한국전자현미경학회지 제 27 권 제 3 호 1997
Korean J. Electron Microscopy 27(3), 225~234(1997)

Vincristine이 흰쥐 경골의 골단연골판에 미치는 영향

정우민[1] · 김종관[2] · 김원규 · 정호삼
([1]부산고려병원 정형외과, [2]마산삼성병원 정형외과, 한양대학교 의과대학 해부학교실)

Effects of Vincristine on the Epiphyseal Plate of the Rat Tibia

Woo-Min Chung[1], Jong-Kwan Kim[2]
Won-Kyu Kim and Ho-Sam Chung
[1]Dept. of Orthopedic Surgery, Pusan-Koryo Hospital
[2]Dept. of Orthopedic Surgery, Masan-Samsung Hospital
Dept. Anatomy, College of Medicine, Hanyang University
(Received July 3, 1997)

ABSTRACT

Vincristine, a kind of anticancerous drugs, interferes with development of microtubles and synthesis of nucleic acid and proteins in cells, and destructs cytoplasmic membrane so that mitosis of cancer cells is inhibited. Unfortunately these anticancerous effects by vioneristime are not limited to specific cancer cells, so several side effects are produced.

This study was performed to explore the effects of vincristine on the fine structure of cytoplasmic organelles and cartilagenous matrix in proximal epiphyseal plate of the tibia in rat.

The results were as follows:

1. Cisternae of rough endoplasmic reticulum (RER) were fragmented and sacculated, and membrane-bound ribosomes of RER were detached at 3 and 6 hours after vincristine treatment. Severely dilated, fagmented and sacculated cisternae of RER were found at 12 hours after vincristine treatment, and at 24 hours after vincristine treatment a few cisternae were framented and sacculated. At 72 hours after vincristine treatment cisternae of RER were parallely well arraged.
2. Golgi complex was atrophied at 3,6, and 12 hours after vincristine treatment, while at 72 hours after vincristine treatment the cisternae of Golgi complex were made of 5-6 layers.
3. Mitochondria with disorganized mitochondrial cristae and outer membrane-losed mitochondria were found at 3 hours after vincristine treatment. At 6 and 12 hours after vincristine treatment mitochondria had possessed disorganized cristae, and a few mitochondria with disorganized cristae were observed at 24 hours after vincristine treatment. While at 72 hours after vincristine treatment mitochondria

were shown distinct cristae and double membranes.

4. Phagosome were begun to observe at 3 hours after vincristine treatment, and at 24 hours after vincristine treatment many phagosomes were found, while at 72 hours after vincristine treatment a few phagosomes were observed.
5. In the cartilagenous matrix large-sized matrix granules were decreased and collagen fibrils were dispersed at 3, 6, and 12 hours after vincristine treatment, while at 72 hours after vincristine treatment many large-sized matrix granules and numerous matrix granules intervening between collagen fibrils were observed.

Consequently it is suggested that although vincristine may induce the degenerative changes of the chondrocyte, resulting in changes of components of the cartilagenous matrix, these toxic effects may be regressed with time.

Key words : Vincristine, Epiphygeal plate, Tibia, Chondrocyte

서 론

Vincristine은 백혈병 및 임파종과 같은 혈액성종양에 효과적으로 이용되는 항암제로서 암세포의 분열을 억제하고 세포형질내 미소관에 작용하여 세포기능의 손상을 일으켜 세포독성을 유발하는 것으로 알려져 있다.

Noble 등(1958)은 Vinca rosea에서 추출한 alkaloid가 흰쥐에서 과립성 백혈구 감소증과 골수기능의 억제를 유발한다는 사실을 보고하였고, Cardinali 및 Enein (1963)과 George 등(1965)은 세포배양시 vincristine을 투여하면 vincristine이 중심체의 이동을 억제하고 동시에 방추사를 파괴하여 세포치사를 일으킨다고 하였다. 이상과 같은 vincristine의 작용에 대하여 Himes 등(1976)은 vincristine이 세포내에서 tubulin의 중합을 억제하고 microtubule에 작용하여 그 구조를 변형시키기 때문이라고 보고하였다.

Vincristine은 백혈병 및 임파종 등의 혈액종양, 유방암, 자궁경부암, 악성신경교세포종 및 수모세포종에 단독 혹은 다른 항암제와 병용되고 있으나 비정상적인 세포에만 특이적으로 작용하지 않으므로 간기능저하, 백혈구감소증 및 혈소판감소증 등과 같은 골수기능장애 및 신경변성 등 여러가지 부작용을 일으키는 것으로 알려져 있다.

이상 여러 학자들의 보고를 종합한 바 저자는 vincristine을 흰쥐에 투여하면 활발한 세포분열을 통하여 골의 성장에 관여하는 골단연골판내 연골세포가 손상을 받고 이에 따라 연골세포에서 분비되는 연골기질에도 변화가 일어나리라고 사료되어 본 실험을 시도하였다.

재료 및 방법

본 실험에 사용한 실험동물은 실험동물용사료로 사육한 체중 100 gm내외의 성장이 활발한 Sprague-Dawley계 웅성흰쥐를 사용하였다. 실험동물은 정상대조군과 실험군으로 분류하여 실험군에는 체중 kg당 0.5 mg의 vincristine을 3일간 복강내 투여하였고, 대조군에는 동량의 생리적식염수를 투여하였으며, 각 군은 최종투여후 3시간, 6시간, 12시간, 24시간 및 72시간 후에 경동맥사혈로 희생시킨 후 경골의 근위부를 적출하였다. 적출한 조직은 골단연골판의 미세구조의 변화를 관찰하기 위하여 근위골단연골판을 절제한 후 1mm^3 크기로 세절하고 Millonig's phosphate 완충용액(pH 7.2)으로 완충된 2% glutaraldehyde-2.5% paraformaldehyde 용액에 4°C에서 2~4시간 전고정하고 동일 완충용액으로 제작한 1% osmium tetroxide로 2시간 후고정한 후 ethanol-acetone 농도순서에 따라 탈수하고 Epon 812에 포매하여 ultramicrotome으로 두께 2~5 μm의 박절편을 제작하여 methylene blue로 임시 염색하여 적정부위를 확인한 후 다

시 60~80 nm 두께의 초박절편을 제작하여 uranyl acetate와 lead citrate로 이중 염색하고 Hitachi H-600형 투사전자현미경으로 관찰하였다.

실 험 결 과

1. 대조군 경골의 골단연골판내 증식대의 전자현미경적 소견

대조군 흰쥐 경골의 근위골단연골판내 증식대 연골세포에서는 세포질돌기가 연골소강내로 돌출되어 있었으며, 핵은 난원형을 띠고 있었고 핵질내에는 뚜렷한 핵소체가 관찰되었다. 세포질내에는 많은 조면내형질세망의 소조가 서로 평행하게 분포하고 있었으며 일부의 조면내형질세망의 소조는 확장되어 있었고, 핵에 인접하여 Golgi 복합체가 관찰되었으며, 사립체는 사립체릉이 잘 유지되고 있었고, 단일막으로 잘 보존되어 있는 교원섬유전구체는 세포질 전반에 걸쳐 분포되어 있었다. 또한 연골세포표면에 인접하여 많은 대형기질과립이 관찰되었고, 연골기질내에는 많은 교원미섬유와 교원미섬유사이의 무수한 기질과립이 관찰되었다(Figs. 1, 2).

2. Vincristine 투여 실험군 경골의 골단연골판내 증식대의 전자현미경 소견

1) Vincristine 투여후 3시간 경과군

Vincristine 투여후 3시간 경과군 흰쥐 경골의 근위골단연골판내 증식대 연골세포에서는 핵의 경계가 불규칙한 난원형을 보였으며, 핵주위소조가 단절되어 있었다. 세포질내에는 일부의 조면내형질세망은 소조가 평행하게 배열되어 있었으나 일부의 소조는 단절, 낭상화 및 막부착 ribosome이 탈락되어 서로 밀집되어 있었고, Golgi 복합체는 소조가 위축되어 있었고, 사립체는 사립체릉이 용해되어 있거나 혹은 외경계막이 소실되어 있었다. 또한 막이 파손되어 그 형태가 불규칙하거나 전자밀도가 균질하지 않고 중심부에 core가 형성된 교원섬유전구체가 관찰되었고, phagosome이 세포질내에 다수 출현하였다. 연골세포표면에 인접하여 있는 대형기질과립은 소수 관찰되었고, 연골기질내에는 교원미섬유가 다소 산재되어 있었으며, 기질과립도 관찰되었다(Figs. 3, 4).

2) Vincristine 투여후 6시간 경과군

Vincristine 투여후 6시간 경과군 흰쥐 경골의 근위골단연골판내 증식대 연골세포에서는 조면내형질세망의 소조가 불규칙하게 배열되어 있었고, 일부의 소조는 단절 혹은 낭상화되어 있었으며, 막부착 ribosome이 탈락된 소조도 관찰되었다. Golgi 복합체의 소조는 위축되어 있었고, 사립체는 사립체릉이 용해되어 있었으며, 교원섬유전구체는 막이 파손되어 있거나 전자밀도가 증가되어 있었고, 또한 세포질내에는 지방소적, 용해소체, 자가용해소체 및 phagosome이 관찰되었다. 연골기질에서는 대형기질과립은 관찰되지 않았고, 교원미섬유 및 기질과립이 연골소강을 둘러싸고 있었다(Figs. 5, 6).

3) Vincristine 투여후 12시간 경과군

Vincristine 투여후 12시간 경과군 흰쥐 경골의 근위골단연골판내 증식대 연골세포에서는 핵이 불규칙하였으며, 세포질내에는 조면내형질세망의 소조가 심하게 단절, 확장 및 낭상화되어 있었고, Golgi 복합체의 소조는 위축되어 있었다. 사립체는 사립체릉이 용해되어 있었으며, 전자밀도가 균일하지 않은 교원섬유전구체가 관찰되었으며, 용해소체도 관찰되었다. 연골세포표면에는 극소수의 대형기질과립만이 있었고, 연골기질에는 다소 산재된 양상을 보이는 교원미섬유과 기질과립이 연골소강을 피복하고 있었다(Figs. 7, 8).

4) Vincristine 투여후 24시간 경과군

Vincristine 투여후 24시간 경과군 흰쥐 경골의 근위골단연골판내 증식대 연골세포에서는 난원형의 핵이 관찰되었고, 세포질내에는 일부의 소조만이 단절 및 낭상화 된 조면내형질세망이 관찰되었으며, Golgi 복합체는 핵에 인접하여 있었고, 일부의 사립체는 사립체릉이 용해되어 있었다. 교원섬유전구체는 막이 파손되어 있었거나 전자밀도가 균일하지 않고 위축되어 막과 분리되어 있었고, 많은 phagosome이 관찰되었다. 연골기질에는 많은 대형기질과립이 연골세포 주위에 분포되어 있었고, 무수한 교원미섬유와 기질과립이 연골소강을 피복하고 있었다(Figs. 9, 10).

5) Vincristine 투여후 72시간 경과군

Vincristine 투여후 72시간 경과군 흰쥐 경골의 근

위골단연골판내 증식대 연골세포의 핵은 난원형을 띠고 있었고, 세포질에는 조면내형질세망의 소조가 서로 평행하게 배열되어 있었으며, 이중막으로 보존된 사립체와 Golgi 복합체에 인접하여 6~7개의 교원섬유전구체가 관찰되었다. 연골기질에는 연골세포에 인접하여 다수의 대형기질과립이 분포되어 있었고, 많은 교원미섬유와 기질과립이 연골소강을 둘러싸고 있었다 (Figs. 11, 12).

고 찰

Vincristine은 식물성 alkaloid 제제의 항암제로서 여러가지 암종 특히 백혈병 등의 혈액종양에 효과적으로 사용되고 있는 약제이다.

Vincristine은 세포내 미소관의 형성을 저해하고 미소관의 구조를 변형시켜 세포분열을 억제하는 것으로 알려져 있다. Cardinali 및 Enein (1963)은 vincristine이 세포의 유사분열시 방추사의 형성을 억제하여 세포분열 중기를 중단시키므로 종양세포의 세포주기가 지연된다고 하였으며, Madoc-Jones 및 Mauro (1968), Wibe 등(1978, 1980), Mujagic 등(1983)은 세포의 배양액에 vincristine을 투여한 결과 세포분열 중기뿐만 아니라 증식중인 세포의 휴지기에도 역시 영향을 미친다고 보고하였다. Howard 등(1980)은 vincristine의 작용에 의하여 tubulin이 미소관 말단으로 결합되지 못하여 세포의 성장 및 증식이 억제된다고 보고하였고, Creasy 및 Markiw (1964)와 Creasy (1975)는 vincristine에 의해 세포내 핵산 및 단백질 합성도 억제된다고 하였다.

Vincristine은 임파종, 백혈병, Hodgkin씨 병, 유방암, 방광암, 자궁경부암, 악성신경교종, 수모세포종 및 원발성 전이암 등에 단독 혹은 병용요법으로 항암효과를 나타내지만 비정상적인 세포에만 특이적으로 작용하지 않고 정상세포에도 독성으로 작용하여 여러가지 부작용을 유발하므로 vincristine을 투여받은 암환자에서 대칭성 감각 및 운동신경변성, 착란, 우울증 및 환각증세와 같은 중추신경장애와 항이뇨 hormone (ADH)의 분비이상으로 인한 저 sodium 혈증이 나타나고, 시신경장애 및 안면근 마비증상과, 혈청내 transaminase, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase 및 gamma-glutamyltranspeptidase 치 증가를 동반하는 간손상이 유발되며, 일시적인 피질맹 (cortical blindness)과 원위부에서 근위부로 이행되는 신경세포의 축삭돌기 변성으로 인하여 사지의 부전마비, 건반사감소, 수지 및 족지의 감각이상이 생기고, 심한 경우 비골신경의 마비로 인한 외반마족이 일어난 경우를 보고하였다(Holland *et al.*, 1973; Sanderson *et al.*, 1976; El Saghir *et al.*, 1984; Byrd *et al.*, 1981; Ryan and Emami 1983).

한편 골단연골판은 연골세포와 연골기질로 구성되어 있으며, 연골기질은 교원질과 점액다당류로 구성되어 있으며, 이러한 기질은 연골세포에서 분비되는 것으로 믿어진다. Copenhaver 등(1978)은 연골세포의 미세구조를 전자현미경으로 관찰한 결과 연골세포는 섬유모세포와 거의 같은 구조를 갖고 있어 세포질내에 사립체, 조면내형질세망, Golgi 복합체 등이 잘 발달되어 있으며 세포내 함유물로 지방소적, 당원과립 등을 관찰할 수 있다고 하였다. Brighton 등(1973)은 흰쥐의 늑연골에서 각 대의 연골세포내 소기관을 point counting method로 각 세포내 소기관을 정량분석한 보고에서 사립체, 형질내세망, 용해소체 및 Golgi 복합체는 예비연골대에서 비대연골대로 이행될수록 증가되는 반면 지방소적, 공포 및 다소포체는 점차 줄어든다고 하였고, 골단연골판에서 비대연골세포가 가장 왕성한 신진대사를 보이는 세포라고 주장하였다. 이상과 같이 많은 학자들은 연골기질은 연골세포에서 분비되고 있다고 밝혔으며 연골기질의 주요성분의 합성은 연골세포의 조면내형질세망과 Golgi 복합체가 관여하고 있다는 것을 전자현미경적 연구로 밝혔다.

본 실험에서 vincristine을 투여받은 흰쥐 경골의 근위골단연골판내 증식대의 연골세포에서는 조면내형질세망의 소조의 단절, 확장 및 낭상화와, Golgi 복합체의 위축, 사립체릉이 용해된 사립체, phagosome의 형성 및 막이 파손되었거나 위축된 교원섬유전구체가 관찰되었고, 연골기질에서는 대형기질과립의 감소, 교원미섬유의 산재 등의 소견을 나타내었으나 이러한 변화는 vincristine 투여후 72시간 경과군에서는 대조군 경골의 근위골단연골판내 증식대의 소견과 대동소이한 양상을 보여 vincristine에 의한 연골세포의 변성은 시간이 경과함에 따라 회복되는 것으로 사료된다.

결 론

세포내 미소관의 중합을 억제하고 미소관의 합성을 방해하며, 핵산 및 단백질의 합성을 억제하여 세포의 증식을 저해하는 vincristine을 흰쥐에 투여하면 vincristine이 연골세포에 독성으로 작용하여 단백질 합성에 관여하는 중요한 세포내 소기관인 조면내형질세망 및 Golgi 복합체에 손상을 유발하고 이에 따라 이차적으로 연골세포에서 분비되는 연골기질에도 변화가 나타날 것으로 사료되어 본 실험을 시도하고 전자현미경으로 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 연골세포의 세포질내 조면내형질세망은 3시간 및 6시간 경과군에서는 일부의 소조가 단절 및 낭상화되어 있었으며, 막부착 ribosome이 탈락된 소조도 관찰되었으며, 12시간 경과군에서는 소조가 심하게 단절, 확장 및 낭상화되어 있었고, 24시간 경과군에서는 일부의 소조만이 단절 및 낭상화되어 있었으나, 72시간 경과군에서는 소조가 서로 평행하게 배열되어 있었다.
2. 연골세포의 세포질내 *Golgi* 복합체는 3시간, 6시간 및 12시간 경과군에서는 위축되어 있었나, 72시간 경과군에서는 5~6층의 잘 발달된 소조로 구성되어 있었다.
3. 연골세포의 세포질내 사립체는 3시간 경과군에서는 사립체릉이 용해되어 있거나 혹은 외막이 소실되어 있었으며, 6시간 및 12시간 경과군에서는 사립체릉이 용해되어 있었으며, 24시간 경과군에서는 일부의 사립체만이 사립체릉이 용해되어 있었고, 72시간 경과군에서는 사립체릉이 뚜렷하고 이중막으로 보존되어 있었다.
4. 연골세포의 세포질내 phagosome은 3시간, 6시간 및 12시간 경과군에서 관찰되기 시작하여 24시간 경과군에서는 무수히 많은 phagosome이 관찰되었으나 72시간 경과군에서는 소수의 phagosome만이 관찰되었다.
5. 연골기질내 대형기질과립과 교원미섬유는 3시간, 6시간 및 12시간 경과군에서는 각각 감소되고 산재되어 있었으나 72시간 경과군에서는 대조군의 연골기질과 대동소이한 소견을 보였다.

이상의 결과를 종합하면 vincristine은 연골세포에 독성으로 작용하여 연골세포에 변성을 야기하며 이에 따라 연골기질에도 변화가 나타나지만 이러한 손상은 시간이 경과함에 따라 회복되는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

Brighton CT, Yoichi S, Hung RH, 1973. Cytoplasmic structures of epiphyseal plate chondrocytes, J. Bone Joint Surg. 55, 771-784

Byrd RL, Rohrbaugh TM, Raney B Jr, Norris DG, 1981. Transient cortical blindness secondary to vincristine therapy in childhood malignancies, Cancer 47, 37-40

Cardinali GC, Enein MA, 1963. Studies on the antimitotic activity of leucocristine (vincristine), Blood 21, 102-110

Copenhaver WM, Kelly DE, Wood RL, 1978. Bailey's textbook of Histology, 17th Ed. Williams and Wilkins Co, Baltimore, pp.171-205

Creasy WA, 1975. Vinca alkaloids and colchicine. In antineoplastic and immunosuppresive agents II. pp.670-694

Creasy WA, Markiw ME, 1964. Biochemical effect of the vinca alakloids II. A comparison of the effects of colchicine, vinblastine and vincristine on the synthesis of ribonucleic acids in Ehrlich ascites carcinoma cells, Biochim. Biophys. Acta. 87, 601-609

El Saghir NS, Hawkins KA, 1984. Hepatotoxicity following Vincristine therapy, Cancer 54, 2006-2008

George P, Journey LJ, Goldstein MN, 1965. Effect of vincristine on the fine structure of HeLa cells during mitosis, J. Natl. Cancer Inst. 35, 355-375

Himes RH, Kersey RN, Heller-Bettinger I, Samson FE, 1976. Action of the Vinca alkaloids vincristine, vinblastine and desacetyl vinblastine amide on microtubules in vitro, Cancer Res. 36, 3798-3802

Holland JF, Scharlau C, Gailani S, Krnat MJ, Ison KB, Horton J, Schnider BI, Lynch JJ, Owens A, Carbon PP, Clasky J, Grob D, Miller

SP, Hall TC, 1973

Vincristine treatment of advanced cancer. A cooperative study of 392 cases, Cancer Res. 33, 1258-1264

Howard SMH, Theologides A, Sheppard JR, 1980. Comparative effects of vindesine, vinblastine, Vincristine on mitotic arrest and hormonal response of L1210 proliferation cells, Cancer Res. 40, 2695-2700

Madoc-Jones H, Mauro F, 1968. Interphase action of vinblastine and vincristine: differences in their action through the mitotic cycle of cultured mammalian cells, J. Cell Physiol. 72, 185-196

Mujagic H, Chen S-S, Geist R, Occhipinti SJ, Conger BM, Smith CA, Schutte WH, Schackney SE, 1983. Effects of vincristine on cell survival, cell cycle progression, and mitotic accumulation in asynchronously growing sarcoma 180 cells, Cancer Res. 43, 3591-3597

Noble RL, Beer CT, Cutts JH, 1958. Further biological activities of vincaleukoblastine alkaloid isolated from Vinca rosea(L), Biochem. Pharmacol. 1, 347-348

Ryan JR, Emami A, 1983. Vincristine neurotoxicity with residual equinovarus deformity in children with acute leukemia, Cancer 51, 423-425

Sanderson SG, Kuwabara T, Cogan DG, 1976. Optic neuropathy presumably caused by vincristine therapy. Am. J. Ophthamol. 81, 146-150

Wibe E, Oftebro R, Christensen T, Laland SG, Petterson EO, Lindamo T, 1978. Inhibitory effects of the new mitotic inhibitor 5-chloropyrimidine-2-one and of vincristine on human cells in vitro, Cancer Res. 38, 560-565

FIGURE LEGENDS

Fig. 1. An electron micrograph of the proliferative zone of the proximal epiphyseal plate of the control rat. In the chondrocyte, round nucleus (N), parallelly arranged cisternae of rough endoplasmic reticulum (RER), mitochondria (M) and procollagens (PC) are visible. In the matrix numerous large matrix granules (arrow) adjacent to the chondrocyte are shown. Uranyl acetate and lead citrate stain, ×12,000.

Fig. 2. An electron micrograph of the chondrocyte in the proximal epiphyseal plate of the control rat. Cisternae of rough endoplasmic reticulum (RER), Golgi complex (Go), mitochondria (M) and procollagens (PC) are observed. Uranyl acetate and lead citrate stain, ×18,000.

Fig. 3. An electron micrograph of the proliferative zone of the proximal epiphyseal plate of the vincristine treated rat at the 3 hours after the final administration. In the chondrocyte irregular shaped nucleus (N), roughendoplasmic reticulum (RER), atrophied Golgi complex (Go), distorted some procollagens (PC) and lysosome (Ly) are shown. In the cartilage matrix, some large matrix granules (arrow) are visible. Uranyl acetate and lead citrate stain, ×14,400.

Fig. 4. An electron micrograph of the chondrocyte in the proliferative zone of the vincristine treated rat at the 3 hours after the final administration. Fragmented and sacculated cisternae of rough endoplasmic reticulum (RER), mitochondria (M) with disorganized mitochondrial cristae, shrunken and electron-dense procollagens (PC), and phagosomes (Ph) are observed. Uranyl acetate and lead citrate stain, ×18,000.

Fig. 5. An electron micrograph of the proliferative zone of the proximal epiphyseal plate of the vincristine treated rat at the 6 hours after the final administration. In the chondrocyte irregularly arranged, fragmented and sacculated cisternae of rough endoplasmic reticulum(RER), atrophied Golgi complex (Go), mitochondria (Ml) with disorganized mitochondrial cristae and some membrane-ruptured procollagen (PC) are shown. In the matrix large matrix granules are not visible. Uranyl acetate and lead citrate stain, ×14,400.

Fig. 6. An electron micrograph of the chondrocyte of the vincristine treated rat at the 6 hours after the final administration. Fragmented cisternae of rough endoplasmic reticulum (RER), atrophied Golgi complex (Go), mitochondria (M) with disorganized mitochondrial cristae, autophagic vacuole (APV), lysosome(Ly) and phagosome (Ph) are observed. Uranyl acetate and lead citrate stain, ×14,400.

Fig. 7. An electron micrograph of the proliferative zone of the proximal epiphyseal plate of the vincristine treated rat at the 12 hours after the final administration. In the chondrocyte irregularly shaped nucleus (N), fragmented and sacculated cisternae of rough endoplasmic reticulum (RER), atrophied Golgi complex (Go), mitochondria (M) with disorganized mitochondrial cristae and electron dense procollagen (PC) are visible. In the matrix a few large matrix granuls (arrow) are shown. Uranyl acetate and lead citrate stain, ×21,400.

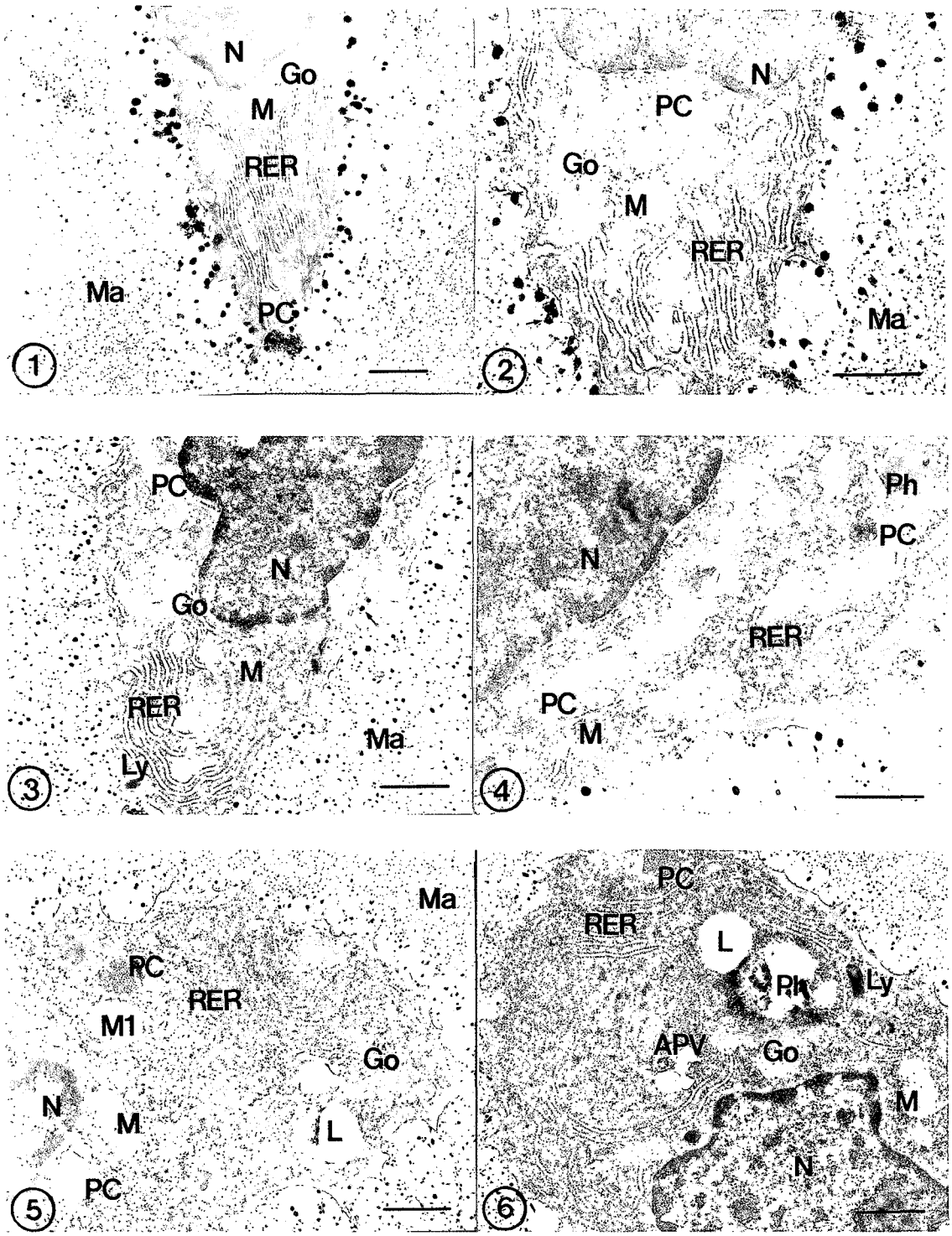
Fig. 8. An electron micrograph of the chondrocyte in the proliferative zone of the vincristine treated rat at the 12 hours after the final administration. Dilated, fragmented and sacculated cisternae of rough endoplasmic reticulum (RER), mitochondria (M) with disorganized mitochondrial cristae, shrunked procollagen (PC) and lysosomes (Ly) are observed. Uranyl acetate and lead citrate stain. ×24.000.

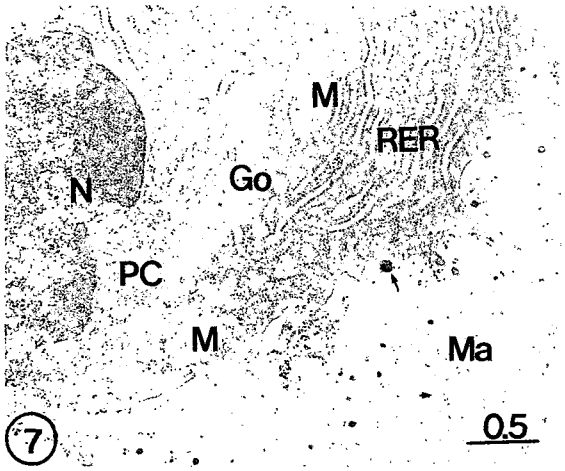
Fig. 9. An electron micrograph of the proliferative zone of the proximal epiphyseal plate of the vincristine treated rat at the 24 hours after the final administration. In the chondrocyte Fragmented cisternae of rough endoplasmic reticulum (RER), mitochondria (M) with disorganizedmitochondrial cristae, atrophied Golgi complex (Go) and membrane ruptured procollagen (PC) are visible. In the matrix numerous large matrix granules (arrow) are shown. Uranyl acetate and lead citrate stain, ×24,000.

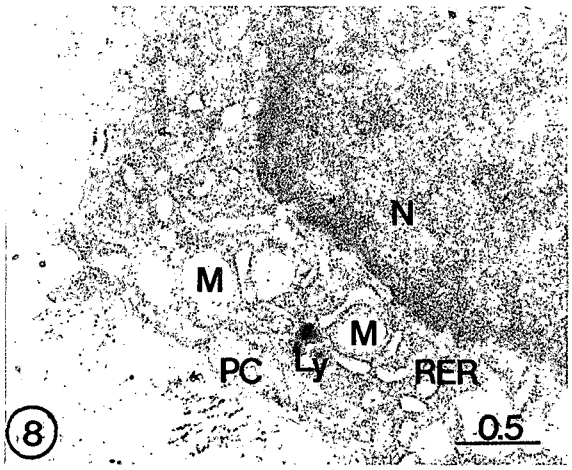
Fig. 10. An electron micrograph of the chondrocyte in the proliferative zone of the vincristine treated rat at the 24 hours after the final administration. Fragmented and sacculated cisternae of rough endoplasmic reticulum (RER), Golgi complex (Go), mitochondria (M) with disorganized mitochondrial cristae, shrunked procollagens (PC) and many phagosomes (Ph) are observed. Uranyl acetate and lead citrate stain, ×24,000.

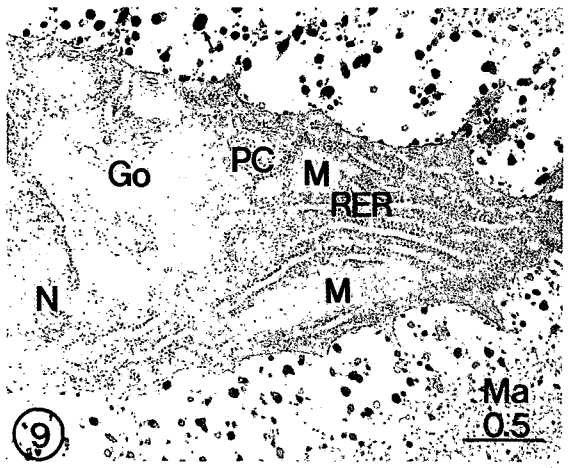
Fig. 11. An electron micrograph of the proliferative zone of the proximal epiphyseal plate of the vincristine treated rat at the 72 hours after the final administration. In the chondrocyte well-developed rough endoplasmic reticulum (RER), mitochondria (M) and lipid droplets (L) are shown. In the matrix many large matrix granules (arrow) are visible. Uranyl acetate and lead citrate stain, ×18,000.

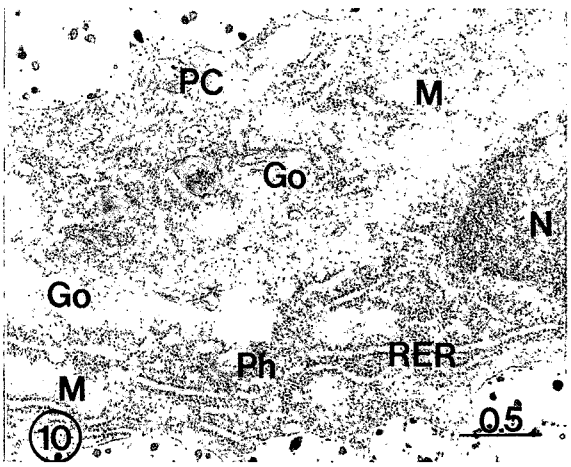
Fig. 12. An electron micrograph of the chondrocyte in the proliferative zone of the vincristine treated rat at the 72 hours after the final administration. Parallelly arranged rough endoplasmic reticulum (RER), Golgi complex (Go), mitochondria (M), many procollagens (PC), phagosome (Ph) and lipid droplets (L) are shown. Uranyl acetate and lead citrate stain, ×21,400.

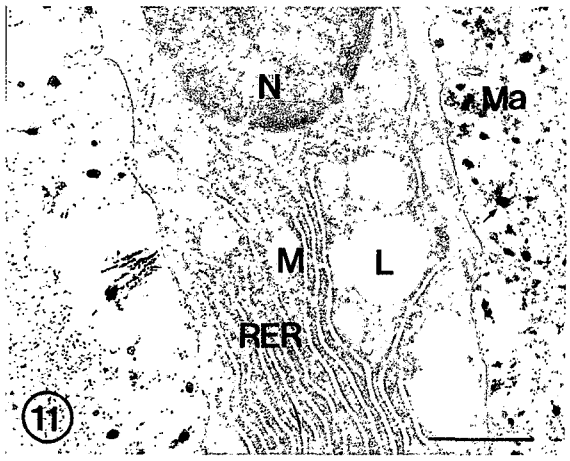

N
Go
M
RER
Ma
PC
1
N
PC
Go
M
RER
Ma
2
PC
N
Go
M
RER
Ly
Ma
3
Ph
PC
N
RER
PC
M
4
Ma
PC
RER
M1
Go
N
M
L
PC
5
PC
RER
L
Ph
Ly
APV
Go
M
N
6

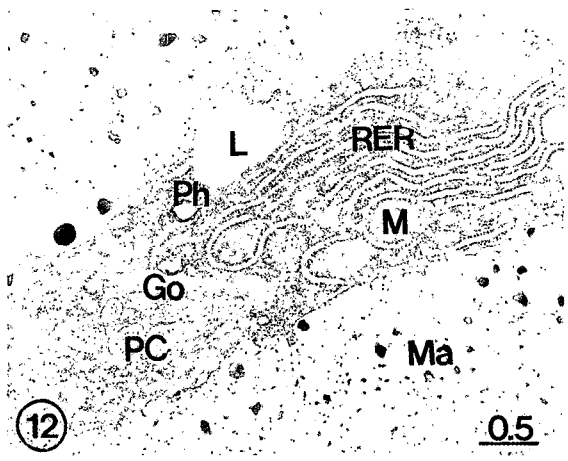

M
RER
N
Go
PC
M
Ma
0.5
7


N
M
M
PC
Ly
RER
0.5
8


Go
PC
M
RER
N
M
Ma
0.5
9


PC
M
Go
N
Go
Ph
RER
M
0.5
10


N
Ma
M
L
RER
11


L
RER
Ph
M
Go
PC
Ma
0.5
12