

нальных центров по изучению побочных действий лекарств (РЦ ПДЛ) // Безопасность лекарств. – 1997. – № 3. – С.10-15.

2. Астахова А.В., Лепехин В.К. Проблемы безопасности лекарственных средств в России // Фармацевтический мир. – 1997. – № 2. – С.10-12.

3. Макарова В.Г., Семенченко М.В., Якушева Е.Н. Образовательные программы по побочному действию лекарств // VI Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство": Тез. докл. – М., 1999. – С.516

4. Фитилев С.Б., Кочурков А.Е. Организация службы контроля побочных действий лекарств в России // VI Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство" 19-23 апреля 1999 г.: Тез. докл. – М., 1999. – С.483-484.

5. Managing Drug Supply: The Selection, Procurement, Distribution, and Use of Pharmaceuticals.-2nd ed., rev. and expanded.-Kumarian Press. – 1997.

THE PROBLEM OF DRUG SAFETY IN PHARMACOLOGY AND PHARMACOTHERAPY TEACHING

V.G.Makarova, M.V.Semenchenko,
Ye.N.Yakusheva

The paper is devoted to the problem of safety in drug therapy and to the role of under- and postgraduate educational programs, developed in Ryazan State Medical University, for its solution.

© Хубутия Б.И., Калинин Р.Е.
Удк 611.127

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИОРИТЕТЫ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИССЛЕДОВАНИИ ПЕРФУЗИИ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ МИОКАРДА

Б.И.Хубутия, Р.Е.Калинин

Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова

В статье представлены результаты экспериментального исследования структурной организации интрамурального миокарда желудочков сердца кошки в 18 топографических точках. Данные исследования свидетельствуют о дискретности миокарда по многим стереологическим показателям, в частности, по организации капиллярного отдела МЦР. Дискретность строения миокарда также подтверждена в опыте с перфузией витальных красителей.

Клиническая кардиология вполне определённо включает сегодня в список факторов, "провоцирующих" ишемию миокарда – эндотелий. Эндотелий, выстилающий внутреннюю поверхность сосудов на общей площади 400 м² и массой 2 кг, является одновременно железой внутренней секреции, выделяет ряд активных пептидов, тканевой ангиотензин-2 и др. Коррекция эндотелиальной функции проводится как немедикаментозными мероприятиями (диета, отказ от курения) так и медикаментозными средствами [19].

Из всех важнейших свойств эндотелия, как стенки микроциркуляторного русла (МЦР), выделяют: ультраструктурные механизмы фильтрации (микропиноцитозный везикулярный транспорт (>20000 мол. в.), пористый перенос, каналы (<20000 мол. в.)).

Люминарный фибринолитический процесс повышает эндотелиальную проницаемость [6]. Проникновение витальных красителей провоцирует фагоцитарные свойства эндотелия [20]. Нейротрофические раздражители [21] сопровождаются массивной аде-

зией лейкоцитов, тромбоцитарной агрегацией, усилением адсорбционных процессов, следовательно, проницаемость эндотелия уменьшается. Для нормализации свойств эндотелия используются кумариновые препараты, статины, некоторые препараты группы β -блокаторов: небиволол [19].

Особенности пуазейлевского течения, организация потока крови в микрососудах миокарда могут сопровождаться неосесимметричной ориентацией эритроцита (свёрнутый блин), эффектом Фореуса, уменьшением вязкости и снижением динамического гематокрита (феномен Фореуса – Линдквиста). Уменьшается капиллярная перфузия, создаются условия замедления кровотока. Показатель гематокрита изменяется при “феномене сепарации” или ускользания плазмы (проскальзывание эритроцитами разветвлений капилляров) “скрининг – эффект” или “сладж-синдром”. Снижение концентрации эритроцитов в капилляре до 0 означает превращение его в плазматический, заполненный только плазмой [5, 7, 17].

Дисфункция дистальных сосудов миокарда и ремоделирование их приводит к преобладанию сосудосуживающих и гемокоагуляционных факторов. Роль в коррекции таких нарушений отводится: статинам, ингибиторам АПФ, некоторым β -блокаторам, антагонистам кальция, эстрогенам, сахароснижающим средствам и гипотензивным средствам [19]. В качестве способа прямого исследования объёма периферического венозного кровотока перспективно применение индифферентных газов и NO в эмульгаторе (артериальная катетеризация), контрастной визуализации газов (эхолокация миокарда), применение коронароангиографии.

В качестве радикальных лечебных методов для проксимальных коронарных сосудов используются АКШ, ЧТКА, КЭАЭ, не далее чем 12–15 см. Более дистальные вмешательства неэффективны и опасны [19]. Если периферическое сопротивление крупных и средних сосудов (до артерий диаметром 200 мкм) незначительно составляет около 10%, сопротивления артериол требует затраты 90% и более энергии давления [14].

Согласно сводке [18] висцеральные капилляры достигают в среднем 50–1000 мкм длины (для мышечной ткани 1500–2000 мкм). В миокарде отчетливы два типа капилляров: межволоконные капилляры с диаметром более 40–50 мкм и внутриволоконные с диаметром 3–20 мкм [1]. Ультрамикроскопически в миокарде выделяют особые (нутритивные, серозные, гемолимфатические капиллярные сегменты с диаметром 2–20 мкм). Рассматривают свободно направленные и строго продольные капилляры. Согласно схемы (С.М. Влоог., 1965), есть межволоконные капилляры АВА и внутриволоконная сеть капилляров малого размера (капилляры эндомизия). Существование АВА-капилляров отмечали: Prinzmetal, Farullo Russ-Caja, A.B. Трубецкой. Разногласия часто возникали из-за неопределённости понятия начала и конца капилляра [9].

Капиллярное гидростатическое давление (P_k) значительно варьирует: 30 мм. рт. ст. в начале и 10–15 мм. рт. ст. в конце капилляра [4]. Ещё более варьируют физиологические показатели гидростатического давления (P_p) тканевой жидкости +1–5(6,4) мм.рт.ст. (капсульный метод), её объём может удваиваться при ничтожном увеличении (P_p), ме-

нее 0,1 мм.рт.ст. Отрицательное значение C_{fc} (уравнение Старлинга) свойственно миокарду. Здесь площадь реабсорбции тканевой жидкости в лимфатическую систему в 5 раз превышает площадь артериально-капиллярной фильтрации. Лимфатические сосуды сердца почти не отличимы от вен. Интрамуральные вены и соседние лимфососуды направлены вдоль мышечных волокон к эпикарду, отток лимфы происходит в полость перикарда и составляет 1 мл в мин.⁻¹ (100 г) [22]. Движение на интрамуральном участке возможно во взаимно противоположных направлениях, в зависимости от фазы сокращения миокарда [16]. Основные виды сосудов терминального типа в желудочках сердца впадают в сети - лакун Вьессена-Табезия [9, 12]. Таким образом, 14% крови сбрасывается из миокарда в полость желудочков [2]. Это позволяет предположить, что система кровоснабжения миокарда на 20-30% может быть открытой. Определённая часть лимфы, возможно, сбрасывается в кровь внутриорганно [9].

Роль перикарда в направлении жидкостных тканевых потоков миокарда значительна. Мезотелий перикарда определённо наследует признаки выделительного органа, он способен вытягиваться при увеличении полости на 36,8%. На поверхности эпикарда хорошо развиты лимфососуды, некоторые выступают в полость, обнаружены люки, млечные пятна, индифферентный мезотелий. Субмикроскопически серозный эпикард и перикард превосходят эндокард по количеству структур переноса и фильтрации [10]. О всасывании введённой в полость перикарда жидкости известно мало [3, 10].

В отношении внутриорганно дви-

жущихся жидкостных потоков физиология рассматривает закономерности (закон Фика). Движение каждого элемента жидкости и твёрдого тела подчиняются законам сохранения массы, реологическим соотношениям [13], свойствам упругости и равновесным деформациям.

Методы внутриорганной регистрации потоков: катетеризация и введение цветных индикаторов, ангиография, распределение микрошариков, декстранов и изотопов ^{85}Xe , ^{133}Xe , дефекты поглощения ^{201}Tl , видеоденситометрия рентгенконтраста. Важен результат этого проникновения. Он в том, что ауторегуляторные механизмы устойчивы в довольно узком пространственном и временном диапазоне (дискретность). Общие же авторегуляторные процессы выступают как результирующие (неустойчивые процессы).

Поэтому: миогенные реакции артериол, седиментация ангиотензина-2, простогландинов, аденозина (в сердечной мышце), изменение концентрации натрия и калия в интерстициальной жидкости (мышца сердца) – это всё связано с жидкостными потоками, с их перфузией через мембранные тканевые устройства. С этой точки зрения в кардиологии актуальны исследования действия: ингибиторов АПФ, блокаторов кальциевых каналов, кардиоспецифических полимераз (цАМФ, РНК) [11]. Всё это кинетические индикаторы дискретного свойства миокарда.

Визуализация зональной и послонной дискретности (константности) миокарда, необходимая для выявления гемодинамических, энергообеспечивающих резервов миокарда (например, при гибернации миокарда или при не Q ИМ) путём микропункции

(инвазивной и неинвазивной) с помощью физических приборов стала "подспудным" стремлением кардиологии [19].

Краткий взгляд на проблемы клинической кардиологии позволяет выделить ряд приоритетных целей, некоторые из них касаются глубоких представлений о перфузии и микроциркуляции миокарда.

Цель и задачи исследования:

1. Морфологический экспериментальный поиск доказательств дискретности интрамурального миокарда желудочков сердца, элементов микроциркуляторной организации кровоснабжения и жидкостной микроперфузии.
2. Определение корректности стереологического контроля.
3. Экспериментальные возможности способа жидкостной чрезперикардальной перфузии миокарда, зональная характеристика результатов.

Из поиска и предметного анализа литературы мы не получили соответствующих ответов на поставленные вопросы.

В плане решения задач отработана методика двухстандартного стереометрического анализа гистологических препаратов, отработана методика чрезперикардальной пункции экспериментальных животных. В качестве маркёров использовали витальные красители противоположной ионной характеристики и силы взаимодействия.

Материалы и методы

В эксперименте использовали половозрелых котов (20 животных, вес 2-3 кг). Отработана быстрая методи-

ка: наркотизированному животному вскрывали грудную клетку, сердце извлекали, взвешивали (без крови в полостях), охлаждали до -28°C ; стандартно, полым металлическим перфоратором (диаметр основания 2,5 мм) одновременно извлекали 18 проб образцов миокарда (при сквозной пункции) в разных (заранее схематически намеченных) точках свободной стенки желудочков. Образцы на специальном рабочем месте взвешивали, измеряли общую длину и части (эпикард, миокард, эндокард), рассчитывали объём. Каждый образец монтировали в фиксированный параальдегидом блок печени, покрывали желатиновым клеем. После уплотнения блоков на холоде готовили криостатные гистологические срезы, специально готовили полутонкие продольные срезы, окрашивали железным гематоксилином и ШИК-реактивом, азуром-эозином.

Витальные красители в отдельном эксперименте иглой вводили в полость перикарда одновременно (0,2% р-р акридина оранжевого или 0,2% р-р трипанового синего). Через 60 минут сердце извлекали, образцы миокарда помещали в 70% спирт. Экстрагированный краситель колориметрировали на спектрофотометре. Через 15, 30, 60 минут определяли присутствие красителя в периферической крови.

Стереологический анализ проводили на стандартной установке многоцелевой сеткой Вебеля: в первом варианте с увеличением микроскопа 180, во втором – 1350, все размеры проверяли по объект-стандарту. Площадь измерительной сетки: $0,3281\text{ мм}^2$ (1 стандарт), $0,001278\text{ мм}^2$ (2 стандарт)

Результаты и их обсуждение

Средний вес сердца оказался равным $10,057 \pm 1,98$ г, а средний вес образца, извлечённого пробойником - $24,78 \pm 0,90$ мг, то есть 1/406 часть органа. После выталкивания поршнем образца на лист бумаги, всегда имели единый срез-колонку вещества стенки сердца. Основание же колонки (образца) - круг, площадью $4,906 \text{ мм}^2$, значит всегда имели возможность измерить объём цилиндрической пробы. Так толщина стенки в обоих желудочках изменялась от 3,80 мм до 6,93 мм. В каждой пробе был свой неповторимый показатель. В области верхушки сердца и верхушки правого желудочка толщина стенки вовсе не самая большая. В области т.8 (табл. 1) при толщине стенки 6,87 мм и объёме образца $23,99 \text{ мм}^3$ миокард составлял 89,5% объёма. Итак, мы имели данные по 18 извлечённым пробам (получена статистика по всем экспериментальным животным). Данные органной морфометрии, убеждают в наличии непостоянства в смысле количественной анатомии всех линейных показателей свободной стенки желудочков. Значит, к совокупности уже измеренных величин, нужно прибавить ещё одну переменную - топографическую. Следовательно, применённый способ стандартного извлечения стенки сердца в нескольких, заранее определённых точках общей схемы - информативен и оправдан.

Результаты наблюдений представлены в таблицах.

В табл. 1 масса миокарда в пробе (% к общему весу образца) и данные точечного стереологического анализа (масса соединительной ткани в пробе, % к весу образца), в абсолютных величинах $[(\text{вес образца}/1,06) \times V_{\text{соед. тк.}}]$,

совпали, также как % стромы, стереологич. величина), табл. 1. пример: Too13 - $(62,79 \pm 3,76)(37,15 \pm 1,83)(15,1 \pm 1,05)S115,0$; Too14 - $(45,19 \pm 1,35)-(54,77 \pm 2,73)(18,2 \pm 1,27)S118,16$; Too7 - $(52,77 \pm 2,90)(27,15 \pm 2,82)(26,2 \pm 1,83)S106,12$; Too10 - $(69,48 \pm 3,47)(30,48 \pm 1,88)(16,8 \pm 1,04)S116,76$.

Вероятность совпадения результатов $p=0,122(<0,001)$.

Анализ объёмной фракции разнонаправленных с-капилляров, (внутриволоконных образований миокарда), представлен в таблице 2. Объём фракции определяли точечным способом в сетке (по 2-ому стандарту, при увеличении 1350). С-капилляры, как центральное звено МЦР, наиболее тесно прилегают к сарколемме миоцитов, к соединительнотканному матриксу мышечного волокна (эндомизий). С-капилляры определяются и в межволоконной соединительной ткани, объединяющей мышечные пакеты, там, где нет более крупных сосудов, где часты межмышечные разветвления (перемизий).

В таблице 2 сначала представлены суммарные средневзвешенные тестовые объёмы обеих видов с-капилляров, а потом объёмы только с-капилляров эндомизия (в том числе в % к общей массе с-капилляров). Пример: Too13 - $(45,6 \pm 1,80)(2132 \pm 53,25)(28,67 \pm 1,71)-(38,5 \pm 1,15)S2244,7$; Too14 - $(26,79 \pm 1,07)(1506 \pm 75,3)(12,0 \pm 0,72)(30,9 \pm 1,39)S1575,1$; Too7 - $(33,48 \pm 1,04)(1090 \pm 57,5)(17,7 \pm 0,92)(34,5 \pm 0,88)S1175,6$; Too10 - $(24,93 \pm 1,49)(407 \pm 11,6)(17,3 \pm 1,12)(42,2 \pm 2,11)S551,4$.

Вероятность совпадения результатов $p=0,64(<0,05)$. Такое действие осуществлялось без потери корректности (тестовый объём VT =площадь сетки $S-t$, средняя толщина среза).

Таблица 1

Показатели отношения массы миокарда, соединительной ткани
к весу пробы-образца в %

ПДЖ										
1	20,4±1,92	20,8±3,28	24,8±2,32	19,6±2,90	22,4±3,35	25,0±2,28	21,2±2,10	22,2±0,67	26,2±2,08	мг
2	62,7	69,7	50,2	53,5	62,9	66,6	69,5	47,3	65,4	%
3	17,8	22,2	20,8	17,6	19,6	23,8	16,8	22,4	24,6	%
4	37,16	30,24	49,77	46,67	36,91	33,34	30,48	51,91	34,53	%
Тоо	1	2	3	5	6	9	10	16	18	
ЛДЖ										
1	25,6±1,34	25,2±2,10	35,4±3,35	30,4±3,51	36,0±3,33	21,8±1,87	20,4±2,63	21,4±1,53	29,4±1,78	мг
2	56,9	52,8	63,8	57,8	62,1	62,8	45,2	51,0	47,8	%
3	24,0	26,2	22,1	23,1	20,1	15,1	18,2	22,0	15,2	%
4	43,10	47,15	36,20	42,15	37,81	37,15	54,77	48,81	42,39	%
Тоо	4	7	8	11	12	13	14	15	17	

Примечание:

1. Вес образца (мг)
 2. Абсолютная масса миокарда в % к весу пробы
 3. Масса соединительной ткани в % к весу пробы
 4. Объем стромы в %
4. 9-10 $t=1,32$ ($p<0,05$)
 12-13 $t=3,4$ ($p>0,01$)
 2. 8-9 $t=0,9$ ($p<0,05$)
 16-17 $t=0,02$ ($p>0,1$)
 $Абс V^m \chi^2=446,7$ ($p<0,001$)
 $\% стромы \chi^2=251,0$ ($p<0,001$)
 $\% соед. тк \chi^2=139,0$ ($p<0,001$)
 В остальных случаях различия достоверны, $p<0,05$

Тоо – топографические пункты на схеме поверхности желудочков сердца

Таблица 2

Оценка содержания кардиомиоцитов и разнонаправленных капилляров (с-)
внутримышечных волокон миокарда

ПДЖ										
1	34,91	40,61	66,97	35,26	26,29	35,54	24,93	44,17	35,26	E-5
2	1141	979	1091	1155	1316	1154	467	1099	784	1/VT-1
3	21,8	28,3	33,6	18,8	16,6	23,7	17,3	21,6	23,0	E-5
4	38,4	41,0	33,4	34,7	38,7	40,0	42,2	32,8	39,4	%
Тоо	1	2	3	5	6	9	10	16	18	
ЛДЖ										
1	95,81	33,48	25,66	27,78	37,39	45,60	26,79	32,06	59,49	E-5
2	1090	1090	1087	1512	1636	2132	1506	980	1034	1/VT-1
3	13,9	17,7	22,7	16,0	23,2	28,6	12,0	16,3	34,2	E-5
4	12,6	34,5	46,9	36,5	38,2	38,5	30,9	33,7	36,5	%
Тоо	4	7	8	11	12	13	14	15	17	

Примечание: $VT^{с-к}_{эндомиз(3.)} \chi^2=296,0$ ($p<0,001$)

$N^m_{кмц(2.)} \chi^2=11,5$ ($p<0,001$)

В остальных случаях различия достоверны, $p<0,05$

1. тестовый объем VT 1x180 с-капилляров
 2. количество КМЦ в VT 1x180^m
 3. Тестовый объем с-капилляров в VT 1x180^m
 4. % объема с-капилляров в VT 1x180^m от общего VT 1x180^{с-к}
4. 15-16 $t=7,8$ ($p<0,001$)
 3. 10-11 $t=11,5$ ($p<0,001$)
 $VT^{с-к}_{эндомиз(3.)} \chi^2=296,0$ ($p<0,001$)
 $N^m_{кмц(2.)} \chi^2=11,5$ ($p<0,001$)
 В остальных случаях различия достоверны, $p<0,05$

Тест объем VT 1x180 = $356,34 \cdot 10^{-5} \text{ мм}^3$

Таблица 3

Сравнительная характеристика межволоконных капилляров (о-) и
разнонаправленных капилляров (с-) по некоторым константам

ПЖ										
1	0,250	0,132	0,077	0,189	0,312	0,164	0,083	0,128	0,628	мм ³ /мм ³
2	36082	25755	8908	95448	61549	23756	23201	53885	79834	мкм ³
3	0,0456	0,0271	0,1079	0,1055	0,0508	0,0258	0,0286	0,0842	0,0310	мм ² /мм ³
4	1,46	1,75	3,22	2,13	1,59	2,10	4,73	1,46	2,68	ед/мм ³
Too	1	2	3	5	6	9	10	16	18	
ЛЖ										
1	0,311	0,480	0,165	0,370	0,124	0,120	0,358	0,396	0,438	мм ³ /мм ³
2	43150	55487	30234	51954	42363	51826	124395	53729	57890	мкм ³
3	0,0525	0,0771	0,0414	0,0618	0,0527	0,0575	0,1588	0,1024	0,0772	мм ² /мм ³
4	4,81	1,48	2,55	3,72	5,10	1,55	2,81	2,61	2,42	ед/мм ³
Too	4	7	8	11	12	13	14	15	17	

Примечание:

1. средний индекс капилляров с-к + о-к/
количество КМЦ $Sv^{к-о}/Vv$ 9-10 $t=49,0$ ($p<0,001$)
 $Sv^{к-о}/Vv$ 12-13 $t=0,01$ ($p>0,01$)
2. объём одного среднего о-к в мкм³ Инд. кап 12-13 ($p>0,01$)
3. Поверхностно-объёмные отношения Sv
о-к/ Vv кмц Инд. кап 8-9 ($p>0,01$)
Инд. кап $\chi^2 = 209,0$ ($p<0,001$)
4. Степень капилляроизации. Отношение
кол-ва КМЦ VT1x180 к количеству с-к В остальных случаях различия
VT1x180 достоверны, $p<0,05$

Таблица 4

Количественные характеристики перфузионных конструкций миокарда,
построенных на базе разнонаправленных капилляров (с-)

ПЖ										
1	37,03	39,46	76,92	16,12	33,11	30,58	44,05	23,64	37,09	Е-5 мм ³ /мм ³
2	5037	4503	10262	2227	4591	4248	6097	3225	5131	Е-0 мкм ³
3	0,0920	0,0964	0,2191	0,0818	0,0692	0,0885	0,0594	0,1522	0,0892	Е-2 мм ² /мм ³
4	7,35	19,62	6,64	8,11	7,23	10,12	7,80	8,69	8,38	ед мкм ³
5	0,570	0,576	1,303	0,576	1,460	0,576	1,070	0,524	0,521	σ
6	0,285	0,288	0,900	0,288	0,700	0,288	0,535	0,262	0,261	m
Too	1	2	3	5	6	9	10	16	18	
ЛЖ										
1	24,39	24,75	28,81	23,24	28,24	39,37	51,54	29,79	78,12	Е-5 мм ³ /мм ³
2	3372	3152	3999	3218	3918	5459	7146	3758	6079	Е-0 мкм ³
3	0,0989	0,1049	0,0849	0,0735	0,0996	0,1202	0,0977	0,1039	0,1663	Е-2 мм ² /мм ³
4	6,94	6,55	8,55	6,75	9,44	11,80	6,32	6,06	8,58	ед мкм ³
5	0,676	0,552	0,495	0,676	0,604	1,322	2,096	0,735	2,430	σ
6	0,338	0,276	0,248	0,338	0,302	0,661	0,548	0,362	0,516	m
Too	4	7	8	11	12	13	14	15	17	

Примечание:

1. $Dy^{с-к}$ – объём зоны перикапиллярной диффузии с-кап Dy мкм³ 11-12 ($p<0,001$)
в 1 мм³ Dy 1мм³ 11-12 ($p<0,001$)
2. Dy^m – объём зоны перикапиллярной диффузии только Dy (1мм³) $\chi^2=229,0$
с-кап мышечного волокна (эндомиций) ($p<0,0001$)
3. Поверхностно-объёмные отношения $Sv^{с-к}/Vv^{кмц}$ В остальных случаях
различия достоверны,
 $p<0,05$
4. Средневзвешенный диаметр с-к
5. σ диаметра с-к
6. m диаметра с-к

В табл. 3 имеются значения степени капилляризации – количества КМЦ, приходящихся на 1 капилляр, средний индекс капилляризации – отношение численности с-капилляров (с-кап) в тест-объёме к количеству КМЦ. Пример: Тоо13-(1,55 ± 0,07)(0,12 ± 0,007)(0,0575 ± 0,002) Σ0,576; Тоо14-(2,81±0,12)(0,35±0,014)(0,1588±0,007) Σ1,106; Тоо7-(1,48 ± 0,08)(0,48±0,033)-(0,0771 ± 0,001) Σ0,679; Тоо10-(4,73±0,17)(0,08±0,004) (0,0286±0,001) Σ1,613.

Вероятность совпадения результатов $p=0,35(<0,001)$. Объёмные характеристики одного среднестатистического о-капилляра, свойства о-капилляров (о-кап) миокарда уникальны. Их называют межволоконными, ортогональными, анастомозами АВА. Средний объём о-капилляра примерно в 8-9 раз больше среднего объёма с-капилляра. Из таблицы 3 следует, что этот показатель индивидуален для каждой точки миокарда. Средний диаметр о-капилляров – 21 мкм, диаметр с-капилляров варьирует от 2-3 мкм до 12-15 мкм. Из-за малого диаметра некоторые с-капилляры называют серозными, нутритивными, нефункционирующими – хотя последнее сомнительно.

Диаметр с-капиллярных сегментов исследовали морфометрически, данные представлены в табл. 4. Об особенностях микроперфузии $Du=Dk/Vvk$ можно судить прежде всего на основании стереологической характеристики объёма зон перикапиллярной диффузии с-капилляров (табл. 4) реальные размеры Du в мкм³ достигают разной величины, определяется зональный показатель. Объём усреднённой зоны Du правого желудочка 5030 мкм³, левого желудочка 4456 мкм³ (различие

11,4%). Более конкретное представление возникает при анализе средних величин по 18 точкам в 1 мм³, так объём $Du_{т.8}=288100$ мкм³, а $т.5=161200$ мкм³, $т.13=393700$ мкм³, усреднённый объём Du левого желудочка 365100 мкм³, правого желудочка 331400 мкм³ (различие 9,2%).

Следовательно, фактор перикапиллярной диффузии подвержен влиянию множества условий, приоритетно их конкретное рассмотрение (табл. 4). Пример: Тоо13-(39,37 ± 3,14)(5459 ± 136,4)(0,1202 ± 0,007)(11,8±0,59) Σ1377,6; Тоо14-(51,54±2,57)(7146±35,7)-(0,0997± 0,003)(6,32±0,25)Σ1800,9; Тоо7-(24,75±1,53)(3152±119,7)-(0,0771±0,001)(6,55 ± 0,39)Σ795,8; Тоо10-(44,05±2,64) (6017±180,5) (0,0594±0,012)(7,80±0,42)Σ1517,2.

Вероятность совпадения результатов $p=0,5(<0,05)$.

Поверхностно-объёмные отношения капилляров к кардиомиоцитам (КМЦ) характеризуют условия перфузии, поскольку прямо выражают уменьшение и увеличение пропорционального соотношения между массой КМЦ и поверхностью капилляров. Эта пропорциональность меньше при повышении объёмной плотности КМЦ и увеличивается там, где относительный объём мышечной ткани уменьшается. Для о-капилляров прослеживается такая же динамика, но менее отчётливая. Иными словами наблюдается малая и большая самодостаточность капилляризации массы КМЦ.

Представленный материал нуждается в обсуждении. Прежде всего, – это корректность, значимость и достоверность численных характеристик. Для этого необходимо выполнение ряда условий:

1. Достаточная группировка и однородность материала. Работа основана на сравнении одних и тех же параметров в разных участках миокарда (каждый раз в 18 образцах).

2. Сравнивались средневзвешенные величины из результатов первичной статистической обработки: по животным, по образцам миокарда, по гистологическим препаратам, по срезам в них. Соблюдалось жесткое правило элиминации результатов, выпадающих из статистической однородности.

3. Если средневзвешенная величина производна, она всегда содержит основание - элемент первичной статистики. Из-за компактности публикации - средневзвешенные (параметрические) значения s , m опущены, поскольку всегда выполнялось условие $m/M_i \cdot 100\% < 5\%$

4. Значимость результата определяли по количеству вариантов в каждой из 18 проб: $n = t^2 s^2 / (tm)^2$, $n = 25 - 30$ оказалось достаточным в 98%.

5. По условию любой ряд из 18 средневзвешенных величин (что имеем мы), не

является статистической совокупностью. Это ряды статистических моментов. Различия в таком случае определяются [15] методами непараметрической статистики: c^2 , $t = (x_1 - x_2) / \sqrt{s_{v1} + s_{v2} / n_1 + n_2 / n_1 n_2}$, либо по $A = S \sqrt{3} / ns^3$, $m_A = \sqrt{6/n}$, $t_A = A / m_A > 3$ (асимметричное распределение).

Поскольку максимально энергетическими в сердечном цикле являются: фаза изотонического напряжения (0,05 с) и период систолического изгнания (0,25 с), участие в первом акте принимают циркулярно-продольные комплексы волокон интрамурального миокарда, затем сокращаются папиллярные комплексы и весь остальной миокард, особый интерес определяется тем, какую характеристику можно дать этим комплексам на основании полученных данных. Прежде всего, имеется: зональность и дискретность.

Количество КМЦ максимально в единице объема и толщина стенки предельно большая (т.6, 11-13 и т.6, 8, 9-13). Степень капилляризации максимальна (т.8-12), а тестовый объем с-

Таблица 5

Экстинкция (Ext) витальными красителями в пересчете на 1 г миокарда, взятого в тестовых точках стенки желудочков

Витальные красители	Тестовые (топ. анат) пункты на поверхности сердца				Средняя экстинкция	Относит. объём миокарда	кол-во с-к в мыш. фракции миокарда SVT-2x2025
	Правый желудочек (минимальные значения)						
	3	5	16	1			
Акридин Трипан.син	0,2018	0,1545	0,1152	0,2763	0,1825 8,44	0,505	898,5
	7,96	7,29	10,52	8,00			
	Левый желудочек (минимальные значения)						
Акридин Трипан.син	7	4	14	15	0,1922 9,20	0,515	1036,7
	0,2904	0,2731	0,1084	0,0901			
	13,25	8,24	9,60	5,80			
Акридин Трипан.син	Правый желудочек (максимальные значения)				0,2509 10,50	0,678	736,2
	2	9	10	18			
	0,3345	0,2930	0,2295	0,1765			
Акридин Трипан.син	14,76	11,65	7,09	8,50	0,2015 9,81	0,608	568,5
	Левый желудочек (максимальные значения)						
	8	11	12	17			
Акридин Трипан.син	0,2296	0,2306	0,2049	0,1411			
Акридин Трипан.син	9,41	11,12	11,17	7,53			

стандарт SVT-2 x 2025 = 1278,5 мкм²

капилляров минимальный или средний (т.7, 8-12). Следовательно, увеличение численности КМЦ и абсолютной массы миокарда не сопровождается адекватным увеличением объёма и численности всех видов с-капилляров. О том же говорит средний капиллярный индекс, он минимален (т.8-13), то есть несбалансированность по этому виду кровоснабжения очевидна. Объём единичного ортогонального о-капилляра оказывается минимальным (т.8-10) и средним (т.11-15), что также неблагоприятно, и никак не компенсируется числом данного вида кровоснабжения в единице площади и объёма.

Степень микроперфузии рабочего миокарда не может быть признана достаточной. Средний объём зоны прикапиллярной диффузии чуть выше минимального (т.8, 9, 12, 13) и минимален (т.11-12). Показатель поверхностно-объёмных отношений минимален для о-кап/VvKMЦ (т.6-10), а для с-кап/VvKMЦ минимален (т.8-12, 14). Результаты анализа позволяют сформулировать понятие "критические зоны" миокарда. К ним нельзя, например, отнести (по ряду показателей) миокард задней стенки желудочков (т.17, 18). Миокард на уровне атриовентрикулярных колец представляет прямую противоположность и может быть в целом благополучным. Анализ миокарда других участков свободной стенки желудочков выявляет ряд особенностей.

В первую очередь отсутствует "полный набор критических факторов". Одни стереологические характеристики самодостаточны, других "не хватает". Исследования в этом направлении продолжаются.

Результаты экспериментального

исследования зонального транспорта витальных красителей (акридина оранжевого и трипанового синего) изложены в таблице 5. Введённые в полость перикарда витальные маркёры в достаточной малой и нетоксичной концентрации уже через 15 минут появляются в крови и исчезают там через 40 минут. В миокарде через 60 минут маркеры ещё обнаруживаются (на гистологических срезах) в перипитах и эндотелии извитых с-капилляров (акридин), в соединительной ткани, в просвете некоторых ортогональных о-капилляров. Однако имеется большое количество зон свободного миокарда, где красители не обнаруживаются. О том же говорят данные количественного анализа. Предположение заключается в том, что в одних зонах они вымываются полностью и быстро, в других зонах задерживаются надолго. Последнее время появился ряд клинических сообщений, где авторы обратили внимание на различие и вариантность поступления контраста в участки миокарда левого и правого желудочка (контрастная эхокардиография, ^{133}Xe), первые успехи в визуализации кривых поступления контраста (гадолиний ДТПА) в различные участки стенки левого желудочка человека были получены путём магнитно-резонансной томографии [19]. Таким образом, вопросы данного исследования следует отнести к клиническим приоритетам.

Выводы

1. Показатели организации интрамурального миокарда стенки желудочков, микроциркуляторного русла и условий интерстициальной жидкостной перфузии в разных участках достоверно различны, то есть дискретны.

2. Гетерогенность терминальных капилляров МЦР, определяется их положением в мышечном волокне, суммарной объёмной плотностью кардиомиоцитов, зависит от локальной функциональной нагрузки миокарда.

3. Степень перфузии миокардиальных волокон оценивается величиной суммарных объёмных характеристик капилляров и кардиомиоцитов, стандартными коэффициентами.

4. Количественная регистрация экстинкции витальных красителей в различных зонах миокарда и в периферической крови подтверждает реальность транспорта их из перикардиальной полости, через миокард в периферическую кровь. Показатели экстинкции достоверно различаются в участках миокарда, что подтверждает обратную зависимость объёмной плотности миокарда и его жидкостной перфузии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г., Яблучанский Н.М., Салбиев К.А., Непонящих Л.М. *Количественная морфология и математическое моделирование инфаркта миокарда.* - Новосибирск: Наука, 1984.
2. Аронова Г.И. *Коронарное кровообращение и его регуляция.* - М.: Медицина, 1987.
3. Барон М.А. *Реактивные структуры внутренних оболочек (серозных, мозговых, эндокарда и амниона).* - Л., 1949.
4. Дворецкий Д.П., Поленов С.А. *Регуляция транкапиллярного обмена жидкостей.* // *Физиология кровообращения.* - Л., 1984. - С.382.
5. Караганов Я.Л. *Клеточная поверхность эндотелия и её роль в механизмах транкапиллярного обмена.* // *Арх. анатомии.* - 1972.-Т.6, в.1. -С.14-27.
6. Козлов В.Н. *Некоторые морфологические особенности эндотелия сосудов микроциркуляторного русла.* // *Арх. анатомии.* - 1971. - Т.60, №5. - С.46-56.
7. Козлов В.Н. *Организация путей микроциркуляторного кровотока.* // *Физиология кровообращения.* - Л., 1984. - С.178.
8. Кудрин А.Н., Жданова Н.Ф. *Отрицательный хроно- и инотропный эффекты ацетилхолина*

при локальном нанесении на различные участки сердца. // *Кардиология.* - 1976. - Т.16, №9. - С.106-114.

9. Куприянов В.В. и др. *Микроциркуляторное русло.* - М.: Медицина, 1975.
10. Куприянов В.В. и др. *Микролимфология.* - М.: Наука, 1980.
11. Меерсон Ф.З. *Адаптация, стресс и профилактика.* - М.: Наука, 1981.
12. Мельман Е.П., Шевчук М.Г. *Кровеносное русло сердца и его потенциальные резервы.* - М.: Медицина, 1976.
13. Регирер С.А. *Лекции по биологической механике.* - М., 1980. - С.144.
14. Савицкий Н.И., Морозов К.А. *Методы исследования и функциональной оценки системы кровообращения.* - Л.: Наука, 1956.
15. Сепетлиев Д.С. *Статистические методы в научных медицинских исследованиях.* - М.: Медицина, 1968.
16. Трубецкой А.В. *Кровообращение миокарда в кн. // Физиология кровообращения.* - Л.: Наука, 1984. - С.227.
17. Чернух А.М. *Воспаление.* - М.: Медицина, 1979.
18. Шошенко К.А. *Кровеносные капилляры.* - Новосибирск: Наука, 1985.
19. //Труды I Междунар. науч. форума "Кардиология 1999". Померанцев В.П., Миловнич Боголюб, Кинон Джозеф, Беленков Ю.И., Рахматула С., Мареев В.Ю. - М., Изд-во "Мораз-Экспо", 1999.
20. Coplen J.E. *Effect of increased systemic venous pressure on lymph flow.* // *Am. J. physiol.* - 1965. - V.212, №4. - P.1496-1574.
21. Mellander S., Johansson B. *Control of resistance, exchange and capacitance functions in the peripheral circulation.* // *Pharmacol. Rev.* - 1968. - V.20, №3. - P.117-196.
22. Shaper W. *Regulation of coronary blood flow.* // *The pathophysiology of myocardial perfusion.* - Amsterdam, 1979. - P.171 - 198.

CLINICAL PRIORITIES IN EXPERIMENTAL RESEARCH OF PERFUSION AND MICROCIRCULATION OF MYOCARD

B.I.Hubutia, R.E.Kalinin

In this article we presented the results of structural organization of heart ventricles of a cat in 18 topographic points. The data of the research prove the structural difference of myocard according to many stereological indexes, and heart capillaries in particular. The structural difference of myocard is also proved in the experiment with perfusion of vital dye-stuff.