

A. A. Артишевский, Т. М. Студеникина

ИСТОЧНИКИ И ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ НАДПОЧЕЧНИКА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Лекция содержит краткую историческую справку о становлении школы эмбриологов, объединённых изучением процессов развития надпочечника. Основная часть посвящена обсуждению источников и сроков закладки коркового и мозгового вещества надпочечников: эпителиальной и нервной тканей, которые в ходе эмбриогенеза не только объединяются структурно, но и влияют друг на друга, об основных процессах, происходящих в ходе их дифференцировки, о морфологии надпочечника новорожденного и ребенка первых лет жизни. В заключении лекции обсуждаются проблемные вопросы, связанные с развитием и становлением надпочечника: повторной миграции клеток постоянной коры; причин больших несовпадений по времени вселения и дифференцировки клеток мозгового вещества; роли «мозговых шаров»; значения фетальной коры и ее инволюции; причин обильного заселения коры симпатогониями и слабым развитием мозгового вещества у человека.

Ключевые слова: надпочечник, адренокортикоциты, симпатобласты, эмбриональное развитие.

A. Artishevski, T. Studenikina

THE SOURCES AND THE STAGES OF SUPRARENAL GLAND'S DEVELOPMENT

The lecture contains the short historical background about the creation of the Belorussian embryology institution studying of suprarenal gland's development. The main part of the lecture is concerned with the basic data about the sources and periods of primordia's forming of the suprarenal gland: joining and mutual influence between epithelial and nerve tissues; about the main processes of its cortex and medulla differentiation, about the structure of adrenal gland of the newborn and child's early years. At the end of the lecture some complex issues concerning the gestation of a structure and function of the suprarenal gland are discussed: repeated migration of the cells of the permanent cortex; the reasons of the conflicting timescales of housing and differentiation cells of the medulla; the role of the "medullary balls"; the importance of the fetal cortex and its involution; the reasons of the abundant housing of the cortex by the sympatogonia and slight development medullar in human suprarenal gland.

Key words: suprarenal glands, chromaffin cells, embryonic development.

Исследования по изучению развития, становления структуры и функции надпочечных желёз и их иннервации, проведённые белорусскими учёными в середине и второй половине XX столетия, продолжают и по сегодняшний день. За это время написаны четыре монографии и защищены четыре докторские (Д. М. Голуб, П. И. Лобко, А. А. Артишевский, М. П. Кравцов) и три кандидатские диссертации (Артишевский А. А., Трубечкова Н. А., Рубченя И. Н.), опубликовано множество статей. Это позволяет говорить о том, что на белорусской

земле выросла школа эмбриологов, объединённых изучением процессов развития одного органа – надпочечника. Каждая из этих работ являлась этапом в изучении названной проблемы. В работе Д. М. Голуба [5], который в 1936 году успешно защитил диссертацию «Развитие надпочечных желёз и их иннервации у человека и некоторых животных» на степень доктора медицинских наук, главное внимание автор сконцентрировал на изучении становления связей между развивающимися корой и мозговым веществом органа и его

иннервацией. Автор установил, что дифференцировка симпатобластов в хромафинные клетки происходит только после подрастания к ним нервных окончаний. Это позволило в дальнейшем сделать вывод о роли иннервации в развитии любых структур. Вторая монография [8] по иннервации надпочечных желез написана после защиты докторской диссертации «Строение узлов солнечного сплетения и их связей у животных и человека» П. И. Лобко. Она посвящена изучению иннервации надпочечников, в ней обобщены исследования по нервноклеточному аппарату надпочечных желёз у человека и животных, который рассматривается как автономный регулятор.

Учение Г. Селье о стрессе, процессах адаптации, активном участии в них надпочечных желёз [16] остро поставило вопрос о становлении функции надпочечников у плода, и появление третьей монографии [1] и диссертации А. А. Артишевского «Гистофизиология развивающихся надпочечных желез и пригодность их для трансплантации» было ответом на него. Использование гистохимии, электронной микроскопии, морфометрии, анализ данных с использованием количественных критериев оценки позволили понять, что кора надпочечников плода реагирует на стресс на органном, клеточном и субклеточном уровнях. Большой разброс показателей как у зародышей одного возраста, так и во всех возрастных группах с седьмой по сороковую неделю беременности, стимулировал поиски доказательств способности зародышевых надпочечных желёз участвовать в реакциях адаптации.

Значительным шагом Минской школы в изучении надпочечников стала докторская диссертация и монография «Надпочечники перинатального периода» М. П. Кравцова [6]. В них не только подтверждено, но и дополнено мнение Я. Лашене, Е. Сталиорайтите [7], что к рождению надпочечники плода человека способны участвовать в реакциях адаптации, а после рождения железы теряют вес за счёт инволюции фетальной коры. Особое внимание автор уделил исследованию «гигантских кортикоцитов», как тесту для оценки функционального состояния коры органа. Как показали эти и многие другие исследователи, в норме рост структурной организации и функциональной активно-

сти надпочечных желёз человека имеет определенную закономерность. Сначала развиваются структура и функция фетальной коры, затем, с 8-й по 20-ю недели, параллельно с ростом массы и активности фетальной коры происходит становление постоянной коры.

Итак, надпочечник развивается из трех источников: паренхима коркового вещества развивается из париетального листка мезодермы (спланхнотома), мозгового вещества – из нервного гребня, строма (капсула, соединительнотканые прослойки, сосуды) – из мезенхимы. Таким образом, надпочечник человека и млекопитающих представляют собой орган, функциональная часть которого образуется путем объединения двух типов тканей: эпителиальной и нервной. Развитие надпочечников отражает их филогенез, поскольку обе части возникают отдельно (у рыб они продолжают существовать независимо друг от друга, только у амфибий и рептилий они в слабой степени связаны). У млекопитающих и человека корковое и мозговое вещество не только объединяются структурно, но и влияют друг на друга в ходе эмбриогенеза [4, 10, 18, 20].

Корковое вещество. На 5-й неделе эмбриогенеза клетки целомического эпителия, выстилающего полость между листками спланхнотома, образуют скопление на краниальном конце первичной почки – мезонефроса. Они вырастают в окружающую мезенхиму, теряя связь с париетальным листком мезодермы, и на 6-й неделе начинают преобразовываться в крупные ацидофильные клетки фетальной (временной) коры (рис. 1, А). Эти клетки формируют тяжи, между которыми образуются синусоиды, выстланные эндотелием. Базальная мембрана в них отсутствует [1, 4, 18].

Позже, на 7–8-й неделе, наблюдается вторая волна миграции клеток целомического эпителия: мелкие базофильные клетки окружают фетальную кору и формируют дефинитивную (постоянную) кору (рис. 1, В). Наряду с этой точкой зрения на природу формирования постоянной коры, существует мнение, что источником ее образования является размножение и дифференцировка клеток первого «посева» [1, 10, 20].

К этому времени эпителиоциты коркового вещества отделяются от мезотелия и покрываются капсулой.

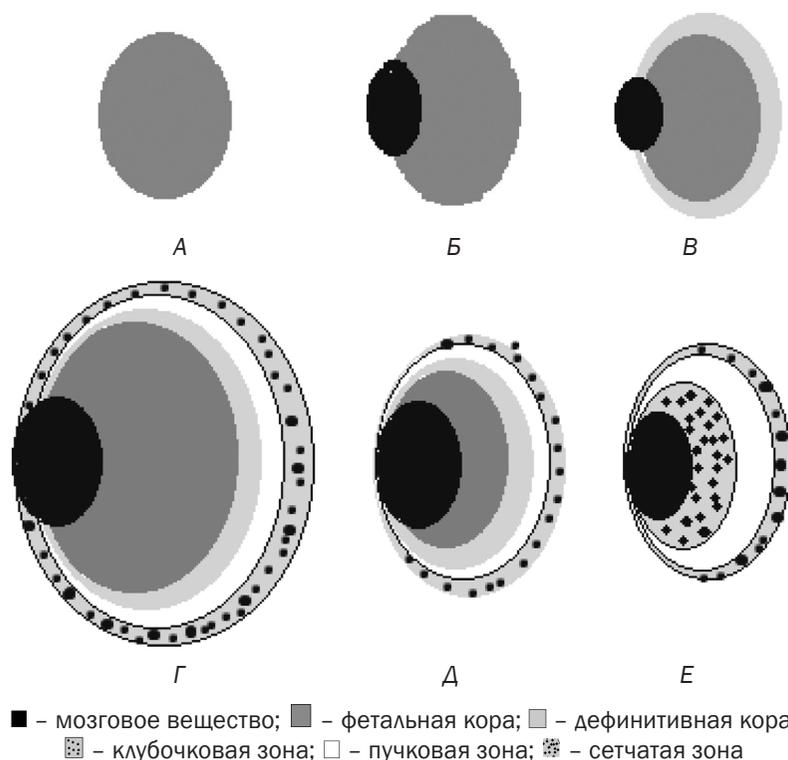


Рисунок 1. Схема развития надпочечника: А – 6 недель; Б – 7 недель; В – 8 недель; Г – конец эмбриогенеза и первые дни постнатального развития; Д – 1-й год; Е – 3–4 года

На ранних стадиях развития фетальная кора образована крупными (15–19 мкм) клетками аденокортикоцитами, со светлыми, бедными хроматином ядрами, в которых находятся крупные, богатые РНК ядрышки. В клетках высока активность неспецифической эстеразы, кислой фосфатазы, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы и фосфорилазы. В ее наружных слоях часто встречаются митозы. В клетках значительно содержание липидов, холестерина, аскорбиновой кислоты, слабо развит гЭР и значительно лучше – аЭР, много митохондрий с небольшим числом тубуло-везикулярных крист. На периферии фетальной зоны обнаружены капилляры [1, 15].

Дефинитивная кора – неширокая полоска по периферии – образована 6–8 рядами мелких (7–9 мкм) оптически плотных клеток без чётких границ. Ядра клеток богаты хроматином. Из клеток дефинитивной коры в последующем разовьются клубочковая, пучковая и сетчатая зоны. На данном этапе для клеток характерно высокое содержание ДНК и РНК в форме не связанных с мембранами рибосом и слабое развитие митохондрий и агранулярного ретикулула. В клетках много гликогена. Активность

щелочной фосфатазы выше, чем во внутренней зоне, а 3-бета-оксистероид-дегидрогеназы одинаково низкая в обеих зонах. В клетках содержится значительное количество жировых веществ и аскорбиновой кислоты [1].

Важным этапом развития надпочечных желёз является 7-я неделя развития. В это время не только появляется постоянная кора, но также зафиксировано вращение в закладку железы нервных волокон и внедрение в кору симпатогоний – источника будущего мозгового вещества, то есть происходит соединение коркового и мозгового вещества, формируется центральная вена органа и капсула. Начиная с этого периода в коре постоянно обнаруживаются многочисленные «гигантские клетки», в том числе и делящиеся [1, 19].

Интенсивный рост фетальной коры наблюдается с 10-й недели эмбриогенеза, а дефинитивной коры – с 20-й недели (рис. 2, А). Эти же периоды соответствуют усиленному стероидогенезу, поскольку процессы роста зон сопровождаются также ростом относительного объема гемокапилляров, увеличением размеров кортикоцитов, нарастанием их ферментативной активности, развитием митохондрий с тубуло-везику-

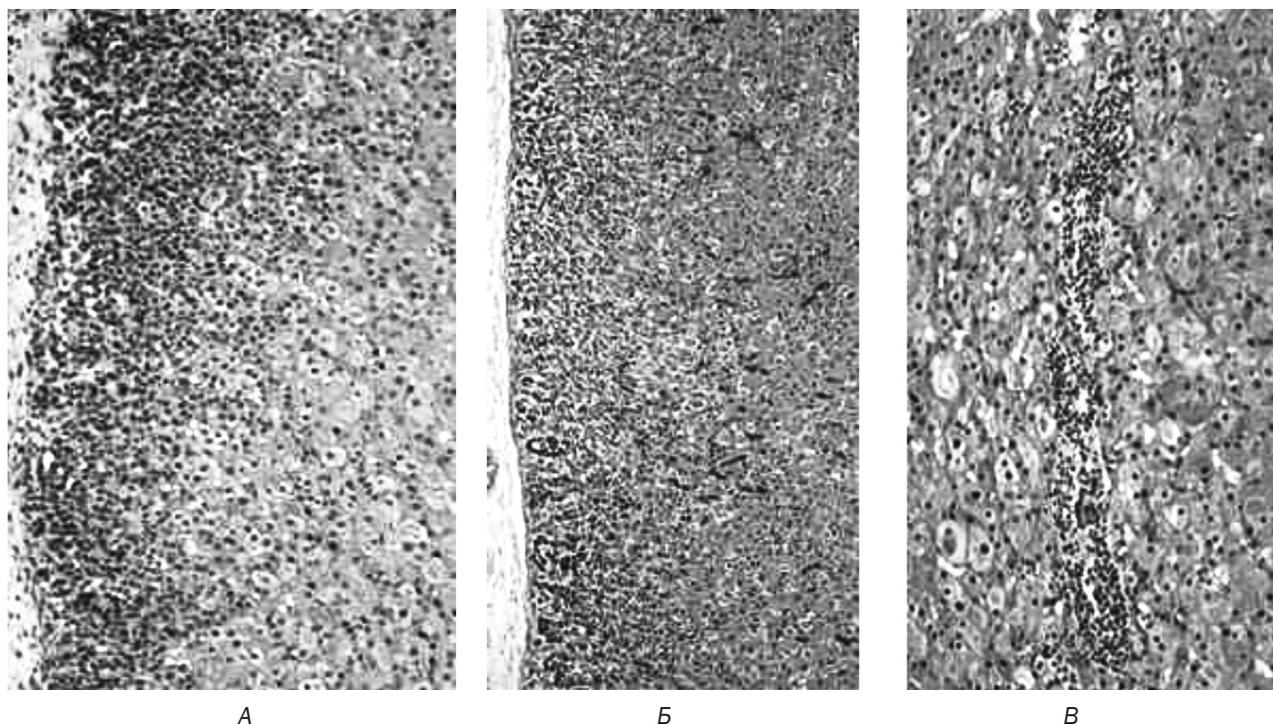


Рисунок 2. Развитие надпочечника [17]: А – 20 нед., Б – 39 нед., В – 20 нед. На микрофотографии А слева под капсулой обнаруживаются темные мелкие клетки definitive коры, правая часть фотографии – крупные округлые иногда вакуолизированные клетки фетальной коры. К концу эмбрионального периода развития (микрофото Б) под капсулой сформирована клубочковая зона. Между клубочками (слева) и клетками фетальной коры (справа) располагаются тяжи клеток пучковой зоны. Между клетками обнаруживаются многочисленные сосуды. На микрофотографии В определяется центральная часть железы, где среди крупных клеток фетальной коры определяются мелкие темные нейробласты

лярными кристами, увеличением количества вакуолей в клетках, признаками апо- и голокриновой секреции в фетальной коре [1, 12, 20].

Функциональная активность коркового вещества надпочечников в первой половине эмбриогенеза стимулируется хорионическим гонадотропином плаценты, после 2-го месяца начинает секретироваться АКТГ гипофиза плода. В норме переход АКТГ через плацентарный барьер от матери к плоду невозможен [12, 18, 20].

Корковое вещество надпочечников синтезирует стероидные гормоны (преимущественно кортизол, гидрокортизон и дигидроэпиандростерон ДЭА) в течение всего эмбриогенеза. Кора плодных надпочечников способна превращать прогестерон в активные кортикостероиды, поскольку в ней имеются 11-, 16-, 17- и 21-гидроксилазы, однако скорость этих реакций в постоянной коре выше. Кроме того, плодные надпочечники способны синтезировать стероиды и из нестероидных предшественников. В обеих зонах двадцатинедельных плодов ДЭА превращается в андростерон, но это протекает с боль-

шей скоростью в постоянной коре, а превращение ДЭА в ДЭА-С – в зародышевой [1, 12, 14].

Во второй половине утробного периода в обеих зонах гидрокортизон начинает синтезироваться из собственных субстратов. В постоянной коре он образуется в 3–11 раз быстрее. Сделан вывод, что в постоянной коре синтезируется преимущественно гидрокортизон, а в фетальной – ДЭА-С, являющийся предшественником эстрогенов. Стероидные гормоны фетальной коры используются плацентой для синтеза эстрогена и поддержания беременности. Ни надпочечники плодов, ни плацента не образуют эстрогены самостоятельно [1].

Кровеносные капилляры обнаруживаются по всему органу в т. ч. на периферии, что может служить подтверждением установившейся связи сосудов органа с внеорганным сетью. Выделяется их два типа. Одни выстланы высоким эндотелием, почти лишённым фенестр и микроворсинок, имеют узкий просвет с ровными краями. У других – просвет широкий, неровный, имеет много истончений и фенестр

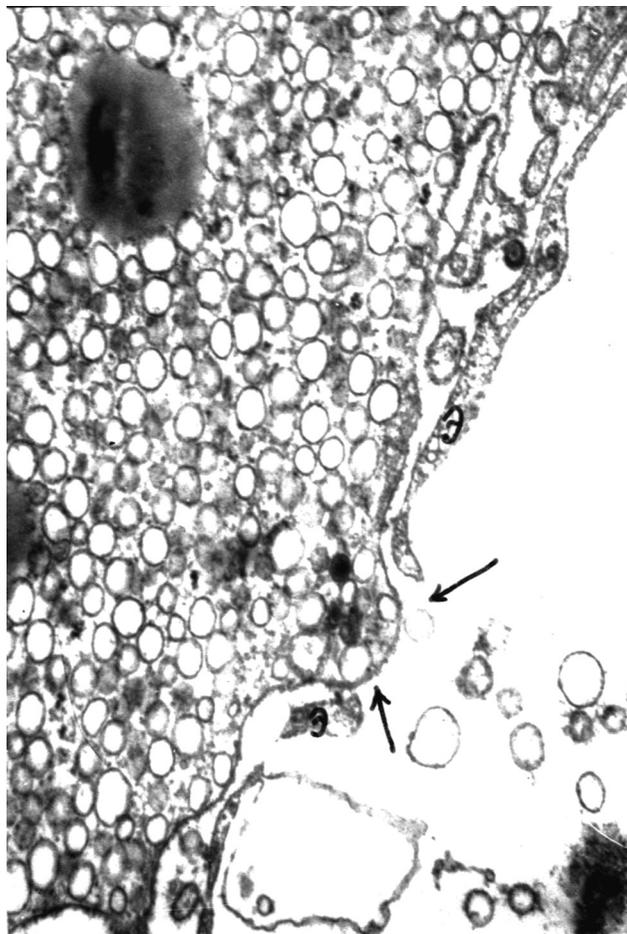


Рисунок 3. Прямая экструзия аденокортикоцитов в гемокапилляр. Плод 29 нед. Электронная микроскопия. Увеличение $\times 22000$. Э – эндотелиоцит стенки капилляра. Стрелками указан участок клетки, секретируемый в просвет капилляра [1]

в эндотелии и широкое перикапиллярное пространство. Базальная мембрана не определяется [1].

В фетальной коре, особенно при стрессах, постоянно наблюдаются мерокриновый, апокриновый и голокриновый способы выведения гормонов, в клетках постоянной коры – только мерокриновый, иногда – апокриновый (рис. 3) [1].

К моменту рождения относительная масса надпочечника в 10–15 раз больше, чем у взрослого человека. Кортиковое вещество представлено дефинитивной корой, из которой дифференцируются клубочковая и пучковая зоны (рис. 1, Г, рис. 2, Б), и фетальной корой, лежащей на границе с мозговым веществом. В течение **первой недели** после рождения происходит активная гибель клеток фетальной коры, теряется почти половина массы органа. Новорожденный в родах получает большое количество глюко-

кортикостероидов от матери, что ведет к угнетению синтеза АКТГ гипофиза ребенка. С этим связывают быструю инволюцию фетальной коры (рис. 1, Д). Очевидно, формирование фетальной коры и ее инволюция необходимы для того, чтобы путем своеобразной голокриновой секреции при гибели клеток фетальной коры обеспечить поступление повышенного количества гормонов в кровь в ответ на неонатальный стресс и из-за необходимости в приспособлении к иному образу жизни. Но собственно продукция глюкокортикоидов из-за инволюции фетальной коры существенно снижается и вскоре наступает т. н. кортикостероидный криз детей первых дней жизни. К десятому дню происходит активация их синтеза [1, 4, 10, 18, 20].

Биологическая сущность изменений в фетальной коре и сегодня выяснена не до конца. Гипертрофия коры обусловлена избыточным поступлением в кровь хорионического гонадотропина плаценты, а инволюция объясняется выпадением гормональной функции плаценты после рождения. Однако попытки предотвратить инволюцию введением хорионического гонадотропина не дали положительного результата. Инволюция фетальной коры у человека начинается ещё до рождения, то есть ещё до наступления стрессовой ситуации. Более того, у зародышей домашних животных (коров и свиней) этот процесс не только начинается, но и заканчивается до рождения [2]. Таким образом, нельзя считать безусловным положение о том, что причиной инволюции является рождение плода и связанная с этим резко возрастающая потребность в кортикальных гормонах, источником которых является голокриновая секреция погибающих клеток фетальной коры. Представляют интерес данные Ланман [17] о том, что существуют индивидуальные колебания в темпе инволюции зародышевой коры. Согласно нашим наблюдениям они обусловлены разной силой и длительностью воздействия стрессора на организм младенца. При патологии беременности и родов инволюция ускоряется. Наблюдаются некрозы, дезинтеграция сосудов. Следует учитывать, что одновременно идёт развитие мозгового вещества за счёт расселения и дифференцировки хромафинобластов. Скорость пролиферации клеток дефинитивной коры,

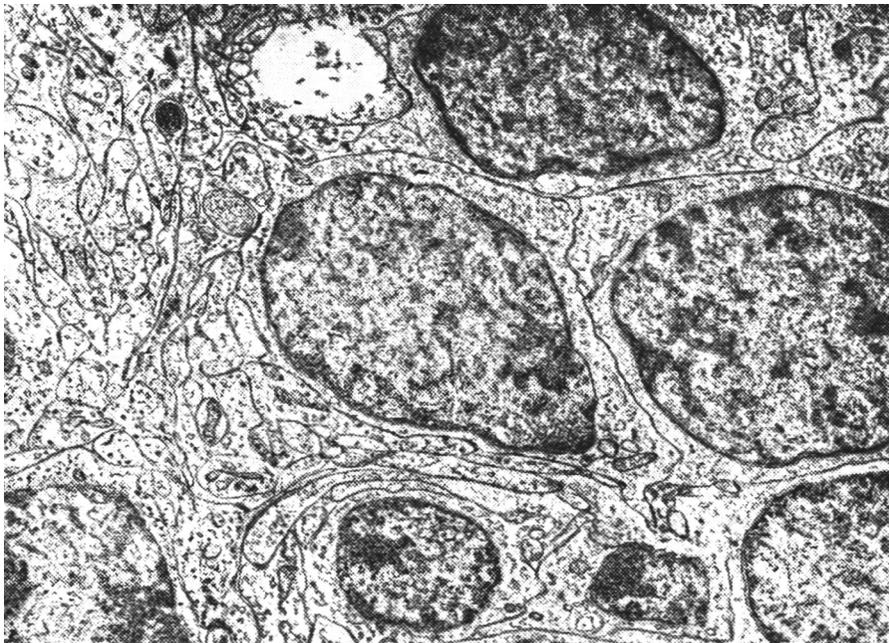


Рисунок 4. Ультраструктура клеток мозговых шаров. Электронная микрофотография. Увеличение $\times 8600$ [1]

их дифференцировки и развития сетчатой зоны также в известной степени зависит от характера патологического воздействия [1, 9, 13–15].

Количество АКТГ у плода и новорожденного выше, чем у взрослого человека, что является проявлением значительной функциональной зрелости гипофизарной системы в период адаптации и переходных состояний новорожденных [10, 18].

На 2-м месяце постнатальной жизни снаружи от дефинитивной коры становятся четко определяемыми пучковая и сетчатая зоны. Оставшиеся к этому времени недифференцированными клетки дефинитивной коры дают начало сетчатой зоне, которая формируется значительно позже, к 2–2,5 годам (рис. 1, E), она остается слабо развитой до периода полового созревания [18, 20].

После рождения фетальная кора начинает быстро уменьшаться в объеме и полностью исчезает к 3–4 годам (рис. 1, E). Поскольку она продуцирует, в основном, андрогены, поэтому ее иногда называют добавочной половой железой [10, 18, 20].

Формирование зон коркового вещества продолжается до 11–14 лет. В **конце периода полового созревания** кора надпочечников полностью дифференцирована [20].

Мозговое вещество. В конце 2-го – начале 3-го месяца эмбриогенеза из нервного гребня

в железу мигрируют будущие клетки мозгового вещества. Процесс их миграции регулируется клетками из области дорсальной аорты, главным образом, регулирующим фактором BMP (bone morphogenic proteins). Однако большой индивидуальной разброс данных о размерах плода к моменту вселения симпатогоний (добластной формы клеток) и симпатобластов указывают на наличие дополнительных, пока не установленных регулирующих факторов. Клетки концентрируются вдоль медиального края каждой кортикальной массы (рис.1). В начале 3-го месяца они вырастают внутрь кортикальных масс и образуют зачаток мозгового вещества [1, 4, 10, 20].

Симпатогонии – клетки небольших размеров со значительным количеством рибосом в цитоплазме и с плотными, чаще округлой формы ядрами. Ядерная ДНК выявляется в виде крупных и средних глыбок, лежащих преимущественно возле кариолеммы. В этот период развития в цитоплазме клеток отсутствуют вещества, способные окрашиваться солями хрома. В клетках не обнаружены кислая и щелочная фосфатазы, эстераза, но выявляется гликоген. Это молодые клетки, не претерпевшие сложных дифференцировок и находящиеся на одной из ранних стадий развития и имеющие большие перспективные потенции. Утвердилось представление, что из этих клеток (симпатогоний) образуются и симпатические ганглии, и хрома-

финные клетки, и что вселяются они в надпочечник на разных стадиях развития [1, 3].

Дифференцировка симпатогоний зависит от воздействия на них той среды, в которую они попадают. Именно об этом свидетельствует тот факт, что в первую очередь (уже у 7-недельного плода) в хромафинные клетки дифференцируются те из них, которые контактируют с адренкортикоцитами фетальной коры [1, 3].

При дифференцировке клетки увеличиваются в размерах, концентрация ДНК в ядрах резко уменьшается, цитоплазма приобретает воздушность и слабо окрашивается, в ней перестаёт выявляться гликоген, а при импрегнации серебром выявляется зернистость. В ряде случаев уже на третьем месяце цитоплазма приобретает способность окрашиваться солями хрома. Примерно в это же время выявляется адреналин [1, 3].

Однако, основная масса вселившихся клеток превращается в хромафинные не сразу после попадания в орган, а долгое время остаётся как бы в законсервированном состоянии. Причём эти клетки не рассеяны среди корковой паренхимы, а собраны в так называемые «мозговые шары» (рис. 4). При этом дифференцировка и рост происходят лишь в клетках, лежащих по соседству с кортикоцитами фетальной коры. Известно, что процесс развития мозгового вещества надпочечников у человека протекает очень медленно. Создаётся впечатление, что, формируя «мозговые шары», клетки как бы тормозят друг друга, «консервируют» свое развитие, а контактируя с кортикоцитами – растворяются и завершают дифференцировку в хромафинные. Артишевский А. А. [1, 2], изучая развитие надпочечных желез у свиньи и коровы, обратил внимание, что у этих животных прослеживается два связанные между собой процесса: развитие мозгового вещества и инволюция фетальной коры. Причем существует прямая зависимость между степенью развития мозгового вещества и инволюцией фетальной коры. Возможно, именно дифференцировка симпатогоний приводит к тому, что адренкортикоциты разрушаются по типу голокриновой секреции. Такое предположение не кажется безосновательным, если вспомнить, что у свиньи и коровы развитие мозгового вещества и инво-

люция коры совпадают и завершаются до рождения плода.

Ещё одно трудно объяснимое явление связано с развитием мозгового вещества. В двадцатые годы прошлого столетия Kohn [16] обратил внимание на то, что в кору надпочечника человека начиная с 7-й недели интенсивно вселяется большое количество симпатобластических элементов, а мозговое вещество остаётся небольших размеров. Частое обнаружение этих элементов в кровеносных сосудах органа позволяет допустить мысль об их выселении из органа по сосудистому руслу.

Таким образом, признаки дифференцировки клеток и секреции в мозговом веществе надпочечников появляются на 3-м месяце эмбриогенеза. Процесс превращения симпатогоний и симпатобластов в хромафинные протекает на протяжении всего периода эмбриогенеза и в постнатальном периоде (рис. 2, В). И до рождения в этой зоне встречаются как малодифференцированные, так и зрелые хромафинные клетки.

Мозговое вещество остаётся малодифференцированным до 3 лет жизни. После 7 лет в мозговом веществе начинается интенсивное развитие клеток, размеры мозгового вещества приближаются к размерам коры. Стабилизация структуры мозгового вещества происходит к периоду полового созревания [10, 18, 20].

Таким образом, несмотря на огромное число исследований процессов развития надпочечников у человека и животных многие аспекты остаются дискуссионными и являются предметом новых поисков. Это касается: повторной миграции клеток постоянной коры; причин больших несовпадений по времени вселения и дифференцировки клеток тех или иных структур; роли фетальной коры, поскольку у человека и домашних животных (корова, свинья) они подвергаются инволюции в разной ситуации. Не решён вопрос как о влиянии дифференцировки хромафинной ткани на судьбу фетальной коры, так и о роли голокринии фетальной коры на дифференцировку клеток мозгового вещества. Не выяснен до конца вопрос о причинах обильного заселения коры симпатогониями и слабым развитием мозгового вещества у человека. Требуют дальнейших исследований

идеи о консервировании развития в эмбриогенезе части клеток мозгового вещества в такой структуре как «мозговые шары», а также выяснения предположений о возможном выселении симпатогоний из надпочечников по сосудистому руслу. Далеко не исчерпана и проблема реактивности плодных надпочечников, их реакции и роли в адаптации плода [1,3].

Состояние сосудистого русла органа – индикатор функционального состояния паренхимы. При патологии беременности и родов в железах плода первыми реагируют гемокапилляры органа. В них наблюдаются признаки усиления кровотока и транскапиллярного обмена. В эндотелии нарастает количество микровыростов и фенестр, часто наблюдается расширение перинуклеарного пространства. В цитоплазме накапливается большое количество везикул, которые затем из-за разрыва люминарной плазмолеммы выбрасываются в просвет капилляра. Расширяются щели между клетками эндотелия, что создаёт возможность выхода не только крупных молекул, но и липидных гранул, митохондрий, везикул цитоплазматической сети, несущих, по-видимому, гормоны или их предшественники. В ряде случаев отмечается не только расхождение, но и разрушение эндотелия и прямой контакт кортикоцитов с кровью, то есть – голокриния. Механизм такой активации неясен, так как гипофиз плода в норме только к пяти-месячному возрасту способен в значительном количестве секретировать и выделять АКТГ. Ясно одно, в коре плодных надпочечников капилляры активно функционируют, обеспечивая высокий уровень обменных процессов между кровью и паренхимой железы, причём механизмы транскапиллярного обмена сходны с механизмами дефинитивных желёз. В зависимости от уровня функциональной активности железы транскапиллярный обмен может осуществляться путём диффузии и умеренного пиноцитоза (включая шлюзовой механизм), образования микроворсинок и лептонов. Он может протекать также посредством прямой секреции через расширенные щели между клетками эндотелия и, наконец, способом голокринии с выделением продуктов распадающихся клеток в просвет капилляра через образовавшиеся разрывы в эндотелии. Прав академик

В. В. Куприянов [Микроциркуляторное русло. М. Медицина. 1975], утверждая, что «патологический процесс как бы обнажает и подчёркивает те изменения в сосудистом русле, которые лишь спорадически регистрируются в норме. Поэтому в условиях эксперимента и патологии частота обнаружения приспособительных структур и их выраженность резко возрастают».

Далеко не исчерпана и проблема реактивности плодных надпочечников, их реакции и роли в адаптации плода. Огромное количество фактов, в том числе и описанных нами при изучении развития этих желёз, позволяет думать, что это адаптивно-приспособительные реакции, заканчивающиеся разрушением желёз и смертью плода.

Литература

1. Артишевский, А. А. Надпочечные железы. Строение, функция, развитие. – Минск: «Беларусь», 1977. – 128 с.
2. Артишевский, А. А. Количественная характеристика развивающихся надпочечных желёз на модели зародышей свиньи. В кн.: Количественная морфология развивающегося организма. – Минск: МГМИ, 1998. – С. 43–48.
3. Артишевский А. А., Кравцова И. Л., Гайдук В. С. К вопросу о морфогенезе мозгового вещества надпочечников человека. Морфология – медицинской науке и практике: сб. трудов науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 85-летию со дня рождения П. И. Лобко / под ред. П. Г. Пивченко. – Минск: БГМУ, 2014. – С. 13–17.
4. Волкова, О. В. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека / О. В. Волкова, М. И. Пекарский. – М.: Медицина, 1976. – 415 с.
5. Голуб, Д. М. Развитие надпочечных желёз и их иннервация у человека и некоторых животных. – Минск, 1936. – 136 с.
6. Кравцов, М. П. Надпочечники перинатального периода. – Минск: Выш. шк., 1978. – 138 с.
7. Лашене, Я. И., Старлиорайтите Е. Эндокринные железы новорожденного. – Вильнюс: «Минтис», 1969. – 304 с.
8. Лобко, П. И., Богданова М. И. Центральные и периферические источники иннервации надпочечных желёз. – Минск: МГМИ, 1979. – 166 с.
9. Налобин, Д. С., Каримова М. В., Алипкина С. И. Эмбриогенез, регенерация и заболевания надпочечников // Успехи современной биологии. – 2019. – Т. 139, № 3. – С. 292–301.
10. Пэттен, Б. М. Эмбриология человека. – М.: Медгиз, 1959. – 768 с.
11. Селье, Г. Очерки об адаптационном синдроме. – М.: Медгиз, 1960. – 254 с.
12. Ernst, L. M., Ruchelli E. D., Huff D. S. Color Atlas of Fetal and Neonatal Histology // Springer Science, LLC. – 2011. – 399 p.

13. *Finco, I., Mohan D. R., Hammer G. D., Lerario A. M.* Regulation of stem and progenitor cells in the adrenal cortex. *Curr Opin Endocr Metab Res.* – 2019. – № 8. – P. 66–71.
14. *Kanczkowski, W., Sue M., Bornstein S. R.* The adrenal gland microenvironment in health, disease and during regeneration // *Hormones.* – 2017. – Vol. 16. – P. 251–265.
15. *Kim, A. C., Barlaskar F. M., Heaton J. H., Else T., Kelly V. R., Krill K. T. et al.* In search of adrenocortical stem and progenitor cells // *Endocr. Rev.* – 2009. – Vol. 30. – P. 241–63.
16. *Kohn, Sh.* Zur vergleichenden Histologie und Embryologie der Nebenniere der Sager und des menschen // *Z. Anat. Entw. Gesch.* – 1925. – Vol. 77. – P. 419–480.
17. *Lanman, J. T.* The adrenal gland in the human fetus. An interpretation of its physiology and unusual development patern // *Pediatrics.* – 1961. – Vol. 27, № 1. – P. 140–158.
18. *Moore, K. L.* The developing human / K. L. Moore. 10th ed. W. B. Saunders Company. – 2016. – 462 p.
19. *Ross, Ian, Louw Graham.* Embryological and molecular development of adrenal glands // *Clinical Anatomy.* – 2015. – № 28. – P. 235–242
20. *Sadler, T. W.* Lagman's medical embryology / T. W. Sadler. 13th ed. Wolters Klumer. – 2015. – 407 p.
6. *Kravcov, M. P.* Nadpochechniki perinatal'nogo perioda. – Minsk: Vysh. shk., 1978. – 138 s.
7. *Lashene, Y. A. I., Starliorajtite E.* Endokrinnye zhelezy novorozhdenного. – Vil'nyus: Mintis, 1969. – 304 s.
8. *Lobko, P. I., Bogdanova M. I.* Central'nye i perifericheskie istochniki innervacii nadpochechnyh zhelez. – Minsk: MGMI, 1979. – 166 s.
9. *Nalobin, D. S., Karimova M. V., Alipkina S. I.* Embriogenez, regeneraciya i zabolevaniya nadpochechnikov // *Uspekhi sovremennoj biologii.* – 2019. – T. 139, № 3. – S. 292–301.
10. *Petten, B. M.* Embriologiya cheloveka. – M.: Medgiz, 1959. – 768 s.
11. *Sel'e, G.* Ocherki ob adaptacionnom sindrome. – M.: Medgiz, 1960. – 254 s.
12. *Ernst, L. M., Ruchelli E. D., Huff D. S.* Color Atlas of Fetal and Neonatal Histology // Springer Science, LLC. – 2011. – 399 p.
13. *Finco, I., Mohan D. R., Hammer G. D., Lerario A. M.* Regulation of stem and progenitor cells in the adrenal cortex // *Curr Opin Endocr Metab Res.* – 2019. – № 8. – P. 66–71.
14. *Kanczkowski, W., Sue M., Bornstein S. R.* The adrenal gland microenvironment in health, disease and during regeneration // *Hormones,* 2017. – Vol. 16. – P. 251–265.
15. *Kim, A. C., Barlaskar F. M., Heaton J. H., Else T., Kelly V. R., Krill K. T. et al.* In search of adrenocortical stem and progenitor cells // *Endocr Rev.* – 2009. – Vol. 30. – P. 241–63.
16. *Kohn, Sh.* Zur vergleichenden Histologie und Embryologie der Nebenniere der Sager und des menschen // *Z. Anat. Entw. Gesch.* – 1925. – Vol. 77. – P. 419–480.
17. *Lanman, J. T.* The adrenal gland in the human fetus. An interpretation of its physiology and unusual development patern // *Pediatrics.* – 1961. – Vol. 27, № 1. – P. 140–158.
18. *Moore, K. L.* The developing human / K. L. Moore. 10th ed. W. B. Saunders Company. – 2016. – 462 p.
19. *Ross, Ian, Louw Graham.* Embryological and molecular development of adrenal glands // *Clinical Anatomy.* – 2015. – Vol. 28. – P. 235–242.
20. *Sadler, T. W.* Lagman's medical embryology / T. W. Sadler. 13th ed. Wolters Klumer. – 2015. – 407 p.

References

1. *Artishevskij, A. A.* Nadpochechnye zhelezy. Stroenie, funkciya, razvitie. – Minsk: Belarus', 1977. – 128 s.
2. *Artishevskij, A. A.* Kolichestvennaya harakteristika razvivayushchihsya nadpochechnyh zhelez na modeli zarodyshej svin'i. V kn.: Kolichestvennaya morfologiya razvivayushchegosya organizma. – Minsk: MGMI, 1998. – S. 43–48.
3. *Artishevskij, A. A., Kravcova I. L., Gajduk V. S.* K voprosu o morfogeneze mozgovogo veshchestva nadpochechnikov cheloveka. Morfologiya – medicinskoj nauke i praktike: sb. trudov nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastie, posvyashch. 85-letiyu so dnya rozhdeniya P. I. Lobko / pod red. P. G. Pivchenko. – Minsk: BGMU, 2014. – S. 13–17.
4. *Volkova, O. V.* Embriogenez i voznrastnaya gistologiya vnutrennih organov cheloveka / O. V. Volkova, M. I. Pekarskij. – M.: Medicina, 1976. – 415 s.
5. *Golub, D. M.* Razvitie nadpochechnyh zhelez i ih innervaciya u cheloveka i nekotoryh zhivotnyh. – Minsk, 1936. – 136 s.

Поступила 06.10.2021 г.