

О некоторых экстрагипофизарных механизмах регуляции адренокортикальной функции

К.П. Аракелян, Д. Н. Худавердян

*Кафедра нормальной физиологии ЕРГМУ им. М. Гераци
375025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, экстрагипофизарная регуляция стероидогенеза, хромофинная ткань, адаптация

Приспособление организма к экстремальным воздействиям обеспечивается сбалансированной деятельностью нейроэндокринной системы, где взаимодействию автономной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем (ГГНС) придается первостепенное значение. Классические представления о взаимодействии этих систем и их роли в реализации стресс-реакции и адаптации в последние годы переосмысливаются и дополняются новыми данными, свидетельствующими о наличии в каждом из этих звеньев регуляции собственных ауторегуляторных механизмов функционирования, интегрированных в целостную ответную реакцию. Исходя из этого, становится крайне актуальным анализ современного состояния вопроса центральных и периферических механизмов регуляции выходного звена этих влияний – стероидогенеза. Предпосылкой к подобной постановке вопроса явились накопившиеся к настоящему времени данные [16-18,34], а также результаты проведенных нами исследований о существенной роли парагипофизарных механизмов регуляции стероидогенеза в реализации стресс-реакции [5].

Еще в 70-х годах прошлого столетия была выдвинута гипотеза о возможности экстра- или парагипофизарной регуляции адренокортикальной функции как в норме, так и в условиях стресса [4]. Было установлено, что удаление гипофиза у экспериментальных животных приводит к развитию кортико-стероидной недостаточности, сопровождающейся выраженной атрофией надпочечников (масса надпочечников в ряде случаев составляла около 50% от нормы) и угнетением секреторно-синте-

тических процессов в корковом слое надпочечников, а также падением уровня глюкокортикоидов в крови от 3 до 5 раз. Однако интересным было то, что при действии на организм гипофизэктомированных животных разных экстремальных факторов концентрация глюкокортикоидов в крови возрастала также быстро, как и у животных контрольной группы: на 15-й минуте при болевом раздражении [4], на 30-й минуте при компрессии мягких тканей [7] и при жесткой иммобилизации крыс на спине [3]. Таким образом, авторами было установлено, что удаление гипофиза не исключает возможности активации коры надпочечников и ее быстрого включения в стрессорную реакцию. Результаты этих исследований явились основой для заключения о существовании экстрагипофизарных механизмов стероидогенеза и реализации стресс-реакции.

Накопившиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что в регуляции стероидогенеза помимо АКГГ принимают участие как нервные механизмы, так и целый ряд гуморальных факторов, более того в последние годы особая роль отводится внутринадпочечниковым регуляторным механизмам. В данном обзоре обобщены результаты исследований экстрагипофизарных механизмов регуляции стероидогенеза.

Особенности строения, развития, кровообращения и иннервации надпочечников. Как известно, надпочечники это парные железы, состоящие из стероид-продуцирующей адренокортикальной и катехоламин-продуцирующей хромофинной ткани. У млекопитающих кора надпочечников состоит из трех зон, отличающихся как

морфологически, так и продуцируемыми гормонами: клубочковая зона является источником минералокортикоидов, пучковая зона продуцирует преимущественно глюкокортикоиды – кортизол и кортикостерон, а сетчатая – андрогены (преимущественно дегидроэпиандростерон).

Закладка корковой зоны обнаруживается у зародыша человека уже на 5-й неделе внутриутробного развития. Кора надпочечников формируется из скопления целомического эпителия, расположенного по обе стороны корня брыжейки в краниальном конце почки. В дальнейшем эти эпителиальные утолщения, образованные крупными клетками с ацидофильной цитоплазмой, собираются в компактное интерреналовое тело. Оно и является зачатком первичной (фетальной) коры будущих надпочечников. Уже к 8-й неделе внутриутробного развития первичная кора имеет 2 хорошо выраженные зоны: фетальная и дефинитивная, которые отделены друг от друга тонкой промежуточной зоной [75]. После рождения кора надпочечников перестраивается. По мнению многих исследователей, столь быстрая перестройка коры с исчезновением фетальной зоны у новорожденного (т.е. после того как прерывается связь между плацентой и плодом) свидетельствует о ключевой роли в развитии надпочечников факторов, выделяемых самой плацентой. Более того, установлено, что стероид-продуцирующие системы матери, плаценты и плода настолько тесно взаимосвязаны и взаимозависимы, что часто объединяются в единый фетоплацентарный комплекс (feto-placental unite). Так, плацента млекопитающих способна трансформировать C19 стероиды в эстрогены, однако из-за отсутствия энзима P450c17 плацента не в состоянии синтезировать сами C19 стероиды из прегненолона [75]. Фетальная же кора надпочечников, напротив, может секретировать C19 стероиды, в частности стероид дегидроэпиандростерон, который и в дальнейшем, поступая в плаценту, преобразуется в эстрогены, поступающие в организм матери (известно, что основным эстрогеном, синтезируемым в плаценте человека, является эстриол). Синтезируемый в плаценте эстриол способен в свою очередь регулировать активность плацентарного фермента 11 β -HSD-2 (11бета-стероиддегидрогеназа тип 2), который является важным компонентом плацентарного барьера, препятствуя

поступлению глюкокортикоидов из организма матери в организм плода [53, 86]. Незначительные количества глюкокортикоидов, которые все же проходят через плацентарный барьер, могут ингибировать секрецию АКТГ, а соответственно и секрецию кортизола и дегидроэпиандростерона в организме плода [75]. Более того, к концу беременности в плаценте секретируется большое количество кортиколиберина, способного влиять на продукцию АКТГ в гипофизе плода и тем самым также косвенно влиять на развитие и функцию фетальной коры надпочечников. Установлено также, что фетальный кортизол способен активировать продукцию кортиколиберина в плаценте, который, как известно, может непосредственно стимулировать секрецию кортизола в дефинитивной зоне фетальной коры надпочечников [64].

К настоящему времени установлено, что в развитии коры надпочечников млекопитающих важную роль играет также целый ряд биологически активных факторов роста, таких как Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) [74], Epidermal Growth Factor (EGF) [24], Insuline Like Growth Factors (IGF-II и IGF-I) [8], Transforming Growth Factors (TGF β) [88], являющихся модуляторами и (или) посредниками физиологических эффектов АКТГ.

Мозговая ткань закладывается у зародыша человека на 6-7-й неделе внутриутробного периода. Из общего зачатка симпатических ганглиев, располагающегося в аортальной области зародыша, выселяются нейробласты (симпатобласты), которые внедряются в интерреналовое тело, где размножаются и дают начало мозговой части надпочечников. Помимо адреналина и норадреналина, везикулы хромафинных клеток содержат ряд трансммиттеров, нейропептидов и протеины, которые могут высвобождаться вместе с катехоламинами [102]. Следует отметить, что организация двух зон надпочечников неодинакова у разных видов животных. Так, у земноводных и птиц хромафинная ткань представлена только в виде островков, а у рептилий сконцентрирована в одном полюсе железы [27]. У млекопитающих граница между корой и мозговым веществом четко выражена [27, 79], что, однако, абсолютно не исключает наличия тесных контактов между стероид-продуцирующими адренокортикоцитами и хромафинными клетками медуллы.

Надпочечники имеют достаточно хорошо

выраженную сосудистую систему и относятся к интенсивно кровоснабжаемым органам. Например, надпочечники крыс составляют лишь 0,02% массы тела, однако получают более 0,14% сердечного выброса [83]. Установлено, что мозговой слой и кора имеют общее кровоснабжение. Артерии, входящие в надпочечник, разветвляются на артериолы, образующие густую субкапсулярную сеть, от которой отходят капилляры, снабжающие кровью кору. Их эпителий фенестрирован, что облегчает поступление стероидных гормонов в кровь и различных продуктов эндо- и экзогенной природы в различные зоны надпочечных желез. Из сетчатой зоны капилляры вступают в мозговую часть, где принимают вид синусоидов и сливаются в венулы, которые переходят в венозные сплетения мозгового вещества. Наряду с ними в мозговую часть входят также артерии, берущие начало от субкапсулярной сети. Таким образом, кровь из коркового слоя прежде чем попасть в системный кровоток проходит через мозговой слой надпочечников, в результате чего хромафинные клетки оказываются под влиянием высокой концентрации кортикостероидов [5]. При понижении содержания глюкокортикоидов (например, у гипопитуитарных крыс) резко падает активность фермента фенилэтанолламин-N-метилтрансферазы, что сопровождается выраженным нарушением биосинтеза адреналина (при этом нарушается, в частности, метилирование норадреналина), более того, было показано, что введение глюкокортикоидов гипопитуитарным животным восстанавливает активность фенилэтанолламин-N-метилтрансферазы до нормы [5].

Регуляция кровотока в надпочечниках осуществляется различными нервными и гуморальными механизмами, которые в большинстве случаев очень тесно взаимосвязаны. Установлено, что раздражение чревного нерва может привести к увеличению кровотока в надпочечниках. Как считают многие авторы, эффект *n. splanchnicus* на кровоток в надпочечниках опосредован локальным высвобождением ряда нейропептидов. Так, VIP, мет-энкефалин приводят к вазодилатации, в то время как нейропептид Y (NPY) вызывает вазоконстрикцию [50]. Известно, что АКТГ также может влиять на гемодинамику надпочечников, резко повышая ее, и этот эффект в основном проявляется перераспределением крови: вазо-

констрикция в мозговом веществе сопровождается расширением кортикальных синусоидов [48]. Однако существуют и другие объяснения механизмов такого влияния АКТГ. Столь выраженный вазодилататорный эффект в коре объясняется дегрануляцией тучных клеток, сосредоточенных в субкапсулярном пространстве. Под действием АКТГ происходит дегрануляция этих клеток и высвобождение таких вазоактивных субстанций, как гистамин, серотонин. При ингибировании процессов дегрануляции тучных клеток вазомоторные эффекты АКТГ почти полностью исчезают, что еще раз подтверждает роль этих клеток в вазомоторных эффектах АКТГ [51,52]. При субмаксимальных концентрациях АКТГ в среде установлена непосредственная зависимость между скоростью кровотока и интенсивностью секреции стероидов [58]. Более того, такая зависимость обнаружена даже в условиях отсутствия АКТГ в перфузируемой среде [87].

Известно, что секретируемые эндотелием сосудов факторы (NO, адреномедуллин, эндотелин и др.) также участвуют в локальной регуляции кровотока. Так, установлено, что подавление синтеза NO приводит к уменьшению кровотока и в коре и мозговом веществе, с другой стороны, перфузия надпочечников средой с дефицитом L-аргинина оказывает вазоконстрикторный эффект. Важно также отметить, что вазорегуляторные эффекты АКТГ не опосредованы действием NO [21].

Еще один известный фактор, продуцируемый эндотелием, адреномедуллин, способен стимулировать кровоток в надпочечниках [73].

Согласно классическим представлениям, надпочечники получают эфферентные нервные импульсы главным образом по чревным и блуждающим нервам [2]. В кору входят безмиелиновые постганглионарные симпатические волокна, а в мозговую часть — преганглионарные (миелиновые) симпатические волокна. Согласно современным представлениям, существуют 2 источника эфферентной иннервации коры надпочечников. В качестве первого источника рассматривается мозговое вещество надпочечников, т.е. кора является мишенью для постганглионарных адреномедулярных нервных волокон. Таким образом, в функции постганглионарных нервных клеток, из которых сформировано мозговое вещество, входит

также непосредственная иннервация адренокортикальных клеток [49]. Второй источник нервных волокон, иннервирующих надпочечники, менее изучен. Однако установлено, что тела нервных клеток, от которых берут начало волокна второго типа, находятся за пределами надпочечников и их отростки входят в кору в составе адринальных нервов вместе с кровеносными сосудами. Такие нервные волокна, непосредственно контактирующие с адренокортикоцитами, были впервые описаны в надпочечниках крыс и свиней в 70-х годах прошлого столетия [91], в дальнейшем — и в надпочечниках человека [29].

Установлено, что адринальные нервы играют исключительно важную роль и в процессах развития гипертрофии надпочечников при повреждении контралатеральной надпочечной железы [25], а также в регуляции циркадного ритма секреции глюкокортикоидов [28].

Механизмы влияния чревного нерва на функцию адренокортикоцитов недостаточно изучены. Согласно литературным данным, перерезка чревного нерва приводит к подавлению [30], а его стимуляция — к повышению реакции надпочечников на АКТГ [31]. Более того, на изолированных надпочечниках свиней было показано повышение интенсивности секреции альдостерона, кортизола [17] и андростендиона [34] при раздражении *p. splanchnicus*.

Как было указано выше, один из источников иннервации коры — это так называемые интраадринальные нервы. Впервые в надпочечниках Hökfelt et al. [54] описали интраадринальную (“внутреннюю”) VIP-эргическую нейрональную систему с нервными клетками, расположенными в мозговом веществе, и волокнами, расположенными в гломерулярной зоне. В последующем исследователями были обнаружены и другие интраадринальные “внутренние” пептидэргические волокна, выделяющие на своих окончаниях такие медиаторы, как субстанция Р, NPY [66]. Причем термин “внутренняя” пептидэргическая нейрональная система применяется авторами лишь в том случае, когда полностью доказывается локализация тел нейронов в мозговом веществе и их отростков в коре. К сожалению, не во всех работах, посвященных изучению иннервации надпочечников, четко указывается, является ли то или иное пептидэргическое волокно, иннервирующее кору, “внутренним”.

Взаимодействия между хромафинной тканью и адренокортикоцитами. В последние годы особо изучаются паракринные взаимодействия между корой и хромафинной тканью и их роль в регуляции стероидогенеза. Важная роль паракринного влияния хромафинной ткани на стероидогенез была показана в системе кокультуры бычьих адренокортикоцитов с хромафинной тканью. Секретируемые хромафинными клетками факторы оказывали стимулирующее влияние на стероидогенез как при непосредственном контакте хромафинной ткани с адренокортикоцитами, так и при изолировании двух типов клеток специальной полупроницаемой мембраной [47]. Оказалось, что в надпочечниках существуют многочисленные контакты между адренокортикоцитами и хромафинными клетками, создающие хорошую возможность для постоянных паракринных взаимодействий *in vivo*. Впервые в работе Fortak et al. было установлено, что во всех слоях коры надпочечников присутствуют хромафинные клетки [39]. Более того, очаги хромафинных клеток могут обнаруживаться также в субкапсулярном пространстве надпочечников [19]. Контакты между двумя типами клеток обеспечиваются также благодаря отросткам хромафинных клеток, находящихся в мозговом веществе [41]. Интересно отметить, что некоторыми исследователями обнаружены также кортикальные клетки, локализованные в толще хромафинной ткани [19].

Исходя из вышеизложенного, возникает вопрос: какие активные факторы, выделяемые хромафинными клетками, могут участвовать в паракринной регуляции. Оказывается, наряду с катехоламинами, мозговым веществом надпочечников секретируются многочисленные нейротрансмиттеры и нейропептиды, регулирующие стероидогенез. Ниже будет представлена роль катехоламинов и некоторых других факторов в интраадринальной регуляции стероидогенеза.

Роль адреналина и норадреналина в регуляции стероидогенеза. Как показали проведенные в нашей лаборатории исследования, уже через 5 минут после внутривенного введения подопытным животным (крысам) минимальных доз адреналина, вызывающих видимую активацию дыхания и сердечной деятельности, в крови развиваются видимые достоверные сдвиги в содержании кортизола [1]. Показано, что адреналин оказывает

быстрое стимулирующее влияние на секрецию глюкокортикоидов и в первичной культуре бычьих адренокортикоцитов, причем авторами указана даже та концентрация адреналина (10^{-6} М), при использовании которой достигается максимальный эффект [47].

Кроме острого (быстрого) эффекта в литературе описан и длительный стимулирующий эффект катехоламинов на стероидогенез изолированных адренокортикальных клеток, причем исследователями доказано их стимулирующее влияние непосредственно на активность целого ряда ферментов, ответственных за стероидогенез [35]. Показано также, что при перфузии изолированных надпочечников свиней средами, содержащими адреналин и норадреналин также в концентрации 10^{-6} М, наблюдается достоверное повышение секреции кортизола, альдостерона [34] и андростендиона [17].

Роль внутринадпочечниковых нейропептидов в регуляции стероидогенеза. В настоящее время известно, что кроме катехоламинов хромафинные клетки способны синтезировать целый ряд нейропептидов, которые могут запасаться в везикулах вместе с катехоламинами (натрийуретический пептид, соматостатин, динарфин, субстанция Р и др.). Первыми нейропептидами, обнаруженными в мозговом веществе надпочечников, были энкефалины [85]. Показано, что многие из нейропептидов, обнаруженных в адреномедуллярных клетках, обладают способностью влиять на продукцию стероидов, оказывая как стимулирующее, так и ингибирующее влияние. Так, VIP [20], вазопрессин [81] и субстанция Р [94] обладают способностью стимулировать секрецию как глюко-, так и минералокортикоидов. И наоборот, влияние соматостатина [82] и натрийуретического пептида [77] на стероидогенез проявляется в основном ингибирующим влиянием на продукцию минералокортикоидов. Причем показано, что хромафинная ткань может продуцировать даже два типа натрийуретических пептидов: атриальный натрийуретический пептид (Atrial Natriuretic Peptide – ANP) и мозговой натрийуретический пептид (Brain Natriuretic Peptide – BNP), известный также под названием фактор, ингибирующий секрецию альдостерона (Aldosterone Secretion Inhibitory Factor – ASIF) [77]. Считается, что паракринное влияние на клубочковую зону обеспечивается хро-

мафинными клетками, расположенными непосредственно в субкапсулярном слое коры рядом с клубочковой зоной.

Можно предположить, что в мозговом веществе содержатся различные субпопуляции хромафинных клеток, которые синтезируют различные пептиды, высвобождение которых регулируется нейротрансмиттерами, выделяемыми в окончаниях п. splanchnicus. Интересно, что ряд цитокинов ($IL-1-\alpha$, $TNF-\alpha$), секретируемых адренокортикоцитами, могут влиять на биосинтез мет-энкефалина, VIP, нейротензина, субстанции Р в хромафинных клетках [37].

Внутринадпочечниковая система кортиколиберин – АКТГ. Как известно, ГГНС играет важную роль в регуляции стероидогенеза. В литературе имеются работы, указывающие на возможность непосредственного влияния кортиколиберина на стероидогенез, иначе говоря, кортиколиберин обладает эффектами, которые не опосредованы высвобождением гипоталамического АКТГ. Так, было показано, что у гипоталамизированных крыс кортиколиберин оказывает трофическое влияние на кору надпочечников [16]. Более того, нейтрализация кортиколиберина с помощью антител может вызывать резкое понижение концентрации кортикостерона, при этом уменьшение концентрации АКТГ менее выражено [95,96]. Механизмы влияния кортиколиберина на кору надпочечников остаются окончательно невыясненными. Показано, что кортиколиберин не может оказывать прямого влияния на стероидогенез в первичной культуре адренокортикоцитов [96], хотя в литературе имеются данные о наличии кортиколибериновых рецепторов в коре надпочечников [100]. Кроме того, кортиколиберин способен улучшать кровоток в коре надпочечников только при сочетанном действии вместе с АКТГ. На другой модели было показано, что кортиколиберин способен стимулировать секрецию глюкокортикоидов в адренокортикоцитах только в кокультуре с хромафинной тканью [9]. Ранее некоторые исследователи не исключали возможности внутринадпочечникового синтеза АКТГ. И действительно, в последние годы была доказана возможность синтеза АКТГ в надпочечниках человека [89]. Более того, в мозговом веществе надпочечников человека [89] и крыс [71] обнаружен фактор, обладающий кортиколиберинподобной иммунореактивностью.

Доказано, что этот адrenalный пептид идентичен гипоталамическому, и его продукция усиливается в ответ на различные физиологические стимулы, такие как стимуляция *p.splanchnicus* [30], введение никотина [97], $\text{IL-1 } \beta$ [72,97]. Интересно, что работа внутринадпочечниковой системы кортиколиберин-АКТГ также регулируется по принципу обратной связи. Так, введение в организм кортизола ведет к резкому подавлению секреции интраадrenalного АКТГ и кортиколиберина [12]. И наоборот, внутринадпочечниковая секреция АКТГ и кортиколиберина резко активируется у гипопизектомизированных крыс [71].

Эндотелий и стероидогенез. Известно, что различные факторы, выделяемые эндотелием сосудов, обладают достаточно широким спектром биологического действия. С одной стороны, они участвуют в регуляции местного кровотока, с другой – выступают в качестве гуморальных регуляторов различных функций организма. Согласно литературным данным, некоторые факторы, продуцируемые эндотелием, могут непосредственно влиять и на адrenalную функцию. Так, эндотелин-1 стимулирует секрецию альдостерона [42]. Показано, что в гломерулярной зоне коры надпочечников человека присутствуют оба субтипа эндотелиальных рецепторов (ET_A и ET_B), в то время как в других зонах обнаружен только один из них – ET_B [26]. Эндотелин-1 способен также стимулировать секрецию глюкокортикоидов [14], и такой эффект, по мнению авторов, обусловлен его действием на ET_B рецепторы. Интересно, что секреция эндотелина-1 резко увеличивается при стрессорных реакциях организма, причем помимо влияния на стероидогенез, он резко улучшает кровоток в надпочечниках.

В надпочечниках обнаружены также специфические рецепторы для адреномедулина [62], более того показано, что адреномедулин может быть синтезирован также со стороны хромафинных клеток и даже в гломерулярной зоне [63]. Данные литературы относительно эффектов адреномедулина противоречивы. В зависимости от условий адреномедулин может как стимулировать, так и тормозить секрецию альдостерона [62,73].

Роль жировой ткани в регуляции стероидогенеза. Согласно традиционным представлениям, основной функцией адипоцитов в организме

является накопление резервного жира, принимающего участие в трофике, энергообразовании и метаболизме воды и пр. В последние годы жировая ткань стала рассматриваться как важный эндокринный орган, принимающий участие в регуляции метаболизма и поддержании гомеостаза. Первым среди факторов, секретируемых адипоцитами, был описан лептин [104]. Как известно, ему отводится важная роль в регуляции аппетита, кроме того, он имеет широкий спектр периферических эффектов в печени, мышцах, в эндотелиальных клетках [84]. Согласно современным представлениям, адипоциты способны продуцировать большое количество других факторов белковой или пептидной природы, таких как ангиотензиноген, ангиотензин II, IL-6 , $\text{TNF-}\alpha$ и другие [36].

Согласно клиническим данным, ожирение часто сопровождается гиперальдостеронизмом [46], более того, по мнению некоторых исследователей, в организме имеется непосредственная зависимость между уровнем альдостерона и массой жировой ткани [46], резко возрастает частота различных эндокринных патологий и, в частности, нарушений со стороны ГНЧ, а у подростков с ожирением чаще наблюдается высокая концентрация адrenalных андрогенов и, как результат этого, часто развивается преждевременное половое созревание [36]. Механизмы непосредственного взаимодействия жировой ткани с адренокортицидами были выяснены в последние годы немецкими исследователями [33,36,67]. Было обнаружено, что некий активный фактор, выделяемый человеческими адипоцитами, вызывает активацию стероидогенеза в адренокортикальной клеточной линии NCI-H295R. Стимуляция этих клеток кондиционированной средой адипоцитов проявляется выраженным усилением секреции альдостерона, кортизола и даже дегидроэпандростерона, хотя эффект более выражен в отношении минералокортикоидов. Установлено также, что фактор, секретируемый в адипоцитах, вызывает экспрессию StAR-протеина (Steroidogenic acute regulatory protein) в адренокортикальной клеточной линии NCI-H295R, этот протеин, как известно, является важным внутриклеточным регулятором синтеза кортизола и альдостерона [84]. Структура обнаруженного активного фактора пока не установлена. Авторы полагают, что фактор достигает коры надпочечников в составе крови, однако, не исклю-

и паракринное влияние адипоцитов, которые, как известно, также представлены в коре надпочечников. И действительно, в литературе имеются данные о возможности развития синдрома Кушинга у больного с интраадrenalной миелипомой [67]. Как полагают авторы, активация продукции кортикостероидов у таких больных является результатом именно межклеточных, паракринных взаимодействий между адипоцитами и адренокортикальными клетками.

Кальцийрегулирующие гормоны и стероидогенез. Согласно современным представлениям, кальцийрегулирующие гормоны принимают активное участие в регуляции стероидогенеза. Причем, с одной стороны, регуляторное влияние опосредовано колебанием уровня экстраклеточного кальция, а с другой – непосредственной рецепцией этих гормонов адренокортикоцитами. Установлено, что адренокортикоциты могут выступать в качестве мишеней для действия кальцийрегулирующих гормонов. Так, установлено, что и паратгормон (PTH) и родственный ему пептид (PTH-related peptide - PTHrP), который, как известно, также синтезируется в организме и обладает гиперкальциемическим эффектом, способны вызывать активацию базальной секреции кортикостероидов, более того в надпочечниках обнаружены и рецепторы к обоим пептидам [22,70,90,92,93]. По мнению авторов, именно этим можно объяснить умеренную гипертензию, наблюдаемую у лиц с первичным гиперпаратиреозом [70]. Кроме того, уровень PTH и PTHrP значительно повышен при адринальных карциномах, сопровождающихся синдромом Кушинга и псевдогиперпаратиреозом [68]. Другой кальцийрегулирующий пептид – calcitonin gene-related peptide – также играет важную роль в регуляции деятельности ГНЧС как в покое, так и в условиях стресс-реакции [38,55,90].

Иммунная система и стероидогенез. В последние годы достаточно интенсивно изучаются взаимодействия (многими авторами используется термин “crosstalk”) между иммунной системой и ГНЧС. Медиаторы иммунной системы (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α) могут непосредственно влиять на адринальный стероидогенез. Например, IL-1, IL-2 и IL-6 способны стимулировать стероидогенез в коре надпочечников [78,100], и наоборот, TNF- α и Interferon- γ способны подавлять рост коры

надпочечников [56]. Учитывая то обстоятельство, что цитокины обладают в основном лишь местными эффектами и их концентрация в крови достаточно низка, чтобы оказывать дистантное действие на физиологические функции, регуляция деятельности того или иного органа осуществляется в основном за счет местной, локальной продукции цитокинов. В надпочечной железе можно выделить два основных источника продукции цитокинов: клетки иммунной системы и клетки надпочечников.

Кора надпочечников обильно инфильтрирована макрофагами, которые обладают способностью продуцировать различные цитокины: IL-1 [43], IL-6 [44], TNF- α [45]. Известно также, что моноциты могут продуцировать так называемый “поп-АСТН”-фактор, который стимулирует продукцию кортизола в коре надпочечников [99]. В свою очередь, продукция цитокинов, как известно, тесно связана с симпатoadrenalовой системой. Эта связь обеспечивается большим количеством β -адренорецепторов на поверхности макрофагов [69], с другой стороны, глюкокортикоиды являются сильным ингибитором секреции цитокинов [40,59].

Клетки надпочечников также обладают способностью продуцировать ряд интерлейкинов. Присутствие IL-1-подобного фактора было обнаружено в хромафинных клетках мышей и крыс [13]. У человека IL-1 обнаруживается в основном в клетках сетчатой зоны коры [43]. Что касается IL-6 и TNF- α , в надпочечниках крыс эти цитокины были обнаружены в гломерулярной зоне коры, а также в очень незначительных количествах в ретикулярной и пучковой зонах. Более того, установлено, что их секреция подчинена регуляторному влиянию таких факторов, как ангиотензин II [60], АКТГ [61]. В надпочечниках человека доказана возможность продукции этих цитокинов, в основном в сетчатой зоне, а также в стероидпродуцирующих клетках, локализованных в толще хромафинной ткани [44].

Многие исследователи полагают, что в качестве посредников действия интерлейкинов могут выступать простагландины. Так, стимулирующий эффект IL-1 полностью исчезает при применении блокаторов циклооксигеназы [103]. В качестве посредника действия IL-1 может выступать и внутринадпочечниковая система кортиколиберин – АКТГ, при блокаде которой также исчезают

эффекты IL-1 [10]. Хотя на сегодняшний день рецепторы IL-1 в хромафинной ткани не обнаружены, некоторые исследователи полагают, что их эффект может быть опосредован и катехоламинами [78].

Интересно, что в надпочечниках человека IL-6 обнаруживается преимущественно в сетчатой зоне коры, а в первичной культуре человеческих адренокортикоцитов IL-6 стимулирует преимущественно секрецию адренальных андрогенов [80]. TNF- α также совместно с IL-1 и IL-2 может оказывать модулирующее влияние на ГГНС, а в надпочечниках TNF- α способен ингибировать индуцированную ангиотензином-II и АКГГ секрецию альдостерона [76]. TNF- α влияет также на экспрессию энзима P450 в эмбриональной коре надпочечников, изменяя интенсивность синтеза андрогенов [57].

Таким образом, имея разное онтогенетическое происхождение, кора и хромафинная ткань надпочечников объединены в одну железу, причем это не простое механическое объединение. Благодаря многочисленным непосредственным контактам между двумя типами клеток, а также особенностям иннервации и кровообращения, адренокортикоциты и хромафинные клетки функционально взаимосвязаны на всех этапах онтогенеза. В надпочечниках функционирует целый ряд взаимозависимых нейрогуморальных систем регуляции стероидогенеза:

а) адренокортикоциты и макрофаги секретируют цитокины, модулирующие продукцию хромафинными клетками катехоламинов и ряда регуляторных пептидов, которые, в свою очередь, участвуют в регуляции стероидогенеза в надпочечниках;

б) важным компонентом регуляции стероидогенеза является локальная система продукции кортиколиберина и АКГГ, которая образована, с одной стороны, мозговым веществом (хромафинные или другие клетки) и (или) интраадrenalными нервами, как источниками секреции кортиколиберина, а с другой – хромафинными клетками, как мишенями для действия внутринадпочечникового кортиколиберина и источниками продукции внутринадпочечникового АКГГ. Интраадrenalная система кортиколиберин – АКГГ может включиться не только в трансагипофизарные, но и парагипофизарные механизмы реализации компенсаторно-приспособительных реакций;

в) роль нейротрансмиттеров, обнаруженных в окончаниях нервных волокон, не ограничивается лишь вазомоторными эффектами (как полагалось ранее). Выделяемые нейротрансмиттеры могут, с одной стороны, непосредственно влиять на процесс роста и стероидогенеза, а с другой – модулировать эффекты разнообразных гуморальных регуляторных факторов на кору;

г) процесс стероидогенеза находится под постоянным регуляторным влиянием „кортико-стероид-релизинг“-факторов, секретируемых адипоцитами, а также ряда локальных факторов, выделяемых эндотелием.

Резюмируя вышеизложенные данные, можно заключить, что участие надпочечников в компенсаторно-приспособительных реакциях организма регулируется функциональной системой реализации, объединяющей в единое целое трансагипофизарные, экстрагипофизарные и местные ауторегуляторные механизмы стероидогенеза.

Поступила 23.02.07

Մակերիկամների կեղևի ֆունկցիայի կարգավորման մի շարք արտահիպոֆիզային մեխանիզմների մասին

Կ.Պ. Առաքելյան, Դ.Ն. Խոնդավերդյան

Հոդվածում ամփոփված են մակերիկամների ֆունկցիայի տրանս- և արտահիպոֆիզային կարգավորման մասին վերջին տասնամյակների ընթացքում հրապարակված մի շարք աշխատանքներ: Ինչպես հանգստի պայմաններում, այնպես էլ սթրեսային իրավիճակներում մակերիկամային ստերոիդոգենեզը կարգա-

վորվում է հիպոթալամու-հիպոֆիզ-մակերիկամային համակարգի տարրեր մակարդակներում նյարդային, իմունային և էնդոկրին համակարգերի մշտական փոխներգործության շնորհիվ: Ավելին, հայտնաբերված է նաև, որ մակերիկամներում գործում են մի շարք կարևորագույն լոկալ կարգավորիչ համակարգեր: Այսպես ցված

է, որ մակերիկամների կեղևի և միջուկային շերտի բջիջները կարող են ունենալ բազմաթիվ ուղղակի կոնտակտներ և հենց այդ սերտ շփումներն են հիմք հանդիսանում մակերիկամներում տեղակայված երկու էնդոկրին համակարգերի մշտական փոխազդեցության համար: Մակերիկամների միջուկային շերտի բջիջները, ինչպես նաև գեղձը նյարդավորող նյարդաթելերը ձերքազատում են մի շարք նյարդապեսայտիդներ (վազոպրեսին, ատրիոպեսայտիդ, ադրենոմեդուլին, էնկեֆալին, VIP), միջնորդանյութեր (կատեխոլամիններ, ագետիլատին, սերոտոնին)

ու ցիտոկիններ (IL-1, IL-6, TNF- α) և ակնհայտ է, որ քվարկված միացությունների առկայությունը մակերիկամներում ունի կարևորագույն կարգավորիչ նշանակություն:

Այսպիսով, մակերիկամների կեղևի և միջուկային շերտի, իմուն համակարգի, ճարպային հյուսվածքի մշտական փոխներգործությունները, գեղձի անոթավորման և նյարդավորման առանձնահատկությունները հանդիսանում են մակերիկամային ստերոիդոգենեզի արտահիպոֆիզային կարգավորման կարևորագույն գործոններ:

About some extrahypophyseal regulatory mechanisms of adrenocortical function

K.P. Arakelyan, D.N. Khudaverdyan

Over the past decades, considerable evidence has accumulated to challenge the accepted review of the trans- and extrahypophyseal regulation of adrenocortical function. The strong interdependence between the nervous, immune and endocrine systems on various levels of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis has been shown to play an important role by the regulation of the adrenal steroidogenesis in normal conditions and during stress reaction. Moreover, it has been shown that the regulatory mechanisms could be located within the adrenal gland itself, and that numerous components of the gland contribute to these functions. Cortical and chromaffin cells contact each other directly without separation by connective tissue or interstitium. This close anatomical colocalization is the

basis for possible interactions of the two endocrine systems united in the adrenal gland. Adrenomedullary chromaffin cells and adrenal nerves release a wide variety of neuropeptides (vasopressin, atrial natriuretic peptide, adrenomedullin, enkephalin, VIP), neurotransmitters (catecholamines, acetylcholine, serotonin), and cytokines (IL-1, IL-6, TNF α) and it is evident that the colocalization of these different systems has a profound functional significance.

Summarizing, the extrahypophyseal control of adrenocortical steroidogenesis involves cortico-medullary interactions, the gland's vascular supply, its neural input, the immune system, adipocytes, numerous growth factors and the intraglandular CRH-ACTH systems.

Литература

1. Аракелян К.П. Роль системы паратгормон-тиреокальцитонин-кальций и некоторых гуморальных факторов в развитии ранних приспособительных реакций организма. Дис... канд. мед. наук. Ереван, 2002, с. 85-90.
2. Афанасьева Ю. М., Юрина Н. А. Гистология. М., 1989.
3. Богданова Т. И., Тищенко А.В. Изменение содержания кортикостероидов крови при стрессе после гипофизэктомии и введения кортикотропина. Эндокринология. МЗ УССР. 1987, 17, с. 93-99.
4. Кондрух Т. В. Еремина С. А., Бойченко А. Е., Рогачева Е.А., Изумова Г.А. Особенности реакции коры надпочечников на стресс у интактных и гипопитуитарных собак. Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1979, 6, с. 17-19.
5. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М., 1989.
6. Худавердян Д. Н., Аракелян К. П. О включении кальцийрегулирующих гормонов, кортизола и электролитов крови в ранние приспособительные реакции организма. Российский физиол. журнал им. Сеченова, 2002, т. 88, 3, с. 381-386.
7. Юркевич Ю. В. Влияние гипофиза на изменение уровня суммарных, белково-связанных и свободных 11-оксикортикостероидов в динамике компрессионного синдрома. Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1980, 3, с. 55-57.
8. Alleman D., Penhoat A., Lebrethon M.C., Ardevol R., Baehr V., Oelkers W., Saez J.M. Insuline-like growth factors en-

- hance steroidogenic enzyme and corticotrophin receptor messenger ribonucleic acid levels and corticotropin responsiveness in cultured human adrenocortical cells, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81: 3892-3897.
9. Andreis P.G., Neri G., Mazzocchi G., Musajo F.G., Nussdorfer G.G. Direct secretagogue effect of corticotrophin-releasing factor on the rat adrenal cortex: the involvement of the zona medullaris, *Endocrinology*, 1992, 131:69-72.
 10. Andreis P.G., Neri G., Mazzocchi G., Musajo F.G., Kasprzak A., Nussdorfer G.G. Interleukin-1 α enhances corticosterone secretion by acting directly on the rat adrenal gland, *Endocrinology*, 1991, 129:53-57.
 11. Axelrod J., Reisine T.D. Stress hormones: their interaction and regulation, *Science*, 1984, 224:452-459.
 12. Bagdy G., Calogero A.E., Szemeredi K., Chrousos G.P., Gold P.W. Effects of cortisol treatment on brain and adrenal corticotropine-releasing hormone (CRH) content and other parameters regulated by CRH, *Regul. Pept.*, 1990, 31:83-92.
 13. Bartfai T., Andersson C., Bristluf J., Schultzberg M., Svenson S. Interleukin-1 in the noradrenergic chromaffin cells in the rat adrenal medulla, *Ann. NY Acad. Sci.*, 1990, 594:207-213.
 14. Belloni A.S., Rossi G.P., Zanin L., Prayer-Galetti T., Pessina A.C., Nussdorfer G.G. In vitro autoradiographic demonstration of endothelin-1 binding sites in the human adrenal cortex, *Biomed. Res.*, 1994, 15:95-99.
 15. Besedovsky H.O., Sorkin E. Network of immune-neuroendocrine interactions, *Clin. Exp. Immunol.*, 1977, 27: 1-12.
 16. Bornstein S.R., Ehrhart-Bornstein M., Scherbaum W.A., Pfeiffer E.F. Adrenocortical atrophy of hypophysectomized rats can be reduced by corticotropin releasing hormone (CRH), *Cell Tissue Res.*, 1990, 260:161-166.
 17. Bornstein S.R., Ehrhart-Bornstein M., Scherbaum W.A., Pfeiffer E.F., Holst J.J. Effects of splanchnic nerve stimulation on the adrenal cortex may be mediated by chromaffin cells in a paracrine manner, *Endocrinology*, 1990, 127: 900-906.
 18. Bornstein S.R., Ehrhart-Bornstein M., Usadel H., et al. Morphological evidence for a close interaction of chromaffin cells with cortical cells within the adrenal gland, *Cell Tissue Res.*, 1991, 265:1-9.
 19. Bornstein S.R., Gonzalez-Hernandez J.A., Ehrhart-Bornstein M., Adler G., Scherbaum W.A. Intimate contact of chromaffin and cortical cells within the human adrenal gland forms the cellular basis for important intraadrenal interactions, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 78:225-232.
 20. Bornstein S.R., Haidan A., Ehrhart-Bornstein M. Cellular communication in the neuro-adrenocortical axis: role of vasoactive intestinal polypeptide (VIP), *Endocr. Res.*, 1996, 22:819-829.
 21. Cameron L.A., Hinson J.P. The role of nitric oxide derived from L-arginine in the control of steroidogenesis, and perfusion medium flow rate in the isolated rat adrenal gland, *J. Endocrinol.*, 1993, 139:415-423.
 22. Capponi A.M., Rossier M.F., Davies E., Vallotton M.B. Calcium stimulates steroidogenesis in permeabilized bovine adrenal cortical cells, *J. Biol. Chem.*, 1988, 263:16113-7.
 23. Chrousos G.P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation, *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332:1351-1362.
 24. Crickard K., Ill C.R., Jaffe R.B. Control of proliferation of human fetal adrenal cells in vitro, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1981, 53:790-796.
 25. Dallman M.F., Engeland W.C., McBride M.H. The neural regulation of compensatory adrenal growth, *Ann. NY Acad. Sci.*, 1977, 297:373-392.
 26. Davenport A.P., Hoskins S.L., Kuc R.E., Plumpton C. Differential distribution of endothelin peptides and receptors in human adrenal-gland, *Histochem. J.*, 1996, 28:779-789.
 27. Deane H.W. The anatomy, chemistry and physiology of adrenocortical tissue, *Handbuch für experimentelle Pharmakologie*, Vol. 14, Part 1, Berlin, 1962, p 1-185.
 28. Dijkstra L., Binnekade R., Tilders F.J.H. Diurnal variation in resting levels of corticosterone is not mediated by variation in adrenal responsiveness to adrenocorticotropin but involves splanchnic nerve integrity, *Endocrinology*, 1996, 137: 540-547.
 29. Dorovini-Zis K., Zis A.P. Innervation of the zona fasciculata of the human adrenal cortex: a light and electron microscopic study, *J. Neural Transm.*, 1991, 84:75-84.
 30. Edwards A.V., Jones C.T. The effect of splanchnic nerve section on the sensitivity of the adrenal cortex to adrenocorticotrophin in the calf, *J. Physiol. (Lond)*, 1987, 390:23-31.
 31. Engeland W.C., Gann D.S. Splanchnic nerve stimulation modulates steroid secretion in hypophysectomized dogs, *Neuroendocrinology*, 1989, 50:124-131.
 32. Edwards A.V., Jones C.T. Secretion of corticotropin releasing factor from the adrenal during splanchnic nerve stimulation in conscious calves, *J. Physiol.*, 1988, 400:89-100.
 33. Ehrhart-Bornstein M., Arakelyan K., Krug A.W., Scherbaum W.A., Bornstein S.R. Fat cells may be the obesity-hypertension link: human adipogenic factors stimulate aldosterone secretion from adrenocortical cells, *Endocr. Res.*, 2004, 30:865-70.
 34. Ehrhart-Bornstein M., Bornstein S.R. et al. Sympathoadrenal regulation of adrenal androstendione release, *Neuroendocrinology*, 1994, 59: 406-412.
 35. Ehrhart-Bornstein M., Bornstein S.R., Trzeciak W.H. et al. Adrenaline stimulates cholesterol side chain cleavage cytochrome P450 mRNA accumulation in bovine adrenocortical cells, *J. Endocrinol.*, 1991, 131: R5-R8.
 36. Ehrhart-Bornstein M., Lamonier-Zepter V., Schraven A. et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors, *PNAS*, 2003, 24: 14211-14216.
 37. Eskay R.L., Eiden L.E. Interleukin-1 α and tumor necrosis factor- α differentially regulate enkephalin, vasoactive intestinal polypeptide, neurotensin, and substance P biosynthesis in chromaffin cells, *Endocrinology*, 1992, 130:2252-2258.
 38. Esneu M., Delarue C., Remy-Jouet I., Manzano E. et al. Localization, identification, and action of calcitonin gene-related peptide in the frog adrenal gland, *Endocrinology*, 1994, 135: 423-430.
 39. Fortak W., Kmiec B. About occurrence of the chromophilic cells in the adrenal cortex of white rats, *Endocrinol. Pol.*, 1968, 19: 117-128.
 40. Gaab J., Rohleder N., Heitz F., Engert V. Stress-induced changes in LPS-induced pro-inflammatory cytokine production in chronic fatigue syndrome, *Psychoneuroendocrinology*, 2005, 30:188-198.

11. Gallo-Payet N., Pothier P., Isler H. On the presence of chromaffin cells in the adrenal cortex. Their possible role in adrenocortical function, *Biochem. Cell Biol.*, 1987, 65:588-592.
12. Gomez-Sanchez C.E., Cozza E.N., Foeking M.F., Chiou S., Ferris M.W. Endothelin receptor subtypes and stimulation of aldosterone secretion, *Hypertension*, 1990, 15:744-747.
13. Gonzalez-Hernandez J.A., Bornstein S.R., Ehrhart-Bornstein M. et al. Interleukin 1 is expressed in human adrenal gland in vivo. Possible role in a local adrenal axis, *Clin. Exp. Immunol.*, 1995, 99: 137-141.
14. Gonzalez-Hernandez J.A., Bornstein S.R., Ehrhart-Bornstein M. et al. Interleukin-6 mRNA is expression in human adrenal gland in vivo, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 79:1492-1497.
15. Gonzalez-Hernandez J.A., Ehrhart-Bornstein M., et al. Human adrenal cells express TNF- α mRNA: evidence for a paracrine control of adrenal function, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81:807-813.
16. Goodfriend T.L., Egan B.M., Kelley D.E. Aldosterone in obesity, *Endocrine Res.*, 1998, 24:789-796.
17. Haidan A., Bornstein S.R., Glasow A., Uhlmann K., et al. Basal steroidogenic activity of adrenocortical cells is increased tenfold by co-culture with chromaffin cells, *Endocrinology*, 1998, 139: 772-780.
18. Harrison R.G., Hoey The Adrenal Circulation. Oxford, U.K., 1960.
19. Hinson J.P. Paracrine control of adrenocortical function: a new role for the medulla? *Endocrinol.*, 1990, 124:7-9.
20. Hinson J.P., Cameron L.A., Purbrick A., Kapas S. The role of neuropeptides in the regulation of adrenal vascular tone: effects of vasoactive intestinal polypeptide, substance P, neuropeptide Y, neurotensin, Met-enkephalin, and Leu-enkephalin on perfusion medium flow in the intact perfused rat adrenal, *Regul. Pept.*, 1994, 51:55-61.
21. Hinson J.P., Vinson G.P., Pudney J., Whitehouse B.J. Adrenal mast cells modulate vascular and secretory responses in the intact adrenal gland of the rat, *J. Endocr.*, 1989, 121:253-260.
22. Hinson J.P., Vinson G.P., Kapas S., Teja R. The relationship between adrenal vascular events and steroid secretion: the role of mast cells and endothelin, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1991, 40:381-389.
23. Holmes M.C., Abrahamsen C.T., French L.K., Paterson J.M., Mullins J.J., Seckl J.R. The mother or the fetus? 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 null mice provide evidence for direct fetal programming of behavior by endogenous glucocorticoids, *The Journal of Neuroscience*, 2006, 26:3840-3844.
24. Hökfelt T., Lundberg J.M., Schultzyberg M., Fahrenkrug J. Immunohistochemical evidence for a local VIP-ergic neuron system in the adrenal gland of the rat, *Acta Physiol. Scand.*, 1981, 113: 575-576.
25. Ikeda Y., Takami H. Calcitonin-gene related peptide, *Nippon Rinsho*, 2005, 63,8:300-2.
26. Ilvesmäki V., Jaattela M., Saksela E., Voutilainen R. Tumor necrosis factor- α and interferon- γ inhibit insulin-like growth factor II gene expression in human fetal adrenal cell cultures, *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1993, 91:59-65.
27. Jäättelä M., Carpen O., Stenman U.-H., Saksela E. Regulation of ACTH-induced steroidogenesis in human fetal adrenals by rTNF- α , *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1990, 68:R31-R36.
28. Jones C.T., Edwards A.V., Bloom S.R. The effects of changes in adrenal blood flow on adrenal cortical responses to adrenocorticotrophin in conscious calves, *J. Physiol. (Lond.)*, 1990, 429:377-386.
29. Jonnes T.H., Kennedy R.L. Cytokines and hypothalamic-pituitary function, *Cytokine*, 1993, 5:531-538.
30. Judd A.M., MacLeod R.M. Angiotensin II increases interleukin-6 release from rat adrenal zona glomerulosa cells, *Prog. Neuroendocrin. Immunol.*, 1991, 4:240-247.
31. Judd A.M., MacLeod R.M. Differential release of tumor necrosis factor and IL-6 from adrenal zona glomerulosa cells in vitro, *Am. J. Physiol.*, 1995, 268: E114-E120.
32. Kapas S., Hinson J.P. Actions of adrenomedullin on the adrenal cortex, *Endocr. Res.*, 1996, 22:867-865.
33. Kapas S., Martinez A., Cuttitta F., Hinson J.P. Local production and action of adrenomedullin in the rat adrenal zona glomerulosa, *J. Endocrinol.*, 1998, 156:477-84.
34. Kapoor A., Dunn E., Kostaki A., Andrews M.H., Matthews S.G. Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids, *J. Physiol.*, 2006, 572:31-44.
35. Kuramoto H., Kondo H., Fujita T. Neuropeptide tyrosine (NPY)-like immunoreactivity in adrenal chromaffin cells and intraadrenal nerve fibers of rats, *Anat. Rec.*, 1986, 247:309-315.
36. Kuramoto H., Kondo H., Fujita T. Substance P-like immunoreactivity in adrenal chromaffin cells and intra-adrenal nerve fibers of rats, *Histochemistry*, 1985, 82:507-512.
37. Lamounier-Zepter V., Bornstein S.R., Ehrhart-Bornstein M. Mechanism of obesity-related hypertension, *Horm. Metab. Res.*, 2004, 36:376-80.
38. Lanna C.M., Paula F.J., Montenegro R.M. Jr., Moreira A.C., Foss M.C. Parathyroid hormone secretion in chronic human endogenous hypercortisolism, *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2002, 35:229-36.
39. Maisel A.S., Fowler P., Rearden A., Motulsky H.J., Michel M.C. A new method for isolation of human lymphocyte subsets reveals differential regulation of α -adrenergic receptors by terbutaline treatment, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1989, 46:429-439.
40. Mazzocchi G., Aragona F., Malendowicz L.K., Nussdorfer G.G. PTH and PTH-related peptide enhance steroid secretion from human adrenocortical cells, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2001, 280:E209-13.
41. Mazzocchi G., Malendowicz L.K., Markowska A., Nussdorfer G.G. Effect of hypophysectomy on corticotrophin-releasing hormone and adrenocorticotropin immunoreactivities in the rat adrenal gland, *Mol. Cell. Neurosci.*, 1994, 5:345-349.
42. Mazzocchi G., Musajo F., Malendowicz L.K., Andreis P.G., Nussdorfer G.G. Interleukin-1 α stimulates corticotrophin-releasing hormone (CRH) and adrenocorticotropin (ACTH) release by rat adrenal gland, *Mol. Cell. Neurosci.*, 1993, 4:267-270.
43. Mazzocchi G., Musajo F., Neri G., Gottardo G., Nussdorfer G.G. Adrenomedullin stimulates steroid secretion by the isolated perfused rat adrenal gland in situ: comparison with cal-

- citonin gene related peptide effects, *Peptides*, 1996, 17:853-857.
74. Mesiano S., Mellon S.H., Gospodarowicz D., Di Blasio A.M., Jaffe R.B. Basic fibroblast growth factor expression is regulated by ACTH in the human fetal adrenal: A model for adrenal growth regulation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88: 5428-5431.
 75. Mesiano S., Jaffe R.B. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex, *Endocrine Reviews*, 1997, 18 (3): 378-403.
 76. Natarajan R., Ploszaj S., Horton R., Nadler J. Tumor necrosis factor and interleukin-1 are potent inhibitors of angiotensin II-induced aldosterone synthesis, *Endocrinology*, 1989, 125: 3084-3089.
 77. Nawata H., Ohashi M., Haji M., Takayanagi R., Higuchi K., et al. Atrial and brain natriuretic peptide in adrenal steroidogenesis, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1991, 40:367-379.
 78. O'Connell N.A., Kumar A., Chatzipanteli K., Mihan A., et al. Interleukin-1 regulates corticosterone secretion from the rat adrenal gland through a catecholamine-dependent and prostaglandin E_2 -independent mechanism, *Endocrinology*, 1994, 135: 460-467.
 79. Orth D.N., Kovacs W.J., DeBald C.R. The adrenal cortex. In: *Textbook of endocrinology*. Saunders Company, Philadelphia, 1992.
 80. Páth G., Bornstein S.R., Ehrhart-Bornstein M., Scherbaum W.A. Interleukin-6 and Interleukin-6 receptor in the human adrenal gland: expression and effects on steroidogenesis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82:2343-2349.
 81. Perraudin V., Delarue C., Lefebvre H., Contesse V., Kuhn J., Vaudry H. Vasopressin stimulates cortisol secretion from human adrenocortical tissue through activation of V1 receptors, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, 76:1522-1528.
 82. Rebuffat G., Belloni A.S., Musajo F.G., Rocco S. et al. Evidence that endogenous somatostatin (SRIF) exerts an inhibitory control on the function and growth of the rat adrenal zona glomerulosa. The possible involvement of zona medullaris as a source of endogenous SRIF, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1994, 48: 353-360.
 83. Saperstein L.A., Goldman H.A. Adrenal blood flow in the albino rat, *Am. J. Physiol.*, 1959, 196:159-162.
 84. Schinner S., Willenberg H.S., Krause D., Schott M. et al. Bornstein S.R., Scherbaum W.A. Adipocyte-derived products induce the transcription of the StAR promoter and stimulate aldosterone and cortisol secretion from adrenocortical cells through the Wnt-signaling pathway, *Int. J. Obes. (Lond)*, 2007, Jan 9, in print.
 85. Schultzberg M., Lundberg J.M. et al. Enkephalin-like immunoreactivity in gland cells and nerve terminals of the adrenal medulla, *Neuroscience*, 1978, 3:1169-1186.
 86. Seckl J.R., Meaney M.J. Glucocorticoid Programming, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2004, 1032:63-84.
 87. Sibley C.P., Whitehouse B.J., Vinson G.P., Goddard C., McCredie E. Studies on the mechanism of secretion of corticosteroids by the isolated perfused adrenal of the rat, *J. Endocrinol.*, 1981, 91:313-323.
 88. Stankovic A.K., Dion L.D., Parker Jr. C.R. Effects of transforming growth factor-beta on human fetal adrenal steroid production, *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1994, 99: 145-151.
 89. Suda T., Tomori N., Tozawa F., Mouri T., et al. Distribution and characterization of immunoreactive corticotrophin-releasing factor in human tissues, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 59:861-866.
 90. Thakor A.S., Giussani D.A. The role of calcitonin gene-related peptide in the in vivo pituitary-adrenocortical response to acute hypoxemia in the late-gestation sheep fetus, *Endocrinology*, 2005, 146:4871-7.
 91. Unsicker K. On the innervation of the rat and pig adrenal cortex, *Z. Zellforsch.*, 1971, 116:151-156.
 92. Urena P., Kong X.F., Abou-Samra A.B., Juppner H. et al. Parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acids are widely distributed in rat tissues, *Endocrinology*, 1993, 133:617-23.
 93. Urenazaki M., Kobayashi H., Tanaka T., Kangawa K. et al. Ghrelin-induced growth hormone release from isolated rat anterior pituitary cells depends on intracellular and extracellular Ca^{2+} sources, *J. Neuroendocrinol.*, 2004, 16(10):825-31.
 94. Urshida T., Mio M., Tasaka K. Cortisol secretion induced by substance P from bovine adrenocortical cells and its inhibition by calmodulin inhibitors, *Biochem. Pharmacol.*, 1992, 43: 513-517.
 95. van Oers J.W.A.M., Hinson J.P., Binnekade R., Tilders F.J.H. Physiological role of corticotrophin-releasing factor in the control of adrenocorticotropin-mediated corticosterone release from the rat adrenal gland, *Endocrinology*, 1992, 130:282-288.
 96. van Oers J.W.A.M., Tilders F.J.H. Non-adrenocorticotropin mediated effects of endogenous corticotrophin-releasing factor on the adrenocortical activity in the rat, *J. Neuroendocrinology*, 1991, 3:119-121.
 97. Venihaki M., Gravanis A., Margioris A.N. Comparative study between normal rat chromaffin and PC12 rat. pheochromocytoma cells: production and effects of corticotrophin-releasing hormone, *Endocrinology*, 1997, 138:698-704.
 98. Vrezas I., Wentworth P., Bornstein S.R. Myelolipomatous foci on an adrenal adenoma causing Cushing's syndrome, *Endocrine Res.*, 2003, 29:67-71.
 99. Whitcomb R.W., Linehan W.M., Wahl L.M., Knazek R.A. Monocytes stimulate cortisol production by cultured human adrenocortical cells, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1988, 66:33-38.
 100. Willenberg H.S., Haase M., Papewalis C., Matthias S. et al. Corticotrophin-releasing hormone receptor expression on normal and tumorous human adrenocortical cells, *Neuroendocrinology*, 2005, 82:274-281.
 101. Willenberg H.S., Páth G. et al. Role of interleukin-6 in stress response in normal and tumorous adrenal cells and during chronic inflammation, *Ann. NY Acad. Sci.*, 2002, 966:304-14.
 102. Winkler H., Apps D.K., Fischer-Colbrie R. The molecular function of adrenal chromaffin granules: established facts and unresolved topics, *Neuroscience*, 1986, 18:261-290.
 103. Winter J.S.D., Gow K.W., Perry Y.S., Greenberg H.A. A stimulatory effect of interleukin 1 on adrenocortical cortisol secretion mediated by prostaglandins, *Endocrinology*, 1990, 127:1904-1909.
 104. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue, *Nature*, 1994, 372:425-32.