

ОСОБЕННОСТИ НОРМЫ И ПАТОЛОГИИ ГИСТО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ КОРКОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ

FEATURES OF THE NORM AND PATHOLOGY OF HISTO-GENETIC DEVELOPMENT OF THE ADRENAL CORTEX

**A. Tsekhomsky
D. Malai
I. Kovtunovskaya**

Summary. The adrenal glands are paired organs located at the upper (apical) poles of the kidneys and immersed in the amniotic adipose tissue. Covered with fascia. They have the shape of a crescent, covered with a dense capsule of connective tissue. Each adrenal gland consists of parenchyma, which has two layers: the medulla (red-yellow in normal condition), lying in the center of the gland, and the cortical substance (or yellowish cortex), located superficially. The cells of the cortical substance have a typical structure for cells that actively synthesize steroids, i.e. acidophilic coloration, the nuclei are centrally located, ultrastructural microscopy reveals a well-developed agrAPS with a large number of enzymes necessary for the synthesis of cholesterol and posttranslational modification of the prohormone — pregnenolone. The cortical substance is divided into three well-differentiated zones, located sequentially: glomerular, bundle and mesh. All three zones develop from a section of the mesentery coelomic epithelium at the 5th week of embryogenesis. During development, the adrenal cortex undergoes significant changes, during which deviations and disorders associated with the incorrect course of pregnancy, the influence of teratogenic factors and a deficiency of structural and regulatory elements in the embryo's body are possible. In this article we will consider the main features of the histo-genetic development of the tissues of the adrenal cortex in normal and pathological conditions. The result of the study will be a detailed overview of the embryonic development of the adrenal cortex, as well as the development of pathological processes associated with it.

Keywords: adrenal glands, cortical substance, histogenesis, embryonic development, pathological process.

Цехомский Александр Вячеславович
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
aastartov12@mail.ru

Малай Дмитрий Александрович
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
kalambyr822@yandex.ru

Ковтуновская Ирина Владимировна
Ассистент, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
kovtunovskaya12@mail.ru

Аннотация. Надпочечники — парные органы, расположенные у верхних (апикальных) полюсов почек и погруженные в окологерничную жировую ткань. Покрываются фасцией. Имеют форму полумесяца, покрыты плотной капсулой из соединительной ткани. Каждый надпочечник состоит из паренхимы, имеющую два слоя: мозговое вещество (красно-желтое в нормальном состоянии), лежащее в центре железы, и корковое вещество (или желтоватая кора), располагающаяся поверхностно. Клетки коркового вещества имеют типичное строение для клеток, активно синтезирующих стероиды, т.е. ацидофильную окраску, ядра располагаются центрально, при ультраструктурном микроскопировании обнаруживается хорошо развитая агрЭПС с большим количеством ферментов, необходимых для синтеза холестерина и посттрансляционной модификации прогормона — прегненолона. Корковое вещество разделено на три хорошо дифференцируемые зоны, располагающиеся последовательно: клубочковую, пучковую и сетчатую. Все три зоны развиваются из участка целомического эпителия брыжейки на 5-й неделе эмбриогенеза. Во время развития кора надпочечников претерпевает значительные изменения, в процессе которых возможны отклонения и нарушения, связанные с неправильным течением беременности, влиянием тератогенных факторов и дефицитом структурных и регуляторных элементов в организме зародыша. В этой статье мы рассмотрим основные особенности гисто-генетического развития тканей коркового вещества надпочечников в норме и при патологии. Результатом исследования станет подробный обзор эмбрионального развития коры надпочечников, а также развития патологических процессов с ним связанных.

Ключевые слова: надпочечники, корковое вещество, гистогенез, эмбриональное развитие, патологический процесс.

Нормальное развитие коры надпочечников

Развитие коры надпочечников начинается на 28–30 день после оплодотворения яйцеклетки из двусторонних и симметричных полосок клеток, расположенных между целомическим эпителием и дорсальной аортой. Эти клетки формируют собой за-

чаток надпочечников и начинают экспрессию маркера GATA4. GATA4 — важнейший фактор дифференцировки в период эмбрионального развития. Обычно этот фактор экспрессируется в кардиомиоцитах зародыша, где он поддерживает выживаемость клеток, морфогенез сердца, препятствует гипертрофии сердца. Такие обширные функции GATA4 обусловлены его специфической конформацией в виде “цинкового пальца” (рис. 2).

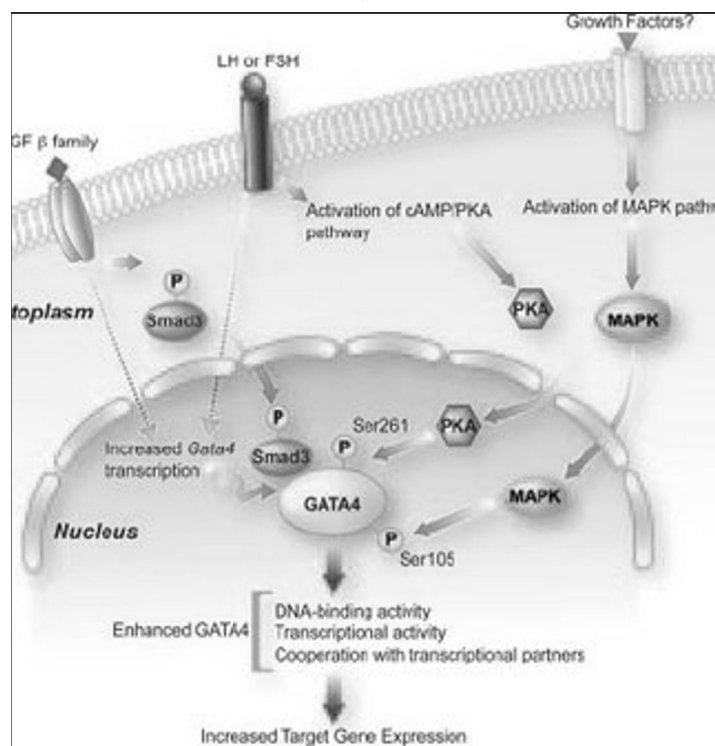


Рис. 1. Схематичное строение белка с конформацией “цинкового пальца”.

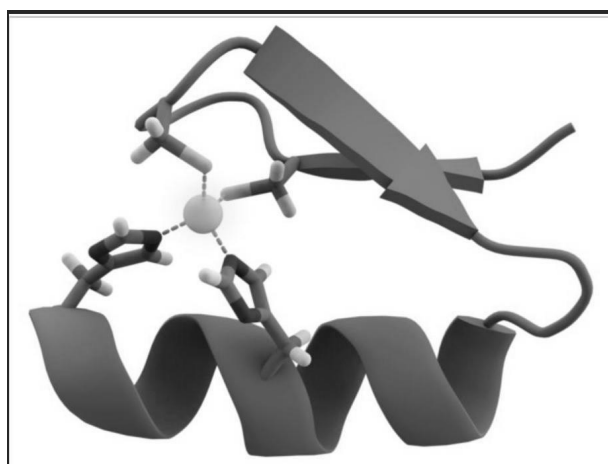


Рис. 2. 3D-визуализация цинкового пальца.

Конформация данного комплекса подразумевает, что атом цинка пальцеобразно окружен белковой молекулой, при этом соединен с двумя остатками цистеина и двумя остатками гистидина. Схематичное строение белков семейства “цинковых пальцев” представлено на рисунке слева (рис. 1).

В клетках организма зародыша GATA4 выполняет регуляторную функцию и обеспечивая корректную транскрипцию ДНК при развитии тканей надпочечни-

ков. При поступлении в развивающуюся клетку гормонов или факторов роста, а также некоторых других веществ (например, цАМФ), происходит активация GATA4, путем фосфорилирования их на специфических остатках серина — Ser261. [1–2]. Фосфорилирование катализирует ДНК-связывающие способности GATA-4, а также его способность связываться с другими факторами транскрипции, такими как SF-1 и СВР. На рисунке 2 данный процесс показан подробно. Одновременно с усилением экспрессии фактора GATA4 происходит ин-

гибирование фактора WT1, что обеспечивает активную пролиферацию клеток и дифференцировку слоев коры надпочечников [3]. Будет верным утверждать, что активация WT1 приводит также к началу деятельности факторами Gli1 и Tcf21, которые являются маркерами клеток предшественников и в развивающихся, и в зрелых надпочечниках. В это время мезенхимальные клетки, окружающие зачаток надпочечника, формируют соединительнотканную капсулу. После формирования капсулы в корковом веществе можно различить два слоя — фетальную зону и дефинитивную кору. Фетальная кора состоит из крупных ацидофильных эндокриноцитов. Они содержат большие липидные капли.

Ответственны за выработку дегидроэпандростерона (DHEA), который затем, в плаценте, будет преобразован в эстроген. Дефинитивная кора покрывает фетальную кору сверху слоем мелких базофильно окрашенных эндокриноцитов. Они останутся не активными до конца второго триместра, а после станут основным источником выработки кортизола в организме. После рождения внешняя зона дифференцируется на клубочковую и пучковую, в то время как сетчатая зона появляется только в 6–8 лет. Дефинитивная кора претерпевает инволюцию практически сразу после рождения, за счет чего масса надпочечников значительно уменьшается.

Патологические процессы в развитии коркового вещества надпочечников

Причинами возникновения различных патологий взрослых надпочечников, а в частности коркового вещества, могут являться различные нарушения в эмбриогенезе. Это могут быть как мутации, так и нарушение синтеза гормонов, метаболические заболевания и заболевания иммунной системы, либо нарушения работы других органов, например, органов, входящих в состав гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему.

К примеру, рассмотрим инсулиновый рецептор и рецептор к ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста 1). Они играют важную роль в развитии, в частности коркового вещества надпочечников. Блокировка активности данных рецепторов приводит к снижению активности многих генов, ассоциированных с надпочечниками. При неправильной работе этих рецепторов у эмбрионов не развивается кора, а также происходит наруше-

ние детерминации пола. Этот случай демонстрирует связь между развитием надпочечников и гонад.

Еще одним ярким примером мутаций в генах может служить дозочувствительная врожденная гипоплазия надпочечников. Она возникает при мутации гена DAX1 у человека, что приводит к недостаточности надпочечников, в связи с отсутствием большей части дефинитивной коры. Мутация транскрипционного фактора GLI13 приводит к развитию синдрома Паллистера — Холла, который характеризуется снижением активности гипофиза, и как следствие недостаточностью коры надпочечников.

Рассмотрим явление гипосекреции АКТГ на эмбриональной стадии развития. Это приводит к возникновению 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). Синдром Кушинга характеризуется избыточной продукцией кортизола. Причиной данной патологии может служить гиперсекреция АКТГ гипофизом. Болезнь Аддисона (первичная недостаточность коркового вещества) развивается как следствие разрушения коркового вещества надпочечников. Вокруг пораженных клеток и между ними обычно имеется диффузный инфильтрат, при этом мозговое вещество не нарушается.

Кроме того, механическое воздействие, оказываемое на эмбрион в ранних стадиях развития, может приводить к различным нарушениям и, как следствие, нарушения синтеза гормонов во взрослом состоянии.

Нельзя не обратить внимание на сравнение экспрессии генов эмбриональной и онкогенной взрослой ткани надпочечников. В случае карциномы надпочечников присутствует гиперэкспрессия белка клеточного цикла p53, который, в сравнении со взрослым возрастом, намного выражен в экспрессии на эмбриональных стадиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Viger, Robert & Mazaud-Guittot, Séverine & Anttonen, Mikko & Wilson, David & Heikinheimo, Markku. (2008). Role of the GATA Family of Transcription Factors in Endocrine Development, Function, and Disease. *Molecular endocrinology* (Baltimore, Md.). 22. 781–98. 10.1210/me.2007–0513.
2. Emanuele Pignatti, Christa E. Flück, Adrenal cortex development and related disorders leading to adrenal insufficiency, *Molecular and Cellular Endocrinology*, Volume 527, 2021, 111206, ISSN0303–7207, <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111206>.

3. Ernest E. Lack, Edina Paal, 16 — Adrenal Glands, Editor(s): Liang Cheng, Gregory T. MacLennan, David G. Bostwick, Urologic Surgical Pathology (Fourth Edition), Elsevier, 2020, Pages 902–944.e10, ISBN9780323549417, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-54941-7.00016-5>.
4. Petra Kempná, Christa E. Flück, Adrenal gland development and defects, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 22, Issue 1, 2008, Pages 77–93, ISSN1521–690X, <https://doi.org/10.1016/j.beem.2007.07.008>.
5. Weiss MJ, Orkin SH 1995 GATA transcription factors: key regulators of hematopoiesis. *Exp Hematol* 23: 99–107
6. Molkenin JD2000 The zinc finger-containing transcription factors GATA-4, —5, and —6. Ubiquitously expressed regulators of tissue-specific gene expression. *J BiolChem* 275:38949–38952
7. Morrisey EE, Tang Z, Sigrist K, Lu MM, Jiang F, Ip HS, Parmacek MS1998 GATA-6 regulates HNF4 and is required for differentiation of visceral endoderm in the mouse embryo. *Genes Dev* 12:3579–3590
8. Ko LJ, Engel JD1993 DNA-binding specificities of the GATA transcription factor family. *Mol Cell Biol* 13: 4011–4022
9. Durocher D, Charron F, Warren R, Schwartz RJ, Nemer M 1997 The cardiac transcription factors Nkx-2.5 and GATA-4 are mutual cofactors. *EMBO J* 16:5687–5696
10. T. Addison On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules. *Br Foreign Med Chir Rev*, 18 (1856), pp. 404–413
11. N. Amano, S. Narumi, M. Hayashi, M. Takagi, K. Imai, T. Nakamura, R. Hachiya, G. Sasaki, K. Homma, T. Ishii, T. Hasegawa Genetic defects in pediatric-onset adrenal insufficiency in Japan *Eur. J. Endocrinol.*, 177 (2017), pp. 187–194
12. S.D. Bamforth, J. Bragança, J.J. Eloranta, J.N. Murdoch, F.I. Marques, K.R. Kranc, H. Farza, D.J. Henderson, H.C. Hurst, S. Bhattacharya Cardiac malformations, adrenal agenesis, neural crest defects and exencephaly in mice lacking Cited2, a new Tfp2 co-activator *Nat. Genet.*, 29 (2001), pp. 469–474
13. J. Bocian-sobkowska, W. Woźniak, L.K. Malendowicz Postnatal involution of the human adrenal fetal zone: stereologic description and apoptosis *Endocr. Res.*, 24 (1998), pp. 969–973
14. M. Carrasco, I. Delgado, B. Soria, F. Martín, A. Rojas GATA4 and GATA6 control mouse pancreas organogenesis *J. Clin. Invest.*, 122 (2012), pp. 3504–3515
15. S. Ching, E. Vilain Targeted disruption of Sonic Hedgehog in the mouse adrenal leads to adrenocortical hypoplasia *Genesis*, 47 (2009), pp. 628–637
16. A.J. Conley, B.C. Moeller, A.D. Nguyen, S.D. Stanley, T.M. Plant, D.H. Abbott Defining adrenarcho in the rhesus macaque (*Macaca mulatta*), a non-human primate model for adrenal androgen secretion *Mol. Cell. Endocrinol.*, 336 (2011), pp. 110–116
17. C. Drelon, A. Berthon, I. Sahut Barnola, M. Mathieu, T. Dumontet, S. Rodriguez, M. Batisse Lignier, H. Tabbal, I. Tauveron, A.-M. Lefrançois-Martinez, J.C. Pointud, C.E. GomezSanchez, S. Vainio, J. Shan, S. Sacco, A. Schedl, CA. Stratakis, A. Martinez, P. Val PKA inhibits WNT signalling in adrenal cortex zonation and prevents malignant tumour development *Nat. Commun.*, 7 (2016), p. 12751
18. C.E. Fluck Mechanisms in endocrinology: update on pathogenesis of primary adrenal insufficiency: beyond steroid enzyme deficiency and autoimmune adrenal destruction *Eur. J. Endocrinol.*, 177 (2017), pp. R99–R111
19. B.D. Freedman, P.B. Kempna, D.L. Carlone, M.S. Shah, N.A. Guagliardo, P.Q. Barrett, C.E. Gomez-Sanchez, J.A. Majzoub, D.T. Breault Adrenocortical zonation results from lineage conversion of differentiated zona glomerulosa cells *Dev. Cell*, 26 (2013), pp. 666–673
20. N. Gallo-Payet, M.-C. Battista Steroidogenesis-adrenal cell signal transduction R. Terjung (Ed.), *Comprehensive Physiology*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA (2014), pp. 889–964
21. M. Goto, K. Piper Hanley, J. Marcos, P.J. Wood, S. Wright, A.D. Postle, I.T. Cameron, J.I. Mason, D.I. Wilson, N.A. Hanley In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development *J. Clin. Invest.*, 116 (2006), pp. 953–960
22. A. Grabek, B. Dolfi, B. Klein, F. Jian-Motamedi, M.-C. Chaboissier, A. Schedl The adult adrenal cortex undergoes rapid tissue renewal in a sex-specific manner *Cell Stem Cell*, 25 (2019), pp. 290–296
23. G.D. Hammer, K.J. Basham Stem cell function and plasticity in the normal physiology of the adrenal cortex *Mol. Cell. Endocrinol.*, 519 (2021), p. 111043
24. H. Ishimoto, R.B. Jaffe Development and function of the human fetal adrenal cortex: a key component in the fetoplacental unit. *Endocr. Rev.*, 32 (2011), pp. 317–355
25. Z.C. Johnston, M. Bellingham, P. Filis, U. Soffientini, D. Hough, S. Bhattacharya, M. Simard, G.L. Hammond, P. King, P.J. O’Shaughnessy, P.A. Fowler The human fetal adrenal produces cortisol but no detectable aldosterone throughout the second trimester *BMC Med.*, 16 (2018), p. 23
26. C. Kamrath, M.F. Hartmann, S.A. Wudy Androgen synthesis in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*, 45 (2013), pp. 86–91
27. M. Koutsourakis, A. Langeveld, R. Patient, R. Beddington, F. Grosveld The transcription factor GATA6 is essential for early extraembryonic development *Development*, 126 (1999), pp. 723–732
28. A. Kyrölahti, R. Euler, M. Bielinska, E.L. Schoeller, K.H. Moley, J. Toppari, M. Heikinheimo, D.B. Wilson GATA4 regulates Sertoli cell function and fertility in adult male mice *Mol. Cell. Endocrinol.*, 333 (2011), pp. 85–95
29. A. Kyrölahti, M. Vetter, R. Euler, M. Bielinska, P.Y. Jay, M. Anttonen, M. Heikinheimo, D.B. Wilson GATA4 deficiency impairs ovarian function in adult mice *Biol. Reprod.*, 84 (2011), pp. 1033–1044
30. X. Luo, Y. Ikeda, K.L. Parker A cell-specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonadal development and sexual differentiation *Cell*, 77 (1994), pp. 481–490
31. S. Mesiano, R.B. Jaffe Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex *Endocr. Rev.*, 18 (1997), pp. 378–403, 10.1210/edrv.18.3.0304
32. W.L. Miller Mechanisms in endocrinology: rare defects in adrenal steroidogenesis *Eur. J. Endocrinol.*, 179 (2018), pp. R125–R141, 10.1530/EJE-18–0279
33. W.L. Miller A brief history of adrenal research: steroidogenesis — the soul of the adrenal *Mol. Cell. Endocrinol.*, 371 (2013), pp. 5–14, 10.1016/j.mce.2012.10.023

© Цехомский Александр Вячеславович (aastartov12@mail.ru),

Малай Дмитрий Александрович (kalambyr822@yandex.ru), Ковтуновская Ирина Владимировна (kovtunovskaya12@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»