

ВИСШ МЕДИЦИНСКИ ИНСТИТУТ — ВАРНА  
Катедра по патологична физиология  
Ръководител: доцент д-р З. Кемилева  
Катедра по пропедевтика на вътрешните болести  
Ръководител: доцент д-р А. Л. Станчев

## РОЛЯ НА АВТОАНТИТЕЛАТА ЗА ВЪЗНИКВАНЕТО И ПРОТИЧАНЕТО НА МИОКАРДИТ И АРТРИТ У ЕПИНЕФРЕКТОМИРАНИ БЕЛИ ПЛЪХОВЕ

З. Кемилева, К. Георгиев, А. Дякова, Й. Василев

През последните години се обръща голямо внимание на автоантителата за обясняване механизма на възникването на много алергични заболявания. При обособената от Клемперер група на колагенозите се наблюдават промени, които се изразяват във фибриноидно набъбване и първична дезорганизация на колагена. При тези промени се отделят белтъчини и мукополизахариди, за които се предполага, че могат да играят ролята на вторични автоантигени, сензибилизиращи организма. Привърженици на такава концепция (1, 2, 3, 4, 5, 6, 13) са успели да получат по експериментален път алергични реакции в миокарда чрез вкарване на цитотоксичен серум или серум от ревматично болни, а други (7, 8) са успели да възпроизведат опитите на Кавелти чрез инжектиране на екстракт от сърцев мускул в комбинация с хемолитични стрептококи. В осъществяването на алергичните реакции се отдава немалко значение на състоянието и функцията на надбъбречната жлеза (9, 10, 11, 12) по пътя на промените в минералната, витаминната, а отчасти и въглехидратната и белтъчната обмяна.

Изхождайки от тези теоретични постановки и експериментални изследвания, ние си поставихме задачата да проследим клиничните, електрокардиографските и пато-хистологичните изменения на сърцето у животни с извадени надбъбречни жлези и инжектирани венозно с хомогенат от сърцев мускул.

### Методика

Опитите се проведоха върху 40 бели плъха с приблизително еднаква възраст и тегло. В достъпната ни литература експериментален модел на ревматизъм е предизвикан по различни начини на кучета (14, 15, 16, 17, 18, 19, 20), на зайци (21, 22, 23, 24, 25), на морски свинчета (26), маймуни (27) и сравнително много малко на плъхове (28, 29). Животните се разделяха на две групи: опитна от 20 животни, на които предварително се извадиха надбъбречните жлези по оперативен път (ретроперитонеално), и контролна група от 20 плъха с интактни надбъбреци. На всички животни се направи

трикратно венозно инжектиране в опасната вена по 0,2 мл хомогенат от сърдечен мускул на плъхове. Хомогенатът се приготвяваше по следния начин: стерилно със затоплен физиологичен серум се перфузираше *in situ* сърце на плъх, като се канюлираше *v. jugularis* от едната страна и се преразваше *a. carotis communis* от другата. Перфузията продължаваше до пълно обезкървяване на сърдечния мускул. След това (при спазване на строга стерилност) перфузираното сърце се почистваше от мастната тъкан и се надробяваше на малки парчета. В продължение на 4 дни сърдечната тъкан се поставяше в 0°C и в интервал от 3 часа се изваждаше на стайна температура за 15 минути. От така третираната сърдечна тъкан чрез стриване с кварцов пясък се приготвяваше хомогенат с физиологичен разтвор в съотношение 1:10, който хомогенат се филтрираше през обикновен филтър, а след това се центрофугираше в продължение на 30 минути. За осигуряване стерилност на хомогената последният се прекарваше през Зайц-филтър. Инжектирането на животните ставаше в интервал от една седмица. За плъховете от опитната група първото инжектиране се правеше на 3-ия ден след отстраняване на надбъбреците. Тези животни се оставяха на обилна солева диета.

Всички животни се проследяваха клинично. Следяха се походката им и състоянието на ставите на краиниците.

ЕКГ изследванията се правеха преди и след епинефректомията и двукратно след всяко инжектиране на хомогената в интервал от 3 дни. При снемане на ЕКГ животните се фиксираха на дървени масички без наркоза. За отвеждане токовете на сърцето се използваха металически щипки, съединени с проводниците на електрограф НЕК-1. Правеха се трите стандартни отвеждания при усилване  $1 \text{ mv} = 1 \text{ cm}$ .

Една седмица след последното венозно инжектиране на хомогената животните се убиваха чрез етерна наркоза и се аутопсираха, като се вземаше материал за хистологично изследване от сърце, черен дроб, слезка, бъбреци, бял дроб и стави, дали клинични признаци на засягане.

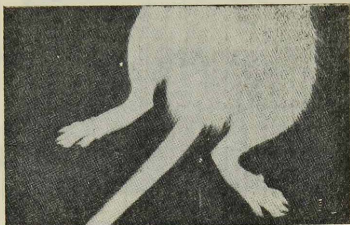
### Резултати

От общото поведение на животните правеха впечатление лека вялост и намалена двигателна активност. Ставните промени се изразяваха в оток, зачервяване и промяна в походката. Същите настъпваха обикновено на 3—5-ия ден след инжектирането на хомогената и продължаваха 3—4 дни. По-голям брой от животните получаваха такива промени след второто инжектиране на хомогената, което говори за алергична пренагласа на организма. Значително по-силно тези изменения се проявиха у животните с предварително извадени надбъбречни жлези: от всичко 20 плъха половината (10) дадоха признаци за засягане на ставите. При контролната група от 20 плъха само у 6 бяха установени промени, изразени в куцане, заема на принудително положение от животните и оток на ставите (фиг. 1, 2).

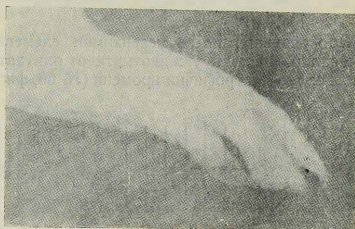
Друг показател, който говори за по-тежкото протичане на процеса, е по-голямата смъртност сред животните от опитната група. От всичко 20 плъха преди края на опитите умряха 6, и то след второто инжектиране на 2—7-ия ден. Само едно животно умря след първото инжектиране и едно след третото. В същото време от животните от контролната група умря само един плъх (няколко часа след второто инжектиране).

При нашите животни клиничните прояви от страна на ставите бяха по-силно изразени в сравнение с миокардните увреди на сърцето при електрокардиографските изследвания. Последните след инжектирането на хомогенат от сърдечен мускул само у отделни животни даваха по-тежки отклонения,

които се изразяваха в снижение предимно на зъбеца R и по-леко на зъбците P, S, ST и T (фиг. 3, 4). Рядко някои от животните имаха снижение само на зъбеца T (напр. № 62). Не се отбелязваха промени във фреквенцията, електричната сила, деформации на зъбците, смущения във възбудимостта и проводимостта. Нямаше изменения на зъбците QT от типа на тия, настъпващи при електролитни смущения — хиперкалиемия и др. Поради по-значителните промени на зъбеца R на същия бе направен подробен анализ за цялата група, за да се проследи достоверността на тия промени. У животните от опитната група преди инжектирането на хомогената средната аритметична величина на  $R_1$  беше 2,45 при средно квадратично отклонение  $\pm 1,22$  и средна грешка 0,38. След инжектирането на хомогената средната аритметична стойност на същия зъбец беше 1,85, средното квадратично отклонение  $\pm 1,34$  и средна грешка 0,42. Сравняването на двете средни стойности



Фиг. 1. Оток на десния заден крайник на плъх № 19

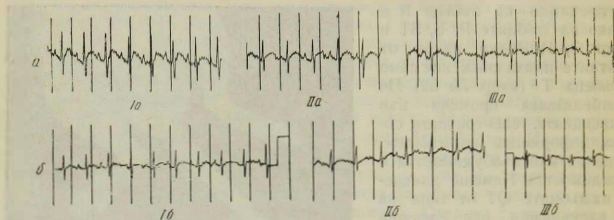


Фиг. 2. Оток в областта на пръстите на десния долен крайник на плъх № 19

говори за несъществени различия въпреки леко намалените стойности на зъбеца след инжектирането на хомогената (достоверност 1,08). Зъбецът R във второ отвеждане даде средна аритметична стойност 5,4 при средно квадратично отклонение  $\pm 3,07$  и средна грешка 0,97 преди инжектирането на хомогената, а след инжектирането средната аритметична стойност на същия зъбец беше 4,75 при средно квадратично отклонение  $\pm 1,53$  и средна грешка 0,48. Достоверността при съпоставянето на величините беше 0,65, която не говори за съществени промени след инжектирането на хомогената. Зъбецът R в трето отвеждане даде средна аритметична величина 3,70 при средно квадратично отклонение  $\pm 2,66$  и средна грешка 0,85 преди инжектирането на хомогената, а след инжектирането средната аритметична стойност беше 2,00 при средно квадратично отклонение  $\pm 1,24$  и средна грешка 0,39. Достоверността бе 1,03. От съпоставянето на данните от зъбеца R в трите отвеждания при контролната група животни също се получават подобни

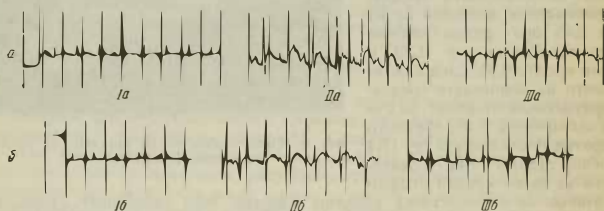
взаимоотношения между средните стойности преди инжектирането на хомогената и след него.

При хистологичните изследвания на сърдечния мускул се установяват лека оточност, дистрофични промени, леко изразени мукополизахариди и



Фиг. 3. ЕКГ на плъх № 26: Ia, IIa и IIIa — преди започване на опитите; Iб, IIб и IIIб — след инжектиране на хомогенат от сърцев мускул се забелязва снижение на комплекса, предимно на зъбеца Т

слабо раздвижване на мезенхимни елементи. Тези признаци са значително по-силно изразени у животните от опитната група. У някои от тях се установиха силно дистрофични промени (№ 66, фиг. 5), клетъчни сгрупвания, огнищна



Фиг. 4. ЕКГ на плъх № 8: Ia, IIa и IIIa — нормално състояние; Iб, IIб и IIIб — снижение на комплекса, предимно на Р и Т

дезорганизация на съединителна тъкан — раздвижване на мезенхимни клетки (№ 67, фиг. 6). У животните от контролната група се установиха предимно лека степен на дистрофични промени, съвсем слабо изразени мукополизахариди, слабо раздвижване на мезенхималните елементи, оток и кръвен застои. В останалите изследвани органи се установиха дистрофични изменения и кръвен застои.

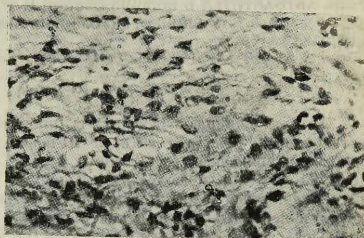
Анализът на получените данни ни дава правото да отбележим, че инжектирането на сърдечен хомогенат венозно у плъхове предизвиква промени, които могат да се третират като алергични. За отбелязване е обаче обстоя-

телството, че промените не се локализиращ предимно в миокарда, а засягат и други органи, особено ставите на крайниците. Това дава основание да считаме, че инжектираният хомогенат предизвиква изменения от характера на тези, получени от инжектирането на чужд белтък, въпреки че не се развива типичната картина на анафилактичен шок. Като се има предвид малката податливост на този вид животни към шокови прояви, може да се счита, че тези изменения са еднопосочни, още повече че смъртта при повечето от умрелите животни настъпва след повторното инжектиране; само едно животно умря в деня на инжектирането.

Допълнителната интервенция с премахването на надбъбречните жлези допринася за по-тежкото протичане на процеса.



Фиг. 5. Силно изразена паренхиматозна дистрофия на миокарда (плъх № 66)



Фиг. 6. Огнишна дезорганизация на съединителната тъкан и раздвижване на мезенхимни клетки (плъх № 67)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Орловская Г. В.: Арх. патологии, т. 18, № 1, с. 68, 1956. — 2. Струков А. И. и др.: Вопросы общей иммунологии, Тезиси докл., М., с. 20, 1959. — 3. Иванов Г. К.: Вопросы ревматизма, Труды Новосибирского института, 1957. — 4. Казначев В. П.: Вопросы ревматизма, Новосибирск, с. 48, 1957. — 5. Струков А. И.: Вестн. АМН СССР, № 3, с. 8, 1959. — 6. Адо А. Д.: Материалы 13-то Всесоюз. съезда гигиенистов, епидемиологов и инфекционистов, М., в. 2, с. 110, 1959. — 7. S. de Siege et Rickewaert: Des rhumatismes articulaires, Paris, 1957. — 8. Кемилева З., Чиждова Н.: Първа национална конференция по експериментална медицина, 1961. — 9. Кемилева З.: Трудове ВМИ — Варна, т. I, свитък I, с. 41, 1962. — 10. Вальдман В. А.: О ревматизме, Медгиз, М., с. 132, 1956. — 11. Смирнов И. В. и Белецкая Л. В.: ЖМЭИ, XII, 34, 1955. — 12. Аргинский М. Е.: Патологична физиология и експер. терапия, кн. 5, с. 40, 1962. — 13. Кемилева З.: Кандидатска дисертация, София, 1958. — 14. Кемилева З.: Трудове ВМИ — София, XXXIX (VII), свитък II, 1962. — 15. Писарев Ст., Кемилева З.: Сърем. медицина, год. XII, № 1, с. 83, С., 1961. — 16. Писарев Ст., Кемилева З., Недева и др.: Трудове ВМИ — София, том XXXIX (VII), вип. I, 1960. — 17. Писарев Ст., Кипров Д., Кемилева З. и др.: Трудове ВМИ — София, том XXXIX (VII), вип. I, 1960. — 18. Сагалович В. М.: Проблемы ревматизма, М., с. 116, 1957. — 19. Стефаненко Л. Я.: Вопросы ревматизма, вип. XI, 1940. — 20. Крымский Л. Д., Перчикова Г. Е., Учитель И. Я.: Экспериментальная хирургия, 4, с. 44, 1958. — 21. Гельштейн Э. М., Рапопорт Я. А., Богдатсян М. Г.: Терапев. архив, т. XIII, вип. 4, с. 11 — 27,

1935. — 22. Бородинюк Н. А., Белецкая Л. В.: ЖМЭИ, 10, с. 66, 1957. — 23. Петряева А. Т., Молотков В. Г., Юденич В. А.: Вопросы охраны матер. и детства, 4, с. 34, 1959.—24. Бусынина Н. Г.: Некоторые вопросы охраны материнства и детства, Львов, с. 214, 1958. — 25. Shimun S. K., Shichisawa and Takikchik: Med. Jorpal of Osaca University, 9, 3—4, 447—461, 1958. — 26. Гинчерман Е. З., Филдовский И. А.: Арх. патол. анатомии, т. IV, вып. 3, с. 49, 1938. — 27. Смирнов П. В., Белецкая Л. В., Бородинюк: ЖМЭИ, 5, 61, 1959.—28. Юсфина Э. З.: Соврем. проблемы о сахарном диабете и о половых гормонах, Харьков, с. 86, 1958. — 29. Талалаев В. Г.: Терап. арх., т. XII, 2, с. 61, 1934.

ВЫСШИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ — ВАРНА

Кафедра патологической физиологии

Руководитель кафедрой: доцент д-р З. Кемилева

Кафедра пропедевтики внутренних болезней

Руководитель кафедрой: доцент д-р Ал. Станчев

## РОЛЬ АВТОАНТИТЕЛ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И ТЕЧЕНИИ МИОКАРДИТА И АРТРИТА У ЭПИНЕФРЕКТОМИРОВАННЫХ БЕЛЫХ КРЫС

*З. Кемилева, К. Георгиев, А. Дякова, Й. Василев*

### РЕЗЮМЕ

Авторы сообщают результаты проведенных ими исследований в целях установления роли аутоантител в возникновении и течении миокардита и артрита у эпинефректомированных белых крыс. Исследования были проведены на 40 белых крысах, разделенных на две группы — по 20 каждая из них: подопытная и контрольная. Подопытные животные были с экстирпированными надпочечниками, а контрольные — с интактными. Всем животным вводилось трикратно внутривенно по 0,2 мл гомогената из сердца крысы обработанного соответствующим образом, через интервалы в 7 дней.

Десять животных из подопытной группы и только 6 из контрольной дают признаки поражения суставов (отек, изменения в походке). О более тяжелом течении процесса у эпинефректомированных животных говорит и большая смертность среди них, в сравнении со смертностью среди контрольных. В то время как клинические явления со стороны суставов выражены сильно, такие со стороны сердца при электрокардиографическом исследовании не были обнаружены. Гистологические изменения выражаются в отечности, дистрофических изменениях, наличии небольшого количества мукополисахаридов и небольшом движении мезенхимных элементов, которые значительно более выражены у подопытных животных.

Считается, что введение сердечного гомогената вызывают изменения у крыс, которые могут рассматриваться как аллергические, но они не локализируются преимущественно в миокарде, а охватывают и другие органы, в особенности суставы конечностей.

HIGHER MEDICAL INSTITUTE — VARNA

Chief of the Chair of Pathologic Physiology  
Chief of the Chair: Assist. prof. Z. Kemileva  
Chair of Propedeutic of Internal Medicine  
Chief of the Chair: Assist. prof. Al. Stanchev

## THE ROLE OF AUTO-ANTIBODIES IN THE INCEPTION AND COURSE OF MYOCARDITIS AND ARTHRITIS IN EPINEPHRECTOMIZED ALBINO RATS

*Z. Kemileva, K. Georgiev, A. Djakova, J. Vasilev*

### SUMMARY

The test-results establishing the role of auto-antibodies in the inception and course of myocarditis and arthritis in epinephrectomized albino rats are reported. 40 albino rats are used in the experiment — divided into a test group and a control group. The test-animals are epinephrectomized, while the controls are healthy animals. In a seven day interval, all animals, receive three intravenous injections of 0,2 ml, homogenate from rat's heart prepared.

Ten animals from the test-group and six control animals only give symptoms of joint involvement (swelling and change of step). As to the more serious course of the morbid process in epinephrectomized animals, also emphasize, their greater mortality so as compared to the controls. While the clinical manifestations of joint involvement are very pronounced, the E.C.G examinations of the heart do not show any changes. The histological changes consist of edematization, dystrophic alterations, existence of small amount of mucopolysaccharides, and a slight stirring in the mesenchymal elements; all these are considerably more expressed in the test group.

It is considered, whowever, that intravenous injection of a rat's heart homogenate in rats can cause alterations — treated like allergical changes, but they do not mainly localize themselves only in the myocardium. The can involve at the same time other organs, especially the joints of the extremities.