

ՆԱԽԱՏՆԻ ԳՐԱԴԱՐԱՆՆԵՐԻ  
Ա Վ Ա Ն Ե Մ Ի Ա  
Ա Կ Ա Դ Ե Մ Ի Ե Կ  
Ա Փ Մ Ե Ն Մ Ի

ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅՈՒՆ  
КРОВООБРАЩЕНИЕ

**ԽՐԱԳՐԱԿԱՆ ԿՈՆԿՐԻՍ**

Ավագյան Վ. Մ., Աղալարեկյան Ս. Խ., Ամսոսով  
Ն. Մ., Բաղդալյան Գ. Հ., Կիպչիճե Ն. Ն., Կո-  
լեսով Ա. Պ., Հովհաննիսյան Ն. Մ. (ստատս-  
տիկական թարգմ.), Մխիթարյան Ա. Լ. (գլխա-  
վոր խմբ.), Մերչանյան Ե. Ն. Ոգայն Ն. Մ.,  
Քյանդարյան Կ. Ա. (խմբագրի տեղ.)

**СОСТАВ РЕДКОЛЛЕГИИ:**

Авакян В. М., Авадальбекян С. Х., Амосов  
Н. М., Бадалян Г. О., Кипшидзе Н. Н.,  
Колесов А. П., Кяндарян К. А. (зам.  
ответ. редактора) Мешалкин Е. Н., Ми-  
каелян А. Л. (ответ. редактор), Оганесян  
Н. М. (ответ секретарь), Рзаев Н. М.

## ОТ РЕДАКЦИИ

Многочисленные исследования, проведенные за последние годы учеными различных специальностей, не позволяют, однако, считать проблеме регенерации миокарда окончательно разрешенной.

Учитывая вышесказанное, редакция сочла целесообразным начать на страницах журнала «Кровообращение» открытую дискуссию.

В настоящем номере помещены статьи ведущих ученых, долгие годы занимающихся разработкой данной проблемы, несмотря на то, что мнение некоторых из них редакция разделяет неполностью.

Редакционная коллегия обращается ко всем ученым, работающим над проблемой регенерации миокарда, принять активное участие в открываемой дискуссии, выступив на страницах журнала с фактическим материалом.

Л. Д. ЛИОЗНЕР

## РЕГЕНЕРАЦИЯ МИОКАРДА И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЕ ИЗУЧЕНИЯ

Вопрос о регенерации миокарда—один из самых актуальных и сложных вопросов современного учения о регенерации. Актуальность его очевидна, поскольку хорошо известна частота поражения миокарда различными заболеваниями, не говоря уже о травмах. Сложность вопроса объясняется тем, что некогда широко распространенное представление о неспособности мышцы сердца к регенерации в какой-то мере сохраняется и сейчас. Поэтому утверждения ряда исследователей, что им удалось получить регенерацию миокарда, встретили многочисленные возражения и сомнения.

Экспериментальная разработка проблемы идет достаточно интенсивно. В разработку ее включаются все новые исследователи. Поскольку, однако, многие работы, посвященные регенерации миокарда, встречают серьезные возражения, в целом разработка проблемы продвигается очень медленно.

В этих условиях обсуждение очередных задач изучения регенерации миокарда представляется весьма целесообразным, и неудивительно, что вопрос этот не сходит с повестки дня различных научных заседаний. Однако многое в вопросе о регенерации миокарда продолжает оставаться спорным или неясным.

Не занимаясь специально экспериментальным изучением регенерации миокарда, нам хочется высказать свою точку зрения, основываясь как на данных литературы, так и на результатах исследований нашей лаборатории по регенерации различных внутренних органов позвоночных.

Одним из главных вопросов при изучении регенерации любого органа является способ регенерации. Как выяснилось, существует 2 основных способа регенерации органов у млекопитающих: регенерация в месте дефекта и регенерационная гипертрофия (равномерное увеличение остатка органа).

Оприца способность миокарда млекопитающих к регенерации, исследователи имели в виду лишь первый способ регенерации, другого они не знали или не считали регенерацией. Можно признать, что в месте дефекта у млекопитающих не образуется новой мышечной ткани, во всяком случае в значительном количестве. Однако нельзя делать вывод, что миокард не восстанавливается другим путем, а именно путем регенерационной гипертрофии. Этот вопрос был четко поставлен и решен в положительном смысле Д. С. Саркисовым [6]. Он отмечает, что регенерация миокарда происходит главным образом за счет гипертрофии

его клеток на протяжении всего органа, в то время как образования новой мышечной ткани в месте повреждения миокарда не наблюдается. Гипертрофия клеток основана на внутриклеточных регенераторных процессах. Поэтому Д. С. Саркисов относит регенерацию миокарда к числу внутриклеточных регенераторных процессов. С моей точки зрения, регенерация миокарда—это одна из разновидностей регенерационной гипертрофии. Последняя может происходить или с преобладанием деления клеток (печень, почка) или с преобладанием гипертрофии клеток (миокард). При этом, несомненно, проявятся внутриклеточные регенераторные процессы, если регенерация будет изучаться на субклеточном уровне.

Д. С. Саркисов прав, утверждая, что миокард млекопитающих, как и другие их органы, способен к регенерации, однако протекающей особым, свойственным именно ему путем. Регенерационная гипертрофия миокарда изучена слабо, хотя в последнее время интерес к ней усилился. Тщательное изучение этого процесса может многое дать для понимания восстановительных процессов, происходящих в мышце сердца при различных ее поражениях.

Нельзя, однако, не подчеркнуть важное отличие регенерации миокарда от регенерации паренхиматозных органов, например печени. Для регенерации печени существенно лишь образование достаточного количества новой ткани, а место ее расположения не отражается на работе органа. Поэтому сохранение дефекта и после резекции печени не препятствует ее полноценной регенерации за счет регенерационной гипертрофии. Иное дело регенерация миокарда. Восстановление его массы за счет гипертрофии клеток не приводит к полноценному восстановлению, поскольку в месте повреждения образуется рубец. Следовательно, в миокарде регенерационная гипертрофия не обеспечивает восстановления исходного состояния органа.

Именно поэтому, несмотря на обнаруженную способность миокарда к регенерации за счет оставшейся части органа в целом, вопрос о возможности регенерации в месте повреждения не снимается. Поскольку большинство исследователей безоговорочно признают, что в миокарде млекопитающих после травмы или патологического процесса регенерация в месте дефекта слабо выражена или вообще отсутствует, возникает естественный вопрос, нельзя ли ее усилить искусственно, т. е. стимулировать локальный регенерационный процесс. Именно этот вопрос вызвал наибольшие расхождения между исследователями. В то время как одни авторы [3, 8] приводят данные, свидетельствующие, по их мнению, о регенерации поврежденного миокарда под влиянием стимуляторов регенерации и ингибиторов рубцевания или создания специальных условий регенерации, другие [4, 6] считают эти данные совершенно неубедительными.

В данном случае тяжесть доказательства, что миокард может быть стимулирован к регенерации в месте дефекта, ложится на авторов, ут-

верждающих, что ими такая регенерация получена. Если данные о регенерации миокарда после специальных воздействий на него встречают возражения [4], то очевидно, что они недостаточно убедительны и спорить против этого трудно. Представление, что миокард может быть стимулирован к регенерации, должно быть доказано безупречно, и авторы, выступающие с таким утверждением, должны более ответственно относиться к своей работе. Никакой пользы науке не будет, если исследователи будут легковерно принимать представление о регенерации миокарда только потому, что это положение им импонирует в связи с желательностью получения регенерации миокарда. Одно дело проявлять оптимизм в отношении возможности получить регенерацию миокарда, а другое быть неосторожным в оценке достоверности полученных данных. Совсем недавно такого рода тенденция некоторых авторов привела к резкому снижению уровня исследований в области регенерации.

Поскольку до сих пор требуемых доказательств значительной регенерации миокарда в области повреждения не было дано, вопрос о ней остается открытым.

В общем я полагаю, что стимуляции миокарда млекопитающих к регенерации—задача хотя и трудная, но в принципе достижимая и важная. В этом отношении я расхожусь несколько во взглядах с Д. С. Саркисовым, считающим, что основная задача исследователей в этом вопросе должна заключаться в разработке методов стимуляции регенерации миокарда по свойственному этому органу пути, т. е. за счет усиления внутриклеточных регенераторных процессов и повышения выносливости миокарда, а не в стимуляции регенерации в месте повреждения. Д. С. Саркисов считает даже, что вызвать регенерацию мышцы сердца в месте дефекта не означает стимулировать ее регенерацию, так как стимуляция заключается в усилении какого-либо свойства, а миокард вообще не образует при повреждении новой ткани. Регенерация миокарда в месте повреждения, по мнению Д. С. Саркисова, представляет даже опасность для жизни организма, так как она может привести к задержке процесса заживления.

Все же нельзя не признать, что возможность стимуляции регенерации миокарда в месте повреждения имеет несомненное теоретическое значение, а следовательно, будет иметь и практическое значение, так как успех теории не может не отразиться на практике. Вполне вероятно разработка таких методов, которые предотвратили бы опасность неполноценного заживления миокарда в месте повреждения. Поэтому следует поощрять работу в направлении стимуляции регенерации мышцы сердца в месте дефекта, наряду с разработкой методов усиления внутриклеточной регенерации, значение которых справедливо подчеркивает Д. С. Саркисов. Не является противопоказанием для разработки методов стимуляции регенерации миокарда в месте повреждения то обстоятельство, что способность его к такой регенерации была утрачена в процессе эволюции. Ведь способность к регенерации костей свода черепа также была утрачена рядом млекопитающих в процессе эволюции, однако несом-

ненно значение методов, благодаря которым удается стимулировать регенерацию кости в месте дефекта костей свода черепа (например, пересадка в дефект костных опилок по методу Л. В. Полежаева) и вызвать образование новой кости в имевшемся ранее отверстии.

Повреждения миокарда, как известно, могут носить как единичный, так и множественный характер. Данные о восстановлении множественных мелких очагов повреждений также противоречивы. Н. Н. Кочетов и сотрудники [1] полагают, что мелкие очаги повреждения миокарда, возникающие при ортостатическом коллапсе у кроликов или после сдавливания конечностей у собак, восстанавливаются за счет образования новой мышечной ткани; Ю. Г. Целлариус и сотрудники [9] находят, что при множественных мелких повреждениях миокарда заживление происходит путем образования рубца, в то же время вне зависимости от места травмы происходит деление мышечных клеток, т. е. имеет место регенерационная гипертрофия. Вопрос о заживлении множественных повреждений миокарда требует, следовательно, дальнейших исследований. Возможно, тот или иной результат, получаемый при множественных повреждениях миокарда, в сильной степени зависит от характера повреждения.

Большую ценность представляют исследования, которые выявляют возможность дедифференцирования клеток миокарда и вторичного их дифференцирования, например, в культуре ткани (М. Г. Алексанян, 1970). Такого рода исследования подготавливают разработку методов стимуляции регенерации миокарда.

При изучении регенерации миокарда необходимо предъявлять высокие требования ко всем исследованиям, проводимым в этом направлении. Научная доказательность работ должна быть обязательным их качеством. Ведь многие работы по регенерации миокарда не вызывают никаких сомнений, например работы П. П. Румянцева, хотя многие данные его работ были неожиданными и даже парадоксальными (например, обнаружение в предсердии млекопитающих большого числа клеток, способных к синтезу ДНК, или установление способности миокарда лягушки к регенерации). Очевидно, и другим исследователям нужно стремиться к получению надежных и воспроизводимых данных. Тогда, я думаю, многое прояснится в проблеме регенерации миокарда и она получит правильное решение или, во всяком случае, изучение ее выйдет на правильный путь и утратит тот ореол туманности и иллюзорности, который сейчас ее окутывает.

Լ. Դ. ԼՅՈԶՆԵՐ

ՄՐՏԱՄԿԱՆԻ ՌԵԳԵՆԵՐԱՑԻԱՆ ԵՎ ՆՐԱ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՄԱՆ  
ՀԵՌԱՆԿԱՐՆԵՐԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Հոդվածում արված է սրտամկանի ռեգեներացիայի ուսումնասիրության բնագաղափարի ան-  
սուփյունը: Հեղինակը գտնում է, որ անհրաժեշտ է օգտագործել սրտամկանի վերականգնման ըն-  
դունակությունը ռեգեներացիոն գերաճման միջոցով՝ միոցիտների գերաճման հիպերտրոֆիայի  
հաշվին:

L. D. LIOZNER

REGENERATION OF MYOCARDIUM AND THE OUTLOOK OF  
ITS STUDY

S u m m a r y

The writer makes a critical review of studies on the investigation of regenera-  
tion of myocardium. The writer believes that it is necessary to use the ability of the  
myocardium for regeneration by the method of regeneration hypertrophy at the  
expense of the hypertrophy of myocytes.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Кочетов Н. Н. Механизмы регенерации и клеточного деления, Медицина, М., 1971, 76.
2. Полежаев Л. В. Изв. АН СССР, 1957, 5, 556.
3. Полежаев Л. В., Ахабадзе Л. В., Музлаева И. А., Явич М. П. Стимуляция регенерации мышцы сердца. Наука, М., 1965.
4. Румянцев П. П., Жинкин Л. Н. Журнал общей биологии, 28, 1, 122, 1968.
5. Саркисов Д. С. Кардиология, 8, 142, 1968.
6. Саркисов Д. С. Регенерация и ее клиническое значение, Медицина, М., 1970.
7. Симпозиум по регенерации миокарда, Ереван, 1970.
8. Сидницын Н. П. Вторая конференция по проблемам регенерации и клеточного деления, М., 1969, 90.
9. Целлариус Ю. Г., Семенова Л. А., Белов Л. Н., Костырев О. А., Леонтьева Т. А., Целлариус С. Ф. Механизмы регенерации и клеточного деления. Медицина, М., 1971, 193.

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. Запругаевым было показано то же при ортостатическом коллапсе у кроликов [3]. Н. П. Сеницын иссекал большие участки желудочков, вскрывая их полости, и накладывал на раны площадью сечения до 16 см<sup>2</sup> заплата из капрона, сукна и других материалов. Под заплатами со стороны эндокарда в 100% случаев регенерировали пласты мышц. Кроме того, регенерировали папиллярные мышцы, растающие 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 дейтраферной съемкой, показав, как из разрушенных мышечных волокон сердца возникают миобласты, затем почочки 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 авторрадиографии, 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 культурах 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. Крымский, 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, опухолеобразование, 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, автордиография, 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 культур мышц,

митотического и амитотического деления их ядер и восстановления целостности вначале недифференцированных, затем дифференцированных мышечных волокон. В опытах Н. П. Сеницына [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 немиеогенным 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, немиеогенные (полибласты?), которые под индуцирующим влиянием тканеспецифических продуктов распада или метаболитов миокарда путем метаплазии превращаются в миобласты и мышечные волокна. Такая возможность показана в эксперименте [10, 16]. В обоих случаях, т. е. с участием миогенных или немиеогенных 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 культур мышц. Недавно в специальном опыте мы установили, что в этом случае при применении  $H^3$ -тимидина новообразованные 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

ՍՐՏԱՄՎԱՆԻ ՌԵԳԵՆԵՐԱՑԻԱՅԻ ՊՐՈՐԼԵՄԻ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ  
ՎԻՃԱԿԸ

Ա մ փ ն փ ու մ

Հողվածում արված է այն տվյալների տեսությունը, որոնք ցույց են տալիս սրտամկանի ռե-գեներացիայի հնարավորությունը գորտերի, մողեսների, երեխաների մոտ դիֆտերային միոկարդիտի 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. *Алексамян 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. *Қарапетян А. Е.* и *Алексамян 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. *Oltvo 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.

Д. С. САРКИСОВ

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА О РЕГЕНЕРАЦИИ МИОКАРДА И ПУТЯХ ЕЕ СТИМУЛЯЦИИ

Еще в конце прошлого столетия было установлено, что некрозы миокарда заживают рубцеванием. Одновременно с этим гипертрофируется сохранившаяся мышца сердца, причем тем больше, чем крупнее очаг позреждения. Отсюда был сделан вывод о том, что компенсация нарушенной функции (поддержание необходимого уровня сократительной активности) миокарда обеспечивается не путем заполнения участка некроза полноценной мышечной тканью, а посредством усиления деятельности неповрежденной мышцы, которая вследствие этого гипертрофируется. В связи с успехами морфологии, в частности с развитием электронной микроскопии, была вскрыта структурная сущность гипертрофии миокарда, заключающаяся в наращивании массы саркоплазмы и в одновременной с этим гиперплазии ультраструктур мышечных клеток—митохондрий саркоплазматического ретикулума, рибосом, аппарата Гольджи, а также сократительного аппарата—миофибрилл. Эти наблюдения имели принципиальное значение, поскольку свидетельствовали о том, что в основе нормализации сократительной деятельности миокарда лежит *новообразование структурных элементов*, восполняющее их убыль и, следовательно, речь при этом идет, по существу, о той же регенерации, но разворачивающейся не непосредственно в месте повреждения, а в остальной массе паренхимы, т. е. она как бы вынесена за пределы очага некроза.

Следует отметить, что во всех внутренних органах человека и млекопитающих участки некроза рубцуются, а регенераторный процесс разворачивается в сохранившихся отделах («регенерационная гипертрофия» по М. А. Воронцовой и Л. Д. Лиознеру). Особенностью этого процесса в миокарде является лишь то, что нормализация исходной массы органа здесь происходит не за счет увеличения числа клеток, а путем увеличения количества ультраструктур в предсуществующих мышечных клетках, вследствие чего *каждая из них* увеличивается, гипертрофируется.

Из рис. 1. видно, что и при делении клеток и при их гипертрофии происходит один и тот же процесс наращивания числа ультраструктур, но в первом случае они «размещаются» во вновь образованных клетках (а), а во втором, в частности в миокарде—то же их количество прибавляется к ультраструктурам сохранившихся клеток (б). Таким образом, регенераторный процесс в миокарде разворачивается *вне зоны повреждения и внутриклеточно*.

В настоящее время общепризнано важнейшее значение внутриклеточных регенераторных процессов в нормализации нарушенной функции миокарда [2, 3, 11, 13, 25, 27, 36].

Соответственно этому наметилась одна из современных точек зрения в отношении принципов, которыми следует руководствоваться при попытках стимулировать регенераторные процессы в сердечной мышце. Основной теоретической предпосылкой ее является положение о том, что

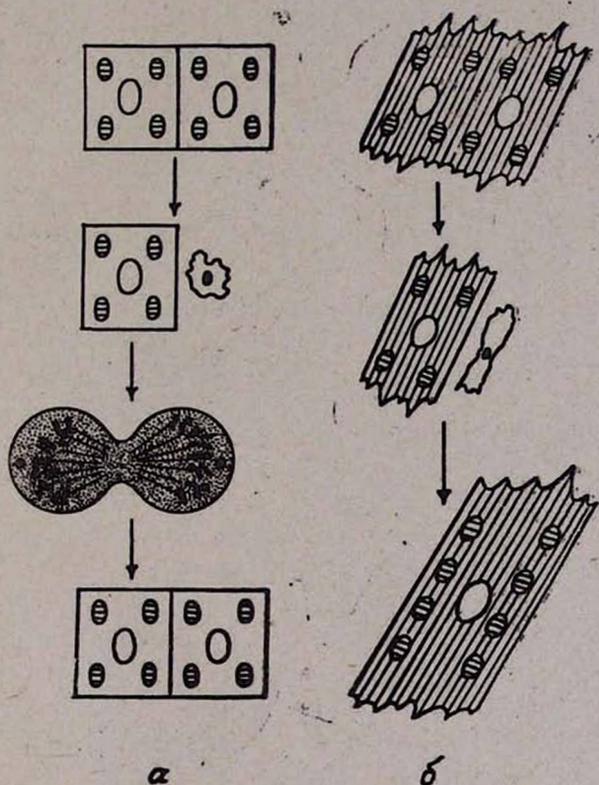


Рис. 1. Схематическое изображение восстановления исходного числа ультраструктур путем деления клетки (а) или на основе ее гипертрофии (б).

отмеченные выше особенности регенераторных процессов в миокарде являются не случайными, а закономерными, «отработанными» и закрепленными по ходу эволюции в качестве наиболее экономных путей нормализации нарушенной функции в условиях структурного своеобразия и специфики этого органа. Отсюда логически вытекает и план практических мероприятий: сообразуясь с естественным ходом репарации в миокарде, главные усилия должны быть сосредоточены на стимуляции биосинтетических процессов в сохранившейся мышечной массе, т. е. на интенсификации внутриклеточной регенерации на всех уровнях ее развертывания—молекулярном и органомном (рис. 2,а). Для достижения этого следует использовать соответствующие биостимуляторы в случае

повреждения миокарда, а еще более важна тренировка мышцы сердца, т. е. предварительная, профилактическая стимуляция физиологических внутриклеточных процессов обновления ультраструктур, способствующая увеличению их количества, улучшению кровообращения миокарда и, тем самым, повышению устойчивости последнего к действию различных патогенных раздражителей [27].

Другая точка зрения в отношении принципов стимуляции регенераторных процессов в миокарде состоит в том, чтобы вызвать новообразование мышечных волокон в зоне некроза и, таким образом, добиться заполнения этой зоны полноценной сердечной мышцей (рис. 2, б).

Пока эти две, принципиально различные точки зрения сталкивались только в рамках теоретических дискуссий, хотя достаточно острых, справедливость той или иной из них могла лишь казаться более или ме-

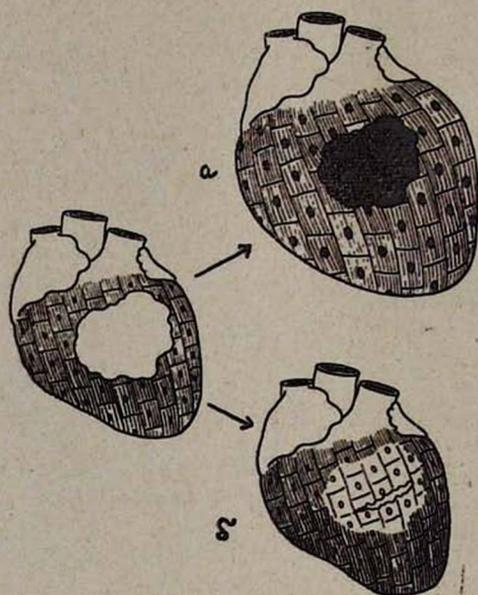


Рис. 2. Схематическое изображение характерного для миокарда репаративного процесса путем гипертрофии сохранившихся мышечных клеток (а) и такой его вариант (б), которого пытаются добиться некоторые авторы (заполнение очага некроза новообразованной мышечной тканью).

нее очевидной. И только теперь, когда начали вырисовываться итоги *практической*, опытной проверки их, становится все более ясным, какая из них соответствует действительному положению вещей. Исследования по получению полноценного регенерата миокарда вначале развивались весьма интенсивно и сводились, во-первых, к тому, чтобы стимулировать новообразование мышечных волокон, а, во-вторых, к параллельному с этим затормаживанию формирования рубца, которое, якобы, препятствует пролиферации мышечных клеток. Наибольший размах такого рода опыты приняли в лаборатории Л. В. Полежаева. Но сообщения о полу-

ченных ими положительных результатах, были приняты с осторожностью и подверглись серьезной критике [4, 7, 22], в связи с недостаточно четким морфологическим анализом наблюдаемых явлений, а потому и сомнительностью основного вывода об успешном решении поставленной задачи. Несмотря на это, в итоговой монографии Л. В. Полежаева и сотрудников «Стимуляция регенерации мышцы сердца» [15] основным тезисом явилось утверждение того, что «в настоящее время возможность получения регенерации мышцы сердца у взрослых млекопитающих является признанной». Могло создаться впечатление, что проблема, имеющая первостепенное клиническое значение, наконец, решена именно в том плане, как предполагали эти авторы.

Однако все более серьезной становилась и критика отмеченных выше результатов экспериментальных исследований: отмечалась невозможность результатов, полученных авторами, в других лабораториях, недостаточная убедительность морфологического анализа изучаемых процессов и, как следствие этого, — несостоятельность общих выводов [26, 28]. Как ни странно, после этого объем экспериментальных исследований, направленных на получение так называемой полноценной регенерации миокарда по методу Л. В. Полежаева (использование гидролизата миокарда и его комплекса с пирогеналом после повреждения мышцы сердца диатермокоагуляцией), резко сократился, а теперь уже, по-видимому, они совсем прекратились. В отличие от прошлых лет, ни на V (1968) и последней VI (1971) Всесоюзных конференциях по регенерации, ни на конференции по проблеме регенерации и обратимости патологических изменений, происходившей в Горьком (1970), ни, наконец, на симпозиуме по регенерации миокарда в Ереване (1970) не было представлено сообщений, которые бы подтверждали или развивали прежние оптимистические выводы Л. В. Полежаева и его сотрудников о возможности предотвращения кардиосклероза и формирования в месте дефекта миокарда полноценной мышечной ткани. Напротив, появились проверочные работы, опровергающие эти выводы [10]. Нельзя, касаясь работ Л. В. Полежаева по стимуляции регенерации миокарда, не учитывать и оценки их наиболее авторитетными исследователями этой проблемы. Так, П. П. Румянцев [23] утверждает, что он не встретил «убедительных данных в пользу эффективной стимуляции регенераторного роста и размножения клеточных элементов миокарда» и что утверждения о положительных результатах попыток, предпринятых в этом направлении, сегодня должны рассматриваться не более, как «претензии на достижение успехов в стимуляции миобластической регенерации мышцы сердца».

Весьма сомнительной делают возможность получения гиперплазии мышечных клеток сердца в зоне некроза серьезные противоречия в фактических данных даже тех авторов, которые пытаются отстаивать такую возможность. Так, например, Н. Н. Кочетов [8, 9] утверждает, что «мышечная ткань сердца обладает свойством регенерировать», но тут же подчеркивает, что это происходит лишь «в мелких очагах повреждений». Точной характеристики этих «мелких» очагов автор не дает, поэтому не-

известно, в какой мере они превышают по своему характеру регенерацию типа внутриклеточной. Во всяком случае, хорошо известно, что даже очень мелкие фокусы некроза миокарда всегда заживают путем рубцевания. В аналогичном плане высказывается и В. В. Запругаев [6]: «Полученные нами данные говорят о возможности восстановления мышечных волокон миокарда взрослых кроликов при небольших повреждениях, где в процесс вовлекается *одно или несколько волокон*» (разрядка моя — Д. С.). Резким контрастом с этой точкой зрения звучит утверждение Н. П. Сеницына [30, 31] о полноценной регенерации мышечной ткани сердца в области огромных дефектов ее (6—10 кв. см.). Описываемый им гистогенез этого процесса, заключающийся в формировании молодой мышцы сердца в области синтетического протеза и трехфазный цикл ее развития через стадию рубца и жирового замещения, нельзя назвать иначе, кроме как фантастическим, не имеющим ничего общего с огромным многолетним клинико-анатомическим и экспериментальным опытом изучения морфологии заживления повреждений миокарда. Таким образом, утверждение о возможности регенерации *только мелких* очагов некроза миокарда [6, 8, 9] противоречит данным Н. П. Сеницына о закономерно наступающем замещении полноценной мышечной тканью даже *огромных дефектов* миокарда, а это последнее делает непонятными настойчивые и, как отмечено выше, безуспешные попытки Л. В. Полежаева стимулировать пролиферацию мышечных волокон в зоне некроза, поскольку, согласно данным Н. П. Сеницына, последняя должна наступать и без каких-либо дополнительных биохимических воздействий даже в случае обширных повреждений.

Критические замечания в адрес работ Л. В. Полежаева, «развивающих» его точку зрения в отношении принципов стимуляции регенерации миокарда, не вызвали ни оживления экспериментальных исследований в этом направлении, ни попыток ответить на сделанные замечания в ходе теоретического обсуждения проблемы.

Итоги дискуссии, подведенные редколлегией журнала «Кардиология», сводились к следующему: «Отсутствие в миокарде репаративной регенерации и четко выраженная способность восстанавливать массу функционирующих структур на территории сохранившейся части предполагают более перспективные методы стимуляции этого восстановительного процесса, направленные на усиление внутриклеточных регенераторных процессов. Среди них, несомненно, большое значение имеют как методы непосредственного воздействия на генетический аппарат мышечных клеток, так и стимулирование внутриклеточных регенераторных процессов системой тренировки их сократительной функции» («Кардиология», 1969, № 8, 143).

Приведенные результаты экспериментальных работ и теоретического обсуждения точки зрения о возможности стимуляции новообразования мышечных клеток в очаге повреждения миокарда говорят о том, что это направление исследований по проблеме регенерации миокарда затухает, так и не найдя выхода в практику.

Иная ситуация сложилась на другом направлении исследований по стимуляции регенераторных потенциалов миокарда, ставящем основной упор в достижении этой цели на интенсификации внутриклеточных регенераторных и гиперпластических процессов в мышце, окружающей очаг повреждения. Здесь, прежде всего, необходимо отметить дальнейшее успешное и все более широкое использование электронной микроскопии для выяснения основных закономерностей внутриклеточной регенерации после очаговых и диффузных поражений мышцы сердца. Данные, полученные в более ранних исследованиях, в последние годы были подтверждены и подвергнуты дальнейшему анализу [5, 29, 34, 35, 43]. Материалы, касающиеся основных закономерностей внутриклеточных регенераторных процессов в миокарде при инфаркте, токсических воздействиях, гипоксии, физических перепрузках, были широко представлены на VI Всесоюзной конференции по регенерации и клеточному делению [12, 14, 37, 39]. Эти исследования подтверждают, что, пытаясь способствовать нормализации функции миокарда после его повреждения, ориентироваться следует, прежде всего, на ту часть сердечной мышцы, которая осталась в той или иной мере интактной и на которую теперь легла вся тяжесть функциональной нагрузки. Стимуляция синтетических процессов в сохранившихся мышечных клетках обеспечивает не только более быструю нормализацию их строения, т. е. восстановление исходного уровня функциональной активности, но интенсифицирует и гиперплазию ультраструктур и, как следствие этого, гипертрофию клеток, что, в конечном счете, приводит к структурному и функциональному возмещению убыли того или иного объема мышцы сердца. В случае диффузных дистрофических изменений миокарда, не сопровождающихся обширными участками некрозов, как, например, при так называемом дифтерийном миокардите и других токсических воздействиях, стимуляция биосинтетических процессов приводит к регенерации митохондрий, миофибрилл, рибосом и нормализации строения поврежденных мышечных клеток, что и принято обозначать термином «обратимость дистрофических изменений». Рубцовые изменения при этом могут быть незначительны, поскольку нет обширной гибели мышечной ткани. Если же нарушения функции сердца обусловлены инфарктом, то активация регенераторной реакции приводит, с одной стороны, к энергичному рубцеванию зоны некроза, а с другой—к более интенсивной нормализации структуры дистрофически измененных мышечных волокон вне зоны омертвления, к более быстрой их гипертрофии, а следовательно, и к ускоренной нормализации деятельности сердца.

Стимуляция синтетических процессов при инфаркте миокарда может способствовать формированию и более ограниченных рубцовых изменений. Зона, граничащая с омертвевшей мышечной тканью, представляет собой дистрофически измененные клетки, которые в случае ухудшения процесса могут погибнуть, а при благоприятном его течении—превратиться в полноценную мышечную ткань. Сам по себе инфаркт представляет собой процесс *динамичный*, первоначальные размеры его не остаются

ся стабильными и определяются скоростью налаживания коллатерального кровообращения и состоянием всей сохранившейся массы миокарда. Если оба фактора недостаточны для обеспечения работы сердца, то территория инфаркта может расшириться за счет вовлечения в зону некроза и дистрофии все новых мышечных клеток окружающей ткани (рис. 3, а). Наоборот, эффективная стимуляция биосинтетических процессов приводит к тому, что в результате интенсификации внутриклеточной регенерации сохранившиеся мышечные волокна, особенно в окрестности некроза, быстрее восстанавливаются, как бы блокируют некротический участок и его зона не расширяется, а потому и рубцовое поле оказывается более ограниченным (рис. 3, б).

Кстати, недостаточное внимание к отмеченному обстоятельству является причиной ложного впечатления о стимуляции роста культур мышечных волокон в зоне некроза и уменьшении размеров рубца, которое создается у некоторых исследователей в результате применения биологически активных веществ.

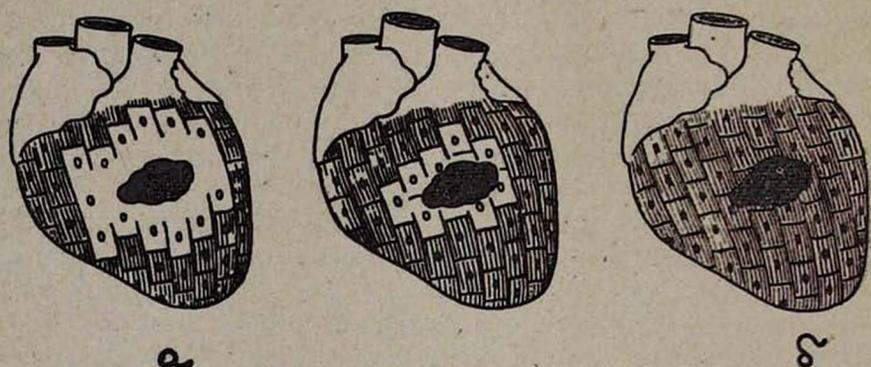


Рис. 3. Схематическое изображение прогрессирования зоны инфаркта миокарда (а) или ее ограничения в случае применения стимуляторов внутриклеточной регенерации (б).

Таким образом, очевидно, что работа сердца после инфаркта обеспечивается не «функциональным напряжением» оставшейся мышцы, а регенераторными процессами, развертывающимися в сохранившихся мышечных волокнах вне зоны некроза и поэтому именно эти процессы должны быть главной «точкой приложения» усилий, направленных на ускорение нормализации сердечной деятельности. Это подтверждается тем, что в многочисленных исследованиях по стимуляции регенераторных процессов в миокарде с помощью аминокислот, витаминов, оротовой кислоты и ряда других «биохимических» воздействий, отмечают положительное влияние последних на состояние *всей* мышечной ткани за пределами участка омертвения, более быстрое восстановление мышечных волокон, их гипертрофию и т. д., но ни в одной из них не говорят о возможности предотвращения этим путем рубцовых изменений и замещения зоны инфаркта полноценными мышечными волокнами [33, 38, 40]. Осо-

бенно четко прозвучал этот тезис в работах по стимуляции регенерации миокарда, представленных на симпозиуме в Ереване (1970). Следует подчеркнуть, что подобные воздействия, параллельно со стимуляцией внутриклеточных регенераторных процессов в мышечных волокнах, способствуют и более интенсивному образованию и созреванию соединительной ткани, т. е. формированию рубца. Последнее является результатом указанных воздействий на внутриклеточные гиперпластические процессы в фибробластах и связанную с этим активацию их специфической функции—коллагенообразования.

Как правило, в основной массе случаев размеры инфарктов миокарда бывают таковы, что эта убыль мышечной ткани достаточно быстро и полноценно возмещается гиперпластическими внутриклеточными процессами в остальной мышечной ткани. Большой, перенесший инфаркт, остается большим не вследствие образования относительно небольшого рубца в сердечной мышце, а потому, что сохраняются и продолжают действовать все те причины, которые привели к его возникновению,— гипертония, атеросклероз венечных артерий, пороки клапанов и т. д. Это доказывается тем, что примерно таких же размеров рубцы, а иногда даже и большие, но существующие в условиях в остальном здорового сердца и всего организма (например, рубцы после ранений), могут ничем существенным клинически не проявляться. Об этом же говорит и опыт современного хирургического лечения ишемической болезни сердца. Иссечение аневризмы левого желудочка, т. е. обширного постинфарктного рубцового поля, сочетанное с наложением венозных шунтов между аортой и венечными артериями, дает вполне удовлетворительный результат, который, в свою очередь, свидетельствует о том, что дело не в «нехватке» мышечной ткани, а в плохом (вследствие атеросклероза) кровоснабжении оставшейся гипертрофированной мышцы и что последняя начинает справляться со своей работой при устранении этого дефекта [41, 42].

Точка зрения о важнейшем значении стимуляции внутриклеточных регенераторных процессов для нормализации деятельности сердца теперь начала получать подтверждение в работах и тех исследователей, которые недавно вообще отрицали возможность регенерации на субклеточном уровне. Даже в лаборатории, руководимой Л. В. Полежаевым, появились исследования, в которых была предпринята попытка стимуляции восстановительных процессов в миокарде после повреждений его, вызванных действием дифтерийного токсина [16, 24].

Последний, как известно, вызывает так называемый паренхиматозный миокардит, т. е. дистрофические изменения мышечных клеток. При использовании препаратов, стимулирующих внутриклеточный обмен, авторы наблюдали более быструю нормализацию структуры мышечных волокон, менее выраженные дистрофические изменения их и большую толщину, сравнительно с таковыми в опытах, в которых животным стимуляторов не вводили. Они отмечают, что рубцы, возникшие к моменту введения комплекса биопрепаратов, сохраняются, но новые не возникают

вследствие прекращения глыбчатого распада мышечных волокон. И. Е. Садокова [24] говорит и о гипертрофии мышечных волокон в этих случаях, рассматривая ее в качестве компенсаторной реакции. Нетрудно понять, что в этих работах описано стимулирующее влияние именно на внутриклеточные регенераторные процессы в миокарде, т. е. на свойственную этому органу форму регенерации, и поэтому препараты, которые ранее были бессильны «заставить» размножаться мышечные волокна и предотвратить образование рубца в месте повреждения мышцы сердца, теперь дали несомненно благоприятный эффект, потому что были нацелены на стимуляцию естественного для этого органа восстановительного процесса. В четкой и ясной форме это положение было высказано Л. В. Ахабадзе [1], которая прежде участвовала в разработке стимуляции регенерации миокарда по методу Л. В. Полежаева и разделяла его точку зрения по этому вопросу, а сейчас на основании анализа собственных экспериментальных данных пересмотрела ее и пришла к выводу о том, что при использовании некоторых биостимуляторов восстановление происходит «не за счет регенерации мышечных волокон от культей, а путем внутриклеточного восстановления структур». Она утверждает также, что «никаких признаков регенерации миокарда в виде отрастания волокон от культей, появления миобластов или продольного расщепления мышечных волокон и т. п. у животных этой группы мы не наблюдали. Восстановление происходило только внутри мышечных волокон, способных «оправиться» после повреждения». В дальнейшем и Л. В. Полежаев отошел от собственной установки «не опускаться ниже уровня клетки» (1968) при изучении физиологической и репаративной регенерации и положения о том, что «обновление субмикроскопических структур клетки не есть регенерация» (1970), заявив, что «возможность восстановления структуры поврежденных клеток после дистрофических изменений органов действительно можно отнести к категории внутриклеточной регенерации» (1971) и что последнюю он наблюдал «в миокарде кроликов при повреждении его дифтерийным токсином и введении некоторых биопрепаратов» (1971).

В итоге всего изложенного выше создается достаточно четкое общее представление по обсуждаемой проблеме: в настоящее время можно считать доказанным важнейшее значение внутриклеточных регенераторных и гиперпластических процессов в обеспечении компенсации повреждения мышцы сердца и нарушения ее функции. В миокарде эта форма регенерации является доминирующей, а, может быть, и единственной, т. е. исключаяющей все другие, в частности, клеточное деление. Что касается заполнения участка некроза миокарда полноценной мышечной тканью, то возможность такого течения репаративного процесса в этом органе большинством авторов отвергается. Вопрос об увеличении массы миокарда, т. е. его гипертрофии за счет увеличения числа мышечных клеток, остается открытым и требует дальнейших исследований. Даже если в дальнейшем реальность этого феномена будет доказана, то и

тогда он, скорее всего, представит собой лишь дополнение основной формы регенерации, свойственной миокарду, г. е. внутриклеточной.

Ин-т хирургии им. А. В. Вишневского  
АМН СССР

Поступило 25/1 1971 г.

Գ. Ս. ՍԱՐԿԻՍՈՎ

ՍՐՏԱՄԱԿԱՆԻ ՌԵԳԵՆԵՐԱՑԻԱ ԵՎ ՆՐԱ ԽՓԱՆՄԱՆ ՄԻՋՈՑՆԵՐԻ  
ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՎԻՃԱԿԸ

Ա մ փ ն փ ու մ

Աշխատությունում լուսարանվում են սրտամկանի ռեգեներացիայի խթանման մշակման միջանցիկ արդյունքները տեսական երկու տարբեր դիրքերից: Նշվում է, որ հետազոտողների ուշադրությունը ավելի զբաղվում է մկանային բջիջներում պահպանված միջբջջային ռեգեներացիայի խթանումը:

D. S. SARKISSOV

THE PRESENT-DAY STATE OF THE PROBLEM OF REGENERATION  
OF MYOCARDIUM AND THE WAYS OF ITS STIMULATION

S u m m a r y

The paper deals with several problems concerning the stimulation of regeneration of myocardium from two different theoretical positions. It is noted that the stimulation of intracellular regeneration in the retained muscular cells is attracting an ever-increasing attention of investigators.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ахабадзе Л. В. Онтогенез, 1971, 3, 252.
2. Вториан Б. В. Некоторые вопросы функциональной морфологии ультраструктур миокарда. Дисс. докт., М., 1969.
3. Глаголева В. В. Чечулин Ю. С. Ультраструктурные основы нарушения функции сердечной мышцы. М., 1968.
4. Давыдовский И. В. Общая патология человека. М., 1969, 457.
5. Жапаров Б. Ультраструктура миокарда в условиях измененных газовой среды и барометрического давления. Дисс. канд. Фрунзе, 1970.
6. Запругаев В. В. Архив анат., гистол., эмбриол., 1971, 5, 74.
7. Кнорре А. Г. Труды Института эксперим. морф. АН Груз. ССР, 1961, 9, 56.
8. Кочетов Н. Н. Сравнительное и экспериментальное исследование миокарда. Дисс. докт. М., 1961.
9. Кочетов Н. Н. Симпозиум по регенерации миокарда. Ереван, 1970, 17.
10. Миракян В. О., Шперлинг И. Д., Мхитарян К. В., Петросян Д. Г. Симпозиум по регенерации миокарда. Ереван, 1970, 76.
11. Митин К. С. Субмикроскопическая морфология сердца при инфаркте миокарда. Дисс. докт., 1969.
12. Митин К. С., Клейманова Н. Н., Секамова С. М. Материалы VI конф. по регенерации и клеточному делению. М., 1971, 110.
13. Пауков В. С. Ультраструктура гипертрофированного миокарда у человека и в эксперименте. Дисс. канд., М., 1968.
14. Пауков В. С., Фролов В. А. Материалы VI конф. по регенерации и клеточному делению. М., 1971, 118.
15. Полежаев Л. В., Ахабадзе Л. В., Музлаева Н. А., Явич М. П. Стимуляция регенерации мышцы сердца, М., 1965.
16. Полежаев Л. В., Колчин С. П., Садокова И. Е., Латышева Н. И. Докл. АН СССР, 1967, 177, 6, 1489.
17. Полежаев Л. В. Архив анат., гистол., эмбриол., 1968, 9, 71.
18. Полежаев Л. В. Архив анат., гистол., эмбриол., 1970, 7, 115.
19. Поле-

- жаев Л. В., Колчин С. П., Садокова И. Е., Латышева Н. И., Маливанова С. Д. В сб.: «Проблема регенерации патологически измененных органов и обратимости патологических изменений». Горький, 1970, 19, 20. Полежаев Л. В. Архив анат., гистол., эмбриол., 1971, 9, 96 и 99. 21. Полежаев Л. В. Онтогенез, 1971, 6, 581. 22. Румянцев П. П., Жинкин Л. Н. Журн. общей биол., 1967, 28, 1, 122. 23. Румянцев П. П. Симпозиум по регенерации миокарда, Ереван, 1970, 10, 24. Садокова И. Е. Материалы V конф. по регенерации и клеточному делению. М., 1968, 373. 25. Саркисов Д. С., Втюрин Б. В. Электронная микроскопия деструктивных и регенераторных внутриклеточных процессов. М., 1967. 26. Саркисов Д. С. Кардиология, 1968, 8, 142. 27. Саркисов Д. С., Втюрин Б. В. Электронномикроскопический анализ повышения выносливости сердца. М., 1969. 28. Саркисов Д. С. Регенерация и ее клиническое значение, М., 1970. 29. Семенова Л. А., Брисковская Н. К., Целлариус Ю. Г. Бюлл. эксперим. биол., мед., 1971, 3, 102. 30. Синицын Н. Н. Материалы V конф. по регенерации и клеточному делению. М., 1968, 384. 31. Синицын Н. Н. Материалы VI конф. по регенерации и клеточному делению. М., 1971, 157. 32. Скуба Н. Д. Симпозиум по регенерации миокарда. Ереван, 1970, 102. 33. Туницкая Т. А. Влияние оротата калия на структурную организацию миокарда при гипертрофии и недостаточности сердца. Дисс. канд. М., 1970. 34. Умбетбаева Э. Н. Ультраструктура миокарда у больных с врожденными и приобретенными пороками сердца. Дисс. канд. Алма-Ата, 1971. 35. Цагарели Э. Г. Морфология сердца при общей гипоксии. Дисс. докт. Ереван, 1971. 36. Целлариус Ю. Г. Гистопатология адреналиновых повреждений миокарда. Дисс. докт. Новосибирск, 1969. 37. Целлариус Ю. Г., Семенова Л. А., Белов Л. Н., Костырев О. А., Леонтьев Т. А., Целлариус С. Ф. Материалы VI конф. по регенерации и клеточному делению. М., 1971, 193. 38. Цурикова Э. И. Симпозиум по регенерации миокарда. Ереван, 1970, 79. 39. Шахламов В. А., Белоусова Т. А., Бархина Т. Г. Материалы VI конф. по регенерации и клеточному делению. М., 1971, 198. 40. Эйдинов Я. Б. О нарушениях обмена веществ при инфарктах миокарда и возможности стимуляции восстановительных процессов в сердце. Дисс. докт., Л., 1971. 41. Absolon K., Zewls E Tandy C., Nafrawia, Kechejian S. Bull. de la Societe internationale de Chirurgicalie 1971, XXX, 4, 335. 42. Sadeght H., Schmuziger M., Jaeger M., Essinger A., Rivter J. Bull. de la Societe internationale de Chirurgicalie, 1971, XXX, 4, 336. 43. Wilcken D., Shorey C., Elkense. Lancet. 1970, 2, 7662, 21.

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 вопрос 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 авторадио-

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% глutarальдегидом с дофиксацией 1%  $O_5O_4$  на фосфатном буфере при pH 7,4, обезжизвания 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  $H^3$ -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 $H^3$ -тимидином ядер (в %)		Индекс митозов (в %)	Продолжительность интерфазы (T) 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  $\text{H}^3$ -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  $\text{H}^3$ -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  $\text{H}^3$ -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-

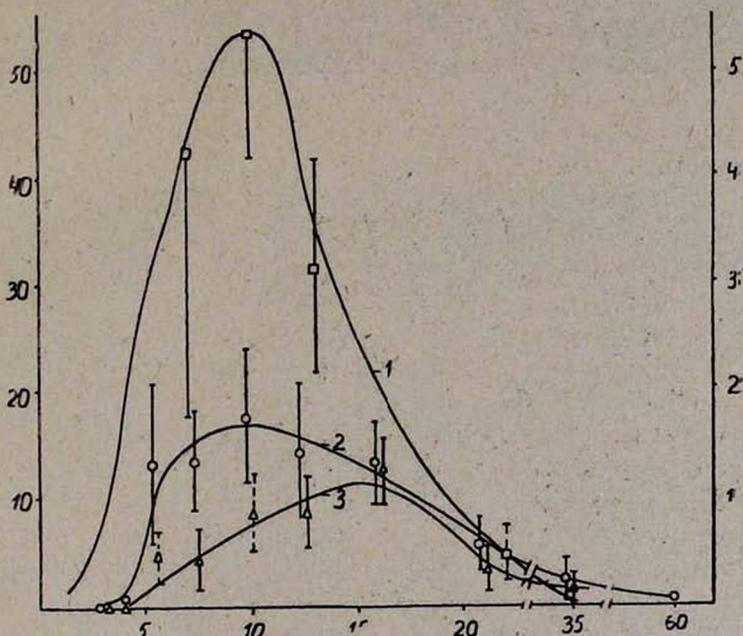


Рис. 1. Динамика индекса митозов, а также индекса меченых ядер при 1-кратных инъекциях  $H^3$ -тимидина (средняя кривая) и при 3-кратных его введениях (верхняя кривая); учитывались ядра мышечных волокон, окаймляющих место передавливания желудочка сердца лягушки. Сплошные вертикальные линии—95%-е доверительные 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.

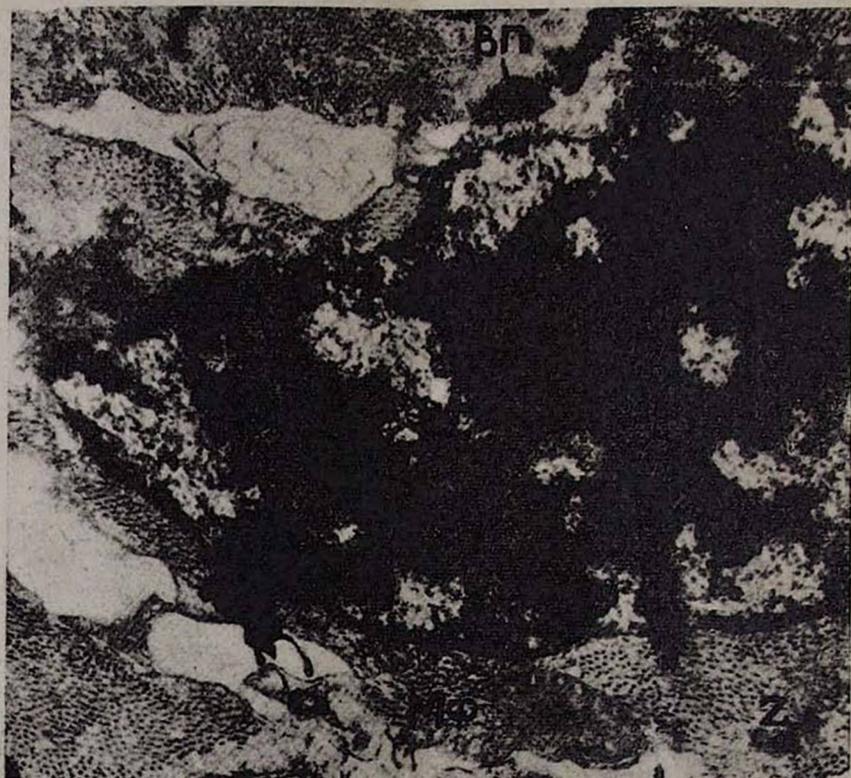
#### Экспериментальный инфаркт миокарда левого желудочка у крыс \*

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.

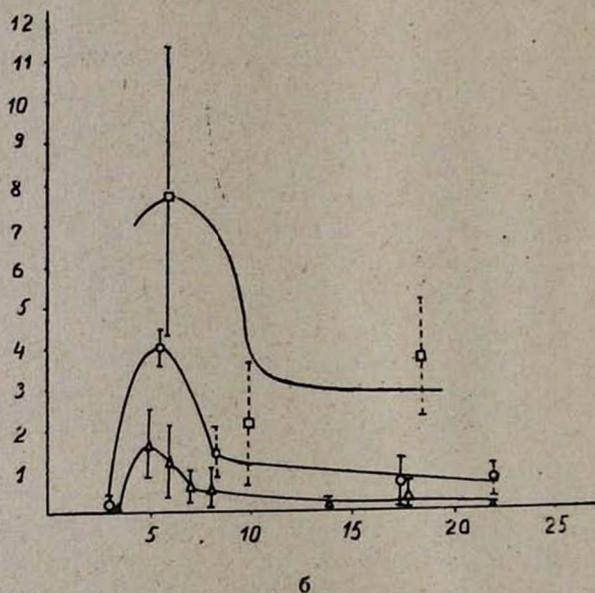
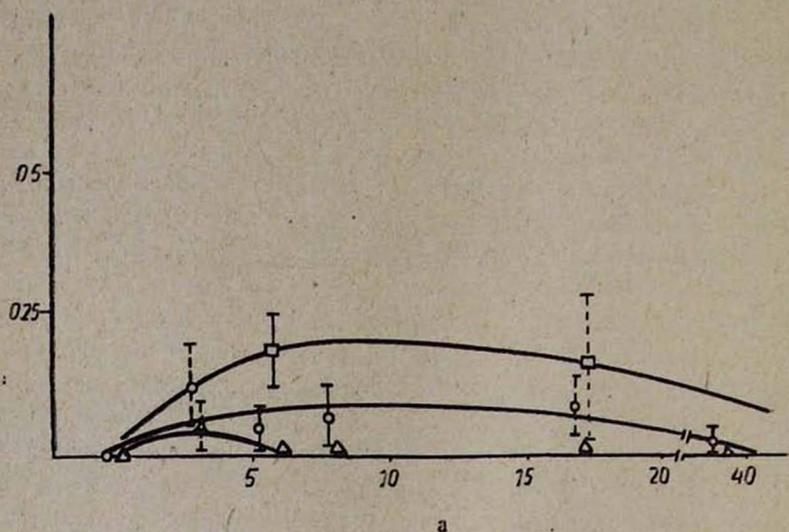


Рис. 3. Динамика индекса митозов (нижние кривые), а также индексы меченых ядер при однократных инъекциях  $H^3$ -тимидина (средние кривые) и при 3-кратных его введениях (верхние кривые); а—ядра мышечных волокон, окаймляющих область инфаркта левого желудочка белых крыс; б—ядра мышечных волокон левого 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

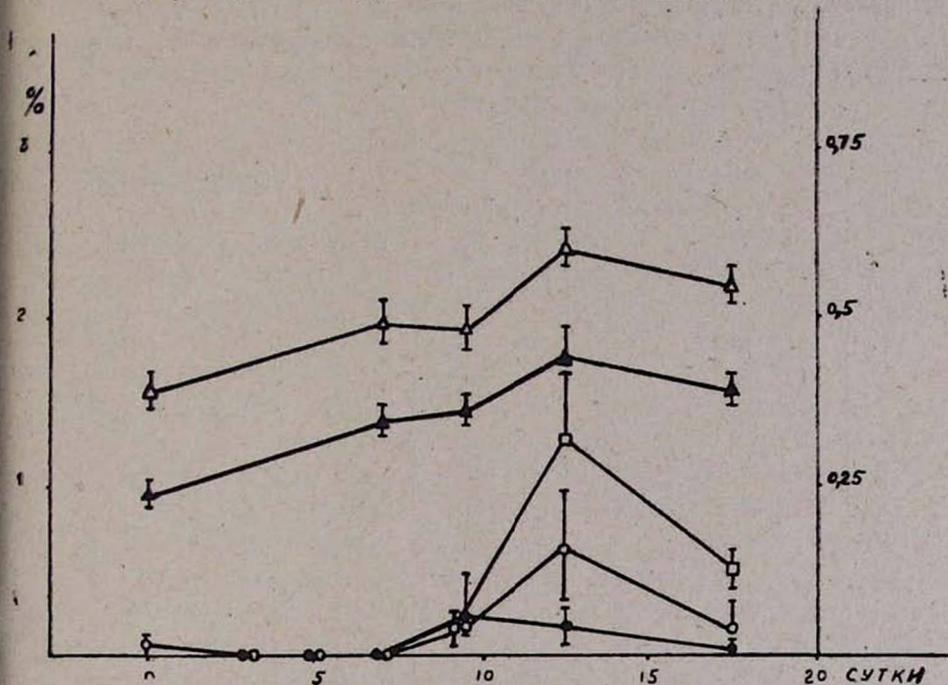


Рис. 5. Изменение веса целого сердца (светлые треугольники), веса левого желудочка (черные треугольники) и индекса митозов в миоцитах левого предсердия (светлые кружки), правого предсердия (черные кружки) и в миоцитах, окружающих очаги некроза в правом предсердии (квадраты). Абсцисса—время в сутках после 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

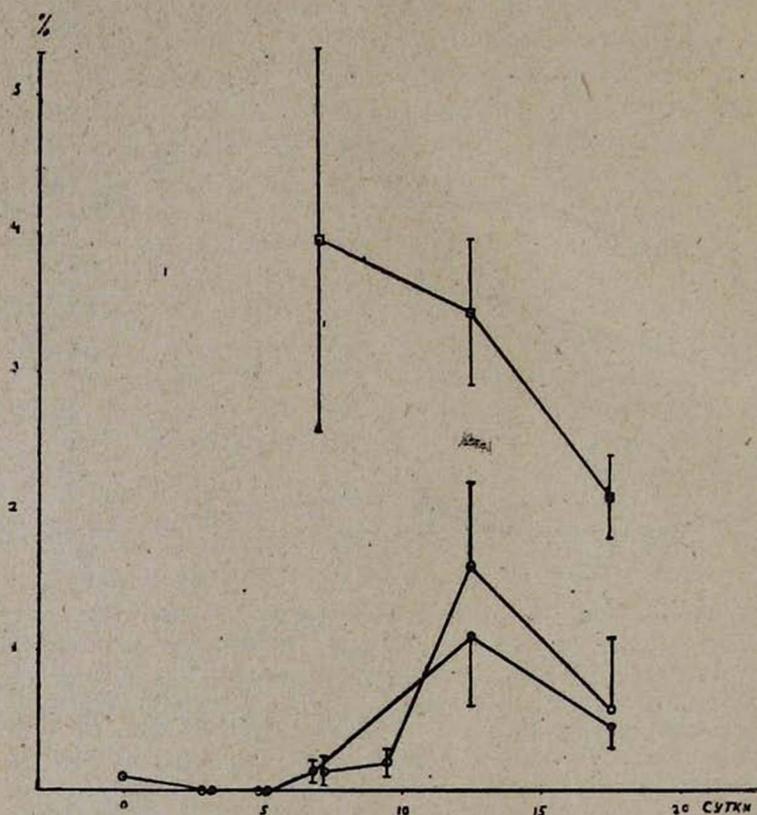


Рис. 6. Индексы меченых  $H^3$ -тимидином ядер миоцитов в левом предсердии, правом предсердии и в «перинекротическом» миокарде правого предсердия. Значение точек и абсциссы — как на рис. 5. Ордината — индекс меченых ядер (в %).

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.

В. О. МИРАКЯН, И. Д. ШПЕРЛИНГ, К. В. МХИТАРЯН

О РЕЗУЛЬТАТАХ СТИМУЛЯЦИИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ  
ПОТЕНЦИИ МИОКАРДИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЖЕЛУДОЧКА  
СЕРДЦА ВЗРОСЛЫХ КРЫС В ХОДЕ  
РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ

Направленное изменение хода регенерационного процесса в различных органах и тканях является одним из актуальных вопросов современной биологии и медицины. Особое место уделяется поиску путей повышения регенерационной способности желудочковой мускулатуры сердца взрослых млекопитающих. Основная задача при разработке данной проблемы сводится к искусственной стимуляции гиперпластических процессов в мышечной ткани сердца и создании благоприятных условий для выживания и дифференцировки новообразованных мышечных волокон.

О положительном действии различных препаратов на ход регенерационного процесса в сердечной мышце сообщают многие авторы [1, 3, 18, 21, 24, 26].

Несмотря на большое теоретическое и прикладное значение подобного рода работ, выводы многих из них вызвали ряд возражений. Это связано с тем, что большинство исследований основано лишь на данных рутинного гистологического анализа, с помощью которого не всегда удается получить точную и надежную информацию о характере и скорости регенерационного процесса и, следовательно, об эффективности изучаемых препаратов. Однако автордиография и цитоспектрофотометрия позволяют четко регистрировать пролиферативные процессы в тканях и применение этих методов в столь спорных вопросах, как доказательство регенерации мышцы сердца, является необходимым. Отсутствие таких исследований ставилось в упрек работам, вышедшим из лаборатории Л. В. Полежаева [20].

Мы решили проверить стимулирующее действие ряда препаратов (4-метилурацила, этаноламина, антилимфоцитарной сыворотки—АЛС и пирогенала) при трипсиновых повреждениях миокарда, используя при этом методы гистологического анализа и  $\text{H}^3$ -тимидиновую автордиографию.

Кроме этого, нами дублированы опыты Л. В. Полежаева и соавторов по изучению стимулирующего влияния гидролизата миокарда и его комплекса с пирогеналом при диатермокоагуляционном повреждении мышцы сердца. При этом строго соблюдались все условия опытов указанных авторов.

Предложенная нами новая модель повреждения миокарда с помощью трипсина основана на протеолитических свойствах фермента, который широко применяется также для получения роста миокардиальных клеток *in vitro* [4, 8, 30, 33].

При подборе агентов для стимуляции регенерационного процесса учитывались некоторые известные свойства вышеуказанных препаратов, в частности способность 4-метилурацила усиливать синтез белков [29], а также ускорять замещение участков некроза в зоне инфаркта миокарда рубцовой тканью [2], стимулирующее действие этаноламина [6, 7].

Применение АЛС в качестве стимулирующего агента диктовалось ее разрушающим действием на лимфоциты [34, 36], продукты распада которых, в частности нуклеотиды, нуклеозиды, возможно и свободные аминокислоты, обладают свойством стимулировать регенерационный процесс [27, 28, 31, 32].

О действии гидролизата миокарда и пирогенала подробно сообщается в монографии Л. В. Полежаева и соавт. [14].

*Материал и методика.* Работа выполнена на 300 белых беспородных крысах, весом 120—180 г. Трипсиновые некрозы левого желудочка сердца получали путем введения 0,02 мл 5% раствора трипсина в толщу стенки желудочка. Для диатермокоагуляционного повреждения миокарда левого желудочка использовали диатермокоагулятор марки ДКС-2. Доступ к сердцу осуществляли по методике Селье и соавт. [35].

Все животные были разделены на 8 групп: I группе (контроль) вводили трипсин, II—трипсин+4-метилурацил; III—трипсин+этаноламин, IV—трипсин+АЛС, V—трипсин+пирогенал, VI—диатермокоагуляция (контроль), VII—диатермокоагуляция+гидролизат миокарда, VIII—диатермокоагуляция+гидролизат миокарда+пирогенал.

4-метилурацил вводили внутривентрикулярно сразу после операции (200 мг на 1 кг веса животного), а затем 2 раза в день в течение 20 дней. Раствор этаноламина из расчета 1 мг на 100 г веса животного инъецировали подкожно, ежедневно в течение первых пяти дней; после 7-дневного перерыва делалось еще 3 инъекции. Пирогенал, полученный в Институте эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалея, вводили по 0,3 мл (1 МПД) в течение 14 дней, АЛС—по 2 мл внутривентрикулярно через каждые 2 дня с 1-го по 20-й день после операции.

Для автордиографического анализа контрольным и подопытным крысам за 2 часа до забивки вводили  $\text{H}^3$ -тимидин с удельной активностью III мк/мл в дозе 0,7—0,8 мкк/г. Для большей возможности выявления синтезирующих ядер, а также для анализа участия миогенных клеток грануляционной ткани в построении «регенерирующих» мышечных волокон 24 крысам (по 4 в I—V и VIII группах)  $\text{H}^3$ -тимидин вводился многократно с 3 по 6 сутки. Забивка животных производилась на 6 и 14-е сутки (по 2 животных).

Животные умерщвлялись путем декапитации в разные сроки—от нескольких часов до 90 суток. Сердца фиксировались в смеси Карнуа и 10% формалине. Автографы изготовлялись с применением жидкой

эмульсии типа «М» и «Р» по методике Л. Н. Жинкина с соавт. [5]. Среды окрашивались гематоксилин-эозином и азур-эозином. Для выявления аргирофильных волокон и степени коллатенизации очага повреждения часть препаратов импрегнировалась серебром по Гомори и окрашивалась по ван Гизону.

О пролиферативной активности мышечных клеток и клеточных элементов грануляционной ткани судили путем подсчета индекса меченых ядер (СИ) и митотического индекса (МИ) на 1000 ядер каждой категории от одного животного. Данные статистически обработаны с помощью стандартных значений критерия Стьюдента для 95% доверительного уровня.

*Результаты исследования.* Очаг повреждения, вызванный введением трипсина, характеризовался более быстрым рассасыванием некротизированных мышечных волокон. На 3-ьи сутки опыта в грануляционной ткани почти не оставалось некротических масс. При диатермокоагуляционном повреждении остатки некротизированных волокон в грануляционной ткани обнаруживались и через 14 суток.

Клеточный состав грануляционной ткани, особенно в периферической зоне на границе с сохранным миокардом, через 3 суток был сходным (основную массу клеток составляли фибробласты, эпителиоидные, лимфоидные клетки, пистиоциты и миоциты Аничкова). Через 7 суток среди вытянутых клеток грануляционной ткани обнаруживались тонкие коллагеновые волокна. В последующие сроки число клеточных элементов уменьшалось, а количество коллагеновых волокон увеличивалось, и через 21 сутки зона поражения, в основном, замещалась рубцовой тканью.

В опытной группе животных в отличие от контрольной при трипсиновом повреждении миокарда срок завершения рубцевания был несколько короче.

При диатермокоагуляционном повреждении существенных различий между контрольной и опытными группами животных в сроки до 30 суток не наблюдалось.

Мышечные волокна, окаймляющие очаг поражения, в ранние сроки опытов часто претерпевали характерные реактивные изменения, которые заключались в увеличении ядер, ядрышек, базофилии околоядерной саркоплазмы. В отдельных волокнах отмечались вакуолизация и лизис саркоплазмы и ядер.

Следует отметить, что в ранние сроки исследования наблюдалась также своеобразная реакция миокардиальных клеток, которая приводила к формированию так называемых миобластов. В отдельных культурных и близлежащих мышечных волокнах на 3-ьи и 7-е сутки отмечалось набухание и просветление ядер с укрупнением ядрышек. Саркоплазма возле полюсов ядер становилась базофильной, теряла поперечную исчерченность при исследовании в обычном и поляризованном свете. Контуры базофильной саркоплазмы приобретали веретенообразную форму. Постепенно весь измененный ядерно-цитоплазматический комплекс сме-

Таблица 1

Индексы меченых мышечных ядер левого желудочка сердца крыс на разных стадиях посттравматической регенерации (однократная инъекция Н<sup>3</sup>-тимидина)

Серия эксперимента	Сроки исследования (дни после операции)							
	3	7	10	14—15	20—21	30	45	60
Введение трипсина (контроль)	0 (3)	0(4);0,02(1)	0 (3)	0 (5)	0 (3)	0 (3)	0 (3)	0 (3)
Введение трипсина и метилурацила	0 (3)	0(4);0,1(1)	0(2);0,2(2)	0 (4)	0 (3)	0 (3)	0 (3)	0 (3)
Введение трипсина и этаноламина	0,1 (3)	0(3);0,1(1)	0 (3)	0 (3)	0 (3)	0 (3)	0 (3)	0 (3)
Введение трипсина и АЛС	0(2);0,2(1)	0(5)	0(3);0,1(1)	0 (5)	0 (3)	0 (3)	0 (3)	0 (3)
Введение трипсина и пирогенала	0 (3)	0(5)	0 (3)	0 (4)	0 (3)	0 (3)	0 (3)	0 (3)
Диатермокоагуляция (контроль)	0,1 (2); 0(1); 0,3(1)	0(2);0,3(1)	—	0 (3)	0(2); 0,2(1)	0 (3)	—	—
Диатермокоагуляция и гидролизат миокарда	0,3(2);0,4(1)	0(2);0,4(1)	—	0(2);0,1(1)	0 (3)	0(2);0,1(1)	—	—
Диатермокоагуляция, гидролизат миокарда и пирогенал	0(2);0,3(2)	0,1(3)‡	—	0 (3)	0(2);0,1(1)	0 (3)	—	—

ПРИМЕЧАНИЕ: Цифры в скобках указывают число животных, для которых получен указанный индекс.

щался к боковой поверхности мышечного волокна и как бы сползал с него. Обособившиеся таким путем клетки имели все признаки так называемых миобластов. Они располагались изолированно или цепочками среди других элементов грануляционной ткани; ядра их включали радиоактивную метку и митотически делились. Однако вещество с анизотропными свойствами (миозин) в этих клетках не обнаруживалось. В дальнейшем по мере рубцевания грануляционной ткани они становились неотличимыми от фибробластов и терялись в рубцах.

Авторадиографический анализ показал, что, несмотря на реактивные изменения мышечных волокон, ядра последних практически не содержали метки радиоактивного тимидина. При подсчете более чем 200 000 ядер во все сроки эксперимента индекс меченых ядер у отдельных животных контрольных и опытных групп не превышал 0,06—0,1%, а у большинства животных равнялся нулю (табл. 1). В указанные значения СИ (табл. 1 и 2) вошли ядра, тканевая принадлежность которых к мышечному типу вызвала определенные сомнения. В то же время четкие картины, свидетельствующие о локализации меченого ядра внутри мышечного волокна, были единичны. Во всех сериях эксперимента число меченых мышечных ядер не возрастало также в опытах с многократным введением  $H^3$ -тимидина (табл. 2).

На разных стадиях посттравматической регенерации миокарда в контрольных и опытных группах в очаге повреждения обнаруживались изолированно лежащие мышечные волокна, наличие которых нередко объясняют их новообразованием. Ядра таких мышечных волокон, как правило, не содержали метки радиоактивного предшественника в опытах с однократным и многократным введением  $H^3$ -тимидина. Последнес

Таблица 2  
Индексы меченых мышечных ядер левого желудочка сердца крыс при многократных инъекциях  $H^3$ -тимидина

Серия эксперимента	Дни после операции	
	6	14
Введение трипсина (контроль)	0,3; 0,1	0; 0,1
Введение трипсина и метилурацила	0,1; 0,1	0; 0,2
Введение трипсина и этаноламина	0; 0;	0,1; 0
Введение трипсина и АЛС	0; 0,1	0; 0
Введение трипсина и пирогенала	0,2; 0	0; 0
Диатермокоагуляция, гидролизат миокарда и пирогенал	0,1; 0,3	0,4; 0,1

достаточно надежно свидетельствует об «остаточной» природе этих волокон, кажущаяся изолированность которых могла возникнуть в результате косой перерезки культевых мышц, а «молодой» вид—в результате вышеописанных реактивных изменений.

В противоположность мышечной ткани, ядра клеточных элементов грануляционной ткани и стромы миокарда интенсивно включали  $H^3$ -тимидин и делились митозом. Максимальные величины СИ и МИ для

Индексы меченых ядер (СИ) и митозов (МИ) для клеточных элементов грануляционной ткани в процессе посттравматической регенерации миокарда левого желудочка сердца крыс (однократная инъекция  $^3\text{H}$ -тимидина)

Таблица 3

Серия эксперимента	Срок исследования (сутки)															
	3		7		10		14-15		20-21		30		45		60	
	СИ $M \pm m$	МИ $M \pm m$	СИ $M \pm m$	МИ $M \pm m$	СИ $M \pm m$	МИ $M \pm m$	СИ $M \pm m$	МИ $M \pm m$	СИ $M \pm m$	МИ $M \pm m$	СИ $M \pm m$	МИ $M \pm m$	СИ $M \pm m$	МИ $M \pm m$	СИ $M \pm m$	МИ $M \pm m$
Введение трипсина (контроль)	2,16±0,03	1,86±0,26	2,26±0,04	1,16±0,03	2,73±0,09	0,90±0,05	0,84±0,18	0,26±0,04	0,33±0,01	—	0,02	—	0,1±0,001	—	0,03±0,01	—
Введение трипсина и этилоламина	*5,03±0,35	2,53±0,14	*6,98±0,04	*1,08±0,2	2,93±0,14	0,96±0,04	*0,18±0,03	0,24±0,02	*0,06±0,01	—	0,03±0,01	—	0,1±0,05	—	0,03±0,01	—
Введение трипсина и метилурацила	*3,06±0,07	2,50±0,05	*3,42±0,1	1,40±0,04	*6,63±0,12	0,70±0,05	*1,96±0,31	0,25±0,04	*0,70±0,05	—	0,23±0,03	—	0,1	—	0,03±0,01	—
Введение трипсина и пиригена	*3,90±0,5	2,50±0,05	*6,54±0,17	1,24±0,03	*1,33±0,31	*0,64±0,04	*0,38±0,07	0,21±0,03	0,33±0,09	—	0,33±0,01	—	0	—	0,03±0,01	—
Введение трипсина и АЛС	*4,60±0,20	2,4±0,05	*4,50±0,3	*1,68±0,13	*0,5±0,1	0,70±0,07	*0,34±0,03	0,22±0,03	*0,06±0,03	—	0,03±0,01	—	0,06±0,02	—	0	—

ПРИМЕЧАНИЕ: Звездочкой указаны данные, при которых наблюдается статистически достоверная разница с контролем ( $P < 0,05$ ).



клеточных элементов грануляционной ткани в контрольной группе обнаружены на 3—10-е сутки. В дальнейшем отмечалось резкое снижение указанных индексов, а к 60-му дню СИ не превышал 0,03% (см. табл. 3). В опытах с этаноламином, АЛС и пирогедалом значения СИ для клеток грануляционной ткани на 3 и 7-е сутки достоверно превышали контрольный уровень ( $P < 0,001$ ). Стимулирующее действие 4-метилурацила на пролиферативную активность клеток грануляционной ткани проявлялось в течение более продолжительного периода (3—20-е сутки) с максимальной величиной СИ на 10-е сутки.

**Заключение.** Результаты проведенных экспериментов не выявили принципиальных различий в характере заживления трипсиновых и дна-термокоагуляционных повреждений миокарда. Как в контроле, так и при введении ряда препаратов зона повреждения во всех случаях замещалась грануляционной, а затем рубцовой тканью.

Данные авторадиографического анализа показали, что независимо от способа повреждения миокарда не происходило дерепрессии синтеза ДНК в ядрах высокодифференцированных миоцитов желудочка сердца взрослых млекопитающих. Полученные значения СИ для мышечных клеток совпадали с таковыми и при других экспериментальных моделях [9, 19].

С помощью изученных препаратов нам не удалось деблокировать синтез ДНК и вызвать гиперплазию мышечных клеток.

При таком положении естественно допустить и иной способ новообразования мышечных волокон, механизм которого сводится к глубокой дедифференцировке миоцитов, высвобождению и последующей миграции их в центр очага поражения, где они могут пролиферировать и при определенных условиях встать на путь вторичной дифференцировки. Именно такой механизм регенерации мышечной ткани сердца путем индукции при применении различных препаратов, в том числе и гидролизата миокарда, допускает Л. В. Полежаев.

Если с первой частью подобного допущения можно в определенной степени согласиться, так как образование «миобластов» наблюдалось многими исследователями, то вторая часть его вызывает серьезные возражения. Современные методы изучения, в частности опыты с многократными инъекциями  $H^3$ -тимидина, свидетельствуют об отсутствии вторичной дифференцировки так называемых миобластов в мышечные волокна. Если бы это происходило или если бы «миобласты» участвовали в регенерационной надстройке культовых мышечных волокон, ядра последних должны были содержать метку  $H^3$ -тимидина. Однако в действительности этого не происходило. Следует отметить, что метапластическое образование миокардиальных волокон из неммышечных клеток, допускаемое Л. В. Полежаевым, также сопровождалось бы появлением меченых ядер в волокнах, так как все виды молодых клеток, встречающихся в грануляционной ткани, способны включать в ядра радиоактивную метку.

Таким образом, с помощью изученных препаратов на разных моделях повреждения миокарда нам не удалось вызвать и стимулировать реактивную гиперплазию миокардиальных клеток у взрослых млекопитающих. Вместе с тем принципиальная возможность подобной стимуляции не исключается, и поиски ее путей должны быть продолжены.

Институт кардиологии  
МЗ Арм. ССР

Поступило 1/III 1972 г.

Վ. Օ. ՄԻՐԱԲՅԱՆ, Ի. Դ. ՇՊԵՐԼԻՆԳ, Կ. Վ. ՄԵԽԻՏԻԱՆ

ՄՐՏԻ ՓՈՐՈՔԻ ՄԿԱՆԱՅԻՆ ԲԶԻԶՆԵՐԻ ՊՐՈԼԻՖԵՐԱՏԻՎ  
ԸՆԴՈՒՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԽԹԱՆՄԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ՄԱՍԻՆ  
ԱՌՆՅՆՆԵՐԻ ՄՈՏ, ՌԵՊԱՐԱՏԻՎ ՌԵԳԵՆԵՐԱՑԻԱՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Առնետների սրտի փորքի տրիպսինային և դիսթերմոկոագուլացիոն վնասվածքների ջնթացրում 4-մեթիլուրացիլը, էթանոլամինը, հակալիմֆոցիտար շինուկը, միոկարդի հիդրոլիզատը և պիրոզինալը չեն նպաստել մկանային հյուսվածքի նորագոյակցությանը:

Ռեգեներացիայի սկզբնական էտապում խթանվել է դրանուպացիոն հյուսվածքի էլեմենտների պրոլիֆերատիկ ակտիվությունը:

V. O. MIRAKIAN, I. D. SHPERLING, K. V. MEKHITARIAN

THE STIMULATION RESULTS OF THE PROLIFERATIVE POTENTIAL  
OF THE MYOCARDIAC TISSUES OF THE VENTRICLE OF THE  
HEART IN GROWN-UP RATS DURING REPARATIVE  
REGENERATION

S u m m a r y

During the healing process of tripsin and diathermo-coagulation injuries of the ventricular muscles of the hearts of rats, 4-methyluracil, etanolamine, antisireptolycine serum, hydrolysate of the myocardium and pirogenal failed to promote the re-formation of muscular tissue. In the initial stages of regeneration they stimulated the proliferative activity of cellular elements of the granulation tissue.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Андреев С. В. Витаминные ресурсы и их использование. М., Изд-во АМН СССР, 1966, сб. 5, 168.
2. Беленький Е. Е., Рунихин Ю. А., Туницкая Т. А. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1966, 10, 5, 62—64.
3. Виткус А. и Прашкевичюс А. Материалы конф., посвящ. 100-летию кафедры гистологии ВМА им. С. М. Кирова, 11—14 июля, 1968.
4. Геворкян Р. А. Автореф. канд. дисс. 1971.
5. Жинкин Л. Н., Заварзин А. А., Лебедева Г. С. и Андреева Л. Ф. Цитология, 1961, 3, 479.
6. Кадилов Е. В., Межлумян А. А. Материалы совещ. по проблеме «Условия регенерации органов и тканей у животных». М., 1966, 99.
7. Камалян Г. В. Коламин и его биологическое значение. Изд.-во Мин-ва с.-х. Ереван, 1960.
8. Кочетов Н. Н. Докл. АН СССР, 1964, 3, 705—706.
9. Миракян В. О., Румянцев П. П. Цитология, 1968, 10, 964.
10. Полежаев Л. В., Ахабадзе Л. В., Захарова Н. А., Мантьева В. А. Изв. АН СССР, серия биол., 1959, 1, 16—32.
11. Полежаев Л. В., Ахабадзе Л. В., Захарова-Музлаева Н. А., Явич М. П. Докл. АН СССР, 1961, 138, 714—717.
12. Полежаев Л. В., Ахабадзе Л. В., Захарова-Музлаева Н. А., Явич М. П. Докл. АН СССР, 1962, 145, 1180—1183.
13. Полежаев Л. В., Ахабадзе

- Л. В., Захарова-Музлаева Н. А., Явич М. П. Грудная хирургия, 1963, 2, 47—54. 14. Полежаев Л. В., Ахабадзе Л. В., Музлаева Н. А., Явич М. П. Стимуляция регенерации мышцы сердца. Изд-во «Наука», М., 1965. 15. Полежаев Л. В., Колчин С. П., Ахабадзе Л. В., Солнцева Г. Н. Докл. АН СССР, 1966, 170, 4, 978—981. 16. Полежаев Л. В., Колчин С. П., Садокова И. Е., Латышева Н. И. Докл. АН СССР 1967, 177, 6, 1489—1492. 17. Полежаев Л. В., Колчин С. П., Садокова И. Е., Латышева Н. И. Докл. АН СССР, 1969, 185, 2, 468—471. 18. Полежаев Л. В., Колчин С. П., Садокова И. Е., Малицовакова С. Д. и Латышева Н. И. В кн.: «Симпозиум по регенерации миокарда» Ереван, 1970, 14—16. 19. Румянцев П. П. Folia histoch. et cytoch. 1966, 4, 397. 20. Румянцев П. П. и Жинкин Л. Н. Журн. общ. биол. 1967, 28, 122. 21. Саидрасулов С. С. Изв. АН СССР, серия биол. 1963, 1, 99. 22. Синицын Н. П. Эксперимент. хирургия 1959, 1, 30. 23. Синицын Н. П. Материалы 3-й конф. по вопр. регенерации и клеточного размножения. М., Изд-во АМН СССР. 1962. 151. 24. Скуба Н. Д. Цитотоксины в современной медицине. 1966, 3, 77—84. 25. Скуба Н. Д. Арх патологии, 34, 1969, 39—43. 26. Скуба Н. Д. В кн.: Симпозиум по регенерации миокарда Ереван, 1970. 102—105. 27. Хрущов Г. К. Роль лейкоцитов крови в восстановительных процессах в тканях. М., 1945. 28. Хрущов Г. К. и Скурская М. Г. В сб. «Лимфоидная ткань в восстановительных и защитных процессах». М., 1966. 25—47. 29. Яковлев Н. Н. и Орещенко Н. И. В кн. «Применение пиримидиновых и пуриновых производных в хирургии и смежных областях медицины» (материалы конф). Ростов на Дону, 1970. 31—41. 30. Holtzer H., Abbott and Cavanaugh M. Exp. Cell Res. 1959, 16, 613—615. 31. Maruyama J. Nature. 1964, 201, 4914, 93—94. 32. Mitchell J., McDonald W., Nossal G. J. Exp. Biol and Med. Sci. 1963, 41, 411—422. 33. Pollinger J. Exp. Cell Res. 1970, 63, 1, 78—82. 34. Potworowski E., Nairn R. Immunology. 1968, 14, 4, 591—597. 35. Selye H., Bajus Z., Grasso S. and Mendell P. Angiology. 1960, 11, 396. 36. Wolksman B., Arboujs S., Arnason B. J. exp. Med. 1961, 114, 997.

Л. В. АХАБАДЗЕ и Н. Т. ОЛЕНИНА

## СИНТЕЗ ДНК В МИОКАРДЕ НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫСЯТ В ПЕРИОД ПОСТНАТАЛЬНОГО ГИСТОГЕНЕЗА И ПОСЛЕ ТРАВМЫ

Существует представление, что регенерационная способность миокарда у млекопитающих падает или утрачивается в процессе онтогенеза [6]. Однако регенерационные потенции миокарда у животных раннего периода постнатального развития изучены недостаточно. Лишь в нескольких работах 50-х годов были сделана попытка исследовать регенерацию миокарда у новорожденных котят, крысят и морских свинок [7, 11, 14], но возможности исследователей были ограничены рамками светового микроскопа и процесс регенерации оценивался главным образом на основании визуальных наблюдений. П. П. Румянцев [7], Робледо [11] пришли к заключению, что миокард новорожденных способен к регенерации путем отрастания от культей, т. е. врастания мио-симпластов в глубь повреждающего участка. Шлезингер [14], Райнер [14] практически не дают описания регенерационного процесса. О регенерации миокарда у сосунков морских свинок они судили по наличию случайных гигантских мускульных клеток. Как правило, в указанных опытах регенерат заполнял только часть поврежденного участка, однако П. П. Румянцев описал случаи полной регенерации миокарда у новорожденных котят. Руководствуясь этими данными, мы основное внимание уделили не только описанию гистогенеза, но и анализу пролиферативной активности и синтеза ДНК в мышечной и соединительной ткани миокарда у крысят раннего постнатального периода развития и после травмы передней стенки левого желудочка.

У новорожденных крысят диатермокоагулятором повреждали переднюю стенку левого желудочка. Мышечную ткань и кожу после операции заклеивали циакрином. Кусочки миокарда фиксировали в жидкости Карнуа через 2, 4, 6, 8, 10, 20 и 30 дней после операции. Параллельно изучали нормальный гистогенез миокарда у крысят, начиная с новорожденных и заканчивая месячным сроком развития. Для выяснения синтетической активности ДНК в ядрах мышечного и соединительнотканного происхождения за 2—4 часа до фиксации животным внутрибрюшинно вводили 0,8—1,0,  $\mu$  С/г  $\text{H}^3$ -тимидин. Автографы окрашивали в основном азур П-эозином, а также гематоксилин-эозин и по ван Гизону. Индекс меченых ядер (СИ) и индекс митозов (МИ) определяли при подсчете не менее 1000 мышечных ядер и такого же количества соединительнотканых ядер у каждого животного и затем вычисляли среднее значение. На каждый срок исследования фиксировали 1—3 животных.

### Постнатальный гистогенез

Динамика синтеза ДНК и митотической активности в ядрах мышечного и соединительнотканного происхождения в постнатальном периоде гистогенеза миокарда изучена в основном для компактного миокарда левого желудочка. После однократного введения  $\text{H}^3$ -тимидина метится  $23,3 \pm 0,9\%$  клеток мышечного и соединительнотканного происхождения. К группе клеток соединительной ткани мы относили все интерстициальные клетки, в том числе и образующие мелкие сосуды и собственно соединительнотканые клетки стромы (рис. 1).

У новорожденных крысят индекс меченых мышечных ядер высок и достигает  $15,1 \pm 1,3\%$  (рис. 2). Индекс меченых соединительнотканых ядер в этот период гистогенеза составляет лишь  $8,2 \pm 0,9\%$  (рис. 3), т. е. количество ДНК-синтезирующих ядер стромы примерно в 2 раза меньше количества ядер паренхимы, находящихся в состоянии синтеза ДНК. К 4-му дню развития количество ДНК-синтезирующих мышечных ядер равно  $11,5 \pm 1,1\%$ , а соединительнотканых лишь  $5,3 \pm 0,6\%$ , т. е. сохраняется та же разница. К 6-му дню количество меченых мышечных ядер продолжает падать до  $7,3 \pm 0,8\%$ , а соединительнотканых до  $4,1 \pm 0,6\%$ . К этому периоду развития разница между количеством ДНК-синтезирующих ядер в обеих группах сокращается до полутора ядер в один раз, а к 8-му дню сглаживается еще больше (ср. рис. 2 и 3). На этой стадии постнатального гистогенеза наступает как бы равновесие в количестве ДНК-синтези-

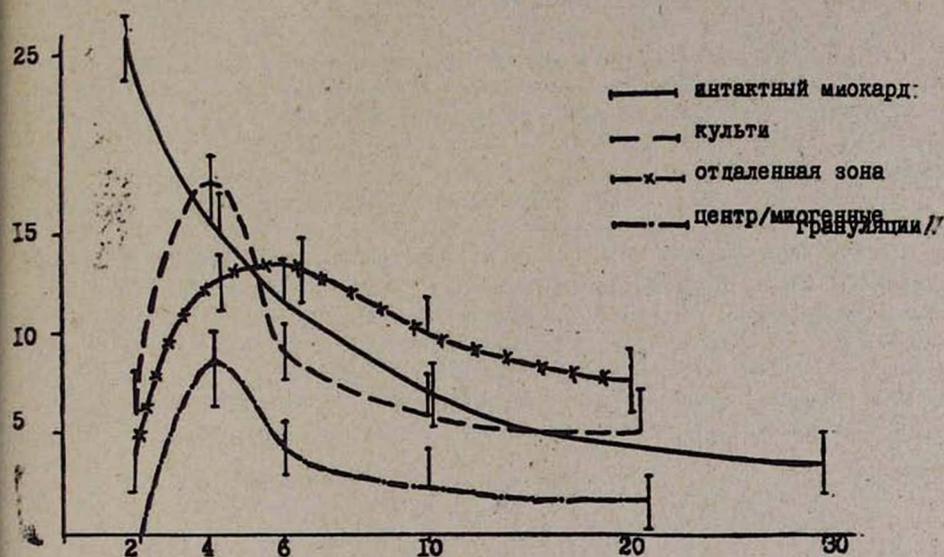


Рис. 1. Индекс меченых мышечных + интерстициальных ядер у новорожденных крысят в интактном миокарде и после повреждения.

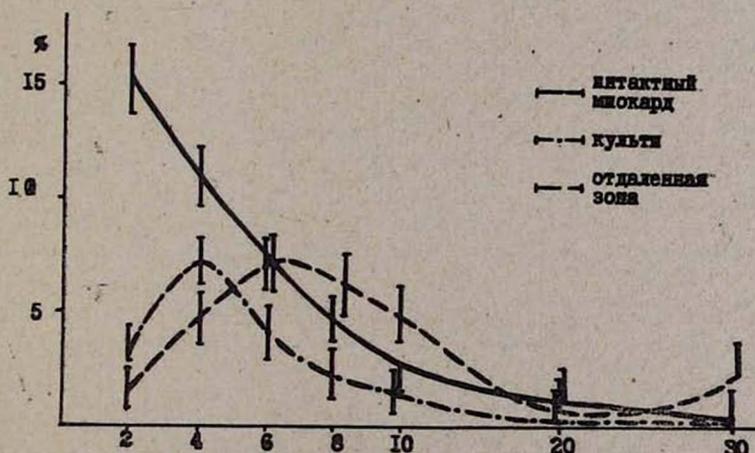


Рис. 2. Индексы меченых мышечных ядер у новорожденных крысят в интактном миокарде и после повреждения.

рующих клеток мышечной и соединительной ткани миокарда. Но уже к 10-му дню после рождения в мышечной ткани затухает синтез ДНК, тогда как в соединительной ткани синтетическая активность ДНК по сравнению с СИ в предыдущий срок практически не меняется. Через 20 и 30 дней после рождения индекс меченых мышечных ядер падает до нуля или держится на очень низком уровне (0,1—0,2%). Синтез ДНК в клетках соединительной ткани держится примерно на том же уровне, что и в ранее изученных сроках исследования. Отставание в темпе синтеза ДНК в мышечной ткани миокарда после 10-го дня развития сохраняется до 30-го дня развития.

*Исследование синтеза ДНК и пролиферативной активности в мышечных и соединительнотканых ядрах миокарда новорожденных крысят после повреждения*

СИ в поврежденном миокарде определяли среди мышечных и соединительнотканых клеток в 3 зонах: в центре очага повреждения, в зоне, прилежащей к очагу повреждения, и в зоне, отдаленной от места травмы. МИ высчитывали в тех же зонах для клеток мышечной ткани.

*Центр очага повреждения*

Невозможность отдифференцировать по морфологическим критериям миогенные элементы от клеток молодой соединительной ткани в световом микроскопе не позволяет учитывать эти клетки отдельно. Поэтому все клетки, находящиеся в центре очага повреждения, мы относим к категории миогенных грануляций по Опелю [5], т. е. к клеткам, принимающим участие в образовании рубца. Коагуляция разрушает все структуры, находящиеся в центре очага повреждения, поэтому через 2 дня опыта здесь не наблюдаются клетки или единичные клеточные элементы без метки. Через 4 дня после

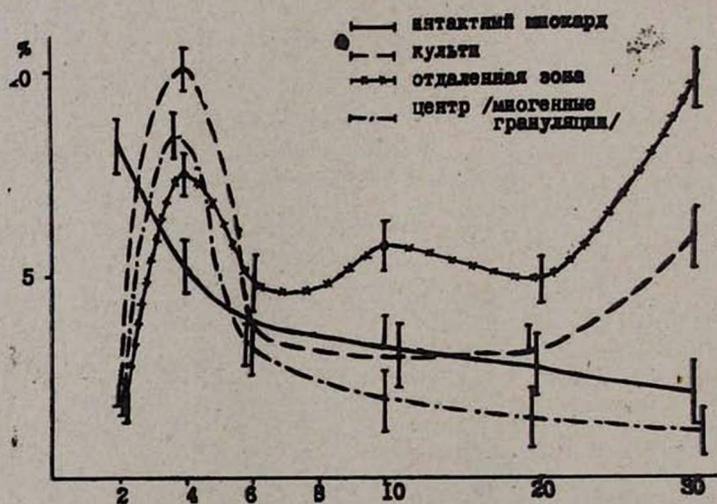


Рис. 3. Индексы меченых соединительнотканых ядер у новорожденных крысят в интактном миокарде и после повреждения.

повреждения процент меченых соединительнотканых клеток значительно превышает СИ соединительнотканых ядер в интактном миокарде ( $u > 1,96$ ). К 6-му дню эксперимента СИ в клетках центра очага повреждения начинает снижаться (рис. 3). После 8—10-го дня СИ клеток соединительной ткани в центре очага повреждения и в интактном миокарде достоверно не различаются. Единичные мышечные волокна, разбросанные в центре очага повреждения, и группы их, наблюдаемые на 10-й день опыта, содержат немеченые ядра. Генезис этих волокон требует расшифровки.

*Зона, прилегающая к очагу повреждения  
(культы мышц)*

Через 2 дня после повреждения резко снижается количество мышечных и соединительнотканых ядер, синтезирующих ДНК, по сравнению с исходной величиной (интактный миокард). Число меченых мышечных ядер падает почти на 12% по сравнению с СИ в интактном миокарде, а соединительнотканых—на 6% (рис. 2, 3). Индекс митозов в мышечной ткани в этот период снижается до 0,9%. Многие фигуры митотического деления явно нарушены. Через 4 дня процент меченых мышечных ядер повышается, но остается в 2 раза ниже, чем в интактном миокарде. Индекс митозов миоцитов в зоне повреждения продолжает снижаться и к 4-му дню эксперимента достигает 0,5—0,6%. В этот же период СИ в ядрах соединительной ткани увеличивается более, чем в 5 раз по сравнению с СИ в интактном миокарде. Гистологически в эти сроки наблюдается некоторая отечность мышечных культур. Во многих из них поперечная исчерченность почти не выявляется, некоторые культуры начинают заостряться и окружаются накапливающимися по периферии клетками соединительной ткани. Через 6 дней СИ мышечных и соединительнотканых ядер падает. СИ мышечных ядер падает примерно в полтора раза, а соединительнотканых более, чем в 2 раза по сравнению с таковыми в ранее изученный срок. СИ мышечных ядер культур до 8-го дня опыта намного ниже СИ мышечных ядер в интактном миокарде, затем процент меченых мышечных ядер в миокарде, прилежащем к очагу повреждения, становится таким же, как СИ в интактном миокарде этого периода развития (см. рис. 2). В области мышечных культур накапливается большое количество ДНК-синтезирующих клеток соединительной ткани. СИ ядер соединительной ткани с 4-го по 6-й день опыта намного выше СИ клеток соединительной ткани в интактном миокарде ( $\mu > 1,96$ ). В более поздние сроки опыта СИ соединительнотканых ядер достоверно не отличается от СИ ядер стромы в интактном миокарде за исключением 30-го дня эксперимента (см. рис. 3).

*Участок миокарда, отдаленный от очага повреждения*

Как и в мышце, прилежащей к очагу повреждения, в участке миокарда, отдаленном от места травмы, СИ мышечных и соединительнотканых клеток через 2 дня после повреждения снижен по сравнению с СИ интактного миокарда (рис. 2, 3). Только к 6-му дню опыта СИ мышечных ядер достигает уровня СИ в интактном миокарде и до 20-го дня опыта достоверно не превышает уровень СИ интактного миокарда (рис. 2). В отдаленной от места травмы зоне миокарда процент меченых соединительнотканых ядер уже через 4 дня опыта поднимается выше нормы (интактный миокард). В более поздние сроки наблюдения СИ ядер соединительной ткани в этой зоне несколько снижается, но остается достоверно выше нормы (рис. 3). МИ мышечной ткани в этой зоне изменяется аналогично МИ миоцитов в зоне, прилежащей к очагу повреждения и МИ в интактном миокарде.

На основании проведенного гистологического и радиоавтографического исследований можно прийти к следующим заключениям:

1. У новорожденных крысят после коагуляции передней стенки левого желудочка сердца очаг повреждения рубцуется;
2. В области мышечных культур и в отдаленном от места травмы миокарде количество ДНК-синтезирующих клеток соединительной ткани через 4 дня после повреждения (наивысшая точка) достоверно превышает количество меченых клеток миогенного происхождения;
3. В области мышечных культур процент меченых мышечных ядер достоверно ниже процента подобных ядер в интактном миокарде до 6-го дня опыта;
4. В отдаленном от места травмы участке миокарда с 6 дня эксперимента процент ДНК-синтезирующих мышечных ядер достоверно выше, чем СИ ядер мышечных культур и практически не отличается от СИ мышечных ядер интактного миокарда.

*Обсуждение результатов.* Органогенез миокарда таких млекопитающих, как мышь и крыса, в период эмбрионального развития полностью не завершается. Об этом свидетельствуют данные как электронномикроскопического, так и радиоавтографического исследования [4, 13]. В миокарде этих животных и после рождения продолжается нарастание количества мышечных элементов, регистрируемое по наличию меченых  $\text{TH}^3$  ядер и их митозов [1, 2, 3, 8]. В этот же период происходит увеличение количества и клеток интерстиция [1, 12]. Известно, что сердце в ответ на местное повреждение способно реагировать не только локально, но и целиком как орган, что показано в опыте с повреждением мышц левого желудочка и ответной реакцией в аурикулярных мышцах предсердия [9]. В этих мышцах происходила депрессия синтеза ДНК, усиливалась митотическая активность, они обогащались РНК. Поэтому возникла необходимость уточнить сведения о регенерационной способности миокарда у новорожденных крысят. После диатермокоагуляции процент мышечных и интерстициальных ядер, способных синтезировать ДНК, резко падал не только в зоне, непосредственно соприкасающейся с очагом повреждения, но и в зоне миокарда, отдаленной от места травмы. Это еще раз подтверждало представление о том, что сердце реагирует на повреждение не только регионально. Снижение синтетического и митотического индекса в ранние после повреждения сроки можно, по-видимому, объяснить нарушением трофики тканей, вызванной коагуляцией. Следует отметить, что снижение СИ и МИ в миоцитах культей и отдаленного от места травмы миокарда в первые дни после повреждения происходило асинхронно (см. рис. 2). Отставание в снижении МИ по сравнению с сильными сдвигами в СИ можно, вероятно, объяснить тем, что в митоз после травмы некоторое время продолжали вступать клетки, прошедшие с период до начала повреждения. Вероятно, для того, чтобы от культей могли регенерировать мышечные отростки, именно в этой области должны были разыграться наиболее активные пролиферативные процессы, т. е. в первую очередь синтез ДНК. Активность синтеза ДНК в мышечных культях в случае хорошо идущей регенерации, по-видимому, должна была бы быть, по крайней мере, равной активности синтеза ДНК в мышечной ткани интактного миокарда, или в случае полного заполнения поврежденного участка мышечным регенератом превосходить его. Однако радиоавтографический анализ материала с импульсной меткой показал, что до 10-го дня опыта СИ мышечных ядер культей достоверно ниже СИ мышечных ядер интактного миокарда. Рубец к этому времени уже достаточно хорошо сформирован.

Не исключено, однако, что при однократном введении меченого тимидина невозможно было уловить истинную разницу в синтетической активности ДНК в различных зонах поврежденного и интактного миокарда. После повреждения продолжительность периодов генерационного цикла могла значительно модифицироваться. Если это действительно произошло и, предположим продолжительность с периода сократилась, то при неизменном времени всего цикла после однократной инъекции  $\text{TH}^3$  количество ДНК-синтезирующих клеток было бы зарегистрировано в меньшем количестве, чем в тех зонах, где время с периода не менялось, и в том числе и в интактном миокарде. Вопрос этот нуждается в тщательном изучении.

Особого внимания в процессе регенерации миокарда заслуживает рассмотрение и изучение корреляций между развитием соединительной и мышечной ткани, так как характер и ход регенерационного процесса в значительной мере зависит от взаимоотношений, складывающихся между этими типами тканей. Не претендуя на полноту исследования корреляции между этими тканями в гистогенезе и при регенерации, тем не менее необходимо отметить, что синтез ДНК в клетках соединительной ткани после повреждения наиболее сильно выражен в зоне мышечных культей (рис. 3). Это не может не отразиться на регенерации мышечных отростков в этой области. Исследуя заживление поврежденной области, нельзя также не учитывать того, что в результате повреждения активируется не только собственная интерстициальная ткань миокарда, но и возможна трансформация в клетки соединительной ткани пришлых кровяных элементов [10], в обилии окружающих очаг повреждения в ранние сроки после травмы. Анализ кривых, отражающих динамику синтеза ДНК (рис. 2) и пролиферацию в

миоцитах, непосредственно затронутых повреждением (мышечные культы), и в миоцитах неповрежденных (отдаленный миокард), позволяет уловить значительную тождественность сдвигов в СИ и МИ в обеих зонах. Усиление митотического и синтетического индекса в неповрежденных миоцитах связано с усилением процесса роста. Так как в области мышечных культей не происходило «сверхростового» усиления СИ и МИ, можно полагать, что и в этой зоне также шел процесс роста, а не регенерации миокарда.

В нашем эксперименте с диатермокоагуляцией стенки сердца у новорожденных крысят по совокупности гистологических и радиоавтографических данных можно прийти к заключению, что пролиферация мышечных клеток на краю очага повреждения отражает не регенерационный процесс, а связана с постнатальным ростом органа.

Ин-т биологии развития

АН СССР

Поступило 16/III 1971 г.

Լ. Վ. ԱԽԱԲԱԶԵ և Ն. Գ. ՕԼԵՆԻՆԱ

ԳԵՆԿ-Ի ՍԻՆԹԵԶԸ ՆՈՐԱԾԻՆ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՍՐՏԱՄՎԱՆՈՒՄ ՊՈՍՏՆԱՏԱԼ ՀԻՍՏՈԳԵՆԵԶԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ ՎՆԱՍՎԱԾՔԻՑ ՀԵՏՈ

Ա մ փ ո փ ո մ

Նորածին առնետների վրա կատարած փորձերը ցույց տվեցին, որ վնասվածքի ծայրամասում մկանային բջիջների զարգացումը ոչ թե ռեգեներացիոն պրոցես է, այլ կապված է օրգանի պոստ-նատալ աճի հետ:

L. V. AKHABADZE, N. G. OLENINA

SYNTHESIS OF DNA IN THE MYOCARDIUM OF NEWLY-BORN RATS DURING POTS-NATAL HISTOGENESIS AND AFTER TRAUMA

S u m m a r y

Experiments on newly-born rats have shown that the proliferation of muscular tissues at the edge of the traumatic lesion does not reflect the regeneration process but is connected with the post-natal growth of the organ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ахабадзе Л. В. и Мингареева Л. А. Материалы гистологической конференции, посвященной 100-летию кафедры гистологии Военно-медицинской Академии, 1968, 14—15.
2. Ерохина И. Л. Цитология, 1968, 10, 12, 162—172.
3. Ерохина И. Л. Цитология, 1968а, 10, 11, 1391—1409.
4. Жинкин Л. Н. и Румянцев П. П. (Jinkine L. N. et Roumiantsev P. P.) В сб.: «Из последних достижений Советской анатомии», 1970, 178—191.
5. Оппель В. (Oppel W.) Virch. Arch. 1901, 164, 406—436.
6. Полежаев Л. В. Утрата и восстановление регенерационной способности органов и тканей у животных. Наука, 1968.
7. Румянцев П. П. Канд. дисс., 1953.
8. Румянцев П. П. (Roumyantsev P. P.) Folia histochem. cytochem. 1963, 1, 463—471.
9. Румянцев П. П. и Миракян В. О. Цитология, 1968, 10, 10, 1277—1287.
10. Хрущов Н. Г. Функциональная цитохимия рыхлой соединительной ткани. Наука, 1969.
11. Robledo M. Am. J. Path. 1956, 32, 1215—1239.
12. Sasaki Rikuro, Morighita Toghiaki, Jamagata J. Shoichi Tohoku Exptl. Med. 1970, 1, 1—13.
13. Schibler T. H. a Wolff H. Z. Zellforsch. 1966, 69, 22—30.
14. Schlestnjer M. a Reiner L. Am. J. Path. 1955, 31, 443—460.

Л. В. ПОЛЕЖАЕВ, И. Е. САДОКОВА, Н. И. ЛАТЫШЕВА

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И БИОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В МЫШЦЕ СЕРДЦА  
ПРИ ДИФТЕРИЙНОМ МИОКАРДИТЕ У КРОЛИКОВ  
И ПРОВЕДЕНИИ ПОВТОРНОГО КУРСА  
ВВЕДЕНИЯ БИОПРЕПАРАТОВ

При введении кроликам с дифтерийным повреждением миокарда некоторых биопрепаратов (гидролизат миокарда, РНК, витамин В<sub>12</sub>) удастся стимулировать восстановительные процессы в мышце сердца и несколько улучшить морфологическую структуру миокарда и некоторые биохимические показатели [5—11]. При этом биопрепараты не влияют на поврежденный нервный аппарат сердца и измененную реактивность адрено- и холинорецепторных систем сердца [1—4].

Интересно было выяснить, можно ли добиться лучшей стимуляции восстановительных процессов в мышце сердца при дифтерийном миокардите у кроликов, если, учитывая волновой характер процесса, провести два курса введения препаратов. Опыт был поставлен с применением методов гистологии и биохимии.

*Материал и методика.* Опыты проводились на 140 кроликах породы «шиншилла» весом 2,5—4,0 кг. В физиологическом опыте использованы 36 кроликов, в нашем—104, причем в опыте с токсином—23, в опыте с токсином + биопрепараты—25, интактных—5; погибли в ходе опыта и не были использованы—51 (в опыте с токсином—41, в опыте с токсином + биопрепараты—10). Дифтерийный токсин (Московского НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова МЗ СССР) однократно вводили в ушную вену в дозе 0,3 мг/кг веса. У всех животных возникал дифтерийный миокардит и почти 50% их погибали. Через 5 и 45 дней после введения токсина животным внутримышечно вводили 1 раз в день комплекс биопрепаратов: гидролизат миокарда коровы, приготовленный по ранее описанному методу [12], препарат, приготовленный из мышцы сердца барана, содержащий фолинпозитивное вещество и нуклеотиды; витамин В<sub>12</sub>. Разовая доза препаратов на 1 кг веса животного, разводимая в 0,5 мл физиологического раствора, была соответственно 0,16 мг, 0,25 мл и 15 мкг. Первый и второй препарат вводили через день (соответственно всего 6 и 5 раз), третий—каждый день, всего 20 раз. Животных забивали в разные сроки опыта от 3 до 126 дней после введения токсина, причем на каждый срок брали для биохимического исследования по 3—5, а для морфологического—по 2—5 животных. В биохимической части ис-

следования в левом желудочке сердца изучали концентрацию и содержание коллагена; концентрацию саркоплазмальных белков по Лзури и их содержание; концентрацию и содержание сульфгидрильных групп саркоплазмальных белков по ранее описанным методам [9—11]. Определяли сухой вес левого желудочка с межжелудочковой перегородкой. Животных забивали в разные сроки и сердце фиксировали в 10% форм-



а



б



в



г



д



е

Рис. 1. Ядра в мышечных волокнах сердца кроликов. Ок. 10, об. 90X. а— нормальные; б— пикнотичные; в— распадающиеся; г— набухшие; д— деформированные; е— митоз мышечного ядра.

лине и по Шабашу. Для гистологического исследования готовили фронтальные парафиновые срезы передней стенки левого желудочка толщиной 5—7 мк и окрашивали их гематоксилин-эозином, по ван Гизону, железным гематоксилином по Гейденгайну и суданом III. Помимо гистологического исследования, на 1000 мышечных ядер сердца подсчитывали число нормальных, патологически измененных ядер и амитозы ядер в норме, т. е. у интактных животных, и в опытах с токсином и токсином + биопрепаратами через 10, 28, 70 и 126 дней после введения токсина. Учитывали мышечные ядра: нормальные, пикнотичные, распадающиеся, набухшие, деформированные, сморщенные, с признаками пикноза и амитотически делящиеся—в состоянии перешнуровки (рис. 1), причем каждое делящееся ядро принимали за одно. При статистической обработке количественных морфологических и биохимических данных применяли метод двухфакторного дисперсионного анализа с повторными данными (с использованием критерия Фишера) и *t*-критерий Стьюдента.

*Результаты эксперимента.* Гистологическое исследование показало, что в опыте с одним токсином возникают отек, стаз, очаги геморрагии, зернистое, вакуольное, жировое и гиалиновое перерождение и глыбчатый распад мышечных волокон сердца и миолиз (рис. 2а). Ядра мышечных волокон подвергаются деформации, пикнозу, набуханию, рексису, лизису, ядра клеток соединительной ткани пикнотизируются. В очагах повреждения миокарда возникают коллагеновые рубцы. Регенерации мышечных волокон сердца от культей никогда не происходит. В опыте с токсином и биопрепаратами значительно уменьшаются отек, стаз, явления дегенерации. Глыбчатый распад мышечных волокон приостанавливается. В очагах повреждения значительно раньше, чем в опыте с одним токсином, созревают рубцы. Восстановительные процессы внутри мышечных волокон выражаются в том, что их ядра приобретают вид нормальных или молодых, саркоплазма становится мелкозернистой, миофибриллы располагаются по периферии волокна. Последние как бы дедифференцируются и омолаживаются, многие из них продольно расщепляются на тонкие анастомозирующие волокна. Морфологическая структура миокарда явно нормализуется, особенно после проведения второго курса введения препаратов, через 70 и 126 дней опыта (рис. 2б). При проведении одного курса инъекции препаратов морфологическая структура миокарда к концу опыта имеет явно более патологический характер, чем при проведении повторного курса. О том же свидетельствуют данные количественного анализа (табл. 1, 2).

Данные табл. 1 показывают, что: а) под влиянием токсина статистически значимо или статистически достоверно (при  $P < 0,05$  или  $P < 0,01$ ) уменьшается число нормальных мышечных ядер сердца кроликов как в опыте с одним токсином, так и в опыте с токсином + биопрепаратами во все сроки наблюдения по сравнению с таковым у интактных животных; б) в поздние сроки опыта (126 дней после введения токсина) под влиянием 2 курсов инъекции биопрепаратов в миокарде происходит статис-

тически достоверное увеличение числа нормальных мышечных ядер по сравнению с таковым в опыте с одним токсином ( $454 \pm 24,4$  против  $249 \pm 46,9$  при  $P < 0,05$ ); в) проведение 2 курсов инъекции препаратов приводит к статистически значимому увеличению численности нормальных мышечных ядер через 126 дней опыта по сравнению с таковым в опыте с проведением одного курса ( $454 \pm 24,4$  против  $329 \pm 49,0$  при  $P < 0,10$ ). Из табл. I следует, что амилозы мышечных ядер одинаково появляются под влиянием дифтерийного токсина как в опыте с одним



а



б

Рис. 2. Мышечные волокна сердца кроликов через 126 дней после введения дифтерийного токсина. Ок. 10, об. 20X. а—опыт с токсином; б—опыт с токсином + биопрепараты.

токсином, так и в опыте с токсином + биопрепараты, причем статистической разницы в результатах этих опытов не обнаруживается.

Если же учесть только необратимо измененные мышечные ядра сердца (пикноз и рексис), то оказывается, что: а) разница между ко-

личеством необратимо измененных мышечных ядер в интактном миокарде и в опыте с токсином через 126 дней после введения токсина достоверна при  $P < 0,01$ ; б) разница между количеством необратимо измененных мышечных ядер в интактном миокарде и в опыте с токсином + биопрепараты также через 126 дней достоверна при  $P < 0,05$ ; в) разница между количеством необратимо измененных мышечных ядер через 126 дней в опыте с одним токсином и в опыте с токсином + биопрепараты достоверна при  $P < 0,01$ .

Таблица 1  
Содержание нормальных мышечных ядер (н. я.) и их амитозов (а) на 1000 ядер в миокарде у кроликов в разных опытах

Норма			Дни после введения токсина										
			10		28		70		126		126		
н. я.	а		н. я.	а	н. я.	а	н. я.	а	н. я.	а	н. я.	а	
548	13	Опыт с токсином 1968 г.	166	10	193	9	245	4	194	4	Опыт с токсином 1967 г.	188	2
563	6		183	19	298	12	353	14	212	6		277	8
662	3		246	28	433	30	396	14	342	10		434	9
$M \pm m$	$591 \pm 35,7,3$		$198 \pm 24$	19	$308 \pm 69,3$	17	$331 \pm 44,8$	10,6	$249 \pm 46,5$	6,6		$299 \pm 71,1$	6,3
		Значимость по отношению к норме	$P < 0,01$		$P < 0,05$		$P < 0,05$		$P < 0,01$			$P < 0,05$	
		Опыт с токсином + два курса препаратов 1968 г.	196	3	208	7	246	8	413	4	Опыт с токсином + один курс препаратов 1967 г.	378	6
			198	8	284	23	270	12	453	5		280	1
			332	15	393	26	293	12	498	11			
$M \pm m$			$242 \pm 45$	8,6	$295 \pm 53,6$	18,6	$270 \pm 13,6$	10,6	$454 \pm 24,4$	6,6		$329 \pm 49,0$	3,5
		Значимость по отношению к норме	$P < 0,01$		$P < 0,05$		$P < 0,01$		$P < 0,05$			$P < 0,05$	

Результаты биохимического исследования приведены в табл. 2. При повреждении мышцы сердца дифтерийным токсином: 1) увеличен сухой вес левого желудочка на 15-й и 27-й день опыта (на 15-й день  $P < 0,10$  и на 27-й день  $P < 0,05$ ); 2) увеличена концентрация коллагена с 15-го по 70-й дни опыта ( $P < 0,05$ ), 3) увеличено содержание коллагена с 15-го

Некоторые биохимические показатели в мышце левого желудочка сердца кроликов введения биопрепаратов

Таблица 2  
дифтерийным повреждением сердца и проведением двух курсов введения биопрепаратов (8 г.)

Показатели	Интактные кролики	Опыт с токсином			Опыт с токсином + препараты					
		Дни после введения токсина			Дни после введения токсина					
		10	15	27	126	10	15	27	70	126
Концентрация коллагена в % от сухой ткани	3,3±0,2	3,7±0,3	4,1±0,02 <sup>2</sup>	4,0±0,2 <sup>2</sup>	4,5±0,6	4,5±0,6 <sup>1</sup>	4,2±0,4	3,7±0,2	4,4±0,1 <sup>2</sup>	4,0±0,1 <sup>2</sup>
Содержание коллагена в левом желудочке в мг	33,8±4,9	42,6±1,4	48,1±1,9 <sup>2</sup>	48,7±3,7	52,5±6,4 <sup>1</sup>	50,5±6,2 <sup>1</sup>	41,4±4,5	39,9±2,5	46,3±2,6	47,1±1,9 <sup>2</sup>
Концентрация саркоплазматических белков в % от сухого веса ткани	23,2±0,6	23,5±0,7	23,4±1,2	22,7±1,1	25,0±1,3	21,9±0,6	27,6±1 <sup>1</sup> ,8	23,6 ± 0,5	22,1±1,8	23,2±0,7
Содержание саркоплазматических белков в мг в левом желудочке	232,7±16,4	277,0±27,7	277,8±21,6	272,6±8,9	291,4±19,9 <sup>1</sup>	243,0±5,1	276,1±31,1	245,1±10,1	228,6±13,4	273,5±18,4
Концентрация сульфидрильных групп в мкМ на 100 мг саркоплазматического белка	6,9±0,5	7,1±0,3	7,1±0,6	7,8±0,6	8,0±0,7	6,9±1,1	7,4±0,3	7,7±0,3	7,9±0,6	7,3±0,2
Содержание сульфидрильных групп саркоплазматических белков в левом желудочке в мкМ	16,9±1,5	20,5±1,6	20,5±0,4 <sup>2</sup>	22,0±2,0	24,2±2,7 <sup>2</sup>	17,5±2,9	20,8±2,1	19,8±0,9	19,2±1,4	21,3±1,6 <sup>1</sup>
Сухой вес левого желудочка в г	1,0±0,08	1,17±0,08	1,18±0,03 <sup>1</sup>	1,20±0,04	1,16±0,04	1,11±0,01	1,0±0,09	1,07±0,04	1,06±0,07	1,17±0,06
Содержание сульфидрильных групп сократительных белков в мкМ в левом желудочке	31,3±3,0	30,8±4,0	29,2±0,4	27,9±5,5	29,8±2,6	32,4±2,4	27,0±4,9	34,1±1,8	27,3±1,0	31,7±2,6

<sup>1</sup> P<0,10; <sup>2</sup> P<0,05; <sup>3</sup> P<0,01; <sup>4</sup> P<0,02.

по 126-й день опыта ( $P < 0,1 - 0,05$ ); 4) концентрация саркоплазменных белков практически не отличается от контроля, некоторое увеличение отмечается лишь на 70-й день опыта; 5) содержание саркоплазменных белков статистически значимо увеличено с 27 по 126-й день опыта ( $P < 0,10$ ); 6) концентрация сульфгидрильных групп саркоплазменных белков в течение опыта статистически не отличается от контроля; 7) содержание сульфгидрильных групп саркоплазменных белков увеличено с 15 по 126 день опыта ( $P < 0,05$ ). При повреждении мышцы сердца дифтерийным токсином и проведении двух курсов инъекции биопрепаратов: 1) сухой вес левого желудочка сердца статистически не отличается от контроля; 2) концентрация коллагена увеличена через 10, 70 и 126 дней опыта ( $P < 0,10 - 0,01$ ); 3) содержание коллагена увеличено на 10 и 126 дни опыта ( $P < 0,10 - 0,05$ ); 4) концентрация и содержание саркоплазменных белков практически не отличаются от контроля; 5) концентрация сульфгидрильных групп саркоплазменных белков не отличается от контроля; 6) содержание сульфгидрильных групп саркоплазменных белков статистически значимо повышено ( $P < 0,10$ ) лишь на 126 день, а в остальные сроки не отличается от контроля.

Так как в опыте с одним токсином увеличивается сухой вес левого желудочка, следовательно, это значит, что в последнем развивается явление типа гипертрофии. Об этом также свидетельствует увеличение концентрации и массы коллагена, увеличение содержания саркоплазменных белков и их сульфгидрильных групп. Вероятнее всего, что значительную часть этих саркоплазменных белков составляют белки цитоплазмы клеток соединительной ткани миокарда. В опыте с токсином гистологически обнаруживается распад мышечных волокон и замещение их соединительнотканью рубцами. Биохимически не обнаруживается статистического изменения в концентрации саркоплазменных белков и их сульфгидрильных групп. Отсутствие указанных изменений морфологически может быть объяснено тем, что одновременно с распадом миофибриллярных белков происходит синтез саркоплазменных белков и их сульфгидрильных групп в цитоплазме клеток разрастающейся соединительной ткани. Введение биопрепаратов, в основном, предотвращает развитие явления типа гипертрофии мышцы сердца и препятствует существенному увеличению массы ее соединительной ткани.

Итак, проведение 2 курсов инъекции биопрепаратов (через 5 и через 45 дней после введения токсина) позволяет несколько лучше стимулировать восстановительные процессы в мышце сердца, поврежденной действием дифтерийного токсина.

Լ. Վ. ՊՈԼԵԺԱԵՎ, Ի. Ե. ՍԱԴՈԿՈՎԱ, Ն. Ի. ԼԱՏՅԵՎԱ

ՄՐՏԱՄԿԱՆԻ ՎԵՐԱԿԱՆԳՄԱՆ ՊՐՈՑԵՍԻ ԿԱԶՄԱՐԱՆԱԿԱՆ ԵՎ  
ԲԻՈՔԻՄԻԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԴԻՖԹԵՐԻԱԿԱՆ ՄԻՈԿԱՐԴԻՏԻ  
ԵՎ ԲԻՈՊՐԵՊԱՐԱՏՆԵՐԻ ՆԵՐԱՐԿՄԱՆ ԿՐԿՆԱԿԻ ԿՈՒՐՍԻ  
ԱՆՅԿԱՑՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

### Ա մ փ ո փ ու մ

*Ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ ճազարների մոտ բիոպրեպարատների ներարկման 2 կուրսը խթանում է վերականգնման պրոցեսները սրտամկանում դիֆտերային միոկարդիտի բորբոքման ժամանակ:*

L. V. POLEZHAEV, I. E. SADOKOVA, N. I. LATYSHEVA

## MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL INVESTIGATION OF THE RECOVERY PROCESSES IN THE HEART MUSCLE IN DIPHTHERIAL MYOCARDITIS AND A REPEATED COURSE OF ADMINISTERING BIOPREPARATIONS

### S u m m a r y

It is shown both histologically and biochemically that when rabbits are administered two courses of biopreparations, the structure of injured muscle fibres of the heart is improved, in addition to the heart coefficient and other factors.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

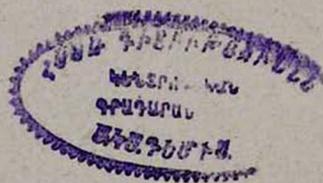
1. Колчин С. П. В сб.: «Условия регенерации органов и тканей у животных». М., 1966, 118.
2. Колчин С. П., Докл. АН СССР, 176, 738, 1967.
3. Колчин С. П. Докл. АН СССР, 190, 4, 1970.
4. Малиованова С. Д. Докл. АН СССР, 1178, 213, 1968.
5. Полежаев Л. В., Колчин С. П. и Солнцева Г. Н. Докл. АН СССР, 164, 949, 1965.
6. Полежаев Л. В., Колчин С. П. и Садокова И. Е. В сб.: «Условия регенерации органов и тканей у животных». М., 1966, 192.
7. Полежаев Л. В., Колчин С. П., Садокова И. Е. и Латышева Н. И. Докл. АН СССР, 177, 1489, 1967.
8. Полежаев Л. В., Колчин С. П. и др. Докл. АН СССР, 185, 468, 1969.
9. Садокова И. Е. В сб.: «Условия регенерации органов и тканей у животных». М., 1966, 254.
10. Садокова И. Е. Докл. АН СССР, 177, 1967.
11. Садокова И. Е. В сб.: «Регенерация и клеточное деление». М., 1968, 373.
12. Fruton J. S., Bergmann M. J. Biol. Chem., 130, 1, 1939.

Բ Ո Վ Ա Ն Դ Ա Կ Ո Ւ Թ Յ Ո Ւ Ն

Նմրագրության կողմից	3
Լիոզներ Լ. Դ. — Սրտամկանի ռեզեններացիան և նրա ուսումնասիրման հեռանկարները	4
Պոլեմակ Լ. Վ. — Սրտամկանի ռեզեններացիայի պրորլիեմի ժամանակակից վիճակը	9
Սարկիսով Դ. Ս. — Սրտամկանի ռեզեններացիա և նրա խթանման միջոցների ժամանակակից վիճակը	16
Ռումյանցև Պ. Պ. — Դնկ-սինթեզը և մկանային բջիջների ռեակտիվ հիպերպլազիան որպես սրտամկանի ռեզեններացիայի գործոն	27
Միրալյան Վ. Օ., Ի. Դ. Շպերլինգ, Կ. Վ. Մխիյարյան — Սրտի փորոքի մկանային բջիջների պրոլիֆերատիվ ընդունակությունների խթանման արդյունքների մասին առնետների մոտ, ռեպերատիվ ռեզեններացիայի ժամանակ	42
Ախարածև Լ. Վ., Ն. Գ. Էլենինա — Դնկ-ի սինթեզը նորածին առնետների սրտամկանում պոսանատայ հիստոգենեզի շրջանում և վնասվածքից հետո	50
Պոլեմակ Լ. Վ., Սաղոկովա Ի. Ե., Լատիշևա Ն. Ի. — Սրտամկանի վերականգնման պրոցեսի կազմաբանական և բիոքիմիական հետազոտությունները դիֆտերային միոկարդիտի և բրոպրեպարատների ներարկման կրկնակի կուրսի անցկացման ժամանակ	55

## СО Д Е Р Ж А Н И Е

От редакции . . . . .	3
<i>Лиознер Л. Д.</i> Регенерация миокарда и перспективы ее изучения . . . . .	4
<i>Полежаев Л. В.</i> Современное состояние проблемы регенерации миокарда . . . . .	9
<i>Саркисов Д. С.</i> Современное состояние вопроса о регенерации миокарда и путях ее стимуляции . . . . .	16
<i>Румянцев П. П.</i> Синтез ДНК и реактивная гиперплазия мышечных клеток как факторы регенерации миокарда . . . . .	27
<i>Миракян В. О., Шперлинг И. Д., Мхитарян К. В.</i> О результатах стимуляции пролиферативной потенции миокардиальных клеток желудочка сердца взрослых крыс в ходе репаративной регенерации . . . . .	42
<i>Ахабадзе Л. В., Оленина Н. Г.</i> Синтез ДНК в миокарде новорожденных крысят в период постнатального гистогенеза и после травмы . . . . .	50
<i>Полежаев Л. В., Садокова И. Е., Латышева Н. И.</i> Морфологическое и биохимическое исследование восстановительных процессов в мышце сердца при дифтерийном миокардите у кроликов и проведении повторного курса введения биопрепаратов . . . . .	56



Технический редактор  
Л. А. АЗИЗБЕКЯН

ВФ 03783

изд. № 3750

заказ 353

тираж 1840

Подписано к печати 28/VII 1972 г.

Печ. л. 4, бум. л. 2, усл. печ. л. 5,6, уч. изд. л. 4,47

Формат бумаги 70x108<sup>1</sup>/<sub>16</sub>

Типография Издательства АН Армянской ССР, Ереван, Барекамутян, 24.