

УДК 616.127-003.93

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ

М. Х. КЛИБЛЕЙ

РЕГЕНЕРАЦИЯ МЫШЦЫ СЕРДЦА У ВЗРОСЛЫХ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ СОЕДИНЕНИЙ КОБАЛЬТА

(Представлено академиком Е. М. Крепом 24 III 1975)

При обычном заживлении в области некроза миокарда у взрослых млекопитающих не происходит новообразования мышечных волокон сердца. В зоне рубцового замещения очага некроза мышцы сердца новообразующиеся сосуды редуцируются^(3, 10), что может привести к рецидиву некроза тканей. Размеры, ишемия некротизированной и рубцующейся зоны⁽¹⁰⁾, особые свойства и влияние погибшего участка тканей⁽¹¹⁾ определяют и ограничивают работоспособность сердца. Поэтому в выступлении академика А. Н. Бакулева на XX сессии АМН СССР стимуляция регенерации миокарда был названа одной из актуальных проблем в современной кардиологии⁽²⁾.

Проблема репаративного новообразования мышц и сосудов в области некроза миокарда привлекает многих исследователей. Хирургические методы реваскуляризации, разрабатываемые в клинике⁽⁵⁾, способствуют улучшению кровоснабжения ишемизированной области сердца, однако разработанные операции применимы не ко всем больным и паллиативны⁽⁴⁾. Спонтанный процесс регенерации мышечных волокон сердца можно изучать только у животных, находящихся на ранних стадиях филогенеза, главным образом у лягушек и новорожденных млекопитающих. У взрослых млекопитающих процесс регенерации мышечных волокон сердца^(1, 6, 7, 8, 9) и сосудов⁽³⁾ можно наблюдать только в условиях стимуляции животных биологически активными средствами. Авторы этих исследований указывают, что необходимо вести дальнейшие поиски средств, способных вызвать процесс репаративной регенерации миокарда у взрослых млекопитающих. Это позволит получить и широко изучить процесс стимулированной регенерации миокарда у взрослых млекопитающих, чтобы затем рекомендовать наиболее эффективное средство для применения в клинике инфаркта миокарда, что является главной задачей проблемы регенерации миокарда.

В экспериментах предыдущих исследователей процесс стимулированной регенерации мышечных волокон сердца был получен при обработке животных гидролизатом миокарда, пирогеналом, РНК, дибазолом и др., в том числе витамином В₁₂, содержащим в качестве главного компонента микроэлемент кобальт. Мы в своей поисковой работе предположили, что и другие комплексные соединения, включающие кобальт, смогут вызвать процесс новообразования мышечных волокон сердца. Такие соединения кобальта использовались в эксперименте и клинике в качестве стимуляторов гемопоэза; мы решили применить их по новому назначению.

У 180 белых нелинейных крыс, весом 300—400 г, по известной методике⁽⁶⁾ вызывали электродиатермокоагуляцию конусовидного участка стенки левого желудочка сердца, в котором сваривались мышечные волокна и стенки сосудов, а просвет сосудов закрывался пробкой из коагулированной крови. В конусе некроза тканей диаметром основания 5 мм с верхней, доходящей до эндокарда, не оставалось живых мышц, проходимых для крови сосудов, не было ни ортоградного, ни ретроградного кровотока. Электрокардиограмму регистрировали у крыс, находящихся под хлоралгидратным

наркозом. После коагуляции миокарда на э.к.г. статистически достоверно изменяются основные показатели: урежается ритм сердцебиений, увеличивается систолический показатель, снижается высота зубцов R как в стандартных, так и в грудном отведениях, удлинение интервала PQ статистически недостоверно, на кривой э.к.г. появляется отсутствовавший ранее зубец Q, кривая принимает монофазный вид.

Начиная с момента операции, ежедневно в течение 1 мес. и через день весь второй месяц трем группам крыс (опыт) внутримышечно производили инъекции препаратов кобальта, а контрольная группа крыс получала физиологический раствор. Первая подопытная группа крыс получала 1% раствор «Коамида», вторая 0,4% раствор «Со-35», а третья получала 1% раствор «Смесь-1». Препараты давали в дозе 3—5 мг на 1 кг веса крысы. Через 3, 7, 13, 20, 35, 60 и 140 дней опыта крыс декапитировали, сердце фиксировали в 12% нейтральном формалине. Обнаружить наличие или отсутствие мышечных элементов в области рубцевания миокарда можно не прибегая к изотопной автордиографии или электронной микроскопии, необходимым для исследования источника миобластов, превращающихся в мышечные волокна сердца. В связи с новизной и дискуссионностью вопроса об источнике миобластов, мы считали, что в поисковой работе этот вопрос не может быть предметом попутного исследования, требуется самостоятельное изучение; поэтому не проводили указанных выше специальных методов исследования. Для обнаружения мышечных элементов в области рубцевания применили адекватные, широко распространенные методы окраски гистологических срезов: целлоидиновые срезы толщиной 10—12 мкм окрашивали гематоксилином Вейгерта, железным гематоксилином, докрашивали эозином и пикрофуксинном по ван Гизон. Последовательно, по срокам эксперимента изучали основные показатели э.к.г. у крыс, и количественные данные статистически обрабатывали. Таким образом могли судить как о морфологических преобразованиях, так и о электрофизиологическом состоянии сердца у крыс в контроле и опыте.

В контрольной серии эксперимента развитие грануляций, лизис и резорбция некротизированных масс были замедлены и область повреждения замещалась только рубцовой тканью. Культы мышц поврежденной зоны сохраняли оборванный вид, не было увеличения, удвоения ядер, изменения исчерченности, не было признаков дедифференцировки, вместо этого постепенно распадались концевые сегменты культей мышц и рубцовая зона разрасталась. В контроле реваскуляризация рубцующейся зоны носила парадоксальный характер: сосуды появлялись, но уже через 1 мес. артерии принимали вид замыкающих, ветви таких артерий закрывались вследствие патологических изменений в интимае, возникали рецидивы некроза тканей через 60 дней после операции, и через 140 дней наблюдалось аневризматическое истончение рубцовой зоны. С данными морфологического исследования согласуются данные анализа э.к.г. Так, до конца эксперимента в контроле сохраняется рубцовая форма э.к.г., не исчезает зубец Q, сохраняется статистически достоверное снижение высоты зубца R в грудном отведении, увеличение систолического показателя и длительности желудочкового комплекса, наступившее в результате коагуляции миокарда. Недостоверно с исходным стало различие интервала PQ, и высоты зубцов R в стандартных отведениях. Таким образом, восстановления основных показателей и формы э.к.г. в контроле не было.

Лучшие результаты получены в опыте с препаратом «Со-35». В этом опыте уже через 3 дня основная масса мертвых тканей охвачена со всех сторон и пронизана грануляциями, а через 13 дней уже нет нерасправшихся мертвых мышечных волокон. В культях мышечных волокон просветляется цитоплазма, ядра увеличиваются, удваиваются, содержат несколько крупных ядрышек. На месте сегмента мышечного волокна рядом с культей возникают веретеновидные, крупноядерные клетки, лежащие разрозненно, группами и цепочками; среди разрозненных недифференцированных кле-

ток видны фигуры митоза. Митотическое размножение недифференцированных клеток обнаруживается через 3 дня, активно через 7 дней и наблюдается среди разрозненных клеток в зонах позднего развития грануляций через 13 дней. После агрегации клеток митозы прекращаются. Если через 3 дня среди грануляций можно было видеть разрозненные, по-видимому выселяющиеся из культей дедифференцирующихся мышечных волокон, веретеновидные недифференцированные клетки, которые через 7 дней (рис. 1а, см. вкл. к стр. 227) накапливались в виде групп и цепочек, то через 13 дней (рис. 1б) в области заживления можно было одновременно видеть и разрозненные митотически размножающиеся недифференцированные веретеновидные клетки и группы клеток, и симпластические образования, и трубочки. Через 20 дней в развивающейся соединительной ткани видны тонкие мышечные волокна, содержащие несколько ядер и окрашенные пикрофуксином по ван Гизон в специфически желтый цвет. Через 35 дней (рис. 1в) рядом с новообразованными артериями в соединительной ткани располагаются синцитиально объединенные слабо дифференцированные мышечные волокна, окрашенные специфически в желтый цвет, имеющие ядра, нежную исчерченность и косо идущие вставочные пластинки. Через 60 дней рядом с полноценной артерией в соединительной ткани лежит синцитиальный пласт дифференцированных мышечных волокон, с нормальными ядрами, продольной и поперечной исчерченностью. Синцитиальный пласт регенерировавшей мышечной ткани сохраняется рядом с полноценной регенерировавшей артерией среди соединительной ткани и через 140 дней (рис. 1г) опыта. Окраска железным гематоксилином хорошо выявляет фибриллярность и исчерченность цитоплазмы мышечных волокон регенератора. Особенности течения морфологических преобразований в области повреждения стенки сердца у крыс, леченных препаратом «Со-35», можно связать с особенностями реваскуляризации этой зоны. Вслед за быстрым охватом грануляциями области повреждения быстро дифференцируются новообразующиеся сосуды, в них возникают необходимые слои сосудистой стенки, отсутствуют постепенные разрастания клеточного слоя интимы и закрытие просвета сосудов, нет рецидива некроза тканей и образования аневризм.

С данными морфологического исследования согласуются данные э.к.г. Уже через 3 дня после коагуляции и до конца опыта отсутствуют различия с исходными данными в ритме сердцебиений и длительности предсердно-желудочковой проводимости. Высота зубца R в стандартном отведении уже через 7 дней достоверно отличалась от исходной. Нормализация длительности желудочкового комплекса наступала через 13 дней, а систолического показателя — через 20 дней после операции. Однако приближение высоты зубца R в грудном отведении наступало только через 35 дней, и положение сегмента ST сохранялось инверсным или двухфазным до 35-го дня. Форма кривой э.к.г. уже через 3 дня из монофазной преобразовалась в двухфазную, исчез зубец Q, что можно связать с быстрым охватом грануляциями со всех сторон массы коагулированных тканей, с особенностями реваскуляризации области повреждения и появлением наряду с соединительной тканью также и постепенно развивающихся, медленно дифференцирующихся мышечных сердечных волокон, лежащих рядом с полноценными регенерировавшими артериями. О быстрой нормализации э.к.г. у животных в условиях стимулированной регенерации миокарда сообщалось в работах (1, 6).

Зрелые мышцы краевой зоны, втягиваясь, не могут стимулировать все переходные хронологически сменяющие друг друга формы медленно дифференцирующейся мышечной ткани. Ни в один срок, ни в контроле, ни в опыте не было обнаружено переживших электродиатермокоагуляцию мышечных волокон (условия повреждения это исключают). Поэтому у нас не было оснований считать, что в наблюдавшемся нами процессе стимулированной регенерации миокарда мы имели дело с пережившими или же

с втянутыми в зону повреждения мышцами. Ничего подобного мы не наблюдали в контроле. Наши данные о наблюдавшемся процессе стимулированной регенерации миокарда согласуются с немногочисленными данными литературы, где использовались другие средства для стимуляции регенераторного процесса в миокарде взрослых млекопитающих. В результате проведенного нами исследования можно предложить, наряду с другими средствами, применявшимися в целях стимуляции регенерации миокарда, также и препарат «Со-35», использовавшийся ранее в эксперименте и клинике для стимуляции гемопоэза.

Ташкентский фармацевтический
институт

Поступило
8 III 1975

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ С. В. Андреев, А. В. Докукина и др., Экспериментальная терапия сердечно-сосудистых заболеваний, М., «Медицина», 1968. ² А. Н. Бакулев, Важнейшие проблемы. Медицинская газета, № 2320, от 3 июля 1964 г. ³ М. Х. Клиблей, Кровообращение, Ереван, т. 7, № 5, 9 (1974). ⁴ Х. Н. Муратова, Хирургическое лечение при хронической коронарной недостаточности, Ташкент, «Медицина», 1970. ⁵ М. Плат, Коронарная болезнь, М., 1963. ⁶ Л. В. Полежаев, Утрата и восстановление регенерационной способности органов и тканей у животных, М., «Наука», 1968. ⁷ С. С. Саидрасулов, Изв. АН СССР, сер. биол., № 1, 99 (1963). ⁸ Н. П. Синицын, В кн. Регенерация и клеточное деление, М., 1968, стр. 384. ⁹ Н. Д. Скуба, Тр. I съезда патологоанатомов УкрССР, Киев, «Здоровья», 1971, стр. 257. ¹⁰ А. В. Смольяников, Т. А. Наддачина, Патологическая анатомия коронарной недостаточности, М., 1963. ¹¹ М. Г. Удельнов, Э. Я. Кянджунцева и др., Тр. XIV Всесоюзн. съезда терапевтов, М., «Медгиз», 1958.