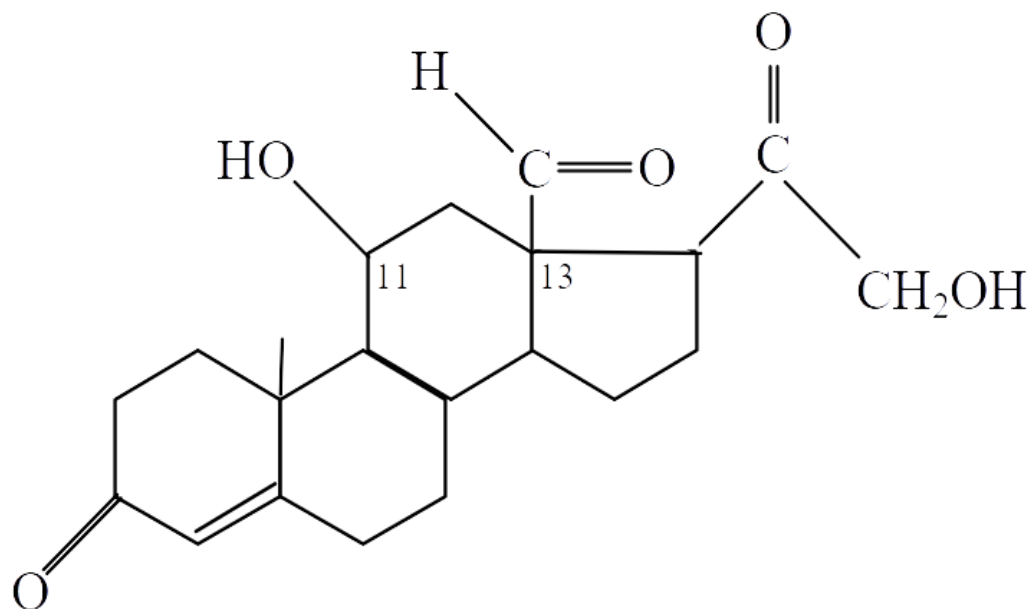
- Кортизол (гідрокортизон)



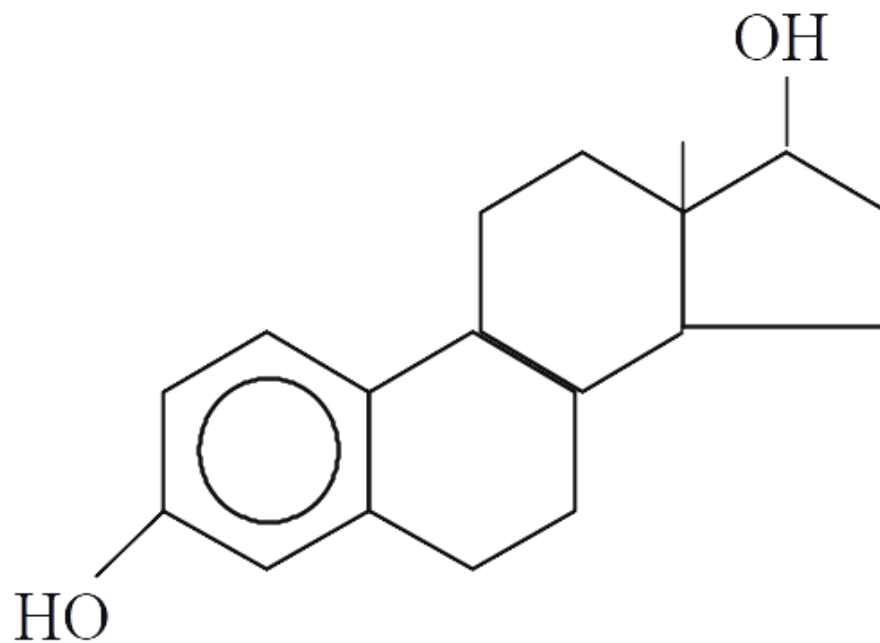
- Дезоксикортикостерон



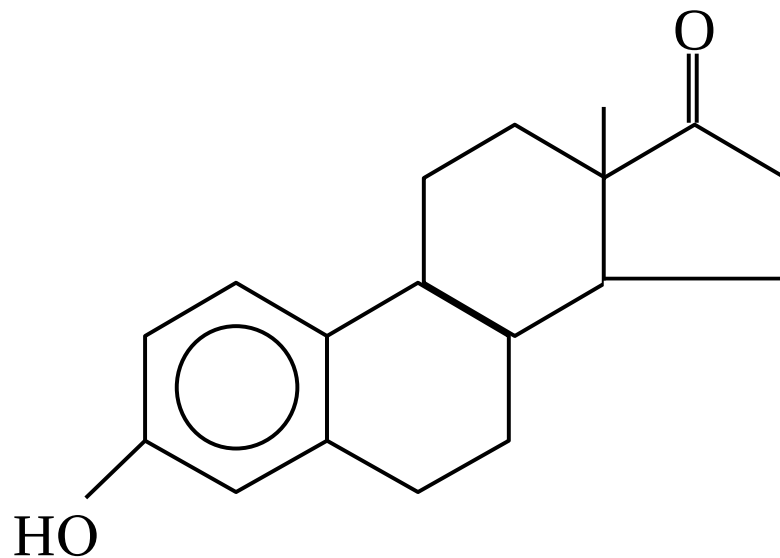
- Альдостерон



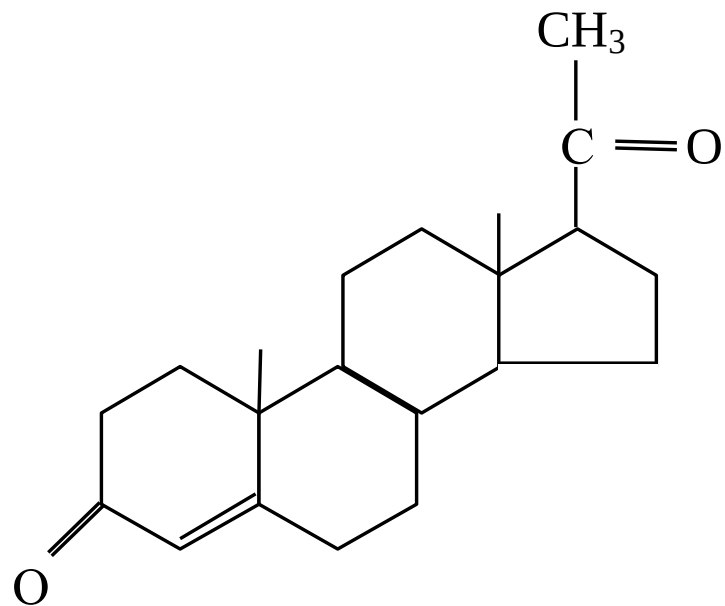
- Естрадіол



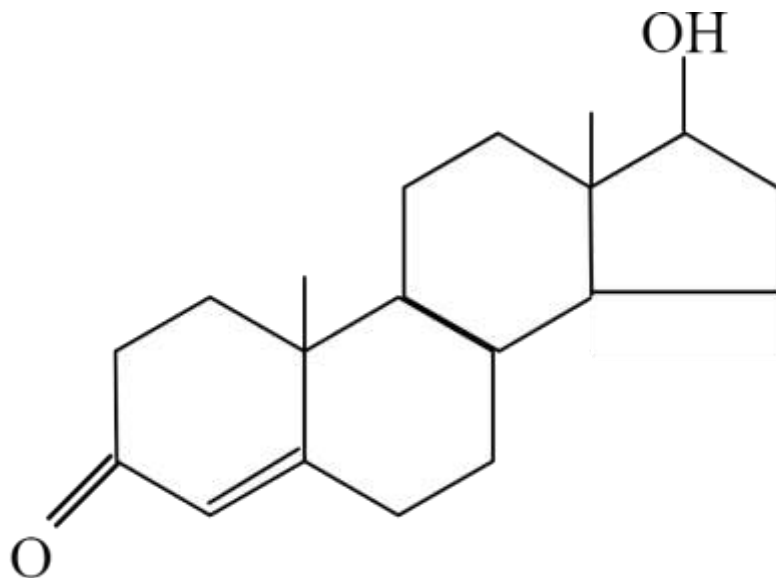
- Естрон



- Прогестерон



- Тестостерон



ЛІТЕРАТУРА

1. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2 Біологічна хімія / [Губський Ю.І., Ніженковська І.В., Корда М.М. та ін.]; за ред. Ю.І. Губського. – К.: ВСВ «Медицина», 2016. – 544 с.
2. Біохімія: підручник / за загальною редакцією професора А.Л. Загайка, проф. К.В. Александрової – Х.: Вид-во «Форт», 2014. – 728 с.
3. Губський Ю.І. Біологічна хімія / Губський Ю.І. - Київ-Тернопіль, Укрмедкнига, 2000. – 508 с.
4. Тарасенко Л.М. Функціональна біохімія : Підруч. для студ. / Л. М. Тарасенко, В. К. Григоренко, К. С. Непорада. - 2-е вид., доопрац. і доповн. - Вінниця : Нова Кн., 2007. - 379 с.
5. Гонський Я.І. Біохімія людини / Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.- 744 с.
- 6.. Функціональна біохімія :навчальний посібник для студю вищого фарм.навч.закл. IV рівня акредитації / А.Л. Загайко [та ін.] . – Харків.: НФаУ, 2010. – 219 с
- 7.Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве. – М.: МЕДпресс-информ», 2006. – 416 с.
- 8.Гинекология от десяти учителей: пер. с англ / Под ред С. Кэмпбелла, Э. Монга. – М.: МИА, 2003. – 17-е изд. – 328 с.
- 9.Довідник з питань репродуктивного здоров'я / Під ред. Н.Г. Гойди. – К.: Вид-во Раєвського, 2004. – 127 с.
- Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. – М.: МИА, 2007. – 247 с.