

УДК 616.45

ЭМБРИОГЕНЕЗ, РЕГЕНЕРАЦИЯ И ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

© 2019 г. Д. С. Налобин¹ *, М. В. Каримова¹, С. И. Алипкина¹

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*e-mail: Denis.Nalobin@gmail.com

Поступила в редакцию 30.01.2019 г.

После доработки 31.01.2019 г.

Принята к публикации 31.01.2019 г.

Являясь частью эндокринной системы, надпочечники входят в группу сложно взаимосвязанных между собой органов. Надпочечники выполняют самые разнообразные функции в организме от повышения уровня глюкозы в крови до формирования сложных ответов на изменение окружающей среды. Тесная связь эмбриогенеза данных желез с половой системой делает изучение их развития еще более значимым. Исследования причин появления врожденных и приобретенных заболеваний представляют особый интерес в связи с опасностью для жизни и многообразием симптомов. Активность теломеразного комплекса и окислительный стресс только относительно недавно начали использоваться как показатели патологий. Роль многих генов, которые участвуют в процессах, протекающих в надпочечниках, все еще остается не до конца изученной.

Ключевые слова: надпочечники, эмбриогенез, регенерация, окислительный стресс, теломеры

DOI: 10.1134/S0042132419030049

ВВЕДЕНИЕ

Кора надпочечников во взрослом возрасте разделена на три морфофункциональные зоны – клубочковую, пучковую и сетчатую, в которых соответственно синтезируются минералокортикоиды, глюкокортикоиды и половые стероидные гормоны. Альдостерон является основным минералокортикоидом и регулирует адсорбцию натрия, а следовательно, связан с поддержанием водного баланса и артериального давления. Синтез альдостерона находится под контролем ренин-ангиотензиновой системы, а также регулируется содержанием калия в плазме крови. Кортизол, синтезируемый в пучковой зоне, – важнейший глюкокортикоид у людей. Эти гормоны повышают уровень глюкозы в крови, влияют на иммунную систему, метаболизм в костях и мышцах. Секреция кортизола находится под отрицательным обратным контролем гипоталамуса и гипофиза (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система). Секреция андрогенов сетчатой зоны имеет возрастную зависимость, пик которой приходится на адrenaрхе и постепенно снижается после 30 лет (адренопауза). Эти процессы, регулируемые адренкортикотропным гормоном (АКТГ), остаются не до конца изученными (Miller, 1988; Havelock et al., 2004).

Клетки клубочковой зоны базофильны, они мелкие, собраны в изогнутые, похожие на глобулы, структуры. Эозинофильные клетки пучковой зоны, собранные в колонны, имеют липидные цитоплазматические включения, необходимые для синтеза стероидных гормонов. Клетки сетчатой зоны также имеют небольшое количество липидных включений. Промежуточная зона, расположенная между клубочковой и пучковой, выделяемая у крыс, обладает сниженной экспрессией 11 β -пероксидазы (Cyp11b2), что указывает на присутствие недифференцированных клеток (Chang et al., 2011).

Мозговое вещество надпочечников включает хромоаффинные клетки, которые вырабатывают катехоламины, необходимые для формирования ответа на стрессовые ситуации (Furlan et al., 2017).

Профайлинг эмбриональной и взрослой ткани надпочечников указывает на активность 69 генов. Эти гены кодируют стероидогенные ферменты, транскрипционные и ростовые факторы, сигнальные молекулы, регуляторы клеточного цикла и апоптоза, белки, разрушающие внеклеточный матрикс. Исследования моделей недостаточности коры надпочечников показали важность транскрипционных факторов GLI3 (glioma-associated oncogene 3), SF1 (splicing factor 1), DAX1 (dosage-

sensitive sex reversal-congenital adrenal hypoplasia critical region on the X chromosome, gene 1) и других в закладке надпочечников. Помимо этого, в эмбриогенезе и во взрослом состоянии важным аспектом является регуляция теломеразной активности и уровня окислительного стресса (Rainey et al., 2001).

Следует отметить, что применение к человеку результатов, полученных при исследовании надпочечников грызунов, не всегда возможно, так как несмотря на схожее строение, экспрессия генов, а поэтому и синтез гормонов, различаются. Например, в надпочечниках грызунов не экспрессируется 17α -гидроксилаза (CYP17), и поэтому не продуцируются кортизол и андрогены. Намного более схожи с человеком надпочечники у таких представителей высших приматов, как шимпанзе и бабуины, однако нормы этики не позволяют проводить исследования на данных видах (Rainey et al., 2004).

ЭМБРИОГЕНЕЗ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Надпочечники развиваются из мезодермального зачатка, в который мигрируют клетки нервного гребня. Корковое вещество надпочечников образуется из клеток, расположенных между урогенитальным гребнем и спинной аортой. Скапливающиеся вокруг развивающегося органа мезенхимные клетки формируют капсулу (Dumontet et al., 2018).

Уже на десятой неделе внутриутробного развития человека корковое вещество надпочечников разделяется на две выраженные зоны: внешнюю зону, которая остается практически неактивной до конца третьего триместра, и большую внутреннюю зону, в которой наблюдается экспрессия CYP17. CYP17 активирует синтез дегидроэпиандростерона (DHEA) и его сульфата (DHEAS), являющихся предшественниками эстрогенов, необходимых для функционирования плаценты. Вскоре после рождения внешняя зона дифференцируется в клубочковую и пучковую, в то время как внутренняя зона претерпевает значительную инволюцию в связи с уменьшением уровня андрогенов в надпочечниках. Примерно в 6–8-летнем возрасте возникновение сетчатой зоны на границе с мозговым веществом предвещает переход в адrenaрхе, когда надпочечники начинают активно синтезировать андрогены, DHEA, DHEAS и андростендион. В клубочковой и пучковой зонах экспрессируется CYP17, в сетчатой зоне – аллостерический регулятор цитохром *b5*, а не 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназа типа 2, которая приводит к активации синтеза DHEA. Как развивается сетчатая зона надпочечников и какие именно процессы запускают адrenaрхе, пока неизвестно (Dumontet et al., 2018).

Ранее считалось, что А-клетки мозгового вещества надпочечников образуются из клеток нервного гребня, мигрирующих к симпатoadrenalовой линии, где они пролиферируют, а затем разделяются в дорсовентральном направлении. Более вентрально расположенная группа клеток дает мозговое вещество надпочечников, более дорсально расположенная – симпатический нервный узел (Saito et al., 2012). Эта точка зрения изменилась в связи с открытием ранней дифференцированной экспрессии маркеров симпатoadrenalовой линии клеток и присутствия в раннем развитии в период формирования зачатков надпочечников SOX10⁺ (SRY-бокс 10) сателлитных глиальных клеток симпатической нервной системы. На данный момент не существует модели, полностью описывающей формирование мозговой части надпочечников в эмбриональном развитии. Нынешняя теория не дает объяснения тому, из какого клеточного источника образуются симпатические ганглии в надпочечниках (Furlan et al., 2017).

Существует мнение, что предшественники Шванновских клеток (ПШК) являются мультипотентными стволовыми клетками, которые могут дифференцироваться в большинство или даже во все клетки парасимпатической нервной системы, в нейроны энтерической части вегетативного отдела нервной системы, в меланоциты, в фибробласты периневрия и в одонтобласты. Было сделано предположение, что хромаффинные клетки тоже могут образовываться из ПШК, так как они расположены внутри органа, где функционируют ПШК, и в эмбриональном развитии появляются позже, чем происходит миграция клеток нервного гребня (Adameyko et al., 2009; Dyachuk et al., 2014).

Вклад SOX10⁺-ассоциированных с нервами ПШК в образование хромаффинных клеток довольно велик (примерно половина всех хромаффинных клеток), в то время как вклад в образование симпатических нейронов ничтожно мал. Так как ПШК мигрируют по нервам, то удаление преганглионарных мотонейронов приводит к уменьшению общего числа клеток мозгового слоя надпочечников на 78%. При этом количество образовавшихся симпатических ганглиев не меняется по сравнению с нормой. Оставшийся процент клеток может образоваться из мигрировавших клеток нервного гребня на более ранних стадиях развития или из клеток, мигрировавших по горизонтальным висцеральным сенсорным волокнам (Furlan et al., 2017).

Развитие надпочечников мышей и крыс можно разделить на десять основных стадий:

1) формирование аденогенетального примордия – группы целомических клеток, экспрессирующих SF1 (E8.5–E9.5);

2) дорсомедиальное разделение примордиев надпочечников и гонад (E10.5–E11.5);

3) начало роста надпочечников и экспрессии SF1-зависимых адреноспецифических стероидогенных ферментов, например 21-гидроксилазы, Cyp21a1 (E11.5–E12.5);

4) миграция клеток в будущей мозговой слой в зачатке железы (E12.5–E13.0);

5) формирование капсулы железы (E13.5–E16.5);

6) разрастание и обособление дефинитивного кортекса, начиная с E14.5;

7) обособление трех дефинитивных зон, начиная с E16.5;

8) временное формирование зоны X, начиная с P10;

9) дегенерация зоны X при половом созревании у самцов и во время первой беременности у самок;

10) нормальное физиологическое функционирование кортекса с раннего взрослого возраста (P40–P50) (Chang et al., 2011).

В ходе развития строение и функции надпочечников значительно меняются. Гены, ответственные за синтез и транспорт холестерина, имеют наибольший уровень экспрессии в эмбриональном периоде (Rainey et al., 2004). С другой стороны, фермент HSD3B2 (3-бета-гидроксистероиддегидрогеназа 2 типа), который необходим для синтеза кортизола, имеет нестабильную экспрессию до поздних стадий развития. Присутствует непостоянная экспрессия этого гена в зародышевой коре надпочечников на стадии 7–12 нед. развития. Такой паттерн необходим для предотвращения вирилизации женских внешних половых органов. Данный пример показывает взаимосвязь надпочечников и половой системы, развивающихся из одного зачатка (Goto et al., 2006). Некоторые гены, ответственные за сигнальную и иммунную системы клеток, активнее экспрессируются у взрослых особей, а гены, кодирующие транскрипционные факторы и регуляторы клеточного цикла, имеют наибольшую экспрессию в эмбриональной коре (Rainey et al., 2004).

Стабильная взаимосвязь внеклеточного матрикса и ткани надпочечников необходима для нормального развития. Микроокружение играет важную роль в поддержании пластичности и гормональном ответе. Различные типы коллагена (IaI и XI), фибриноген А, фибриллин 2 и другие

компоненты матрикса активнее синтезируются у эмбрионов (Chamoux et al., 2002, 2005).

НАРУШЕНИЕ ЭМБРИОГЕНЕЗА

Причинами дефектов во взрослых надпочечниках могут быть врожденные заболевания самих желез, связанные с мутациями или с нарушениями синтеза гормонов, метаболические заболевания и заболевания иммунной системы, либо нарушения в работе других органов, в первую очередь, входящих в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (Kang et al., 1997).

Увеличение уровня кортизола *in ovo* у домашней курицы *Gallus domesticus* сказывается на резистентности к стрессу у молодых особей. У них возрастает длительность ответа на стресс, наблюдается повышение уровня активных форм кислорода и появление укороченных теломер. Считается, что особи с большим уровнем окислительного стресса и укороченными теломерами имеют меньший процент выживаемости. Поэтому длительное увеличение уровня глюкокортикоидов может быть ассоциировано с преждевременным старением и повышением частоты смертности (Hausmann et al., 2012).

Гипосекретия АКТГ является одним из симптомов синдрома множественной недостаточности гормонов гипоталамуса, проявляющегося вследствие неправильного развития гипофиза и гипоталамуса из-за нарушения экспрессии транскрипционных факторов HESX1 (гомеобокс, экспрессирующийся в эмбриональных стволовых клетках 1), LHX4 (LIM гомеобокс 4), SOX3 и PROP1 (PROP парный гомеобокс 1) (Mullis, 2001). Мутации рецепторов АКТГ также приводят к ряду заболеваний, характеризующихся устойчивостью к АКТГ и недостатком глюкокортикоидов (Fluck et al., 2002).

Инсулиновый рецептор и рецептор к ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста 1) играют важную роль в развитии и определении пола. Блокировка данных рецепторов приводит к снижению активности многих генов, ассоциированных с надпочечниками и гонадами и участвующих в определении пола. При неправильной работе рецепторов у эмбрионов не развивается кора, а также происходят нарушения в детерминации пола (Pitetti et al., 2013). Это еще раз показывает связь между развитием надпочечников и гонад (Chang et al., 2011).

Мутации в генах, кодирующих белки и транскрипционные факторы, необходимые для нормального развития, неизбежно ведут к нарушению работы надпочечников. Мутации в транскрипционном факторе GLI3 приводят к развитию синдрома Паллистера–Холла, который ха-

рактируется снижением активности гипофиза, полидактилией и гипоплазией надпочечников (Kang et al., 1997). Мутации DAX1 у человека приводят к дозочувствительной врожденной гипоплазии надпочечников. При этом происходят нарушения в X-хромосоме. У мужчин заболевание проявляется в неполном развитии гонад и недостаточности надпочечников, так как отсутствует большая часть дефинитивной коры. У женщин данная мутация не вызывает нарушения развития (Lin et al., 2006). Гетерозиготные мутации по Sf1 у мужчин обычно характеризуются изменением пола, недоразвитием гонад и недостаточностью надпочечников вследствие гипоплазии и аплазии (Achermann et al., 2002).

Сравнение экспрессии генов эмбриональной и онкогенной взрослой ткани надпочечников показывает гиперэкспрессию одних и тех же генов (например, экспрессия *ИФР-II* в случае карциномы) (Giordano et al., 2003). При карциноме надпочечников присутствует гиперэкспрессия белка клеточного цикла p53, который, по сравнению со взрослым возрастом, намного сильнее экспрессируется в эмбриональный период (Raine et al., 2001).

Механические воздействия, оказываемые на эмбрионы на ранних стадиях развития, также приводят к нарушениям синтеза гормонов во взрослом состоянии. Преимплантационная генетическая диагностика (ПГД) является одним из современных методов клинической медицины. Анализ влияния ПГД на способность адекватно отвечать на стресс у мышей показал, что при данном вмешательстве происходит нарушение ультраструктуры и снижение экспрессии генов, ответственных за синтез гормонов. Прошедшие ПГД особи имеют повышенный уровень эпинефрина и пониженный уровень кортикостерона. Другим последствием ПГД является замедленная реакция на изменения внешней среды при стрессе (Zeng et al., 2013).

РЕГЕНЕРАЦИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Физиологическая регенерация

Давно было отмечено, что клетки надпочечников мигрируют в направлении центра, в основном заселяя клубочковую и пучковую зоны, а затем на границе с мозговым веществом гибнут путем апоптоза (Bertholet, 1980; McNicol, Duffy, 1987; Carsia et al., 1996). Хотя клетки и могут образовываться из уже дифференцированных клеток той же зоны, большинство стероидогенных клеток образуются из недифференцированных стволовых клеток,

расположенных внутри капсулы и под ней (Vidal et al., 2016).

Внешние 40% коры обладают высокой пролиферативной активностью, в то время как клетки большего участка коры делятся реже. Перемещение метки бромдезоксигуанидина подтверждает миграцию клеток к центру железы. Однако в 10% внешнего слоя клетки мигрируют по направлению к капсуле. Любая модель пролиферации и миграции клеток надпочечников включает трансдифференцировку стероидогенных клеток при их перемещении от клубочковой зоны к центру железы. Однако достоверная модель также должна включать движение клеток к периферии. На данный момент наиболее точной считается модель, по которой малодифференцированные клетки располагаются в клубочковой зоне и в капсуле железы, стволовые клетки из клубочковой зоны могут перемещаться внутри этой зоны, а также мигрировать до границы с мозговым слоем (Chang et al., 2013). Подтверждают эти предположения недавно идентифицированные капсулярные стволовые клетки $Rspo3^+$ (белок R-спондин 3), $GLI1^+$ и SFa^- (фактор сплайсинга α) и субкапсулярные и гломерулярные клетки-предшественники Shh^+ (sonic hedgehog)/ $Wnt4^+$ / $SF1^+$ (Vidal et al., 2016).

Сигнальные пути $RSPO/WNT/\beta$ -катенин и SHH ассоциированы с процессами физиологической регенерации надпочечников. Такая регуляция приводит к дифференцировке предшественников в клетки клубочковой зоны, которые, продвигаясь вглубь, превращаются в клетки пучковой зоны. Популяция стволовых клеток и клеток-предшественников поддерживается путем реципрокных сигналов, в которых $Rspo3$ индуцирует экспрессию $Wnt4$ и Shh в клетках коры надпочечников, находящихся вблизи капсулы, а затем сам Shh выступает в роли обратного сигнала капсулярным клеткам (Vidal et al., 2016). Субкапсулярные клетки, экспрессирующие Shh и граничащие с внешним слоем клубочковой зоны, влияют на клетки, экспрессирующие $Gli1$. $GLI1^+$ -клетки имеют большое значение в эмбриональном развитии, так как они принимают участие в образовании капсулы и коры надпочечников. Во взрослом состоянии их роль значительно снижается (дифференцируются в клетки клубочковой и пучковой зон) (Finco et al., 2018).

Репаративная регенерация

Ранее считалось, что, если полностью удалить надпочечники, регенерация будет невозможна, и низкий гормональный уровень не будет изменяться в стрессовых ситуациях. Однако некото-

рые исследования указывают на обратное (Hampel et al., 1994; Kawasaki et al., 2011). В ряде случаев уровень кортикостероидов восстанавливается со временем после полного удаления надпочечников, что часто связано с развитием функционально активного коркового вещества, в то время как мозговое вещество не образуется. При полном удалении надпочечников с минимальным количеством находящейся рядом жировой ткани в 80% случаев уровень кортикостероидов восстанавливался до нормального. В случае удаления надпочечников вместе с жировой тканью только в 20% случаев идет восстановление нормального гормонального фона. Происхождение клеток регенерата неизвестно. Существует несколько возможных источников. Во-первых, во время изъятия железы в результате микроповреждений клетки коры надпочечников могут попадать в расположенные рядом кровеносные сосуды или жировую ткань. Во-вторых, возможно существование микроскопических зачатков надпочечников в брюшной полости. Присутствие дополнительного макроскопического скопления ткани надпочечников наблюдается у многих видов млекопитающих. Существование смещенной ткани может свидетельствовать о том, что в ходе нормального эмбрионального развития происходит разделение клеток-предшественников на две популяции, одна из которых формирует взрослый орган, а другая остается неактивной. В случае заболевания или удаления железы происходит компенсаторная гипертрофия смещенной ткани, которая берет на себя функции железы. В-третьих, нормальный уровень кортикостероидов может восстанавливаться за счет усиления синтеза гормонов другими органами. Известно, что небольшие дозы гормонов надпочечников могут синтезироваться в клетках кожи, сердца, гонад и тимуса (Gotlieb et al., 2017).

Регенерация за счет стволовых клеток

Малодифференцированные клетки надпочечников представляют особый интерес при изучении регенерационных процессов органов млекопитающих. Хотя модель атрофии коры надпочечников хорошо изучена, до конца неясно какие процессы участвуют в регенерации. Эксперименты с дексаметазоном (синтетический аналог глюкокортикоидов) показали, что после 14 дней применения лекарства кора надпочечников включает преимущественно клубочковую зону, большое количество иммунных клеток и вакуолей. Потеря клеточной массы в особенности выражена в пучковой зоне. Большое содержание каспазы-3 ука-

зывает на гибель клеток этой зоны путем апоптоза. Спустя 14 дней после прекращения применения лекарства нормальный размер железы, анатомическое строение и функциональная активность восстанавливаются. Используя метод отслеживания клеточных поколений с применением зеленого флуоресцентного белка EGFP, было установлено, что Shh^+ -клетки-предшественники играют роль в регенерации, следующей за атрофией коры надпочечников. В течение одного месяца после прекращения применения дексаметазона кластеры клеток, образовавшихся из Shh^+ -предшественников, присутствуют в пучковой зоне (Finco et al., 2018).

Также с помощью метода отслеживания клеточных поколений было установлено, что $GLI1^+$ -клетки на третий день после прекращения применения лекарства начинают активно участвовать в процессах регенерации коры. Если ингибировать GLI -сигналинг после применения дексаметазона, то регенерационная способность уменьшается: масса железы становится меньше по сравнению с контролем (больше вакуолей), клубочковая зона становится более компактной, наблюдается уменьшение клеточной массы в пучковой зоне (Finco et al., 2018).

Количество чувствительных к WNT клеток значительно увеличивается во время регенерации после дексаметазон-индуцированной атрофии. Эти клетки дифференцируются как в клетки клубочковой, так и в клетки пучковой зоны. Блок WNT-пути приводит к уменьшению массы железы, к увеличенному уровню апоптоза в наружной и средней зонах. Таким образом WNT-сигналинг необходим для полной регенерации коры надпочечников (Finco et al., 2018).

При компенсаторной регенерации, следующей за удалением одного надпочечника, важную роль играет SF1. У $SF1^{+/-}$ -мышей нетронутый надпочечник не увеличивается в размере, в отличие от мышей дикого типа. Также только у дикого типа увеличивается активность маркеров клеточного деления (Beuschlein et al., 2002).

Роль микроокружения в регенерации

Благодаря обширной сети сосудов, поддерживающей паракринные взаимодействия между различными типами клеток внутри железы, формируется уникальное микроокружение, которое участвует в процессах регуляции работы надпочечников. На данный момент роль микроокружения в регенерационных процессах изучена мало. Внеклеточный матрикс надпочечников содержит фибронектин, ламинин и коллаген IV типа. Эти соединения увеличивают жизнеспособность клеток

in vitro и их ответ на АКТГ. Дальнейшие исследования, относящиеся к регуляции стволовых клеток и их взаимодействию с микроокружением, важны для понимания регенерации надпочечников (Kanczkowski et al., 2017).

Роль мигрирующих клеток

Роль ПШК в эмбриональном развитии надпочечников велика, однако неизвестно, играют ли эти клетки роль в регенерации железы во взрослом возрасте (Furlan et al., 2017).

Мезенхимные стволовые клетки (МСК) являются потенциальными предшественниками многих производных мезодермы, поэтому малодифференцированные клетки надпочечников, возможно, произошли от МСК или сходных клеточных типов. Это указывает на то, что МСК могут являться потенциальным источником стероидогенных клеток. Культивирование клеток корковой зоны надпочечников человека показывает, что железы содержат популяцию клеток, напоминающих мезенхимные стромальные или стволовые клетки. Эти клетки экспрессируют маркеры плюрипотентности, они имеют большой пролиферативный потенциал и дифференцируются наряду с остеогенными и адипогенными линиями, но имеют ограниченную способность к дифференцировке по линии хондрогенных клеток. Транскрипционный фактор DAX1 замедляет дифференцировку стволовых клеток надпочечников в отсутствие АКТГ. Выделенные клетки либо являются постоянной популяцией предшественников адренокортикальных клеток, либо мигрируют из других тканей. Локализация этих клеток в коре надпочечников неизвестна. Есть предположение, что они располагаются на люминальной поверхности эндотелия в превазкулярной нише. Они также встречаются при воспалениях и повреждениях и имеют противовоспалительные свойства. Данные клетки ускоряют репарацию ткани, вырабатывая трофические факторы, которые уменьшают воспаление и помогают функциональному восстановлению поврежденных клеток. В связи с перечисленными свойствами эти клетки могут представлять интерес для медицины (Gan et al., 2018).

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Связь с окислительным стрессом

Стероидогенные клетки надпочечников особенно подвержены окислительному стрессу вследствие своей уникальной ультраструктуры и функции. Клетки надпочечников содержат большое ко-

личество ненасыщенных мембранных липидов, которые могут подвергаться перекисидации и нарушать процесс синтеза гормонов (Prasad et al., 2014). Окислительный стресс может привести к гибели клетки из-за образования активных форм кислорода, нарушения в работе митохондрий или активации сигналинга, приводящего к апоптозу. К внутриклеточным антиоксидантам, защищающим от окислительного стресса, относятся супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и другие вещества (Dantas et al., 2015).

Окислительный стресс связан с развитием неврологических и психических расстройств. НАДФН (восстановленный никотинамидадениндинуклеотид-фосфат) оксидазы является источником активных форм кислорода в ЦНС. При социальной изоляции у крыс в течение 7 нед. возрастает уровень кортиколиберина и АКТГ. Биомаркеры окислительного стресса сначала детектируются в гипоталамусе (ранний ответ), а затем в надпочечниках (поздний ответ), что связано с экспрессией НАДФН-оксидазы 2 (NOX2). Возможно, именно NOX2 представляет собой связующее звено между нарушениями гипоталамо-надпочечниковой системы и психическими расстройствами. Вещество апонин предотвращает изменения, вызванные социальной изоляцией (Colaianna et al., 2013).

Вещество С48/80 (С48/80 – продукт конденсации N-метил-p-метоксифенилэтиламина и формалина) у крыс вызывает системную анафилаксию и воспаление через выброс тучными клетками гистамина и серотонина. Считается, что аскорбиновая кислота, синтезирующаяся в клетках надпочечников, защищает от окислительного стресса. После однократного применения С48/80, концентрация гистамина, серотонина, кортикостероидов, а также аскорбиновой кислоты в сыворотке крови значительно повышается. Однократное введение С48/80 приводит к оксидативному стрессу через усиление окисления липидов, что ассоциировано с уменьшением содержания аскорбиновой кислоты (Kaida et al., 2010).

При применении широко используемого седативного препарата этомидата концентрация кортизола, кортизона и альдостерона в сыворотке крови уменьшается, в то время как происходит увеличение концентрации 11-дезоксикортикостерона, 11-дезоксикортизола, прогестерона и 17-гидроксипрогестерона. Это указывает на то, что этомидат ингибирует синтез стероидных гормонов надпочечниками, блокируя активность CYP11B1. Этомидат также иммунотоксичен и усиливает окислительный стресс. Небольшая доза этого вещества ингибирует экспрессию каспазы-3, по-

ли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), регулятора апоптоза BAX, протеинкиназы B, p38 митоген-активируемой протеинкиназы и c-Jun-N-терминальной киназы (JNK), но увеличивает содержание CREB-белка, регулятора апоптоза Bcl-2 и антиапоптотических факторов (ERK1/2) в надпочечниках. Возможно, при применении этомидата активируется MAP-киназный путь, что ведет к апоптозу вследствие окислительного стресса (Liu et al., 2015).

Пациенты с сепсисом часто страдают от недостаточности надпочечников, что приводит к высокой смертности. Назначение кортикостероидов таким пациентам нежелательно, так как они влияют на метаболизм инсулина, катаболизм белков, а также на иммуносупрессию (Dellinger et al., 2013). Установлено, что дисбаланс между прооксидантами и антиоксидантами является одной из причин проявления недостаточности. Ресвератрол, природный флавоноид, обладает антиоксидантной и антипролиферативной активностью, действуя через регулятор “молчащей” информации 1 (SIRT1-зависимый путь). Ресвератрол ингибирует экспрессию индуцируемой липополисахаридами синтазы оксида азота NO, уменьшает уровень синтеза нитротирозина при эндотоксемии, понижает содержание прооксидантных биомаркеров и увеличивает содержание антиоксидантов, улучшает состояние при индуцируемой липополисахаридами недостаточности надпочечников и увеличивает экспрессию SIRT1 (Duan et al., 2016). Помимо ресвератрола, такие вещества, как сероводород (H₂S), N-ацетилцистеин и α-токоферол проявляют антиоксидантные свойства в надпочечниках (Abidi et al., 2008; Astort et al., 2009; Wang et al., 2015).

Изофлавоны играют роль фитоэстрогенов у млекопитающих. Сходство изофлавона генистина с 17β-эстрадиолом, который вырабатывается в коре надпочечников, является причиной, по которой это вещество представляет интерес как замена эстрогена. Изофлавоны являются антиоксидантами, повышают устойчивость ДНК к окислительному стрессу и увеличивают экспрессию генов антиоксидантной системы. Применение изофлавонов у крыс с удаленными яичниками снижает содержание супероксид аниона (Marinho et al., 2017).

Связь с теломерами и теломеразой

Теломеры представляют собой повторяющиеся последовательности ДНК, расположенные на концах хромосом. Уменьшение длины теломер подвергает опасности генетическую информацию клетки, следовательно, когда длина достигает критического значения, клетка перестает делиться,

стареет и гибнет путем апоптоза. В стволовых клетках, способных делиться множество раз, есть ферментативный комплекс, удлиняющий теломеры – теломеразный комплекс. Активность теломеразы регулируется генетически, эпигенетически, окружающей средой, а также гормонами и ростовыми факторами (Nalobin et al., 2018).

Синдром Кушинга, причиной развития которого является гиперсекреция кортизола, является серьезным заболеванием, подвергает риску жизни людей. Было показано, что после применения эффективного лечения длина теломер у пациентов с данным синдромом увеличивается (Aulinas et al., 2014). Синдром Кушинга также повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Уменьшение длины теломер является показателем этих заболеваний, а также ассоциировано с биомаркерами воспаления и окислительным стрессом. Длина теломер у пациентов с синдромом Кушинга и дислипидемией меньше, чем у пациентов, страдающих только от синдрома Кушинга, что может быть связано с увеличением окислительного стресса при дислипидемии (Aulinas et al., 2015).

Рак надпочечников – это редкое, однако, чаще всего смертельное заболевание. Именно поэтому необходимо искать пути для ранней идентификации и лечения данного заболевания. Опухолевые клетки часто характеризуются высокой теломеразной активностью (механизмы поддержания теломеразы и альтернативные механизмы удлинения теломер). Человеческие образцы рака надпочечников обладают высокой теломеразной активностью. Пациенты, у которых теломераза имеет меньшую активность, имеют более высокий уровень выживаемости. Данные указывают на то, что воздействие на теломеразный комплекс является потенциальной мишенью при лечении рака надпочечников (Else et al., 2008).

Неинвазивная карцинома надпочечников схожа с другими заболеваниями надпочечников, что может приводить к неправильным диагнозам. Компоненты хроматин-ремоделирующего комплекса DAXX (белок, ассоциируемый с доменом Death)/ATRX (АТФ-зависимая хеликаза) регулируют удлинение теломер. В случае карциномы надпочечников потеря DAXX намного чаще происходит у здоровых людей (Mete et al., 2018).

Особь с дисплазией надпочечников имеют проблемы с поддержанием целостности теломер, так как при этом нарушается состояние комплекса шелтеринов. При дисплазии наблюдается каудальное усечение, причиной которого являются нарушения в работе белка p53 (Vlangoj et al., 2009).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Надпочечники являются сложно организованными органами, которые выполняют множество важнейших функций в организме млекопитающих. Активность синтеза гормонов надпочечников находится под контролем со стороны ЦНС. Изучение эмбриогенеза надпочечников является важной задачей современной науки в связи с клеточной природой зачатка железы и заболеваниями, проявляющимися при нарушениях развития. Для более полного понимания нормального функционирования, регенерации и патологии надпочечников необходимо изучение процессов, лежащих в основе работы желез: пролиферации и миграции клеток надпочечников, функционирования теломеразы и генов теломеразного комплекса, развития окислительного стресса при повреждениях. Многие аспекты онтогенеза надпочечников продолжают активно изучаться и представляют особый интерес для современной биомедицины.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Abidi P., Zhang H., Zaidi S.M. et al.* Oxidative stress-induced inhibition of adrenal steroidogenesis requires participation of p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway // *J. Endocrinol.* 2008. V. 198. P. 193–207.
- Achermann J.C., Ozisik G., Ito M. et al.* Gonadal determination and adrenal development are regulated by the orphan nuclear receptor steroidogenic factor-1, in a dose-dependent manner // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. V. 87. P. 1829–1833.
- Adameyko I., Lallemand F., Aquino J.B. et al.* Schwann cell precursors from nerve innervation are a cellular origin of melanocytes in skin // *Cell.* 2009. V. 139. P. 366–379.
- Astort F., Repetto E.M., Martínez Calejman C. et al.* High glucose-induced changes in steroid production in adrenal cells // *Diab. Metab. Res. Rev.* 2009. V. 25. P. 477–486.
- Aulinas A., Ramírez M.J., Barahona M.J. et al.* Telomere length analysis in Cushing's syndrome // *Eur. J. Endocrinol.* 2014. V. 171. P. 21–29.
- Aulinas A., Ramírez M.J., Barahona M.J. et al.* Dyslipidemia and chronic inflammation markers are correlated with telomere length shortening in Cushing's syndrome // *PLoS One.* 2015. V. 10. P. e0120185.
- Bertholet J.Y.* Proliferative activity and cell migration in the adrenal cortex of fetal and neonatal rats: an autoradiographic study // *J. Endocrinol.* 1980. V. 87. P. 1–9.
- Beuschlein F., Mutch C., Bavers D.L. et al.* Steroidogenic factor-1 is essential for compensatory adrenal growth following unilateral adrenalectomy // *Endocrinology.* 2002. V. 143. P. 3122–3135.
- Carsia R.V., Macdonald G.J., Gibney J.A. et al.* Apoptotic cell death in the rat adrenal gland: an *in vivo* and *in vitro* investigation // *Cell Tissue Res.* 1996. V. 283. P. 247–254.
- Chamoux E., Narcy A., Lehoux J.G., Gallo-Payet N.* Fibronectin, laminin, and collagen IV as modulators of cell behavior during adrenal gland development in the human fetus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. V. 87. P. 1819–1828.
- Chamoux E., Otis M., Gallo-Payet N.* A connection between extracellular matrix and hormonal signals during the development of the human fetal adrenal gland // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2005. V. 38. P. 1495–1503.
- Chang S.P., Morrison H.D., Nilsson F. et al.* Cell proliferation, movement and differentiation during maintenance of the adult mouse adrenal cortex // *PLoS One.* 2013. V. 12. P. e81865.
- Chang S.P., Mullins J.J., Morley S.D., West J.D.* Transition from organogenesis to stem cell maintenance in the mouse adrenal cortex // *Organogenesis.* 2011. V. 7. P. 267–280.
- Colaïanna M., Schiavone S., Zotti M. et al.* Neuroendocrine profile in a rat model of psychosocial stress: relation to oxidative stress // *Antioxid. Redox. Signal.* 2013. V. 20. P. 1385–1399.
- Dantas A.S., Day A., Ikeh M. et al.* Oxidative stress responses in the human fungal pathogen, *Candida albicans* // *Biomolecules.* 2015. V. 25. P. 142–165.
- Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 // *Crit. Care Med.* 2013. V. 41. P. 580–637.
- Duan G.L., Wang C.N., Liu Y.J. et al.* Resveratrol alleviates endotoxemia-associated adrenal insufficiency by suppressing oxidative/nitrative stress // *Endocr. J.* 2016. V. 63. P. 569–580.
- Dumontet T., Sahut-Barnola I., Septier A. et al.* PKA signaling drives reticularis differentiation and sexually dimorphic adrenal cortex renewal // *JCI Insight.* 2018. V. 3. P. 983–994.
- Dyachuk V., Furlan A., Shahidi M.K. et al.* Parasympathetic neurons originate from nerve-associated peripheral glial progenitors // *Science.* 2014. V. 345. P. 82–87.
- Else T., Giordano T.J., Hammer G.D.* Evaluation of telomere length maintenance mechanisms in adrenocortical carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. V. 93. P. 1442–1449.

- Finco I., Lerario A.M., Hammer G.D.* Sonic hedgehog and WNT signaling promote adrenal gland regeneration in male mice // *Endocrinology*. 2018. V. 159. P. 579–596.
- Fluck C.E., Martens J.W.M., Conte F.A., Miller W.L.* Clinical, genetic, and functional characterization of adrenocorticotropin receptor mutations using a novel receptor assay // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. V. 87. P. 4318–4323.
- Furlan A., Dyachuk V., Kastrić M.E. et al.* Multipotent peripheral glial cells generate neuroendocrine cells of the adrenal medulla // *Science*. 2017. V. 357. P. 37–53.
- Gan E.H., Robson W., Murphy P. et al.* Isolation of a multipotent mesenchymal stem cell-like population from human adrenal cortex // *Endocr. Connect.* 2018. V. 7. P. 617–629.
- Giordano T.J., Thomas D.G., Kuick R. et al.* Distinct transcriptional profiles of adrenocortical tumors uncovered by DNA microarray analysis // *Am. J. Pathol.* 2003. V. 162. P. 521–531.
- Gotlieb N., Albaz E., Shaashua L. et al.* Regeneration of functional adrenal tissue following bilateral adrenalectomy // *Endocrinology*. 2018. V. 159. P. 284–259.
- Goto M., Hanley P.K., Marcos J. et al.* In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development // *J. Clin. Investig.* 2006. V. 116. P. 953–960.
- Hampel R., Finger E., Meng W.* Tissue regenerates of adrenal cortex with a physiological function twelve years after bilateral total adrenalectomy for Cushing's syndrome // *Exp. Clin. Endocrinol.* 1994. V. 102. P. 90–93.
- Hausmann M.F., Longenecker A.S., Marchetto N.M. et al.* Embryonic exposure to corticosterone modifies the juvenile stress response, oxidative stress and telomere length // *Proc. Biol. Sci.* 2012. V. 279. P. 1447–1456.
- Havelock J.C., Auchus R.J., Rainey W.E.* The rise in adrenal androgen biosynthesis: adrenarche // *Sem. Reprod. Med.* 2004. V. 22. P. 337–347.
- Kaida S., Ohta Y., Imai Y. et al.* Compound 48/80 causes oxidative stress in the adrenal gland of rats through mast cell degranulation // *Free Radic. Res.* 2010. V. 44. P. 171–180.
- Kanczkowski W., Sue M., Bornstein S.R.* The adrenal gland microenvironment in health, disease and during regeneration // *Hormones*. 2017. V. 16. P. 251–265.
- Kang S., Graham Jr.J.M., Olney A.H., Biesecker L.G.* GLI3 frameshift mutations cause autosomal dominant Pallister–Hall syndrome // *Nat. Gen.* 1997. V. 15. P. 266–268.
- Kawasaki Y., Ishidoya S., Kaiho Y. et al.* Laparoscopic simultaneous bilateral adrenalectomy: assessment of feasibility and potential indications // *Int. J. Urol.* 2011. V. 18. P. 762–767.
- Lin L., Gu W.X., Ozisik G. et al.* Analysis of DAX1 (NR0B1) and steroidogenic factor-1 (SF1/ Ad4BP, NR5A1) in children and adults with primary adrenal failure: ten years' experience // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. V. 91. P. 3048–3054.
- Liu S., Zhang X.P., Han N.N. et al.* Pretreatment with low dose etomidate prevents etomidate-induced rat adrenal insufficiency by regulating oxidative stress-related MAPKs and apoptosis // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2015. V. 39. P. 1212–1220.
- Marinho D.S., Calió M.L., Santos M.A. et al.* Evaluation of the isoflavones and estrogen effects on the rat adrenal // *Gynecol. Endocrinol.* 2017. V. 33. P. 811–815.
- McNicol A.M., Duffy A.E.* A study of cell migration in the adrenal cortex of the rat using bromodeoxyuridine // *Cell Tiss. Kinet.* 1987. V. 20. P. 519–526.
- Mete O., Gucer H., Kefeli M., Asa S.L.* Diagnostic and prognostic biomarkers of adrenal cortical carcinoma // *Am. J. Surg. Pathol.* 2018. V. 42. P. 201–213.
- Miller W.L.* Molecular biology of steroid hormone synthesis // *Endocr. Rev.* 1988. V. 9. P. 295–318.
- Mullis P.E.* Transcription factors in pituitary development // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2001. V. 185. P. 1–16.
- Nalobin D.S., Galiakberova A.A., Alipkina S.I., Glukhov A.I.* Regulation of telomerase activity // *Biol. Bull. Rev.* 2018. V. 8. № 2. P. 142–154.
- Pitetti J.L., Calvel P., Romero Y. et al.* Insulin and IGF1 receptors are essential for XX and XY gonadal differentiation and adrenal development in mice // *PLoS Genet.* 2013. V. 9. P. e1003160.
- Prasad R., Kowalczyk J.C., Meimaridou E. et al.* Oxidative stress and adrenocortical insufficiency // *J. Endocrinol.* 2014. V. 221. P. 63–73.
- Rainey W.E., Carr B.R., Wang Z.N., Parker C.R.* Gene profiling of human fetal and adult adrenals // *J. Endocrinol.* 2001. V. 171. P. 209–215.
- Rainey W.E., Rehman K.S., Carr B.R.* Fetal and maternal adrenals in human pregnancy // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2004. V. 31. P. 817–835.
- Saito D., Takase Y., Murai H., Takahashi Y.* The dorsal aorta initiates a molecular cascade that instructs sympatho-adrenal specification // *Science*. 2012. V. 336. P. 1578–1581.
- Vidal V., Sacco S., Rocha A.S. et al.* The adrenal capsule is a signaling center controlling cell renewal and zonation through Rspo3 // *Genes Dev.* V. 30. P. 1389–1394.
- Vlangos C.N., O'Connor B.C., Morley M.J. et al.* Caudal regression in adrenocortical dysplasia (acd) mice is caused by telomere dysfunction with subsequent p53-dependent apoptosis // *Dev. Biol.* 2009. V. 334. P. 418–428.
- Wang C.N., Duan G.L., Liu Y.J. et al.* Overproduction of nitric oxide by endothelial cells and macrophages contributes to mitochondrial oxidative stress in adrenocortical cells and adrenal insufficiency during endotoxemia // *Free Radic. Biol. Med.* 2015. V. 83. P. 31–40.
- Zeng Y., Lv Z., Gu L. et al.* Preimplantation genetic diagnosis (PGD) influences adrenal development and response to cold stress in resulting mice // *Cell Tiss. Res.* 2013. V. 354. P. 729–741.

Embryogenesis, Regeneration, and Diseases of Adrenal Glands

D. S. Nalobin^{a,*}, M. V. Karimova^a, S. I. Alipkina^a

^a*Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

^{*}*e-mail: Denis.Nalobin@gmail.com*

Received January 30, 2019

Revised January 31, 2019

Accepted January 31, 2019

As a part of the endocrine system, adrenal glands are the group of complex interconnected organs. Adrenal glands perform a variety of functions in organism from increasing blood glucose levels to forming complex responses to environmental changes. The close connection of embryogenesis of these glands with the reproductive system makes the study of their development even more important. Studies of the causes of congenital and acquired diseases are of particular interest due to the risk to life and the variety of symptoms. Telomerase complex activity and oxidative stress have only recently begun to be used as indicators of pathologies development. The role of many genes that are involved in the processes occurring in the adrenal glands is still not fully understood.

Keywords: adrenal glands, embryogenesis, regeneration, oxidative stress, telomeres