

С. Д. МАЛИОВАНОВА

ГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ХОЛИНЭСТЕРАЗНОЙ АКТИВНОСТИ НЕРВНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В ПРЕДСЕРДИЯХ У КРОЛИКОВ ПРИ ДИФТЕРИЙНОМ МИОКАРДИТЕ И ПРИМЕНЕНИИ НЕКОТОРЫХ БИОПРЕПАРАТОВ

При разработке проблемы стимуляции восстановительных процессов в мышце сердца [1, 9, 10] необходимо учитывать влияние состояния нервного аппарата на регенерацию органа [11, 16]. В связи с этим нами проведены исследования интра- и экстрамуральных нервных элементов сердца при повреждении миокарда и воздействии на поврежденную мышцу сердца стимуляторов регенерации миокарда [9].

Известно, что под влиянием дифтерийного токсина имеют место реактивно-компенсаторные изменения в симпатических узлах, через которые осуществляется симпатическая иннервация сердца [7]. Для функциональной характеристики парасимпатической системы сердца мы изучали активность холинэстеразы—фермента, влияющего на холинергический, а возможно и адренергический [12], обмен в органе. Нами было показано [8], что дифтерийный токсин вызывает уменьшение холинэстеразной активности мышцы левого желудочка сердца и находящихся в нем, главным образом постганглионарных, нервных волокон.

В данном исследовании была поставлена задача изучить холинэстеразную активность нервных волокон и самих ганглиозных клеток, расположенных в предсердиях, при дифтерийном миокардите и в случае стимуляции восстановительных процессов в поврежденной мышце сердца и сравнить полученные результаты с данными об изменении активности холинэстеразы мышечных и нервных волокон в желудочке [8].

Работа выполнена на 55 кроликах (породы шиншилла) весом около 3 кг. Дифтерийный миокардит вызывался однократным внутривенным введением кроликам дифтерийного токсина в дозе 0,3 мл на кг веса в разведении 10^{-3} стерильным 0,85% физиологическим раствором. В качестве стимуляторов регенерации миокарда применяли комплекс веществ, состоящий из гомологичного гидролизата миокарда, витамина В₁₂ и РНК, выделенной из печени кроликов. Комплекс биопрепаратов вводили на 10-й день после инъекции токсина.

Активность холинэстеразы определяли гистохимическим методом Келле в модификации Гомори с применением в качестве субстрата сернистого аналога ацетилхолина—ацетилтиохолиниодида, позволяющего выявлять суммарную холинэстеразу [14]. Для исследования брали заданную стенку левого предсердия между легочными венами и заднюю

стенку правого предсердия между верхней и нижней полыми венами. Срезы толщиной в 30—40 μ делали параллельно эпи- и эндокарду.

Холинергический нервный аппарат сердца у интактных животных окрашивался в темно-коричневый цвет вследствие выпадения осадка сульфида меди, образующегося в местах локализации активной холинэстеразы в результате гидролиза ацетилтиохолиниодида. У интактных (контрольных) кроликов нервный аппарат предсердий, содержащий активную холинэстеразу, представлен значительно полнее, чем холинергически активный нервный аппарат левого желудочка. На протяжении пучка нервных волокон от него отщепляются отдельные волокна, которые переходят из одного пучка в другой или вновь возвращаются в тот же пучок, образуя сети и петли так, что вся исследуемая область пронизана сетью холинергически активных нервных волокон. Следует отметить, что отдельные нервные волокна и их пучки, расположенные в эндокарде предсердий, имеют извитой вид. В мышечном слое нервные волокна более прямолинейны и напоминают таковые желудочка (рис. 1а). Такая извитость нервных стволов, лежащих в соединительной ткани предсердий, может быть связана с их способностью к повышенной растяжимости при кровенаполнении предсердий. Активная холинэстераза располагается по всему нервному волокну вплоть до его пре-терминальных и терминальных разветвлений. В последних она имеет вид мельчайших зерен, вытянутых по длине волокна. Свободны от активной холинэстеразы только ядра шванновских клеток, сопровождающие все разветвления волокон. По направлению к терминали волокна количество шванновских ядер уменьшается.

В задних стенках предсердий находятся интрамуральные нервные ганглии, состоящие из разного количества нервных клеток. Нейроны некоторых интракардиальных узлов образуют большие скопления, в которых клетки плотно примыкают друг к другу, в других случаях нервные клетки располагаются редко вдоль нервного ствола, встречаются одиночные нейроны. Большинство нервных клеток имеет грушевидную форму с бесцветным ядром. Один или реже два толстые отростка, отходящие от тела нейрона, уходят в близлежащие нервные стволы. По характеру распределения активной холинэстеразы такие интракардиальные нейроны делятся на два вида (рис. 2а). В одних из них тиохолинат меди выпадает только по периферии перикариона. Другие нейроны, имея то же строение, дают значительно более резкую реакцию на этот фермент. Диффузный осадок тиохолината меди гомогенно заполняет все тело нервной клетки и ее отростки. Возможно, эти отличия характеризуют различное функциональное состояние клеток одного и того же морфологического вида. Среди одиночных нейронов встречаются клетки совершенно иного вида. В них при реакции на активную холинэстеразу выявляются многочисленные отростки, отходящие непосредственно от тела клетки. Такие мультиполярные нейроны крупнее, чем грушевидные, их отростки прослеживаются на большой территории.

Введение кроликам дифтерийного токсина приводит к понижению холинэстеразной активности нервных волокон, расположенных в предсердиях. В то время как у контрольных животных нервные волокна имеют диффузное распределение фермента или он располагается в виде четких глыбок, лежащих по ходу волокна, у подопытных кроликов появляются слабо окрашенные нервные волокна с еле различимым пылевидным осадком сернистой меди, образующим по ходу волокна неравномер-

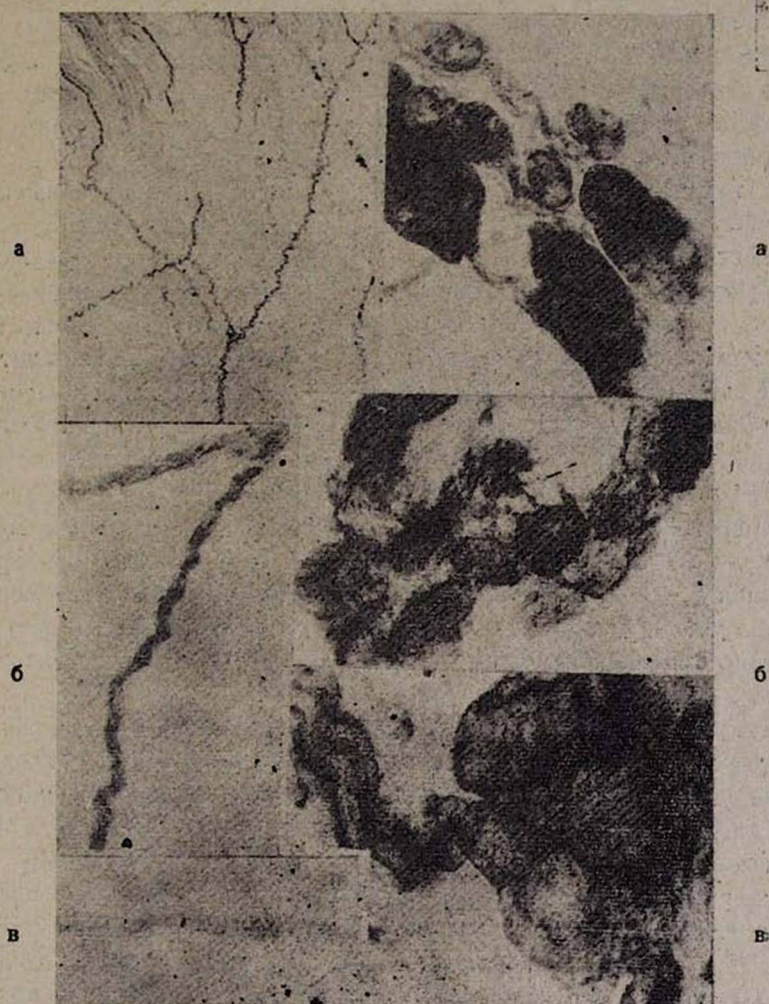


Рис. 1—2.

ные более плотные скопления (рис. 16). Активность цитоплазмы шванновских клеток снижается настолько, что шванновские элементы перестают выявляться. Такое понижение холинэстеразной активности нервных волокон наблюдается, начиная со второго—третьего дня после введения токсина. На 5—7-й дни в большинстве нервных волокон активная

холинэстераза почти не выявляется (рис. 1в). Важно отметить, что на 2—3-й день, когда наблюдаются лишь первые признаки понижения холинэстеразной активности нервных волокон, изменений в ганглиозных элементах интрамуральных узлов этим методом обнаружить не удается. Изменение холинэстеразной активности в теле нервных клеток наступает к 5—7-му дню. Причем ее исчезновение начинается с центральной части тела нейрона—с околядерной области, где локализуется резервная ацетилхолинэстераза [3] (рис. 2б). Свободная от активной холинэстеразы околядерная область постепенно расширяется и у большинства нейронов активный фермент сохраняется лишь в виде узкой каймы, расположенной по оболочке клетки (рис. 2в). Иногда имеется скопление фермента у места отхождения отростка. У таких светлых нейронов часто удается заметить темные глыбки, лежащие на поверхности тела нервной клетки. Но даже в период наиболее выраженного снижения активности холинэстеразы часть нейронов сохраняет высокую активность этого фермента. Через 10 дней холинэстеразная активность нервных волокон и ганглиозных клеток остается сниженной (рис. 2в), но уже на 15-й день наблюдений холинэстеразная активность нейронов восстанавливается, а в большинстве нервных волокон появляются глыбчатые скопления осадка сульфида меди. К 28-му дню происходит полное спонтанное восстановление холинэстеразной активности интракардиального нервного аппарата предсердий, которая уже заметно не меняется до 126-го дня—последнего срока наблюдений.

Повышение холинэстеразной активности в отдельных мышечных волокнах миокарда желудочка нами наблюдалось к 70-му дню после введения токсина [8]. В мышечных волокнах предсердия повышение холинэстеразной активности нами выявлено не было. Поэтому о возможной гипертрофии мы можем говорить лишь относительно отдельных мышечных волокон желудочка [8].

Таким образом, при дифтерийной интоксикации, как и при некоторых других патологических изменениях сердца [2, 5] происходит понижение холинэстеразной активности в интрамуральном нервном аппарате предсердий и желудочка. Выявляется это снижение раньше в нервных волокнах желудочка, где расположены главным образом постганглионарные волокна, а затем уже в телах нейронов предсердий. Такая последовательность может говорить о направлении распространения повреждения интракардиальных нервных элементов от аксона к телу клетки. Но учитывая, что холинэстераза, выявляемая на протяжении всего волокна, синтезируется в теле нейрона [3], первоначальное понижение активности в постганглионарных волокнах свидетельствует 1) о нарушении накопления этого фермента в теле клетки или 2) о блокировании его поступления в аксон. Однако последующее снижение активности холинэстеразы в телах нейронов означает нарушение накопления фермента. Дефицит резервной холинэстеразы, со 2-го по 15-й день после введения токсина, может обуславливаться нарушением ее синтеза.

Применение комплекса стимуляторов регенерации миокарда не сказывается на направлении и скорости изменения и дальнейшем спонтанном восстановлении холинэстеразной активности нейронов сердца.

Таким образом, при развитии дифтерийного миокардита происходят изменения ферментативной активности в ацетилхолиновом метаболизме, приводящие к нарушению функциональной иннервации мышцы сердца. Возможно, в этом заключается один из путей повреждающего воздействия токسينа на миокард, приводящего к миокардиту. Отсутствие влияния комплекса стимуляторов регенерации миокарда на процесс изменения холинэстеразной активности нейронов сердца может быть связано с тем, что вышеуказанные стимуляторы регенерации не обладают специфичностью действия на холинергическую систему [4].

Ин-т биологии
развития АН СССР

Поступило 23.VIII 1970 г.

Ս. Դ. ՄԱԼՅՈՎԱՆՈՎԱ

ՆԵՐՎԱՅԻՆ ՏԱՐԲԵՐԻ ԽՈՒԼԵՒՍԹԵՐԱԶԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՀԻՍՏՈՔԻՄԻԱԿԱՆ
ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆԸ ԺԱՊԱՐԱՆԵՐԻ ՄՈՏ ԴԻՖԹԵՐԻԱՅԻՆ ՄԻՈԿԱՐԴԻՏՆԵՐԻ
ԵՎ ՄԻ ՔԱՆԻ ԲԻՈԳԵՆԵՐԱՐԱՏՆԵՐԻ ԿԻՐԱԾՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա. մ. փ. ո. փ. ո. ի. մ.

0,3 մգ/կգ դիֆթերիային տոքսինի ներերակային միանվագ ներարկումը ճագարների մոտ առաջացնում է դիֆթերիային միոկարդիտ, որն ուղեկցվում է ներարտային ներվային ապարատի խոլինէսթերազային ակտիվության իջեցումով:

S. D. MALYOVANOVA

HISTOCHEMICAL INVESTIGATION OF THE CHOLINESTERASE ACTIVITY OF NERVOUS ELEMENTS IN THE ATRIA IN RABBITS WITH DIPHTHERIAL MYOCARDITIS AND THE USE OF SOME BIOPREPARATIONS

S u m m a r y

An unrepeatable intravenous injection of 0,3 mg/kg of diphtherial toxin caused diphtherial myocarditis in rabbits, accompanied by a reduction of cholinesterase activity in the intracardiac nervous apparatus.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. С. В. Андреев, А. В. Докукин, Ю. С. Чечулин, И. Д. Кобкова, Экспериментальная терапия сердечно-сосудистых заболеваний, М., 1968.
2. В. В. Закусов, Фармак. и токсик., № 1, 13 (1957).
3. Д. Б. Келле, В сб.: Биохимия и функция нервной системы, стр. 185, Л., 1967.
4. С. П. Колчин ДАН СССР, 173, 1.221 (1967).
5. Е. М. Крохина,

- Ф. З. Меерсон, Арх. пат., 25, 8, 34 (1963). 6. Е. М. Крохина, Е. К. Плечкова, В сб.: Физиология и патология сердца, стр. 263, М., 1963. 7. С. Д. Маливанова, В сб.: Реактивные и регенераторные процессы в нервной системе, стр. 38, Тбилиси, 1968. 8. С. Д. Маливанова, ДАН СССР, 178, 1, 213 (1968). 9. Л. В. Полежаев, Л. В. Ахабадзе, Н. А. Музлаева, М. П. Явич, Стимуляция регенерации мышцы сердца, М., 1965. 10. Д. С. Саркисов, Кардиология, 8, 8, 142 (1968). 11. А. Н. Студитский, Экспериментальная хирургия мышц, М., 1959. 12. Burn J. H., Rand M. G. Nature, 184, 163 (1959). 13. Dumont, L., Drouin M. C. R. 238, 2, 274 (1954). 14. Gomori G. Microscopic Histochemistry, Chicago, 1952. 15. Mohr E., Gerebtzoff M. A. Acta anat. (Basel), 22, 143, (1954). 16. Singer M. In: Regeneration in vertebrates, Univ Chicago Press, 59, 1959.