

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ТОКСИКОГЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ЭМБРИОГЕНЕЗА: ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

С использованием гистологических методов в запатентованной модели экспериментального рака желудка на фоне подострой хронической формальдегидной интоксикации организма изучено её влияние на беременность лабораторных крыс, а также на развитие эмбриона и плода. Результаты свидетельствуют о нарушении объёмов и направления процессов гисто- и органоидифференцировки, что определяет последующее мертворождение животных. В частности, у крысят, обнаруженных неживыми, при гистологическом исследовании определены фетальные и даже эмбриональные органы. Лёгкие таких животных были на сакулярной стадии развития. Кубический эпителий мешочков не замещён на плоский. Строма представлена только клеточными элементами, её волокнистый эластический компонент не выражен. Задерживается становление адекватных сосудисто-альвеолярных отношений. Данные структурные факторы обуславливают невозможность поддержания эффективного газообмена. Почки данных животных на стадии метанефрогенной бласты. Пищеварительная трубка – на стадии эпителиальной пробки. В скелете отсутствуют очаги оксификации. Весь комплекс морфогенетических явлений позволяет обосновать нежизнеспособность новорождённых крысят: значительную долю их мёртворождений. При этом, подавляется фертильность и возможность наступления беременности, её параметры, что выражается в снижении массы и количества новорождённых крысят. Длительное поступление в организм допороговых концентраций формальдегида, обусловленное средовым напряжением накопления данного вещества в гидро- и эдафосфере, доказывает эмбриотоксическое значение ксенобиотика и неблагоприятный прогноз наступления беременности и завершения гестации, с учётом, канцерогенного эффекта и раком желудка матери.

Ключевые слова: эмбриогенез, формальдегид, половые клетки, гонады, фертильность, нарушение развития.

Введение

Морфогенез индивидуального развития, как структурный процесс, характеризуется конкретными параметрами динамики роста и дифференцировки, направлением, а также пространственным и временным соотношением градиентов трансформации, условиями необходимых развёрток. При этом, статистическая предельность диапазона изменчивости на каждом из этапов пренатального онтогенеза (зигота, бластоциста, эмбрион, плод) и, особенно, в критические периоды (имплантация, плацентация), с одной стороны, выражает эволюционно обусловленный результат приспособления морфогенеза в системе «взаимно адаптивных отношений матери и развивающегося эмбриона и плода» [1]. С другой стороны, популяционный анализ названных процессов, всегда демонстрирует какую-либо долю накопленных случайных структурных факторов эмбриогенеза, модулирующих его механизмы, что очевидно, является констатацией новых экологических условий и продолжающегося адаптационного генеза. Здесь следует отметить, например, тератогенез, феномен псевдодробления яйцеклеток [4], нарушения регуляции межклеточной коммуникации

в реализации морфогенетических развёрток, функциональной активности и репрессии генов и, соответственно, процессов коммитирования и детерминации.

Проблемы эмбриональных гистогенезов мало разработанная область тканевой биологии и биологии развития в аспектах филогенетических причин и закономерностей уровня, направления и взаимообусловленности дифференцировки тканевых элементов как уровней организации. Например, такие феномены, как меторизис, интерференция детерминаций, трансдетерминации, метаплазии сегодня не разрабатываются в контексте предметной области теории филэмбриогенезов с исчерпывающей полнотой верификации механизмов их влияния на гистогенез. При этом интересна экогенетическая оценка всего комплекса условий рекапитуляций, ценогенезов и новообразований (архаллакисы, анаболии, девиации) на тканевом уровне.

Обозначенный круг вопросов имеет большое практическое значение. Такие актуальные направления технологического развития биологии и медицины как регенераторная медицина, онкология, фетальная хирургия, трансплантоло-

гия, иммунология и пр. нуждаются в появлении и обосновании новых подходов к применению достижений тканевой биологии как прочного теоретического фундамента.

Обширный материал, безусловно, даёт экспериментальная эмбриология. Искусственное моделирование импакт-факторного напряжения обуславливает индукцию широкого спектра реактивных трансформаций в тканевой динамике развивающегося эмбриона и плода [2], [5]–[6], [11]. На основе полученных данных возможна формулировка практических рекомендаций гигиенистам, эпидемиологам, неонатологам, гинекологам, репродуктологам. Кроме того, появляется материал для теоретических обобщений и развития учения о гистогенезе.

Цель

Определить структурные условия гисто-, органо-, системогенеза в пренатальный период индивидуального развития лабораторных крыс в запатентованной экспериментальной модели токсикогенного рака желудка.

Материалы и методы

Работа выполнена с использованием половозрелых самок белых беспородных крыс (N=35), которым в течение 6 месяцев интрагастралью вводили водный раствор формальдегида (актуальный загрязнитель водной и воздушной среды в Оренбурге и области) [10] с концентрацией 0,02% (следовые количества) два раза в неделю через неделю [13]. Через 5 месяцев интоксикации к самкам подсадили 7 самцов. Беременность наступила лишь у трёх зверьков (8 самок погибли).

Новорождённых крысят фиксировали в формалине. Для гистологических исследований материал подвергли стандартной обработке. Серийные тотальные срезы новорождённых крысят окрашивали гематоксилином Майера и эозином.

Результаты

Количество новорождённых крысят было не более 9 особей (обычно 11–15) с массой тела 2,4–3,3 г (обычно 6–8 г). Лишь один крысёнок был обнаружен живым. Гистологический анализ показал, что крысята родились живыми, так как альвеолы лёгких были расправлены.

При этом, уровень дифференцировки тканевых элементов лёгких, характер взаимоотношений паренхиматозных и стромальных структур, этап органогенеза со всей очевидностью свидетельствовали о недостижении эффективных условий газообмена: невозможности вентиляции и газообмена.

В частности, установлено, что лёгкие новорождённых крысят имеют признаки саккулярной стадии развития – один из поздних этапов органогенеза фетального лёгкого (рис. 1). Здесь сохраняется значительный объём стромы и недифференцированные регионы паренхимы. Кроме того, следует отметить низкую плотность сосудов микроциркуляторного русла. В стро-ме мало эластических волокнистых структур и большое количество клеточных элементов. В формирующихся альвеолах (ещё на этапе мешочков) эпителиальная выстилка характеризуется гетерогенным составом клеток. Так, во многих мешочках наблюдается кубический эпителий (рис. 2). На прогрессивных стадиях их развития кубический эпителий десквамирует и замещается плоским дефинитивным эпителием. Важно подчеркнуть, что окончательной метаплазии эпителиальной выстилки мешочков не наблюдалось. Для фетального лёгкого новорождённых крысят также была характерна значительная доля нерасправившихся мешочков (будущих альвеол), которые в виде эпителиальных тяжей (признаки железистого лёгкого) распространялись в недифференцированных регионах органа. Почти в 10–20%-ах мешочков осталась жидкость, либо они были облитерированы железистоподобными клетками с выраженной базофилией цитоплазмы. Динамика развития других висцеральных органов новорождённых крысят продемонстрировала также недостаточный уровень дифференцировки их структур, что выразило значительную степень их незрелости. Например, все органы пищеварительной трубки на этапе эпителиальной пробки (рис. 3). Очевидно, что данный уровень органогенеза не способен осуществлять какую-либо пищеварительную функцию. Лишь в наиболее каудальных отделах наблюдалось меконимальное содержимое (рис. 4).

В почках выразительно отсутствие дифференцированных структур нефронов и собирательных трубочек (обычно развитие парен-

химных элементов почек идёт очень интенсивно). В данном случае почка имеет признаки метанефрогенной бластемы с только начавшимися процессами роста и развития эпителиальных структур – как производных нефрогонотомов, так и вросшего сюда ответвления вольфового канала. Встречаются единичные тельца нефронов

с еле наметившейся капсулой, афферентной артерией и ещё беспросветными эпителиальными тяжами будущих канальцев (рис. 5, 6).

Кожа новорождённых крысят характеризуется отсутствием сосочкового слоя, нарушением топографии слоёв эпидермиса и уменьшением их количества. При этом, был извлечён

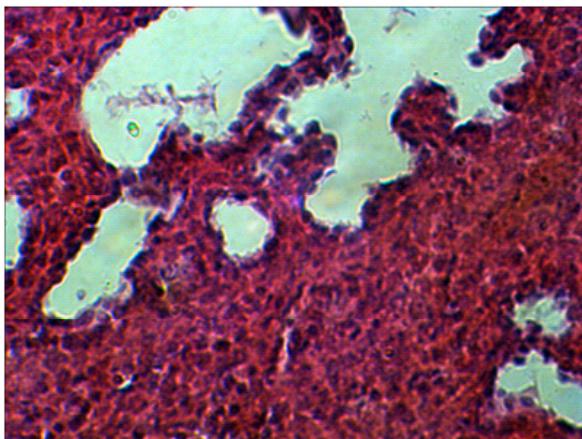


Рисунок 1. Саккулярная стадия развития
фетального лёгкого

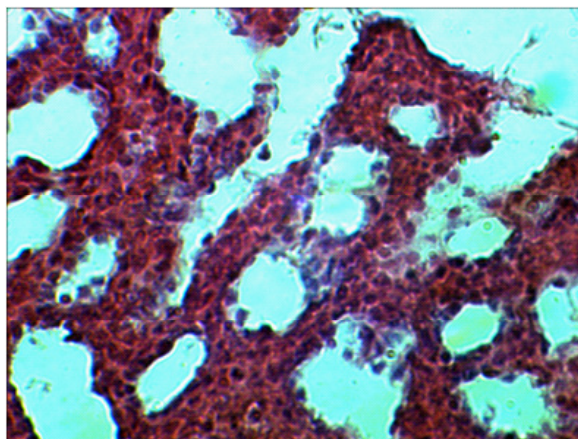


Рисунок 2. Кубический и плоский эпителий
в мешочках лёгкого

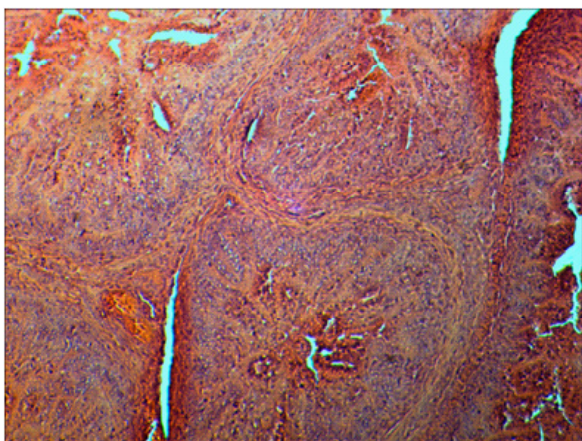


Рисунок 3. Отделы кишечника без просвета

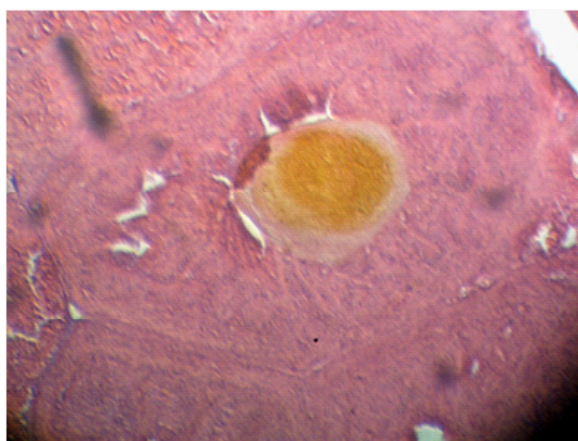


Рисунок 4. Меконий в просвете кишечника

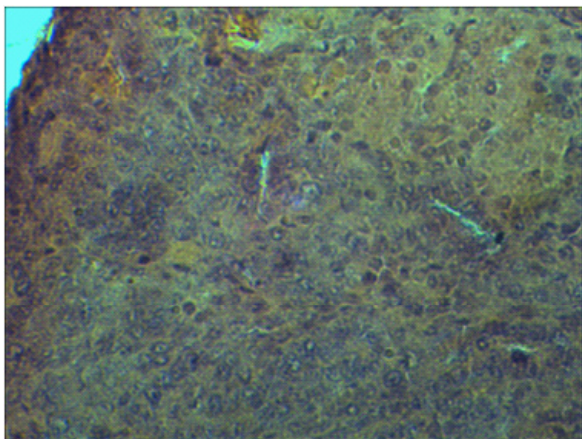


Рисунок 5. Метанефрогенная бластема

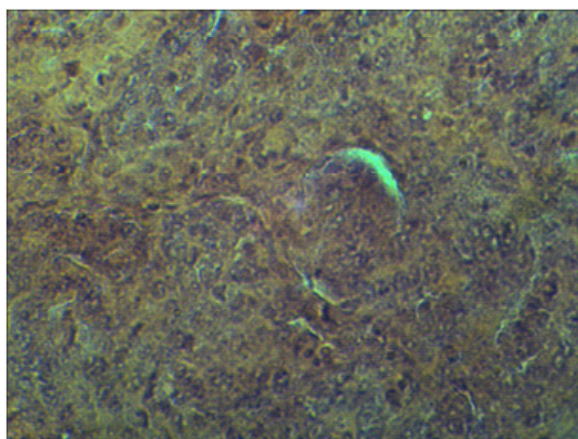


Рисунок 6. Дифференцирующееся тельце нефрона

градиент развития эпителиальных дифферонов, когда над базальным слоем кератиноцитов отсутствовал шиповатый, но наблюдался зернистый. Здесь очевидна несостоятельность процессов тканевой динамики и поддержания условий становления тканевого гомеостаза. Кроме того, в эпидермисе признаки дистрофии: вакуолизация ядер клеток или их пикноз, что свидетельствует о токсическом поражении органа. В хрящевых моделях костей отсутствуют очаги окостенения. Напротив, распространены процессы далеко зашедшей деструкции гиалиновых хрящей.

Заключение

В ранее проведенных исследованиях влияния формальдегида на половые клетки и гаметогенез, на морфофункциональное состояние гонад и фертильность организма [3], [7], [12] было показано его значение как фактора, подавляющего герминативную функцию организма. Становление всего комплекса патогномичных факторов структурной динамики, гормональной активности, регуляторных потенций органов репродуктивной системы определило неблаго-

приятный прогноз для сохранения возможности воспроизводства. Скрининговые и эпидемиологические данные подтверждают такие выводы [7]–[9], [14].

В настоящем эксперименте была продемонстрирована возможность наступления беременности в условиях формальдегидной интоксикации. При этом, стали очевидны такие структурные условия развития эмбриона и плода, которые ограничили уровень и изменили направление гисто-, органо- и системогенеза, что сказалось на жизнеспособности новорожденных крысят. Вероятно, были нарушены и закономерности гестации, а также изменены и параметры беременности в связи с невозможностью эффективных взаимоотношений организмов матери и плода.

Комплексный анализ влияния формальдегида на всю систему явлений репродуктивной активности организма позволит сформулировать предложения о критериях мониторинга содержания формальдегида в средовых объектах, а также обосновать усиление мер по ограничению накопления данного вещества в водных объектах и атмосфере.

6.09.2015

Работа поддержана грантом Правительства Оренбургской области (Постановление №465-п от 17.06.2015 г.)

Список литературы:

1. Аршавский И. А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития. – М.: Наука, 1982. – 270 с
2. Белецкая Э. Н., Онул Н. М. Комбинированное действие свинца и цинка на эмбриональное развитие лабораторных крыс // Гигиена и санитария. – 2014. – №6. – С. 55-59.
3. Боков Д. А., Гоцкина Н. Ю., Вдовенко Д. В. Деструктивно-дегенеративные изменения в семенниках лабораторных крыс в условиях хронической подострой формальдегидной интоксикации // Вестник Мордовского университета. – 2009. – №1. – С. 107-108.
4. Боков Д. А., Дёмина Л. Л., Гоцкина Н. Ю. Динамика атрезии и жёлтых тел беременности в фолликулогенезе половых желёз самок лесной мыши в определении адаптивных потенций репродуктивной активности организмов // Морфологические ведомости. – 2009. – №3. – С. 276-277.
5. Боков Д. А., Шевлюк Н. Н. Характеристика сперматогенеза у мышей СВА×С57В16при комбинированном действии хрома и бензола // Проблемы репродукции. – 2014. – №2. – С. 7-11.
6. Боков Д. А., Шевлюк Н. Н., Абдильданова А. М. Формирование изменчивости цитометрических параметров в различных кластерах интерстициальных эндокриноцитов семенников мышей СВА×С57В16 при хром-бензольной интоксикации в эксперименте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – №1. – С. 53-56.
7. Дорогова В. Б., Тараненко Н. А., Рычагова О. А. Формальдегид в окружающей среде и его влияние на организм (обзор) // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2010. – №1. – С. 32-35.
8. Зайналова С. А., Синчихин С. П., Степанян Л. В. Осложнения гестационного периода у женщин, проживающих в экологически неблагоприятных районах // Известия Самарского научного центра РАН. – 2014. – №5(2). – С. 699-701.
9. Зайцева Н. В., Долгих О. В., Дианова Д. Г. Влияние контаминации формальдегидом на показатели иммунной системы у детей // Известия Самарского научного центра РАН. – 2014. – №5(2). – С. 702-704.
10. Комплексный отчёт о состоянии окружающей среды в Оренбургской области за 2013 год.
11. Котб М. М. Особенности повреждающего действия структурного аналога антималярийного средства хлорида (препарата ИЭМ-687) на разных стадиях эмбриогенеза белых крыс // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1972. – №8. – С. 88-96.
12. Николаева Е. А., Боков Д. А., Шурыгина Е. И. Низкодозированная формальдегидная интоксикация в индукции неоплазий яичников беременных самок лабораторных крыс // Вестник РГМУ. – 2010. – №2. – С. 279-280.
13. Патент на изобретение №2401463. Способ моделирования экспериментального рака желудка. Авторы: Сеньчукова М. А., Стадников А. А., Козлов А. В., Боков Д. А.
14. Тараненко Н. А., Ефимова Н. В. Биомониторинг формальдегида в пробах мочи детского населения Иркутской области // Гигиена и санитария. – 2007. – №4. – С. 73-75.

Сведения об авторах:

Боков Дмитрий Александрович, научный сотрудник лаборатории
Морфогенез и регенерация клеток и тканей Оренбургского государственного медицинского университета
Шифр специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология, раздел 03.03.00 – физиология
тел.: 8(3532) 77-22-75, e-mail: Cells-tissue.bokov2012@yandex.ru

Неверова Полина Сергеевна, студентка III курса лечебного факультета
Оренбургского государственного медицинского университета

Обидченко Марина Петровна, студентка IV курса лечебного факультета
Оренбургского государственного медицинского университета

Сеньчукова Марина Алексеевна, доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии
Оренбургского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук

Шевлюк Николай Николаевич, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии
Оренбургского государственного медицинского университета, доктор биологических наук