

И. И. ГРАЧЕВ, Ю. А. СЕЛИВЕРСТОВ, В. Г. СКОПИЧЕВ
О ВЛИЯНИИ АЦЕТИЛХОЛИНА И ОКСИТОЦИНА
НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ СЕКРЕТОРНОЙ КЛЕТКИ МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ

(Представлено академиком В. Н. Черниговским 15 XI 1971)

Предшествующие исследования (¹⁻⁴) позволили сделать вывод о важной роли нервной системы в регуляции процесса молокообразования и в активации деятельности альвеолярного аппарата.

Задачей настоящего исследования было изучение особенностей структурной организации клеток железистого эпителия наполненных и освобожденных от секрета альвеол. Кроме того, была предпринята попытка воспроизвести соответствующие изменения в секреторных клетках железы при помощи непосредственного воздействия окситоцина и ацетилхолина (АХ), т. е. веществ, выделяющихся при раздражении рецепторов и нервов молочной железы.

Для электронномикроскопического исследования использованы молочные железы лактирующих белых мышей на 12—14 день после родов. При взятии материала учитывалась разнокачественность альвеол в пределах органа. Кусочки ткани получали при помощи острозаточенной инъекционной иглы, срезанной перпендикулярно ее оси (внутренний диаметр 1,5 мм). Фиксацию ткани проводили по Колфилду с последующей дегидратацией и заливкой в аралдит. Срезы, полученные на ультрамикротоме марки «Райхерт», исследовали в электронном микроскопе JEM-5g.

Секреторные клетки, входящие в состав альвеолы, заполненной секретом, сравнительно невелики, что, по-видимому, является следствием ее растяжения накопившимся молоком (рис. 1а). Ядро секреторной клетки чаще всего овально-округлой формы, значительно реже встречаются ядра со складками на поверхности ядерной оболочки. Структуры эндоплазматической сети, хорошо развитой в лактационный период, представлены узкими, плотно упакованными каналами с расположенными на их мембранах многочисленными рибосомами. В просвете многих капалов обнаруживается значительное количество секреторного материала, идентифицируемого как гранулы белка. Липидные гранулы, обнаруживая определенную связь со структурами эндоплазматического ретикулума, сливаются в апикальной части клетки в значительные по размерам жировые капли. Структура митохондрий секреторной клетки во многом изменчива, и даже в пределах одной клетки встречаются митохондрии, значительно различающиеся по форме, количеству и структуре внутримитохондриальных крист, электронной плотности матрикса. Базальная мембрана альвеолы, наполненная секретом, не имеет складчатости, что можно расценить как следствие механического растяжения альвеолы накопившимся секретом. При этом, однако, не исключается возможность и такого положения, когда на данном этапе деятельности секреторной клетки не возникает особой необходимости в увеличении площади контакта клетки с внеклеточной средой. Апикальная плазмалемма представлена трехслойной мембраной, формирующей микроворсинки, число и форма которых весьма различны.

Альвеолы, не содержащие секрета в просвете, по-видимому, представляют последующую форму изменений железистого эпителия, вступившего в фазу накопления необходимых веществ и синтеза секреторных продуктов. В определенной степени это отражается в структурной орга-

низации секреторной клетки в соответствии с функциональной активацией транспортных и синтетических процессов (рис. 16). Прежде всего это относится к изменению формы ядра за счет образования складок на его поверхности. Наряду с этим, о повышении активности ядерно-цитоплазматического обмена может говорить также появление некоторых изменений в структуре оболочки ядра, выражающихся в расхождении внешней и внутренней ядерных мембран с образованием расширений перинуклеарного пространства. Во многом изменяется также структура эндоплазматического ретикулума. В частности, на поперечных и продольных срезах можно наблюдать значительные расширения, набухание каналов и цистерн эндоплазматического ретикулума, в просвете которых отсутствуют секреторные гранулы. Глубокую складчатость базальной мембраны секреторной клетки, входящей в состав опустевшей альвеолы, по нашему мнению, трудно интерпретировать лишь как следствие механического изменения формы альвеолы. Впячивания мембраны значительны и занимают примерно треть цитоплазмы клетки. Очевидно, интенсификация процессов транспорта веществ в клетку влечет за собой необходимость увеличения активной поверхности именно базальной части клеточной мембраны, за счет образования глубоких складок.

Таким образом, состояние основных структурных компонентов клеток железистого эпителия при электронномикроскопическом исследовании позволяет улавливать морфологические изменения, связанные с определенными метаболическими процессами, характеризующими секреторную активность клетки и формирующими секреторный цикл.

Применение в наших опытах окситоцина предопределялось известными данными о выделении этого гормона при раздражении рецепторов молочной железы и его влияния на процессы формирования и выделения секрета. В нашей предыдущей работе представлены данные о стойких изменениях проницаемости мембраны секреторных клеток, вызванных нанесением на поверхность молочной железы окситоцина. Совокупность этих данных позволяет усомниться в том, что влияние окситоцина ограничивается структурами млекопитающего (⁵). По-видимому, спектр действия окситоцина шире, и его влияние распространяется на метаболические процессы секреторной клетки. Применяемые нами растворы окситоцина в концентрации 0,0005 МЕ/мл наносились непосредственно на обнаженную поверхность органа. Апликация окситоцина вызывает значительные изменения (рис. 16), отчетливо проявляющиеся в ультраструктуре ядерной оболочки, митохондрий эндоплазматической сети и в содержании секреторных гранул. Под влиянием окситоцина ядро секреторной клетки значительно меняет форму за счет выростов и впячиваний ядерной оболочки, что, по-видимому, является следствием усиления ядерно-цитоплазматического обмена. Активация резервной и транспортной функции мембранных структур ядерной оболочки морфологически проявляется в значительном увеличении расстояния между внешней и внутренней мембранами с образованием расширений перинуклеарного пространства. В процессе влияния окситоцина наступают значительные изменения формы каналов эндоплазматического ретикулума, характеризующиеся их расширением. Непрерывность системы мембран эндоплазматического ретикулума и ядерной оболочки объясняет идентичность морфологических изменений, происходящих в этих органоидах.

Воздействие окситоцина наиболее полно проявляется в изменении ультраструктуры митохондрий. По сравнению с контрольными препаратами митохондрии секреторных клеток, подвергнутых воздействию окситоцина, проявляют характерные признаки набухания, выражающиеся в заметном увеличении размеров митохондрий, уменьшении электронной плотности матрикса, уменьшении числа крист, варикозном расширении пространства между мембранами крист. Аналогичные изменения в структуре митохондрий гепатоцитов показаны Ленинджером и др. (⁶) при при-

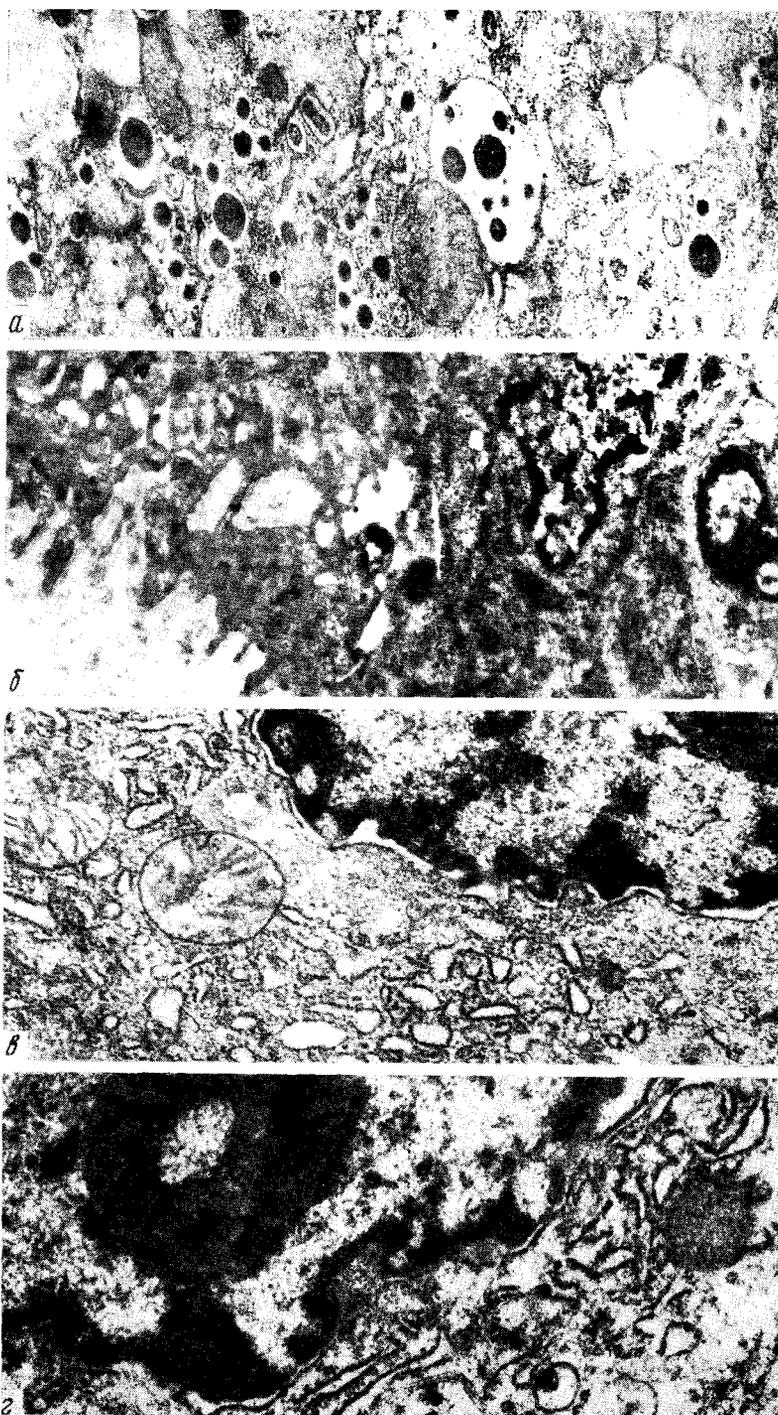


Рис. 1. *а* — секторная клетка молочной железы в альвеоле, заполненной секретом, 15 000 ×; *б* — состояние ядерной оболочки и базальной мембраны секреторной клетки при освобождении просвета альвеолы от секрета, 10 000 ×; *в* — состояние основных структурных компонентов секреторной клетки при воздействии окситоцином, 15 000 ×; *г* — расширение перинуклеарного пространства и каналов эндоплазматического ретикулума секреторной клетки, вызванное аппликацией АХ, 21 000 ×

менении окситоцина, вазопрессина, инсулина и ряда веществ, обладающих тиреоидной активностью. В сравнении с секреторными клетками альвеолы, заполненной секретом, цитоплазма клеток, подвергнутых действию окситоцина, содержит значительно меньшее количество белковых и липидных секреторных включений. Это, по-видимому, связано с интенсификацией экстрезии, имеющей место при гормональном воздействии, тем более, что характер выхода из клетки жировой капли обнаруживает определенную тенденцию к апокрифовому типу. Образование складчатости базальной мембраны, имеющее место при воздействии окситоцина, объясняется, вероятно, необходимостью увеличения активной поверхности клеточной мембраны при активации транспортных процессов.

В наших экспериментальных условиях мы попытались воспроизвести влияние эфферентной холинэргической иннервации нанесением на поверхность молочной железы АХ в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ и $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл. Изменения ультраструктурной организации клетки, вызванные аппликацией АХ, затрагивают состояние основных клеточных оргanelл (рис. 1а). Усиление обменных процессов между ядром и цитоплазмой под воздействием АХ выражается в появлении расширений перинуклеарного пространства и расширении просвета каналов эндоплазматического ретикулума. Митохондрии секреторной клетки молочной железы под влиянием АХ сокращаются и принимают продолговато-овальную форму, а внутренняя полость их плотно заполняется кристами.

Сопоставление морфологических данных, представляющих различные функциональные состояния клеток железистого эпителия и последствия влияния окситоцина и АХ, позволяет провести параллель между определенными реактивными состояниями секреторной клетки и воздействием физиологически активных веществ, участие которых в системе секреторного цикла становится все более очевидным. Усиление экстрезии, изменение «рабочей» поверхности ядра, изменение перинуклеарного пространства и каналов эндоплазматического ретикулума могут свидетельствовать в пользу активации метаболической активности клетки, сопровождающей изменение функционального состояния альвеолярного аппарата. Во многом эти особенности реакций клетки можно отнести к влиянию проницаемости клеточной мембраны на уровень метаболических реакций, поскольку применяемые нами вещества, вызывая определенные сдвиги мембранной проницаемости, оказывают существенное влияние на структуру ограниченных мембранами органоидов.

Это положение находится в соответствии с результатами наших предыдущих исследований⁽⁴⁾, где были показаны изменения уровня мембранного потенциала (м.п.) секреторных клеток при применении ацетилхолина и окситоцина. Интересно, что аналогичное изменение м.п. регистрируется при функциональной активации секреторных клеток молочной⁽⁴⁾ и слюнной⁽⁵⁾ желез. По-видимому, эти изменения железистых клеток, а также данные представленного морфологического анализа являются фрагментами сложной картины осуществления передачи регуляторных влияний непосредственно на железы. Специфический характер этих влияний проявляется в избирательном воздействии на определенные группы альвеол. Важно подчеркнуть, что АХ и окситоцин, как показали эксперименты, оказывают влияние не только на выведение секрета, но и на процесс секретобразования и клеточную проницаемость.

Физиологический институт им. А. А. Ухтомского
при Ленинградском государственном университете
им. А. А. Жданова

Поступило
1 XI 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ И. И. Грачев, Журн. общ. биол., 10, № 5, 102 (1949). ² И. И. Грачев, Рефлекторная регуляция лактации, Изд. ЛГУ, 1964. ³ И. И. Грачев, XI съезд Всесоюз. физиологич. общ. им. И. П. Павлова, Рефераты докладов, 1, 1970, стр. 340. ⁴ И. И. Грачев, В. Г. Скопичев, Ю. А. Толкунов, Физиол. журн. СССР, 57, № 7 (1971). ⁵ М. Г. Закс, Молочная железа, Изд. АН СССР, 1964. ⁶ А. Л. Лейнинджер, Митохондрия, М., 1966.