

Транскрипционная регуляция морфогенетических процессов в клубочковой зоне коркового вещества надпочечников крыс в постнатальном периоде онтогенеза

С.С. Обернихин, Н.В. Яглова, С.В. Назимова, В.В. Яглов, Е.П. Тимохина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия

Актуальность: роль различных транскрипционных факторов в поддержании плюрипотентности, пролиферации и дифференцировки клеток эндокринных желез взрослого организма мало изучена.

Цель: изучить особенности транскрипционной регуляции постнатального развития клубочковой зоны коркового вещества надпочечников.

Материалы и методы: исследование выполнено на самцах крыс Вистар пубертатного возраста и после достижения половой зрелости на этапе, когда надпочечник достигает максимального развития. Проведены морфологическое исследование надпочечников и определение пролиферативной активности клеток клубочковой зоны и секреции ими альдостерона. Изучены экспрессия факторов Shh, PRH/Hhex и Oct4, а также активация канонического Wnt-сигналинга.

Результаты: в пубертатном периоде клетки клубочковой зоны характеризовались высокой активностью канонического Wnt-сигналинга наряду с экспрессией транскрипционных факторов Shh и Oct4, свидетельствующих о наличии у кортикостероцитов плюрипотентного потенциала. Выявлена выраженная обратная зависимость между численностью Oct4-позитивных клеток в клубочковой зоне и содержанием альдостерона в системном кровотоке. После полового созревания, к моменту наивысшего развития коркового вещества, отмечается активация экспрессии Shh и Oct4, а также антипролиферативного фактора PRH/Hhex при неизменном уровне активации Wnt-сигналинга.

Выводы: полученные данные позволяют выдвинуть новую гипотезу поддержания тканевого гомеостаза клубочковой зоны коркового вещества надпочечника в постнатальном развитии за счет увеличения пула Shh- и Oct4-позитивных клеток.

Ключевые слова: надпочечник, клубочковая зона, Oct4, PRH/Hhex, Shh, Wnt-сигналинг, альдостерон

Для корреспонденции: Наталья Валентиновна Яглова. E-mail: yaglova@mail.ru

Для цитирования: С.С. Обернихин, Н.В. Яглова, С.В. Назимова, В.В. Яглов, Е.П. Тимохина. Транскрипционная регуляция морфогенетических процессов в клубочковой зоне коркового вещества надпочечников крыс в постнатальном периоде онтогенеза. Клини. эксп. морфология. 2019; 8(2): 48-54. DOI: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-48-54

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 08.04.2019. Статья принята в печать 04.06.2019

Transcriptional regulation of morphogenesis of rat adrenal zona glomerulosa during postnatal development

S.S. Obernikhin, N.V. Yaglova, S.V. Nazimova, V.V. Yaglov, E.P. Timokhina

Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

Background: transcriptional regulation of endocrine cell pluripotency, proliferation, and differentiation in adult is still obscure.

Objective: asses the network of transcriptional factors regulating postnatal development of rat adrenal zona glomerulosa was studied.

Methods: male Wistar rats of pubertal age and after puberty when the adrenals reach their maximal development were used in the present study. Histology of zona glomerulosa, proliferation of glomerulosa cells, and secretion of aldosterone was examined. Expression of Shh, PRH/Hhex, and Oct4, as well as activation of canonical Wnt signaling in glomerulosa cells was assessed.

Results: pronounced activation of canonical Wnt signaling along with expression of transcriptional factors Shh and Oct4, indicating pluripotent potential were found in glomerulosa cells of pubertal rats. Strong inverse correlation between number of Oct4-positive glomerulosa cells and blood level of aldosterone were also revealed. After

puberty in the period of maximal development of adrenal cortex glomerulosa cells exhibited higher expression of Shh, Oct4, and antiproliferative factor PRH/Hhex along with constant parameters of activation of Wnt signaling. *Conclusion:* Increase in number of Shh- and Oct4-expressing cells allows to hypothesize that this pool is required for maintenance of tissue homeostasis in zona glomerulosa during postnatal development.

Key words: adrenal gland, zona glomerulosa, Oct4, PRH/Hhex, Shh, Wnt signaling, aldosterone

Corresponding author: Natalya V. Yaglova. E-mail: yaglova@mail.ru

For citation: S.S. Obernikhin, N.V. Yaglova, S.V. Nazimova, V.V. Yaglov, E.P. Timokhina. Transcriptional regulation of morphogenesis of rat adrenal zona glomerulosa during postnatal development. *Clin. exp. morphology* (In Russ.). 2019; 8(2): 48-54. DOI: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-48-54

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Received 08.04.2019. **Accepted** 04.06.2019

Корковое вещество надпочечников разделено на отдельные стероидогенные зоны, которые ответственны за выработку определенных гормонов, необходимых для поддержания нормального гомеостаза в ответ на различные внутренние и внешние стимулы. Так, клубочковая зона осуществляет синтез минералокортикоидов под контролем ренин-ангиотензивной системы. Внутренняя, пучковая зона, регулируемая гипоталамус-гипофизарно-адреналовой осью, продуцирует глюкокортикоиды, которые координируют обмен углеводов и стрессовые реакции млекопитающих. Цитоархитектоника коры надпочечников крыс претерпевает ряд существенных изменений в неонатальном и пубертатном периодах. Сразу после рождения клетки внутри фетальной коры подвергаются апоптозу, что и приводит к ее инволюции [1]. Затем под влиянием ангиотензина II и адренкортикотропного гормона происходит созревание клубочковой и пучковой зон. Позднее, в препубертатном периоде в надпочечниках между пучковой зоной и мозговым веществом начинает формироваться сетчатая зона. И только после наступления половой зрелости, наконец, завершается морфогенез надпочечников. Корковое вещество надпочечников обладает высокой чувствительностью к действию различных внешних физических и химических факторов и высокой способностью к регенерации [2–4]. Следовательно, для поддержания и функционирования надпочечников необходимо пополнение адренкортикальных клеток из пула соматических клеток-предшественников.

Тем не менее роль различных транскрипционных сигналов в поддержании плюрипотентности, пролиферации и дифференцировки клеток взрослого организма мало изучена по сравнению с клетками эмбриона [5, 6].

Целью настоящего исследования было изучение экспрессии транскрипционных факторов в постнатальном развитии клубочковой зоны коркового вещества надпочечников крыс.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 20 самцах крыс Вистар. Животных выводили из эксперимента передозировкой золетила в возрасте 6 недель (n=10), что соответствует пубертатному периоду между адренархе и гонадархе,

и в возрасте 10 недель (n=10), после достижения половой зрелости, когда надпочечники крыс достигают своего максимального развития [7].

Надпочечники фиксировали в жидкости Буэна. Изготавливали препараты экваториальных срезов органа, которые окрашивали гематоксилином и эозином («Биовитрум», Россия). Гистологические препараты изучали методом световой микроскопии с использованием микроскопа Leica DM2500 (Leica Microsystems, Германия). Морфометрическое исследование проводили с помощью программы ImageScope (Leica Microsystems, Германия). Определяли общую площадь коркового вещества, а также площадь клубочковой зоны.

Изучение экспрессии транскрипционных факторов в кортикостероцитах проводили методом иммуногистохимии с помощью поликлональных кроличьих антител к Oct4 (Abcam, США), Shh (Santa Cruz Biotechnology, США), PRH/Hhex (Abcam, США). Иммуногистохимическое выявление β-катенина в кортикостероцитах клубочковой зоны проводили с использованием моноклональных антител (Cell Marque, США). Активацию канонического Wnt-сигналинга определяли по транслокации β-катенина в ядро [8]. Изучение пролиферации кортикостероцитов проводили методом иммуногистохимии с антителами к Ki-67 (Cell Marque, США). Реакции визуализировали реактивами набора Ultra-Vision LP Detection System (ThermoScientific, США). Производили докраску препаратов гематоксилином Майера. Результаты иммуногистохимических исследований выражали в виде количества иммунопозитивных клеток в 1 мм² площади среза клубочковой зоны.

В сыворотке крови крыс определяли концентрацию альдостерона методом ИФА с помощью наборов (Cusabio, Китай).

Полученные данные подвергали статистическому анализу с использованием программы Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Для описания количественных признаков проводили анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения с использованием критериев Колмогорова–Смирнова, Лиллиефорса, Шапиро–Уилка. Для описания центральных тенденций и рассеяния количественных признаков, имеющих приближенно нормальное распределение, использовали среднее значение и стандартную ошибку

ку среднего значения ($M \pm m$). Сравнение независимых групп по количественному признаку проводили с помощью t-критерия Стьюдента с учетом значений критерия Левена о равенстве дисперсий. Корреляционный анализ проводили по критерию Пирсона. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,01$.

Результаты

При гистологическом исследовании корковое вещество надпочечников крыс пубертатного возраста было хорошо развито. В нем выделялись клубочковая, пучковая и сетчатая зоны. Промежуточная зона представляла собой небольшие участки циркулярно расположенных, небольшого размера по сравнению с кортикостероцитами клеток с овальными или неправильной формы гиперхромными ядрами. В разных участках клубочковой зоны выявлялись Oct4-, Shh-, PRH/Hhex- и β -катенин-положительные клетки. Экспрессия ключевого внутриклеточного белка канонического Wnt-сигналинга – β -катенина, транскрипционных факторов Oct4, Shh и PRH/Hhex имела следующие особенности. Наиболее активно экспрессировался β -катенин (рис. 1 А). Приблизительно у трех четвертей клеток он обнаруживался на цитоплазматических мембранах, а у четверти клеток – в ядре (рис. 1 В). Доля клеток с цитоплазматической локализацией была чрезвычайно низкой. Число кортикостероцитов с ядерной локализацией этого антигена было максимальным по сравнению с другими факторами. На втором месте по уровню экспрессии находились транскрипционные факторы Shh и Oct4. Наименее выраженной была экспрессия антипролиферативного фактора PRH/Hhex (рис. 2). Пролиферативные процессы в клубочковой зоне протекали активно, о чем свидетельствует большое количество Ki-67-позитивных кортикостероцитов (рис. 3).

К 10 неделям, когда корковое вещество надпочечника крысы достигло максимального развития за счет увеличения пучковой зоны, отмечалось уменьшение объема клубочковой (рис. 4). Иной стала и экспрессия в ней различных транскрипционных факторов. Выявлено увеличение числа Shh- и Oct4-положительных клеток (рис. 3). После достижения половой зрелости в клубочковой зоне общее число клеток, экспрессирующих β -катенин, уменьшилось вдвое (рис. 1 В). Уменьшение численности иммунопозитивных клеток происходило за счет снижения числа клеток с мембранной локализацией β -катенина, а численность клеток с цитоплазматической и ядерной локализацией не изменялась по сравнению с предыдущим сроком исследования (рис. 1 Б, В). По сравнению с пубертатным периодом количество клеток, экспрессирующих PRH/Hhex, увеличилось, а Ki-67 – уменьшилось. Таким образом, в клубочковой зоне наиболее активно транслоцировался в ядро транскрипционный фактор Shh. Вторым по уровню транслокации был β -катенин, третьим – Oct4. PRH/Hhex характеризовался наименьшей экспрессией

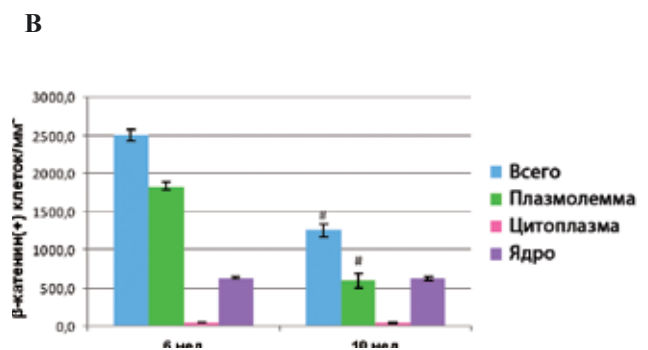
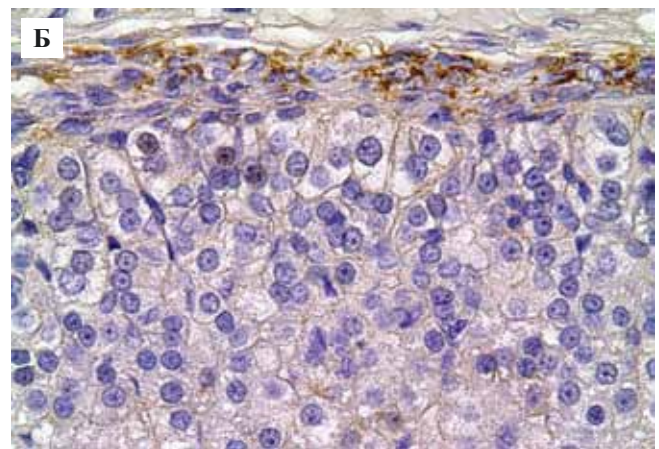
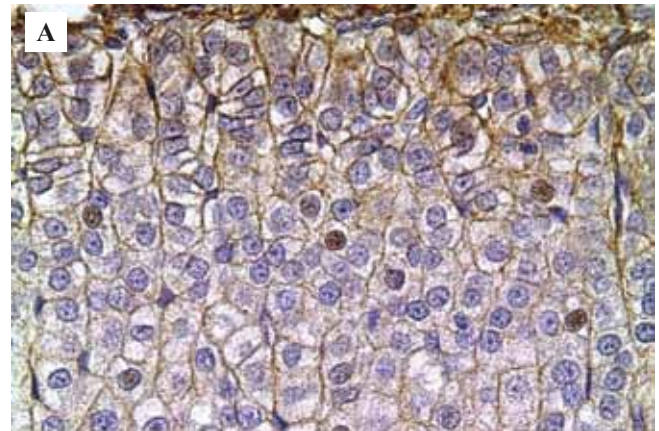


Рис. 1. Экспрессия β -катенина кортикостероцитами клубочковой зоны коркового вещества надпочечников крысы.

А – в пубертатном (6 недель) и Б – постпубертатном (10 недель) периодах. $\times 800$, В – количество β -катенин-позитивных кортикостероцитов с различной локализацией антигена ($M \pm m$)
– статистически значимые отличия от предыдущего срока исследования, $p < 0,01$

Fig. 1. Expression of β -catenin in glomerulosa cells of rat adrenal cortex.

А – in pubertal period (6 weeks age), Б – after puberty (10 weeks age), $\times 800$, В – quantification of glomerulosa cells with different subcellular localization of β -catenin
– $p < 0,01$ compared to the pubertal period

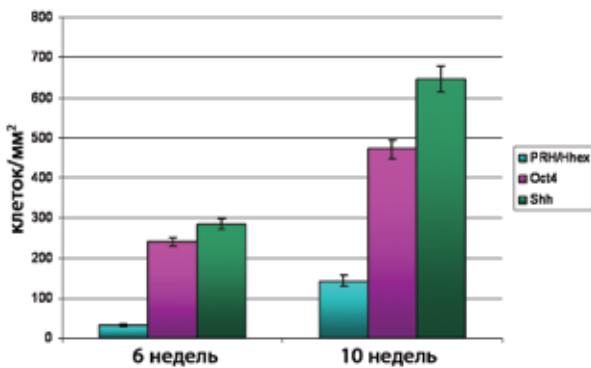


Рис. 2. Экспрессия транскрипционных факторов Hhex, Oct4 и Shh кортикостероцитами клубочковой зоны коркового вещества надпочечников крысы в пубертатном (6 недель) и постпубертатном (10 недель) периодах, (M±m)
– статистически значимые отличия от предыдущего срока исследования, $p < 0,01$

Fig. 2. Expression of transcriptional factors Hhex, Oct4, and Shh in glomerulosa cells of rat adrenal cortex in pubertal (6 weeks age) and postpubertal (10 weeks age) periods, (M±m)
– $p < 0,01$ compared to the pubertal period

в кортикостероцитах, как и в предыдущем сроке исследования. Корреляционный анализ установил наличие сильной обратной связи между количеством PRH/Hhex и Ki-67-позитивных клеток в постнатальном развитии ($R = -0,97$, $p = 0,000002$).

Проведенное определение концентрации альдостерона в сыворотке крови крыс показало, что, несмотря на уменьшение размеров клубочковой зоны, уровень альдостерона повысился к 10-недельному возрасту (рис. 5). Корреляционный анализ выявил существование выраженной обратной связи между продукцией альдостерона и численностью Oct4-позитивных кортикостероцитов как в пубертатном ($R = -0,98$, $p = 0$), так и в постпубертатном периодах ($R = -0,83$, $p = 0,0058$).

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что постнатальное развитие клубочковой зоны коркового вещества надпочечников сопровождается изменением экспрессии транскрипционных факторов, регулирующих основные морфогенетические процессы – пролиферацию и дифференцировку клеток. Известно, что канонический Wnt-сигналинг играет ключевую роль в формировании зональности фетальной коры и функциональном становлении клубочковой зоны [8]. В пубертатном периоде, когда продолжается развитие коркового вещества, активация Wnt-сигналинга в кортикостероцитах происходила интенсивно на фоне высокой пролиферативной активности. Уровень экспрессии β -катенина опережал экспрессию фактора Shh, также обеспечивающего деление и созревание кортикостероцитов.

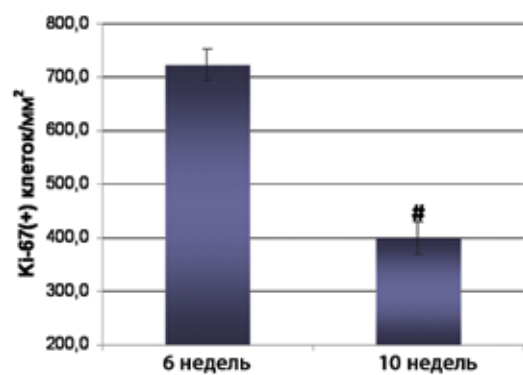


Рис. 3. Экспрессия Ki-67 кортикостероцитами клубочковой зоны коркового вещества надпочечников крысы в пубертатном (6 недель) и постпубертатном (10 недель) периодах, (M±m)
– статистически значимые отличия от предыдущего срока исследования, $p < 0,01$

Fig. 3. Quantification of Ki-67-expressing glomerulosa cells in pubertal (6 weeks age) and postpubertal (10 weeks age) periods, (M±m)
– $p < 0,01$ compared to the pubertal period

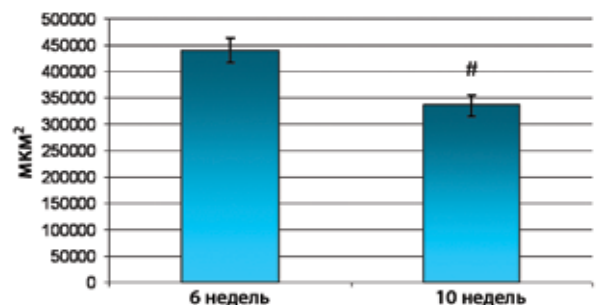


Рис. 4. Изменения площади клубочковой зоны коркового вещества надпочечников крысы в пубертатном (6 недель) и постпубертатном (10 недель) периодах, (M±m)
– статистически значимые отличия от предыдущего срока исследования, $p < 0,01$

Fig. 4. Surface area of zona glomerulosa in pubertal (6 weeks age) and postpubertal (10 weeks age) rats, (M±m)
– $p < 0,01$ compared to the pubertal period

После достижения максимальной степени развития органа, когда снижается пролиферативная активность клеток, показатели активации Wnt-сигналинга не изменяются. Вероятно, это необходимо для обеспечения регуляции гормоногенеза в кортикостероцитах, так как Wnt-сигналинг стимулирует экспрессию рецепторов ангиотензина [9]. Повышение продукции альдостерона у 10-недельных крыс происходит на фоне уменьшения размеров клубочковой зоны. В наших предыдущих исследованиях показано, что это изменение обусловлено повышением стероидогенного потенциала клеток в постпубертатном периоде путем перестройки

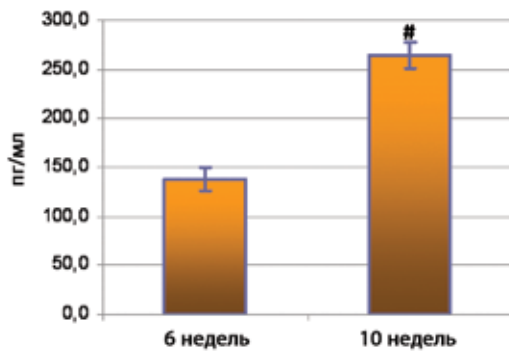


Рис. 5. Концентрация альдостерона в сыворотке крови крыс в пубертатном (6 недель) и постпубертатном (10 недель) периодах, (M±m)
– статистически значимые отличия от предыдущего срока исследования, $p < 0,01$

Fig. 5. Aldosterone serum concentration in pubertal (6 weeks age) and postpubertal (10 weeks age) rats, (M±m)
– $p < 0,01$ compared to the pubertal period

их секреторного аппарата [10], что позволяет усилить синтез гормонов даже при уменьшении числа клеток-продуцентов. Вероятно, что и поддержание стабильного уровня активации Wnt-сигналинга также необходимо для усиления синтетических процессов в клетках. Двукратное повышение экспрессии индуктора плюрипотентности Oct4 в кортикостероцитах в составе клубочков указывает на формирование пула клеток, способных переходить в менее дифференцированное состояние. На создание такого пула указывает также и трехкратное снижение числа клеток с мембранной локализацией β -катенина. Известно, что β -катенин совместно с E-кадгерином входит в состав плотных межклеточных контактов, то есть способствует снижению пролиферативного потенциала клеток за счет усиления контактного торможения [11]. Таким образом, уменьшение числа клеток с мембранной локализацией β -катенина и увеличение экспрессии Oct4 можно рассматривать как механизмы самообновления кортикостероцитов клубочковой зоны при физиологической регенерации. Повышение другого фактора, способствующего переходу в менее дифференцированное состояние и активации пролиферативных процессов, – Shh [12–15], также указывает на создание пула кортикостероцитов, готовых к самообновлению. То, что экспрессия Oct4 и Shh наблюдалась не в клетках промежуточной зоны или под капсулой, а в клетках, входящих в состав клубочков и имеющих типичную структуру кортикостероцитов, указывает именно на готовность дифференцированных клеток к переходу в плюрипотентное состояние, а не на появление или увеличение недифференцированных предшественников как источников для физиологической регенерации клубочковой зоны. Наличие обратной зависимости между числом Oct4-позитивных кортикостероцитов и продукцией альдостерона также свидетельствует об этом. Сопо-

ставление численности клеток с ядерной локализацией β -катенина и Shh в постнатальном периоде онтогенеза показывает, что при завершении развития клубочковой зоны она становится одинаковой. Так, известно, что прогениторные адренкортикальные клетки и дифференцированные клетки клубочковой зоны, продуцирующие Shh, чувствительны к Wnt-сигналингу [16]. Эти данные могут указывать на совместную регуляцию гомеостаза клубочковой зоны с обеспечением рецепторного аппарата, необходимого для контроля секреторной активности Wnt-сигналингом и поддержания самообновления клеток за счет активности Shh. Все это свидетельствует о широком спектре регуляторных механизмов, которые оказывают существенное влияние на возможности адаптации в зависимости от внешнего или внутреннего стимула.

Роль транскрипционного фактора PRH/Hhex, обладающего выраженной антипролиферативной активностью, в постнатальном развитии клубочковой зоны ранее не была изучена. В наших работах впервые были показаны экспрессия PRH/Hhex в корковом и мозговом веществе надпочечников и его антипролиферативное действие [17, 18]. В настоящем исследовании продемонстрировано: экспрессия PRH/Hhex и Ki-67 имеет выраженную обратную зависимость, что подтверждает антипролиферативную роль этого фактора в развитии клубочковой зоны. Активацию PRH/Hhex на фоне увеличения экспрессии Oct4 и Shh, а также снижения содержания β -катенина в наружных мембранах можно рассматривать как фактор, необходимый для баланса между пролиферацией и готовностью клеток к переходу в плюрипотентное состояние.

Сформировавшиеся к половозрелому периоду функциональные зоны надпочечников сохраняются в течение всей жизни, хотя их размер может изменяться в ответ на физиологические раздражители, обусловленные активностью ренин-ангиотензиновой системы и гипоталамо-гипофизадренальной оси [19–21]. Для такой реакции необходимо обеспечивать постоянный уровень обновления клеток в стероидогенных зонах. Традиционно считалось, что это происходит за счет пролиферации клеток коры надпочечников в клубочковой и наружной части пучковой зон, которые медленно центростремительно мигрируют в глубь железы, по направлению к мозговому веществу надпочечника [21, 22]. Эти наблюдения позволили предположить, что существуют адренкортикальные стволовые или прогениторные клетки, расположенные либо в периферической части коркового вещества, либо в капсуле [23]. Выявление в паренхиме коркового вещества надпочечника Oct4- и Shh-позитивных клеток позволяет переосмыслить существующую концепцию постнатального морфогенеза и физиологической регенерации органа. Увеличение числа Oct4- и Shh-позитивных клеток в постпубертатном периоде может свидетельствовать о двух независимых путях реализации процессов регенерации органа. Возможно, эта тонкая регуляция

необходима для дифференцированного подхода к воздействию различных стрессорных факторов.

Таким образом, результаты настоящего исследования впервые показывают экспрессию транскрипционного фактора Oct4 в клубочковой зоне и его роль совместно с Shh и PRH/Hhex, а также активацией Wnt-сигналинга в постнатальном морфогенезе клубочковой зоны. Полученные данные позволяют выдвинуть новую гипотезу поддержания тканевого гомеостаза клубочковой зоны коркового вещества надпочечников крысы, заключающуюся в формировании среди высокодифференцированных кортикостероцитов пластичного пула клеток, готовых к переходу в плюрипотентное состояние.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Н.Н.В., С.С.О., В.В.Я.
Сбор и обработка материала – С.В.Н., С.С.О., Е.П.Т.
Статистическая обработка данных – Н.В.Я.
Написание текста – С.С.О.
Редактирование – В.В.Я., Н.В.Я.

Литература/References

- Ishimoto H, Jaffe R. Development and function of the human fetal adrenal cortex: a key component in the fetoplacental unit. *Endocr Rev*. 2011;32(3):317–55. doi: 10.1210/er.2010-0001.
- Bruder E, Nagler A, Raff H. Oxygen-dependence of ACTH-stimulated aldosterone and corticosterone synthesis in the rat adrenal cortex: developmental aspects. *J Endocrinol*. 2002;172(3):595–604. doi: 10.1677/joe.0.1720595.
- Lorente M, Mirapeux R, Miguel M, Longmei W, Volk D, Cervos-Navarro J. Chronic hypoxia induced ultrastructural changes in the rat adrenal zona glomerulosa. *Histol Histopathol*. 2002;17:185–90. doi: 10.14670/HH-17.185.
- Yaglova NV, Tsomartova DA, Yaglov VV. Differences in Production of Adrenal Steroid Hormones in Pubertal Rats Exposed to Low Doses of the Endocrine Disruptor DDT during Prenatal and Postnatal Development. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2018,12(1):80–6. doi: 10.1134/S1990750818010122.
- Olariu V, Lövkvist C, Sneppen K. Nanog, Oct4 and Tet1 interplay in establishing pluripotency. *Sci Rep*. 2016;6:25438. doi: 10.1038/srep25438
- Vierbuchen T, Ostermeier A, Pang Z, Kokubu Y, Sudhof TC, Wernig M. Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors. *Nature*. 2010;463(7284):1035–41. doi: 10.1038/nature08797.
- Pignatelli D, Xiao F, Gouvtia A, Ferreira J, Vinson G. Adrenarche in the rat. *J Endocrinol*. 2006;191(1):301–8. doi: 10.1677/joe.1.06972.
- Berthon A, Martinez A, Bertherat J, Val P. Wnt/b-catenin signaling in adrenal physiology and tumour development. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;35:87–95. doi: 10.1016/j.mce.2011.09.009.
- Berthon A, Drelon C, Ragazzon B, Boulkroun S., Tissier F, Amar L et al. WNT/β-catenin signaling is activated in aldosterone producing adenomas and controls aldosterone production. *Hum Mol Genet*. 2014;23(4):889–905. doi: 10.1093/hmg/ddt484
- Цомартова Д.А., Яглова Н.В., Обернихин С.С., Назимова С.В., Следнева Ю.П., Яглов В.В. Изменения кортикостероцитов клубочковой зоны надпочечников крыс при воздействии низких доз ДДТ в постнатальном развитии. *Клин. эксп. морфология*. 2018;2:25–30 [Tsomartova D.A., Yaglova N.V., Obernikhin S.S., Nazimova S.V., Sledneva Y.P., Yaglov V.V. Cytophysiology of adrenal zona glomerulosa cells of rats exposed to low doses of DDT during postnatal development. *Clin. exp. morphol.* 2018;2:25–30 (In Russ.)]. doi: 10.31088/2226-5988-2018-26-2-25-30
- Balda MS, Matter K. Tight junctions and the regulation of gene expression. *Biochim. Biophys. Acta*. 2009;1788:761–7. doi: 10.1016/j.bbamem.2008.11.024.
- Gupta S, Takebe N, Lorusso P. Targeting the Hedgehog pathway in cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2010;2:237–50. doi: 10.1177/1758834010366430.
- Ingham PW, Nakano Y, Seger C. Mechanisms and functions of Hedgehog signalling across the metazoan. *Nat Rev Genet*. 2011;12:393–406. doi: 10.1038/nrg2984.
- King PJ, Guasti L, Laufer E. Hedgehog signalling in endocrine development and disease. *J Endocrinol*. 2008;198:439–50. doi: 10.1677/JOE-08-0161.
- McMahon AP, Ingham PW, Tabin CJ. Developmental roles and clinical significance of hedgehog signaling. *Curr Top Dev Biol*. 2003;53:1–114. doi: 10.1016/S0070-2153(03)53002-2.
- Walczak E, Kuick R, Finco I, Bohin N, Hrycaj SM, Wellik DM, Hammer GD. Wnt signaling inhibits adrenal steroidogenesis by cell-autonomous and non-cell-autonomous mechanisms. *Mol Endocrinol*. 2014;28(9):1471–86. doi: 10.1210/me.2014-1060.
- Яглова Н.В., Обернихин С.С., Цомартова Д.А., Назимова С.В., Яглов В.В. Экспрессия транскрипционного фактора PRH/Hhex в хромоаффинных клетках надпочечников в постнатальном развитии и его роль в регуляции пролиферативных процессов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018;165(4):505–508 [Yaglova N.V., Obernikhin S.S., Tsomartova D.A., Nazimova S.V., Yaglov V.V. Expression of Transcription Factor PRH/Hhex in Adrenal Chromaffin Cells in the Postnatal Development and Its Role in the Regulation of Proliferative Processes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;165(4):508–511]. doi: 10.1007/s10517-018-4205-8.
- Яглова Н.В., Цомартова Д.А., Обернихин С.С., Назимова С.В., Яглов В.В. Регуляция пролиферативных процессов в корковом веществе надпочечников крыс транскрипционным фактором PRH при воздействии эндокринного дисраптора ДДТ на развивающийся организм. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019;167(3):381–5 [Yaglova N.V., Tsomartova D.A., Obernikhin S.S., Nazimova S.V., Yaglov V.V. Dysregulation of proliferation control by transcriptional factor PRH in rat adrenal cortex induced by developmental exposure to endocrine disruptor DDT. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2019;167(3):381–5 (In Russ.)].
- Bland ML, Desclozeaux M, Ingraham HA. Tissue growth and remodeling of the embryonic and adult adrenal gland. *Ann N.Y.*

- Acad Sci. 2003;995:59–72. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb03210.x.
20. *Mitani F, Mukai K, Miyamoto H, Suematsu M, Ishimura Y.* The undifferentiated cell zone is a stem cell zone in adult rat adrenal cortex. *Biochim Biophys Acta.* 2003;1619:317–24. doi: 10.1016/s0304-4165(02)00490-7.
21. *Ulrich-Lai YM, Figueiredo HF, Ostrander MM, Choi DC, Engeland WC, Herman JP.* Chronic stress induces adrenal hyperplasia and hypertrophy in a subregion-specific manner. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291:E965–E973. doi: 10.1152/ajpendo.00070.2006.
22. *King PJ, Paul A, Laufer E.* Shh signaling regulates adrenocortical development and identifies progenitors of steroidogenic lineages. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:21185–90. doi: 10.1073/pnas.09094711106.
23. *Wood MA, Hammer GD.* Adrenocortical stem and progenitor cells: unifying model of two proposed origins. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;336:206–12. doi: 10.1016/j.mce.2010.11.012.

Информация об авторах/Author information

Наталья Валентиновна Яглова – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией развития эндокринной системы НИИ морфологии человека.

Natalya V. Yaglova – Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of the Endocrine System Development, Research Institute of Human Morphology.

<http://orcid.org/0000-0002-8239-5039>

Сергей Станиславович Обернихин – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории развития эндокринной системы НИИ морфологии человека.

Sergey S. Obernikhin – Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of the Endocrine System Development, Research Institute of Human Morphology.

<http://orcid.org/0000-0003-0997-6766>

Светлана Владимировна Назимова – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории развития эндокринной системы НИИ морфологии человека.

Svetlana V. Nazimova – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of the Endocrine System Development, Research Institute of Human Morphology.

<http://orcid.org/0000-0001-5118-7037>

Валентин Васильевич Яглов – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории развития эндокринной системы НИИ морфологии человека.

Valentin V. Yaglov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, Laboratory of the Endocrine System Development, Research Institute of Human Morphology.

<http://orcid.org/0000-0003-4357-0639>

Екатерина Петровна Тимохина – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории развития эндокринной системы НИИ морфологии человека.

Ekaterina P. Timokhina – Candidate of Biological Sciences, Junior Researcher, Laboratory of the Endocrine System Development, Research Institute of Human Morphology.

<http://orcid.org/0000-0003-0504-1488>