

Л. П. МАРҚАРЯՆ, В. А. ШАХЛАМОВ

УЛЬТРАСТРУКТУРА КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ БЕЛЫХ КРЫС
В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ХЛОРОПРЕНОВОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ

Исследовались надпочечники белых крыс, затравленных парами хлоропрена в концентрациях $0,001 \pm 0,0009$, $0,03 \pm 0,009$, $1,4 \pm 0,02$ мг/л воздуха, динамически, в течение 6 месяцев, шесть дней в неделю, с пятичасовой экспозицией в день.

Установлены субмикроскопические изменения органелл клеток коры надпочечников, носящие характер деструктивных поражений, причем степень поражений органелл клеток пропорциональна концентрации хлоропрена во вдыхаемом воздухе. Изменения органелл клеток, вызванные низкими концентрациями хлоропрена, носят обратимый характер, а большими—необратимый.

Ранее нами было установлено*, что хлоропреновая интоксикация в концентрациях $0,001 \pm 0,0009$; $0,03 \pm 0,009$; $1,4 \pm 0,02$ мг/л воздуха вызывает изменения в клетках коры надпочечников, степень которых зависит от концентрации. Было отмечено, что к действию хлоропрена в любой концентрации организм не остается безразличным. Методами светооптической микроскопии установлено, что даже при низкой дозе в клетках коры надпочечников появляются вакуолизация, кардиоцитопикноз, атрофия отдельных клеток. При дозе $0,03$ мг/л обнаруживается лизис или пикноз клеток в различных зонах коры надпочечников. Повышение концентрации хлоропрена вызывает разрушение клеток (кардиоцитоллиз и кариорексис) в пучковой и сетчатой зонах. Однако этих данных было недостаточно, чтобы определить характер нарушений органелл клетки, а следовательно, и степень деструкции в клетках коры надпочечника. Поэтому возникла настоятельная необходимость проведения электронномикроскопических исследований клеток коры надпочечников при хронической хлоропреновой интоксикации.

Материал и методы исследования

Исследовались надпочечники 9 крыс, затравленных теми же концентрациями хлоропрена, которые применялись для светооптических исследований (в течение 6 месяцев, динамически, шесть дней в неделю, с пятичасовой экспозицией в день). В каждой группе было по три под-

* Маркарян Л. П. В кн.: I съезд акушеров-гинекологов Армении. Ереван, 1971, стр. 165.

Шахламов В. А. Капилляры. М., 1971.

опытных и три контрольных животных. Из каждого надпочечника были взяты по 20 кусочков ткани из коркового отдела размером $0,5 \times 0,5 \times 1,0$ мм. Материал фиксировался 1% раствором четырехокси осмия на вероналацетатном буфере при $\text{pH} = 7,2-7,3$ в течение 2 часов при $+4^\circ\text{C}$. Свободно выбранные срезы, приготовленные на ультратоме ЛКБ (Швеция), были окрашены 2% водным раствором уранилацетата и просматривались с помощью электронного микроскопа JEM-6C (Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВ. Увеличения под микрофотографиями даны суммарные.

Собственные данные

Изменения, наблюдаемые в клетках различных зон коры надпочечников, свидетельствуют о том, что в зависимости от дозы хлоропрена степень поражения клеток и их органелл различна. Так, клетки всех зон при низкой дозе страдают не очень сильно, количество поврежденных клеток незначительно. При дозе 0,03 и 1,4 мг/л обнаружено большое количество клеток, подвергшихся отеку, вакуолизации, резкому расширению агранулярного эндоплазматического ретикулума. Наряду с измененными обнаруживаются клетки, не подвергшиеся каким-либо резким изменениям (рис. 1, а). Они по своей ультраструктуре близки к нормальным клеткам. Ядро таких клеток имеет обычную структуру. Митохондрии, например у клеток пучковой зоны, не изменены. Агранулярный и гранулярный эндоплазматический ретикулум представлен на поперечном срезе в виде сети с ячейками неодинакового диаметра. Система цистерн и везикул комплекса Гольджи не изменена. Размеры и электроннооптическая плотность липидных гранул не изменены. Одновременно можно встретить при низкой (0,001 мг/л) дозе затравки животных деструкцию митохондрий (рис. 1, б) в виде миелоноподобных структур, локальные резкие расширения агранулярного эндоплазматического ретикулума. Однако другие органеллы не подвергались каким-либо изменениям, заметным при электронномикроскопическом исследовании. При применении низкой дозы нам не удавалось обнаружить разрушенных органелл в клетках коры надпочечников. При применении малой (0,03 мг/л) и повышенной (1,4 мг/л) дозы обнаруживались клетки как с нормальной ультраструктурой, так и клетки с квалкационным некрозом. Вместе с тем очень часто обнаруживалось много клеток с тяжелыми и, скорее всего, с необратимыми изменениями органелл (рис. 2). Такие клетки были отечными. Отеку подвержены и ядра их и цитоплазма. Мелкогранулированный хроматин ядра располагался рыхло, ядерные поры были расширены до 20 раз. Наружная ядерная мембрана чаще была разрушена. Большинство митохондрий были набухшими. Мембраны многих митохондрий—диссоциированы. Лишь иногда на фоне отечного, резко просветленного матрикса в центральной части или по периферии сохранялись отдельные кристы трубчатой структуры. Часть сохранившихся митохондрий содержала липидные гранулы, занимающие 1/3 или 1/4 часть площади митохондрий на поперечном срезе.

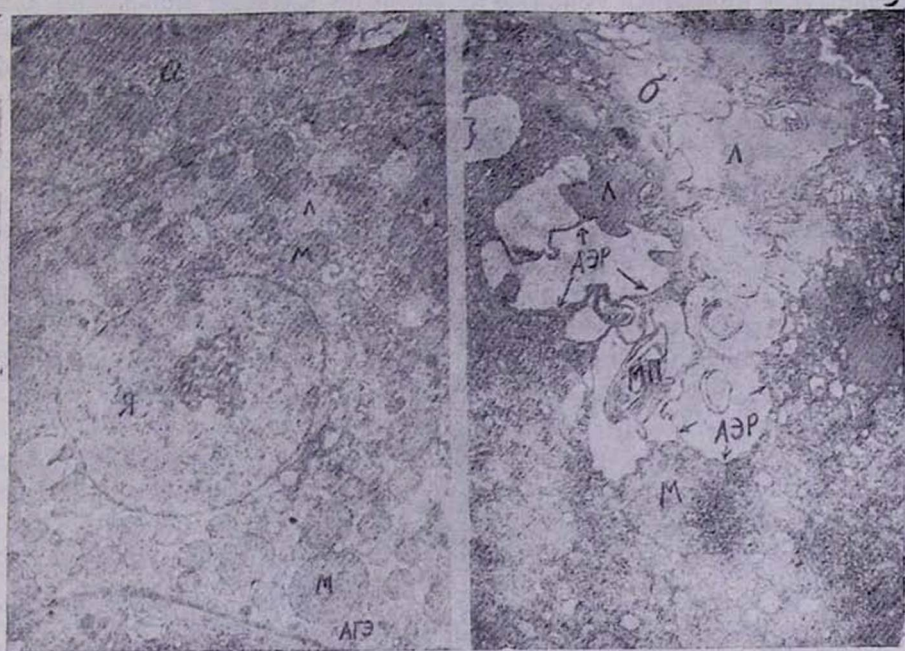


Рис. 1. а. Надпочечник крысы при затравке хлоропреном $0,001 \text{ мг/л}$. Клетка пучковой зоны. Я—ядро, М—митохондрии, Л—липидная гранула, АГЭ—агранулярный эндоплазматический ретикулум. Ув. $\times 9180$.

б. Клетка пучковой зоны надпочечника крысы (деталь) после затравки хлоропреном $0,001 \text{ мг/л}$. М—митохондрии, Л—липидные гранулы, МП—миелиноподобные структуры, АЭР—агранулярный эндоплазматический ретикулум. Ув. $\times 33000$.

Резко расширен агранулярный эндоплазматический ретикулум. Однако гранулярный эндоплазматический ретикулум не был расширен. В таких клетках обнаруживались единичные, ограниченные одной мембраной липидные гранулы овальной или округлой формы. Очень часто в резко отеčných клетках встречались гомогенные, электроннооптически плотные сетевидные структуры (рис. 2б). По всей вероятности, эти структуры есть результат слияния и расплавления расположенных рядом мембран разрушенных органелл. Цитоплазматическая мембрана (плазмалемма) клеток, подвергшихся указанному деструктивному изменению, диссоциирована, на электронных микрофотографиях выглядит гранулированной и местами резко истонченной.

Обсуждение полученных результатов

Проведенные эксперименты свидетельствуют о том, что при хлоропреновой интоксикации низкие дозы ($0,001 \pm 0,0009 \text{ мг/л}$ воздуха) вызывают нерезкие, обратимые изменения структуры органелл клеток коры надпочечника. Однако малые и повышенные дозы ($0,03 \pm 0,009$ и $1,4 \pm 0,02 \text{ мг/л}$ воздуха) вызывают резкие изменения ультраструктуры



Рис. 2. а. Клетка пучковой зоны надпочечника крысы после затравки хлоропреном 0,03 мг/л. Я—ядро, М—отечные митохондрии, Ц—отечная цитоплазма, ЯМ—ядерные мембраны, Л—липидные гранулы, ГЭР—гранулярный эндоплазматический ретикулум. Ув.×12600.

б. Клетка пучковой зоны коры надпочечника после затравки хлоропреном 1,4 мг/л. Демонстрируются деструктивные изменения митохондрий (М), ядерной мембраны (ЯМ), плазмалеммы (ПЛ), внутриклеточных мембран (ДМ). Ув.×11250.

органелл клеток коры надпочечников. Это сопровождается нарушением функции клеток коры и, следовательно, связанного с их функционированием гормонального баланса в организме. Характерно и то, что степень поражения клеток коры различна. Так, при электронномикроскопическом исследовании можно наблюдать клетки с различной степенью деструктивных поражений органелл: одни в минимальной степени, другие в большей и, наконец, третьи в максимальной степени, вплоть до гибели клеток. Это еще раз демонстрирует зависимость устойчивости клеток коры от их функционального состояния: по всей вероятности, клетки, находящиеся функционально в активном состоянии, более подвержены повреждениям, чем клетки, находящиеся функционально в неактивном состоянии. Как известно, чередование функциональной активности и определяет запас прочности функции органа в целом [2]. Отек клеток и их органелл свидетельствует о нарушении проницаемости клеточных мембран, об изменении градиента концентрации ионов внутри клетки. Точно такое же суждение можно привести и для объяснения отека митохондрий. Следовательно, в клетках нарушается существова-

шая интеграция функций органелл. Указанные изменения ведут вначале к хаотичному функционированию органелл, а затем и полной дисфункции их и даже гибели клеток.

Выводы

1. При хлоропреновой интоксикации степень деструктивных поражений органелл клеток коры надпочечников зависит от дозы вещества во вдыхаемом воздухе. Чем больше концентрация, тем больше количество клеток с разрушенной структурой органелл.

2. Длительное (до 6 месяцев) содержание низких доз хлоропрена ($0,001 \text{ мг/л}$) во вдыхаемом воздухе вызывает обратимые изменения в клетках коры надпочечников.

3. Длительное (до 6 месяцев) содержание повышенных ($0,03$ и $1,4 \text{ мг/л}$) доз хлоропрена вызывает необратимые изменения (диссоциация мембран органелл и клетки, застойные отеки, расширение ядерных пор и диссоциация ядерной мембраны, агрегация остатков разрушенных мембран, разрушение митохондрий и эндоплазматического ретикулама).

Кафедра акушерства и гинекологии
Ереванского медицинского института,
Лаборатория электронной микроскопии
НИИ морфологии человека АМН СССР

Поступила 27/V 1975 г.

Լ. Պ. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ, Վ. Ա. ՇԱԽԱՄՈՎ

ՍՊԻՏԱԿ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՄԱԿԵՐԻԿԱՄՆԵՐԻ ԿԵՂԵՎԻ ՈՒՆՏՐԱՍՏՐՈՒՅՈՒՐԱՆ
ՔԼՈՐՈՊՐԵՆԱՅԻՆ ՔՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ԹՈՒՆԱՎՈՐՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հետազոտվել են 9 առնետների մակերիկամները, որոնք թունավորվել են քլորոպրենի $0,001 \pm 0,0009 \text{ մգ/լ}$, $0,03 \pm 0,009 \text{ մգ/լ}$ և $1,4 \pm 0,02 \text{ մգ/լ}$ օդի քլորոպրենի գոլորշիների կոնցենտրացիայով: Կենդանիների թունավորումը կատարվել է 6 ամսվա ընթացքում, դինամիկ, շաբաթական 6 օր, 5-ական ժամ էքսպոզիցիայով: Յուրաքանչյուր կոնցենտրացիայի խմբում եղել են երեք փորձնական առնետ և երեք կոնտրոլ:

Մակերիկամների տարբեր զոնաների բջիջներում դիտված փոփոխությունները վկայում են այն մասին, որ բջիջների և նրանց օրգանիզմների ախտահարման աստիճանը կախված է քլորոպրենի դոզայից: այսպես, բոլոր զոնաների բջիջների ախտահարումը $0,0001 \text{ մգ/լ}$ քլորոպրենի դեպքում չնչին է և այդ փոփոխությունները կրում են հետադարձ բնույթ: Քլորոպրենային գոլորշիների բարձրացած կոնցենտրացիայի ($0,03 \text{ մգ/լ}$, $1,4 \text{ մգ/լ}$) երկարատև ինհալացիան կենդանիների մակերիկամներում առաջացնում է անվերադարձ փոփոխություններ՝ բջիջների և օրգանիզմների թաղանթների դիսոցիացիա, կանգային ալտուցներ, կորիզային թաղանթի դիսոցիացիա, միտոխոնդրիաների և էնդոպլազմատիկ ռետիկուլումի քայքայում, որպիսին ի վերջո հասցրնում է օրգանիզմների լրիվ դիսֆունկցիայի և նույնիսկ բջջի ոչնչացման: