

59-64 (и. р. я)

А. Г. БЕГЛАРЯН, Л. Н. МКРТЧЯН

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ПО ВОСПРОИЗВЕДЕНИЮ
БОРОДАВЧАТОГО ЭНДОКАРДИТА ЧУЖЕРОДНОЙ
СЕЛЕЗЕНОЧНОЙ ДНК

В предыдущем сообщении [2] нами были приведены данные об участии высокополимерной селезеночной ДНК в механизме развития системной прогрессирующей дезорганизации неклеточных структур соединительной ткани. Анализ результатов гистохимических исследований показал, что у крыс, иммунизированных дезоксирибонуклеиновой кислотой, происходит: утолщение собственной мембраны капилляров клубочков почек с накоплением нейтральных мукополисахаридов; выраженная плазматизация лимфоидных фолликул селезенки с увеличением в их протоплазме количества РНК; обеднение ядер плазматических клеток ДНК; мукоидное набухание межуточного основного вещества рыхлой соединительной ткани. Кроме того в сыворотке крови увеличивалось количество ДНК, α и γ глобулинов (белковая фракция), а так же α_2 и β гликопротеидных фракций. Указанные морфологические и гуморальные признаки во многом характерны для системной прогрессирующей дезорганизации соединительной ткани, лежащей в основе коллагеновых болезней.

В настоящем исследовании основное внимание обращено на поражение сердца при иммунизации кроликов высокополимерной бычьей селезеночной ДНК, а также на вопросы, связанные с предотвращением тканевой дезорганизации соединительной ткани в экспериментальных условиях.

Материал и методика исследования. Опыты ставились на 39 кроликах, весом 1,7—2,8 кг. Подопытные животные были распределены на 8 групп. Первые 4 группы получали по 10 мг ДНК, вводимую через каждые 2—3 дня в течение 1,5 мес., после чего, спустя месяц, кроликам 2 группы вводили кортизон по 9 мг, 3 группы—по 8 мг п-аминобензойную кислоту и кроликам 4 группы по 4 мг тимидина. Последние три препарата вводили подкожно через каждые 2—3 дня в течение 1 мес. Кролики 1 группы служили контролем для 2—4 групп. Все 4 группы были забиты через 3,5 мес. от начала иммунизации.

5 и 6 группы получали по 15 мг ДНК с теми же интервалами в течение 1 мес., причем кролики 5 группы были забиты через 3 дня после последней иммунизации, а 6 группы—через 25 дней. Седьмая группа подопытных животных получала по 10 мг ДНК в течение 1 мес. и забита через 25 дней после окончания иммунизации. Кроликам 8 группы вводили сыворотку, взятую при забивке животных 5 группы. Иммунную сыво-

ротку вводили подкожно из расчета по 2,5 см³ на 1 кг веса, через 3 дня, после 9 инъекций, забивали.

Вводимую ДНК экстрагировали из селезенки теленка по методу Мирского и Поллистера [10].

До иммунизации и при забивке в сыворотке крови кроликов определялись количество ДНК, белковые и гликопротеидные фракции.

Количество ДНК определяли дифениламиновым методом Э. Г. Ларского [4]; гликопротеидные фракции окрашивали по методу А. Е. Грейслера [3].

После забивки кусочки из сердца, легких, печени, селезенки, почки, надпочечника и лимфоузла фиксировали в жидкости Карнуа и заливали в парафин. Парафиновые срезы окрашивали: гематоксилин-эозином, пикрофуксином, толуидиновым синим, по Фельгену на ДНК, по Браше на РНК, ПАС реакцией и акридиновым оранжевым для люминесцентной микроскопии. Кроме того у кроликов 4 группы проводили электрокардиографическое исследование.

Результаты опытов и их обсуждение. У 31 подопытного кролика, независимо от группы, были обнаружены бородавчатый эндокардит митрального клапана. Бородавчатые наложения чаще всего располагались по краю парусов митрального клапана и на хордальных нитях (рис. 1)

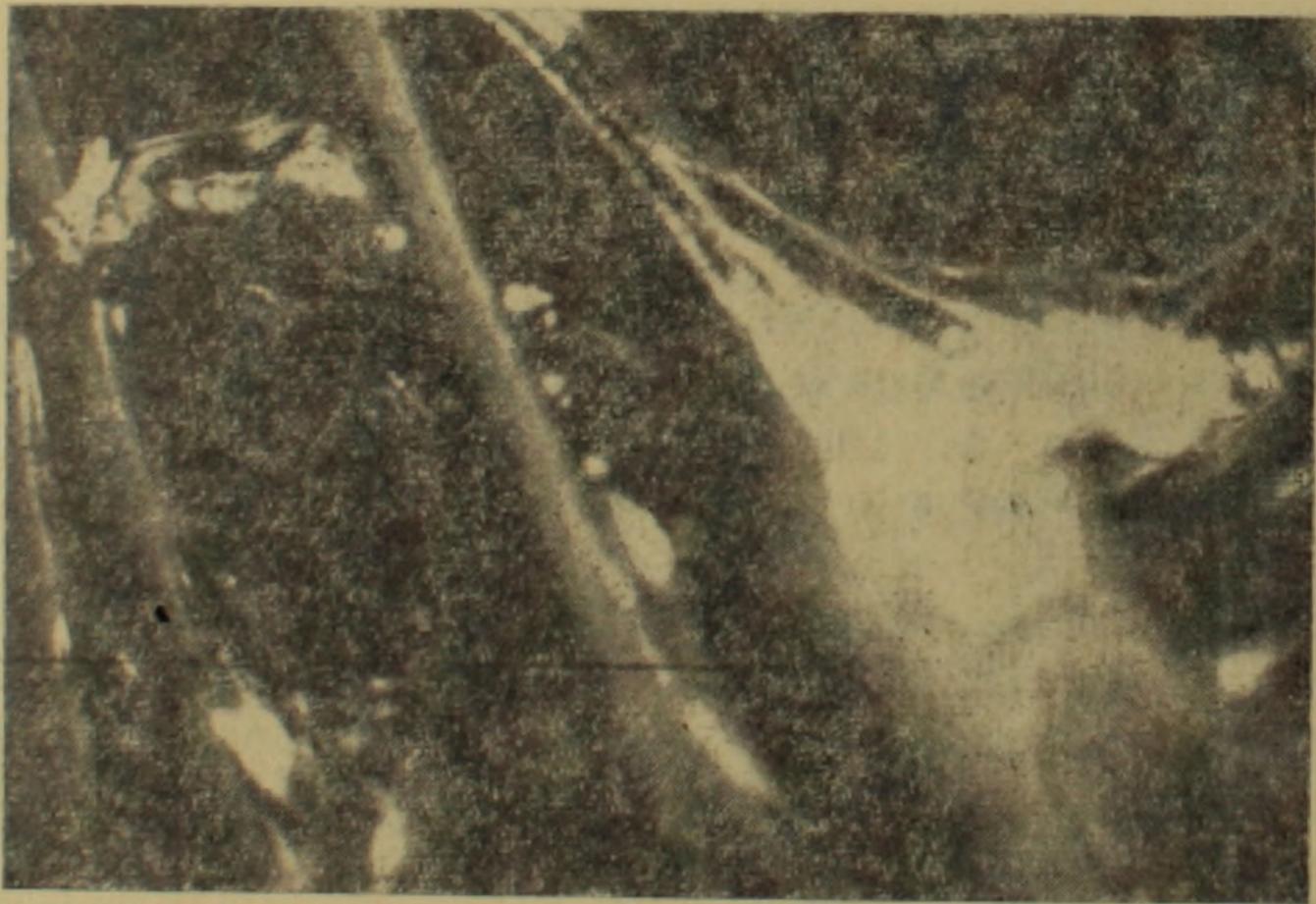


Рис. 1. Створка митрального клапана с бородавчатыми наложениями по краю.

Эндокардит сопровождался грубыми склеротическими изменениями парусов митрального клапана, фиброзного кольца и хордальных нитей. Наряду со старыми склеротическими изменениями парусов митрального клапана у 7 кроликов мы наблюдали свежие тромботические наложения на трехстворчатом клапане, при этом створки были набухшими и имели тускло-матовый вид. Хордальные нити были утолщены, укорочены с пе-

реходом склеротического процесса на апикальную часть папиллярных мышц (рис. 2).

У кроликов 1—4 групп вес сердца был больше, чем у животных



Рис. 2. Утолщение и укорочение хордальных нитей и эндокарда апикальной части папиллярной мышцы.

других групп. Стенка левого желудочка утолщена. Кроме того электрокардиографическое исследование кроликов 4 группы указывало на гипертрофию миокарда и нарушение проводимости. Полученные данные говорят о том, что грубые склеротические изменения парусов митрального клапана, фиброзного кольца и хордальных нитей привели к формированию порока.

Выраженные изменения наблюдались в лимфатической системе. Если у кроликов 5—8 групп селезенка была гиперплазирована, то у кроликов 1—4 групп, особенно 1 группы, она резко атрофирована (таблица) и весила в среднем 270 мг. Аналогичные изменения наблюдались и со стороны лимфатических узлов. При гистологическом исследовании лимфоидные фолликулы селезенки атрофированы.

Интересные данные получены при определении количества ДНК в сыворотке крови. Дифениламинный показатель у кроликов 5—8 групп был выше, чем у кроликов 1—4 групп, особенно 1. Сопоставление результатов дифениламинной реакции с данными макро-микроскопического исследования селезенки позволяет считать, что количество ДНК в сыворотке крови тесно связано с лимфатическим аппаратом. Наибольший уровень ДНК в сыворотке крови (299) наблюдался у кроликов 5 группы, подвергнутых гипериммунизации дезоксирибонуклеиновой кислотой.

Характерным изменением со стороны белковых фракций сыворотки крови является увеличение α_2 и γ глобулиновых фракций за счет умень-

Таблица

Средние групповые показатели общего веса, сердца и селезенки, количества ДНК, белковых и гликопротеидных фракций при забивке кроликов

№ групп и количество кроликов	Общий вес (кг)	Вес сердца (г)	Вес селезенки (г)	ДФА × 1000	Белковые фракции в %				Гликопротеидные фракции в %					
					альбумины	Глобулины			альбумины	Глобулины				
						α ₁	α ₂	β		γ	α ₁	α ₂	β	γ
1 (4)	1,75	6,99	0,27	203	45,32	8,73	15,14	18,14	12,67	13,86	8,94	29,69	30,42	14,09
2 (4)	2,62	8,48	0,34	303	51,76	9,34	11,12	15,53	12,25	16,15	11,96	28,29	25,97	17,63
3 (4)	2,05	8,5	0,76	271	55,65	7,71	10,03	13,42	13,19	12,83	13,34	33,27	21,53	19,03
4 (4)	2,57	7,01	1,12	288	56,23	5,88	10,13	14,71	13,05	19,29	12,79	25,88	27,47	14,69
5 (6)	2,44	5,67	1,05	299	47,8	9,19	13,87	12,64	17,1	12,32	12,74	32,54	30,52	11,88
6 (9)	2,34	6,38	1,95	272	51,1	3,93	13,64	15,12	16,21	14,32	13,65	28,86	34,04	9,13
7 (4)	2,3	6,07	1,34	286	50,07	6,22	12,43	15,13	15,52	15,22	12,03	30,97	31,53	10,26
8 (4)	2,29	4,93	0,92	287	52,5	4,9	10,62	13,92	18,06	15,4	13,4	32,77	32,28	6,15

шения количества альбуминов. Наибольший показатель α₂ фракции (15,14%) наблюдался у животных I группы (таблица).

Как известно, гликопротеидные фракции, по сравнению с белковыми, являются более тонкими показателями состояния соединительной ткани. В состав межуточного основного вещества и коллагеновых структур в большом количестве входят кислые мукополисахариды, находящиеся в полимеризированном и связанном состоянии. При системной прогрессирующей дезорганизации соединительной ткани начальные изменения, в виде мукоидного набухания, обусловлены деполимеризацией межуточного основного вещества и увеличением в нем количества свободных кислых мукополисахаридов. Полученные данные по увеличению α₂ и β гликопротеидных фракций в сыворотке крови кроликов, иммунизированных ДНК, так же характерны для системной прогрессирующей дезорганизации соединительной ткани.

Поражение эндокарда клапанного аппарата является одним из важных органных проявлений системной прогрессирующей дезорганизации соединительной ткани. Воспроизведение эндокардита, аналогичного ревматическому, еще раз показывает важную роль ДНК в патогенезе коллагеновых болезней.

Впервые участие ДНК в аутоаллергической перестройке организма при коллагеновых болезнях отметили Бардавилль, Той, Галинц и Бейлс [8], назвавшие коллагеновые болезни болезнями нарушенного обмена ДНК. В дальнейшем, изучая коллагеновые болезни в гистохимическом и иммуноморфологическом аспекте А. Г. Бегларяном [1], было выявлено явление корпускулярного выхождения и выщелачивание ДНК из ядер клеток, преимущественно ретикуло-эндотелиальной системы.

Коль скоро нарушению обмена ДНК принадлежит не какая-то второстепенная роль в механизме прогрессирующей дезорганизации соединительной ткани, а только лишь ее введением можно получить экспериментальную модель со многими морфологическими и гуморальными

признаками, характерными для коллагеновых болезней, то вполне естественна постановка вопроса: можно ли нормализацией обмена ДНК предотвратить дальнейшее прогрессирование генерализованной дезорганизации соединительной ткани?

В настоящее время известны вещества, влияющие на обмен ДНК в организме [6]. Учитывая, что в ядрах клеток лимфоидных фолликул селезенки и в сыворотке крови количество ДНК резко уменьшается, мы считали, что введением чистого тимидина возможно нормализовать синтез ДНК [9]. С такой же целью кроликам 3 группы вводили п-аминобензойную кислоту, приводящую к увеличению количества ДНК в ядрах [5].

Если кролики 1 группы погибали, то животные 3 и 4 группы выжили и не уменьшались в весе. На фоне грубых склеротических изменений клапанного аппарата сердца не было обнаружено свежих очагов дезорганизации соединительной ткани. Селезенка увеличивалась в весе. Хотя со стороны количества ДНК белковых и гликопротеидных фракций не наблюдалось нормализации, однако такая тенденция была очевидной. Таким образом, тимидин и п-аминобензойная кислота, влияющие на обмен ДНК в организме, в какой-то степени приостановили дальнейшее прогрессирование системной дезорганизации соединительной ткани.

В литературе все чаще появляются сообщения о том, что если кортикостероидная терапия купирует обострение при коллагеновых болезнях, то под ее влиянием сокращаются промежутки между атаками, общее состояние ухудшается, появляется ряд осложнений от самих гормональных препаратов и в конце концов наступает роковой исход [7]. Применение кортизона в наших исследованиях (2 группа) не сопровождалось теми сдвигами, которые были отмечены у кроликов 3 и 4 групп.

На основании данного предварительного материала мы далеки от мысли делать выводы о воздействии тимидина и п-аминобензойной кислоты на генез системной прогрессирующей дезорганизации соединительной ткани. Полученные данные дают лишь основание выдвинуть вопрос о возможности предотвращения дальнейшего прогрессирования генерализованной дезорганизации соединительной ткани посредством нормализации обмена ДНК.

В ы в о д ы

1. Введением чужеродной селезеночной ДНК у кроликов получен эндокардит, аналогичный ревматическому, с разными фазами дезорганизации клапанного аппарата и развитием порока сердца.

2. Полученные морфологические и гуморальные изменения характерны для системной прогрессирующей дезорганизации соединительной ткани.

3. Представляется возможным выдвинуть вопрос о предотвращении прогрессирования системной дезорганизации соединительной ткани посредством нормализации обмена ДНК.

Ա. Հ. ԲԵԳԼԱՐՅԱՆ, Լ. Ն. ՄԿՐՏՉՅԱՆ

ՓՈՐՁՆԱԿԱՆ ՏՎՅԱԼՆԵՐ ՕՏԱՐ ՓԱՅՄԱՂԱՅԻՆ ԴՆԹ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՄԲ
ԳՈՐՏՆՈՒԿԱՅԻՆ, ԷՆԴՈԿԱՐԴԻՏԻ ՍՏԱՑՄԱՆ ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Աշխատությունը նվիրված է շարակցական հյուսվածքի սիստեմային պրոգրեսիվող դեգորգանիզացիայի մեխանիզմի ուսումնասիրությանը և այդ պրոցեսում բարձր պոլիմերիզացված օտար, փայծաղային դեգորսիոիբոնուկլեինաթթվի մասնակցությունը:

Դեգորսիոիբոնուկլեինաթթու է ներարկվել 39 ճագարների, որոնցից 31-ի մոտ հայտնաբերվել է միթրալ փականի գորտնուկային էնդոկարդիտ և էնդոկարդիտ թարմ թրոմբոտիկ գոյացություններով եռփեղկ փականների վրա:

Փորձնական կենդանիների մոտ մինչև իմունիզացիան և նրանից հետո արյան շիճուկում միաժամանակ որոշվել են դեգորսիոիբոնուկլեինաթթվի քանակը, սպիտակուցների և գլիկոպրոտեինների ֆրակցիաները:

Օգտագործելով թիմիդինը և պ-ամինոբենզոաթթուն որպես նյութեր, որոնք կանոնավորում են դեգորսիոիբոնուկլեինաթթվի փոխանակությունը էքսպերիմենտում, նկատվել է շարակցական հյուսվածքի սիստեմային դեգորգանիզացիայի կանխում: Անկասկած, այս փաստը կարևոր նշանակություն ունի շարակցական հյուսվածքի հիվանդությունների բուժման և պրոֆիլակտիկայի հարցերում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бегларян А. Г. Докторская диссертация, 1962.
2. Бегларян А. Г., Мкртчян Л. Н. Тезисы докладов 41 отчетной научной сессии Ереванского мединститута, 81, 1964.
3. Грейслер А. Е. Лабораторное дело, 6, 48, 1960.
4. Ларский Э. Г., Лемперт М. Д. В кн.: Биохимические методы исследования. Кишинев, 1960.
5. Тарасевич Л. М., Уланова Е. Ф. Цитология, 3, 3, 334, 1961.
6. Хандшумахер Р. и Велг А. В кн.: Нуклеиновые кислоты. И. Л. 372, 1962.
7. Хачатурян Г. Х. Тр. V Всесоюзного съезда дерматологов. М., 90, 1961.
8. Bardawill W., Toy B., Galins N., Bayles T. Am. Y. Pathol., 34, 4, 607, 1958.
9. Maale O., Hanavalt Ph. C. Y. Molecular biol., 2, 3, 144, 1961.
10. Mirsky A. E., Pollister A. W. Y. Gen. Physiol., 30, 117, 1946.