

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 611.839.3:611.459:576.7:599.323.45
 doi:10.18499/2225-7357-2025-14-2-53-62
 1.5.22 – клеточная биология



Постнатальное развитие поясничного парааортального параганглия

К. Г. Кемоклидзе✉

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Аннотация. К настоящему времени накопился ряд противоречивых данных, касающихся не только сроков и характера, но и самого факта возрастной инволюции самого крупного из внеадренальных параганглиев – поясничного парааортального параганглия (ППП, орган Цукеркандля). **Цель исследования** – изучить особенности возрастных преобразований ППП в постнатальном онтогенезе. **Материал и методы.** Гистологическими и гистохимическими методами на полных серийных срезах изучены органнотипические комплексы области залегания ППП крыс в основные периоды постнатального онтогенеза (0–1, 7–8, 14, 21 суток, 1, 3, 6–8, 14 месяцев и 2 года). **Результаты.** У всех новорожденных животных присутствует хорошо развитый ППП, содержащий массивы хромоаффиных клеток с умеренной хромоаффиной реакцией и разнородные группы малодифференцированных клеток. С конца 1-й постнатальной недели размеры и количество хромоаффиноцитов в ППП уменьшаются (по ряду признаков путем аутофагии), а присутствие нервных клеток увеличивается. Это ведет к превращению ППП в смешанный хромоаффино-нервный, затем в типичный нервный узел. К 1-му месяцу хромоаффиноциты в области ППП полностью исчезают. Начиная с 3 месяцев в нервных узлах этой области вторично появляются группы хромоаффиноцитов с интенсивной хромоаффиной реакцией, и далее их количество и размеры растут до глубокой старости. Мы связываем причины возрастной инволюции ППП с активизацией в тот же период созревания мозгового вещества надпочечника, а вторичное появление и гипертрофию хромоаффиноцитов в области ППП – с усилением стрессовых воздействий при взрослении и ослаблением функции сердечно-сосудистой системы при старении. Оба фактора вызывают подъем уровня глюкокортикоидов, являющихся стимуляторами пролиферации внеадренальной хромоаффиной ткани. **Заключение.** ППП крыс с 1-й по 4-ю постнатальную неделю демонстрируют выраженную возрастную инволюцию, сопровождаемую замещением хромоаффиной ткани нервной. После завершения возрастной инволюции ППП в нервных узлах этой области вторично появляются скопления хромоаффиноцитов, прогрессирующие по мере взросления и старения организма.

Ключевые слова: параганглий; орган Цукеркандля; возрастная инволюция; хромоаффиная ткань; хромоаффиноциты; аутофагия

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кемоклидзе К. Г. Постнатальное развитие поясничного парааортального параганглия // Журнал анатомии и гистопатологии. 2025. Т. 14, №2. С. 53–62. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2025-14-2-53-62>

ORIGINAL ARTICLES

Original article

Postnatal Development of the Lumbar Para-Aortic Paraganglion

K. G. Kemoklidze✉

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Abstract. So far, a number of contradictory data have accumulated regarding not only the timing and characteristics, but also the very fact of age-related involution of the largest of the extra-adrenal chromaffin paraganglia – the lumbar para-aortic paraganglion (LPP, organ of Zuckerkandl). **The aim** is to investigate the features of age-related transformations of the LPP in postnatal ontogenesis. **Material and methods.** Using histological and histochemical methods on complete serial sections, the organ complexes of the area of location of the LPP of rats in the main periods of postnatal ontogenesis (0–1, 7–8, 14, 21 days, 1, 3, 6–8, 14 months and 2 years). **Results.** All newborn animals have a well-developed LPP, which contains arrays of chromaffin cells with a moderate chromaffin reaction and heterogeneous groups of slightly differentiated cells. The size and number of chromaffin cells in the LPP decrease (according to a number of signs via autophagy) while the presence of nerve cells increases from the end of the 1st postnatal week. This leads to the transformation of the LPP into a mixed chromaffin-nerve ganglion, then into a typical nerve ganglion. Chromaffin cells in the LPP area completely disappear by the 1st month. Groups of chromaffin cells with intense chromaffin reaction reappear in the LPP area nerve ganglia starting from 3 months, then their number and size increase until old age. We associate the causes of age-related LPP involution with the activation of adrenal medulla maturation during the same period and the

secondary appearance and hypertrophy of chromaffin cells in the LPP area with increased stress effects during maturation and weakening of the cardiovascular system during aging. Both factors cause an increase in the level of glucocorticoids which are stimulators of the proliferation of extra-adrenal chromaffin tissue. **Conclusion.** The rat LPP demonstrate a pronounced age-related involution, accompanied by the replacement of chromaffin tissue by nervous tissue from the 1st to the 4th postnatal weeks. After the completion of age-related involution of the LPP, clusters of chromaffin cells appear for the second time in the nerve ganglia of this area, progressing as growing up and ages.

Keywords: paraganglia; organ of Zuckerkandl; age-related involution; chromaffin cells; autophagy

Conflict of interests: the author declares no conflict of interests.

For citation: Kemoklidze K.G. Postnatal development of the lumbar para-aortic paraganglion. *Journal of Anatomy and Histopathology. 2025. V. 14, №2. P. 53–62. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2025-14-2-53-62>*

Введение

Поясничный парааортальный паранганглий (ППП) или орган Цукеркандля является самым крупным и наиболее гормонально активным внеадренальным компонентом симпатoadrenalовой системы у всех исследованных млекопитающих [10, 15, 17]. Он расположен переднелатерально от дистального отдела брюшной аорты между местом отхождения нижней брыжеечной артерии и бифуркацией аорты, включает основное тело и множество более мелких [26, 15, 19, 34] и синтезирует почти исключительно норадреналин [16, 18, 13].

Согласно М. Lempinen, главное парааортальное хромаффинное тело всегда легко обнаруживалось у 1–7-дневных крыс. При рождении ППП состоит преимущественно из полноценных хромаффинных клеток, затем с конца 1-й постнатальной недели следует его быстрая структурная и функциональная дегенерация, и у 1-месячных крыс хромаффинные клетки в этой области отсутствуют [26]. М. Ahonen с соавт. [13] обнаружил ту же динамику, но с недельным отставанием. D.M. McDonald и R.W. Blewett [29] также не обнаружили ППП у взрослых крыс. Совокупность этих данных ясно указывала на выраженную возрастную инволюцию ППП вскоре после рождения. Однако позже М. Partanen с соавт. в серии исследований [29, 31, 32, 33] описал в парааортальной области у 3-месячных крыс группы от 5 до 30 хромаффинных клеток, а у старых животных мощные хромаффинные образования, не уступающие размерами и интенсивностью хромаффинной реакции мозговому веществу надпочечника. E.F. Espejo, B. Galan-Rodriguez и S. Ramiro-Fuentes с коллегами в серии связанных работ [21, 23, 35] заявили о наличии у молодых взрослых крыс хорошо выраженного обособленного ППП яйцевидной или многодольчатой формы желтовато-коричневого цвета размером от 3 до 6 мм по продольной оси, со значительным присутствием в нем «мезенхимальных клеток». Это уже прямо противоречит концепции возрастной инволюции ППП. Между тем, в серии свежих исследований группы отечественных авторов показано, что

содержание мРНК ферментов синтеза дофамина и норадреналина и самих этих ферментов в ППП крыс в перинатальный период находится на максимуме, затем снижается, достигая минимума к концу 2-й постнатальной недели, и далее не меняется [1, 4, 5, 6].

Таким образом, к настоящему времени по возрастной инволюции ППП накопились острые противоречия, ставящие под вопрос не только сроки и характер, но и сам ее факт. Дополнительную актуальность теме придают попытки трансплантации ППП в головной мозг в качестве способа лечения болезни Паркинсона [21, 23, 35], и обсуждения возможного перехода от моделирования этого метода к клиническим испытаниям [14]. Целью настоящего исследования явилось изучение особенности возрастных преобразований ППП в постнатальном онтогенезе.

Материал и методы исследования

Место и время проведения исследования. Исследование проведено на базе кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Ярославского государственного медицинского университета Минздрава России в 3 этапа: с 2016 по 2018 гг. – выращивание животных с известной датой рождения и отбор материала; с 2019 по 2021 гг. – приготовление гистологических препаратов и обработка результатов исследования по раннему постнатальному онтогенезу; с 2021 по 2024 гг. – обработка результатов исследования по позднему постнатальному онтогенезу, обобщение результатов по постнатальному онтогенезу в целом, написание и оформление рукописи.

Характеристика объекта исследования. 48 интактных крыс-самцов породы Вистар основных постнатальных возрастных периодов с известной датой рождения: новорожденные (0–1 суток) – 5 животных; подсосный возраст (7–8, 14 и 21 сутки) по 5 животных на срок; 1 месяц (инфантильные) – 6 животных; 3 месяца (ювенильные) – 5 животных; 6–8 месяцев (молодые взрослые) – 7 животных; 14 месяцев (зрелые взрослые) – 5 животных; 2 года (старые) – 5 животных. Критерии включения / исключения: отсутствие / наличие видимых патологий и достижение /

не достижение группы животных нужного возраста.

Способ формирования выборки. Отбор случайным образом из групп животных, соответствующих критериям включения.

Дизайн исследования. Проведено наблюдательное одномоментное выборочное неконтролируемое исследование на лабораторных животных.

Животных подвергали эвтаназии анестетиком золетилом (Virbac, Франция) и брали брюшную аорту с окружающими структурами в области залегания ППП с запасом: между почечными и общими подвздошными артериями.

Методы. Для выявления хромаффинных клеток применяли высокоспецифичный метод хромаффинной реакции по L.N. Nopogé [24]. Для этого образцы фиксировали в 5% глутаровом альдегиде (EMS, США) на фосфатном буфере (pH 7,4; БиолоТ, Россия), заливали в парафин (Deltalab, Испания) и в полном объеме переводили в серийные срезы на микротоме PFM SLIDE 2003 (PFM medical Ag, Германия). Далее красили бихроматом калия (Лабхим, Россия) и толуидиновым синим. После обработки норадреналин-продуцирующие (НА-) клетки приобретали зеленый цвет на фоне иных структур, окрашиваемых в разные оттенки синего. Интенсивность хромаффинной реакции при данном методе точно соответствует содержанию катехоламинов в клетках и отражает степень их функциональной активности [9]. Это подтверждается и хорошей согласованностью свежих данных по синтезу катехоламинов в ППП, полученных с применением полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа [1, 4, 5, 6], с данными, полученными ранее с помощью хромаффинной реакции [26]. Все без исключения поля зрения серийных срезов всех образцов просматривали в цифровой микроскоп Optika DM-20 (Optika S.r.l., Италия) и регистрировали все обнаруженные хромаффинные структуры, при обнаружении которых срезы сканировали с помощью того же цифрового микроскопа, окулярной цифровой камеры BMR-2801LC-UF (ЕС-Экспертс, Россия) и ПО SIAMS 800 (SIAMS, Россия) или сканера гистологических препаратов VS120-S5 (Olympus, Япония). На полученных полных панорамных фотографиях (сканах) в программе ImageJ 1.54f (NIH, США) у найденных ППП измеряли длину и ширину, у хромаффинных клеток – площади сечения.

Статистический анализ. Статистическую обработку проводили с помощью пакета анализа Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США). Полученные значения были проверены на нормальность распределения тестом Шапиро–Уилка и равенство дисперсий F-тестом и после положительного результата значимость различий между выборками оценивалась по двухвыборочному t-критерию

Стьюдента. Для проверки общей возрастной динамики дополнительно применяли post-hoc тест Тьюки. Морфометрические показатели приведены в виде $M \pm SD$, где M , это выборочное среднее, а SD – выборочное стандартное отклонение. Различия принимались, как значимые при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза. С животными обращались согласно действующим национальным и международным нормативам (ГОСТ 33215-2014 от 07.01.2016, ГОСТ 33216-2014, Директива 2010/63/ЕС ЕП и СЕС от 22.09.2010, Рекомендация Коллегии ЕЭК № 33 от 14.11.2023). Исследование одобрено Этическим Комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ МЗ РФ (протоколы № 6 от 26.11.2012 и № 70 от 16.09.2024).

Результаты и их обсуждение

У всех новорожденных крыс был обнаружен хорошо развитый ППП (рис. 1). Он имел приплюснутую в дорсовентральном направлении, неправильную форму, размеры $359,9 \pm 49,4 \times 103,8 \pm 9,0$ мкм и содержал группы разнородных клеток, среди которых отчетливо выделялись зрелые параганглионарные клетки, размерами $50,8 \pm 1,4$ мкм² с умеренной хромаффинной реакцией и шаровидными светлоокрашенными ядрами с хорошо оформленными ядрышками. Широко представлены многочисленные более мелкие малодифференцированные клетки с небольшими компактными ядрами менее правильной формы. Среди них можно обнаружить клетки с признаками дифференцировки в нейронный фенотип. Часто встречаются фигуры митозов. ППП покрыт тонкой соединительно-тканной капсулой и пронизан тонкими прослойками соединительной ткани и капиллярами. В непосредственной близости от него располагаются нервы и скопления ганглионарных клеток.

У 7–8-суточных крыс в области ППП залегают смешанные хромаффино-ганглионарные образования (рис. 2).

Хромаффинные клетки в них имеют типичный вид и образуют пронизанные густой сетью кровеносных капилляров небольшие группы, обособленные соединительнотканными прослойками от более многочисленных ганглионарных клеток. Хромаффинная реакция у них умеренная, а размеры составляют $38,5 \pm 2,4$ мкм². На хромаффинные клетки приходится до 10% общего объема смешанных узлов.

Начиная с 14-суточного возраста, в области залегания ППП располагаются только нижнебрюшечные нервные узлы. До 21-х суток в их составе встречаются единичные малочисленные группы хромаффинных клеток со слабой и умеренной хромаффинной реакцией (рис. 3). Их размеры составляют

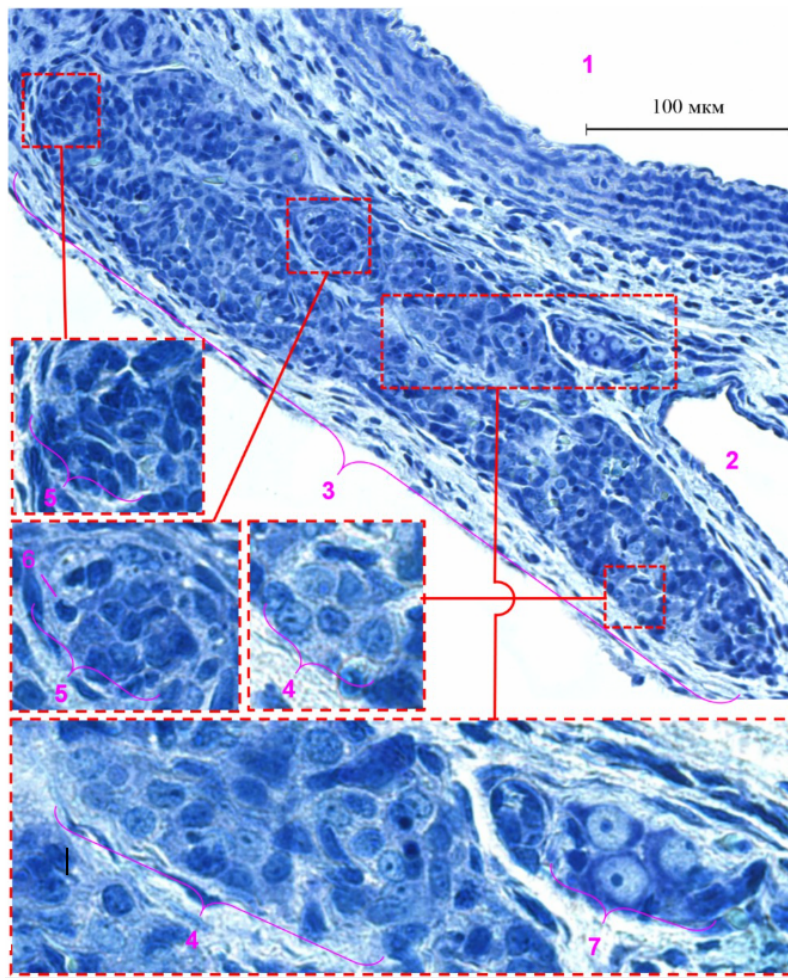


Рис. 1. Поясничная парааортальная область новорожденной крысы. 1 – брюшная аорта, 2 – нижняя полая вена, 3 – поясничный парааортальный параганглий, 4 – хромаффиноциты, 5 – малодифференцированные клетки, 6 – митоз, 7 – нейроны. Окр. по Оноре, ×400.

Fig. 1. Lumbar paraaortic region of a newborn rat. 1 – abdominal aorta, 2 – inferior vena cava, 3 – lumbar paraaortic paraganglia, 4 – chromaffinocytes, 5 – poorly differentiated cells, 6 – mitosis, 7 – neurons. Honoré staining, ×400.

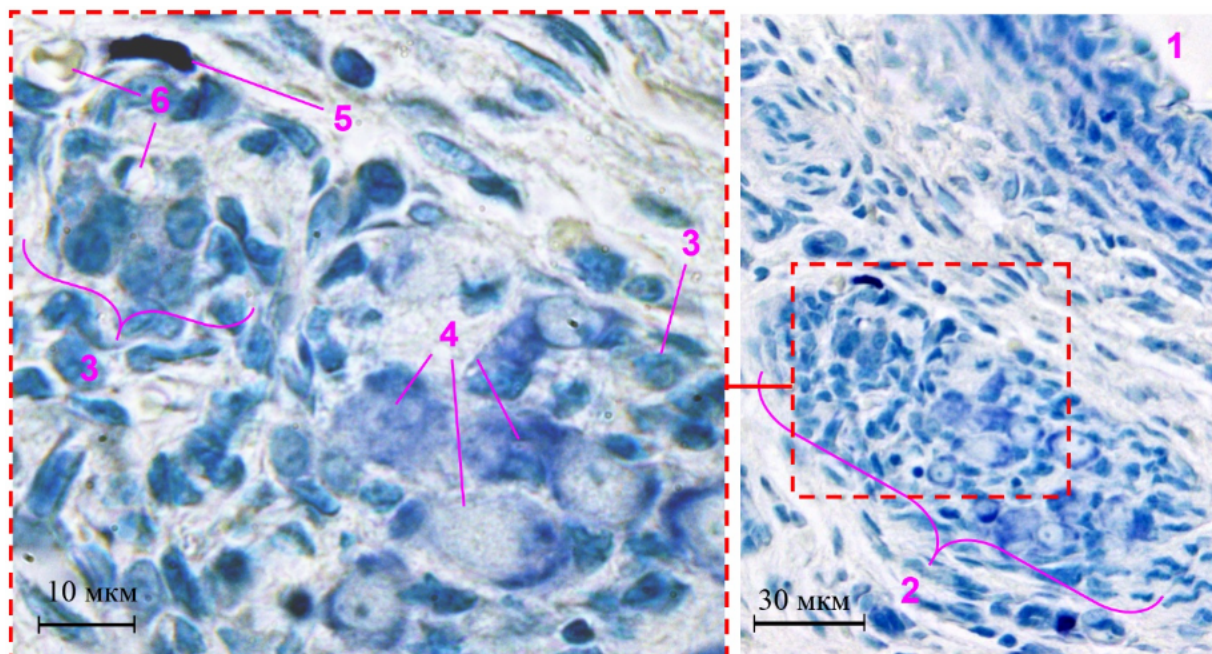


Рис. 2. Поясничная парааортальная область 8-суточной крысы. 1 – брюшная аорта, 2 – смешанный хромаффинно-нервный узел, 3 – хромаффиноциты, 4 – нейроны, 5 – тучная клетка, 6 – капилляры. Окр. по Оноре, ×400.

Fig. 2. Lumbar paraaortic region of an 8-day-old rat. 1 – abdominal aorta, 2 – mixed chromaffin-nerve ganglion, 3 – chromaffinocytes, 4 – neurons, 5 – mast cell, 6 – capillaries. Honoré staining, ×400.

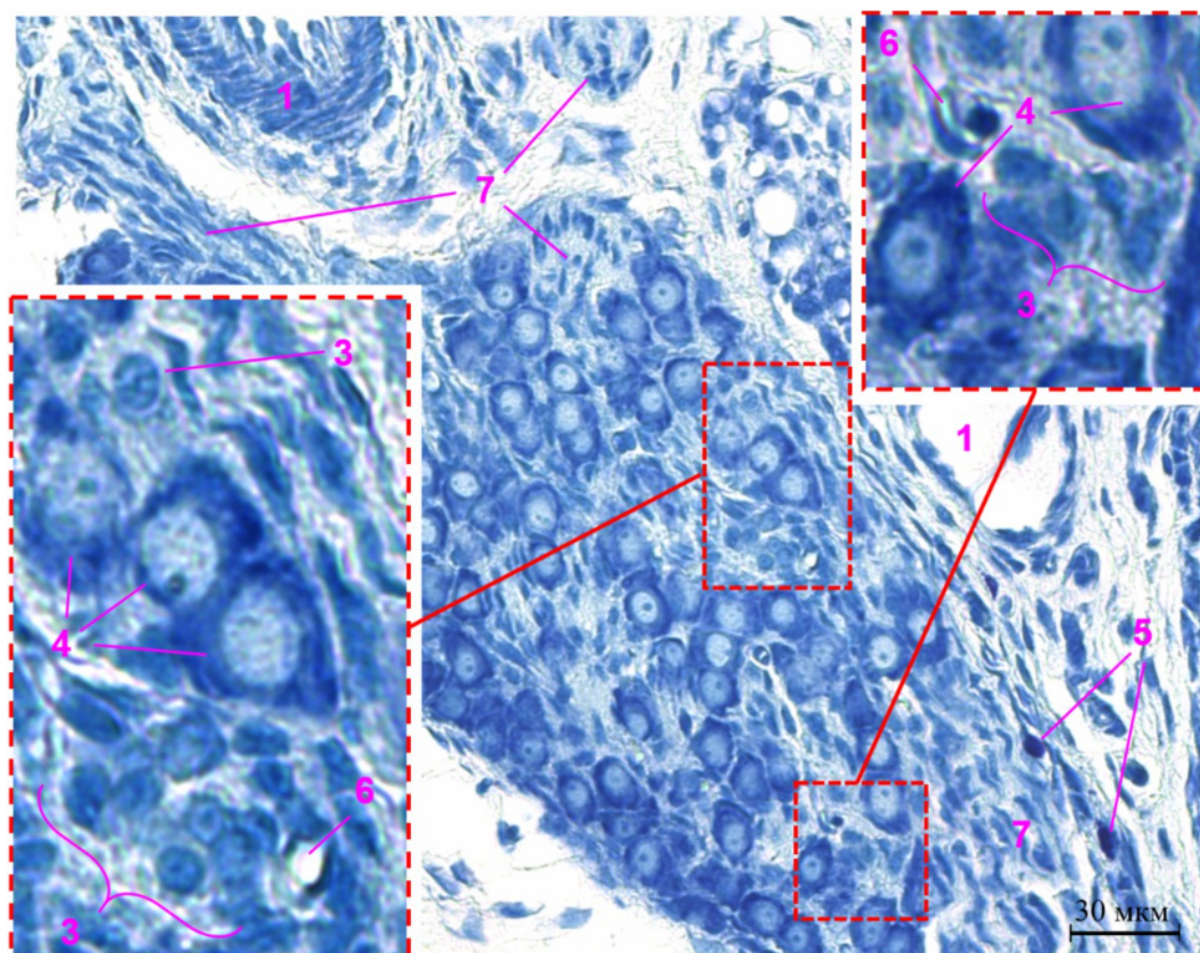


Рис. 3. Поясничный симпатический нервный узел 14-суточной крысы. 1 – артерия (ветвь брюшной аорты), 2 – вена (ветвь нижней полой вены), 3 – хромоаффиноциты, 4 – нейроны, 5 – тучные клетки, 6 – капилляры, 7 – нервные волокна. Окр. по Оноре, $\times 400$.

Fig. 3. Lumbar sympathetic ganglion of a 14-day-old rat. 1 – artery (branch of the abdominal aorta), 2 – vein (branch of the inferior vena cava), 3 – chromaffinocytes, 4 – neurons, 5 – mast cells, 6 – capillaries, 7 – nerve fibers. Honoré staining, $\times 400$.

$35,0 \pm 2,5 \text{ мкм}^2$ и $35,7 \pm 2,4 \text{ мкм}^2$, соответственно.

У 1-месячных животных сколько-нибудь выраженных скоплений хромоаффиновых клеток в пределах лежащих там нервных узлов обнаружено не было.

У 3-месячных у одного из 5 животных в указанных нервных узлах было обнаружено одно малочисленное скопление хромоаффиноцитов размером от 40 до 80 мкм^2 , среди которых присутствовали клетки с ярко выраженной хромоаффиновой реакцией и без таковой.

У молодых взрослых, 6–8-месячных, у 2 из 7 животных обнаружены вытянутые мощные скопления многочисленных хромоаффиновых клеток в большинстве с сильно выраженной хромоаффиновой реакцией, размером от 40 до 90 мкм^2 , в том числе пролиферирующие.

У более возрастных, 14-месячных, крыс у 4 из 5 животных выявлены аналогичные скопления гормонально активных клеток (рис. 3), размером $85,5 \pm 4,4 \text{ мкм}^2$.

У старых, 2-летних, крыс также у 4 из 5 животных в исследуемой области обнаружены скопления крупных хромоаффиновых кле-

ток ($100,6 \pm 7,4 \text{ мкм}^2$) большей частью с яркой норадреналиновой хромоаффиновой реакцией (рис. 4). Причем, более многочисленные клетки с ярко выраженной хромоаффиновой реакцией имели и большие (от 100 мкм^2) размеры и более крупные ядра, а меньшие по численности бледно окрашенные клетки имели и меньшие (65–70 мкм^2) размеры и более мелкие темноокрашенные ядра.

Хромоаффиноциты парааортальной области 7–8-суточных животных были статистически значимо меньше хромоаффиноцитов новорожденных ($p < 0,05$). Между размерами 7–8-суточных, 14-суточных и 21-суточных животных статистически значимых различий не прослеживалось ($p > 0,05$).

Хромоаффиноциты старых животных оказались достоверно крупнее таковых не только новорожденных и подсосных, но и зрелых взрослых животных (для всех $p < 0,05$). Проверка общей динамики размеров хромоаффиноцитов с помощью post-hoc теста Тьюки показала тенденцию к уменьшению показателя между новорожденными и 7–8-суточными ($p = 0,1$). Размеры хромоаффиноцитов 14-суточных и 21-суточных животных

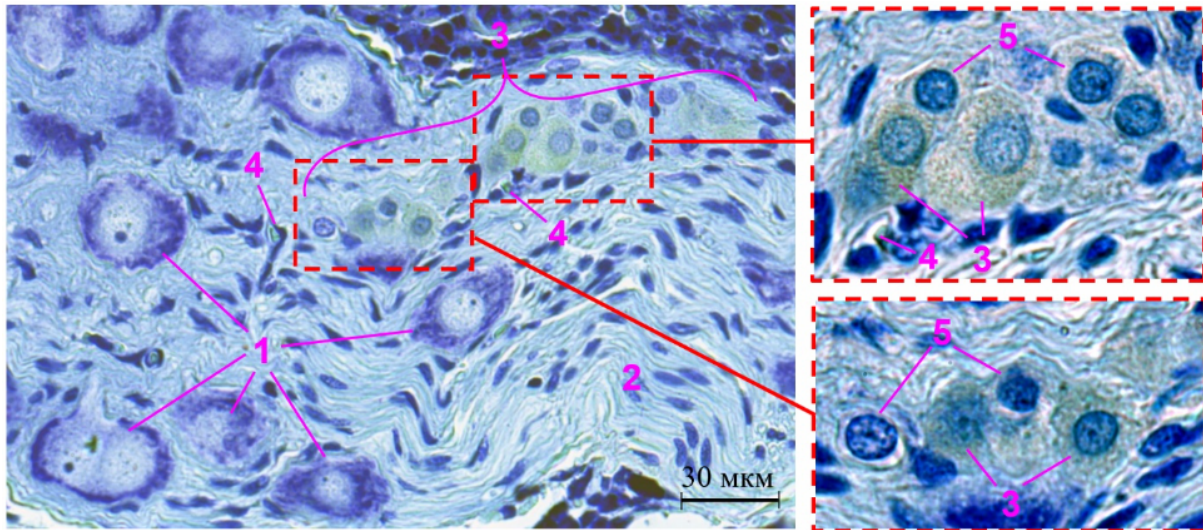


Рис. 4. Поясничный симпатический нервный узел 2-летней крысы. 1 – нейроны, 2 – нервные волокна, 3 – хромаффиноциты, 4 – капилляры, 5 – малодифференцированные клетки. Окр. по Оноре, $\times 400$.
Fig. 4. Lumbar sympathetic ganglion of a 2-year-old rat. 1 – neurons, 2 – nerve fibers, 3 – chromaffinocytes, 4 – capillaries, 5 – poorly differentiated cells. Honoré staining, $\times 400$.

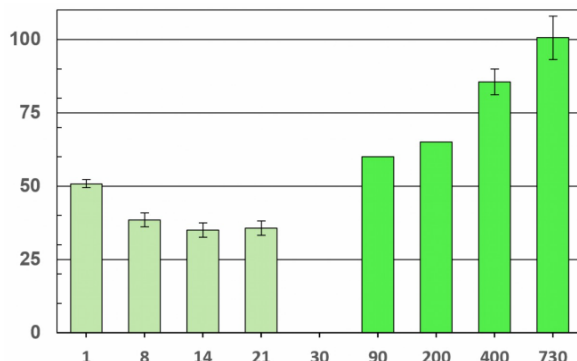


Рис. 5. Возрастная динамика размеров экстраадренальных хромаффиноцитов поясничной парааортальной области. По оси абсцисс – возраст животных (сутки), по оси ординат – средняя площадь сечения хромаффиноцитов (μm²). Цвет столбиков отражает интенсивность хромаффинной реакции.

Fig. 5. Age dynamics of the sizes of extraadrenal chromaffinocytes in the lumbar paraaortic region. The abscissa axis shows the age of the animals (days), the ordinate axis shows the average cross-sectional area of chromaffinocytes (μm²). The color of the columns reflects the intensity of the chromaffin reaction.

не отличались ($p=1,0$), но были меньше по сравнению с таковыми новорожденных ($p=0,044$ и $0,033$, соответственно). Хромаффиноциты парааортальной области зрелых взрослых и старых животных на высоком уровне значимости больше таковых и у новорожденных, и у подсосных ($p<0,001$). У старых животных размеры хромаффиноцитов также на высоком уровне значимости выше, чем у зрелых взрослых ($p=0,006$). В целом, это свидетельствует о том, что средние размеры хромаффиноцитов парааортальной области в раннем постнатальном онтогенезе снижаются, а в позднем – растут.

Присутствие хромаффиноцитов у взрослеющих (3-месячных) и взрослых (6–8-месячных) животных в меньшинстве случаев выборки, позволяющей оценить их размеры лишь приблизительно, однако их средняя позиция делает их ценным связующим звеном между более ранними и более поздними сроками, у которых хромаффиноциты зарегистрированы во всех или в большинстве случаев, и позволяет проследить общую динамику по всему постнатальному онтогенезу более отчетливо.

Исходя из сказанного, данные по размерам хромаффиноцитов всех сроков парааортальной области, как непосредственно из ППП, так и обнаруженных в смешанных хромаффинно-нервных и нижнебрюшечных нервных узлах, сведены в единый график (рис. 5). Также на графике отражена более интенсивная хромаффинная реакция хромаффиноцитов второй половины постнатального онтогенеза.

Таким образом, наше исследование показало, что у крыс «полноценный» ППП присутствует только в перинатальном возрасте. Кроме дифференцированных параганглионарных клеток ППП перинатальных крыс содержит закладки ганглионарных клеток разной степени зрелости и малодифференцированные клетки неясной принадлежности. Такая разнородная морфологическая картина хорошо согласуется с недавними иммуногистохимическими и генетическими исследованиями ППП мышей, которые показали, что на пике своей зрелости он представляет собой комплекс хромаффинных клеток, симпатических нейронов, глиальных клеток и неопределенных бипотентных симпатoadренальных предшественников [25]. С учетом того, что именно в период с 5- до 10-х суток у крыс наблюдается наибольшая скорость прироста

нейронов в симпатических ганглиях вообще и в этой области в частности [8, 11], становится ясно, что между периодом новорожденности и концом 1-й недели постнатальной жизни в ППП протекают дегенеративные процессы, а параллельно с этим происходит бурный рост нейронов и нервных волокон. Это резко смещает соотношение между компонентами ганглионарно-параганглионарного комплекса в преаортальной области в пользу нейронов и нервных волокон и приводит к тому, что на 8-е сутки в ней залегает уже нервный ганглий со все еще значительным присутствием хромаффинных клеток с хромаффинной реакцией умеренной интенсивности, но меньших, чем у новорожденных размеров. В последующие 2–3 недели сохраняется заложенная тенденция, и к 1-му месяцу постнатальной жизни никаких признаков ППП уже не обнаруживается, т.е. полностью завершается его возрастная инволюция. Выявленная нами динамика хорошо согласуется с наблюдениями М. Lempinen [26] и А.Р. Муртазиной с соавт. [4, 5, 6]. Кроме того, наше исследование показывает, что речь идет не о резком исчезновении, а о плавном переходе хромаффинного образования через промежуточную форму в полностью нервную структуру за счет убыли хромаффинных клеток и резкого увеличения количества нервных. С 3-месячного возраста в этой же области, в симпатических нервных узлах, очевидно из сохранившихся малодифференцированных предшественников, вновь появляются единичные или сгруппированные хромаффиноциты. С этого возраста и до глубокой старости наблюдается динамика, направленная в сторону повышения количества и размеров хромаффинных клеток на фоне более интенсивной хромаффинной реакции, а развитая вторичная экстраадреналовая хромаффинная ткань на месте ППП становится в старости характерной возрастной нормой.

Морфофункциональная динамика вторично появившихся в поясничных симпатических нервных узлах хромаффиноцитов совершенно отчетливо показывает ее связь с процессами взросления и старения. Сопоставление этого факта с тем, что введение гидрокортизона приводит к увеличению количества хромаффинных клеток в симпатических ганглиях [20, 30] и что процессы старения и уровень глюкокортикоидов взаимосвязаны [38, 27], а также с тем, что для крыс в целом характерно повышение уровня глюкокортикоидов в старости [36], позволяет заключить, что именно повышенный уровень глюкокортикоидов является в этом случае ключевым механизмом. Слабо выраженное, в меньшинстве случаев выборки, но очень раннее – с 3-месячного возраста, т.е. задолго до развития выраженных старческих изменений, появление вторичных хромаффиноцитов можно связать с прямой зависимостью уровня глюкокортикоидов от величины стрессового воздей-

ствия. Выяснено, что в условиях хронического беспокойства у не старых животных уровень глюкокортикоидов устанавливается на «старческом» уровне [36]. Исследованные нами животные содержались в оптимальных условиях, небольшими однородными по полу и возрасту группами, хроническое беспокойство не допускалось, однако для крыс нормой является выстраивание социальной структуры на основе доминирования. Доминирование у них поддерживается наступательным поведением (атаки, погони, укусы, цапанье), и наиболее часто имеет линейный характер, при котором чем ниже животное в иерархии, тем больше членов группы проявляют агрессию в его адрес [22]. Таким образом, особи более высокого ранга испытывают лишь эпизодические нападения, а низшего находятся практически в хроническом стрессе. Взрослые крысы агрессивнее ювенильных, поэтому уже с началом взросления некоторые животные оказываются в условиях большего хронического стресса, чем другие, а далее тенденция еще более усиливается.

Данные М. Partanen с соавт. [29, 31, 32, 33] не противоречат концепции возрастной инволюции ППП в раннем постнатальном периоде. Обнаружение столь развитого хромаффинного параганглия у старых крыс сами авторы называли удивительным и объяснили использованием ими линии крыс Фишер 334, которая отличается более высоким в старости, чем у других линий, уровнем глюкокортикоидов в плазме, снижением артериального давления и частоты сердечных сокращений [30]. Как результат – повышенная потребность в циркулирующих катехоламинах и стимуляция, возможно, опосредованно через кортикостероиды, увеличения объема экстраадреналовой хромаффинной ткани. Действительно показано, что введение крысам гидрокортизона предотвращает у них постнатальную инволюцию ППП [26], однако обнаруженные М. Partanen с соавт. у 3-месячных крыс в парааортальной области группы по 5–30 хромаффиноцитов нельзя считать полноценным ППП (самым большим внеадренальным параганглием организма). Их описание совпадает с группами хромаффиноцитов, которые обнаружены нами в нервных узлах крыс этого же возраста. Соответственно и описанный М. Partanen с соавт. крупный ППП у старых крыс, это не тот же орган Цукеркандля, что присутствует в перинатальный период, а вторично возникшая аналогичная органная хромаффинная структура, которая может быть названа «вторичным ППП». На этом фоне данные Е.Ф. Espejo с коллегами [21, 22, 35], полученные на крысах Вистар, не представляются убедительными, поскольку необъяснимо противоречат разносторонним данным по ППП большинства других авторов, а представленные ими иллюстрации малоинформативны.

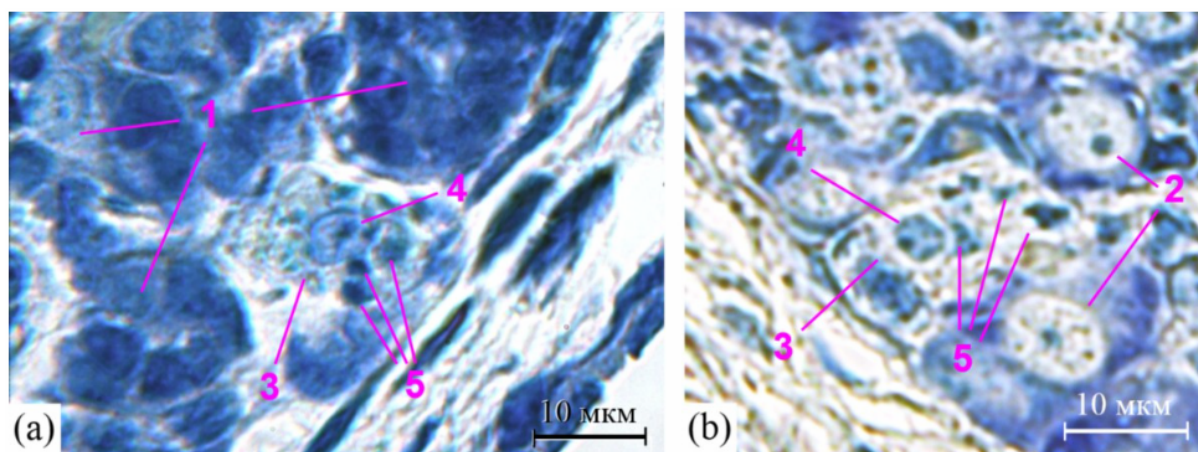


Рис. 6. Автофагия параганглионарных клеток новорожденной (а) и 8-месячной (б) крысы. 1 – параганглионарные клетки, 2 – нейроны, 3 – автофагические клетки, 4 – ядра, 5 – аутофаголизосомы. Окр. по Оноре, $\times 400$.

Fig. 6. Autophagy of paraganglionic cells of newborn (a) and 8-month-old (b) rats. 1 – paraganglionic cells, 2 – neurons, 3 – autophagic cells, 4 – nuclei, 5 – autophagolysosomes. Honore staining, $\times 400$.

Установление факта возрастной инволюции ППП поднимает вопрос ее причины. На наш взгляд, причина та же, что приводит и к максимальному развитию ППП в эмбриогенезе и раннем перинатальном периоде, это соответствующая степень зрелости ведущего в постнатальном онтогенезе компонента симптоадреналовой системы – мозгового вещества надпочечника. При рождении оно еще далеко от морфофункциональной зрелости. Окончательная дифференцировка хромаффиноцитов в нем происходит только на 8-й постнатальный день [40, 17]. Далее с 12-х по 30-е сутки идет мощный рост объема его хромаффинной ткани, преимущественно за счет НА-клеток, и к 30-му дню оно достигает состояния морфологически схожего с таковым у взрослых [7]. Легко заметить, что ППП показывает ту же динамику, но с противоположным знаком. Показательно также, что у неонатальных крыс к компенсаторному усилению синтеза норадреналина способен только ППП, но не надпочечник [2].

Возрастная инволюция ППП является проявлением нормального гистогенеза. По современным представлениям в этом случае может реализоваться тот или иной вариант не связанной с патогенезом регулируемой (запрограммированной) клеточной гибели: апоптоз, аутофагия или лизосомозависимая клеточная гибель. Все они имеют контрастные морфологические признаки, позволяющие определить их присутствие не менее надежно, чем по молекулярным маркерам. Нами были обнаружены деградирующие клетки полигональной формы, имеющие округлые слабо конденсированные ядра и заполненные крупными ($1,7 \pm 0,3$ мкм) тельцами с хромаффинным содержимым (рис. 6, а). У 8-суточных животных дегенерирующие клетки имеют тот же вид (рис. 6, б), но встречаются реже, у 14-суточных еще реже, а у 21-суточных не выявляются. Данная картина типична для ауто-

фагии. Она начинается с масштабной вакуолизации цитоплазмы с образованием двумембранных пузырьков – аутофагосом, размером 0,3–1 мкм, сливающихся затем с лизосомами в более крупные аутофаголизосомы. При этом отсутствие при аутофагии механизмов целенаправленного разрушения ядра и цитоскелета, приводит к появлению клеток, сохраняющих свои исходные очертания и очертания ядер на фоне уже отчетливо выраженной вакуолизации цитоплазмы [39, 3, 12]. Именно такой вид имеют обнаруженные нами деградирующие клетки. Апоптоз и лизосомозависимая клеточная гибель не исключены, но выражены слабо или отсутствуют. Эти результаты хорошо согласуются с данными A. Schober с соавт. [37], выявившими аутофагию при инволюции ППП у мышей.

Заключение

Факт возрастной инволюции ППП, подтверждаемый большинством разносторонних исследований, включая представленное, можно считать установленным. По-видимому, основной причиной возникших по данному вопросу противоречий является смешанный, начиная со второй постнатальной недели, хромаффинно-нервный характер ППП, а далее весьма переменная степень выраженности вторичных хромаффинных структур.

У млекопитающих вторичное появление исчезнувших в раннем онтогенезе структур довольно редкое явление, поэтому возрастная инволюция ППП и вторичное появление на его месте хромаффинных структур, представляет особый интерес. Возможно, что вненадпочечниковые хромаффинные новообразования у взрослых связаны с этим явлением. Весьма перспективным также представляется более углубленное изучение реализуемой при инволюции ППП регулируемой клеточной гибели.

Список источников / References

1. Бондаренко Н.С., Муртазина А.Р., Дильмухаметова Л.К., Иконописцева М.А., Волина Е.В., Угрюмов М.В. Секреторная активность мозга и периферических органов: спонтанное и стимулированное выделение норадреналина в онтогенезе крыс. Доклады Академии наук. 2016;467(6):721–724. Bondarenko NS, Murtazina AR, Dil'mukhametova LK, Ikonopistseva MA, Volina EV, Ugryumov MV. Sekretornaya aktivnost' mozga i perifericheskikh organov: spontannoe i stimulirovannoe vydelenie noradrenalina v ontogeneze krys. Doklady Akademii nauk. 2016;467(6):721–724. (In Russ.).
2. Бондаренко Н.С., Дильмухаметова Л.К., Курина А.Ю., Муртазина А.Р., Сапронова А.Я., Сысоева А.П., Угрюмов М.В. Пластичность центральных и периферических источников норадреналина в онтогенезе у крыс. Биохимия. 2017;82(3):519–527. Bondarenko NS, Dil'mukhametova LK, Kurina AY, Murtazina AR, Sapronova AY, Sysoeva AP, Ugryumov MV. Plastichnost' tsentral'nykh i perifericheskikh istochnikov noradrenalina v ontogeneze u krys. Biokhimiya. 2017;82(3):519–527. (In Russ.).
3. Деев Р.В., Билялов А.И., Жампеисов Т.М. Современные представления о клеточной гибели. Гены и клетки. 2018;13(1):6–19. Deev RV, Bilyalov AI, Zhampeisov TM. Sovremennye predstavleniya o kletochnoi gibeli. Geny i kletki. 2018;13(1):6–19. (In Russ.).
4. Муртазина А.Р., Никишина Ю.О., Бондаренко Н.С., Сапронова А.Я., Угрюмов М.В. Сигнальные молекулы в развитии организма: центральные и периферические источники норадреналина в онтогенезе крыс. Доклады Академии наук. 2016;466(6):730–733. Murtazina AR, Nikishina YuO, Bondarenko NS, Sapronova AY, Ugryumov MV. Signal'nye molekuly v razvitiі organizma: tsentral'nye i perifericheskie istochniki noradrenalina v ontogeneze krys. Doklady Akademii nauk. 2016;466(6):730–733. (In Russ.).
5. Муртазина А.Р., Никишина Ю.О., Бондаренко Н.С., Сапронова А.Я., Волина Е.В., Угрюмов М.В. Экспрессия ферментов синтеза норадреналина в органе Цукеркандля в критический период морфогенеза у крыс. Доклады Академии наук. 2017;474(3):382–385. Murtazina AR, Nikishina YuO, Bondarenko NS, Sapronova AY, Volina EV, Ugryumov MV. Ekspressiya fermentov sinteza noradrenalina v organe Tsukerkandlya v kriticheskii period morfogeneza u krys. Doklady Akademii nauk. 2017;474(3):382–385. (In Russ.).
6. Муртазина А.Р., Никишина Ю.О., Дильмухаметова Л.К., Сапронова А.Я., Угрюмов М.В. Роль мозга в регуляции периферических норадреналин-продуцирующих органов в период морфогенеза у крыс. Доклады Академии наук. 2019;486(6):748–752. Murtazina AR, Nikishina YuO, Dil'mukhametova LK, Sapronova AY, Ugryumov MV. Rol' mozga v regulatsii perifericheskikh noradrenalin-produtsiruyushchikh organov v period morfogeneza u krys. Doklady Akademii nauk. 2019;486(6):748–752. (In Russ.).
7. Павлов А.В., Кемоклидзе К.Г. Цитологические механизмы постнатального роста хромаффинной ткани надпочечника. Онтогенез. 1998;29(2):23–128. Pavlov AV, Kemoklidze KG. Tsitologicheskie mekhanizmy postnatal'nogo rosta khromaffinnoi tkani nadpochechnika. Ontogenez. 1998;29(2):23–128. (In Russ.).
8. Румянцева Т.А. Возрастные преобразования морфометрических и гистохимических характеристик нейроцитов различных ганглиев у белых крыс. Морфология. 2004;125(3):40–45. Rumyantseva TA. Vozrastnye preobrazovaniya morfometricheskikh i gistokhimicheskikh kharakteristik neirotsitov razlichnykh gangliев u belykh krys. Morfologiya. 2004;125(3):40–45. (In Russ.).
9. Семашко М.И. К вопросу о выявлении норадреналин- и адреналинсекретирующих клеток мозгового вещества надпочечников лабораторных животных и человека. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1977;73(7):37–41. Semashko MI. K voprosu o vyyavlenii noradrenalin- i adrenalinssekretiruyushchikh kletok mozgovogo veshchestva nadpochechnikov laboratornykh zhivotnykh i cheloveka. Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii. 1977;73(7):37–41. (In Russ.).
10. Смиттен Н. А. Симпатoadреналовая система в фило- и онтогенезе позвоночных. М.: Наука; 1972. 348. Smitten NA. Simpatoadrenalovaya sistema v filo- i ontogeneze pozvonochnykh. M.: Nauka; 1972: 348. (In Russ.).
11. Фоканова О.А., Румянцева Т.А. Возрастные преобразования клеточного состава большого тазового ганглия у крыс в норме и при десимпатизации. Морфология. 2014;146(6):42–46. Fokanova OA, Rumyantseva TA. Vozrastnye preobrazovaniya kletochного sostava bol'shogo tazovogo gangliya u krys v norme i pri desimpatizatsii. Morfologiya. 2014;146(6):42–46. (In Russ.).
12. Шляпина В.Л., Юртаева С.В., Рубцова М.П., Донцова О.А. На распутье: механизмы апоптоза и аутофагии в жизни и смерти клетки. Acta Naturae. 2021;13(2):106–115. Shlyapina VL, Yurtaeva SV, Rubtsova MP, Dontsova OA. Na rasput'e: mekhanizmy apoptoza i autofagii v zhizni i smerti kletki. Acta Naturae. 2021;13(2):106–115. (In Russ.).
13. Ahonen M., Soinila S., Joh T. H. Pre- and postnatal development of rat retroperitoneal paraganglia. J Auton Nerv Syst. 1987;18(2):111–120.
14. Ambriz-Tututi M, Monjaraz-Fuentes F, Drucker-Colin R. Chromaffin cell transplants: from the lab to the clinic. Life Sci. 2012 Dec 17;91(25-26):1243–51. doi: 10.1016/j.lfs.2012.10.012.
15. Böck P. The paraganglia. In: A. Oksche, L. Vollrath. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Berlin: Springer; 1982:6(8).
16. Ciaranello RD, Axelrod J. Effects of dexamethasone of neurotransmitter enzymes in chromaffin tissue of the newborn rat. J Neurochem. 1975 Apr;24(4):775–8.
17. Coupland RE. The natural history of the chromaffin cell--twenty-five years on the beginning. Arch Histol Cytol. 1989;52 Suppl:331–41. doi: 10.1679/aohc.52.suppl_331.
18. De Gallardo MR, Freire F, Tramezzani JH. The organ of Zuckerkandl of the newborn rat and its postnatal involution. Acta Physiol Lat Am. 1974;24(4):290–304.
19. Disick GI, Palese MA. Extra-adrenal pheochromocytoma: diagnosis and management.

- Curr Urol Rep. 2007 Jan;8(1):83-8. doi: 10.1007/s11934-007-0025-5.
20. Eränkö L, Eränkö O. Effect of hydrocortisone on histochemically demonstrable catecholamines in the sympathetic ganglia and extra-adrenal chromaffin tissue of the rat. *Acta Physiol Scand.* 1972 Jan;84(1):125-33. doi: 10.1111/j.1748-1716.1972.tb05161.x.
21. Espejo EF, Gonzalez-Albo MC, Moraes JP, El Banoua F, Flores JA, Caraballo I. Functional regeneration in a rat Parkinson's model after intrastriatal grafts of glial cell line-derived neurotrophic factor and transforming growth factor beta1-expressing extra-adrenal chromaffin cells of the Zuckerkandl's organ. *J Neurosci.* 2001 Dec 15;21(24):9888-95. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-24-09888.2001.
22. Füllenwider H. D., Caruso M. A., Ryabinin A.E. Manifestations of domination: Assessments of social dominance in rodents. *Genes Brain Behav.* 2022; 21 (3): Article e12731.
23. Galan-Rodriguez B, del-Marco A, Flores JA, Ramiro-Fuentes S, Gonzalez-Aparicio R, Tunez I, Tasset I, Fernandez-Espejo E. Grafts of extra-adrenal chromaffin cells as aggregates show better survival rate and regenerative effects on parkinsonian rats than dispersed cell grafts. *Neurobiol Dis.* 2008 Mar;29(3):529-42. doi: 10.1016/j.nbd.2007.11.009.
24. Honoré LH. A light microscopic method for the differentiation of noradrenaline- and adrenaline-producing cells of the rat adrenal medulla. *J Histochem Cytochem.* 1971 Aug;19(8):483-6. doi: 10.1177/19.8.483.
25. Kastrić ME, Kameneva P, Kamenev D, Dyachuk V, Furlan A, Hampl M, Memic F, Marklund U, Lallemand F, Hadjab S, Calvo-Enrique L, Ernfors P, Fried K, Adameyko I. Schwann Cell Precursors Generate the Majority of Chromaffin Cells in Zuckerkandl Organ and Some Sympathetic Neurons in Paraganglia. *Front Mol Neurosci.* 2019 Jan 25;12:6. doi: 10.3389/fnmol.2019.00006.
26. Lempinen M, Extra-adrenal chromaffin tissue of the rat and the effect of cortical hormones on it. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1964;62(231):1–91.
27. Masoro EJ. Glucocorticoids and aging. *Aging (Milano).* 1995 Dec;7(6):407-13. doi: 10.1007/BF0324354.
28. McDonald DM, Blewett RW. Location and size of carotid body-like organs (paraganglia) revealed in rats by the permeability of blood vessels to Evans blue dye. *J Neurocytol.* 1981 Aug;10(4):607-43. doi: 10.1007/BF01262593.
29. Partanen M, Chiueh CC, Rapoport SI. Age related increase in catecholamine-containing paraganglia in male Fischer-344 rats. *Anat Rec.* 1981 Nov;201(3):563-6. doi: 10.1002/ar.1092010312.
30. Partanen M, London ED, Rapoport SI. Glucose utilization in sympathetic ganglia of male Fischer-344 rats at different ages. *J Auton Nerv Syst.* 1982 May;5(3):391-8. doi: 10.1016/0165-1838(82)90080-7.
31. Partanen M, Hervonen A, Rapoport SI. The ultrastructure of hypertrophied paraganglia in aged rats. *J Anat.* 1984 Dec;139 (Pt 4)(Pt 4):619-26.
32. Partanen M, Linnoila I, Hervonen A, Rapoport SI. The effect of aging on extra-adrenal catecholamine storing cells of the rat. *Neurobiol Aging.* 1984 Summer;5(2):105-10. doi: 10.1016/0197-4580(84)90039-3.
33. Partanen M, Rapoport SI, Reis DJ, Joh TH, Stolk JM, Linnoila I, Teitelman G, Hervonen A. Catecholamine-synthesizing enzymes in paraganglia of aged Fischer-344 rats. *Immunohistochemistry and fluorescence microscopy. Cell Tissue Res.* 1984;238(2):217-20. doi: 10.1007/BF00217291.
34. Peters LL, Wood BG. The prenatal development of the organ of Zuckerkandl in rats. *Life Sci.* 1987 Sep 14;41(11):1355-9. doi: 10.1016/0024-3205(87)90609-6.
35. Ramiro-Fuentes S, del-Marco A, Galan-Rodriguez B, Ramirez-Ponce P, Fernandez-Espejo E. Morphophysiology of the Zuckerkandl's paraganglion: effects of dexamethasone and aging. *Neurobiol Aging.* 2010 Dec;31(12):2115-27. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.12.001.
36. Sapolsky RM. Do glucocorticoid concentrations rise with age in the rat? *Neurobiol Aging.* 1992 Jan-Feb;13(1):171-4. doi: 10.1016/0197-4580(92)90025-s.
37. Schober A, Parlato R, Huber K, Kinscherf R, Hartleben B, Huber TB, Schütz G, Unsicker K. Cell loss and autophagy in the extra-adrenal chromaffin organ of Zuckerkandl are regulated by glucocorticoid signalling. *J Neuroendocrinol.* 2013 Jan;25(1):34-47. doi: 10.1111/j.1365-2826.2012.02367.x.
38. Stein-Behrens BA, Sapolsky RM. Stress, glucocorticoids, and aging. *Aging (Milano).* 1992 Sep;4(3):197-210. doi: 10.1007/BF0324092.
39. Taatjes DJ, Sobel BE, Budd RC. Morphological and cytochemical determination of cell death by apoptosis. *Histochem Cell Biol.* 2008 Jan;129(1):33-43. doi: 10.1007/s00418-007-0356-9.
40. von Dahnok GK, Menssen HD. A quantitative electron microscopic study of the effect of glucocorticoids in vivo on the early postnatal differentiation of paraneuronal cells in the carotid body and the adrenal medulla of the rat. *Anat Embryol (Berl).* 1986;174(3):307-19. doi: 10.1007/BF00698781

Информация об авторе

✉ Кемоклидзе Константин Гербертович – канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии; Ярославский государственный медицинский университет; ул. Революционная, 5, Ярославль, 150000; K.G.K@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-4907-7757
SPIN 2573-5629

Information about the author

✉ Konstantin G. Kemoklidze – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor at the Department of Histology, Cytology, and Embryology; Yaroslavl State Medical University; ul. Revolyutsionnaya, 5, Yaroslavl, 150000; K.G.K@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-4907-7757
SPIN 2573-5629

Статья поступила в редакцию 5.12.2024; одобрена после рецензирования 4.06.2025; принята к публикации 30.06.2025.
Submitted 5.12.2024; Revised 4.06.2025; Accepted 30.06.2025.