

## Сонный гломус, мозговое вещество надпочечника и орган Цукеркандля как единая симпатoadренальная система в пренатальном развитии человека

Д.А. Отлыга, О.А. Юнеман, Е.Г. Цветкова, А.С. Харламова, Н.В. Бесова, С.В. Савельев

ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Россия

*Введение.* Клетки мозгового вещества надпочечника, сонного гломуса и органа Цукеркандля имеют общее происхождение из нервного гребня. Однако, несмотря на схожее гистологическое строение и биохимические характеристики, современная научная парадигма противопоставляет сонный гломус надпочечнику и органу Цукеркандля. Последним отводится эндокринная функция, сонному гломусу – хеморецепторная. Осуществление сонным гломусом эндокринной функции до сих пор остается под вопросом. Цель исследования – методом иммуногистохимии определить возможность осуществления сонным гломусом эндокринной функции в эмбриональный, пренатальный и ранне-фетальный период развития человека и сопоставить ее с функцией органа Цукеркандля и мозгового вещества надпочечника.

*Материалы и методы.* Работа выполнена на пяти аутопсиях плодов (гестационный возраст 8–20 недель) при помощи иммунопероксидазного маркирования антителами к bIII-тубулину, тирозингидроксилазе, синаптофизину и PGP9.5.

*Результаты.* Во всех исследованных образцах сонного гломуса, органа Цукеркандля и мозгового вещества надпочечника клетки показывали позитивную реакцию на все поставленные маркеры. Во всех исследованных гломусах обнаружилось очень высокое отношение ТН/bIII, приближающееся к единице. В органе Цукеркандля у всех плодов отношение ТН/bIII оказалось значительно выше, чем в сонном гломусе. Еще большее отношение ТН/bIII обнаружилось в надпочечниках на сроках 11–20 недель гестации. В надпочечнике эмбриона на сроке 8 недель это отношение оказалось ниже, чем в сонном гломусе.

*Заключение.* Установлено, что количество ТН-позитивных клеток в сонном гломусе в эмбриональном и раннем фетальном периоде значительно выше, чем в постнатальном периоде развития. Наши данные могут свидетельствовать о наличии эндокринной функции у сонного гломуса в антенатальный период развития. Таким образом, вполне вероятно, что сонный гломус наравне с органом Цукеркандля синтезирует катехоламины в то время, пока мозговое вещество надпочечника является функционально незрелым и не может поддерживать гомеостаз организма.

**Ключевые слова:** симпатoadренальная система, развитие человека, сонный гломус, орган Цукеркандля, надпочечник.

**Для корреспонденции:** Дмитрий Александрович Отлыга. E-mail: otlyga@bk.ru

**Для цитирования:** Отлыга Д.А., Юнеман О.А., Цветкова Е.Г., Харламова А.С., Бесова Н.В., Савельев С.В. Сонный гломус, мозговое вещество надпочечника и орган Цукеркандля как единая симпатoadренальная система в пренатальном развитии человека. Клини. эксп. морфология. 2020;9(2):61–69. DOI:10.31088/CEM2020.9.2.61-69

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 13.03.2020. Получена после рецензирования 20.04.2020. Принята в печать 14.05.2020.

## Carotid body, adrenal medulla and Zuckerkandl organ as an integrated sympathoadrenal system in human prenatal development

D.A. Otlyga, O.A. Junemann, E.G. Tsvetkova, A.S. Kharlamova, N.V. Besova, S.V. Saveliev

Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

*Introduction.* The cells in adrenal medulla, carotid body and the organ of Zuckerkandl have the common origin from the neural crest. Nevertheless, despite the similarity in both histological and biochemical characteristics of these organs, contemporary scientific paradigm contrasts the carotid body with the adrenal gland and the organ of Zuckerkandl. The adrenal gland and the organ of Zuckerkandl are considered to function as endocrine

glands whereas carotid body is thought to be a chemoreceptor organ. The endocrine function of the carotid body is still in question. The aim of the work was to evaluate the possibility of the presence of endocrine function by the carotid body in the embryonic, prefetal and early fetal period of human development by immunohistochemistry and compare it with the function of the organ of Zuckerkandl and the adrenal medulla. *Materials and methods.* The study was performed on 5 fetal autopsies (gestational age 8–20 weeks) using immunoperoxidase labeling with antibodies to bIII-tubulin, tyrosine hydroxylase, synaptophysin and PGP9.5. *Results.* In all samples of the carotid body, the organ of Zuckerkandl and the adrenal medulla, the cells showed a positive reaction to all the markers. All carotid bodies showed very high TH/bIII ratio approaching unity. The organ of Zuckerkandl in all fetus showed much higher TH/bIII ratio than that in the carotid body. In the adrenal glands at 11–20 weeks of gestation TH/bIII ratio was even greater. In the adrenal gland in 8-week embryo this ratio was lower than in the carotid body.

*Conclusion.* We have showed that the number of TH-positive cells in the carotid body in the embryonic and early fetal periods is much higher than in postnatal period. Our data may indicate endocrine function of the carotid body during the antenatal period of development. Thus, the carotid body is likely to synthesize catecholamines while the adrenal medulla is functionally immature and cannot support the body's homeostasis.

**Keywords:** sympathoadrenal system, human development, carotid body, organ of Zuckerkandl, adrenal gland.

**Corresponding author:** Dmitry A. Otlyga. E-mail: otlyga@bk.ru

**For citation:** Otlyga D.A., Junemann O.A., Tsvetkova E.G., Kharlamova A.S., Besova N.V., Saveliev S.V. Carotid body, adrenal medulla and Zuckerkandl organ as an integrated sympathoadrenal system in human prenatal development. *Clin. exp. morphology.* 2020;9(2):61–69 (In Russ.). DOI:10.31088/CEM2020.9.2.61–69

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received** 13.03.2020. **Received in revised form** 20.04.2020. **Accepted** 14.05.2020.

## Введение

Клетки мозгового вещества надпочечника, сонного гломуса и органа Цукеркандля имеют общее происхождение из нервного гребня [1]. Более того, вопреки первоначальным теориям, отрицавшим наличие катехоламинов в сонном гломусе, на данный момент показано, что клетки последнего, аналогично клеткам надпочечника и органа Цукеркандля, синтезируют катехоламины, хотя и в гораздо более низких концентрациях [1–3]. Тем не менее, несмотря на схожее гистологическое строение и биохимические характеристики, современная научная парадигма противопоставляет сонный гломус надпочечнику и органу Цукеркандля. Последним отводится эндокринная функция, сонному гломусу – хеморецепторная [4].

Первоначальное представление о сонном гломусе как эндокринном органе было подвергнуто сомнению в работах известного испанского нейростолога Фернандо де Кастро. Его эксперименты по перерезке нервов органа показали, что в сонном гломусе преобладает в основном афферентная иннервация, обеспечиваемая ветвью языкоглоточного нерва [1, 5]. В дальнейшем бельгийские физиологи Жан-Франсуа и Корней Хеймансы установили, что в области бифуркации общей сонной артерии располагается хеморецепторная зона, ответственная за определение парциального давления газов крови. После ознакомления с работами де Кастро Корней Хейманс с сотрудниками опубликовали работу, показывающую роль сонного гломуса в синокаротидном рефлексе в ответ на изменение химического состава крови. Впоследствии за данное открытие Корней Хейманс получил в 1938 году Нобелевскую премию по физиологии и медицине [6].

С тех пор теория, провозглашающая хеморецепторную функцию сонного гломуса, стала общепризнанной. Согласно этой теории, сонный гломус, определяя изменения парциального давления кислорода и углекислого газа в крови, посредством сложных рефлексов регулирует активность сердечно-сосудистой и дыхательной систем [4]. Основываясь на этом, целый ряд специалистов методом воздействия на орган пытались создать новые пути лечения бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии. В ход шли как хирургические методы (односторонняя и двухсторонняя резекция сонного гломуса) [7], так и фармакологические (препарат альмитрин) [8].

Однако, несмотря на десятилетия исследований, результаты до сих пор остаются противоречивыми. В связи с этим некоторые исследователи практически отказались от непосредственно воздействующих на сонный гломус методик, перейдя к более тонким методам, направленным на прямую стимуляцию вегетативных нервов [9].

Подобные противоречия, скорее всего, связаны с тем, что все еще не ясны механизмы хеморецепции в сонном гломусе. К примеру, пока нет убедительного ответа на вопрос, какой именно элемент органа ответствен за детекцию изменения парциального давления газов крови.

На наш взгляд, методики, обычно применяемые в изучении данной проблемы, недостаточны для решения поставленных задач. Необходимость комплексного изучения сонного гломуса совместно с нервной, сердечно-сосудистой и симпатoadrenalовой системами показали еще Н.А. Смиттен и Т.А. Григорьева [1, 10].

В связи с этим особый интерес представляет период эмбриогенеза. Изучение развития сонного гломуса, ор-

гана Цукеркандля и мозгового вещества надпочечника как единой симпатoadреналовой системы может помочь лучше разобраться в функциях не только сонного гломуса, но и двух других органов.

Таким образом, цель нашего исследования – определить методом иммуногистохимии возможность осуществления сонным гломусом эндокринной функции в эмбриональный, префетальный и раннефетальный период развития человека и сопоставить ее с функцией органа Цукеркандля и мозгового вещества надпочечника.

### Материалы и методы

Работа выполнена на трех аутопсиях плодов и двух эмбрионах, гестационный возраст 8–20 недель (табл. 1). Возраст плодов определен по клиническим данным и согласно критериям Милованова и Савельева [11].

Сонные гломусы, надпочечники и органы Цукеркандля фиксировались в 10% забуференном формалине («БиоВитрум», Россия). Ткань органов подвергалась стандартному протоколу проводки через изопреп («БиоВитрум», Россия), заливалась в Histomix («БиоВитрум», Россия). Тотальные серийные срезы толщиной 6 мкм изготавливали на микротоме Leica RM2245 (Германия). Каждый 20-й срез органа наклеивали на предметное стекло, депарафинизировали и окрашивали по стандартной методике гематоксилином и эозином. Срезы просматривали при помощи светового микроскопа Leica DM2500 (Германия).

Для проведения иммуногистохимических реакций выбирали самые большие по площади срезы. Их депарафинизировали, гидратировали и обрабатывали 3% раствором перекиси водорода для блокировки эндогенной пероксидазы. Затем срезы помещали в раствор Ultra V Block (Thermo Fisher Scientific, США), для демаскировки антигенов предварительно проводили кипячение в цитратном буфере (pH 6,0).

Были проведены иммуногистохимические реакции с первичными антителами (табл. 2). Выбор антител обусловлен необходимостью определить количество активно синтезирующих катехоламины клеток по отношению к общему количеству нейроэндокринных

Таблица 1 | Table 1

Возраст эмбрионов и плодов  
Embryonic and fetal ages

№ случая   No. of the case	Срок гестации   Gestational age	Период   Period
1.	8 недель п.о.   8 PCW	Эмбриональный   Embryonic
2.	10 недель п.о.   10 PCW	Предфетальный   Prefetal
3.	13–14 недель п.м.   13–14 GW	Раннефетальный   Early-fetal
4.	18–19 недель п.м.   18–19 GW	Раннефетальный   Early-fetal
5.	19–20 недель п.м.   19–20 GW	Раннефетальный   Early-fetal

П.о. – после оплодотворения, п.м. – после менструации  
PCW – post conception weeks, GW – gestation weeks

клеток сонного гломуса. В связи с этим анализ соотношения ТН/бПН является наиболее адекватным поставленным задачам.

Срезы инкубировали с антителами в течение 60 минут при комнатной температуре. В качестве системы детекции применяли набор UltraVision Quanto Detection System (Thermo Fisher Scientific, США).

Для позитивного контроля использовали срезы верхнего шейного ганглия и мозга человека. Негативным контролем служили реакции с заменой первых антител на раствор фосфатного буфера.

Для морфометрического анализа срезы органов фотографировали с помощью камеры «ЛОМО ТСА-9.0» (Россия) на  $\times 100$ . Цифровые изображения были сохранены в форматах JPEG и TIFF, морфометрия проводилась при помощи программы Adobe Photoshop CC 2019 (Adobe Systems, Inc., San Jose, CA, США).

### Результаты

Во всех исследованных образцах сонного гломуса, органа Цукеркандля и мозгового вещества надпочеч-

Таблица 2 | Table 2

Характеристика первичных антител  
Primary antibody characteristics

№	Антиген, вид животного, производитель   Antigen, host species, supplier	Разведение антител   Working dilution
1.	бПН-тубулин, кроличьи поликлональные. Abcam (Великобритания)   bPН-tubulin, rabbit polyclonal. Abcam (UK)	1:500
2.	PGP9.5, мышинные моноклональные. Thermo Fisher Scientific (США)   PGP9.5, murine monoclonal. Thermo Fisher Scientific (USA)	1:300
3.	Тирозингидроксилаза, кроличьи поликлональные. Abcam (Великобритания)   Tyrosine hydroxylase, rabbit polyclonal. Abcam (UK)	1:160
4.	Синаптофизин, мышинные моноклональные. Abcam (Великобритания)   Synaptophysin, murine monoclonal. Abcam (UK)	1:100

ника клетки показывали позитивную реакцию на все поставленные маркеры.

В отличие от гломусов взрослых людей, которые имеют очень низкий уровень экспрессии тирозингидроксилазы, во всех исследованных гломусах обнаружилось очень высокое отношение ТН/бIII, приближающееся к единице (рис. 1). Помимо этого, отношения размеров гломусов к диаметрам общих сонных артерий было гораздо больше относительных размеров гломусов взрослых.

В органе Цукеркандля у всех плодов отношение ТН/бIII оказалось значительно выше, чем в сонном гломусе (рис. 2 А, В, 3, 4). Еще большее отношение ТН/бIII обнаружилось в надпочечниках плодов на сроках 11–20 недель гестации (рис. 2 А, В, 3). В надпочечнике эмбриона на сроке 8 недель это отношение было даже ниже, чем в сонном гломусе (рис. 4). Это связано, скорее всего, с тем, что мозговое вещество надпочечников созревает намного позже.

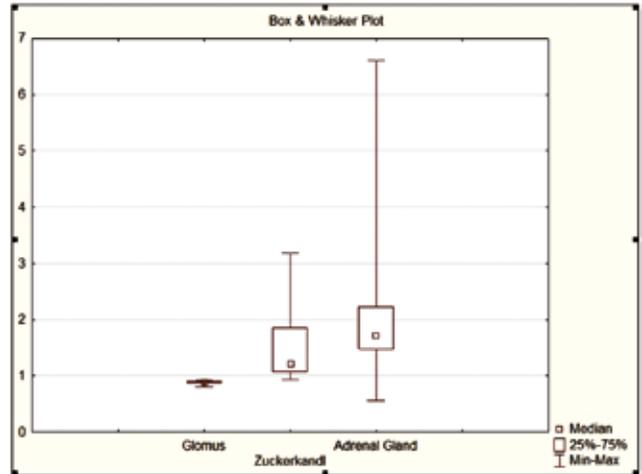


Рис. 1. Отношение ТН/бIII клеток в сонном гломусе, органе Цукеркандля и мозговом веществе надпочечника

Fig. 1. TH/bIII ratio in the carotid body, the organ of Zuckerkandl and the adrenal medulla

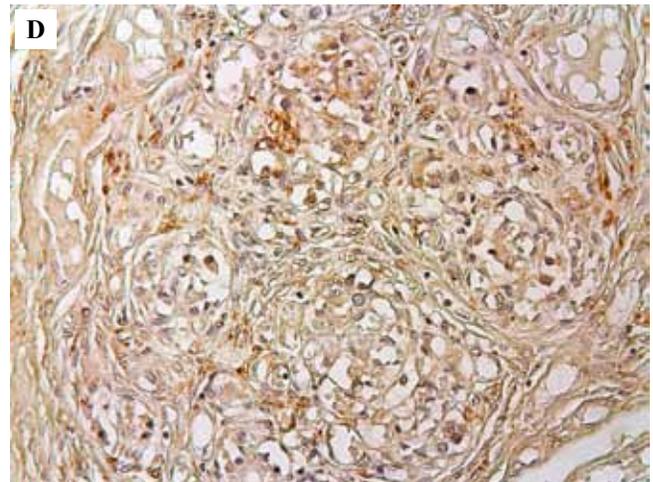
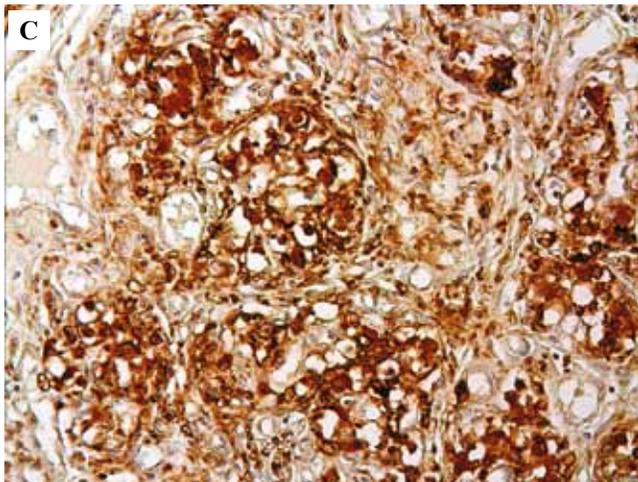
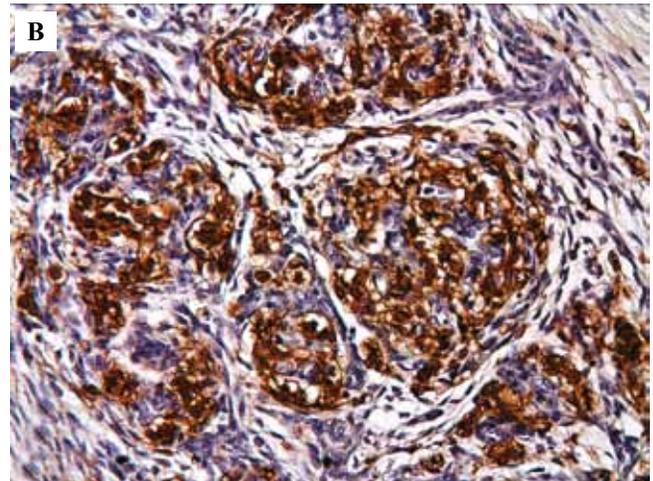
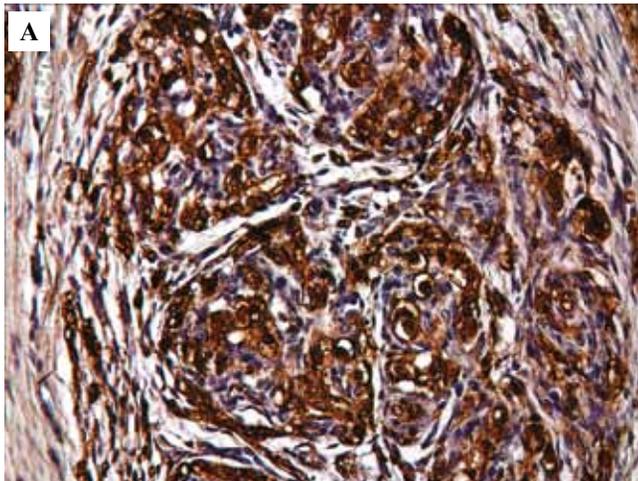


Рис. 2. Сонный гломус плода сроком 19–20 недель (А – бIII-тубулин, В – тирозингидроксилаза) и сонный гломус взрослого человека (С – бIII-тубулин, D – тирозингидроксилаза). Иммуногистохимическая окраска, ядра докрашены гематоксилином,  $\times 200$

Fig. 2. Fetal carotid body at 19–20 gestation weeks (A – bIII-tubulin, B – tyrosine hydroxylase) and mature carotid body (C – bIII-tubulin, D – tyrosine hydroxylase). Immunohistochemical assay, nuclei stained with hematoxylin,  $\times 200$

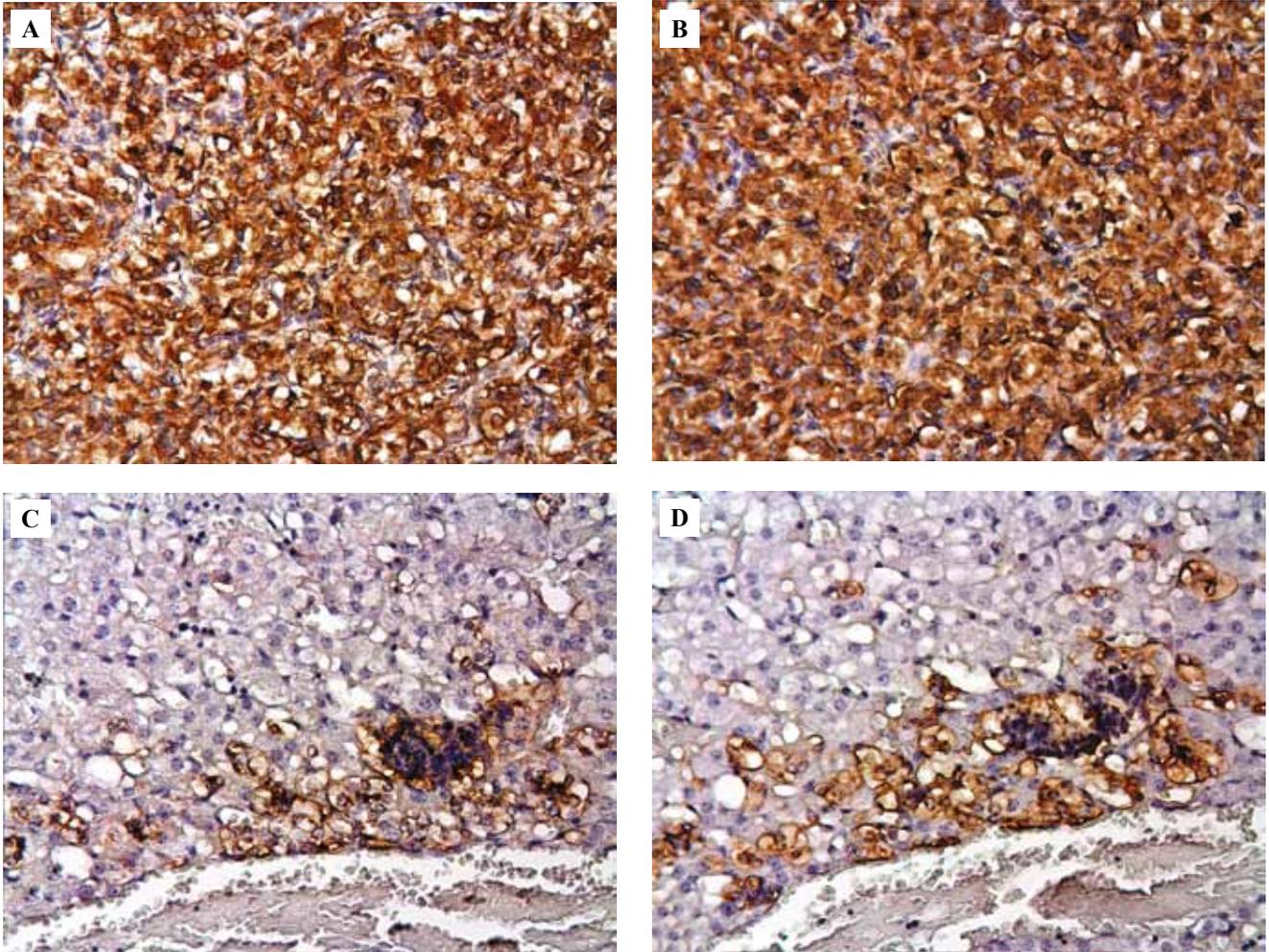


Рис. 3. Орган Цукеркандля (А – bIII-тубулин, В – тирозингидроксилаза) и надпочечник (С – bIII-тубулин, D – тирозингидроксилаза) плода сроком 19–20 недель. Иммуногистохимическая окраска, ядра докрашены гематоксилином,  $\times 200$

Fig. 3. Organ of Zuckerlandl (A – bIII-tubulin, B – tyrosine hydroxylase) and the adrenal gland (C – bIII-tubulin, D – tyrosine hydroxylase) at 19–20 gestation weeks. Immunohistochemical assay, nuclei stained with hematoxylin,  $\times 200$

Мозговое вещество надпочечников всех плодов образовано группами клеток, разбросанными посреди вещества фетальной коры. Большая их часть представлена незрелыми клетками с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, другая часть – зрелыми хромоаффинными клетками.

### Обсуждение

Со времен утверждения парадигмы о хеморецепторной роли сонного гломуса выдвинуто три теории, объясняющие механизмы хеморецепции в органе. Согласно первой, наиболее популярной теории, первичным чувствительным элементом являются клетки I типа [2, 4]. В противовес ей британский гистолог Тим Биско предположил, что роль сенсора парциального давления газов крови выполняют свободные нервные окончания [12]. Третья теория отводила данную роль клеткам II типа [12].

После изучения физиологии и ультраструктурных характеристик этих элементов третья теория была

опровергнута, так как клетки II типа не синтезируют нейромедиаторы, не формируют никакого потенциала действия на своей клеточной мембране, а между ними и другими элементами органа нет синаптических связей [4, 12].

Таким образом, долгое время велась борьба между сторонниками первой и второй теории. Основные аргументы в пользу первой заключаются в следующем.

1. Отсутствие дегенерации нервных окончаний на клетках I типа при перерезке языкоглоточного нерва интракраниально свидетельствует об афферентной роли этих нервных волокон [6, 13].

2. Наличие гранул, содержащих катехоламины, в клетках I типа [5].

3. Способность клеток I типа менять заряд на своей мембране в ответ на изменение парциального давления кислорода и углекислого газа [14].

4. Высвобождение клетками I типа катехоламинов в ответ на гипоксию [15].

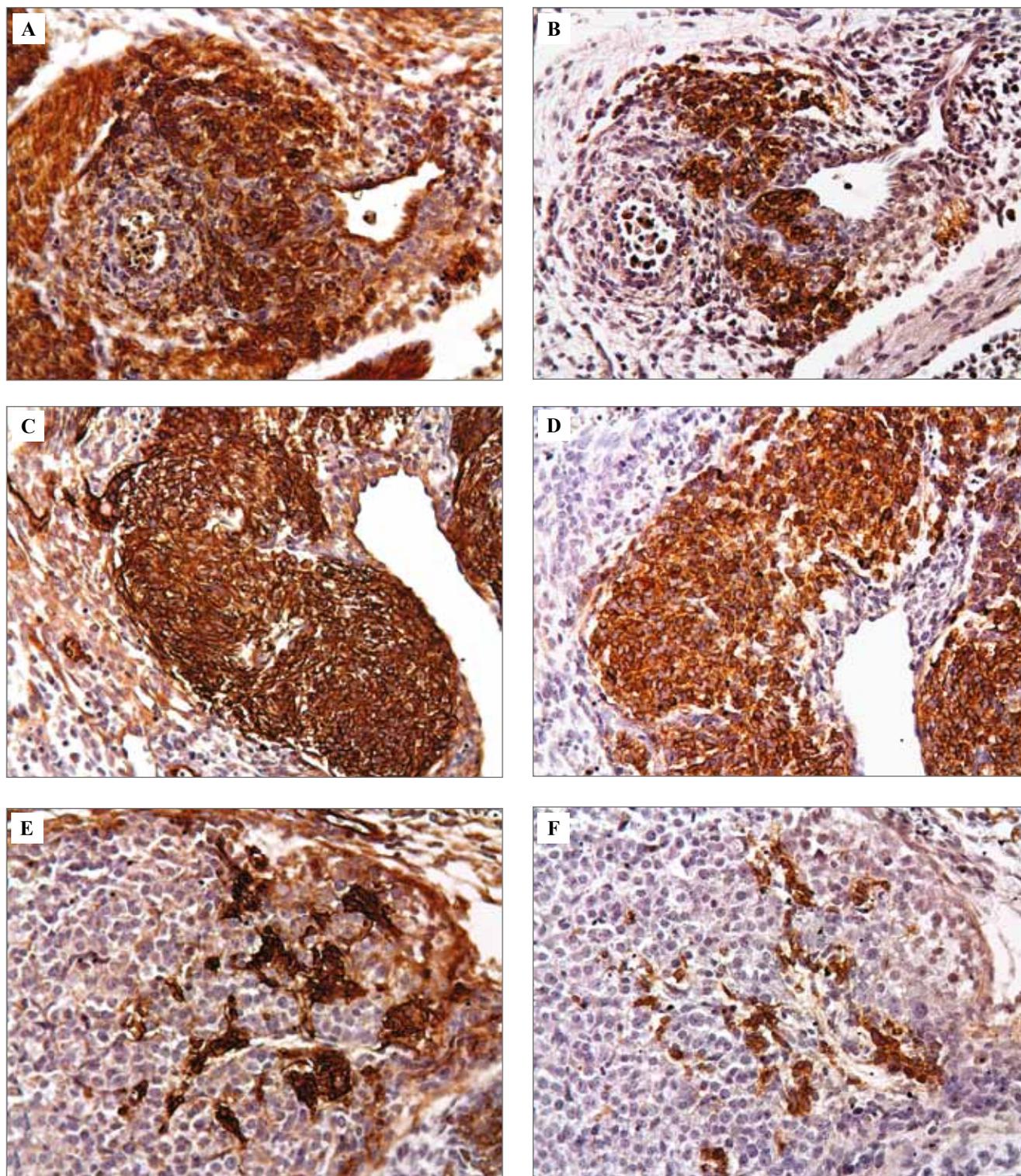


Рис. 4. Сонный гломус (А – bIII-тубулин, В – тирозингидроксилаза), орган Цукеркандля (С – bIII-тубулин, D – тирозингидроксилаза) и надпочечник (Е – bIII-тубулин, F – тирозингидроксилаза) эмбриона сроком 8 недель. Иммуногистохимическая окраска, ядра докрашены гематоксилином,  $\times 200$

Fig. 4. Carotid body (A – bIII-tubulin, B – tyrosine hydroxylase), the organ of Zuckerkandl (C – bIII-tubulin, D – tyrosine hydroxylase) and the adrenal gland (E – bIII-tubulin, F – tyrosine hydroxylase) of embryo at 8 weeks gestation. Immunohistochemical assay, nuclei stained with hematoxylin,  $\times 200$

5. У жителей высокогорья, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями легких, отмечается увеличение каротидного гломуса [16].

Тем не менее оппонент этой теории Тим Биско с коллегами заново поставили эксперименты с интракраниальной перерезкой нервных волокон. Особенностью их работы стало длительное наблюдение за дегенерацией нервных окончаний. Животные после интракраниальной перерезки выводились из эксперимента в промежутки от 1,5 до 378 дней после операции. При этом оказалось, что на 44-й день после операции статистически значимо снижается количество нервных окончаний на клетках I типа. Также у имеющих окончания отмечены признаки нейродегенерации [17].

Кроме того, авторы отметили, что при этом не наблюдалось никакого изменения в электрофизиологической активности синусного нерва. Это значит, что клетки I типа не могут являться первичным хемочувствительным элементом, а нервные окончания на этих клетках эфферентными. Биско с соавторами предположили, что роль хемосенсора выполняют свободные нервные окончания, расположенные в строме органа вокруг сосудов [12]. Стоит отметить, что помимо этой части нервных окончаний доходит до долек органа, погружается в тело клеток II типа и слепо заканчивается, не образуя синапсы ни с ними, ни с клетками I типа [18].

При этом повторные эксперименты по перерезке языкоглоточного нерва показали, что описанной Биско дегенерации не происходит. Такое противоречие в результатах объясняется, скорее всего, тем, что при перерезке корешков языкоглоточного нерва шло механическое повреждение чувствительного ганглия. Кроме того, у кошек, на которых работал Биско, языкоглоточный нерв имеет ганглионарное расширение до его вхождения в яремное отверстие [18]. В связи с этим полученные результаты отлично объясняются повреждением чувствительного ганглия, находящегося между костями черепа и стволом мозга. Таким образом, становится понятным и сохранение электрических потенциалов синусного нерва, так как они обеспечиваются сохраненными нервными клетками ганглия, находящегося в канале кости. Именно поэтому Биско наблюдал лишь уменьшение количества синапсов на гломусных клетках, но не полное их исчезновение.

После того как теория Биско была опровергнута, обсуждение механизмов хеморецепции в сонном гломусе шло лишь в парадигме первой теории. Велось изолированное изучение клеток гломуса методами молекулярной биологии, но любые эмпирические данные, полученные экспериментаторами, рассматривались в узких рамках первичной роли клеток I типа в хемочувствительности.

Незамеченными для мировой научной общест­венности стали фундаментальные труды двух отечественных ученых – Татьяны Андреевны Григорьевой и Нины Александровны Смиттен. В своих работах они обстоятельно показали, что изучение сонных гломусов нельзя

вести в отрыве от изучения нервной, сердечно-сосудистой и симпатoadренальной системы.

Именно комплексное системное изучение сонного гломуса позволило им откинуть ошибки узконаправленных исследований. Общий вывод работы Григорьевой гласит, что параганглии, и сонный гломус в том числе, являются эндокринными органами, имеющими тесное отношение к регуляции моторики сосудов путем продукции катехоламинов [10].

Дополнив работу Григорьевой большим фактическим материалом различных групп животных (от круглоротых до млекопитающих), Смиттен показала эволюционное развитие сонного гломуса, органа Цукеркандля и мозгового вещества надпочечника. Результатом стало обобщение о работе симпатoadренальной системы в целом.

Согласно ее теории, сами клетки сонного гломуса являются рудиментарными остатками хромаффинной ткани, до этого выполнявшей эндокринные функции. В процессе эволюционного развития произошло объединение хромаффинной ткани в едином органе – надпочечнике, одновременно с этим хромаффинная ткань в других областях организма редуцировалась. Это позволило централизовать хромаффинную ткань в одном месте. Централизация обеспечила лучший контроль со стороны нервной системы, что дало преимущества для более тонкой регуляции гомеостаза [1].

Результаты нашей работы свидетельствуют о высоком уровне синтеза тирозингидроксилазы во всех изученных органах. Приближающееся к единице отношение ТН/bIII в сонном гломусе плодов человека оказалось весьма неожиданным. Согласно нашим пока неопубликованным данным, а также данным литературы [19], количество обнаруживаемых на светооптическом уровне ТН-позитивных клеток в сонном гломусе человека в постнатальный период развития довольно низкое (рис. 2).

Это может свидетельствовать о том, что во внутриутробный период развития сонный гломус выполняет эндокринную функцию наравне с органом Цукеркандля. Оба органа синтезируют катехоламины, компенсируя этим недостаточность функции мозгового вещества надпочечника.

Известно, что уже на четвертом месяце после рождения количество ТН-позитивных клеток в сонном гломусе человека незначительное [19]. В связи с низкой концентрацией катехоламинов в ткани сонного гломуса некоторые авторы посчитали логичным отнести орган к парасимпатическим хемочувствительным параганглиям, чьим основным нейромедиатором является ацетилхолин [5]. Данные, полученные при помощи экспериментов по перерезке нервов, лишь укрепили это воззрение.

Тем не менее наше исследование опровергает эту идею. В эмбриональный и ранний фетальный период сонный гломус человека содержит большое количество ТН-позитивных клеток. Кроме того, у эмбриона сроком 8 недель в сонном гломусе их количество даже больше, чем в надпочечнике.

Из литературы известно, что после рождения мозговое вещество надпочечника остается незрелым, а его функции, вероятно, берет на себя орган Цукеркандля, который достигает максимального развития к трем годам. В дальнейшем наблюдается его инволюция с одновременным ростом и созреванием мозгового вещества надпочечника [20].

Таким образом, точка зрения Н.А. Смиттен о рудиментарном характере клеток сонного гломуса имеет под собой весомые основания. В эволюционном ряду от круглоротых до млекопитающих первой подвергается редукции хромаффинная ткань жаберных артерий. Одновременно с этим мозговое вещество надпочечников является наиболее поздним образованием.

Подобное мы наблюдаем и в индивидуальном развитии человека. Сонный гломус практически сразу после рождения перестает синтезировать тирозингидроксилазу. Затем, после второго года постнатального развития, подвергается инволюции орган Цукеркандля, и функцию выработки катехоламинов берет на себя мозговое вещество надпочечника.

Обнаруживаемые изменения мембранных потенциалов и открытие кальциевых каналов мембран клеток I типа сонного гломуса в ответ на гипоксию не могут быть убедительным доказательством их хемосенсорной функции, так как целый ряд исследований свидетельствует, что такие изменения имеют место в клетках самых разных органов, в том числе и в клетках мозгового вещества надпочечника [21, 22]. Наличие преимущественно афферентной иннервации также не может свидетельствовать в пользу хемочувствительности клеток I типа. Во-первых, известно о наличии немногочисленных эфферентных нервных окончаний на этих клетках [23]. Во-вторых, в процессе эволюции функционально ненагруженная ткань может частично терять ту или иную иннервацию [1].

Более того, увеличение объема ткани сонного гломуса в ответ на хроническую гипоксию тоже не может являться доказательством, так как в результате длительного гипоксического воздействия наблюдается также увеличение коркового и мозгового вещества надпочечников [24]. Следовательно, здесь, возможно, имеет место неспецифическая реакция ткани сонного гломуса в ответ на гипоксию.

Таким образом, принимая во внимание полученные нами результаты, фундаментальные работы Т.А. Григорьевой и сравнительно-анатомические исследования Н.А. Смиттен, можно предположить, что первичным хемочувствительным элементом сонного гломуса являются свободные нервные окончания. Клетки I и II типа, скорее всего, выполняют морфогенетическую роль, способствуя правильному вращению и созреванию нервных окончаний. Кроме того, активно потребляя кислород, клетки I типа могут создавать градиент концентрации газов, который усиливает чувствительность свободных нервных окончаний, располагающихся между сосудами и клетками гломуса.

## Заключение

Установлено, что количество ТН-позитивных клеток в сонном гломусе в эмбриональном и раннем фетальном периоде значительно выше, чем в постнатальном периоде развития. Наши данные могут свидетельствовать о наличии эндокринной функции у сонного гломуса в антенатальный период развития. Следовательно, вполне вероятно, что сонный гломус наравне с органом Цукеркандля синтезирует катехоламины в то время, пока мозговое вещество надпочечника функционально незрело и не может поддерживать гомеостаз организма.

Более того, можно утверждать, что первичным хемочувствительным элементом органа скорее являются свободные нервные окончания, чем гломусные клетки, выполняющие эндокринные функции.

Таким образом, наша работа позволяет иначе взглянуть на роль сонного гломуса в физиологии человека.

## Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Д.А. Отлыга, С.В. Савельев.  
Сбор и обработка материала – Д.А. Отлыга, А.С. Харламова, Е.Г. Цветкова, О.А. Юнеман, Н.В. Бесова.  
Написание текста – Д.А. Отлыга.  
Редактирование – О.А. Юнеман, Е.Г. Цветкова, С.В. Савельев.

## Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – D.A. Otlyga, S.V. Saveliev.  
Collected the data and performed the analysis – D.A. Otlyga, A.S. Kharlamova, E.G. Tsvetkova, O.A. Junemann, N.V. Besova.  
Wrote the paper – D.A. Otlyga.  
Edited the manuscript – O.A. Junemann, E.G. Tsvetkova, S.V. Saveliev.

## Литература/References

1. *Смиттен Н.А.* Симпатoadренальная система в филогенезе позвоночных. Москва: Наука, 1972. 347 с.  
*Smitten NA.* Sympatho-adrenal system in phylogenesis and ontogenesis. Moscow: Nauka, 1972. 347 p. (In Russ.).
2. *Fagerlund MJ, Kåhlin J, Ebberyd A, Schulte G, Mkrichian S, Eriksson LI.* The human carotid body expression of oxygen sensing and signaling genes of relevance for anesthesia. *Anesthesiology*. 2010;113(6):1270–9. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181fac061.
3. *Pallof DJ.* The mammalian carotid body. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 1987;102:1–91. DOI: 10.1007/978-3-642-71857-1.
4. *Kumar P, Prabhakar NR.* Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body. *Compr Physiol*. 2012;2(1):141–219. DOI: 10.1002/cphy.c100069.
5. *Zak FG, Lawson W.* (eds). The paraganglionic chemoreceptor system: physiology, pathology and clinical medicine. Springer-Verlag, New York, 1982. 583 p. DOI: 10.1007/978-1-4612-5668-7.
6. *De Castro F.* Towards the sensory nature of the carotid body: Hering, De Castro and Heymans. *Front Neuroanat*. 2009;3:23. DOI: 10.3389/neuro.05.023.2009.
7. *Winter B.* Carotid Body Resection. *The Annals of thoracic surgery*. 1973;16(6):648–59. DOI: 10.1016/S0003-4975(10)65048-5.
8. *Heath D, Smith P.* Diseases of the human carotid body. Springer-Verlag, London, 1992. 205 p. DOI: 10.1007/978-1-4471-1874-9

9. *Караиуров С.Е., Караиуров Е.С., Гудовский Л.М., Добровольский С.П., Пасечник Т.М., Стояновский А.В.* Радиочастотная электростимуляция СКН при лечении бронхиальной астмы. *Хирургия.* 1999;(12):4–6.  
*Karashurov SE, Karashurov ES, Gudovskii LM, Dobrovolskii SR, Pasechnik TM, Stoianovskii AV.* Radiofrequency electrostimulation of carotid sinus nerves for the treatment of bronchial asthma. *Khirurgiia.* 1999;(12):4–6 (In Russ.).
10. *Григорьева Т.А.* Иннервация кровеносных сосудов. Москва: Медгиз, 1954. 375 с.  
*Grigoryeva TA.* Innervation of blood vessels. Moscow: Medgiz, 1954. 375 p. (In Russ.).
11. *Милованов А.П., Савельев С.В.* Внутриутробное развитие человека: Руководство для врачей. Москва: МДВ, 2006. 384 с.  
*Milovanov AP, Saveliyev SV.* Vnutriutrobnnoe razvitiye cheloveka: Rukovodstvo dlya vrachej. Moscow: MDV, 2006. 384 p. (In Russ.).
12. *Biscoe TJ.* Carotid body: structure and function. *Physiol Rev.* 1971;51(3):437–95. DOI: 10.1152/physrev.1971.51.3.437.
13. *Gonzalez C, Conde SV, Gallego-Martín T, Olea E, Gonzalez-Obeso E, Ramirez M et al.* Fernando de Castro and the discovery of the arterial chemoreceptors. *Front Neuroanat.* 2014;8:25. DOI: 10.3389/fnana.2014.00025.
14. *López-Barneo J, Ortega-Sáenz P, Pardal R, Pascual A, Piruat JI, Durán R et al.* Oxygen sensing in the carotid body. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1177(1):119–31. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05033.x.
15. *Prabhakar NR.* Neurotransmitters in the carotid body. *Adv Exp Med Biol.* 1994;360:57–69. DOI: 10.1007/978-1-4615-2572-1\_6.
16. *Heath D, Edwards C, Harris P.* Post-mortem size and structure of the human carotid body: Its relation to pulmonary disease and cardiac hypertrophy. *Thorax.* 1970;25(2):129–40. DOI: 10.1136/thx.25.2.129.
17. *Biscoe TJ, Lall A, Sampson SR.* Electron microscopic and electrophysiological studies on the carotid body following intracranial section of the glossopharyngeal nerve. *J Physiol.* 1970;208(1):133–52. DOI: 10.1113/jphysiol.1970.sp009110.
18. *Nishi K, Stensaas LJ.* The ultrastructure and source of nerve endings in the carotid body. *Cell Tissue Res.* 1974;154(3):303–19. DOI: 10.1007/BF00223728.
19. *Lazarov NE, Reindl S, Fischer F, Gratzl M.* Histaminergic and dopaminergic traits in the human carotid body. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009;165(2–3):131–6. DOI: 10.1016/j.resp.2008.10.016.
20. *Subramanian A, Maker VK.* Organs of Zuckerkandl: their surgical significance and a review of a century of literature. *Am J Surg.* 2006;192(2):224–34. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2006.02.018.
21. *Keating DJ, Rychkov GY, Giacomini P, Roberts ML.* Oxygen-sensing pathway for SK channels in the ovine adrenal medulla. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2005;32(10):882–7. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2010.04279.x.
22. *Weir EK, López-Barneo J, Buckler KJ, Archer SL.* Acute oxygen-sensing mechanisms. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2042–55. DOI: 10.1056/NEJMra050002.
23. *Kondo H.* Innervation of the carotid body of the adult rat. A serial ultrathin section analysis. *Cell Tissue Res.* 1976;173(1):1–15. DOI: 10.1007/BF00219262.
24. *Gosney JR.* Adrenal corticomedullary hyperplasia in hypobaric hypoxia. *J Pathol.* 1985;146(1):59–64. DOI: 10.1002/path.1711460107.

### Информация об авторах

Дмитрий Александрович Отлыга – научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека.

Ольга Андреевна Юнеман – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека.

Екатерина Глебовна Цветкова – лаборант-исследователь лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека.

Анастасия Сергеевна Харламова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека.

Надежда Васильевна Бесова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории развития нервной системы НИИ морфологии человека.

Сергей Вячеславович Савельев – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией развития нервной системы НИИ морфологии человека.

### Author information

Dmitry A. Otylga – Researcher, Laboratory of Nervous System Development, Research Institute of Human Morphology.  
<https://orcid.org/0000-0002-6719-3383>

Olga A. Junemann – Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Nervous System Development, Research Institute of Human Morphology.  
<https://orcid.org/0000-0001-5828-5393>

Ekaterina G. Tsvetkova – Histotechnologist, Laboratory of Nervous System Development, Research Institute of Human Morphology.  
<https://orcid.org/0000-0002-7943-7760>

Anastasia S. Kharlamova – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Nervous System Development, Research Institute of Human Morphology.  
<http://orcid.org/0000-0003-1163-4132>

Nadezhda V. Besova – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Nervous System Development, Research Institute of Human Morphology.  
<https://orcid.org/0000-0002-7493-0345>

Sergey V. Saveliyev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory of Nervous System Development, Research Institute of Human Morphology.  
<https://orcid.org/0000-0002-1447-7198>