

А. А. АЙВАЗЯН, М. Р. ТЕР-КАСПАРОВА

О ВЛИЯНИИ ХАРАКТЕРА ПИТАНИЯ НА ПАТОГЕНЕЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО (КАЗЕИНАТНОГО) АМИЛОИДОЗА

Вопрос о влиянии питания на патогенез амилоидоза не получил окончательного разрешения в современной литературе. Имеющиеся сведения весьма скудные и противоречивые. Так, например, ряд авторов [13, 14] установил, что питание, обильное животными белками, может вызвать амилоидоз у мышей. Также установлено, что легче вызвать экспериментальный амилоидоз у травоядных животных (кролики, рогатый скот, лошади), тогда как у собак и кошек, кормящихся преимущественно животными белками, исключительно трудно вызвать экспериментальный амилоидоз [2, 11].

Амилоидоз часто возникает при заболеваниях, сопровождающихся белковой недостаточностью организма.

В диетanamнезе больных амилоидозом редко отмечается белково-перегрузочное питание, а многие отмечают недостаточное полноценными животными белками питание. Такое питание оказывает благоприятное влияние на течение амилоидного нефроза [9, 11].

В литературе почти не имеется специальных исследований относительно влияния питания, недостаточно содержащего животные белки и углеводы, на патогенез экспериментального амилоидоза.

Мы проводили эксперименты на 60 белых крысах и 50 мышах. Животные были разделены на две группы: одна из них получила пищу с пониженным содержанием полноценных животных белков и относительно большим содержанием углеводов, другая — полноценное животными белками питание с меньшим содержанием углеводов.

Химический состав пищевого рациона крыс I группы: белки—1,78, жиры—0,72, углеводы—13,26, калории—69,15—83,83; II-й группы: белки—1,84, жиры—0,63, углеводы—6,75, калории—39,65. Химический состав пищевого рациона мышей I группы: белки—0,82, жиры—0,31, углеводы—5,80, калории—32,99; II группы: белки—0,82, жиры—0,30, углеводы—3,00, калории—20,08 (на 39,7% меньше). В пищевой рацион животных II группы дополнительно включалось от 2,0 до 6,0 г творога как источника полноценных белков.

В течение одного месяца животные обеих групп получали отмеченное выше питание. После этого им впрыскивали один раз в день по 1,0—5,0 мл 5%-ного казеина или сыворотку крови человека (20 крысам). В первые четыре недели впрыскивали 5 раз, в дальнейшем—3 раза в не-

делю. Животные забивались на 15, 30, 60-й день, а многие—на 3—11-й месяц после впрыскивания. Наряду с макроскопическим изучением внутренних органов, в частности селезенки, печени и почек, производились гистологические и гистохимические исследования (окраска гематоксилин-эозином, конгоротом на амилоид, по Браше на РНК, по Фельгену на ДНК, на PAS вещество и пр.). Изучено 2900 препаратов.

При гистологическом исследовании препаратов установлено, что амилоидоз прежде всего развивается в селезенке, затем в печени и гораздо позже в почках. Изменения в селезенке в предамилоидной стадии заключаются в ретикуло-плазмацитарной гиперплазии лимфоидной ткани. Ретикулярные, плазматические клетки, а также переходные между ними формы, преимущественно расположенные по периферии фолликул и под капсулой селезенки, становятся резко пиронинофильными и PAS-положительными. PAS-положительно окрашивается также протоплазма гигантских клеток, в большом количестве обнаруживаемых среди клеток пульпы. Примечательно наличие пиронинофильных зерен и глыбок вне протоплазмы. Отложение амилоидных масс в селезенке начинается по периферии фолликул, в примыкающей к фолликулам красной пульпе и в стенках центральных артерий. Клеточные элементы в местах отложения амилоида атрофируются и исчезают. При нарастании процесса амилоидная масса постепенно целиком захватывает фолликулы, а затем и красную пульпу. Она фуксинофильна; при окраске конгоротом принимает желто-бурый цвет. Ретикулярные плазматические и гигантские клетки, обнаруживаемые в ней, сохраняют вышеописанные тинкторальные свойства. Подсчет количества гигантских клеток в препаратах из селезенки показывает их прогрессивное численное уменьшение, а также уменьшение из размера при нарастании амилоидного процесса. Гигантские клетки располагаются по периферии амилоидных масс; некоторые из них имеют нечеткие расплывчатые контуры, среди которых встречаются вакуолизированные с обедненными хроматином ядрами.

Необходимо отметить, что при увеличении сроков иммунизации животных наблюдается увеличение количества клеток, обедненных ядерным веществом. Вначале преобладают клетки, в которых глыбки хроматина располагаются по периферии ядер, под их капсулой, причем с уменьшением количества хроматина. При больших сроках иммунизации при большей выраженности амилоидоза встречается все больше клеток с полностью опустошенными ядрами за счет вымывания ядерного вещества.

В печени в предамилоидной стадии наиболее ранними изменениями являются зернистая и жировая дистрофии печеночных клеток. Затем в междолевых промежутках, в междолочных капиллярах, вокруг центральных вен определяются клеточные скопления, достигающие в ряде случаев очень крупных размеров и состоящие из лимфоидных, ретикулярных и большого количества плазматических клеток с примесью лейкоцитов. Среди них встречаются и единичные гигантские клетки с очень крупными причудливыми гиперхромными ядрами. В протоплазме боль-

шинства указанных клеток при окраске по Браше выявляются темно-красные зерна РНК, которые снимаются после обработки срезов рибонуклеазой. Эти же клетки дают PAS-положительную реакцию, их протоплазма окрашивается в розово-красный цвет; ядра их богаты ДНК. Отложение амилоида происходит по ходу базальных мембран сосудов и, в первую очередь, межбалочных капилляров. Базальные мембраны сосудов утолщаются и интенсивно окрашиваются при PAS-реакции. Постепенно количество амилоида увеличивается, вызывает сдавление и атрофию печеночных клеток (процесс развивается неравномерно в различных участках печени). В далеко зашедших случаях среди амилоидных полей наблюдаются остатки резко истонченных печеночных клеток.

Первые видимые изменения в клубочках почек заключаются в утолщении базальных мембран капилляров. При нарастании процесса отложение белков в клубочках усиливается, они принимают вид гомогенных глыбок, окрашивающихся конгоротом в желто-бурый цвет. Одновременно с утолщением базальных мембран капилляров наблюдается образование многочисленных периваскулярных клеточных скоплений, содержащих ретикулярные, лимфоидные и плазматические клетки. Такие же пролифераты имеются и под капсулой почки. В этих клеточных скоплениях много клеток, протоплазма которых богата пиронинофильными зернышками и интенсивно окрашивается при постановке PAS-реакции. Пиронинофильны также эндотелиальные клетки сосудов, в том числе эндотелий клубочковых капилляров. Большая часть эндотелиальных клеток набухшая, сочная, местами отмечается их пролиферация. Среди клеток-клубочков встречаются пикноморфные. Как правило, имеет место зернистая дистрофия эпителия извитых канальцев.

Результаты наших наблюдений показали, что у животных I группы, получавших впрыскивание казеина, амилоидоз возникал в 1,5—2 раза чаще, чем у животных II группы. Так, у мышей I группы амилоидоз в селезенке возник в 87,5, в печени—в 66,6, в почке—в 25% случаев; у мышей II группы—в селезенке—в 50, в печени—в 16% случаев (в почке амилоидоз не был обнаружен). Примерно такие же соотношения наблюдаются у крыс, хотя у них амилоидоз развивается гораздо реже, чем у мышей (табл. 1). У животных (20 крыс) обеих групп, получавших малокалорийное питание и впрыскивание сыворотки крови человека, амилоидоз не развивался.

Таким образом, из приведенных данных видно, что питание с достаточным количеством животных белков и питание с некоторым ограничением углеводов и общей калорийности значительно замедляет развитие экспериментального амилоидоза, тогда как недостаточное полноценными белками питание при большем содержании углеводов и калорий способствует его развитию.

Наши экспериментальные данные согласуются с клиническими наблюдениями, а также с данными диетanamнеза большинства больных амилоидозом.

Согласно современным представлениям, амилоидоз рассматривается как заболевание аутоиммунного характера. В основе болезни лежит сенсibilизация организма, нарушение гормонально-ферментативных систем, извращение белковосинтетической функции РЭС и выработка аномальных белков-парапротеинов [7, 15, 17]. Характер питания может оказывать определенное влияние на означенные отклонения [3, 5, 8].

Впрыскивание казеина вызывает у мышей и крыс глубокие иммунологические сдвиги в организме. Об этом свидетельствуют такие характерные для аутоиммунных процессов изменения, как ретикуло-плазматическая пролиферация в строме селезенки, печени и почек, утолщение базальных мембран почечных капилляров, выщелачивание ДНК из ядерных структур, появление большого числа пиронинофильных и PAS-положительных клеток, т. е. клеток, богатых РНК и мукополисахаридами.

Таблица 1

Животные	Группа животных	Орган	Количество исследований	Степень амилоидоза				Частота амилоидоза в %
				—	+	++	+++	
Мыши	I	селезенка	24	3	6	4	11	87,5
		печень	24	8	5	4	7	66,6
		почка	24	18	5	1	—	25,0
		всего	72	29	16	9	18	59,7
	II	селезенка	18	9	6	3	—	50,0
		печень	18	15	3	—	—	16,0
		почка	18	18	—	—	—	0,00
		всего	54	42	9	3	—	22,2
Крысы	I	селезенка	19	3	12	3	1	84,2
		печень	19	4	12	1	1	73,6
		почка	19	19	—	—	—	0,0
		всего	57	26	24	4	2	52,6
	II	селезенка	9	5	2	1	1	44,4
		печень	9	5	2	1	1	44,4
		почка	9	9	—	—	—	0,00
		всего	27	19	4	2	2	29,6

(—) — отсутствие амилоидоза,

(+) — слабо выраженный амилоидоз,

(++) — выраженный амилоидоз,

(+++) — резко выраженный амилоидоз.

Отмеченные гистохимические сдвиги сопровождаются нарушением белкового обмена — диспротеинемией и дисглобулинемией в виде гипальбуминемии и гиперглобулинемии, в частности гипер α_2 - и γ -глобулинемии. Морфологические и биохимические сдвиги в организме подопытных животных резче и раньше развиваются у животных I группы (табл. 2). Увеличение размеров и веса селезенки у животных этой группы в среднем в 2 раза больше, чем у животных II группы (табл. 3).

Все изложенное дает основание думать, что бедное животными белками и относительно перегруженное углеводами и общей калорийностью

питание, действуя на ход иммунологических процессов и функцию РЭС, способствует развитию казеинатного амилоидоза.

Одним из звеньев влияния пищи на патогенез амилоидоза, по-видимому, является ее действие на печень. Установленная нами белково-жировая дистрофия печени и диспротеинемия, особенно резко выраженная у животных I группы, дает основание полагать, что бедное белками и богатое углеводами питание способствует развитию амилоидоза и путем угнетения протеиногенной функции печени, что обычно сопровождается гипальбуминемией. Известно, что гипальбуминемия возбуждает РЭС и ведет к компенсаторной гиперглобулинемии [4], что, в свою очередь, может способствовать развитию амилоидоза.

Таблица 2

Группа животных	Количество исследований	Общее количество белков плазмы	Фракция белков					
			А	α_1	α_2	β	γ	А/Г
Крысы здоровые	4	7,48	53,71	10,69	9,27	13,81	10,89	1,22
I	15	5,84	34,15	13,83	14,58	20,81	15,98	0,54
II	7	6,64	43,69	11,67	12,53	18,12	12,53	0,79
Мыши здоровые	4	7,05	47,41	11,00	12,72	17,03	11,83	0,89
I	8	5,73	30,68	8,05	22,79	22,22	16,23	0,43
II	9	6,36	38,16	12,23	16,92	21,09	11,60	0,62

Таблица 3

Дни введения казеина	I группа					II группа				
	количество животных	средний вес животного в г	вес селезенки в мг			количество животных	средний вес животного в г	вес селезенки в мг		
			от	до	в среднем			от	до	в среднем
До введения	4	22,0	140	280	210	4	19,0	120	270	216
30-й день	7	20,5	480	830	644	5	21,0	200	530	315
45-й день	9	20,3	430	800	609	5	22,5	290	490	298
60-й день	9	18,5	320	890	608	9	20,3	220	480	280

Ряд исследователей установил, что недостаточное животными белками и липотропными веществами питание приводит к тяжелой жировой дистрофии печеночных клеток и угнетению ее протеиногенной функции [1, 5, 6], ограничение же общей калорийности питания, даже в условиях алипотропной диеты, предотвращает развитие жировой дистрофии и поражение печеночных клеток [5, 6, 8].

Наши данные подтверждаются исследованиями ряда авторов, отмечающих десенсибилизирующее влияние ограничения углеводов и калорийности при аллергическом феномене Артюса-Шварцмана и при острым гломерулонефрите, ревматизме и других аллергических заболева-

ниях [4, 6, 8]; также установлено, что ограничение общей калорийности питания задерживает развитие нефрита, нефросклероза, периартериита и других аллергических заболеваний у крыс и мышей [12, 16].

На основании наших исследований можно заметить, что богатую белками пищу с некоторым ограничением общей калорийности за счет углеводов и жиров можно рекомендовать для профилактики и лечения амилоидоза.

Кафедра госпитальной терапии
Ереванского медицинского института

Поступило 17/III 1966 г.

Ա. Ա. ԱՅՎԱԶՅԱՆ, Մ. Թ. ՏԵՐ-ԳԱՍՊԱՐԱՆՎԱ

ՄՆԱԴԻ ԲՆՈՒՅԹԻ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԼ (ԿԱԶԵԻՆԱՅԻՆ) ԱՄԻԼՈՒԴՈՋԻ ՊԱԹՈԳԵՆԵՆԶԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Աշխատանքը կատարված է 60 սպիտակ առնետի և 50 մկան վրա. կենդանիների 1-ին խումբը ստացել է ածխաջրատներով և կալորիականությամբ հարուստ (նորմալի սահմաններում), բայց լիարժեք սպիտակուցներից ազատ սնունդ: 2-րդ խումբը՝ լիարժեք սպիտակուցներից հարուստ (նորմալի սահմաններում), բայց ածխաջրատներով և սահմանափակ կալորիականությամբ սնունդ:

Ամիլոիդոզ առաջացնելու նպատակով շաբաթը 3—5 անգամ, 15-օրից մինչև 3—11 ամսվա ընթացքում կենդանիներին սրսկվել է կազեինի 5% լուծույթ, 1,0—5,0 սմ³ քանակով:

Ամիլոիդոզ առաջացնելու ընթացքում ուսումնասիրվել են արյան շիճուկի սպիտակուցային ֆրակցիաները էլեկտրոֆորեզի միջոցով. հերձումից հետո՝ հիստոլոգիական և հիստոքիմիական քննությունները: Ուսումնասիրված է մոտ 2900 պրեպարատ:

Փորձերի արդյունքների ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ կենդանիների 1-ին խմբում փայծաղի ամիլոիդոզ առաջացել է 87,5%, լյարդի—66,6%, երիկամների—25% դեպքերում, իսկ 2-րդ խմբում՝ փայծաղի—50%, լյարդի 16% դեպքում, երիկամում չի առաջացել:

Ենթադրվում է, որ ածխաջրատների և կալորիականության շատացումը լիարժեք սպիտակների անբավարարության պայմաններում նպաստում է ամիլոիդոզի առաջացմանը, ուժեղացնելով օրգանիզմի սենսիբիլիզացիան, լյարդի և ռետիկուլո-էնդոթելային սիստեմի ֆունկցիոնալ խանգարումները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Капланский С. Я., Старосельцева Л. К. Биохимия, 1959, 24, 1, стр. 18.
2. Кравков Н. П. Диссертация, 1894.
3. Макарычев А. И., Сергеева М. А. Журнал высшей нервной деятельности, 1952, 2, 2, стр. 169.
4. Ойвин И. А. Клиническая медицина, 1962, 7, стр. 13.

5. Певзнер М. И. Терапевтический архив, 1951, 4, стр. 25.
6. Разенков И. П. Качество питания и функции организма. М., 1946.
7. Серов В. В. Автореферат. М., 1963.
8. Таллалаев В. Т. Проблема аллергии и патологии. В кн.: Теоретическая и практическая медицина, ч. I. М., 1936, стр. 5.
9. Тареев Е. М. Амилоидная дистрофия почек. В кн: Нефриты. М., 1958, стр. 490.
10. Черкес Л. А., Черкес Г. А. Архив патологии, 1949, 11, 5, стр. 38.
11. Щерба М. Л. Общий амилоидоз. Л., 1957.
12. Berg B. N., Simms H. S., Everitt A. V. J. Natur., 1963, v. 80, p. 255.
13. Ku D. J., Simon M. A. Arch. of Path., 1934, v. 13, p. 245.
14. Kuczynski M. N. Klin Wschr., 1923, № 16, s. 727—730.
15. Letterer E. Wien med. Wochenschr., 1962, № 2, s. 45.
16. Mc Cay C. M. J. Am. Geriat. Soc., 1958, v. 6, p. 171.
17. Teilum G. Ann. Reum. dis., 1952, 11, 2, 119.