



Сучасні уявлення щодо процесів регуляції функції клітин надниркових залоз різними модуляторами

(Огляд літератури та власні дослідження)

О. І. Ковзун
Н. В. Сологуб
О. С. Микоша

Державна
установа «Інститут
ендокринології
та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка
НАМН України»,
Київ 04114,
Україна

Ковзун



Олена Ігорівна
kovzun.oi@gmail.com

Метою статті є визначення основних молекулярних механізмів регуляції функції кори надниркових залоз. В огляді на основі власних і опублікованих даних охарактеризовано процеси трансдукції сигналів основного регулятора адренкортикальної функції – гормону гіпофіза кортикотропіну та менш досліджених агоністів і модуляторів: естрогенів, іонів калію, N-ацильованих похідних етаноламіну, пролактину. Охарактеризовано регуляцію адренкортикальних рецепторів АКТГ та пролактину. Значну увагу приділено основним пострецепторним месенджерним системам, які беруть участь в опосередкуванні дії регуляторів адренкортикальної функції в клітинах кори надниркових залоз, зокрема cAMP-залежного месенджерного каскаду, протеїнкінази С, каскаду протеїнкіназ, що активуються мітогенами. Суттєвим етапом в перенесенні сигналу АКТГ та естрогенів є активація ядерних транскрипційних чинників. Продемонстрована можливість гальмування апоптичних процесів у корі надниркових залоз кортикотропіном та естрадіолом, а також проапоптична дія N-ацильованих похідних етаноламіну.

В огляді охарактеризовано біохімічні процеси, які викликають естрогени в надниркових залозах. Останніми десятиліттями встановлено важливість цих сполук у регуляції фундаментальних біологічних процесів. Біохімічні механізми реалізації ефектів естрогенів можуть розглядатись як можливі ланки патогенезу низки захворювань та як мішені їхньої терапії. Висунуто концепцію мультифакторного контролю регуляції гормонопоезу, взаємодії між різними системами вторинних месенджерів, які опосередковують внутрішньоклітинне перенесення сигналів агоністів, що забезпечують функціональну активність адренкортикальних клітин, та їх трансрегуляторні впливи.

Ключові слова: адренкортикоцити, месенджерні системи, кортикотропін, естрогени, іони калію, похідні етаноламіну.

Для цитування: Ковзун О. І. Сологуб Н. В., Микоша О. С. Сучасні уявлення щодо процесів регуляції функції клітин надниркових залоз різними модуляторами (Огляд літератури та власні дослідження) // Журнал Національної академії медичних наук України. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 13–20.

З'ясування міжендокринних зв'язків є одним із центральних питань у проблемі контролю функціонування ендокринної системи як в здоровому організмі, так і при розвитку патології. Хоч кожна із залоз внутрішньої секреції має переважний вплив на ефекторний орган або тканину, їхня діяльність не є надмірно спеціалізованою і більшість процесів відбувається під регуляторним впливом кількох залоз. Тому вивчення взаємодії залоз внутрішньої секреції має велике теоретичне та практичне значення. Найбільш висвітленим є питання про взаємодію гіпофіза і периферичних залоз, проте останнім часом накопичено значний матеріал, що свідчить про наявність прямих зв'язків між самими периферичними ендокринними залозами. Значною мірою пов'язані між собою надниркові залози та яєчники. Ці залози мають спільне ембріональне походження, їхні гормони досить близькі

за будовою. Порушення функції кори надниркових залоз при патології інших ендокринних залоз, зокрема яєчників, або тривалій гормональній терапії є добре відомим, проте молекулярні механізми порушень, що виникають, потребують детального з'ясування.

Останнім часом спостерігається поступова відмова від уявлень про виключну роль адренкортикотропного гормону гіпофіза (кортикотропін, АКТГ) та ангіотензину II в регуляції функції надниркових залоз. Зараз виявлено дуже велику кількість факторів найрізноманітнішої природи (білкових і небілкових гормонів, нейротрансмітерів, факторів росту, цитокінів та ін.), причетність котрих до регуляції стероїдогенезу та проліферації адренкортикальної тканини вважається істотною. Катехоламіни та деякі інші низькомолекулярні нейромедіатори є модуляторами адренкортикальної функції і крім контролю

гіпофізарно-адренкортикальної системи здійснюють прямий вплив на клітини надниркових залоз. Ці та деякі інші фактори пептидної природи можуть доставлятися до адренкортикоцитів паракринним шляхом, виділятися із нейронів, тіла яких розташовані у мозковому шарі надниркових залоз або в ЦНС, чи синтезуватися в корі й діяти на адренкортикоцити аутокринним шляхом. В регуляцію проліферації і функції кори надниркових залоз залучена значна кількість ростових факторів. Позитивний вплив на адренкортикоцити справляють інсуліноподібні ростові фактори I та II, основний фактор росту фібробластів, епідермальний ростовий фактор, а негативний – трансформуючий ростовий фактор- β . Безпосередній вплив на адренкортикоцити можуть чинити нейропептиди родини проопіомеланокортину, зокрема β -ендорфін, енкефаліни. Експресуються в корі надниркових залоз і мають паракринні ефекти цитокіни, важливі модулятори клітин імунної системи. Так, інтерлейкін-6, γ -інтерферон та фактор некрозу пухлин- α продукуються клітинами кори надниркових залоз, АКТГ стимулює секрецію інтерлейкінів [20, 26].

КОРТИКОТРОПІН ЯК ОСНОВНИЙ РЕГУЛЯТОР ФУНКЦІЇ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Потрібно зазначити, що регуляція фізіологічної активності та маси надниркових залоз значною мірою роз'єднані. Безумовно, АКТГ – головний регулятор адренкортикальної функції, який забезпечує диференціювання, проліферацію адренкортикоцитів, а також їхню генетично запрограмовану загибель шляхом апоптозу. Кортикотропін викликає надзвичайно швидку активацію секреції кортикостероїдів, але деякі дослідники не змогли встановити гіпертрофію залоз при введенні гормону. З іншого боку, несприятливі чинники середовища і розвиток стресу збільшують секрецію гормонів, змінюють гормональний баланс і викликають гіпертрофію надниркових залоз. Аналіз сигнальних шляхів клітин, які опосередковують функціональні та трофічні впливи на залозу, привертає значну увагу, а також має важливе практичне значення.

Останнім часом одержано чіткі дані про те, що дія АКТГ опосередковується не тільки сАМР і протеїнкіназою А (ПКА), кортикотропін запускає розгалужену систему трансдукції сигналу, окремі компоненти якої взаємодіють на різних етапах переносу. Він здатен активувати інші протеїнкінази, особливу увагу дослідників привернула протеїнкіназа С (ПКС) і протеїнкінази, що активуються мітогенами (МАР-кінази). Під впливом АКТГ *in vitro* у мікросомальній фракції адренкортикоцитів вірогідно збільшується загальна активність протеїнкінази С на тлі збільшення продукції 11-гідрокортикостероїдів тканиною надниркових залоз. Методом вестерн-блотингу показана транлокація α -ізоформи ПКС до ядерної фракції після передінкубації тканини кори надниркових залоз з різними концентраціями кортикотропіну [20].

Ядерний етап перенесення сигналу АКТГ полягає в активації факторів транскрипції та регуляції експресії специфічних генів стероїдних гідроксилаз. Продукти

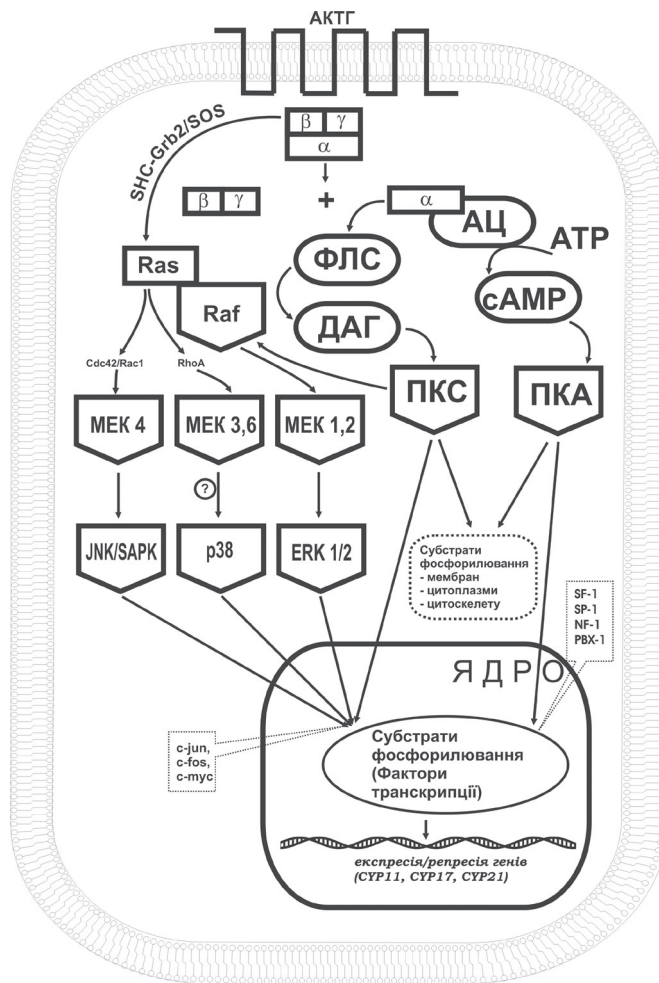


Рис. 1. Схема трансдукції сигналів АКТГ в адренкортикоцитах.
 АЦ – аденілатциклаза; α , β , γ – субодиниці G-білка;
 ФЛС – фосфоліпаза С; ДАГ – діацилгліцерин;
 ПКА – протеїнкіназа А; ПКС – протеїнкіназа С;
 Ras – тригерний білок сімейства малих GTPаз;
 Raf, MEK, ERK, p38, JNK – ланцюг кіназ, що активуються мітогенами;
 jun, fos, мус, SF-1, Sp-1, NF-1, PBX-1 – фактори транскрипції;
 CYP – гени, що кодують стероїдогенні ферменти.

протоонкогенів *c-jun* та *c-fos*, білки jun і fos, утворюючи гомодимерні та гетеродимерні комплекси, входять до складу фактора транскрипції AP-1, який є надзвичайно важливим елементом трансдукції і ампліфікації сигналу кортикотропіну в ядрі [32].

Все це дуже ускладнює перенесення сигналу кортикотропіну, оскільки встановлено, що експресія факторів транскрипції і специфічних генів опосередковується, з одного боку, сАМР-залежною ПКА, з іншого боку, ПКС, можливою є також трансрегуляція з боку месенджерного каскаду, до якого залучені протеїнкінази, що активуються мітогенами [8, 20]. Узагальнена схема переносу сигналу АКТГ в адренкортикоцитах наведена на рис.1.

За нашими даними, через 1 год. після введення щурам АКТГ вміст ERK1/2 в адренкортикальній тканині зростає більш ніж на 50 %, а через 6 год. починає знижува-

тись [4]. Вважається, що проліферативна дія АКТГ реалізується в клітинах кори надниркових залоз за рахунок активації ERK 1/2 кіназ (p42/44), які належать до родини серин-треонінових протеїнкіназ, що активуються мітогенами. До сімейства MAP-кіназ належать також JNK (с-Jun NH₂-термінальна кіназа або стрес-активована протеїнкіназа) та p38 кіназу. Ці серин-треонінові кінази, в свою чергу, є активаторами факторів транскрипції, які індукують експресію відповідних генів. Найбільш виразний вплив чинить АКТГ на рівень JNK кінази. Через 1 год. після введення її вміст зростає більш ніж удвічі, через 6 год. вірогідно знижується [4, 20]. За опублікованими даними, АКТГ, як *in vitro* в клітинах Y1, так і *in vivo*, у 3–4 рази стимулював активність залежних від ПКС кіназ, що активуються мітогенами, а саме JNK. Форболові ефіри також індукували збільшення активності JNK в Y1 клітинах. Під впливом сАМР такий ефект не спостерігався. Протеїнкіназні інгібітори Н-89 і Н-8 блокували стимульовану АКТГ активність JNK. Кальцієвий іонофор А23187 збільшував індуквану кортикотропіном активність JNK втричі, а хелатор іонів Ca²⁺ ЕДТА істотно її зменшував [43]. Можна зробити висновок, що АКТГ індукує активність JNK через Ca²⁺-залежний месенджерний шлях, що залучає ПКС. Пригнічення активності ERK може пояснити антипроліферативний ефект АКТГ і зменшення синтезу ДНК, а стимуляція активності JNK має кореляцію з гіпертрофією адренкортикальних клітин.

Привертає увагу участь фактора транскрипції AP-1, який складається з двох транскрипційних факторів – с-jun і с-fos, в перенесенні сигналу АКТГ. Відомо, що продукти генів ранньої відповіді (*early genes*) с-*mys*, с-*jun*, с-*fos*, *jun B* і *fos B*, які ще інколи називають третинними месенджерами різноманітних чинників, що контролюють проліферацію і диференціювання різних типів клітин, зокрема беруть участь в регуляції структурних і функціональних характеристик адренкортикоцитів. Рівень с-*jun* в корі надниркових залоз зростає майже вдвічі через 1 год. після введення АКТГ. Привертає увагу значне збільшення з часом рівня с-*fos*, який вірогідно зростає в 1,7 раза тільки через 6 год. після введення кортикотропіну [4]. Індукція с-*fos* і стимуляція синтезу ДНК під дією АКТГ суттєво гальмувались інгібітором кінази MEK1 PD98059. 90 % інгібування с-*fos* МРНК блокує стимульований АКТГ вступ Y1 клітин до S-фази клітинного циклу.

Виявилось, що с-*jun* та с-*fos* не єдині протоонкогени, експресія яких стимулюється АКТГ. Зокрема показано, що АКТГ істотно підсилює експресію протоонкогена с-*mys* в культивованих клітинах надниркових залоз людини Н295R та мишей Y1. сАМР і форболові ефіри також підсилювали експресію с-*mys*. Експерименти з інгібіторами ПКА і ПКС показали, що обидва протеїнкіназних механізми можуть бути залучені до модулювання експресії с-*mys* [29]. Подібні результати отримані на культивованих клітинах надниркових залоз плодів щурів. Певно, інші чинники, крім АКТГ, також регулюють експресію с-*mys*, і його експресія найімовірніше пов'язана не з регуляцією стероїдогенезу, а з диференціюванням адренкортикальних клітин.

Короткий термін дії АКТГ стимулює мітотичний цикл у фазі S і викликає активацію протеїнкіназ, що активуються мітогенами. Такий ефект не потребує сАМР, оскільки відтворюється в мутантних клітинах, які не експресують ПКА. Однак сАМР-залежне гальмування проліферації спостерігається при тривалій присутності АКТГ в середовищі культивування клітин Y1. Отже, пригнічення проліферації кортикотропіном може опосередковуватись сАМР, а стимулюючий ефект – MAP-кіназами. Отримані нами результати дають підстави дійти висновку, що суттєва роль у трансдукції сигналу АКТГ в адренкортикоцитах належить MAP-кіназі JNK і фактору транскрипції с-*jun*.

Поза сумнівом, вплив АКТГ на адренкортикоцити здійснюється головним чином через месенджерну систему сАМР-залежної ПКА. Проте нові дані щодо опосередкування дії кортикотропіну через активацію фосфоліпаз, утворення інозитолфосфатів та діацилглицерину, дають можливість провести переоцінку ролі Ca²⁺ та сигнальних ланцюгів, пов'язаних із ПКС і MAP-кіназами у трансформації регуляторного сигналу кортикотропіну в клітинах.

Для оцінки апоптичних змін у тканині кори надниркових залоз ми обрали 2 підходи: визначення вмісту каспази-3 методом імуноблотингу і характеристику фрагментації ДНК, яка є свідченням переходу клітини до завершальних етапів апоптозу. Утворення характерної для апоптозу чіткої «драбинки» здійснюється ендонуклеазами, які розщеплюють ДНК хроматину на відрізки фіксованого розміру. На відміну від апоптозу, некроз характеризується деградацією ДНК з утворенням переважно низькомолекулярних фрагментів різної довжини.

Внесення до середовища інкубації АКТГ викликає вірогідні зміни вмісту каспази-3 в адренкортикоцитах. Рівень каспази-3 в присутності кортикотропіну знижується як в абсолютних величинах (в 1,7 раза), так і у відсотках стосовно контролю (на 40 %). Подібна ситуація спостерігається при дослідженні фрагментації ДНК. Під впливом АКТГ спостерігається зниження рівня фрагментації ДНК на 13 %, ці зміни є вірогідними. Отримане під впливом АКТГ зниження рівня каспази-3 і фрагментації ДНК можна пояснити саме активацією ПКС, оскільки нами було показано збільшення активності цього ферменту в мікросомальній фракції адренкортикоцитів людини внаслідок дії кортикотропіну [20].

РОЛЬ ІОНІВ КАЛІЮ В РЕГУЛЯЦІЇ АДРЕНКОРТИКАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ

Однією з найважливіших і тих, що інтенсивно вивчаються, є проблема ендокринної регуляції водно-сольового гомеостазу. Одним із головних центрів регуляції мінерального гомеостазу є кора надниркових залоз, клітини якої секретують альдостерон. Утворення цього гормону регулюється складною, недостатньо вивченою, системою чинників, одним із яких є K⁺.

Незважаючи на те, що вплив іонів калію на синтез альдостерону був встановлений ще в 60-х роках минулого сторіччя, механізми його дії досі вивчені недостатньо. Залишається незрозумілим значення різноманітних калі-

евих іонних каналів в опосередкуванні ефектів K^+ щодо стероїдогенезу. Хоча участь Ca^{2+} і кальцієвих каналів у цих ефектах була доведена, дотепер не з'ясований конкретний механізм передачі регуляторного сигналу K^+ , роль іонів кальцію, що надходять через канали T- та L-типу, позаклітинної концентрації іонів, напрямок їхнього руху. Погляди на участь месенджерних систем в регуляції стероїдогенезу калієм також значною мірою розходяться. Хоча існує багато доказів на користь участі Ca^{2+} /кальмодулінової системи [23], деякі дослідники вважають месенджерною системою, що опосередковує ефект іонів калію, каскад сАМР/ПКА, також зараз з'явилися докази участі у цих процесах ПКС, хоча думки щодо її ролі в активації стероїдогенезу дуже різняться [13, 41, 42].

Відомо, що іони калію є одним з важливих регуляторів стероїдогенезу у корі надниркових залоз [12, 13]. K^+ не тільки прямо впливає на стероїдогенну функцію адренкортикоцитів, але й слугує позитивним тлом при дії таких агоністів, як АП та АКТГ. У наших дослідженнях було встановлено експресію ізоформ NO-синтаз у корі надниркових залоз людини і вплив іонів калію на їх експресію. За нашими даними, іони калію стимулюють експресію обох ізоформ NOS в адренкортикальній тканині людини. Проте рівень мРНК індукцибельної NOS збільшується в кілька разів інтенсивніше, ніж рівень мРНК ендотеліальної NOS. Іони літію певною мірою можуть імітувати ефект іонів калію – за базальної концентрації K^+ (3,5 ммоль/л) Li^+ посилює експресію, а при підвищених концентраціях калію, за яких стимулюється стероїдогенез, пригнічує порівняно з контролем [2]. Ланкою, в якій можуть перетинатись впливи іонів калію і оксиду азоту, може бути такий важливий кофактор, як внутрішньоклітинний білок кальмодулін. При підвищенні вмісту іонів кальцію в клітині він приєднується до молекули NO-синтази, що призводить до активації ферменту і синтезу NO. Безперечним є те, що ключову роль в опосередкуванні стероїдогенного ефекту іонів калію відіграє Ca^{2+} /кальмодулін-залежна протеїнкіназа, активація якої передуює швидке підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію. Наразі вважається, що домінуючим є надходження кальцію через потенціал-залежні Ca^{2+} -канали, в першу чергу, низькопорогові канали T-типу [23].

Вивчення механізмів регуляції секреції альдостерону іонами K^+ має важливе значення для розробки терапевтичних підходів при лікуванні багатьох хвороб, пов'язаних із серцево-судинною системою. Так, надлишок альдостерону в плазмі крові підвищує смертність після інфаркту міокарда та при серцевій недостатності. Проблема полягає в тому, що для запобігання аритмії потрібно підтримувати в крові досить високий рівень калію, який є стимулятором секреції альдостерону. Знання закономірностей регуляції мінералокортикоїдної функції надниркових залоз іонами калію в майбутньому дасть можливість розробляти терапевтичні засоби, які могли б селективно змінювати секрецію гормонів за умов патології.

Одержані дані дають підстави стверджувати, що іони K^+ і кора надниркових залоз утворюють ефективну регу-

ляторну систему зі зворотним зв'язком. Функціонування цієї системи забезпечує нормальний іонний гомеостаз. Встановлені найважливіші молекулярні механізми роботи такої системи. Вивчення тонких механізмів регуляції біосинтезу альдостерону іонами калію, крім теоретичного, має і суто практичне значення, як фундамент для розробки терапевтичних засобів при лікуванні різноманітних захворювань надниркової залози, гіпертензії, хвороб серцево-судинної системи.

НОВІ РЕГУЛЯТОРИ СИНТЕЗУ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ: ЕСТРОГЕНИ, АЦИЛЬОВАНІ ПОХІДНІ ЕТАНОЛАМІНУ, ДОФАМІН

До факторів регуляції адренкортикальної функції належать також естрогени. Естрон і естрадіол здатні як до безпосереднього впливу на кору надниркових залоз, так і до опосередкованого через модуляцію ефектів агоністів, зокрема, через стимуляцію секреції АКТГ [30].

Ми досліджували прямий вплив естрадіолу на функцію надниркових залоз *in vitro* на первинній культурі клітин надниркових залоз новонароджених поросят. Синтез сумарних 11-оксикортикостероїдів вірогідно збільшувався зі збільшенням концентрації естрадіолу в середовищі культивування. Під дією естрадіолу спостерігалось також посилення біосинтезу ДНК, що оцінювалось за включенням міченого тимідину [3]. виявлений стимулюючий вплив естрадіолу на синтез 11-оксикортикостероїдів і включення міченого тимідину до ДНК може розглядатися, за сучасними уявленнями, як наслідок внутрішньоядерних ефектів естрогенів.

Про прямий вплив естрогенів на кору надниркових залоз свідчить наявність рецепторів естрогенів у корі надниркових залоз щурів, а також той факт, що естрон може *in vitro* посилювати утворення гідрокортизону тканиною надниркових залоз морської свинки [22]. Кастрація щурів-самців істотно знижує вміст 11-оксикортикостероїдів у плазмі крові [19]. Триденне введення естрадіолу значно підвищувало концентрацію 11-оксикортикостероїдів у крові як інтактних, так і орхіектомованих тварин.

Механізм активації адренкортикальної функції виявився досить складним. Оваріектомія у щурів викликала значне зниження специфічного зв'язування міченого адренкортикотропного гормону мікросомами кори надниркових залоз. Триденне введення естрадіолу оваріектомованим щурам підвищувало зв'язування АКТГ до величин, що перевищують зв'язування у контрольних тварин. Збільшувалася кількість місць зв'язування як високоафінних, так і низькоафінних рецепторів. Введення естрадіолу оваріектомованим щурам підвищувало включення міченого холестерину в кортикостерон – основний адренкортикальний гормон у щурів [3, 7]. На інтактних самках простежувався аналогічний, але менш виражений ефект.

Давно встановлено, що стимулююча дія АКТГ на стероїдогенез в надниркових залозах опосередковується сАМР. Інкубація зрізів надниркових залоз людини в присутності естрадіолу викликала підвищення вмісту сАМР, яке починалося через 1 год. і тривало до 4-х годин [20]. Максимальний рівень сАМР в 7 разів перевищував ви-

хідні показники [1]. Введення естрадіолу кастрованим щурам-самцям майже в 2 рази підвищувало активність сАМР-залежної ПККА в цитозольній фракції кори надниркових залоз і більш ніж в 1,6 рази – в мікросомальній. Аналогічні зміни спостерігалися і в надниркових залозах інтактних тварин. *In vitro* естрадіол активував ПККА в мікросомальній фракції зрізів надниркових залоз людини [1].

Однак ПККА виявилася не єдиною протеїнкіназою, яка активується естрогенами в цій залозі. У тканині надниркових залоз інтактних і кастрованих щурів-самців, які отримували естрадіол протягом трьох днів, встановлено підвищення активності ПКС. При інкубації зрізів надниркових залоз людини отримані аналогічні результати [17]. Надзвичайно цікавим є факт впливу естрогенів у надниркових залозах на MAP-кінази. Внаслідок триденного введення щурам естрадіолу експресія ERK 1/2, оцінювана за допомогою Вестерн-блот аналізу, зростала в надниркових залозах в 1,7 рази [20]. Вміст p38 і JNK в цих умовах не змінювався. Визначення експресії *c-fos* показало дозозалежне підвищення рівня білка при введенні 100 мкг естрадіолу в 1,8 рази [20]. Однак експресія *c-jun* в цих досліджах не змінювалася. Аналізуючи безпосередню дію естрогенів на синтез кортикостероїдів, ми вивчили зміни експресії ключового ферменту стероїдогенезу цитохрому P-450_{ssc} (EC 1.14.15.6) і білка-регулятора швидкої фази стероїдогенезу (StAR). Інкубація зрізів кори надниркових залоз людини в присутності естрадіолу підвищувала рівень експресії мРНК цитохрому P-450_{ssc} і StAR в адренкортикоцитах порівняно з контролем на 38 % і 79 % відповідно [6]. Важливо відзначити, що після перенесення холестерину всередину мітохондрій надниркових залоз молекула StAR втрачає здатність повторних переносів через відщеплення сигнального фрагмента. Це обумовлює необхідність безперервного синтезу StAR.

Існують численні дані про антиапоптичні ефекти естрогенів. Показано антиапоптичний вплив естрадіолу *in vitro* в клітинах скелетних м'язів лінії C2C12 [37]. При обробці цих клітин H₂O₂ виявляються порушення цитоскелету, пікнотичні і фрагментовані ядра. Попередня обробка естрадіолом (10⁻⁸ моль/л) запобігає цим змінам апоптичного характеру, однак інгібітори ERK і p38 блокують ефекти естрадіолу. Ці результати показують, що естрадіол сприяє виживанню клітин скелетної мускулатури, використовуючи активацію ERK і p38 MAPK [37]. Встановлено, що естрадіол може активувати ERK і потім індукувати її транслокацію в мітохондрії [38]. При цьому зростає активність цитохромоксидазного комплексу IV. Естрадіол перешкоджає зміні мітохондріального потенціалу, що викликається пероксидом водню. Такий, на думку авторів, механізм антиапоптичної дії естрогенів.

Різноманітні ефекти естрогенів, пов'язані з проліферацією і апоптозом, реалізуються і в тканині надниркових залоз. В результаті введення естрадіолу щурам-самцям збільшується вміст ДНК і РНК в тканині наднирників [5]. При інкубації зрізів умовно нормальної тканини надниркових залоз людини з естрадіолом знижувався рівень

мРНК проапоптозного протеїну Вах та істотно знижувалась фрагментація ДНК [18–20]. Ці факти дають підстави вважати, що в тканині надниркових залоз, як і в багатьох інших тканинах, естрогени чинять антиапоптичну дію.

Потрібно підкреслити, що ці сполуки є універсальними учасниками регуляції фундаментальних процесів. Вони проявляють активність практично у всіх органах та системах в умовах як норми, так і патології.

Як імовірні модулятори адренкортикальної функції зараз привертають увагу похідні етаноламінів (так звані NAE). Відомо, що надниркові залози є відповідальними за прояв стрес-реакцій, а NAE з'являються в клітинах саме за умов стресу різного походження [34]. Тому можливою є взаємодія NAE з клітинами надниркових залоз у відповідь на стрес. У присутності суміші N-ацильованих похідних етаноламіну в концентрації 10⁻⁵ моль/л підвищується включення міченого холестерину в синтезовані зрізами кори надниркових залоз кортикостерон і альдостерон на тлі збільшення кількості синтезованих 11-оксикортикостероїдів [36].

Можуть обговорюватись різні механізми дії N-ацильованих похідних етаноламінів на функцію адренкортикальних клітин. Ймовірно, NAE зв'язуються з канабіноїдними рецепторами, локалізованими в корі надниркових залоз. Активація канабіноїдних рецепторів призводить до зниження рівня сАМР за рахунок гальмування аденілатциклази і, відповідно, зменшення активності сАМР-залежної ПККА [9].

Підвищення рівня кортикостероїдів у крові щурів під впливом NAE *in vivo* і посилення відповіді на стрес можна пояснити активацією гіпофізарно-адреналової осі, оскільки NAE, зокрема N-стеароїлетаноламін, здатен до модуляції дії кортикотропіну на адренкортикоцити [16]. Модулювання дії АКТГ це, певно, не єдина, але досить вагома ланка впливу NAE на функцію гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи.

Виходячи з отриманих даних, виявлені прямі стимулюючі ефекти N-ацилетаноламінів на стероїдогенез у корі надниркових залоз можуть пояснюватись залученням ПКС до перенесення регуляторних сигналів NAE в адренкортикоцитах. Привертає увагу той факт, що для суміші ненасичених NAE концентрація 10⁻⁵ моль/л виявилася найбільш біологічно активною в досліджах *in vitro* як в корі надниркових залоз людини, так і самок щурів [9]. Безумовно, крім ПКС є інші протеїнкінази, що активуються NAE в адренкортикоцитах. До сигнальних каскадів у клітинах після протеїнкіназ залучається низка ядерних транскрипційних факторів. Нами показано, що помітне зростання вмісту транскрипційних факторів *c-fos* та *c-jun* в адренкортикальній тканині людини спостерігається вже при концентрації NAE 1 мкмоль/л, при збільшенні концентрації NAE до 10 мкмоль/л рівень фактора *c-fos* збільшується у 3 рази, а *c-jun* – у 1,5 рази. Цікаво, що синтетичний аналог арахідоноїлетаноламіну (метанандамід) призводив до вірогідного підвищення вмісту фосфорильованої форми *c-jun* у тканині надниркових залоз щурів, особливо помітну за концентрації 1 мкмоль/л (дворазове збільшення) [10].

Слід зазначити, що іншими авторами в дослідженнях на холангіоцитах також показано, що ендоканабіноїд анандамід викликає зростання рівня *c-fos* і *c-jun* білків [25].

Вважається, що ефекти канабіноїдів проявляються у впливі на апоптичні процеси, тому очікувалося, що їхня дія посилюватиме експресію мРНК проапоптичного білка Вах в адренкортикоцитах та інтенсивність фрагментації ядерної ДНК. За нашими даними, внесення NAE до середовища інкубації викликає збільшення експресії мРНК проапоптичного фактора Вах та інтенсифікацію фрагментації ДНК в адренкортикоцитах людини. Рівень експресії мРНК Вах у присутності NAE у концентрації 1 мкмоль/л збільшується стосовно до контролю (на 55 %). Зі збільшенням концентрації NAE до 10 мкмоль/л експресія мРНК Вах зростає до 141 % відносно контролю [11].

Зараз ще важко чітко локалізувати місце впливу NAE на стероїдогенез. Поліненасичені NAE здатні зв'язуватись з канабіноїдними рецепторами, проте насичені NAE не мають такої властивості. Активація канабіноїдних рецепторів другого типу призводить до інгібування аденілатциклази [40]. Вірогідним є вплив NAE шляхом взаємодії з іонними каналами [28]. NAE можуть бути як локальними протекторними сполуками на рівні клітин і тканин, де вони утворюються, так і, потрапляючи до надниркових залоз, здійснювати захисний ефект на рівні організму, оскільки N-стеароїлетаноламін запобігає ефекту стресу на перекисні процеси в тканинах надниркових залоз [21]. Отже, механізми впливу NAE на кору надниркових залоз потребують подальшого з'ясування.

Серед регуляторів і модуляторів адренкортикальної функції одним із найменш досліджених є дофамін, який є інгібітором секреції альдостерону, але крім того відіграє важливу роль як нейромедіатор, зокрема, в регуляції секреції пролактину [27]. В свою чергу, пролактин є важливим гормоном стресу та виконує самостійну регуляторну функцію в адренкортикоцитах [39]. Таким чином, в організмі можливі впливи дофаміну на надниркові залози, що опосередковуються пролактином, але, ймовірно, дофамін може й безпосередньо впливати на залозу. *In vitro* дофамін здатний не тільки пригнічувати, але й стимулювати секрецію альдостерону. В тканині залози локалізовані рецептори як D₁-, так і D₂-типів, причому вплив до-

фаміну на утворення cAMP та альдостерону залежить від типу рецептора [27, 33, 35]. Активація рецепторів D₁-типу стимулює активність аденілатциклази, тоді як зв'язування з D₂-типом рецепторів призводить до її інгібіції [27]. Аналогічним чином, через позитивну стимуляцію аденілатциклази, а також фосфоліпазу C, діє на секрецію альдостерону серотонін. Останнім часом в корі надниркових залоз було знайдено рецептори дофаміну D₄-типу [24], що також вказує на можливість його прямого впливу на адренкортикоцити. Активацію стероїдогенезу *in vitro* за умов сумісної присутності дофаміну і суміші N-ацилетаноламінів, що містить ненасичені жирні кислоти, встановлено як за включенням міченого холестерину, так і за накопиченням 11-оксикортикостероїдів [36].

Потенційним регулятором адренкортикальної функції визнається також пролактин, вплив якого на широкий спектр метаболічних процесів, пов'язаних як зі стероїдогенезом, так і з проліферацією, дає підстави віднести його до плейотропних регуляторів кори надниркових залоз. За певних умов пролактин здатний до стимуляції секреції кортикостероїдів і модуляції стероїдогенного ефекту АКТГ [15]. Крім того, пролактин впливає на проліферативні процеси в адренкортикальній тканині, викликає збільшення маси залози і зростання кількості мітозів [31], викликає активізацію синтезу адренкортикоцитами ДНК, а також підвищує включення ³H-холестерину до кортизолу та кортизону за умов сумісної дії з кортикотропіном [39]. Вплив пролактину на функцію кори надниркових залоз може здійснюватись шляхом стимуляції рецепторів АКТГ [20] та через сполучені з ними месенджерні системи, пов'язані з циклічними нуклеотидами. Зміна рецепції АКТГ під впливом пролактину може опосередковуватись змінами метаболізму фосфоліпідів і складу мембран [14]. *In vivo* пролактин викликає зміни фосфоліпідного складу мембран, зокрема збільшення частки фосфатидилхоліну. Водночас збільшується зв'язування мембранними рецепторами ¹²⁵I-кортикотропіну.

Таким чином, перелік модуляторів адренкортикальної функції постійно зростає і регуляція функції кори надниркових залоз в організмі на сьогодні виявилась значно складнішою, ніж це уявлялося раніше.



СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Гринченко Е. Н., Ковзун Е. И., Микоша А. С. Влияние 17β-эстрадиола на содержание циклических нуклеотидов и активность протеинкиназ А и С в коре надпочечных желез человека // Укр. біохім. журн. – 2006. – Т. 78, № 5. – С. 88–92.
2. Ковзун Е. И., Лукашени О. С., Пушкарев В. М. и др. Влияние ионов калия и лития на экспрессию NO-синтазы в коре надпочечников человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – № 9. – С. 307–309.
3. Ковзун О. І. Участь естрадіолу в регуляції глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 1996. – 23 с.
4. Ковзун О. І. Участь протеїнкіназ, що активуються мітогенами, і фактора транскрипції AP-1 в перенесенні регуляторного сигналу кортикотропіну в адренкортикоцитах щурів // Доповіді НАН України. – 2007. – № 7. – С. 186–191.
5. Ковзун О. І., Гринченко Е. М., Калинська Л. М., Микоша О. С. Вивчення впливу естрадіолу бензоату *in vivo* на вміст РНК і ДНК в корі надниркових залоз, аденогіпофізі і гіпоталамусі самців щурів // Ендокринологія. – 2006. – Т. 11, № 2. – С. 213–218.
6. Ковзун О. І., Костюченко Н. М., Гринченко Е. М., Микоша О. С. 17β-естрадіол *in vitro* збільшує експресію мРНК білка-регулятора швидкої фази стероїдогенезу та десмолази в корі надниркових залоз людини // Ендокринологія. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 120–125.
7. Ковзун О. І., Микоша О. С. Вплив естрадіолу та оваріектомії на стероїдогенез і вміст холестерину в корі надниркових залоз щурів // Ендокринологія. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 79–84.
8. Ковзун О. І., Тронько М. Д., Микоша О. С. АКТГ активує *in vitro* протеїнкінази А та С у корі надниркових залоз людини // Укр. біохім. журн. – 2005. – Т. 77, № 6. – С. 97–100.
9. Ковзун О. І., Левчук Н. І., Гула Н. М., Микоша О. С. Участь циклічних нуклеотидів, протеїнкіназ А та С у реалізації дії N-ацилетаноламінів в адренкортикальних клітинах людини

// Укр. біохім. журн. – 2007. – Т. 79, № 5. – С. 133–139.

10. Ковзун О. І., Лукашеня О. С., Горносталь О. А., Микоша О. С. Участь фактора транскрипції AP-1 у перенесенні регуляторного сигналу N-ацильованих похідних етаноламіну в адренокортикоцитах людини // *Ендокринологія*. – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 396–400.

11. Лукашеня О. С., Левчук Н. І., Микоша О. С., Ковзун О. І. N-ацильовані похідні етаноламіну збільшують експресію мРНК проапоптотичного білка Вах у корі надниркових залоз людини // *Ендокринологія*. – 2016. – Т. 21, № 3. – С. 220–224.

12. Пушкар'єв В. М., Ковзун О. І., Тронько М. Д. та ін. Участь фосфоінозитидів, протеїнкіназ С та А у передачі регуляторного сигналу K⁺ в адренокортикальних клітинах людини // *Укр. біохім. журн.* – 2005. – Т. 77, № 1. – С. 65–71.

13. Пушкар'єв В. М. Біохімічні механізми регуляції стероїдогенезу в корі надниркових залоз іонами калію : автореф. дис. ... д-ра біол. наук. – Київ, 2005. – 34 с.

14. Саутин Ю. Ю., Тронько Н. Д., Ковзун Е. І., Микоша А. С. Анаболическое действие пролактина на метаболизм фосфатидилхолина в адренокортикоцитах морских свинок // *Укр. біохім. журн.* – 1991. – Т. 63, № 5. – С. 73–78.

15. Саутин Ю. Ю., Ковзун О. І., Тронько М. Д., Микоша О. С. Стимуляція пролактином та естрогенами рецепторів АКГГ // *Ендокринологія*. – 1996. – Т. 1, № 2. – С. 14–19.

16. Сторожук Л. М., Жуков О. Д., Артамонов М. В. та ін. Шляхи впливу N-ацилетаноламінів на функцію кори надниркових залоз у щурів // *Ендокринологія*. – 2005. – Т. 10, № 1. – С. 63–68.

17. Тронько М. Д., Ковзун О. І., Грінченко Є. М., Микоша О. С. Вплив естрадіолу на синтез кортикостероїдів, активність протеїнкіназ А та С у корі надниркових залоз інтактних та орхіектомованих щурів // *Фізіол. журн.* – 2006. – Т. 52, № 6. – С. 30–34.

18. Тронько М. Д., Ковзун О. І., Грінченко Є. М., Микоша О. С. Вплив 17β-естрадіолу на експресію мРНК проапоптотичного протеїну Вах і рівень фрагментації ДНК у корі надниркових залоз людини // *Укр. біохім. журн.* – 2009. – Т. 81, № 2. – С. 80–84.

19. Тронько М. Д., Ковзун О. І., Костюченко Н. М. та ін. Естрогени як фактор регуляції адренокортикальної функції: деякі молекулярно-генетичні механізми і системи трансдукції сигналу // *Патологія*. – 2008. – Т. 5, № 3. – С. 159.

20. Тронько М. Д., Микоша О. С., Ковзун О. І., Пушкар'єв В. М. Регулятори функції кори надниркових залоз. – Київ : Доктор-медіа, 2009. – 244 с.

21. Шуба І. М., Жуков О. Д. Вивчення впливу N-стеароїлетаноламіну на перекисне окислення ліпідів надниркових залоз і печінки щурів за умов стресу // *Ендокринологія*. – 2001. – Т. 6, № 2. – С. 185–190.

22. Юдаев Н. А., Микоша А. С. Влияние эстрогена на биосинтез гидрокортизона надпочечниками морской свинки in vitro // *Биохимия*. – 1963. – Т. 28, № 3. – С. 462–466.

23. Alaimo A., Villarroel A. Calmodulin: a multitasking protein in Kv7.2 potassium channel functions // *Biomolecules*. – 2018. – Vol. 8, no. 3. – Pii. 57. – doi: 10.3390/biom8030057.

24. Chang H. W., Wu V. C., Huang C. Y. et al. D4 dopamine receptor enhances angiotensin II-stimulated aldosterone secretion through PKC-epsilon and calcium signaling // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 294, no. 3. – E622–E629. – doi: 10.1152/ajpendo.00657.2007.

25. DeMorrow S., Francis H., Gaudio E. Anandamide inhibits cholangiocyte hyperplastic proliferation via activation of thioredoxin 1/redox factor 1 and AP-1 activation // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2008. – Vol. 294, no. 2. – G506–G519.

26. Gallo-Payet N. 60 Years of POMC: Adrenal and extra-adrenal functions of ACTH // *J. Mol. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 56, N 4. – T135–T156. – doi: 10.1530/JME-15-0257.

27. Gallo-Payet N., Chouinard L., Balestre M.-N. et al. Dual effects dopamine in rat adrenal glomerulosa cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1990. – Vol. 172, no. 3. – P. 1100–1108.

28. Gulaya N. M., Melnik A. A., Balkov D. I. et al. The effect of long-chain N-acyl ethanolamines on some membrane-associated functions of neuroblastoma C1300 N18 cells // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1993. – Vol. 1152. – P. 280–288.

29. Lepique A. P., Moraes M. S., Rocha K. M. et al. c-Myc protein is stabilized by fibroblast growth factor 2 and destabilized by ACTH to control cell cycle in mouse Y1 adrenocortical cells // *J. Mol. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 33, no. 3. – P. 623–638.

30. Lesniewska B., Nowak M., Malendowicz L. K. Sex differences in adrenocortical structure and function. XXVIII. ACTH and corticosterone in intact, gonadectomized and gonadal hormone replaced rats // *Horm. Metab. Res.* – 1990. – Vol. 22. – P. 378–381.

31. Lewinski A., Sewerynek E., Webb S. et al. Stimulatory effect of prolactin on the mitotic activity of the adrenal cortex in snell mice with hereditary dwarfism // *Res. Exp. Med.* – 1988. – Vol. 188. – P. 87–94.

32. Lotfi C. F., Armelin H. A. c-Fos protein is a mediator in mitogenic response to ACTH //

Endocr. Res. – 1998. – Vol. 24, no. 3–4. – P. 421–424.

33. Maniero C., Garg S., Zhao W. et al. NEFM (neurofilament medium) polypeptide, a marker for zona glomerulosa cells in human adrenal, inhibits D1R (dopamine D1 receptor)-mediated secretion of aldosterone // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 70, no. 2. – P. 357–364. – doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09231.

34. Micalc V., Drago F. Endocannabinoid system, stress and HPA axis // *Eur. J. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 834. – P. 230–239. – doi: 10.1016/j.ejphar.2018.07.039.

35. Mannelli M., Lazzeri C., Ianni L. et al. Dopamine and sympathoadrenal activity in man // *Clin. Exp. Hypertens.* – 1997. – Vol. 19, no. 1–2. – P. 163–179.

36. Mikosha A., Kovzun O., Zhukov A. et al. Effect of dopamine and long-chain N-acyl ethanolamines on steroidogenesis in rat adrenal gland in vitro // *Med. Sci. Res.* – 1998. – N 2. – P. 85–88.

37. Ronda A. C., Vasconsuelo A., Boland R. Extracellular-regulated kinase and p38 mitogen-activated protein kinases are involved in the antiapoptotic action of 17β-estradiol in skeletal muscle cells // *J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 206, no. 2. – P. 235–246. – doi: 10.1677/JOE-09-0429.

38. Ronda A. C., Vasconsuelo A., Boland R. 17β-estradiol protects mitochondrial functions through extracellular-signal-regulated kinase in C2C12 muscle cells // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2013. – Vol. 32, no. 4. – P. 1011–1023. – doi: 10.1159/000354502.

39. Sautin Yu. Yu., Chelnakova I. S., Tronko N. D., Mikosha A. S. Trophic effect and modulation of ACTH-dependent stimulation of steroidogenesis by prolactin in guinea pig adrenal cortex // *Endocr. Regul.* – 1992. – Vol. 26. – P. 35–39.

40. Slipetz D. M., Oneill G. P., Favreau L. et al. Activation of the human peripheral cannabinoid receptor results in inhibition of adenylyl cyclase // *Mol. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 48, no. 2. – P. 352–361.

41. Spät A., Hunyady L., Szanda G. Signaling interactions in the adrenal cortex // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2016. – Vol. 7. – P. 17. – doi: 10.3389/fendo.2016.00017.

42. Tait J. F., Tait S. A. Role of cAMP in the effects of K⁺ on the steroidogenesis of zona glomerulosa cells // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 1999. – Vol. 26, no. 12. – P. 947–955.

43. Watanabe G., Pena P., Albanese C. et al. Adrenocorticotropin induction of stress-activated protein kinase in the adrenal cortex in vivo // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272, no. 32. – P. 20063–20069.



INFORMATION ABOUT AUTHORS

DEPARTMENT OF FUNDAMENTAL AND APPLIED PROBLEMS OF ENDOCRINOLOGY

Olena I. Kovzun, Dr. Sci. (Biology), Prof., Deputy Director of the Institute, Senior Research Fellow

Oleksiy S. Mykoshia, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Principal Research Fellow

Nelli V. Solohub, Cand. Sci. (Medicine), Scientific Secretary of the Institute

ISSN 2413-7944



ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

ВІДДІЛ ФУНДАМЕНТАЛЬНИХ І ПРИКЛАДНИХ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ

Ковзун Олена Ігорівна – заступник директора інституту, головний науковий співробітник, д.б.н., проф.

Микоша Олексій Степанович – головний науковий співробітник, д.м.н., проф.

Сологуб Нелля Віталіївна – вчений секретар інституту, к.м.н.

19



SUMMARY

Modern views on the processes of the regulation of adrenocortical function by various modulators
(literature review and own research)**Olena I. Kovzun,**  **Nelli V. Solohub,**
Oleksiy S. Mykoshia*Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMSU, the Academy of Medical Sciences of Ukraine, 69 Vyshhorodska St., Kyiv 04114, Ukraine*

The aim of this paper is to determine the basic molecular mechanisms of regulation of the function of the adrenal cortex. In this review, based on our own research and the literature data, the processes of transduction of the signals of the main regulator of adrenocortical function, the pituitary corticotropin hormone and less researched agonists and modulators: estrogens, potassium ions, N-acylethanolamines, prolactin, are characterized. The regulation of adrenocortical receptors of ACTH and prolactin has been characterized.

Significant Substantial attention is paid to the main post-receptor messenger systems involved in mediating the action of adrenocortical function regulators in adrenal cortex cells, in particular, the cAMP-dependent messenger cascade, protein kinase C, and the MAP-kinase cascade. The important stage of ACTH and estrogen signal transduction is the activation of nuclear transcription factors. The possibility of inhibition of apoptotic processes in the adrenal cortex with corticotropin and estradiol, as well as the proapoptotic action of N-acylethanolamines, was demonstrated.

The review describes the biochemical processes that cause estrogens in the adrenal glands. The recent decades seen the discovery of the importance of these compounds in the regulation of fundamental biological processes. Biochemical mechanisms for the implementation of estrogen effects can be considered as possible links in the pathogenesis of a number of diseases and as targets for their therapy. A concept was suggested of multifactorial control of hormone replacement regulation, interaction between different systems of secondary messengers that mediate intracellular signal transduction of agonists, which provide for the functional activity of adrenocortical cells, and their trans-regulatory influences.

Key words: adrenocorticocytes, messenger systems, corticotropin, estrogens, potassium ions, ethanalamines.

For citation: Kovzun OI, Solohub NV, Mykoshia OS. Modern views on the processes of the regulation of adrenocortical function by various modulators (literature review and own research). *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.* 2019;25(1):13–20.

**Olena I. Kovzun**
kovzun.oi@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Современные представления о процессах регуляции функции клеток надпочечников различными модуляторами (Обзор литературы и собственные исследования)**Е. И. Ковзун,**  **Н. В. Сологуб, А. С. Микоша***Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины», ул. Вышгородская, 69, Киев 04114, Украина*

Целью статьи является определение основных молекулярных механизмов регуляции функции коры надпочечников. В обзоре на основе собственных и опубликованных данных охарактеризованы процессы трансдукции сигналов основного регулятора аденокортикальной функции гормона гипофиза кортикотропина и менее исследованных агонистов и модуляторов: эстрогенов, ионов калия, N-ацилированных производных этаноламина, пролактина. Охарактеризована регуляция рецепторов АКТГ и пролактина.

Значительное внимание уделено основным пострецепторным мессенджерным системам, которые участвуют в опосредовании действия регуляторов аденокортикальной функции в клетках коры надпочечников, в частности сАМР-зависимого мессенджерного каскада, протеинкиназы С, каскада митоген-активируемой протеинкиназы. Существенным этапом в переносе сигнала АКТГ и эстрогенов является активация ядерных транскрипционных факторов. Продемонстрирована возможность торможения апоптотических процессов в коре надпочечников кортикотропином и эстрадиолом, а также проапоптотическое действие N-ацилэтанолламинов.

В обзоре охарактеризованы биохимические процессы, которые вызывают эстрогены в надпочечниках. В последние десятилетия установлена важность этих соединений в регуляции фундаментальных биологических процессов. Биохимические механизмы реализации эффектов эстрогенов могут рассматриваться как возможные звенья патогенеза ряда заболеваний и в качестве мишеней их терапии.

Выдвинута концепция мультифакторного контроля регуляции гормонопоеза, взаимодействия между различными системами вторичных мессенджеров, опосредующих внутриклеточный перенос сигналов агонистов, обеспечивающих функциональную активность клеток коры надпочечников, и их трансрегуляторные воздействия.

Ключевые слова: аденокортикоциты, мессенджерные системы, кортикотропин, эстрогены, ионы калия, производные этаноламина.

Для цитирования: Ковзун Е. И., Сологуб Н. В., Микоша А. С. Современные представления о процессах регуляции функции клеток надпочечников различными модуляторами (Обзор литературы и собственные исследования) // Журнал Национальной академии медицинских наук Украины. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 13–20.