

Вплив препарату аденозинтрифосфорної кислоти на розвиток і перебіг експериментальної міодистрофії

(Гістологічна частина дослідження)

І. В. Торська

У першому нашому повідомленні¹ були розглянуті морфологічні зміни у скелетній мускулатурі, рухових нервових закінченнях та у спинному мозку кроликів при аліментарній міодистрофії. Повідомлення закінчувалося висновком, що на пізніх стадіях захворювання поряд з процесами прогресивного розвитку атрофії і дегенерації скелетних м'язів у 75% випадків відзначається різний ступінь ураження рухових нервових закінчень.

Дослідження, яке ми публікуємо тепер, присвячене вивченню впливу препарату аденозинтрифосфорної кислоти на розвиток процесів дегенерації й атрофії у м'язових та нервових елементах кроликів при аліментарній міодистрофії. Ми не спиняємось на обґрунтуванні застосування цього препарату, оскільки це питання докладно досліджено Д. Л. Фердманом та його співробітниками В. А. Григор'євою і А. Г. Местечкіною (1950).

Наше завдання полягало у вивченні фізіологічних (Г. Г. Філіпова) і гістологічних (І. В. Торська) змін у м'язовій і нервовій тканинах піддослідних тварин, яких піддавали лікуванню, і контрольних, до яких лікування не застосовували.

Об'єкт і метод

Експеримент було проведено на 38 кроликах віком півтора місяця. Кроляки з першого дня досліді одержували дієтичну їжу, позбавлену вітаміну «Е» (була застосована дієта № 38, розроблена Д. Е. Ховом). Після того як кролики звикли до дієтичної їжі й охоче її з'їдали (приблизно на сьомий день), у кожній парі позначали міткою контрольну і піддослідну тварин; їх брали завжди з одного виплоду та приблизно однієї ваги. Піддослідним у дальшому вводили щоденно по 10 мг кальційової солі АТФ. Безпосередньо перед дослідом кальційову сіль переводили у натрійову шляхом осадження кальцію еквівалентною кількістю щавлевокислого натрію.

Протягом перших тижнів утримання на дієтичному харчуванні усі кролики набувають ваги, і поведінка їх не відрізняється від поведінки нормальних тварин. У цей період не помічалось також різниці у поведінці контрольних і піддослідних тварин. Починаючи з третього тижня (у кроликів різного виплоду строки варіюють, вони залежать також від пори року та індивідуальних особливостей тварин) у всіх кроликів помічається деяка скованість рухів задніх кінцівок. З кожним днем цей симптом захворювання стає виразнішим, але розвивається він нерівно-

¹ Мед. журн. АН УРСР, т. XXI, вип. 3, 1951.

мірно у контрольних і піддослідних тварин. З'являється різниця у вільності рухів контрольних і піддослідних кроликів. У контрольних, не лікованих АТФ, міодистрофія розвивається здебільшого раніше і проявляється у різкіших формах, ніж у піддослідних, лікованих АТФ. Якщо на пізніх стадіях захворювання, приблизно на 27—35-й день з початку застосування дієтичного харчування, посадити поруч піддослідного і контрольного кроликів, то впадає в очі млявість, атонія всієї рухової мускулатури контрольного кролика. Він неспроможний утримувати голову, часто лягає, заплющує очі. Повалений на бік, робить слабкі спроби встати або залишається нерухомим. Піддослідний кролик ще спроможний утримувати голову, реагує на подразнення, може сидіти, а повалений на бік, намагається перевернутися на живіт. Отже, є помітна різниця в стані і поведінці тварин, яких лікували препаратом АТФ, і тих, до яких це лікування не було застосоване (аналогічні спостереження описані та опубліковані раніш у працях Д. Л. Фердмана, В. А. Григор'євої і А. Г. Местечкіної).

Коли контрольний кролик досягав граничної стадії міодистрофії, його вбивали одночасно з піддослідним.

Фізіологічні спостереження провадили протягом усього досліду. Дані цих спостережень, детально викладені у повідомленні Г. Г. Філіпової, в основному збігаються з наведеною клінічною картиною.

Гістологічне обслідування провадили на свіжих органах (скелетні м'язи, гладка мускулатура шлунково-кишкового тракту) тварин, вбитих наприкінці експерименту. З цією метою органи фіксували у 12%-ному розчині формаліну, потім розрізали їх на заморожувальному мікротомі і зафарбовували м'язові елементи гематоксилін-еозинном; нервові елементи обробляли за методом Більшовського—Гросс.

Переходимо до аналізу гістологічних спостережень.

Стан скелетної мускулатури у кроликів, лікованих АТФ, та у нелікованих

Навіть при найуважнішому вивченні великої кількості препаратів іноді важко вловити чітку морфологічну різницю в ступені дистрофічних змін м'язів контрольних і піддослідних тварин. Дистрофічні явища в м'язі розвиваються як у контрольної, нелікованої, так і у піддослідної, лікованої, тварини. Дистрофічні явища проявляються в інфільтрації, набряку, воскоподібному та жировому переродженні і петрифікації м'язових волокон.

Наводимо як ілюстрацію такий протокол.

Протокол № 13

11.XI 1949 р.

Кролик № 20а, контрольний і № 21а — піддослідний.

(37 днів досліду)

Контроль № 20а

Дослід № 21а

Стан тварини перед умертвінням

Стан тварини перед умертвінням

Задні кінцівки паралізовані, голова повисла. Пасивний стан. Втрата у вазі—17%. При гістологічному дослідженні препаратів двоголового м'яза стегна виявлено значну проліферацію клітинних елементів сполучної тканини. М'язові волокна розсунуті масою проліферованих елементів. Частина цих волокон знаходиться в стані воскоподібного переродження. Є окремі ділянки з жировим переродженням, де жирові клітини відтісняють і заміщують гіалі-

Кролик намагається сісти. Перевернений на бік, лягає на живіт. Активно реагує на подразнення. Втрата у вазі—16%. У препаратах двоголового м'яза стегна виявлено сильний набряк, м'язові волокна розсунуті значно проліферованими сполучнотканинними клітинами. Багато м'язових волокон у стані гіалінового переродження. В деяких ділянках помітно продуктивне розростання сполучної тканини. Більше третини м'язових волокон збереглося непошко-

нізовані м'язові волокна. Збережена приблизно третина роз'єднаних м'язових волокон.

Стан нервових елементів: мієлінові оболонки м'якушевих нервів розбухлі, вакуолізовані, подекуди цілість волокон порушена. Аксони фрагментовані. Моторні бляшки цілком зруйновані. Ядра моторних бляшок нерівномірно роздуті, в каріоплазмі помітні вакуолі.

дженими. Функція м'язів здійснюється, очевидно, окремими групами м'язових волокон.

Чітка імпрегнація мієлінових і ремаківських волокон та моторних бляшок. Відхилень від норми не виявлено.

З наведеного протоколу видно, що як у контрольної, так і у піддослідної тварини патологічні зміни м'язових волокон розвинулися у цілком ідентичних формах, і ступінь ураження м'язових волокон в обох випадках був однаковий.

Слід сказати, що не в усіх дослідях спостерігається така схожість. У деяких дослідів трохи більші зміни виявлені у контрольних тварин і, навпаки, є досліді, в яких більші зміни відзначаються у піддослідних кроликів. У числах це виражено так: з 15 пар тварин у чотирьох парах дегенерація м'язових елементів у лікованих тварин менш виражена, ніж у нелікованих (у піддослідних тварин збережено більше 50% м'язових волокон, у контрольних — менше 50%). У чотирьох випадках, навпаки, у контрольних тварин стан м'язових елементів кращий, ніж у піддослідних (в контролі збережено більше 50% м'язових волокон, у досліді — менше 50%). У семи випадках стан м'язових елементів у піддослідних і контрольних кроликів однаковий.

Ці дані дозволяють прийти до висновку, що патологічний процес у м'язових волокнах скелетних м'язів кроликів, лікованих і нелікованих АТФ, розвивається однаково.

Стан нервових елементів у скелетних м'язах контрольних і піддослідних кроликів

Як видно з наведеного вище протоколу, стан моторних нервових елементів у піддослідного кролика різко відрізняється від стану цих елементів у контрольного кролика. Якщо у контрольної, нелікованої, тварини моторні закінчення і м'якушеві нерви перебувають у стадії необоротної дегенерації, то у піддослідної, лікованої, тварини в їх стані не виявлено будь-яких відхилень від норми. Треба, проте, сказати, що така різка відмінність нервових елементів у контрольних і піддослідних кроликів буває рідко. Частіше спостерігається збіг стану нервових елементів у контрольних і піддослідних тварин. Як виняток трапляється, що процес дегенерації у кроликів, які були піддані лікуванню, більш виражений, ніж у контрольних, яких не лікували.

Із 15 пар досліджених тварин у восьми парах дегенерація нервових елементів скелетних м'язів більш виражена у контрольних тварин у порівнянні з піддослідними, у чотирьох парах ступінь дегенерації цих елементів однаковий як у піддослідних, так і у контрольних кроликів, і в трьох парах нервові елементи скелетних м'язів виявились у більшій мірі дегенерованими у піддослідних тварин, ніж у контрольних.

Зміни в гладкій мускулатурі шлунка і тонкого кишечника

Дослідження шлунків усіх убитих кроликів як контрольних, так і піддослідних, а також кроликів, які були на нормальній дієті, показало, що у тварин, які харчуються нормально, стінка шлунка не вкривається виразками, тоді як у всіх контрольних кроликів виявлено анемію й ато-

нію шлунково-кишкового тракту, а в багатьох з них — виразки на стінці шлунка.

В тих випадках, коли у контрольних кроликів на стінці шлунка не було виразок, вона все ж була помітно зміненою. За кілька днів до смерті такі тварини звичайно зовсім відмовляються від їжі. При розтині черевної порожнини контрольних кроликів виявляються різка атонія й анемія усього шлунково-кишкового тракту. Стінки шлунка і кишечника вільні від харчових мас, перебувають у стані спадання, мають різко блідий колір. У деяких випадках одночасно спостерігаються великі ділянки крапкових крововиливів. Ці ділянки бурими плямами виділяються на блідій стінці шлунка. Гістологічним обстеженням стінок шлунка і тонкого кишечника контрольних кроликів встановлено вогнищеву атрофію з паренхіматозною дистрофією гладких м'язових волокон при значній інфільтрації м'язового та слизового шарів крупноклітинними елементами сполучної тканини. Кровоносні судини наповнені кров'ю, подекуди видно розриви капілярів з крововиливами навколо них, на межі м'язового і слизового шарів зустрічаються перероджені волокна й їх пучки.

Таким є стан шлунково-кишкового тракту у контрольних тварин після дієтичного харчування протягом 18—20 днів. У парних піддослідних кроликів, яким поряд з дієтичною їжею робили в дні дослідження ін'єкції натрієвої солі аденозинтрифосфорної кислоти, в стінках шлунково-кишкового тракту не виявлено описаних змін. Піддослідний кролик, як вище було зазначено, довше зберігає тонус мускулатури і живе на кілька днів довше, ніж контрольний. При розтині піддослідного кролика його шлунок і кишечник виявляються заповненими харчовою масою, стінки шлунково-кишкового тракту напружені, мають рожеве забарвлення; вкривання виразками у більшості випадків не спостерігається. Гістологічне обстеження здебільшого не виявляє виражених змін у м'язовому та слизовому шарах. Нервові елементи сплеться, як і одиничні товсті м'якушеві волокна, також не зазнають змін.

Табл. 1 підсумовує наведені дані.

Таблиця 1

Вплив АТФ на перебіг міодистрофічного процесу у гладкій мускулатурі шлунково-кишкового тракту

Кількість обстежуваних тварин	Без змін	Атонія, анемія	Атонія, анемія, крововиливи	Атонія, анемія, виразки
Контрольні 17	нема	3	5	11
Піддослідні 13	1	нема	нема	2

Стан м'язових і нервових елементів серцевого м'яза

Ми обстежували 10 пар піддослідних тварин (кожна пара складається з контрольної і дослідної тварин). Здебільшого як у контрольної, так і у піддослідної тварини спостерігаються патологічні зміни, які полягають в атрофії різного ступеня, втраті поперечної покресленості і в

наявності запальних вогнищ навколо розширених судин. Як у контрольних, так і у піддослідних тварин відзначаються необоротні зміни частини м'якушевих нервів і їх пучків (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняльне вивчення стану м'язових і нервових елементів серцевого м'яза

Кількість обстежуваних тварин	Без змін	Різні ступені атрофії м'язової тканини	Переродження нервових елементів
Контрольні . . . 10	1	9	6
Піддослідні . . . 9	2	7	7

З метою зіставлення усіх викладених вище спостережень подаємо таблицю 3.

Викладені вище спостереження проведені на невеликій кількості тварин, і тому на їх підставі не можна робити остаточних висновків.

Проте вони дають ясне уявлення про вплив АТФ на перебіг дистрофічного процесу у скелетній мускулатурі, моторних нервових закінченнях, у гладкій мускулатурі шлунково-кишкового тракту та в серцевому м'язі.

Аналіз даних, підсумованих у таблицях, дозволяє висловити такі припущення щодо впливу аденозинтрифосфornoї кислоти на перебіг міодистрофічного процесу в обстежуваних органах кроликів:

1. Аденозинтрифосфornoна кислота, яку в умовах нашого експерименту вводять кроликам, що перебувають на дієті, позбавленій вітаміну «Е», не відвертає процесу міодистрофії, але гальмує його розвиток.

2. Аденозинтрифосфornoна кислота в умовах нашого дослідження не справляє морфологічно помітного впливу на розвиток дистрофічного процесу в скелетних м'язах. Тому ступінь ураження скелетних м'язів у контрольної і дослідної тварин здебільшого однаковий.

3. Аденозинтрифосфornoна кислота позитивно впливає на резистентність моторних нервових елементів до дистрофічного процесу і до деякої міри затримує розвиток дегенерації моторних закінчень і моторних нервів.

4. Аденозинтрифосфornoна кислота позитивно впливає на резистентність гладкої мускулатури і нервових елементів шлунково-кишкового тракту до міодистрофічних процесів.

5. Аденозинтрифосфornoна кислота, за нашими спостереженнями, не сповільнює розвитку дистрофічного процесу в м'язах і нервових елементах серця.

Таблиця 3

Порівняльні дані гістологічного дослідження м'язових і нервових елементів скелетного м'яза, серцевого м'яза, стінки шлунка і тонкого кишечника контрольних і піддослідних кроликів

№ дослідженого кролика	Стан нервових елементів	Стан м'язових елементів	Стан стінки шлунка	Стан м'яза серця
Контроль 4 Дослід 5	+++ +++	++- ++-	виразки норма	не досліджували " "
Контроль 7 Дослід 3	++- +--	++- +--	великі крововиливи не досліджували	не досліджували " "
Контроль 14 Дослід 10	+-- +--	+-- +--	виразки норма	інфільтрація, атрофія інфільтрація, атрофія
Контроль 13 Дослід 15	---+ ++-	++- +++	виразки норма	не досліджували " "
Контроль 17 Дослід 18	--- ---	++- норма	виразки норма	норма "
Контроль 19 Дослід 20	++- ++-	+++ ++-	виразки норма	не досліджували " "
Контроль 20а Дослід 21а	+++ ---	+++ +++	не досліджували " "	атрофія інфільтрат
Контроль 22 Дослід 21	+-- ++-	+-- ++-	крововиливи виразки	інфільтрат, атрофія " "
Контроль 24 Дослід 23	++- ---	+++ ---	виразки норма	інфільтрат норма
Контроль 25 Дослід 26	++- ++-	++- +++	атонія, анемія норма	інфільтрат не досліджували
Контроль 27 Дослід 23	++- +--	+++ ++-	атонія, анемія норма	атрофія "
Контроль 29 Дослід 30	+-- ---	++- ++-	виразки норма	норма атрофія
Контроль 31а Дослід 36	+-- ---	++- +++	анемія, атонія кролик під час досліду загинув з невідомої причини	атрофія
Контроль 32 Дослід 33	+++ ++-	+++ +++	виразки "	атрофія і інфільтрація "
Контроль 34 Дослід 35	+-- ---	++- ++-	виразки норма	атрофія "
Контроль 31 Дослід 30	---+ ---	++- ++-	виразки не досліджували	не досліджували " "

ЛИТЕРАТУРА

- Айнерсон, Цит. за Rapenheimer'ом.
Григор'ева В. А., Диссертация, 1951.
Лившиц, Les voies attentes chez les jeunes rats mangeants de vitamine E, Rev. neurol., 65, 221—223, 1936.
Rapenheimer J., Mt. Sinai Hosp., 7, 65, 1940.
De-Kastro, Trav. labor. rech. biol., t. 24, Madrid, 1930.
Торська І. В., Мед. журн. АН УРСР, т. XXI, вип. 3, 1951.
Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця Академії наук УРСР,
лабораторія вищої нервової діяльності і нервової трофіки.

Влияние препарата аденозинтрифосфорной кислоты на развитие и течение экспериментальной миодистрофии

И. В. Торская

Резюме

Данное исследование посвящено рассмотрению морфологического результата влияния препарата аденозинтрифосфорной кислоты на развитие процесса миодистрофии. Обоснование применения этого препарата не входит в нашу задачу, поскольку этот вопрос подробно разработан Д. Л. Фердманом и его сотрудниками.

Эксперимент был проведен на 38 кроликах. Миодистрофия вызывалась содержанием животных на диете, лишенной витамина «Е». Отбирались пары кроликов одного помета, одного веса и пола. В каждой паре контрольное животное не получало АТФ, а подопытному инъецировали 10 мг кальциевой соли АТФ, которую непосредственно перед опытом переводили в натриевую соль. В дальнейшем изучались изменения, характерные для развития миодистрофии у контрольного и подопытного животных.

Микроскопическое исследование скелетных мышц, гладких мышц, сердечной мышцы и иннервирующих эти участки нервных элементов позволило прийти к следующим выводам:

Аденозинтрифосфорная кислота, вводимая в условиях нашего эксперимента кроликам, получающим пищу, лишенную витамина «Е», не предотвращает миодистрофии, но несколько тормозит ее развитие. Подопытные кролики в большинстве случаев живут на несколько дней дольше, чем контрольные.

Аденозинтрифосфорная кислота (в условиях нашего опыта) не оказывает морфологически выявляемого воздействия на развитие дистрофического процесса в скелетных мышцах, так как в большинстве случаев степень поражения скелетных мышц контрольного и подопытного животных одинакова.

Аденозинтрифосфорная кислота оказывает положительное влияние на резистентность моторных нервных элементов к дистрофическому процессу и задерживает в некоторой степени развитие дегенерации моторных окончаний и моторных нервов.

Аденозинтрифосфорная кислота оказывает положительное воздействие на резистентность гладкой мускулатуры и нервных элементов желудочно-кишечного тракта к миодистрофическим процессам.

Аденозинтрифосфорная кислота, по нашим наблюдениям, не замедляет развития дистрофического процесса в мышце и нервных элементах сердца.