

УДК 616.45.616.43/45

Ю. Г. КИРИЧЕНКО, Э. А. БАРДАХЧЬЯН, И. Г. ИЕРУСАЛИМСКИЙ

## ЭНДОТОКСИНОВЫЙ ШОК И СОСТОЯНИЕ УЛЬТРАСТРУКТУР КЛЕТОК ПУЧКОВОЙ ЗОНЫ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

В опытах на кроликах изучались свегооптические и ультраструктурные изменения клеток пучковой зоны коры надпочечников в раннем периоде эндотоксического шока. Гистологически выявлены значительные гемодинамические расстройства и трансформация пучковой зоны по светлоклеточному типу. При электронно-микроскопическом анализе установлено, что внутривенное введение брюшнотифозного эндотоксина вызывает резкую активацию стероидогенеза, манифестирующуюся ультраструктурной перестройкой в адренокортикоцитах. Развитие эндотоксического шока характеризуется повышением проницаемости гематоадренокортикального барьера, которое сопровождается геморрагиями и васкулогематологическими нарушениями.

В предыдущих исследованиях нами было показано, что при развитии эндотоксического шока в клетках миокарда и почек происходит ультраструктурная перестройка, которая лежит в основе формирования сердечной и почечной недостаточности [4, 6—8].

В центральной нервной системе повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера, возникают расстройства микроциркуляции и создаются условия для возникновения гипоксии, к которой особенно чувствительны нейроны коры больших полушарий [3]. Явления активации и депрессии в синаптических образованиях [5] отчетливо коррелируют с наблюдавшимися ранее соответствующими электрофизиологическими феноменами [1]. Кроме того, эндотоксин вызывает геморрагии и некроз в других органах, причем особый интерес представляют изменения в надпочечниках, которые в сочетании с сепсисом составляют синдром Вотерхауза-Фридериксена [13]. Как известно, последний манифестируется острой адренокортикальной недостаточностью, тромбоцитопенией, диссеминированной внутрисосудистой коагуляцией [16] и кровоизлияниями, ограничивающимися, главным образом, пучковой зоной, которая стимулируется АКТГ. Несмотря на то, что синдром был описан еще в прошлом веке, патогенез геморрагий в надпочечниках при септическом (бактериальном) шоке все еще неизвестен.

В настоящей работе на модели эндотоксического шока (экспериментальный аналог клинического септического шока) изучены ультраструктурные нарушения клеток пучковой зоны, функция которых тесно связана со стероидогенезом.

Опыты выполнены на 10 взрослых кроликах-самцах массой 1,8—3,2 кг, которые были подготовлены для опытов по ранее описанной методике [7]. Три интактных животных составляли контрольную группу. Через 30 мин после введения эндотоксина животных декапитировали. Для световой микроскопии надпочечники фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Серийные парафиновые срезы надпочечника толщиной 4—5 мк окрашивали гематоксилин-эозином, РНК выявляли по Браше и Эйнарссону, липиды—суданом черным, активность 3- $\beta$ -олстероиддегидрогеназы—по Леви.

Для электронно-микроскопического исследования кусочки фиксировали в 3% растворе глутаральдегида, постфиксировали в 1% растворе четырехокси осмия и заключали в эпон-812. Чтобы выбрать пучковую зону, готовили полутонкие срезы на ультрамикротоме ЛКБ-8800, окрашивали последовательно толудиновым синим и азуром 11. Ультратонкие срезы, контрастированные уранилацетатом и цитратом свинца, изучали в электронном микроскопе JEM-100S.

### Результаты и обсуждение

У контрольных кроликов, получавших физиологический раствор, на полутонких срезах отчетливо видны адренокортикоциты пучковой зоны, которые при электронно-микроскопическом исследовании имеют структуру, в целом сходную с таковой у других млекопитающих. Единственная видовая особенность состоит в том, что именно у кроликов отсутствуют характерные для пучковой зоны митохондрии с кристами везикулярного типа. Наши результаты согласуются с данными других исследователей [15] и указывают на то, что митохондрии коркового вещества надпочечников независимо от зоны выглядят одинаково.

Спустя полчаса после развития эндотоксинового шока в надпочечниках макроскопически отмечается умеренное истончение коры с изменением цвета и преобладанием серого оттенка, смазанность границы между корковым и мозговым веществом. При гистологическом исследовании наблюдаются выраженные гемодинамические расстройства, заключающиеся в дилатации венозных синусоидов и переполнении их просветов эритроцитами. Границы адренокортикоцитов пучковой зоны надпочечника нечетки, нарушается радиальность их расположения, регистрируется трансформация зоны по светлоклеточному типу. Цитоплазме клеток пучковой зоны свойственна пиронинофилия. Отчетливая суданофилия обнаруживается в наружных отделах пучковой зоны, в то время как во внутренних отмечаются признаки делипидоза. Высокая активность 3- $\beta$ -олстероиддегидрогеназы, одного из ключевых ферментов синтеза кортикостероидов, регистрируется в адренокортикоцитах пучковой зоны и маркируется темно-синими гранулами диформозана мелкой и

средней величины. Градиент активности фермента особенно значителен в наружных отделах.

Электронно-микроскопически выявляются группы клеток, содержащие различное количество митохондрий, липосом, везикул и вакуолей эндоплазматической сети, от чего в значительной степени зависит плотность клеток. В светлых клетках особенно многочисленны липосомы, занимающие всю цитоплазму и обычно оттесняющие ядро на периферию (рис. 1а). В липосомах, как правило, содержимое не выявляется, и они выглядят в виде электропрозрачных образований, хотя в некоторых случаях липидный материал прослеживается в виде ободка шириной 20—30 нм, прилежащего к мембране. Митохондрии с кристами тубулярного, реже—тубуло-везикулярного типа не изменяются.

Интересной особенностью являются так называемые внутрицитоплазматические ассоциации, представляющие собой двойные комплексы, образующиеся в результате тесного контакта липосом и митохондрий, липосом и ядра, липосом с пузырьками и вакуолями эндоплазматической сети. Кроме того, увеличивается общая поверхность, занимаемая эргастоплазмой, о чем можно судить по возросшему, по сравнению с контролем, числу расширенных пузырьков и гладких вакуолей ретикулула (рис. 1б). Подобная тенденция отмечается также и в темных клетках с той лишь разницей, что количество липосом значительно меньше по сравнению с популяцией светлых клеток (рис. 1в). Обращает также внимание очаговое расширение перинуклеарного пространства (рис. 1б) и появление первичных лизосом (рис. 1в). Интересно, что вторичные лизосомы (аутофаголизосомы) чаще регистрируются в светлых клетках.

В инициальном периоде эндотоксического шока характерным является наличие в цитоплазме адренокортикоцитов так называемых миелиновых фигур. По-видимому, последние образуются в результате слияния митохондрий с липосомами и последующего воздействия на эти внутриклеточные ассоциации лизосомальных энзимов.

Таким образом, ультраструктурная перестройка в клетках пучковой зоны надпочечников сводится к экстрюзии липидов из липосом, расширению элементов эндоплазматической сети, образованию двойных комплексов из различных органелл и формированию миелиноподобных структур.

Капилляры расширены, содержат многочисленные фрагменты цитоплазмы адренокортикоцитов и свободные липосомы (рис. 1в), а также тромбы (рис. 2а). В периваскулярном пространстве наблюдаются форменные элементы крови, преимущественно эритроциты, и изливающаяся плазма. Экстравазаты могут состоять из одиночных эритроцитов или чаще скоплений их, которые вместе с плазмой могут деформировать клетки (рис. 2б). Следовательно, кардинальным признаком начинающейся эндотоксемии является повышение проницаемости гемато-адренокортикального барьера, которая, с одной стороны, связана с усилен-

ным поступлением в кровотоки стероидных гормонов, а с другой—надпочечниковыми геморрагиями.

Отмеченное состояние надпочечников еще не дает достаточных оснований для суждения об их функциональном состоянии. Морфологи-

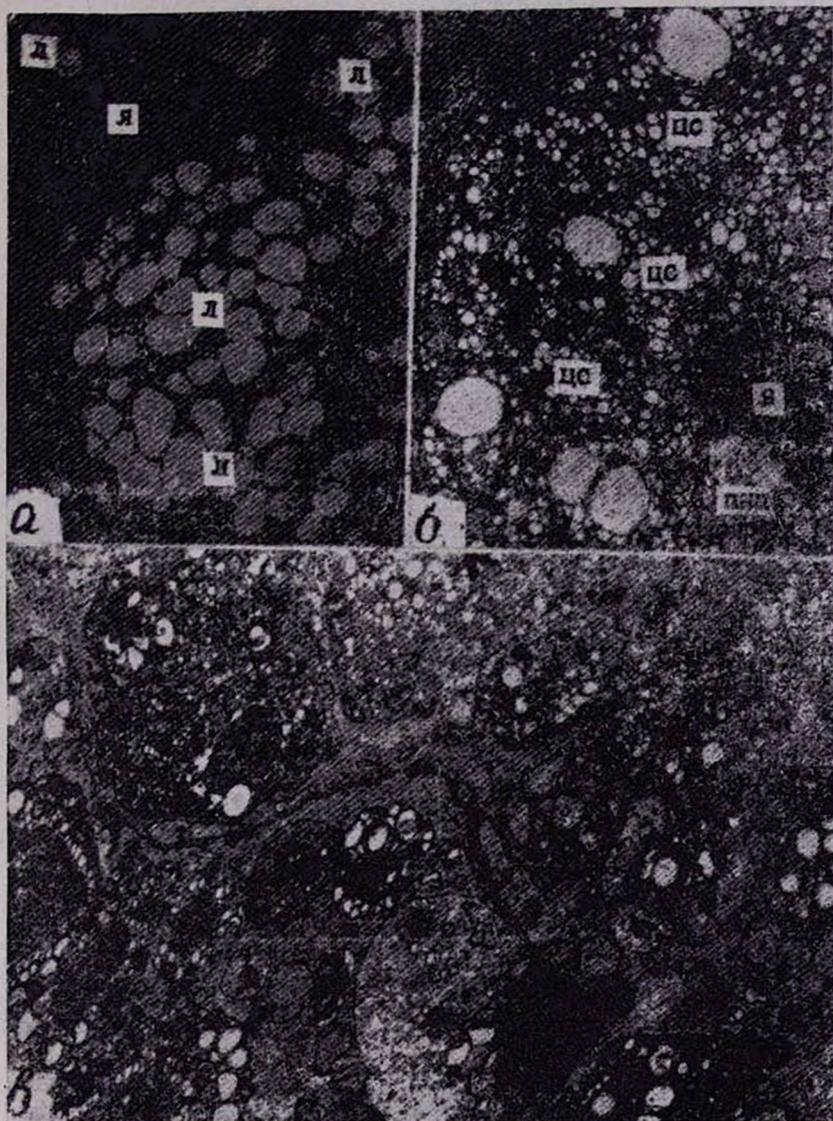


Рис. 1. Ультраструктурные изменения клеток пучковой зоны коры надпочечников при эндотоксическом шоке. а—внутрицитоплазматические ассоциации в светлой клетке. Увел. 6600; б—очаговое расширение перинуклеарного пространства, пузырьков и гладких вакуолей цитоплазматической сети. Увел. 30800; в—фрагменты цитоплазмы адренокортикоцитов и свободные липосомы в просвете капилляра. Увел. 9300. Условные обозначения: л—липосомы, я—ядро, цс—цитоплазматическая сеть, пнп—перинуклеарное пространство.

чески констатируемая стимуляция может характеризовать как повышенную функцию коркового вещества, так и результат его истощения в порядке реализации адаптивной реакции. Наиболее серьезным и достоверным аргументом в пользу упомянутой стимуляции служат приведенные нами ранее количественные биохимические исследования содержания 17-оксикортикостероидов в плазме крови [1, 2]. Полученные ре-

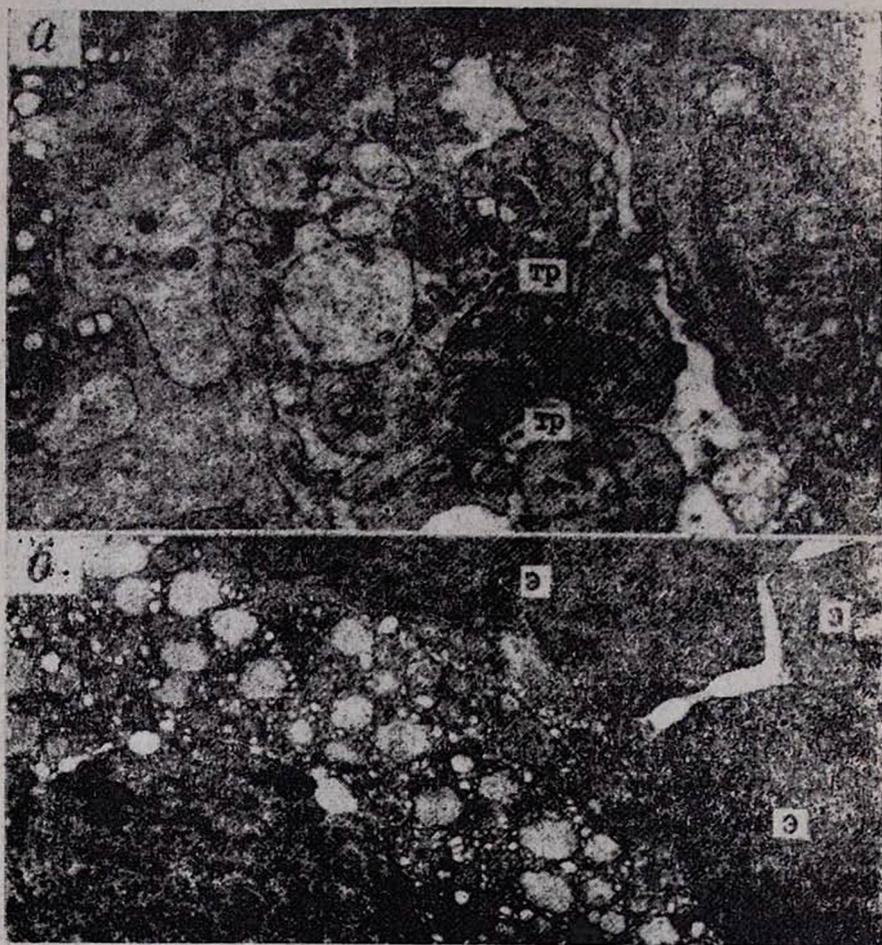


Рис. 2. Ультраструктурные изменения пучковой зоны коры надпочечников при эндотоксическом шоке. а—скопление тромбоцитов в просвете капилляра. Увел. 43000; б—экстравазация эритроцитов. Увел. 7600. Условные обозначения: тр—тромбоциты, э—эритроциты.

зультаты свидетельствуют о том, что спустя полчаса после введения эндотоксина происходит почти двукратное увеличение содержания указанного метаболита.

Наконец, ультраструктурным индикатором усиления стероидогенной активности адренокортикоцитов пучковой зоны являются вышеупо-

мянутые изменения липосом, элементов ретикулула и митохондрий. Отмеченные взаимоотношения между органеллами и липосомами играют важную роль в стероидогенезе и указывают на гормональную зависимость этого процесса, связанную с действием АКТГ.

Наши данные коррелируют с результатами исследований других авторов, изучавших характер ультраструктурных изменений в клетках пучковой зоны надпочечника при введении АКТГ [14, 15, 17] и свидетельствуют об активации конечного звена гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы эндотоксином.

Другим весьма важным проявлением эндотоксемии являются обнаруженные нами кровоизлияния в надпочечниках. По существующим представлениям [9, 11, 12], подобные изменения расцениваются как синдром Вотерхауза-Фридериксена, который развивается при активации кишечной флоры или возникает при менингококцемии и характеризуется также острой адренкортикальной недостаточностью. Идентификация многочисленных тромбов свидетельствует о внутрисосудистой коагуляции, имеющей важное значение в патогенезе синдрома [10]. Васкулогематологические сдвиги вызывают нарушения кровоснабжения, развитие метаболической гипоксии клеток и усиливают развитие патологического процесса.

ЦНИЛ Ростовского медицинского института

Поступила 21/XII 1979 г.

ՅՈՒ. Գ. ԿԻՐԻՉԵՆԿՈ, Է. Ա. ԲԱՐԴԱԽՉԻԱՆ, Ի. Գ. ԵՐՈՍԱԼԻՄՍԿԻ

ՆԵՐՔՈՒՅՆԱՅԻՆ ՇՈՎԸ ԵՎ ՄԱԿԵՐԻԿԱՄԻ ԿԵՂԵՎԻ ԽՐՁԱՅԻՆ ԶՈՆԱՅԻ  
ԲՋԻՋՆԵՐԻ ԱՆԴՐԿԱՌՈՒՑՎԱՄՔՆԵՐԻ ՎԻՃԱԿԸ

*Հաստատված է, որ ներթույնային շոկի ժամանակ մակերիկամի կեղևի խրձային զոնայում առաջանում են հեմոդինամիկական տեղաշարժեր և ստերոիդոգենեզի ուժեղացում կորտիկոստերոիդների զանգվածային արտադրումով: Միաժամանակ կտրուկ բարձրանում է անոթային թափանցելիությունը և որպես հետևանք, կեղևային շերտի պարենխիմայում տարածուն արյունազեղումներ:*

Yu. G. KIRICHENKO, E. A. BARDAKHCHIAN, I. G. YERUSALIMSKI

## ENDOTOXIN SHOCK AND THE CONDITION OF ULTRASTRUCTURES OF THE ADRENAL CORTEX ZONA FASCICULATA

The adrenal cortex zona fasciculata in early period of endotoxin shock has been investigated by light and electron microscopy. Histologically remarkable hemodynamic disturbances and transformation of zona fasciculata in light-cell type are revealed. Intravenous injection of typho-

sus endotoxin induce acute activation of steroidogenesis, developed by ultrastructural reorganization in adrenocorticytes. Development of endotoxin shock is characterized by increase of permeability of blood adrenocortical barrier, which causes hemorrhage and vasculohematic disturbances.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бардахчян Э. А. Автореф. дисс. докт. Ростов-на-Дону, 1972.
2. Бардахчян Э. А., Денисенко Е. Н. В кн.: Вопросы патофизиологии сердечно-сосудистой системы. Ставрополь, 1966, стр. 55.
3. Бардахчян Э. А., Гордеева-Гаврикова Т. В. Цитология и генетика, 1978, 12, 3, стр. 225.
4. Бардахчян Э. А., Гордеева-Гаврикова Т. В., Черепанов Ю. П. Cor et vasa, 1978, 20, 4, стр. 322.
5. Бардахчян Э. А., Саакоя Б. А. Бюлл. эксп. биол. мед., 1978, 86, 11, стр. 610.
6. Бардахчян Э. А., Черепанов Ю. П. Ж. exper. и клин. мед. АН Армянской ССР, 1978, 18, 6, стр. 26.
7. Бардахчян Э. А., Черепанов Ю. П., Гордеева-Гаврикова Т. В. Кровообращение, 1978, 11, 1, стр. 22.
8. Бардахчян Э. А., Гордеева-Гаврикова Т. В., Черепанов Ю. П. Изв. СКНЦВШ, 1979, 2, стр. 191.
9. Каньшина Н. Ф., Осна Э. М. Архив патологии, 1975, 37, 5, стр. 45.
10. Лисукова Т. Е. Автореф. дисс. канд. М., 1973.
11. Перельштейн С. Б., Попов Н. П. Каз. мед. журн., 1974, 6, стр. 9.
12. Семашко М. И. Архив патологии, 1976, 8, стр. 32.
13. Andersen B. M. Scand. J. Infec. Diseases, 1978, 10, 4, 277.
14. Canick J. A., Purvis J. H. Exp. Molec. Pathol., 1972, 16, 79.
15. Idelman S. Int. Rev. Cytol., 1970, 27, 181.
16. Künzer W., Schinbera F., Schenck W., Schumacher H. Dtsch. Med. Wochenschr. 1972, 97, 270.
17. Nussdorfer G. G., Rebuffat P., Mazzochi G., Belloni A. S., Meneghelli V. Cell. Tiss. Res., 1974, 150, 1, 79.