

Л. В. ПОЛЕЖАЕВ

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РЕГЕНЕРАЦИИ МИОКАРДА

Данные патологической анатомии и опытов на животных, полученные за последние 80—120 лет, казалось, неопровержимо доказывают, что миокард у взрослых людей и млекопитающих не регенерирует и после различного рода повреждений (инфаркты, миокардиты, ранения, ожоги, контузии и др.) в очагах повреждения возникают соединительнотканые рубцы. При этом мышца сердца, окружающая очаг повреждения, компенсаторно гипертрофируется. Однако за последние 20 лет было показано, что в некоторых случаях миокард может регенерировать. Наряду с опубликованными данными\* о регенерации мышечных волокон сердца при дифтерийном миокардите у детей появились данные о способности к регенерации мышцы сердца новорожденных котят и крысят, взрослых лягушек и ящериц [1, 15]. Показано также, что при определенных условиях опыта регенерацию мышцы сердца можно вызвать у взрослых млекопитающих. Мы в своих опытах регенерацию наблюдали в диатермокоагуляционном очаге повреждения миокарда у крыс и кроликов, причем ее удавалось усилить при помощи ряда биопрепаратов—стимуляторов регенерации миокарда и при применении ингибиторов рубцевания. В последние годы (1965—1970) в нашей лаборатории была показана возможность стимулировать восстановительные процессы в мышце сердца при дифтерийном миокардите у кроликов. Н. Н. Кочетов получал регенерацию в множественных мелких очагах повреждения миокарда у собак и кроликов при сильном сдавливании мягких тканей конечностей. В. В. Запрягаевым было показано то же при ортостатическом коллапсе у кроликов [3]. Н. П. Синицын иссекал большие участки желудочков, вскрывая их полости, и накладывал на раны площадью сечения до 16 см<sup>2</sup> заплат из капрона, сукна и других материалов. Под заплатами со стороны эндокарда в 100% случаев регенерировали пласты мышц. Кроме того, регенерировали папиллярные мышцы, вырастающие в зону резекции.

Значительные успехи были достигнуты также в опытах с культурой ткани мышцы вне организма. Если раньше в течение нескольких десятилетий исследователям не удавалось получить развитие (вторичную дифференцировку) мышечных волокон сердца в висячей капле, то теперь, изменив методику, некоторые исследователи получили вторичную диффе-

\* Все цитированные работы, опубликованные до 1968 г., указаны в библиографии работ [9, 12].



ренцировку при эксплантации мышцы сердца эмбрионов курицы, мышцы человека. А. Е. Карапетян и М. Г. Алексанян [1, 5] продемонстрировали этот процесс в кинофильме с цейтраферной съемкой, показав, как из разрушенных мышечных волокон сердца возникают миобласты, затем цепочки их и, наконец, дифференцированные мышечные волокна. Л. М. Григорьев добился вторичной дифференцировки при эксплантации и распаде на отдельные клетки кусков склерозированного миокарда взрослого петуха. При этом в мышечных волокнах возникали митозы.

Однако при разработке проблемы остался ряд неразрешенных вопросов, возникли некоторые неясности и противоречия, в результате чего некоторые исследователи поставили под сомнение полученные результаты и даже стали отрицать их. Исходя из данных авторадииографии, что синтез ДНК и митотическая активность ядер мышечных волокон сердца у крыс резко снижается в течение первых 2—3 недель после рождения и держится на очень низком уровне у взрослых животных и что синтез ДНК слабо выражен в культиях мышц очага повреждения миокарда у взрослых животных, П. П. Румянцев [12] пришел к выводу, что регенерация мышцы сердца у последних невозможна и что исследователи за регенерирующие принимают старые, сохранившиеся в очаге волокна. Согласно его данным, у лягушек и крысят в ядрах мышечных волокон сердца наблюдается достаточно высокий уровень синтеза ДНК и митотической активности и при этом происходит регенерация мышечных волокон сердца, а у взрослых крыс этот уровень низкий и мышечные волокна не регенерируют. Он полагает, что подавленный в ядрах мышечных волокон сердца синтез ДНК дерепрессировать нельзя.

К мнению П. П. Румянцева присоединились некоторые другие исследователи. Журнал «Кардиология» в течение года проводил дискуссию по вопросам регенерации миокарда и понятия «внутриклеточной регенерации», выдвинутого Д. С. Саркисовым («Кардиология» № 8, 1968 и № 8, 1969). В этой дискуссии участвовали исследователи, никогда не занимавшиеся регенерацией миокарда (Д. С. Саркисов, Ф. З. Меерсон, Л. Д. Лиознер, Л. И. Корочкин, Л. Д. Крымокий, Я. Л. Рапопорт), но не были привлечены, кроме Н. Д. Скубы, вышеуказанные исследователи, работающие над регенерацией миокарда. Д. С. Саркисов сделал ряд заключений: в эволюции человека и млекопитающих миокард безвозвратно утратил способность к клеточной и тканевой регенерации в очаге повреждения; возникающая при этом компенсаторная гипертрофия и есть регенерация, поскольку в гипертрофирующихся мышечных волокнах наблюдается гиперплазия (и гипертрофия) органелл; это субклеточное обновление есть «внутриклеточная регенерация», которая, как и химическое обновление (обмен веществ) клетки, есть универсальная форма регенерации; изучая ее, исследователи изучают регенерацию на молекулярном уровне; бесперспективно пытаться получить регенерацию мышечных волокон сердца, надо изучать гипертрофию (равно регенерацию) миокарда, стимулировать ее «внутриклеточную регенерацию».



В этих положениях верное смешано с неверным и их надо хотя бы бегло рассмотреть. Положения Д. С. Саркисова стали быстро распространяться в медицине, главным образом, среди тех советских исследователей, которые ранее никогда не занимались регенерацией. Согласно этим концепциям, сложнейшая проблема регенерации миокарда, мозга и других неспособных к регенерации органов у млекопитающих и человека разрешается поразительно легко и быстро, поскольку объявлено, что все они обладают высокой способностью к регенерации. Надо лишь убедиться с помощью электронного микроскопа, что митохондрии и другие органеллы делятся,—значит, есть регенерация. Как и раньше [9], отметим, что регенерация, гипертрофия, гиперплазия, бесполое и половое размножение, эмбриогенез, рост, опухолообразование, спорообразование—все эти явления представляют собой качественно различные формы самовоспроизведения животного, подчиняются разным закономерностям и не могут быть отождествлены. Обмен веществ и обновление органелл свойственны всем этим явлениям, а не только регенерации и их нельзя свести к регенерации, это особого рода явления. Говорить о регенерации клетки или о внутриклеточной регенерации можно, но не в случаях гипертрофии, роста или других явлений самовоспроизведения животного, а в случае истинной регенерации, т. е. восстановления утраченных частей поврежденной клетки. Примеры: регенерация периферических нервов, т. е. отростков нервных клеток; восстановление миофибрилл после их распада и исчезновения в клетках развивающейся регенерационной бластемы конечности тритона или в мышечных волокнах сердца при дифтерийном миокардите у кроликов и стимуляции восстановительных процессов (наши исследования) и др. Увеличение же размера или числа существующих неповрежденных миофибрилл или митохондрий при гипертрофии мышечных волокон сердца не есть регенерация, хотя и имеет с ней нечто общее. Отрицание Д. С. Саркисовым и некоторыми другими исследователями факта регенерации мышечных волокон сердца у взрослых млекопитающих, установленного вышеуказанными авторами, является чисто голословным. Мнение о бесперспективности работы над регенерацией миокарда может принести только вред науке, задержав ход важнейших исследований. Подобное положение в учении о регенерации уже было. Когда мы начали проводить исследования по восстановлению утраченной регенерационной способности конечностей и костей свода черепа у млекопитающих, некоторые биологи объявили их бесперспективными и требовали прекратить работу по этим вопросам. Они задержали исследование, но, несмотря на это, теперь все же доказана возможность получения регенерации как конечностей у новорожденных крысят и опоссумов, так и костей свода черепа у собак и людей. Направленно изменить наследственно и эволюционно обусловленный ход регенерации органов и тканей у животных возможно. Надо изучать и регенерацию и гипертрофию, причем на любом уровне: органном, тканевом, клеточном, субклеточном и молекулярном. Однако и метаболизм и органеллы по-разному изменяются в этих процессах. Изучение



метаболизма и органелл клетки вовсе не означает того, что во всех случаях при этом речь идет о регенерации.

В настоящее время к проблеме регенерации миокарда есть два основных подхода: описательно-сравнительный и экспериментально-морфологический. Оба они требуют применения самых разнообразных методик современного исследования: гистологических, гистохимических, цитологических (электронная микроскопия, авторадиграфия, цитоспектрофотометрия), биохимических, физиологических, иммунологических (метод меченых антител) и др. Однако если первый подход допускает только возможность познакомиться с последовательностью, особенностями и характером течения процессов, то второй позволяет активно вмешаться в ход процесса и направленно изменить его. Поэтому первый, при самой высокой степени точности применяемых им самых современных методик, никогда не будет достаточным для того, чтобы вызвать регенерацию миокарда у взрослых млекопитающих. Для этой цели необходим второй подход. Это очень важно понять, так как в настоящее время отрицают возможность получения регенерации миокарда на основании данных описательно-сравнительного исследования.

В настоящее время существуют следующие основные представления о причинах утраты (отсутствия) регенерационной способности миокарда у взрослых млекопитающих: 1) утрачена способность к разрушению и дедифференцировке мышечных волокон сердца; 2) пролиферацию и дифференцировку мышечных волокон сердца подавляет быстрый рост рубцовой соединительной ткани; 3) ядра мышцы сердца утратили способность к синтезу ДНК и митотическому делению.

С позиции некоторых гистологов и цитологов регенерация мышечных волокон сердца совершается только путем пролиферации их ядер и последующего роста волокон. Поскольку синтез ДНК и митотическое деление в этих ядрах не происходит, они репрессированы у взрослых млекопитающих, их невозможно дерепрессировать и получить регенерацию мышечных волокон сердца. П.П. Румянцев, защищающий эту концепцию, установил, что в менее дифференцированных мышечных волокнах ушка сердца при повреждении левого желудочка происходит реактивная полиплоидизация до 40% мышечных ядер, возникают их митозы и образуются попарно расположенные диплоидные ядра без фигур митоза (наблюдаются амитозы). Однако это явление не регенерация, а реактивная гиперплазия. Если повредить само ушко сердца, то, несмотря на полиплоидизацию и пролиферацию мышечных ядер, регенерации мышечных волокон сердца в очаге повреждения не происходит. Этот факт показывает, что регенерация и гиперплазия не тождественные явления.

Мы полагаем, что регенерация миокарда не сводится к пролиферации мышечных ядер, а может происходить разными способами, приводящими хотя бы к частичному восстановлению утраченной части мышечных волокон. В опытах Н. Н. Кочетова и его сотрудников [3] регенерация совершалась при наличии дедифференцировки культей мышц,



митотического и амитотического деления их ядер и восстановления целостности вначале недифференцированных, затем дифференцированных мышечных волокон. В опытах Н. П. Синицына [13] за 30 дней до начала роста регенерирующих папиллярных мышц в точке роста происходит образование богатой ферментами жировой ткани, растворяющей плотный соединительнотканый рубец. К сожалению, более подробно этот способ регенерации еще не изучен. В наших опытах с диатермокоагуляцией миокарда у крыс миобласты и мышечные волокна возникали в центре очага повреждения, независимо от культей мышц. Под влиянием примененных стимуляторов регенерации миокарда объем новообразующихся мышц значительно увеличивался. Происхождение миобластов при этом до сих пор остается неясным. Они могут возникать миогенным либо немиогенным путем.

Еще Оппелем в 1901 г. было показано, что в очаге повреждения миокарда у кроликов образуются «миогенные грануляции», в которых среди клеток соединительной ткани возникает много свободных клеток, отделяющихся от культей мышц и мигрирующих в глубь очага. Эти клетки, однако, нельзя назвать миобластами, потому что они не образуют мышечные волокна. Данные Оппеля были подтверждены многими исследователями, а в последнее время с помощью электронного микроскопа [2, 18] в цитоплазме этих клеток были обнаружены миофиламенты и миофибриллы. Сходное явление также с помощью электронного микроскопа было установлено в культуре ткани «фибробластов» сердца куриного эмбриона [17]. Приведенные данные указывают на возможность того, что в очаге повреждения миокарда может возникнуть много миогенных элементов, которые, возможно, делятся, но не могут дифференцироваться в мышечные волокна в данных условиях. Возможно, что их развитию препятствует быстрый рост соединительной ткани. В таком случае задержка ее роста и разрыхление рубца могли бы способствовать регенерации мышечных волокон сердца. С другой стороны, в центр очага повреждения миокарда мигрируют какие-то другие клетки, немиогенные (полибласты?), которые под индуцирующим влиянием тканеспецифических продуктов распада или метаболитов миокарда путем метоплазии превращаются в миобласты и мышечные волокна. Такая возможность показана в эксперименте [10, 16]. В обоих случаях, т. е. с участием миогенных или немиогенных клеток, регенерация мышечных волокон происходила бы не путем пролиферации миобластов от культей мышц, а путем миграции и индукции. Регенерация путем индукции была установлена нами в опытах по регенерации костей свода черепа, ткани зуба и мышцы сердца [8]. В этом случае клетки, образующие регенерат, возникают не путем пролиферации от краев очага повреждения, а путем миграции и вначале могут не обладать способностью к синтезу ДНК, как это было показано в опытах с индукцией сетчатки из клеток пигментного эпителия у лягушек [7].

Сказанное выше позволяет объяснить новообразование мышечных волокон в центре диатермокоагуляционного очага повреждения миокар-



да, независимо от культей мышц. Недавно в специальном опыте мы установили, что в этом случае при применении  $H^3$ -тимидина новообразовавшиеся мышечные волокна метки не имеют. Возможно, что они возникли из клеток, мигрировавших в очаг без размножения. Для точного выяснения происхождения этих клеток их надо было бы как-то пометить, что является делом дальнейшего исследования. К сожалению, метод меченых антител в подобных случаях не дал успеха [11, 14].

В исследовании регенерации миокарда имеется много неясного, противоречивого, спорного, но, как мы полагаем, это не должно послужить основанием для выводов об ошибочности установления факта регенерации мышечных волокон сердца у взрослых млекопитающих или о якобы бесперспективности исследования в этом направлении. П. Л. Капица справедливо пишет: «Движение вперед нашего познания природы происходит тогда, когда между теорией и опытом возникают противоречия»\*. Физики долгое время имели дело с двумя, казалось бы, взаимоисключающими теориями света: волновой и квантовой. Однако они проявили надлежащую научную осторожность и не отвергли одну из теорий, признав другую. В дальнейшем оказалось, что обе теории справедливы, оказалось, что и фотон, и электрон, и даже атом обладают свойствами и частицы и волны. Также и биологам, работающим над регенерацией миокарда, следовало бы проявить осторожность и не отрицать голословно факт регенерации мышцы сердца на том основании, что при обычных условиях повреждения ее клетки обладают низкой способностью к синтезу ДНК. Эта низкая способность может быть дерепрессирована, или источником регенерации могут явиться какие-то другие, немиогенные элементы. Исследования по регенерации миокарда имеют большую перспективу как для теории, так и для практики. Проводить их было бы целесообразно широким фронтом, с позиций экспериментальной морфологии и описательно-сравнительного исследования, комплексно используя все современные методики и устанавливая возможно более тесный контакт с клиницистами-кардиологами и имея в виду возможный выход в практику.

Институт биологии развития

АН СССР

Поступило 10.II.1971 г.

Լ. Վ. Պոլեժաև

ՍՐՏԱՄԱՍԻՆԻ ՌԵԳԵՆԵՐԱՅԻԱՅԻ ՊՐՈՐԵՍՄԻ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ  
ՎԻՃԱԿԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հոդվածում արված է այն տվյալների տեսությունը, որոնք ցույց են տալիս սրտամկանի ուսումնասիրության հնարավորությունը գորտերի, մողեսների, երեխաների մոտ դիֆուզիայի միակարգի դեպքում, նորածին կատուների, առնետների և հասուն կաթնասունների մոտ փորձի հատուկ պայմաններում:

\* П. Л. Капица. Новый мир, 1967, № 8, 205.



L. V. POLEZHAEV

THE PRESENT-DAY STATE OF THE PROBLEM OF REGENERATING  
THE MYOCARDIUM

## S u m m a r y

The paper surveys the facts pointing to the possibility of myocardium regeneration in frogs, lizards, children in diphtherial myocarditis, in newly-born kittens and rats as well as in grown-up mammals in special test conditions.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алексанян М. Г. В кн.: «Симпозиум по регенерации миокарда», Ереван, 43, 1970.
2. Глаголева В. В. и Чечулин Ю. С. Ультраструктурная основа нарушения функции сердечной мышцы. М., 1968.
3. Запругаев В. В. Изменения и репаративные процессы в миокарде кроликов, перенесших ортостатический коллапс. Канд. дисс., Ярославль, 1969.
4. Капица П. Л. Новый мир, 8, 205, 1967.
5. Карапетян А. Е. и Алексанян М. Г. В кн.: «Симпозиум по регенерации миокарда», Ереван, 19, 1970.
6. Кардиология, 8, 1968, и 8, 1969.
7. Лопашов Г. В. и Сологуб А. А. В кн.: «Метаплазия тканей», М., 23, 1970.
8. Полежаев Л. В. Докл. АН СССР, 145, 681, 1962.
9. Полежаев Л. В. Утрата и восстановление регенерационной способности органов и тканей у животных. М., 1968.
10. Полежаев Л. В. Архив анат., гистол и эмбриол., 59, 7, 114, 1970.
11. Полежаев Л. В. В кн.: «Метаплазия тканей», М., 45, 1970.
12. Полежаев Л. В., Ахабадзе Л. В., Музлаева Н. А. и Явич М. П. Стимуляция регенерации мышцы сердца. М., 1965.
13. Рукосуев В. С. Кардиология, 9, 9, 106, 1969.
14. Румянцев П. П. В кн.: «Симпозиум по регенерации миокарда», Ереван, 10, 1970.
15. Синицын Н. П. В кн.: «Проблемы регенерации патологически измененных органов и обратимость патологических изменений» Горький. 152, 1970.
16. Скуба Н. Д. Архив патологии, 31, 4, 39, 1969.
17. Сулима В. И. Восстановительные процессы в миокарде холоднокровных. Канд. дисс. Ростов-на-Дону, 1969.
18. Levander G. Phenomena induction in tissue regeneration. Stockholm, 1964.
19. Olivo O. M. E. Lucchi M. L. Boll. Soc. Ital. biol. sperim., 41, 1320, 1965.
20. Wilcken D. E. L., Shorey S. D. and Eikens E. Cardiovascular Research. VI World congress of cardiology, London, 6—12 Septemb. 1970, Abstracts of papers, 324, 1970.