

КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ НАДПОЧЕЧНИКОВ КРЫС-САМЦОВ ПРИ ВВЕДЕНИИ УРЕТАНА

Н.Ю. Тимофеева*, Г.Ю. Стручко, Л.М. Меркулова, О.Ю. Кострова,
И.С. Стоменская, Е.В. Москвичев

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»
428015, Российская Федерация, Чувашская Республика, Чебоксары, Московский пр-т, 15

Надпочечники представляют собой эндокринный орган, участвующий в регуляции практически всех жизненно важных процессов в организме. Работа основных структурных элементов надпочечников — кортикоцитов и хромоаффинных клеток — во многом зависит от клеточного микроокружения. Известно, что в структуру паренхимы надпочечников входят лимфоциты, макрофаги, мастоциты и другие клетки. Уретан является одним из химических стрессоров, который способен влиять на структуру надпочечников. В данной статье представлено изучение изменений клеточного состава надпочечников при действии уретана. Выявлено, что однократное внутрибрюшинное введение уретана крысам-самцам приводит к изменениям в структуре надпочечников в виде уменьшения числа пролиферирующих клеток и мастоцитов, увеличения числа фибробластов и макрофагов и инфильтрации органа лимфоцитами, преимущественно NK-клетками.

Ключевые слова: надпочечники, уретан, лимфоциты, макрофаги, мастоциты, виментин

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тимофеева Н.Ю., Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Кострова О.Ю., Стоменская И.С., Москвичев Е.В. Клеточный состав надпочечников крыс-самцов при введении уретана. *Биомедицина*. 2025;21(2):71–80. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-2-71-80>

Поступила 05.11.2024

Принята после доработки 08.04.2025

Опубликована 10.06.2025

CELLULAR COMPOSITION OF MALE RAT ADRENAL GLANDS UPON URETHANE ADMINISTRATION

Natalia Yu. Timofeeva*, Gleb Yu. Struchko, Larisa M. Merkulova, Olga Yu. Kostrova,
Irina S. Stomenskaya, Evgenij V. Moskvichev

I.N. Ulyanov Chuvash State University
428015, Russian Federation, Chuvash Republic, Cheboksary, Moskovskiy Ave., 15

The adrenal glands are an endocrine organ involved in the regulation of almost all vital processes in the body. Functioning of the main structural elements of the adrenal glands – corticocytes and chromaffin cells – largely depends on the cellular microenvironment. It is known that the structure of the adrenal parenchyma includes lymphocytes, macrophages, mastocytes, and other cells. Urethane is a chemical stressor that can affect the structure of the adrenal gland. This paper presents a study of the changes in the cellular composition of the adrenal glands under the administration of urethane. It was found that a single intraperitoneal injection of urethane into male rats leads to changes in the structure of the adrenal glands manifested in a decreased number of proliferating cells and mastocytes, an increased number of fibroblasts and macrophages, and infiltration of the organ with lymphocytes, mainly NK-cells.

Keywords: adrenal glands, urethan, lymphocytes, macrophages, mastocytes, vimentin

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Timofeeva N.Yu., Struchko G.Yu., Merkulova L.M., Kostrova O.Yu., Stomenskaya I.S., Moskvichev E.V. Cellular Composition of Male Rat Adrenal Glands upon Urethane Administration. *Journal Biomed.* 2025;21(2):71–80. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-2-71-80>

Submitted 05.11.2024

Revised 08.04.2025

Published 10.06.2025

Введение

Надпочечники представляют собой важный эндокринный орган, который обеспечивает нейрогуморальную регуляцию углеводного, белкового, липидного, водно-солевого обмена, работу сердечно-сосудистой, иммунной и эндокринной систем [2, 5]. Надпочечники одними из первых реагируют на любое воздействие внутренней или внешней среды. Помимо адренокортикоцитов, в паренхиме надпочечников выявляются макрофаги, лимфоциты, мастоциты и клетки — предшественники адренокортикоцитов. Все типы клеток, присутствующие в железе, оказывают влияние на адренокортикоциты [21, 32]. Эти взаимодействия осуществляются чаще всего через биологически активные пептиды и катехоламины, преимущественно за счет их прямого действия на соседние клетки или паракринным путем. Возникающие в результате взаимодействия процессы играют важную роль в регуляции функций клеток надпочечников, включая пролиферацию, дифференцировку, функционирование и апоптоз эндокринных клеток, как в физиологических, так и в патологических условиях [21, 32].

Показано существование стволовых клеток, расположенных в капсуле, и клеток-предшественников, смешанных с кластерами клеток, продуцирующих альдостерон в клубочковой зоне, в частности в надпочечниках человека и мыши [20, 25]. Кроме того, пролиферирующие Ki-67⁺-клетки были обнаружены в пучковой зоне в надпочечниках мыши, крысы и человека [7].

Различные типы иммунных клеток, включая макрофаги, лимфоциты и мастоциты, способны проникать в кору надпочечников человека в периваскулярных областях, рядом со стероидогенными клетками [9]. Они участвуют в контроле функции надпочечников за счет высвобождения факторов роста для клеточной пролиферации и уничтожения апоптотических клеток. Известно также, что иммунные клетки регулируют секрецию стероидов, в частности при сепсисе [10, 14, 15].

Мастоциты повсеместно распространены в организме и играют решающую роль при аллергических заболеваниях, реакциях иммунитета и воспалении [30]. В надпочечниках мастоциты, положительные на CD117 и триптазу и окрашивающиеся толуидиновым синим, визуализируются под соединительнотканной капсулой и в клубочковой зоне, что, вероятнее всего, связано с продукцией фактора роста в этой области [9, 23].

Макрофаги составляют основную субпопуляцию иммунных клеток, локализация которых зависит от пола, главным образом от наличия X-зоны коры надпочечников. Инфильтрация коркового вещества надпочечников макрофагами была замечена в надпочечниках человека, крысы и мыши [6, 13]. Макрофаги с ультраструктурными характеристиками лизосомальной активности особенно многочисленны в пучковой и сетчатой зонах, причем последняя является областью с высоким уровнем апоптоза клеток [6]. У крыс плотность

макрофагов в пучковой и сетчатой зонах увеличивается с возрастом и после лечения дексаметазоном, вызывая регрессию коры [6]. Усиление активности макрофагов может привести к удалению стероидогенных мертвых клеток посредством процесса фагоцитоза и атрофии коры в ответ на лечение глюкокортикоидами [6]. Сообщалось как о воспалении, так и об инфильтрации CD68⁺-макрофагами при аденомах, продуцирующих кортизол [18], что позволяет предположить, что этот тип иммунных клеток может контролировать рост опухоли надпочечников [26].

Многочисленные исследования продемонстрировали присутствие лимфоцитов вблизи клеток коры надпочечников человека, что способствует паракринным связям между двумя типами клеток. Показано, что цитокины, высвобождаемые лимфоцитами, модулируют стероидогенез надпочечников, в частности для адаптации секреции глюкокортикоидов к инфекционному стрессу [22]. Лимфоциты стимулируют секрецию андрогенов клетками сетчатой зоны [34]. Более того, была обнаружена большая популяция Т-лимфоцитов, ассоциированных с обширным разрушением паренхимы надпочечников у пациентов с болезнью Аддисона, возникающая в результате выработки аутоантител против стероидогенного фермента 21-гидроксилазы [12, 19]. Аналогичным образом сообщалось об инфильтрации коры надпочечников многочисленными Т-лимфоцитами на гуманизированной модели мыши после лечения ингибиторами противоопухолевых контрольных точек, которые вызывают побочные эффекты, связанные с аутоиммунными заболеваниями [33]. Такой процесс инфильтрации Т-лимфоцитами позволяет понять механизм, ответственный за адrenaлит у пациентов, получающих иммунотерапию от рака [24, 31]. Эти наблюдения указывают на то, что Т-лимфоциты участвуют в элиминации клеток коры надпочеч-

ников на фоне аутоиммунных заболеваний. Инфильтрация надпочечников иммунными клетками также наблюдалась при неопухолевых заболеваниях. Фактически недавнее посмертное гистологическое исследование показало инфильтрацию надпочечников CD3⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитами у пациентов с коронавирусной инфекцией (COVID-19) [35].

Одним из сильных химических стрессоров является уретан. Он обладает выраженным канцерогенным эффектом, связанным с образованием винилкарбаматного эпоксида, который образует ковалентно связывающиеся с ДНК мутагенные аддукты [4, 17]. Повсеместность его распространения (в ферментированных пищевых продуктах и алкогольных напитках, применение в производстве многих химикатов, лаков, красок, полиуретанов, лекарственных препаратов) и его роль в развитии онкологических заболеваний легких обуславливают актуальность исследования его влияния на структуру надпочечников. Показано, что химический канцерогенез, вызванный уретаном, оказывает влияние на лимфоциты и мастоциты в легких [27]. Однако данных о том, что уретан оказывает влияние на изменение этих клеток в надпочечниках, нет. Изучение морфологии надпочечников при введении уретана является актуальной задачей клеточной биологии, эндокринологии и онкологии.

Цель исследования — изучить изменения клеточного состава надпочечников при введении уретана.

Материалы и методы

Работа выполнена на 50 крысах-самцах популяции линий Wistar в возрасте 3 мес. на начало эксперимента и исходной массой тела 180–200 г. К завершению опыта возраст крыс составил 9 мес. Животные получены из филиала «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России (Московская обл.). Условия содержания и обращение

с используемыми в эксперименте животными соответствовали Директиве Европейского парламента и Совета от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, которых используют для научных целей» (2010/63/EU), Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (ЕЭС, Страсбург, 1985), Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ЕЭС, Страсбург, 1986). Исследование было одобрено на заседании Локального этического комитета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова». На период эксперимента животные содержались в виварии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» в настольных клетках по 6 крыс со свободным доступом к воде и пище. В эксперименте использованы конвенциональные животные.

Крысы были разделены на две группы. Первая (контрольная) — интактные (n=10). Вторая (опытная) — самцы с однократным внутрибрюшинным введением уретана в дозе 1 г/кг массы тела крысы, который индуцирует канцерогенез легких (n=40). Выведение животных из эксперимента с забором надпочечников крыс проводилось через 30, 60, 90 и 180 дней после введения канцерогена путем цервикальной декапитации с применением телазола из расчета 15 мг/кг внутримышечно.

Иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных и поликлональных антител: к Ki-67 — маркеру активности пролиферации (“Dako”, Дания); к p53 — маркеру апоптоза (“Leica”, Великобритания); к виментину — белку мезенхимального происхождения для оценки фиброгенеза, антигену зрелых мезенхимальных клеток, прежде всего фибробластов (“Leica”, Великобритания); к кластеру дифференцировки лимфо-

цитов 3-го типа — CD3 (для идентификации зрелых Т-лимфоцитов) (“Leica”, Великобритания); к Т-лимфоцитам и NK-клеткам (естественным киллерам) — CD2 (“Leica”, Великобритания), к CD68 — для идентификации макрофагов (“Leica”, Великобритания). Количество NK-клеток определяли путем вычета числа CD3 из числа CD2. Результаты реакций оценивали с использованием микроскопа МИКРОМЕД 3 ЛЮМ путем подсчета положительно окрашенных клеток в 10-ти полях зрения при увеличении ×400, затем их отображали в единицах в поле зрения.

Окраска полихромным толуидиновым синим — для качественной и количественной характеристики мастоцитов надпочечников. По степени дегрануляции мастоциты делят на следующие группы: T0 (недегранулированные клетки) — гранулы плотно расположены в цитоплазме, ядро не визуализируется; T1 (слабо дегранулированные) — гранулы не выходят за пределы клеточной мембраны, ядро хорошо просматривается; T2 (умеренно дегранулированные) — гранулы частично выходят за пределы неповрежденной цитоплазматической мембраны, ядро не визуализируется; T3 (сильно дегранулированные) — полностью дегранулировавшие мастоциты с разорванной цитоплазматической мембраной. Общее количество и различные формы мастоцитов по степени дегрануляции подсчитывали в каждом препарате при увеличении ×400 в 10-ти полях зрения. Вычисляли индекс дегрануляции (ИД) по формуле:

$$\text{ИД} = \frac{(T0 \times 0 + T1 \times 1 + T2 \times 2 + T3 \times 3)}{n},$$

где n — суммарное количество мастоцитов. В качестве статистической величины использовали частоту встречаемости отдельных форм мастоцитов в процентах от их общего количества.

Статистическая обработка полученных цифровых данных осуществлялась с по-

мощью пакета программ Microsoft Office 2019 (Word и Excel) и лицензионного пакета программ Statistica 10. Статистическую достоверность определяли с помощью t-критерия Стьюдента, при несоответствии показателей законам нормального распределения — с помощью критерия Манна — Уитни. Взаимосвязь между изучаемыми параметрами оценивали с помощью непараметрического корреляционного анализа Спирмена (при $p < 0,05$).

Результаты исследований

Иммуногистохимическое исследование позволило выявить клеточный состав надпочечников и определило локализацию иммунопозитивных клеток на маркер мезенхимальных структур виментин во всех структурно-функциональных зонах коркового вещества надпочечников (рис. 1), маркер пролиферативной активности Ki-67 в клубочковой, суданофобной и пучковой зонах (рис. 2), маркер активности апоптоза p53 в сетчатой зоне, зрелых Т-лимфоцитов, естественных киллеров и лимфоцитов CD2 и макрофагов CD68 преимущественно

в пучковой и сетчатой зонах. В мозговом веществе выявлялось лишь незначительное количество CD3⁺, CD2⁺, CD68⁺- и виментин-положительных структур. Индекс пролиферации и апоптоза в этой группе составил $5,85 \pm 0,61$ усл. ед. Соотношение NK-клеток к Т-лимфоцитам составило $6,6 \pm 0,66$ усл. ед.

Однократное введение уретана изменяет иммуногистохимическую картину надпочечников. Так, количество Ki-67⁺-клеток по сравнению с интактной группой уменьшено практически на всех сроках исследования: через 30 дней снижено в 4,32 раза, через 60 дней — в 3,5 раза, через 90 дней, наоборот, увеличено в 1,76 раза, через 180 дней вновь уменьшено в 1,55 раза. Число виментин-позитивных структур через 30 дней снижено в 2,43 раза, через 60 дней увеличено в 2,46 раза, через 90 дней — в 2,6 раза, через 180 дней — в 1,59 раза.

Количество CD2⁺-клеток через 30 и 60 дней не отличается достоверно от интактных, через 90 дней увеличивается в 7,05 раза (при сравнении с предыдущим сроком

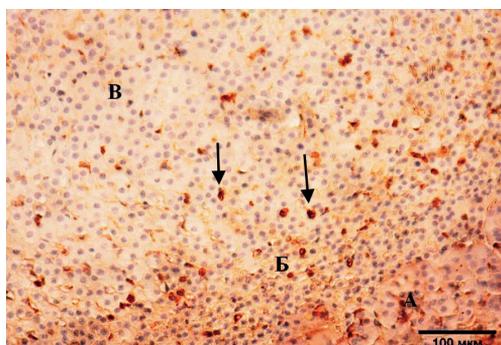


Рис. 1. Надпочечник интактной крысы. Иммунопозитивная реакция на виментин в корковом веществе надпочечников (указаны стрелками): А — мозговое вещество, Б — сетчатая зона, В — пучковая зона. Иммуногистохимическая реакция на виментин. Ув. $\times 400$.
Fig. 1. Adrenal gland of the intact rat. Immunopositive reaction to vimentin in the adrenal cortex (indicated by arrows): А — medulla, Б — reticular zone, В — fascicular zone. Immunohistochemical reaction to vimentin. Magn. $\times 400$.

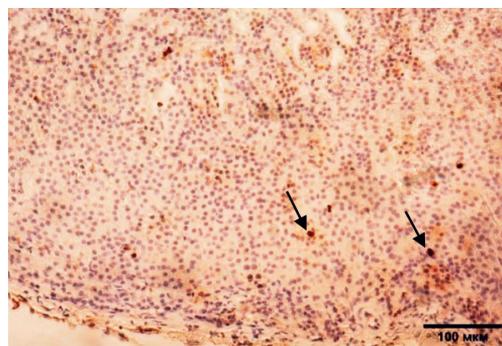


Рис. 2. Надпочечник интактной крысы. Иммунопозитивная реакция на Ki-67 в суданофобной и клубочковой зонах коры надпочечников (указаны стрелками). Иммуногистохимическая реакция на Ki-67. Ув. $\times 400$.
Fig. 2. Adrenal gland of an intact rat. Immunopositive reaction to Ki-67 in the sudanophobic and tubular zones of the adrenal cortex (indicated by arrows). Immunohistochemical reaction to Ki-67. Magn. $\times 400$.

исследования — в 14,9 раза). При этом через 90 дней CD2⁺-клетки локализуются не только в сетчатой, но и в пучковой зоне. Через 180 дней происходит увеличение числа CD2⁺-клеток — в 2,84 раза.

Число p53⁻ и CD3⁺-клеток через 30, 60 и 180 дней достоверно не отличается от интактных. Через 90 дней выявлено уменьшение количества p53⁺-клеток в 1,86 раза и увеличение числа CD3⁺-клеток в 1,5 раза.

Индекс пролиферации и апоптоза в данной группе через 30 дней снижен по отношению к интактным крысам в 2 раза и составляет 3,25±0,56 усл. ед., через 60 дней — в 3 раза и равен 1,49±0,33 усл. ед. Через 90 дней составляет 3,82±0,72 усл. ед., что в 3 раза больше показателя интактных крыс. Через 180 дней показатель достигает уровня интактных животных и составляет 7,22±0,85 усл. ед.

Соотношение NK-клеток к Т-лимфоцитам через 30 дней практически не отличается от интактных значений и составляет 6,3±0,57 усл. ед., через 60 дней меньше интактных в 7 раз и составляет 0,45±0,11 усл. ед., через 90 дней составляет 5,7±0,34 усл. ед., через 180 дней — 0,5±0,1 усл. ед.

Число CD68⁺-клеток практически на всех сроках после однократного введения уретана превышает уровень интактных крыс: через 30 дней — в 2 раза, через 60 дней — не отличается от интактных, через 90 дней — в 2 раза, через 180 дней — в 3 раза.

При окраске срезов полихромным толуидиновым синим мастоциты у интактных животных выявляются под капсулой и в жировой клетчатке вокруг надпочечника. По степени дегрануляции у интактных крыс преобладают недегранулированные и сильно дегранулированные клетки, составляя 32 и 58% соответственно. Индекс дегрануляции у этой группы крыс равняется 1,89.

После введения уретана через 30 дней наблюдается уменьшение количества мастоцитов с преобладанием недегранулированных (T0) и сильно дегранулированных (T3)

форм — 25 и 50% соответственно. Индекс дегрануляции в 3 раза меньше, чем у интактных, и равен 0,63. Через 60 дней наблюдается уменьшение числа выявляемых мастоцитов, они определяются в единичном количестве в препаратах надпочечников. Через 90 дней количество мастоцитов увеличивается по сравнению с предыдущим сроком, но не превышает интактную группу. При этом встречаются все виды мастоцитов по степени дегрануляции с преобладанием сильно дегранулированных (T3) — 44%. Индекс дегрануляции увеличивается, однако не достигает уровня интактных животных и равен 1,3. Через 180 дней число мастоцитов уменьшается, обнаруживаются лишь единичные дегранулированные клетки.

Корреляционный анализ через 30 дней после инъекции выявил умеренную положительную корреляционную связь между числом CD3⁺- и виментин-положительных структур ($r=0,6$, $p<0,05$), через 60 дней — сильную положительную корреляционную связь между числом CD3⁺ и виментин-содержащих структур ($r=0,97$, $p<0,05$) (рис. 3), через 180 дней — умеренную положительную корреляционную связь между числом CD2⁺- и числом виментин-содержащих структур ($r=0,47$, $p<0,05$).

Обсуждение результатов

Микросреда адренокортикоцитов представляет собой совокупность различных по своей функции и происхождению клеток. Это микроокружение меняется в ответ на различные воздействия и опосредует реакцию кортикоцитов на воздействия, в т. ч. и на однократное внутрибрюшинное введение крысам-самцам уретана. Так, количество Ki-67⁺-клеток снижается практически на всех сроках исследования, что говорит об уменьшении пролиферативной активности клеток-предшественников. Вероятно, это связано с прямым действием введения уретана на пролиферативную активность клеток надпочечников.

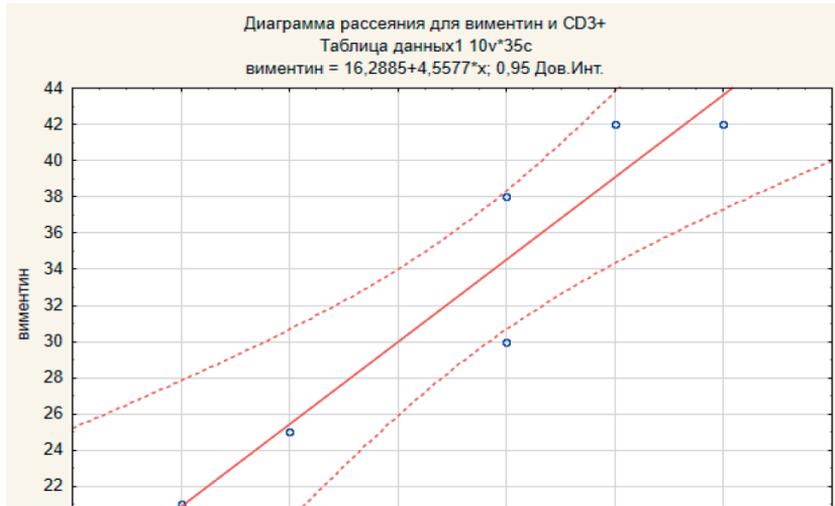


Рис. 3. Корреляционная связь между числом CD3⁺ и числом виментин-позитивных структур через 60 дней после введения уретана.

Fig. 3. Correlation between CD3⁺ count and number of vimentin-positive structures 60 days after urethane administration.

Число виментин-позитивных структур снижается лишь через 30 дней после введения уретана, на остальных сроках эксперимента — увеличивается, что указывает на активизацию процессов фиброгенеза под влиянием уретана и, возможно, связано со склерозированием органа в ответ на его введение [8].

Количество CD2⁺-клеток увеличивается с 90-го дня эксперимента. Согласно данным литературы, выявление лимфоцитарной инфильтрации коркового вещества надпочечников у стареющих крыс и собак рассматривается как признак латентного адrenalита или иммуноопосредованной атрофии надпочечников [16, 29]. Исследование аутопсийных препаратов надпочечников людей старческого и пожилого возраста, не имеющих эндокринных и аутоиммунных расстройств, определяет лимфоцитарную инфильтрацию коркового вещества с преобладанием Т-хелперов в составе инфильтрата, что также характеризуется как развитие адrenalита с аутоиммунным компонентом. Иммуногистохимическое исследование при этом определяет среди

инфильтрирующих мононуклеарных клеток в основном CD3⁺ Т-клетки [11]. Схожие изменения в виде лимфоплазмодитарного адrenalита с преобладанием лимфоцитов выявляются в надпочечниках кошек с гипoadренокортицизмом, обусловленным аутоиммунным заболеванием [28]. В нашем эксперименте выявляется преимущественная инфильтрация органа НК-клетками. Возможно, увеличение числа CD2⁺-клеток является признаком их цитотоксического действия на кортикоциты и развивающегося адrenalита вследствие введения уретана как проявления аутоиммунного процесса. Также инфильтрацию органа лимфоцитами можно объяснить как АКТГ-независимый ответ надпочечников, т. к. лимфоциты сами способны продуцировать АКТГ и интерлейкин-6.

Число p53⁺-клеток снижается через 90 дней. Ген p53 и кодируемый им белок являются регуляторами апоптоза и осуществляют контроль за состоянием клеток. При повреждении ДНК этот ген способен запускать репарацию ДНК или, если

это невозможно, запрограммированную гибель клетки через апоптоз. Выявление этого белка может указывать на высокую интенсивность апоптоза, которая сочетается с высокой клеточной пролиферацией [3], а сниженная экспрессия — с низкой клеточной пролиферацией. В данном случае происходит разбалансировка процессов апоптоза и пролиферации, что, вероятно, связано с действием уретана.

Количество макрофагов увеличивается при введении уретана практически на всех сроках. Возможно, повышение числа макрофагов в надпочечниках напрямую связано с процессами атрофии коры в ответ на введение уретана [6].

Мастоциты реагируют снижением их числа, увеличением дегранулированных форм, но уменьшением индекса дегрануляции. Снижение числа мастоцитов в надпочечниках, вероятно, связано со снижением пролиферативной активности клеток и возможным снижением концентрации фактора роста

в данной области. Показано появление дегрануляции и миграции мастоцитов из тимуса и костного мозга в периферические органы и ткани при воздействии стрессовых факторов, что является одним из важных компонентов адаптационного синдрома при стрессе [1].

Кроме того, выявлена положительная корреляционная связь между числом CD2⁺, CD3⁺ и виментин-позитивных структур, что, вероятно, указывает на связь лимфоцитов с развитием процессов фиброгенеза в надпочечниках.

Заключение

Таким образом, введение уретана влияет на клеточное строение паренхимы надпочечников, что отражается на снижении числа пролиферирующих клеток и мастоцитов и повышении количества фибробластов и макрофагов практически на всех сроках эксперимента и инфильтрации органа, преимущественно НК-лимфоцитами, через 3 и 6 мес.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Арташян О.С. Влияние острой гипоксии на систему тучных клеток крыс. Мат-лы XI Всеросс. науч.-практ. конф. «Молодые ученые в медицине». Казань, 2006:207–208. [Artashyan O.S. Vliyaniye ostroy gipoksii na sistemu tuchnykh kletok kryis [Effect of acute hypoxia on the rat mast cell system]. Mat-ly XI Vseross. nauch.-prakt. konf. “Molodye uchenye v medicine” [Materials of the XI All-Russian Scientific and Practical Conference “Young Scientists in Medicine”]. Kazan, 2006:207–208. (In Russian)].
2. Белик И.А., Удочкина Л.А., Федченко С.Н., Ладыш И.А. Гистоморфометрическое исследование структуры надпочечных желез интактных половозрелых крыс. *Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова*. 2023;21(1):17–19. [Belik I.A., Udochkina L.A., Fedchenko S.N., Ladysh I.A. Gistomorfometricheskoye issledovaniye struktury nadpochechnykh zhelez intaknykh polovozrelykh kryis [Organometric parameters of the adrenal glands of rats during the period of readaptation after priming with toluene vapor]. *Morphological Almanac named after V.G. Koveshnikov*. 2023;21(1):17–19. (In Russian)].
3. Москвичев Е.В., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю. *Возрастная и акцидентальная инволюция тимуса*. Чебоксары: Изд-во Чуваш. Ун-та, 2015:170. [Moskvichev E.V., Merkulova L.M., Struchko G.Yu. *Vozrastnaya i akcidental'naya involyuciya timusa* [Age-related and accidental involution of the thymus]. Cheboksary: Izd-vo Chuvash. Un-ta, 2015:170. (In Russian)].
4. Нехаева Т.Л., Чернов А.Н., Торопова Я.Г., Галагудза М.М., Балдуева И.А. Разнообразие опухолевых моделей для тестирования противоопухолевой активности веществ у мышей. *Вопросы онкологии*. 2020;66(4):353–363. [Nehaeva T.L., Chernov A.N., Toropova Y.G., Galagudza M.M., Baldueva I.A. Raznoobrazie opuxolevykh modelej dlya testirovaniya protivopuxolevoj aktivnosti veshhestv u myshej [Diversity of tumour models for testing antitumour activity of substances in mice]. *Voprosy onkologii* [Issues in Oncology]. 2020;66(4):353–363. (In Russian)]. DOI: 10.37469/0507-3758-2020-66-4-353-363.
5. Полина Ю.В., Наумова Л.И., Шишкина Т.А., Родзаевская Е.Б. Морфофункциональные изменения в надпочечниках крыс в условиях экспериментальной модели иммобилизационного стресса. *Forcipe*. 2020;3(S2):32–35. [Polina Yu.V., Naumova L.I., Shishkina T.A., Rodzaevskaya E.B. Morfofunkcional'nye izmeneniya v nadpochechnikah kryis v usloviyah eksperimental'noj modeli immobilizacionnogo stressa [Morpho functional changes in the adrenal glands of rats under the conditions of an

- experimental model of immobilization stress]. *Forcipe*. 2020;3(S2):32–35. (In Russian)].
6. Almeida H., Ferreira J., Neves D. Macrophages of the adrenal cortex: a morphological study of the effects of aging and dexamethasone administration. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004;1019:135–140. DOI: 10.1196/annals.1297.024.
 7. Berthon A., Sahut-Barnola I., Lambert-Langlais S., de Joussineau C., Damon-Soubeyrand C., Louiset E., Taketo M.M., Tissier F., Bertherat J., Lefrançois-Martinez A.M., Martinez A., Val P. Constitutive beta-catenin activation induces adrenal hyperplasia and promotes adrenal cancer development. *Hum. Mol. Genet.* 2010;19(8):1561–1576. DOI: 10.1093/hmg/ddq029.
 8. Betterle C., Morlin L. Autoimmune Addison's disease. *Endocrine Development*. 2011;20:161–172. DOI: 10.1159/000321239.
 9. Duparc C., Moreau L., Dzib J.F., Boyer H.G., Tetsi Nomigni M., Boutelet I., Boulkroun S., Mukai K., Benecke A.G., Amar L., Gobet F., Meatchi T., Plouin P.F., Zennaro M.C., Louiset E., Lefebvre H. Mast cell hyperplasia is associated with aldosterone hypersecretion in a subset of aldosterone-producing adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(4):E550–560. DOI: 10.1210/jc.2014-3660.
 10. Fudulu D.P., Horn G., Hazell G., Lefrançois-Martinez A.M., Martinez A., Angelini G.D., Lightman S.L., Spiga F. Co-culture of monocytes and zona fasciculata adrenal cells: An in vitro model to study the immune-adrenal cross-talk. *Mol. Cell Endocrinol.* 2021;526:111–195. DOI: 10.1016/j.mce.2021.111195.
 11. Hayashi Y., Hiyoshi T., Takemura T., Kurashima C., Hirokawa K. Focal lymphocytic infiltration in the adrenal cortex of the elderly: immunohistochemical analysis of infiltrating lymphocytes. *Clinical and Experimental Immunology*. 1989;77(1):101–105.
 12. Hellesen A., Bratland E., Husebye E.S. Autoimmune addison's disease — an update on pathogenesis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79:157–163. DOI: 10.1016/j.ando.2018.03.008.
 13. Ishii T., Mitsui T., Suzuki S., Matsuzaki Y., Hasegawa T. A genome-wide expression profile of adrenocortical cells in knockout mice lacking steroidogenic acute regulatory protein. *Endocrinology*. 2012;153(6):2714–2723. DOI: 10.1210/en.2011-1627.
 14. Kanczkowski W., Sue M., Bornstein S.R. Adrenal gland microenvironment and its involvement in the regulation of stress-induced hormone secretion during sepsis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2016;7:156. DOI: 10.3389/fendo.2016.00156.
 15. Kanczkowski W., Sue M., Bornstein S.R. The adrenal gland microenvironment in health, disease and during regeneration. *Hormones (Athens)*. 2017;16(3):251–265. DOI: 10.14310/horm.2002.1744.
 16. Kaneko J., Harvey J., Bruss M. *Clinical biochemistry of domestic animals*. 6th ed. Academic Press, 2008:928.
 17. Kemp C.J. Animal models of chemical carcinogenesis: driving breakthroughs in cancer research for 100 years. *Cold Spring Harb. Protoc.* 2015;2015(10):865–874.
 18. Kitawaki Y., Nakamura Y., Kubota-Nakayama F., Yamazaki Y., Miki Y., Hata S., Ise K., Kikuchi K., Morimoto R., Satoh F., Sasano H. Tumor microenvironment in functional adrenocortical adenomas: immune cell infiltration in cortisol-producing adrenocortical adenoma. *Hum. Pathol.* 2018;77:88–97. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.03.016.
 19. Krywaczyk A., Bundock E.A. Fatal rotavirus infection in a 4-year-old with unsuspected autoimmune adrenal insufficiency. *Acad. Forensic Pathol.* 2017;7:130–135. DOI: 10.23907/2017.015.
 20. Lerario A.M., Finco I., LaPensee C., Hammer G.D. Molecular mechanisms of stem/progenitor cell maintenance in the adrenal cortex. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2017;8:52. DOI: 10.3389/fendo.2017.00052.
 21. Lopez A.G., Duparc C., Wils J., Naccache A., Castanet M., Lefebvre H., Louiset E. Steroidogenic cell microenvironment and adrenal function in physiological and pathophysiological conditions. *Mol. Cell Endocrinol.* 2021;535:111377. DOI: 10.1016/j.mce.2021.111377.
 22. Marx C., Bornstein S.R., Wolkersdörfer G.W. Cellular immune-endocrine interaction in adrenocortical tissues. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000;30(Suppl. 3):1–5.
 23. Naccache A., Louiset E., Duparc C., Laquerrière A., Patrier S., Renouf S., Gomez-Sanchez C.E., Mukai K., Lefebvre H., Castanet M. Temporal and spatial distribution of mast cells and steroidogenic enzymes in the human fetal adrenal. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2016;434:69–80. DOI: 10.1016/j.mce.2016.06.015.
 24. Paepgeaey A.-C., Lheure C., Ratour C., Lethielleux G., Clerc J., Bertherat J., Kramkimel N., Groussin L. Polyendocrinopathy resulting from pembrolizumab in a patient with a malignant melanoma. *J. Endocr. Soc.* 2017;1(6):646–649. DOI: 10.1210/js.2017-00170.
 25. Pignatti E., Leng S., Carlone D.L., Breault D.T. Regulation of zonation and homeostasis in the adrenal cortex. *Mol. Cell Endocrinol.* 2017;441:146–155. DOI: 10.1016/j.mce.2016.09.003.
 26. Qian B.-Z., Pollard J.W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*. 2010;141(1):39–51. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.014.
 27. Redente E.F., Orlicky D.J., Bouchard R.J., Malkinson A.M. Tumor signaling to the bone marrow changes the phenotype of monocytes and pulmonary macrophages during urethane-induced primary lung tumorigenesis in A/J mice. *Am. J. Pathol.* 2007;170(2):693–708. DOI: 10.2353/ajpath.2007.060566.
 28. Roberts E., Dobromylskyj M.J. Histopathological evaluation of the adrenal glands in a cat with primary hypoadrenocorticism and multiple endocrine disease. *JFMS Open Rep.* 2022;8(2):20551169221125207. DOI: 10.1177/20551169221125207.
 29. Rose N., Mackay I. *Autoimmune diseases*. 5th ed. Academic Press. 2014:1304.
 30. Theoharides T.C., Twahir A., Kempuraj D. Mast cells in the autonomic nervous system and potential role in disorders with dysautonomia and neuroinflammation. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2023;9:1081-1206(23)01397-2. DOI: 10.1016/j.anai.2023.10.032.

31. Trainer H., Hulse P., Higham C.E., Trainer P., Lorigan P. Hyponatraemia secondary to nivolumab-induced primary adrenal failure. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* 2016;2016:16-0108. DOI: 10.1530/EDM-16-0108.
32. Tyczevska M., Sujka-Kordowska P., Szyszka M., Jopek K., Blatkiewicz M., Malendowicz L.K., Rucinski M. Transcriptome profile of the rat adrenal gland: parenchymal and interstitial cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(11):9159. DOI: 10.3390/ijms24119159.
33. Vudatu N.K., Waldron-Lynch F., Truman L.A., Deng S., Preston-Hurlburt P., Torres R., Raycroft M.T., Mamula M.J., Herold K.C. Humanized mice as a model for aberrant responses in human T cell immunotherapy. *J. Immunol.* 2014;193(2):587–596. DOI: 10.4049/jimmunol.1302455.
34. Wolkersdörfer G.W., Lohmann T., Marx C., Schröder S., Pfeiffer R., Stahl H.D., Scherbaum W.A., Chrousos G.P., Bornstein S.R. Lymphocytes stimulate dehydroepiandrosterone production through direct cellular contact with adrenal zona reticularis cells: a novel mechanism of immune-endocrine interaction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84(11):4220–4227.
35. Zinserling V.A., Semenova N.Y., Markov A.G., Rybalchenko O.V., Wang J., Rodionov R.N., Bornstein S.R. Inflammatory Cell Infiltration of Adrenals in COVID-19. *Horm. Metab. Res.* 2020;52(9):639–641. DOI: 10.1055/a-1191-8094.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Тимофеева Наталья Юрьевна*, ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»;
e-mail: bla11blabla@yandex.ru

Natalia Yu. Timofeeva*, I.N. Ulyanov Chuvash State University;
e-mail: bla11blabla@yandex.ru

Стручко Глеб Юрьевич, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»;
e-mail: glebstr@mail.ru

Gleb Yu. Struchko, Dr. Sci. (Med.), Prof., I.N. Ulyanov Chuvash State University;
e-mail: glebstr@mail.ru

Меркулова Лариса Михайловна, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»;
e-mail: merkulova192@mail.ru

Larisa M. Merkulova, Dr. Sci. (Med.), Prof., I.N. Ulyanov Chuvash State University;
e-mail: merkulova192@mail.ru

Кострова Ольга Юрьевна, к.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»;
e-mail: evkbiz@yandex.ru

Olga Yu. Kostrova, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., I.N. Ulyanov Chuvash State University;
e-mail: evkbiz@yandex.ru

Стоменская Ирина Станиславовна, к.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»;
e-mail: irina.stomenskaja@gmail.com

Irina S. Stomenskaya, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., I.N. Ulyanov Chuvash State University;
e-mail: irina.stomenskaja@gmail.com

Москвичев Евгений Васильевич, д.м.н., ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»;
e-mail: moskvichev@rambler.ru

Evgenij V. Moskvichev, Dr. Sci. (Med.), I.N. Ulyanov Chuvash State University;
e-mail: moskvichev@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author