

УДК: 616.453:618.11-006.2:616-008+616-092.4

## С.Н. Смирнова УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕННОГО ГОМЕОСТАЗА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПОЛИКИСТОЗНОГО ПРОЦЕССА В ЯИЧНИКАХ БЕЛЫХ КРЫС

*Крымский государственный медицинский университет имени С. П. Георгиевского*

**Смирнова С.Н.** Ультраструктурные изменения коры надпочечников в условиях измененного гомеостаза под влиянием поликистозного процесса в яичниках белых крыс // Украинський морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 4. – С. 42-46.

Изучены ультраструктурные изменения коры надпочечников в условиях измененного гомеостаза под влиянием поликистозного процесса в яичниках при моделировании поликистозного процесса у белых крыс. Степень ультраструктурных нарушений надпочечников связана с направленным характером развития поликистозного процесса в яичниках, достигает максимума в период расцвета половозрелости при доминировании изменений в пучковой и сетчатой зонах с определенной инертностью клубочковой зоны коркового вещества железы.

**Ключевые слова:** поликистоз яичников, кортикоциты, ультраструктура.

**Смірнова С.М.** Ультраструктурні зміни кори надниркових залоз в умовах зміненого гомеостаза під впливом полікістозного процесу в яєчниках білих щурів // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 4. – С. 42-46.

Вивчені ультраструктурні зміни кори надниркових залоз в умовах зміненого гомеостаза під впливом полікістозного процесу в яєчниках при моделюванні полікістозного процесу у білих щурів. Ступінь ультраструктурних порушень надниркових залоз пов'язана з направленим характером розвитку полікістозного процесу в яєчниках, досягає максимуму в період розквіту статевозрілості при домінуванні змін до пучкової і сітчастої зонах з певною інертністю клубочкової зони коркового речовини залози.

**Ключові слова:** полікістоз яєчників, кортикоцити, ультраструктура.

**Smirnova S.N.** Ultrastructural changes of the adrenal cortex in a changing homeostasis influenced polycystic ovarian in white rats // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 4. – С. 42-46.

We studied the ultrastructural changes of the adrenal cortex under conditions of altered homeostasis under the influence of polycystic ovaries in the process in the simulation process polycystic white rats. The degree of ultrastructural disorders of the adrenal glands associated with the direction the character development process in polycystic ovaries. Morphological changes of peak during the heyday of maturity. Dominated by changes in the Zona fasciculata and Zona reticularis of the adrenal glands with a certain inertia in the Zona glomerulosa.

**Key words:** polycystic ovaries, corticocytes, ultrastructure.

Действие поликистоза яичников вызывает значительную структурно-функциональную перестройку надпочечных желез. Многокомпонентность и плейотропность поликистозного процесса в яичниках обуславливают нерешенность множества его патогенетических аспектов ввиду широкого спектра метаболических реакций и молекулярно-клеточных механизмов, участвующих в реализации его негативных влияний [1]. Вызванная поликистозом активизация гипофизарно-адреналовой системы позволяет синхронизировать разнонаправленные внутренние процессы в организме для поддержания его жизнедеятельности в условиях диспропорционального расходования энергетических и пластических резервов организма со значительным преобладанием катаболических процессов над анаболическими [2-5]. При этом все звенья системы яичники - надпочечники, подвергаются структурно-функциональным перестройкам [6-8]. Очевидно, что степень выраженности этих пере-

строек на тканевом и внутриклеточном уровнях имеет значение для поддержания функционирования органов репродуктивной системы организма, определяя ее способность адекватно реагировать на повреждающее воздействие поликистоза яичников [9]. Экспериментальное моделирование позволяет оценить совокупность всех внутриклеточных изменений кортикоцитов (КЦ) и выделить основные, определяющие способности надпочечников, как важного звена гипофизарно-адреналовой системы, обеспечивать развитие компенсаторных явлений.

Цель работы – изучить ультраструктурные особенности компенсаторной реорганизации кортикоцитов зон коркового вещества надпочечников экспериментальных животных при действии поликистозного процесса в яичниках на разных этапах онтогенеза.

**Материал и методы исследования.** В качестве экспериментальных животных использовали самок лабораторных белых крыс. В со-

ответствии с поставленной целью выделены следующие возрастные периоды на этапах постнатального онтогенеза:

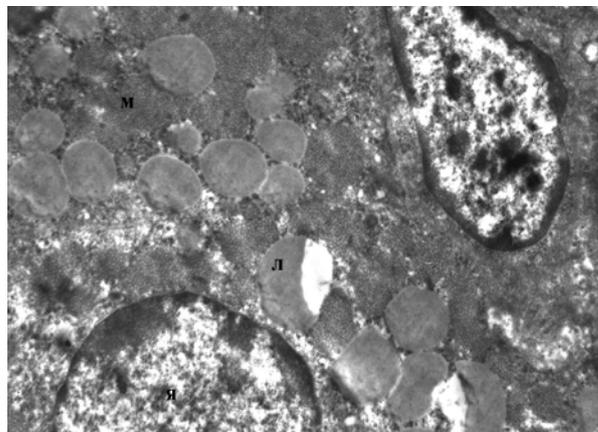
- ювенильный период (1 мес.);
- период полового созревания (2 мес.);
- период расцвета половой зрелости (6 мес.);
- период, предшествующий старческому увяданию (12 мес.).

Работу проводили на 80-и белых крысах. При формировании экспериментальной (поликистоз яичников) и контрольной (нормальные яичники) групп животных использовали крысят из одних пометов. В первые сутки после рождения подопытным самкам вводили подкожно 0,5мл тестостерон - проионата, что обеспечивало высокий процент реализации модели [10]. Животные всех экспериментальных и контрольных групп содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и корму. Для электронной микроскопии надпочечники фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида с последующей промывкой и дофиксацией в 1% растворе четырехоксида осмия и заливкой материала в эпон. Изучали в электронном микроскопе УМВ - 100 к.

**Результаты исследования.** Поликистоз яичников приводил к выраженным внутриклеточным изменениям КЦ пучковой и сетчатой зон коркового вещества надпочечников. Одним из ведущих ультраструктурных маркеров выраженности стероидогенеза считается изменение количества, формы, размеров и распределения липидных включений (капель), которые из-за динамичности и наглядности часто рассматривают в качестве ведущих событий во внутриклеточной реорганизации КЦ. В то же время детальное исследование позволяет систематизировать весь спектр ультраструктурных изменений КЦ при воздействиях поликистоза яичников и оценить их адаптивно-компенсаторную направленность и оценить маркеры регенераторной недостаточности. Выявленные нами изменения затрагивали все основные компартменты КЦ: ядерный, митохондриальный и агранулярной цитоплазматической сети, а также липидные включения.

**Ювенильный период.** Полученные нами результаты в ходе электронной микроскопии показали отличия на клеточном уровне у подопытных животных. Начало процесса воздействия ПКЯ характеризовалось заметным увеличением количества липидных капель в КЦ клубочковой и пучковой зон надпочечников (рис. 1). Митохондрии мелких и средних размеров с матриксом высокой и средней электронной плотности находились в непосредственной близости с липосомами. Принимая во

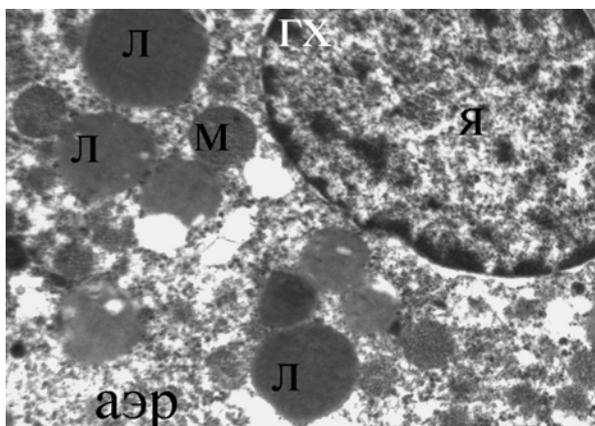
внимание, что митохондрии и липосомы участвуют в процессах стероидогенеза и энергопродукции, можно полагать, что характер их состояния косвенно свидетельствует о предшествующей функциональной активности.



**Рис. 1.** Фрагмент кортикоцита андрогенизированной крысы в возрасте одного месяца. Крупное ядро (я), округлой формы. Неравномерное распределение липосом (л) разной величины в цитоплазме, преобладание митохондрий (м) среднего и мелкого размера. Электронная микрофотография. Ув. 8000.

**Период полового созревания.** Электронномикроскопическая картина характеризовалась сохранением структурно-функциональной гетерогенности кортикоцитов с их более выраженными деструктивными изменениями. Количество липосом в кортикоцитах пучковой зоны уменьшилось. Митохондрии существенно варьировали по размеру, их матрикс был просветлен, с очаговым лизисом и редукцией крист; их объемная плотность практически не изменялась по сравнению с контролем. Только незначительная часть митохондрий имела четкие очертания и непрерывную мембрану, большая же часть представлена очень мелкими митохондриями. Липосомы неодинаковы по размерам и по электронной плотности. В тесном контакте с некоторыми липидами всегда обнаруживались первичные лизосомы. Матрикс у небольшой части липосом был очагово электронно-прозрачным. В некоторых кортикоцитах встречались липиды очень крупных размеров и совершенно электронно-непроницаемы. Гранулярная эндоплазматическая сеть развита слабо, хотя в цитоплазме в большом количестве встречались свободные рибосомы. Обращало на себя внимание расширение полостей агранулярной эндоплазматической сети, содержимое которых становилось электронно-прозрачным. Важно подчеркнуть, что, несмотря на повсеместное уменьшение величины митохондрий, степень их набухания в различных клетках в значительной мере варьировала. При этом, чем более

набухали митохондрии, тем значительнее расширялись цистерны АЭПС, и соответственно уменьшалась плотность основного вещества цитоплазмы. При значительной выраженности этих процессов в некоторых клетках выявлялись обширные электронно-прозрачные зоны цитоплазмы.

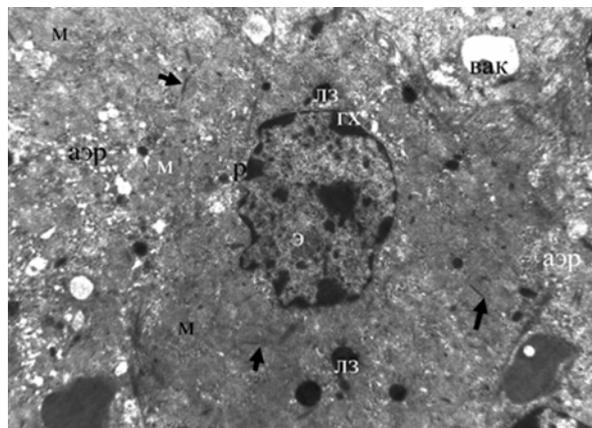


**Рис. 2.** Фрагмент кортикоцита андрогенизированной крысы в возрасте двух месяцев. Выраженное расширение везикул агранулярного эндоплазматического ретикулама (аэр), равномерное распределение липосом (Л) разной величины в цитоплазме, преобладание митохондрий (М) мелкого размера. Электронная микрофотография. Ув. 8000.

**Период расцвета половой зрелости.** В этот срок во всех кортикоцитах отмечался выраженный полиморфизм липосом. В некоторых клетках сетчатой зоны липидные включения полностью отсутствовали. В «светлых» клетках в обеих зонах часто присутствовали митохондрии с частично лизированным матриксом. В некоторых кортикоцитах, особенно в пучковой зоне, отмечалась значительная вакуолизация агранулярной цитоплазматической сети. Следует отметить также усиление процессов аутофагоцитоза, появление небольших зон секвестрации цитоплазмы, в результате чего в цитоплазме клеток, а также межклеточном пространстве и просвете капилляров наблюдалось значительное количество миелиноподобных структур. В сетчатой зоне отмечались участки, практически не содержавшие кортикоцитов.

Ультраструктурные изменения основных цитоплазматических компартментов сопровождались изменениями ядерного аппарата кортикоцитов, особенно ядрышек. Наблюдался выраженный полиморфизм ядер: в одних клетках в ядрах преобладал гетерохроматин, расположенный преимущественно маргинально, в других – присутствовал только эухроматин. Очень часто в таких ядрах регистрировались кольцевидные ядрышки, которые мы рассматривали в качестве ультраструктурного эквивалента снижения синтеза рРНК и

угнетения биосинтетических процессов в клетках (Непомнящих Л.М. и др., 2003). В просветах капилляров возрастало количество моноцитов и лимфоцитов, периваскулярно наблюдались лимфоциты и макрофаги.

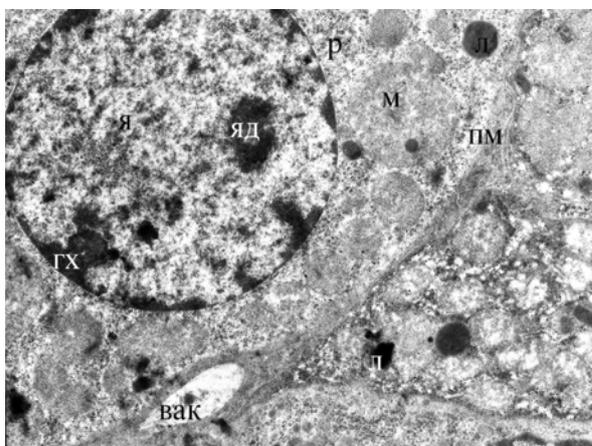


**Рис. 3.** Фрагмент кортикоцита пучковой зоны андрогенизированной крысы в возрасте шести месяцев. Крупное ядро (Я) неправильной формы с ядрышком, многочисленные митохондрии (М) с кристаллообразными ретицитатами (отмечены стрелками), расширенные полости агранулярного эндоплазматического ретикулама (аэр), первичные и вторичные лизосомы (ЛЗ), вакуоли (вак) по периферии клетки. Электронная микрофотография. Ув. 8000.

**Период, предшествующий старческому увяданию.** Преобладали умеренно осмиофильные клетки с небольшим количеством липидных капель (рис. 4). Ядра в них крупные, с дисперсным хроматином, с одним или двумя крупными рыхлыми ядрышками, окруженными массивным слоем гетерохроматина. Количество митохондрий резко уменьшилось относительно контроля. Они имели мелкие размеры, иногда в них включались лизосомы. Единично отмечены гигантские митохондрии. Некоторые митохондрии содержали кристаллы. Эндоплазматический ретикулум слабо развит, в то же время количество свободных рибосом увеличено. Во многих клетках встречались большие вакуоли, что связано с функциональными нарушениями в клетках. Цитоплазма низкой электронной плотности. Значительно расширены межклеточные пространства.

В некоторых кортикоцитах отмечались изменения, связанные с процессами депонирования холестерина. Плотнo примыкающие друг к другу кортикоциты находились в разных фазах секреторного цикла, т.е. функционировали асинхронно. Увеличилось количество клеток, находившихся в фазе выделения секрета и на начальных этапах нового секреторного цикла. В отдельных клетках обнаруживались признаки цитоллиза - разрывы плазмолеммы, отек, деградация оргanelл. Несмотря

ря на наличие в клетках дистрофически измененных митохондрий, а также миелоноподобных структур, явлений локальной деградации цитоплазмы не наблюдалось.



**Рис. 4.** Фрагмент кортикоцита пучковой зоны надпочечника андрогенизированной крысы в возрасте двенадцати месяцев. Правильной формы ядро (я) и крупное ядрышко (яд), просветленная цитоплазма, гетерогенность митохондрий (м), большое количество свободных рибосом (р), единичные лизосомы (лз), хорошо развит гранулярный эндоплазматический ретикулум, на границе с плазматической мембраной крупная вакуоль (вак), расширены межклеточные пространства. Электронная микрофотография. Ув. 8000.

Таким образом, для внутриклеточной организации КЦ при действии поликистозного процесса в яичках характерны как общие (универсальные), так и специфические изменения ультраструктур, которые отражают развитие компенсаторных реакций, регенераторных процессов, а при их недостаточности – регенераторно-пластической недостаточности. Прежде всего, на действие поликистозного процесса в яичниках КЦ реагируют гиперплазией агранулярной эндоплазматической сети и значительным истощением липидных капель. В экспериментальной модели на всех этапах онтогенеза количество липидных капель в КЦ было уменьшено по сравнению с контролем, что отражает напряженность функционирования адреналовых желез при поликистозе яичников. Деструктивные изменения митохондрий, кольцевидная трансформация ядрышек и сегрегация нуклеолонемы на гранулярный и фибриллярный компоненты, усиление процессов ауто-фагоцитоза, наблюдаемые преимущественно в более поздние сроки экспериментов, отражают развитие регенераторно-пластической недостаточности АКЦ. Вероятно, эти ультраструктурные изменения можно также считать критериями истощения компенсаторных реакций в надпочечниках при поликистозе яичников в период расцвета половой зрелости. Вместе с тем по-

явление полисом в цитоплазме КЦ в период, предшествующий старческому увяданию, свидетельствует о возобновлении регенераторных процессов, в результате чего тонкая структура клеток в значительной степени восстанавливается.

#### **Выводы:**

1. Степень ультраструктурных нарушений надпочечных желез связана с направленным характером развития поликистозного процесса в яичниках, достигает максимума в период расцвета половозрелости при доминировании изменений в пучковой и сетчатой зонах с определенной инертностью клубочковой зоны коркового вещества железы.

2. В корковом веществе морфологические перестройки сопровождались нарастанием гетерогенности кортикоцитов, особенно в сетчатой зоне, делипидизацией кортикоцитов, гемодинамическими нарушениями представлены полнокровием кровеносных сосудов, сладжами и стазами эритроцитов; некробиозом кортикоцитов и их резорбцией мононуклеарными клетками, фиброзированием соединительнотканной стромы преимущественно в клубочковой и сетчатой зонах.

#### **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Актуальные вопросы синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) / Е. В. Уварова, Ю. П. Григоренко // Репродуктивное здоровье детей и подростков: научно-практический журнал. 2007. – №6. – С. 41-61.
2. Кириллов О.И. Стрессовая гипертрофия надпочечника М.: Наука. 1994. – 176с.
3. Ulrich-Lai Y.M. Chronic stress induces adrenal hyperplasia and hypertrophy in a subregion-specific manner / Y.M. Ulrich-Lai, F.F. Helmer, M.M. Ostrander [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2006. – 291. E965-E973.
4. Aguilera G. Regulation of adrenal steroidogenesis during chronic stress / G. Aguilera, A. Kiss, A. Lu, C. Camacho // Endocrinol. Res. 1996. – 22. – 4. – 433-443.
5. Виноградов В.В. Стресс: морфобиология коры надпочечников. – Минск.: Беларуская навука, 1998. – 319с.
6. Овсянникова Т.В. Синдром поликистозных яичников, как причина нарушения репродуктивной функции / Т.В. Овсянникова // Русский медицинский журнал. 2000. – №18. – С. 755-758.
7. Escobar-Morreale H.F. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome / H.F. Escobar-Morreale, M. Luque-Ramires, J. San Millan // Endocrine Reviews. 2004. – Vol. 4. – P. 32-34
8. Шаргородская А.В. Синдром поликистоз-

ных яичников в возрастном аспекте (обзор литературы) / А.В. Шаргородская // Проблемы репродукции. – 2003. – Т.9, №11. – С. 28-32.

9. Смирнова С.Н. Функциональная морфология яичников в условиях измененного гомеостаза на разных стадиях онтогенеза у белых крыс при СПКЯ // Таврический медицинко-биологический вестник. – 2013. – Т.16. – №1 - ч. 1. – С. 304-307

10. Резников А. Г., Демкин Л. П., Носенко Н. Д. Особенности гипоталамо-гипофизарной регуляции морфологического и функционального состояния репродуктивных органов

у неонатально андрогенизированных самок крыс в зависимости от времени воздействия тестостерона / А.Г. Резников, Л.П. Демкин, Н.Д. Носенко // Пробл. эндокринологии. 1976. – №6. – С. 71-76.

*Надійшла 25.04.2014 р.*

*Рецензент: проф. С.М. Федченко*