

Артишевский А. А., Кравцова И. Л., Гайдук В. С.

К ВОПРОСУ О МОРФОГЕНЕЗЕ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ ЧЕЛОВЕКА

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Несмотря на обширную информацию о развитии хромаффинных клеток не прекращаются дискуссии о процессах и факторах, влияющих на задержку или стимуляцию их пролиферации, дифференцировки, функциональной активности. Особенно много внимания уделяется развитию мозгового вещества надпочечников [1].

В литературе утвердилось представление, что после миграции из центральных нервных зачатков на периферии образуются клеточные комплексы, дающие развитие и симпатическим ганглиям и хромаффинным тканям. Соединение мозгового и коркового вещества (эктодермального и мезодермального компонентов) в единый орган у человека происходит на 7-й неделе развития [2]. Однако до настоящего времени не ясно: в интерреналовый орган вселяется два типа клеток: нейробласты и хромаффинобласты, или один — симпатогонии, из которых затем трансформируются и хромаффиноциты и нейроциты.

Анализ публикаций по развитию мозгового вещества надпочечников показывает, что у исследователей и на сегодня нет единого мнения ни о путях и способах заселения симпатическими элементами центра органа, ни о природе и биологической сущности «мозговых шаров», ни о том, как взаимосвязаны разви-

тие мозгового вещества надпочечников и инволюция фетальной коры органа, как и куда выселяются клетки из мозговых шаров, куда мигрируют симпатические элементы, оказавшиеся в центральной вене органа, и др. На материале 180 зародышей и плодов человека 6–40-недельного возраста, а также 90 зародышей свиньи и 40 зародышей коровы, обработанном гистологическими, гистохимическими и иными современными методами, нами сделана попытка проанализировать упомянутые выше дискуссионные вопросы, касающиеся морфогенеза мозгового вещества органа.

Исходя из современных представлений о стволовых клетках, логично думать, что возрастные изменения (дифференцировка) в том или ином направлении предопределена заранее генетической программой, а реализация программы зависит от корреляций между репрессированными и дерепрессированными генами под влиянием микроокружения [3]. Начавшись на 7-й неделе развития зародыша, процесс вселения симпатогоний протекает интенсивно. На третьем месяце в органе накапливается много вселившихся клеток, формирующих «мозговые шары», однако превращение их в хромаффинные протекает вяло. Чем обусловлено такое несоответствие между большим количеством вселяющихся и малым количеством дифференцирующихся в хромаффинные — неизвестно. Как было показано ранее [2], дифференцировка, сопровождающаяся увеличением размеров клеток, изменением их тинкториальных свойств и ультраструктуры, появлением хромаффинной зернистости в цитоплазме наблюдается в клетках, лежащих на периферии шара и контактирующих с клетками коры. Вероятнее всего, это происходит под влиянием продуктов, выделяемых кортикоцитами. Клетки, лежащие в глубине шара, не испытывают такого воздействия и не подвергаются дифференцировке. Они имеют округлые мелкие ядра с узким ободком цитоплазмы. Границы между клетками плохо определяются, и мозговой шар, при изучении в световом микроскопе, иногда кажется многоядерным симпластом. Ядра клеток отличаются высокой концентрацией ДНК, в цитоплазме много рибосом (полисом), другие органеллы развиты слабо. Нам кажется, соединение клеток в «мозговые шары», где они тесно прилежат друг к другу и взаимно влияют друг на друга продуктами своего обмена, как раз и есть тот механизм, который обуславливает длительную задержку их в недифференцированном состоянии. Иными словами, клетки оказывают друг на друга репрессирующее, тормозящее влияние и для того, чтобы вывести их из этого состояния требуется воздействие какого-то антирепрессора. Возможно, такой фактор и появляется в процессе инволюции фетальной коры.

На фоне быстрого развития коры мозговое вещество надпочечников у плодов человека развивается медленно. Проследивая развитие мозгового вещества надпочечников у плодов свиньи и коровы, мы не могли не обратить внимания на то, что у этих животных процессы развития мозгового вещества и инволюции фетальной коры и по месту и по времени тесно связаны. Более того, отмечается прямая зависимость между степенью развития мозгового вещества надпочечников и степенью инволюции фетальной коры. Возможно, появление хромаффинной ткани и вызывает изменения в клетках коры, которые завершаются их распадом по типу голокринии под влиянием катехоламинов. Подобные предположения

высказывались неоднократно [4], учитывая, что адреналин способен вызывать некрозы. Это происходит вследствие разобщающего эффекта катехоламинов на митохондрии через звено АМФ – кальций – жирные кислоты. У плодов человека, как уже отмечалось, инволюция фетальной коры совпадает с процессом рождения. Однако развитие мозгового вещества надпочечников отстаёт от него. Следовательно, у человека инволюция коры до рождения, а также в интра- и постнатальном периоде жизни ребёнка лишь отчасти может быть объяснена воздействием катехоламинов развивающегося мозгового вещества.

По вопросу о путях и способах миграции симпатических элементов большинство авторов считает, что эти клетки достигают центра надпочечника путём активного передвижения по ходу нервов [5]. Согласно другой точке зрения, отчасти разделяемой и нами, — вне связи с нервами, и даже по кровеносному руслу. Во-первых, миграция начинается и происходит по мезенхиме до вставания туда нервных волокон, а симпатобласты в узлах симпатической цепочки обнаружены раньше, чем появлялись признаки дивергенции в спинальных ганглиях [4]. Во-вторых, начиная с семинедельного возраста, на нашем материале обнаружены скопления симпатических элементов не только среди клеток коры, но и в полостях кровеносных сосудов [2]. Как правило, они располагались в бухтообразных расширениях, сообщавшихся с сосудами. В этих же полостях рядом с симпатическими элементами чаще всего выявляются эритроциты. Изучение этого явления на большом материале, у разных возрастных групп показало, что мы имеем дело не со случайными фактами. У плодов 3–4-го месяца утробного развития симпатические элементы находятся ещё глубже в фетальной коре, нередко рядом со стенкой центральной вены и её притоков. Часть клеток лежит в просветах сосудов и как бы закупоривает их. Вокруг клеток отчётливо видна сосудистая стенка. На пятом месяце в «мозговых шарах», окружённых оболочкой, напоминающей стенку кровеносного сосуда (вены), отмечается некоторое разрежение их центральной части. Затем из центра шара клетки исчезают, а структуры приобретают вид муфт, вдвинутых в просвет сосуда. Вокруг таких муфт часто не удаётся обнаружить клеток, вышедших в паренхиму фетальной коры. Напрашивается предположение, что клетки, исчезнувшие из центральной части «мозговых шаров», унесены с током крови в сторону центральной вены органа. Тем более, что ниже по ходу сосудов в их просветах выявляются небольшие группы аналогичных клеток в окружении эритроцитов.

Феномен исчезновения центральной части шара описан многими авторами [2, 5, 6], однако должного анализа не получил. Нами симпатические элементы выявлены в полости центральной вены и её притоков у плодов пятимесячного возраста. В этот период отмечено и выселение клеток в фетальную кору вокруг центральной вены. На препаратах видны клетки в просветах сосудов, толще сосудистой стенки, вышедшие из неё. После выхода из сосудов клетки некоторое время почти не увеличиваются в размерах, а затем медленно превращаются в хромаффинные. По нашему мнению, особого внимания заслуживает не факт выселения этих клеток из сосуда, хотя он хорошо согласуется с идеей заселения центра органа по сосудам, а то, что клетки нервной природы, проникнув в сосудистое русло, получают широкие возможности для своего расселения. Это озна-

чает, что на определённом этапе развития плода некоторая часть симпатических элементов, мигрировавших в надпочечник, проникает здесь в сосудистое русло органа, где и обнаруживается в виде скоплений.

В отличие от авторов, считающих, что все симпатические элементы продвигаются к центру органа по сосудам, мы полагаем, что это не так. Имеется часть мозговых шаров, которые не проникают в сосуды, а связаны друг с другом при помощи нервных стволов [5, 6]. Возможно, речь идёт о клетках, которые имеют разное предназначение. Первые заселяют центр органа и становятся его мозговым веществом, а вторые являются источником хромаффинных клеток, обильно рассеянных вдоль мелких кровеносных сосудов по всему организму.

Начавшись на седьмой неделе, интенсивное вселение в орган симпатических элементов продолжается на протяжении всего периода утробного развития. Логично было бы предположить, что масса мозгового вещества надпочечников будет быстро увеличиваться и достигнет сильного развития. Однако, как отмечалось многими исследователями, в том числе и нами, оно к моменту рождения человека развито крайне слабо и представлено относительно небольшим количеством хромаффинных и малодифференцированных клеток. Поскольку массовой гибели вселившихся в орган клеток ни нами, ни другими исследователями не обнаружено, приходится предположить, что значительная, возможно, большая часть вселившихся в надпочечник симпатогоний проникает в сосудистое русло и расселяется из надпочечника с током крови. По нашему мнению, следует посмотреть на процесс шире, чем расселение внутри органа. Попавшие в центральную вену надпочечника клетки получают реальную возможность для проникновения в большой круг кровообращения и миграции в самые отдалённые участки организма с последующим выселением из сосудов. Такое предположение напрашивается само собой. Вполне очевидно, что не столько миграцией по ходу нервов, сколько расселением по сосудистому руслу можно объяснить нахождение хромаффинных клеток в постнатальном периоде в слюнных железах, слизистой и подслизистой оболочках желудка и кишечника, орбите глаза, пуповине, мягких оболочках мозга, стенке всего правого предсердия, а также в стенках самых разных артерий. В настоящее время эти клетки обнаружены во многих органах и тканях и всегда в тесной связи с кровеносными сосудами. Они выявлены нами и рядом других исследователей в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, желудка, в щитовидных железах. На возможность расселения симпатогоний из надпочечников плода по сосудам указывает и ещё одно обстоятельство. Известно, что симпатогониомы, опухоли из клеток мозгового вещества плода, никогда не дают метастазов в лёгкие.

Учитывая раннее возникновение опухолей и быстрое распространение метастазов в печень, кости черепа, почки и другие органы, нам кажется правомерным предположить, что клетки, формирующие метастазы, проникают в большой круг кровообращения до закрытия Боталова протока и овального отверстия, то есть в период формирования мозгового вещества надпочечников и выселения из них симпатогоний по венозному руслу. Именно тогда, (в силу особенностей кровообращения плода) нормальные или бластоматозные клетки, проникшие в систему нижней полой вены, а затем в сердце, могут мигрировать с током крови по

артериям большого круга кровообращения, минуя лёгкие с последующим высе­лением в самых различных местах. Предположение логично, однако, чтобы при­знать описанное выше проникновение симпатогоний в сосудистое русло нор­мальным процессом, необходимо ответить на вопрос, нет ли в данном случае патологии, то есть развивающихся опухолей надпочечников, когда симпатиче­ские элементы проникают в сосудистое русло и дают метастазы. По нашим и ма­териалам других авторов симпатические элементы в сосудистом русле — не случайные находки, а постоянно встречающиеся здесь в определённый период развития плода структуры. Трудно допустить, чтобы во всех случаях имели ме­сто не нормальное развитие мозгового вещества надпочечников, а бластоматоз­ный рост симпатических элементов. Тем более, что на препаратах не обнаруже­но ни чрезмерного роста «мозговых шаров», ни разрушения стенок кровеносных сосудов. Возможно, у некоторых плодов имелось бластоматозное перерождение симпатогоний и связанное с этим расселение клеток в очаги метастазирования. Однако процент злокачественных опухолей указанной природы у детей очень низок, а симпатогонии в просветах сосудов надпочечников с третьего по седь­мой месяц утробного развития плода встречаются часто.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Obara-Moszynska, M.* Expression of grelin in human fetal adrenal glands and paraadrenal nerve ganglions / M. Obara-Moszynska, A. Kedzia, M. Chmielnicka-Kapaczyk // *Folia Histochemica et Cytobiologica*. 2009. Vol. 47. № 1. P. 25–28.
2. *Артишевский, А. А.* Надпочечные железы / А. А. Артишевский. Минск : Беларусь, 1977. 128 с.
3. *Эмбриогенез человека : диалектика генетики и социологии, преформизма и эпигенеза / А. И. Брусилловский [и др.] // Морфология*. 2011. Т. 140, № 5. С. 36.
4. *Смиттен, Н. А.* Симпато-адреналовая система в фило- и онтогенезе позвоночных / Н. А. Смиттен. М. : Наука, 1972. 347 с.
5. *Голуб, Д. М.* Развитие надпочечных желез и их иннервации у человека и некоторых животных / Д. М. Голуб. Минск, 1936. 148с.
6. *Kohn, Sh.* Zur vergleichenden Histologie and Embryologie der Nebenniere der Sager und Menchen / Sh. Kohn // *Z. Anat. Entw. Gesch.* 1925. № 77. P. 419–480.