

П. П. РУМЯНЦЕВ

## СИНТЕЗ ДНК И РЕАКТИВНАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ МЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК КАК ФАКТОРЫ РЕГЕНЕРАЦИИ МИОКАРДА

Проблема регенерации миокарда, представляющая большой теоретический и практический интерес, находится в центре внимания более столетия [1, 8, 18, 26].

Основным объектом ее изучения до настоящего времени является миокард желудочков взрослых млекопитающих. Так как гистологический анализ выявил редкость и даже отсутствие митотического деления ядер его мышечных волокон в очаге повреждения [1, 16, 44, 47 и др.], возникли представления об иных путях регенерации миокарда.

Так, В. В. Оппель [16], Н. Н. Аничков [1] и др. выступили с теорией «миогенной грануляционной ткани». Много внимания уделялось возможности расщепления мышечных волокон (клеток) и их ядер как способам гиперплазии [41 и др.]. Поскольку реальность перечисленных процессов трудно доказать на гистологических препаратах, они в настоящее время имеют, в основном, историческое значение.

М. С. Воронцовой и Л. Д. Лиознером [2, 9] введено понятие «регенерационной гипертрофии», как характерной для внутренних органов позвоночных формы восстановительной реакции. «Регенерационная гипертрофия» включает в различной пропорции гиперплазию одной части паренхиматозных клеток в различных зонах остатка органа и гипертрофию—другой их части.

Отдавая должное роли гипертрофии и «внутриклеточной регенерации», как важнейших у взрослых млекопитающих форм восстановления суммы функционирующих структур патологически измененного миокарда, отметим, что их наличие никак не снимает с повестки дня вопроса о гиперплазии кардиальных миоцитов.

В данной статье обобщаются результаты наших исследований в этом направлении, в том числе еще не опубликованных.

Гистогенез миокарда изучен на сердце белых крыс на различных стадиях эмбрионального и постнатального развития. Повреждение миокарда желудочка взрослых лягушек производилось путем передавливания его браншами глазного пинцета, а миокарда белых мышей—проколом швейными иглами. Инфаркт миокарда вызывался у взрослых белых крыс самцов весом 150—170 г по методу Селье [54] перевязкой левой коронарной артерии. Гипертрофия сердца крыс того же веса и пола достигалась по Безнак [30], в модификации Когана [7]. Н<sup>3</sup>-тимидин вводился по 0,5—1 мк, С/г, Н<sup>3</sup>-уридин—по 1—5 мк С/г в различных сериях опытов. Материал для автораддио-

графии фиксировался в смеси Карнуа. Эмульсия НИКФИ типа «М» или «Р» наносилась, экспонировалась и проявлялась по методике Л. Н. Жинкина и сотр. [5].

Ультраструктура развивающегося и реактивноизмененного миокарда изучалась после фиксации материала 3% глутаральдегидом с дофиксацией 1%  $O_5O_4$  на фосфатном буфере при pH 7,4, обезживания его в спиртах возрастающей крепости и заливки в арадит по общепринятой методике. Ультратонкие срезы, полученные на микротоме ЛКВ—II, изучались и фотографировались в электронном микроскопе JEM—7A после предварительного контрастирования уранил-ацетатом и свинцом.

Общезвестно сходство основных закономерностей нормальных гистогенезов и репаративной регенерации соответствующих тканей [28]. Это особо подчеркивается в отношении характерной для внутренних органов «регенерационной гипертрофии» [27].

### *Закономерности гиперплазии миоцитов развивающегося сердца*

Как известно, при развитии ряда тканей размножаются только неспециализированные «стволовые» клетки, прекращающие делиться вскоре после начала дифференцировки. Совокупность новейших методов цитологического анализа свидетельствует в пользу того, что при развитии скелетных мышц синтез ДНК и митоз имеют место только в лишенных миофибрилл миобластах [40, 48, 55] или сходных с ними «сателлитах» [53]. Мышечные волокна образуются слиянием миобластов, после которого гиперпластические процессы блокируются и начинается выработка миофибрилл.

В этой связи принципиальный интерес представляет выявление иного способа кардиального миогенеза—путем пролиферации умеренно специализированных миоцитов, вплоть до достижения ими известного «критического» уровня дифференцировки [4, 20, 22, 43, 56].

Электроннограммы показывают, что в профазу вступают миоциты, содержащие умеренное число хорошо развитых миофибрилл; прочие цитоплазматические органеллы сохраняют обычную структуру. Начиная с метафазы, миофибриллы теряют все (у эмбрионов) или значительную часть (у новорожденных крысят) дисков Z, благодаря чему саркомеры изолируются и часто расчлениаются на тонкие пучки миозиновых и актиновых нитей (рис. 1). Это, несомненно, является приспособлением, обеспечивающим протекание митоза при наличии столь ригидных структур, как миофибриллы. Делящаяся мышечная клетка сохраняет, как правило, тесные контакты с окружающими ее миоцитами, причем специализированные структуры клеточной поверхности—вставочные диски и десмосомы—при митозе почти не изменяются. В постмитотическом периоде ( $G_1$ ) диски постепенно восстанавливаются, связывая пучки миофиламентов в целостные миофибриллы.

В следующем за  $G_1$  периоде синтеза ДНК (S) автораддиография обнаруживает наличие меченых  $H^3$ -тимидином ядер в миоцитах с обычной структурой миофибрилл [4, 20, 22, 56].

Таким образом, митотический цикл со всеми его типичными периодами проходят умеренно специализированные мышечные клетки, кото-

рые, по-видимому, при митозе даже не прекращают полностью ритмических сокращений [45].

Электронная микроскопия позволила установить и следующую важнейшую отличительную черту гистогенеза миокарда в сравнении со скелетной мускулатурой: начиная с самых ранних стадий развития сердца резерв недифференцированных миобластов отсутствует, не выявляются и соответствующие миобластам «сателлиты» [21, 43, 56].

Этим объясняется необходимость «отработки» в эволюции вышеописанного приспособления к делению в виде частичной дезинтеграции миофибрилл в период протекания наиболее активных фаз митоза.

Включение Н<sup>3</sup>-тимидина в ядра мышечных волокон желудочков сердца и митотическое деление последних прослеживаются у крыс и мышей вплоть до начала 3-й недели постнатального развития, после чего они становятся настолько редкими, что процент пролиферирующих мышечных ядер уже практически не может быть определен сколько-нибудь точно (табл. 1). Начиная с этого момента пролиферация ограничивается клетками стромы и сосудов, в то время как миоциты прогрессивно гипертрофируются вплоть до достижения ими дефинитивных размеров [4].

Таблица 1  
Кинетика пролиферации и фазы митотического цикла мышечных клеток компактного миокарда желудочков крысы\* и мыши\*\*

Стадии развития в сутках	Индекс меченых Н <sup>3</sup> -тимидином ядер (в %)		Индекс митозов (в %)	Продолжительность интерфазы (Т) и ее отдельных периодов (в час)				Время удвоения числа мышечных ядер (в час)
	однократные инъекции	3-кратные инъекции						
Эмбрионального:								
15	32 (35)	72 (65)	2,5 (5)	18 (16)	7 (9)	3 (3)	7 (4)	24 (24)
18	30 (15)	58 (26)	2,7 (2,8)	23 (23)	9 (13)	3 (3)	11(5)	38 (90)
Постнатального:								
1-2	12 (6)	50 (20)	1,3 (1,1)	40 (40)	13 (13)	4	20	83 (200)
5-7	7 (7)	25 (18)	0,7 (1,0)	— (30)	12 (13)	4(3,5)	—(10)	— (150)
15	1 (1)	1 (1)	0,1 (0,1)	—	—	—	—	—

\* Цифры вне скобок.

\*\* Цифры в скобках (данные по миокарду мыши получены И. Л. Ерохиной, 1968).

### Синтез ДНК и гиперплазия мышечных клеток сердца при травматизации миокарда желудочков

**Низшие позвоночные.** В соответствии с гистологическими данными, свидетельствующими о частичном срастании экспериментально разобщенных частей миокарда взрослых лягушек [19], ядра мышечных клеток довольно широкого пояса реактивной «культевой» мускулатуры в

области передавливания, разреза или ожога желудочка интенсивно синтезируют РНК и ДНК и размножаются митотически, причем максимум реактивной пролиферации приходится на 2-ю и 3-ю недели (рис. 1). Электронномикроскопическая автордиография показывает, что в начале этого периода в синтез ДНК вступают преимущественно миоциты с увеличенными ядрами и ядрышками; изменения в цитоплазме еще слабо выражены, миофибриллы в основном сохранены (рис. 2). В разгар реактивной пролиферации, когда с помощью повторных инъекций Н<sup>3</sup>-тимидина метится до 60—70% мышечных ядер культур (рис. 1), реагирующие на повреждение миоциты часто отличаются не только увеличенными ядрами и ядрышками, но и гипертрофией и гиперплазией «шероховатой» эндоплазматической сети, а также аппарата Гольджи, обилием свободных рибосом и недифференцированной саркоплазмы. О возрастании активности перечисленных органелл свидетельствуют не только их ультраструктурные особенности, но и интенсификация включения Н<sup>3</sup>-уридина (предшественник РНК) в реактивно измененные мышечные клетки; реакция на триаминпирофосфатазу, довольно специфически «маркирующая» аппарат Гольджи [50], значительно усиливается.

Миофибриллы занимают меньший удельный объем в клетке. Вставочные диски и десмосомы в основном сохраняются. Подобные изменения условно обозначены как «частичная дедифференцировка», благодаря сходству, приобретенному измененными миоцитами с малодифференцированными мышечными клетками развивающегося миокарда. Правильность подобной оценки подтверждается тем, что в электронном микроскопе удается выявить митотические фигуры, локализованные именно в «частично дедифференцированных» миоцитах. Наряду со всеми отмеченными особенностями ультраструктуры последних, при делении налицо также сильно развитый митотический аппарат, содержащий центриоли и массу микротрубочек.

Миофибриллы, как правило, выявляются в момент деления миocyта, будучи представлены лучками миозиновых и актиновых филаментов; иногда сохраняется часть дисков Z. Малоизмененные вставочные диски и десмосомы поддерживают связи окружающих мышечных клеток с делящимся миоцитом.

Анализ ультраструктуры и топографии полностью лишенных миофибрилл клеток регенерата, как неделящихся, так и в состоянии митоза, позволяет, как правило, причислить их к клеточным элементам эндотелия и грануляционной ткани. Рассматривать их как миообласты никаких оснований не имеется.

### *Миокард желудочков взрослых мышей*

Локальная травма сопровождается увеличением ядер и ядрышек накоплением богатой РНК саркоплазмы в мышечных клетках вблизи от очага грануляционной ткани на 2—5-е сутки после воздействия (операции). Включение Н<sup>3</sup>-уридина в ядра реагирующих на повреждение

волокон увеличено в несколько раз в сравнении с контролем. Весьма вероятно, что интенсификация синтеза РНК отражает «внутриклеточную регенерацию» [25, 26], т. е. перестройку и обновление органелл мышечной клетки, однако она не сопровождается, как в миокарде лягушки, сколько-нибудь выраженной волной реактивного синтеза ДНК и митозов в стимулированных миоцитах—лишь 0—0,6% последних метится  $H^3$ -тимидином как при однократных, так и при множественных инъекциях предшественника, независимо от интервала между последней инъекцией изотопа и фиксацией. Последнее надежно исключает нали-

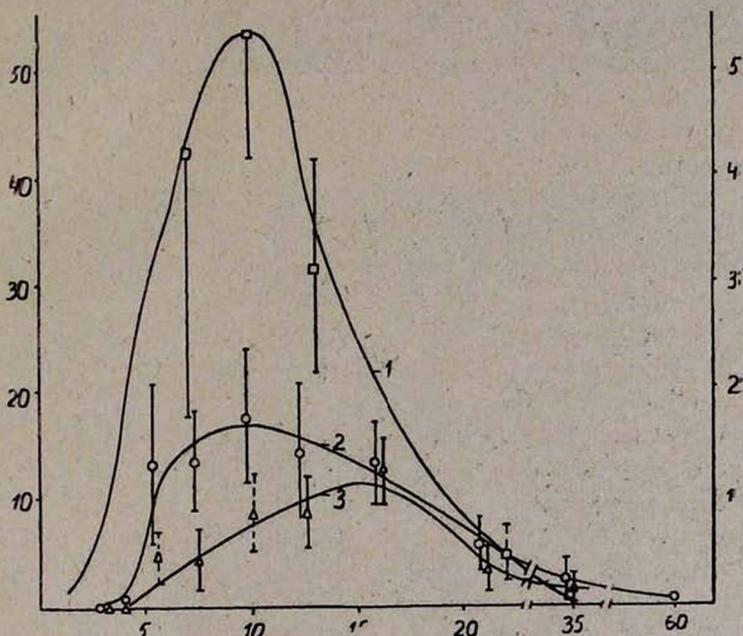


Рис. 1. Динамика индекса митозов, а также индекса меченых ядер при 1-кратных инъекциях  $H^3$ -тимидина (средняя кривая) и при 3-кратных его введениях (верхняя кривая); учитывались ядра мышечных волокон, окаймляющих место передавливания желудочка сердца лягушки. Сплошные вертикальные линии—95%-е доверительные границы, прерывистые—стандартная ошибка средней. По оси абсцисс—время (в сутках) после повреждения; по осям ординат—индексы (в %), слева—меченых ядер, справа—митозов.

чие «маскированных» миобластов в грануляционной ткани. Митозы мышечных ядер—редчайшая находка. На 2-й, 3-й и 4-й неделях после повреждения даже эти стертые проявления реактивной пролиферации становятся еще более редкими и, наконец, постепенно полностью угасают.

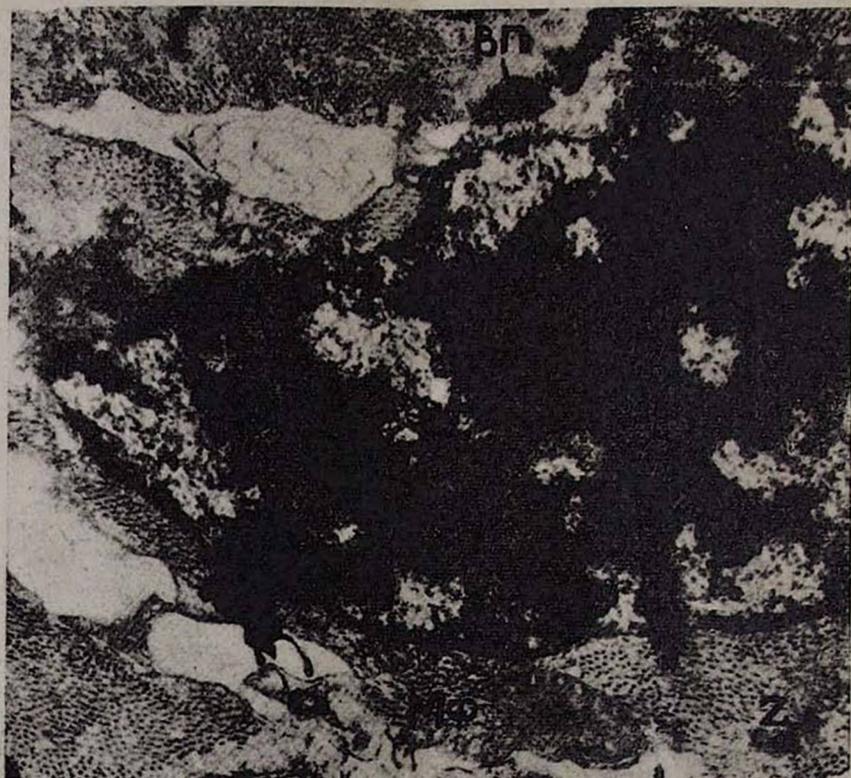
#### Экспериментальный инфаркт миокарда левого желудочка у крыс \*

Данные по мускулатуре, окаймляющей обширные очаги некроза стенки левого желудочка, в целом соответствуют тому, что отмечено вы-

\* Большая часть опытов этой серии проведена совместно с В. О. Миракяном.



а



б

Рис. 2. а—метка  $H^3$ -тимидином трех мышечных ядер желудка сердца лягушки на 8-е сутки после его повреждения. Электронномикроскопический радиоавтограф (метод см.: Lagga et Droz, 1970). Стрелка отмечает гигантское ядрышко одного из меченых ядер. б—увеличенное изображение части меченого миоцита, выделенного рамкой на рис. 2а. ВП—вставочная пластинка. МФ—косые и поперечные срезы миофиламентов, заполняющих саркоплазму вокруг ядра. Z—косой срез диска Z.

ше в отношении миокарда мышц (рис. 3а). Среднее количество меченых  $H^3$ -тимидином ядер мышечных клеток на одной из стадий постинфарктного периода не превышает 0,25% даже в условиях «насыщения» организма  $H^3$ -тимидином. Лишь у части крыс встречались небольшие островки субэпикардальной мускулатуры, уцелевшей в области почти тотального омертвления мускулатуры левого желудочка, которые содержали до 2—3% синтезирующих ДНК мышечных ядер. Митозы встречаются как редкое исключение.

В ходе изучения синтеза ДНК при инфаркте миокарда было выявлено [24] ранее неизвестное свойство мышечных клеток предсердия—их способность реагировать на инфаркт мускулатуры желудочка, также как и на локальное повреждение ушка волной интензивного синтеза ДНК и митотического деления (рис. 3б, 4). Количество участвующих в реактивной гиперплазии миоцитов, будучи подвержено резкой индивидуальной вариабильности, почти в 100 раз больше, чем в мускулатуре желудочков. При этом синтезирующие ДНК и делящиеся митозом мышечные клетки распределены достаточно диффузно по всему миокарду ушка. В этом плане реакция соответствует так называемой «регенерационной гипертрофии», обеспечивая значительную дотацию новообразованных мышечных клеток. В течение 5 суток, предшествующих началу синтеза ДНК и митозов, мышечные клетки приобретают в сущности те же ультраструктурные признаки «частичной дедифференцировки», которые были описаны на примере поврежденного миокарда лягушки. Ядра увеличиваются, хроматин диспергируется, резко гипертрофируются ядрышки. Последнее следует связывать с появлением в саркоплазме массы рибосом—свободных и прикрепленных к мембранам эндотлазматической сети. Резко выступает гиперплазия структур комплекса Гольджи. Миофибриллы разрыхляются и уменьшаются в количестве. В саркоплазме появляется множество филаментов, соответствующих так наз. «промежуточным» протофибриллам малодифференцированных развивающихся мышечных клеток сердца и скелета [36, 38, 52]. Эти нити толще актиновых и тоньше миозиновых, по-видимому, они не связаны с компонентами саркомера топографически или путем взаимопревращений. Природа их еще не ясна, но они могут рассматриваться как дополнительный важный критерий «частичной дедифференцировки» мышечных клеток, поскольку в норме «промежуточные» филаменты у взрослых животных никогда не выявляются. Как и у лягушек, удалось обнаружить все фазы митотического деления реактивно измененных мышечных клеток, наличие поперечно-исчерченных миофибрилл с дисками Z в профазе и прометафазе, растворение всех или части дисков Z в метафазе и специализированных контактов (вставочные диски, десмосомы) делящегося миоцита со своими «соседями» при сохранении основной массы миофиламентов. Таким образом, закономерности протекания митоза на ультраструктурном уровне одни и те же в нормальном гистогенезе миокарда и при реактивной пролиферации его мышечных клеток у различных животных.

На поздних стадиях после инфаркта ультраструктура предсердных мышечных клеток постепенно нормализуется.

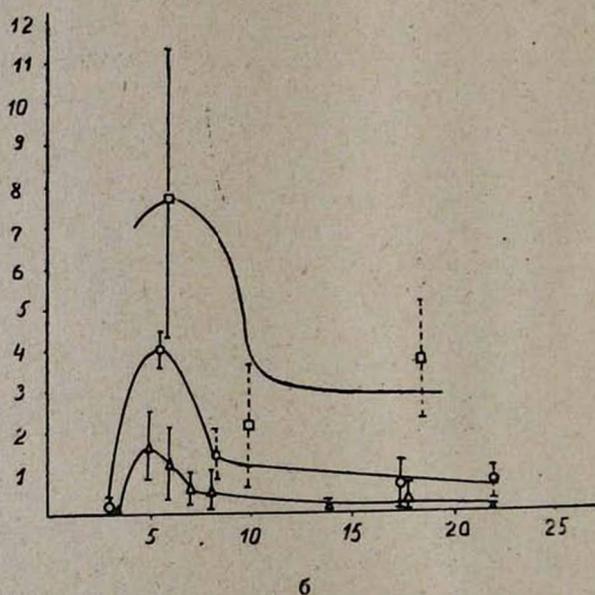
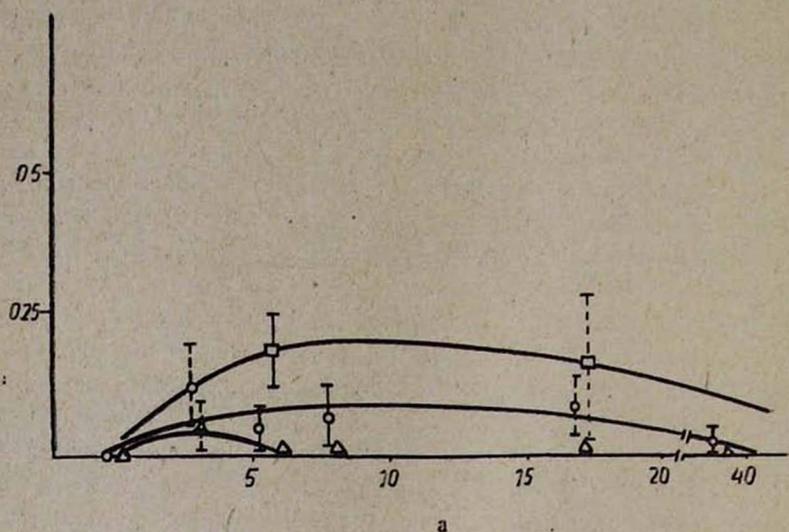


Рис. 3. Динамика индекса митозов (нижние кривые), а также индексы меченых ядер при однократных инъекциях  $H^3$ -тимидина (средние кривые) и при 3-кратных его введениях (верхние кривые); а—ядра мышечных волокон, окаймляющих область инфаркта левого желудочка белых крыс; б—ядра мышечных волокон левого предсердия тех же крыс. Вертикальные линии у точек и обозначения по осям абсцисс и ординат—как на рис. 1.

**Гипертрофия миокарда.** Данные ряда автораддиографических [11, 23, 33] и цитофотометрических работ [12, 13] свидетельствуют о крайней редкости синтеза ДНК в ядрах мышечных клеток на разных стадиях ги-

перпрофии миокарда желудочков. Противоположные представления, развивавшиеся на основе биохимических определений [10], по всей вероятности, связаны с попаданием в гомогенаты ДНК интенсивно пролиферирующих клеток стромы и сосудов.

В настоящее время мы повторно исследовали синтез ДНК в миокарде крыс с субдиафрагмальным стенозом аорты. Фиксировался материал из всех камер сердца. Данные по левому желудочку совпадают с



Рис. 4. Метка (стрелки) множества мышечных ядер левого предсердия крысы после 3-кратного введения  $H^3$ -тимидина с интервалом в 11 часов на 8-е сутки после инфаркта левого желудочка. Об.— 100, ок.  $\times 5$ .

прежними результатами [23]—меченые  $H^3$ -тимидином и делящиеся митозом клетки встречаются на самых разных стадиях практически только в строме и сосудах. В правом желудочке постоянно выявлялись периваскулярные, часто обширные, некрозы. Как в окружности последних, так и на удалении от них меченые  $H^3$ -тимидином мышечные ядра были крайне редкими, что не позволяло определить их индекс с достаточной точностью.

В противоположность этому, в мускулатуре обоих предсердий большинства крыс выявлялось значительное число метящихся  $H^3$ -тимидином и делящихся митозом мышечных ядер (рис. 5, 6). Хотя среднее число тех и других близко к 1%, у некоторых животных число пролиферирующих ядер в S и M фазах цикла достигало 6—7%. Поскольку эти цифры характеризуют всю предсердную мускулатуру обоих предсердий («регенерационная гипертрофия»), очевидна значимость регистрируемого сдвига как фактора прироста числа мышечных клеток. В то же время очевидно, что стеноз брюшной аорты стимулирует пролиферацию значительно меньшего (в 3—4 раза) числа предсердных миоцитов, чем инфаркт (срав. рис. 5, 6 и рис. 3б). Максимум гиперплазии миоцитов приходится не на конец 1-й, как при инфаркте, а на конец 2-й недели после

операции, когда сердце достигает максимального веса (рис. 5). В окрестности некротических очагов, которые выявлялись в предсердиях (чаще в правом) у части крыс, индекс меченых ядер и митозов возрастал, однако, раньше, достигая более высоких значений (рис. 6), чем в остальном миокарде предсердий.

### Заключение

Проведенные исследования показали, что по способности к реактивному синтезу ДНК и митозу миокардиальные клетки *нельзя* приравнивать к таким клеточным элементам, как, например, нейроны, которые в условиях эксперимента и патологии, как правило, не пролиферируют [3]. В сердечной мышце способность к реактивному синтезу ДНК и митозу представлена даже у отдельных миоцитов желудочков млекопитающих, а в предсердии последних и в миокарде низших позвоночных она достигает такой выраженности, что ее уже нельзя игнорировать в качестве потенциального механизма регенерации—как «локальной» [35], так и типа «регенерационной гипертрофии» [2, 9].

Представляя существенный интерес в плане клеточной биологии миокарда, факт резко повышенной способности к реактивной гиперплазии у мышечных клеток предсердия в определенной мере «разочаровывает» кардиолога—пролиферативная реакция локализована не там, где она была бы наиболее нужна, т. е. в мускулатуре желудочков. Тем не менее, наличие в двух из четырех камер сердца млекопитающих мускулатуры, состоящей из способных к реактивной гиперплазии мышечных клеток, само по себе обнадеживает. Необходимо выяснить, какую роль в компенсации нарушенной гемодинамики, например, при инфаркте миокарда, сопровождающемся недостаточностью митрального клапана, или при митральных пороках, играет достигаемая за счет реактивной гиперплазии мышечных клеток «регенерационная гипертрофия» миокарда предсердий и появление в нем множества полиплоидных миоцитов [12, 24].

Биологический подход к рассматриваемой проблеме заставляет, однако, сконцентрировать внимание на свойствах клеточных элементов миокарда, не пытаясь сразу сделать выводы, «устраивающие» кардиологию. Важно подчеркнуть, что мышечные клетки сердца, способные к реактивной гиперплазии—предсердные миоциты млекопитающих и миоциты желудочка низших позвоночных—отличаются рядом примитивных черт ультраструктуры в сравнении с миоцитами желудочков млекопитающих. Они более мелки, беднее миофибриллами, чаще лишены Т-системы, их вставочные диски миниатюрны, аппарат Гольджи развит более сильно и, по-видимому, в предсердных миоцитах связан с продукцией «специфических» гранул неизвестной природы [34, 39, 42, 51].

Большинство перечисленных особенностей характеризует и мышечные клетки всех отделов развивающегося сердца. Реактивная препролиферативная «дифференцировка» еще более подчеркивает сходство

предсердных миоцитов млекопитающих и желудочковых—низших позвоночных—с эмбриональными миоцитами благодаря перестройке ядер, гипертрофии ядрышек, накоплению свободных и прикрепленных рибосом и «промежуточных» цитофиламентов. Изучение аналогичных пре-пролиферативных изменений ультраструктуры и биосинтетической активности, проведенное на других типах клеток, позволяет полагать, что

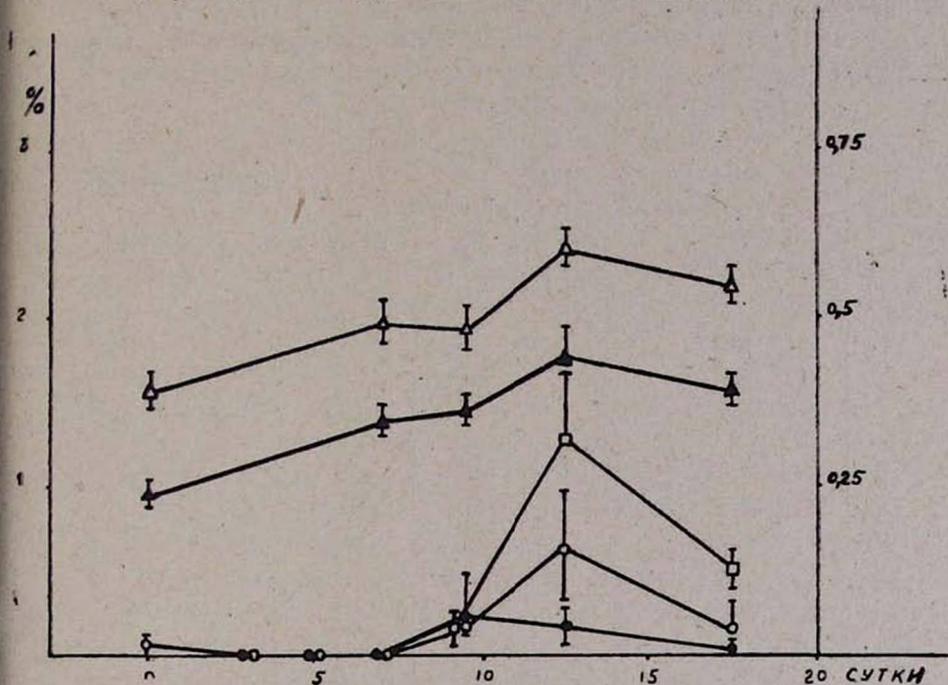


Рис. 5. Изменение веса целого сердца (светлые треугольники), веса левого желудочка (черные треугольники) и индекса митозов в миоцитах левого предсердия (светлые кружки), правого предсердия (черные кружки) и в миоцитах, окружающих очаги некроза в правом предсердии (квадраты). Абсцисса—время в сутках после стенозирования аорты крыс. Ордината слева—индекс митозов (в %); ордината справа—вес сердца и левого желудочка в % от веса тела.

эти изменения в значительной мере связаны с переключением ядра на синтез новых белков, в том числе энзимов, необходимых для возобновления синтеза ДНК и митоза [31]. Именно этим следует объяснять столь резко выраженные ультраструктурные признаки активации ядер и ядрышек, гипертрофию и гиперплазию органелл цитоплазмы, связанных с синтезом и транспортом белков. Есть основание считать, поэтому, что между активацией биосинтетического аппарата миоцита желудочков при острой компенсаторной гиперфункции сердца [10] и пролиферативной перестройкой миоцитов предсердия и желудочка низших позвоночных имеется глубокое различие. В первом случае следует предполагать активацию транскрипции лишь тех генов, которые функционируют и при нормальной деятельности миокардиальной клетки, тогда как во втором—

дерепрессию генов, прочно блокированных после прекращения пролиферации мышечных клеток развивающегося сердца. Последнее, несомненно, — наиболее сложный путь реактивной перестройки для интенсивно функционирующей клетки, в связи с чем он «закрыт» для большинства миоцитов желудочка взрослых млекопитающих — наиболее высокоспециализированных миокардиальных элементов. Хотя в настоящее время и нельзя еще указать подходы к преодолению этого, несомненно, связанного с репрессией соответствующих генов «запрета» для желудочковых

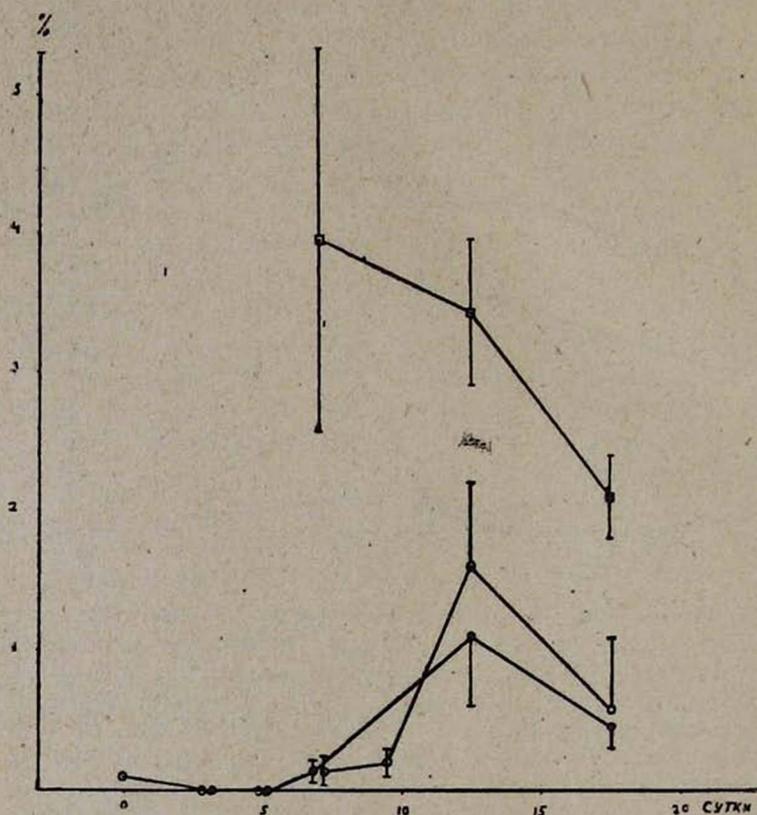


Рис. 6. Индексы меченых  $H^3$ -тимидином ядер миоцитов в левом предсердии, правом предсердии и в «перинекротическом» миокарде правого предсердия. Значение точек и абсциссы — как на рис. 5. Ордината — индекс меченых ядер (в %).

мышечных клеток, не следует считать подобного рода задачу абсолютно бесперспективной, если не абсурдной, как это делает Д. С. Саркисов [26], аргументируя ярко развитию концепцию «внутриклеточной регенерации».

Возможность стимуляции синтеза ДНК в нейронах и эритроцитах птиц при трансплантации в их цитоплазму ядер размножения клеток [37] или синтеза ДНК и начальных фаз митоза — в ядрах высокодифференцированных скелетных мышечных волокон при воздействии некоторых ви-

русов [57], свидетельствует о неограниченных в принципе перспективах активации гиперпластических процессов. Между подобными экспериментами и клиникой лежит пока кажущаяся пропасть. Однако идеи и методы цитологии прогрессируют столь быстро, что уже в ближайшее время могут быть открыты принципиально новые подходы к проблеме стимуляции синтеза ДНК и гиперплазии наиболее специализированных клеток, включая миоциты желудочков.

Активация гиперплазии желудочковых миоцитов как в области дефекта, так и на удалении от него вряд ли потребует, если учесть приведенные выше электронномикроскопические данные, столь резкой дифференцировки, которая окажется несовместимой с интенсивной функцией миокарда. Следует, к сожалению, подчеркнуть, что имеющиеся описания стимуляции регенераторных процессов в миокарде желудочков взрослых млекопитающих под влиянием различных биопрепаратов, витаминов, РНК и т. п. пока ни в одном случае не содержали надежной цитологической документации, позволяющей оценить масштаб и значение гиперплазии мышечных клеток.

Метилурацил, пирогенал, гидролизат миокарда, коламин и антилимфоцитарная сыворотка не изменяют числа меченых  $H^3$ -тимидином мышечных ядер в зоне повреждения левого желудочка крыс [6, 14, 15].

В качестве механизмов стимулированной «клеточной» (по Д. С. Саркисову) регенерации обычно фигурируют такие трудно доказуемые процессы, как новообразование миобластов, амитозы ядер «культей» мышечных волокон, экспансия последних в глубь грануляционной ткани.

Постоянно встречая картины, дающие основание многим авторам говорить о продукции «культевыми» мышечными волокнами миобластов, мы убеждались, что крупные клетки грануляционной ткани с интенсивно синтезирующими ДНК ядрами не являются предшественниками новообразуемых мышечных волокон желудочков мышей и крыс, поскольку ни повторные инъекции  $H^3$ -тимидина, ни увеличение интервала времени от его инъекции до фиксации не приводило к существенному возрастанию индекса меченых ядер в «культевой» мускулатуре [13]. Исходя из данных по нормальному гистогенезу миокарда [21, 43, 56], вообще трудно ожидать, чтобы в условиях эксперимента или патологии он проявлял способность к продукции не свойственных его развитию, совершенно недифференцированных клеток с миогенной потенцией.

Судя по данным автордиографии и электронной микроскопии, последнему не свойственна выработка миобластов, что может объясняться, во-первых, отсутствием у него, в отличие от скелетных мышц, резерва «камбиальных» клеток в виде субсарколеммальных миосателлитов [46, 49, 53], а во-вторых, умеренностью процессов «дифференцировки», мало затрагивающей интенсивно развитые между миокардиальными клетками специализированные контакты—десмосомы и вставочные диски.

Не отрицая принципиальной возможности амитозов в мышечных клетках сердца, следует подчеркнуть, что в них ни в коем случае нельзя

видеть равноправную замену митотического деления. Существует ряд процессов, способных стимулировать прямое деление ядра, что было показано на примере роста и регенерации скелетных мышц [5, 29, 32 и др.] и развития миокарда [22].

В результате доказать амитотическую природу парных ядер миоцитов, как правило, не удается. Представления об «индукции» мышечных волокон сердца в глубине очагов грануляционной ткани [17] пока лишены какой-либо убедительности, тем более, что цитологическая документация этого процесса отсутствует.

К сожалению, это далеко не всегда принимается во внимание. Единственной надежной основой дальнейшего прогресса учения о регенерации миокарда является богатейший арсенал методов современной цитологии, биохимии и молекулярной биологии, во всеоружии которых, на почве конструктивного критицизма, должны развиваться новые представления в этом плане.

Ин-т цитологии  
АН СССР

Поступило 10/II 1972 г.

Պ. Պ. ՐՈՄՅԱՆՑԵՎ

ԴՆԿ-ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՄԿԱՆԱՅԻՆ ԲՋԻՋՆԵՐԻ ՌԵԱԿՏԻՎ ՀԻՊԵՐՊԼԱԶԻԱՆ  
ՈՐՊԵՍ ՍՐՏԱՄՎԱՆԻ ՌԵԳԵՆԵՐԱՑԻԱՅԻ ԳՈՐԾՈՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Հոդվածում ընդհանրացվում են սրտային միոցիտների հիպերպլազիայի ուսումնասիրության արդյունքները:

Սրտամկանում ռեակտիվ սինթեզի և միտոզի ունակությունը ներկայացված է նույնիսկ կաթնասունների փորոքների առանձին միոցիտներում:

P. P. RUMYANTSEV

## SYNTHESIS OF DNA AND REACTIVE HYPERPLASIA OF MUSCULAR CELLS AS FACTORS OF THE REGENERATION OF MYOCARDIUM

S u m m a r y

The paper surveys the results from investigations of the hyperplasia of cardiac myocytes. In the cardiac muscle the ability of a reactive synthesis of DNA and mitosis is presented even in various myocytes of the ventricles of mammals.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аничков Н. Н. О воспалительных изменениях миокарда. Дисс. СПб, 1912.
2. Воронцова М. А. Восстановление утраченных органов у животных и человека. М., 1953.
3. Грачева Н. Д. Авторадиография синтеза нуклеиновых кислот и белков в нервной системе. Л., 1968.
4. Ерохина И. Л. Цитология, 1968, 10, 1391—1409.
5. Жинкин Л. Н. и Андреева Л. Ф. ДАН СССР, 1963, 149, 185—188.
6. Карапетян А. Е., Мхитарян К. В., Миракян В. О. и Жамгарян А. Г. В кн.: «Симпозиум по регенерации миокарда». Ереван, 1970.
7. Коган А. Х. Бюлл. экспер. биол. и мед. 1961, 51, 112—116.
8. Кочетов Н. Н. Тр. Военно-мед. акад. им. С. М. Кирова, 1959, 92, 105—144.
9. Лиознер Л. Д. В кн.:

- «Регенерация и клеточное деление» М., «Медицина», 1968, 242—248. 10. *Меерсон Ф. З.* Миокард при гиперфункции, гипертрофии и недостаточности сердца. М., 1965. 11. *Меерсон Ф. З., Алехина Г. М., Александров П. Н. и Базарджян А. Г.*, Кардиология, 1967, 12, 3—12. 12. *Миракян В. О.* Авторефер. канд. дисс. Л., 1969. 13. *Миракян В. О. и Румянцев П. П.* Цитология, 1968, 10, 964—980. 14. *Миракян В. О., Шперлинг И. Д., Мхитарян К. В. и Петросян Д. Г.* В кн.: «Симпозиум по регенерации миокарда». Ереван, 1970. 15. *Мхитарян К. В., Миракян В. О. и Петросян Д. Г.* В кн.: «Симпозиум по регенерации миокарда». Ереван, 1970. 16. *Оппель В. О.* (W. Ooppel) Virch. arch. 1901, 164, 406—436. 17. *Полежаев Л. В.* В кн.: «Симпозиум по регенерации миокарда», Ереван, 1970, 5—9. 18. *Полежаев А. В., Ахабадзе Л. В., Музлаева Н. А. и Явич М. П.* Стимуляция регенерации мышцы сердца, М., 1965. 19. *Румянцев П. П.* Архив анатомии, гистол. и эмбриол., 1961, 40, 65—74. 20. *Румянцев П. П.* Арх. анат., гистол. и эмбриол., 1964, 47, 59—64. 21. *Румянцев П. П.* Арх. анат., гистол. и эмбриол. 1967. 52, 67—77. 22. *Румянцев П. П. и Соколовская И. Л.* В сб.: «Исследование клеточных циклов и метаболизма нуклеиновых кислот при дифференциации клеток». М.—Л., 1964, 71—82. 23. *Румянцев П. П., Алехина Г. А. и Меерсон Ф. З.* Цитология, 1967, 9, 311—317. 24. *Румянцев П. П. и Миракян В. О.* Цитология, 1968, 10, 1276—1287. 25. *Саркисов Д. С.* Арх. анат., гистол. и эмбриол., 1963, 46, 3—12. 26. *Саркисов Д. С.* Регенерация и ее клиническое значение. М., «Медицина», 1970. 27. *Сидорова В. Ф.* Мат. 3-й конф. по вопр. регенерации и клет. размножения. М., 1962, 149—151. 28. *Хлюпин Н. Г.* Общественно-биологические и экспериментальные основы гистологии. М.—Л. 1946. 29. *Bassleer R.* In: Cell growth and cell division 2. N. Y.—London. 1963, 299—312. 30. *Beznak J.* physiol., 1953, 120 : 231. 31. *Bucher N. L. R.* Internat. rev. cytol., 1963, 15 : 245—300. 32. *Capers C. R.* J. biophys. biochem. cytol. 1960, 7 : 539—565. 33. *Cranè W. A. and Dutta L. P.* J. Pathol. bacteriol., 1963, 86 : 83—99. 34. *Forssmann W. G. a. Girardler L. J.* Cell. biol., 1970, 44 : 1—19. 35. *Goss R.* In: J. Regeneration in animals and related problems. Amsterdam, 1965, 33—38. 36. *Heuson-Stienop J. A. J.* Microscopie, 1965, 4 : 657—678. 37. *Jacobson C. O.* Exper. cell res. 1968, 53 : 316—318. 38. *Kelly D. E.* Anat. res. 1969, : 163: 403—425. 39. *Klsh. B.* Exp. Med. and Surg., 1963, 21 : 193—221. 40. *Königsberg I. R.* In: Organogenesis, Winston-N.—Y. —Chicago-Toronto-London, 1965, 337—358. 41. *Linzbach A. J.* Amer. J. cardiol., 1960, 5 : 370—382. 42. *Mac Nutt N. S. and Faurett D. W.* J. cell biol., 1969, 42 : 46—67. 43. *Manasek F.* J. cell biol., 1968, 37 : 191—196. 44. *Martinotti T. J.* Acad. med. Torino, 1888, 7. 45. *Mark G. E. and Strasser F. F.* Exper. cell res. 1966, 44 : 217—233. 46. *Mauro A. J.* biophys. biochem. cytol., 1961, 9 : 493—497. 47. *Mircoli S. T.* Arch. Sci. Med. 1889, 13, 14. 48. *Moss F. a. Leblond C. P.* J. cell. biol., 1970, 44 : 459—462. 49. *Muir A. E., Kanji A. H. and Allbrook D. J.* Anat., 1965, 99 : 435—444. 50. *Novikoff A. and Goldfisher S.* Proc. nat. Acad. Sci (Wash.), 1961, 47 : 802—810. 51. *Pager G.* Evolution structurale et ultrastructurale du tissu cardiaque. Thèse de l'Université de Lyon. 52. *Rash G. E., Blesle G. G. and G. O. Gey.* Ultrastr. res., 1970, 33 : 408—435. 53. *Shafiq S. A.* In: Regeneration of atriated muscle and myogenesis. Amsterdam. 1970, 122—132. 54. *Selye H., Bajurz E., Grasso S. and Mendell P.* Angiology, 1960, 11 : 398—407. 55. *Stockdale F. E. and Holtzer H.* Exper. Cell res., 1961, 24 : 508—520. 56. *Weinstein R. B. and E. D. Hay.* J. Cell biol., 1970, 47 : 310—316. 57. *Yaffe D. and Gerson D.* Nature, 1967, 215 : 421—424.