

мы крови, в отличие от здоровых женщин, где различия данных показателей заключались в бо-

лее существенных атерогенных сдвигах при наличии избыточной массы тела.

PHENOTYPES OF DISLIPIDEMIA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH FUNCTIONAL HYPERANDROGENY AND NORMAL OR EXCESSIVE BODY MASS

T.A. Zikova, Z.E. Bakhtina, A.V. Strelkova

(Northern State Medical University)

The purpose of investigation was to reveal the features of dislipidemia in women of reproductive age with functional hyperandrogeny (FHA) and excessive body mass. 61 women with FHA with normal and excessive body mass and 30 healthy women aged 21-45 years have been examined. There have been defined the lipids and subfractions of lipoproteins on an empty stomach and during oral test on tolerance to glucose. The indices of atherogenicity (Klimova A.N. and Thompson G.R., 1991, 1997 y) have been estimated and sensitivity to insulin has been defined (Stumvoll M., 2000). It has been established that excessive weight and FHA promote atherogenic changes in lipidogram in women of reproductive age and these changes are more expressed in combination of both factors.

Литература

1. Balen A.H., Conway G.S. et al. Polycystic ovary syndrome. The spectrum of the disorder in 1741 patients // Human Reprod. - 1995. - Vol.10. - P.2107-2111.
2. De Fronzo R.A., Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease // Diabetes Care - 1991. - Vol.14. - P. 173-194.
3. Dunaif A., Segal K.R. et al. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome // Diabetes - 1992. - Vol.41. - P. 1257-1266.
4. Franks S. Polycystic ovary syndrome. N // Engl. J. Med. - 1995. - Vol.333. - P.853-861.
5. Nestler J.E. Editorial. Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1993. - Vol.76. - P.273-274.
6. Nestler J.E. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome and its clinical implications // Sem. Reprod. Endocrinol. - 1997. - Vol.15. - N.2. - P.111-122.
7. Nestler J.E., Clore J.N., Blackard W.C. Effects of insulin on steroidogenesis in vivo. In: Dunaif A., Civeiru I. et al. Polycystic ovary syndrome. Cambridge: Blackwell scientific publications. - 1992.
8. Nestler J.E., Powers L.P. et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1991. - Vol.72. - P.83-89.
9. O'Meara N.M., Blackman J.D., Ehrman D.A. et al. Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1993. - Vol.76. - P. 1241-1247.
10. Sampson M., Kong C. et al. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome // Clin. Endocrinol. Oxf. - 1996. - Vol.45. - P.623-629.
11. Tablott E., Guzick D. et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome // After Throm. vas. Biol. - 1995. - Vol.15. - P.821-826.
12. Waterworth D.M., Bennett S.T. et al. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome // Lancet - 1997. - Vol.349. - P.986-990.
13. Wild R.A. Obesity, lipids, cardiovascular risk, and androgen excess // Am. J. Med. - 1995. - Vol.98. - P.27.
14. Wild R.A., Alaupovic P., Parker I.J. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1992. - Vol.166. - P. 1191.
15. Wild R.A., Bartholomew M.J. The influence of body weight on lipoprotein lipids on patients with polycystic ovary syndrome // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1988. - Vol.159. - P.423-427.

© АМАРЖАРГАЛ Д., ВАСИЛЬЕВА Л.С., РАХВАЛОВА Е.В. -

УДК 616.12-018.2:616.45-001.1 /3

СООТНОШЕНИЕ СТРУКТУРНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ МИОКАРДА ПРЕДСЕРДИЙ И ЖЕЛУДОЧКОВ В УСЛОВИЯХ СТРЕССА

Д. Амаржаргал, Л.С. Васильева, Е.В. Рахвалова.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор - акад. МТА и АН ВШ д.м.н., проф. А.А. Майборода, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, зав. - проф. Л.С. Васильева; Монгольский государственный медицинский университет, кафедра морфологии, зав. - проф. Д. Амгаланбаатар)

Резюме. При иммобилизационном стрессе уменьшается механическая прочность миокарда, особенно в левом желудочке, за счет отека и разрушения коллагеновых волокон и микрососудов; развиваются дистрофические изменения кардиомиоцитов в стадию тревоги стресс-реакции и их компенсаторная гипертрофия в стадию резистентности.

Стрессорное повреждение сердца - несомненная реальность кардиологической клиники. К настоящему времени выяснены многие механизмы стрессорного повреждения сердца, но при этом его функциональные и биохимические параметры исследованы намного лучше структуры [5,6]. В морфологических работах, посвященных этой проблеме, интерес исследователей направлен на главные структурно-функциональные элементы миокарда - кардиомиоциты, тогда как соединительнотканная строма остается без должного внимания. В результате о нарушениях структуры и функции кардиомиоцитов при стрессе известно много, а об изменениях стромы чрезвычайно мало. В связи с этим в настоящем исследовании в эксперименте на крысах было изучено соотношение структурных компонентов в миокарде различных камер сердца и характер его изменения в условиях развития стресс-реакции.

Материалы и методы

Эксперимент проведен на 50 белых крысах-самках массой 170-190 гр. Первую группу животных составили интактные крысы, второй группе животных моделировали иммобилизационный стресс 6-ти часовой иммобилизацией на спине. Материал для исследования брали в момент перехода стадии тревоги в стадию резистентности стресса (через 39 часов после окончания иммобилизации), так как в предыдущих исследованиях установлено, что к этому сроку развиваются максимальные повреждения внутренних органов, а также в стадию резистентности стресс-реакции (через 4 и 7 суток после окончания иммобилизации). Для изучения микроциркуляторного русла миокарда за 3-5 мин до взятия материала инъецировали сосуды сердца через брюшную (грудную) аорту водной взвесью черной туши, предварительно откалиброванной через миллипоровый фильтр с порами диаметром 2-3 мкм. Извлекали

сердце, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и разрезали на 4 кусочка в соответствии с камерами. Изготавливали парафиновые срезы толщиной 7 мкм, которые окрашивали гематоксилином-эозином, по методу Перлса для выявления железа, по Маллори в модификации Слинченко для выявления фибрина и коллагена, пикрофуксином по Ван-Гизону для выявления новообразованного коллагена, проводили ШИК-реакцию для выявления гликогена. Состояние микроциркуляторного русла оценивали по 4 критериям: количеству сосудов на 1 мм², их объемной доле, средней площади сечения сосуда [1,2] и процентному соотношению сосудов с диаметром более и менее 100 мкм. На препаратах с помощью окулярной сетки подсчитывали объемную долю сосудов, кардиомиоцитов, трехвалентного железа, фибрина, соединительно-тканых волокон, основного вещества с тканевой жидкостью или экссудатом. Для оценки количества гликогена вычисляли цитохимический показатель по формуле: ЦХП = $(0 \times 7\Gamma_1 + 1 \times \Delta_2 + 2 \times \chi_{/7} + 3 \times \Pi_4) / \Sigma 0$, где 0, 1, 2, 3 - интенсивность окраски на гликоген. - количество клеток. Достоверность результатов оценивали по критерию Стьюдента. Данные считались достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследования структуры миокарда разных камер сердца у крыс в условиях иммобилизационного стресса позволило выявить нарушение как структур, так и их объемных отношений, проявляющиеся в различных камерах сердца с разной интенсивностью.

В стенках всех камер сердца к концу стадии тревоги иммобилизационного стресса (через 39 ч) уменьшается объемная доля зрелых коллагеновых волокон ($P < 0,05$, рис.1-А). Это наиболее выражено в левом желудочке, где зрелых коллагеновых волокон становится вдвое меньше в единице объ-

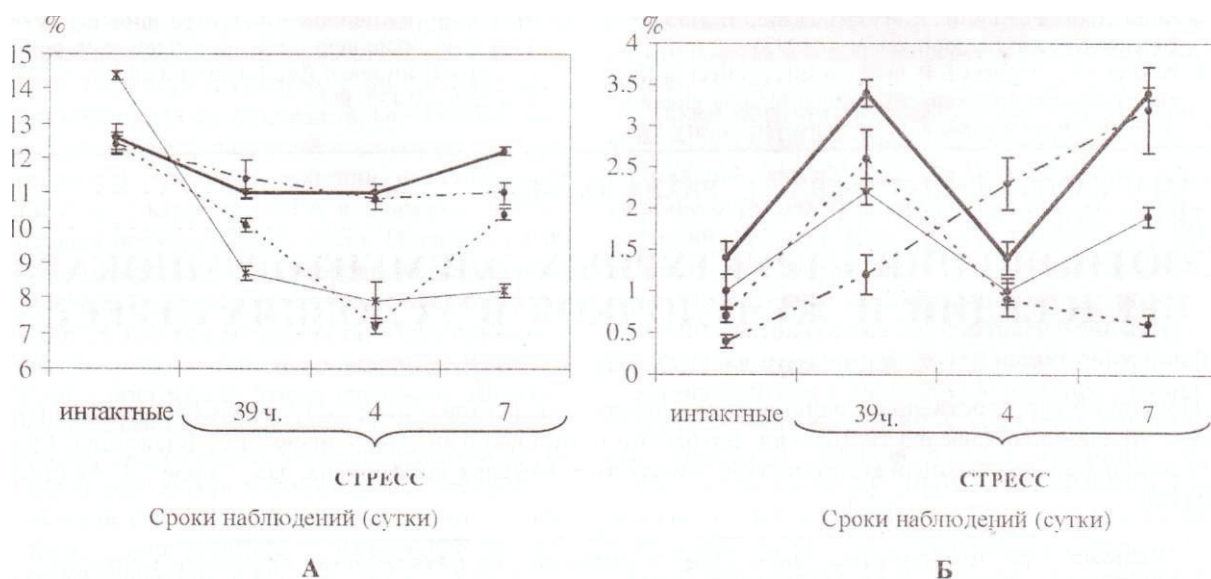


Рис. 1. Динамика изменений объемной доли зрелых (А) и незрелых (Б) коллагеновых волокон в миокарде при стрессе. Обозначения: длинный пунктир - в правом предсердии; толстая сплошная линия - в левом предсердии; короткий пунктир - в правом желудочке; тонкая сплошная линия - в левом желудочке

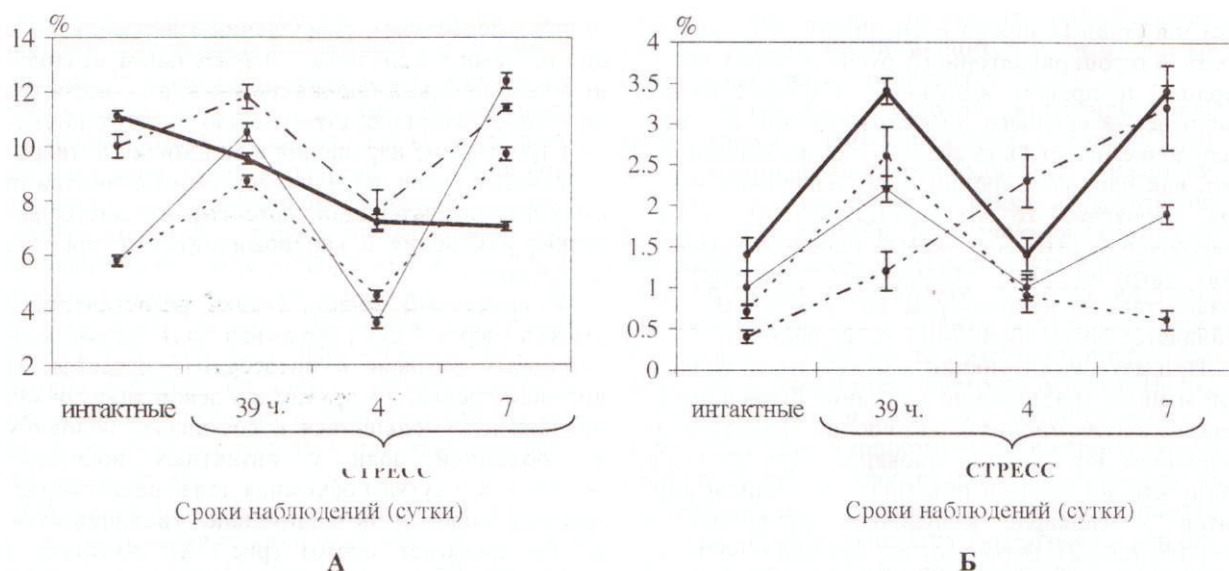


Рис.2. Динамика изменений экссудата (А) и фибрина (Б) в миокарде при стрессе.

Обозначения: длинный пунктир - в правом предсердии; толстая сплошная линия - в левом предсердии; короткий пунктир - в правом желудочке; тонкая сплошная линия - в левом желудочке

ема, тогда как в остальных камерах сердца их уменьшение менее значительно (на 10-20%). По данным литературы при стрессе активируется перекисное окисление липидов [3], в миокарде развивается небольшой отек, легкая лейкоцитарная инфильтрация [4]. Исходя из этих данных, наблюдаемое нами уменьшение объемной доли зрелых коллагеновых волокон может быть связано с накоплением между волокнами отечной жидкости и с разрушением волокон перекисными радикалами и протеазами нейтрофилов и макрофагов. Второе предположение косвенно подтверждается стимуляцией коллагеногенеза в эндомизии миокарда, о чем свидетельствует увеличение объемной доли незрелых коллагеновых волокон к концу стадии тревоги иммобилизационного стресса, ($P < 0,05$, рис.1-Б). Хорошо известно, что одним из мощных стимуляторов коллагеногенеза являются продукты распада коллагена [7].

По нашим наблюдениям, объемная доля основного вещества с экссудатом во всех отделах сердца, кроме левого предсердия, в этот срок увеличивается на 25%, что свидетельствует о развитии отека ($P < 0,05$, рис.2-А). Кроме того, в стенках всех камер сердца в 2-3 раза увеличивается количество отложений фибрина ($P < 0,05$, рис.2-Б), что также указывает на экссудацию плазмы в ткань. Таким образом, полученные данные позволяют говорить о развитии отека эндомизия всех камер сердца, кроме левого предсердия. Интересен факт возрастания отложений фибрина в левом предсердии при отсутствии отека. Возможно, его роль заключается в стимуляции миграции клеток и процесса фибриллогенеза [7].

Объемная доля сосудов через 39 часов после иммобилизации в обоих желудочках и правом предсердии уменьшается ($P < 0,05$, табл.1), а в левом предсердии не изменяется. При этом в обоих предсердиях и правом желудочке средний диа-

метр микрососудов не изменяется, а в левом желудочке уменьшается ($P < 0,05$, табл. 1).

Таблица 1.

Объемная доля и средний диаметр микрососудов миокарда у крыс при иммобилизационном стрессе

Камеры сердца	Сроки наблюдений, СУТ.	Объемная доля, %	Средний диаметр, мкм
Правое предсердие	интактные	22,0±0,32	16,63±2,10
	Стресс 39 ч.	19,0±0,4*	15,22±1,95
	Стресс 4	21,4±0,28	19,33±1,23
	Стресс 7	13,0±0,2*	14,40±1,02
Левое предсердие	интактные	19,7±0,28	16,90±0,91
	Стресс 39 ч.	19,7±0,24	16,85±2,07
	Стресс 4	21,24±0,28*	20,79±1,62*
	Стресс 7	14,2±0,12*	14,78±1,0*
Правый желудочек	интактные	21,7±0,16	16,80±1,07
	Стресс 39 ч.	18,2±0,32*	16,55±1,17
	Стресс 4	22,8±0,28*	22,93±1,26*
	Стресс 7	18,6±0,12*	19,65±0,98
Левый желудочек	интактные	23,3±0,28	19,42±1,09
	Стресс 39 ч.	18,2±0,32*	15,07±0,77*
	Стресс 4	26,2±0,24*	23,0±1,75*
	Стресс 7	13,4±0,08	16,25±0,96

Примечание: * - статистически значимые отличия показателя при уровне достоверности $P < 0,05$ и $n=10$ по сравнению с интактными животными.

Сопоставляя полученные результаты, можно связать уменьшение объемной доли сосудов с накоплением экссудата в ткани, так как объемная доля микрососудов уменьшается в миокарде именно тех камер сердца, где развивается выраженный отек. В левом предсердии отек не развивается, и объемная доля сосудов не изменяется. Отсутствие изменения среднего диаметра микро-

сосудов (табл.1) можно расценивать, как сохранность микроциркуляторного русла в обоих предсердиях и правом желудочке. Соответственно, уменьшение среднего диаметра сосудов в левом желудочке может быть связано с разрушением венул, как наиболее проницаемых и хрупких сосудов. Вероятно, это объясняется тем, что левый желудочек испытывает самую большую мышечную нагрузку. Это увеличивает механическое воздействие на микрососуды, которые при стрессе становятся более хрупкими и разрушаются.

При изучении функции и метаболизма сердечной мышцы традиционно внимание было направлено на кардиомиоциты, что вполне оправдано их значением для функции миокарда. При стрессе к концу стадии тревоги объемная доля кардиомиоцитов в миокарде желудочков увеличивается ($P < 0,05$, табл.2). Вероятно, это связано с повышением функциональной нагрузки на сердце под действием высоких доз адреналина и глюкокортикоидных гормонов. Повышенная нагрузка на кардиомиоциты приводит к усиленному расходованию ими гликогена, количество которого в клетках всех камер сердца резко уменьшается ($P < 0,05$, табл.2). Значительная часть кардиомиоцитов при этом подвергается дистрофическим изменениям и глыбчатому распаду, при котором происходит деструкция миофибрилл и распад миоглобина. При этом из миоглобина освобождается железо, которое в этот срок выявляется в миокарде стрессированных животных в большом количестве во всех камерах сердца. Особенно высок этот показатель в миокарде левого желудочка (табл.2).

Представленные данные свидетельствуют о существенном нарушении структуры миокарда всех камер сердца к концу стадии тревоги стресс-реакции. Это выражается в развитии отека (кроме

левого предсердия), разрушении микрососудов в стенке левого желудочка, значительном ослаблении механической прочности миокарда, несмотря на компенсаторную стимуляцию коллагеногенеза. Структурные нарушения в эндомизии и микрососудистом русле, наряду с другими механизмами стрессорной альтерации, потенцируют дистрофические изменения в кардиомиоцитах и даже их деструкцию.

В начальный период стадии резистентности стресса (через 4 сут.) объемная доля зрелых коллагеновых волокон в предсердиях остается на прежнем уровне, а в правом и в левом желудочках продолжает уменьшаться и составляет половину их объемной доли у интактных животных ($P < 0,05$). К 7 суткам объемная доля зрелых коллагеновых волокон незначительно увеличивается, но не достигает нормы (рис.ГА). Активность коллагеногенеза и количество незрелых коллагеновых волокон прогрессивно снижается ($P < 0,05$, рис. 1-Б). В совокупности эти данные свидетельствуют об уменьшении прочности миокарда, что увеличивает риск возникновения инфаркта.

Отек миокарда к 4 суткам уменьшается в стенках всех камер сердца, что подтверждается уменьшением объемной доли экссудата ($P < 0,05$, рис.2-А), но к 7 суткам в стенках желудочков отек вновь возрастает. Количество фибрина к 4 суткам в стенке желудочков и в левом предсердии уменьшается до нормы, но к 7 суткам в левом предсердии и левом желудочке вновь увеличивается. Динамика изменения количества фибрина (рис.2-Б) в стенках желудочков положительно коррелирует с динамикой развития отека, причем и фибрин, и экссудат накапливаются в миокарде волнообразно, что можно объяснить периодической элиминацией экссудата по лимфатическим

Таблица 2.

Объемная доля кардиомиоцитов, гликогена и железа в миокарде крыс при иммобилизационном стрессе

Камеры сердца	Сроки наблюдений, сут.	Объемная доля кардиомиоцитов	Гликоген	Железо
<i>Правое предсердие</i>	интактные	68,2±0,32	2,08±0,14	0,3±0,01*
	Стресс 39 ч.	69,8±0,40	1,63±0,09*	2,33±0,19*
	Стресс 4	71,0±0,40*	1,74±0,03*	0,16±0,01*
	Стресс 7	75,5±0,28*	1,65±0,07*	0,16±0,06*
<i>Левое предсердие</i>	интактные	69,1 ±0,08	1,88±0,05	0,4±0,14
	Стресс 39 ч.	70,1 ±0,36	1,42±0,10*	0,16±0,01*
	Стресс 4	71,5±0,36*	1,77±0,03	0,16±0,01*
	Стресс 7	78,6±0,32*	1,75±0,08	0,13±0,01*
<i>Правый желудочек</i>	интактные	72,4±0,16	1,93±0,07	0,3±0,14
	Стресс 39ч.	73,2±0,28*	1,22±0,17*	0,50±0,05*
	Стресс 4	69,0±0,24	1,72±0,07	0,16±0,01*
	Стресс 7	70,9±0,24	1,58±0,04*	0,20±0,06
<i>Левый желудочек</i>	интактные	70,2±0,32	1,97±0,04	0,6±0,16
	Стресс 39 ч.	73,2±0,28*	1,42±0,08*	5,50±0,34
	Стресс 4	70,2±0,24	1,67±0,05*	0,50±0,05*
	Стресс 7	74,0±0,16*	1,63±0,03*	0,16±0,06

Примечание: * - статистически значимые отличия показателя при уровне достоверности $P < 0,05$ и $n = 10$ по сравнению с интактными животными

капилляром, которая усиливается ритмичными мощными сокращениями мышечного синцития миокарда. В левом предсердии корреляция между этими показателями обратная: отек не развивается, а фибрина в ткани много. Здесь лучше всего идет восстановление коллагена, что, вероятно, объясняется стимулирующим влиянием фибрина на коллагеногенез. В правом предсердии количество фибрина продолжает нарастать и к 7 суткам превышает нормальный уровень в 8 раз (рис.2-Б), что может быть связано с наличием узлов проводящей системы сердца и МИФ-клеток (мелких интенсивно флюоресцирующих), которые секретируют в кровь адреналин и норадреналин, расширяющие коронарные сосуды и повышающие свертываемость крови.

Объемная доля микрососудов (табл.1) к 7 суткам после иммобилизации в стенках всех камер сердца становится меньше, чем у интактных животных, что сопряжено с развитием второй волны экссудации. При этом средний диаметр микрососудов в предсердиях не отличается от нормы, в правом желудочке выше нормы, то есть сосуды остаются расширенными. В левом желудочке этот показатель становится меньше нормы, как и в первую волну экссудации, что говорит о продолжающемся разрушении микрососудов.

Объемная доля кардиомиоцитов (табл.2) через 7 суток после иммобилизации в предсердиях и в левом желудочке увеличивается, что свидетельствует о гипертрофии клеток. Количество гликогена в клетках остается на прежнем уровне, но трехвалентное железо выявляется в значительно

меньшем количестве, что указывает на уменьшение деструкции кардиомиоцитов и интенсификацию репаративных процессов.

Таким образом, в условиях иммобилизационного стресса уменьшается механическая прочность эндомизия миокарда, особенно в левом желудочке, за счет развития отека и разрушения коллагеновых волокон. Компенсаторная стимуляция коллагеногенеза кратковременна и не восполняет утраченную прочность. В развитии отека миокарда отмечены 2 волны экссудации (через 39 часов и 7 суток после иммобилизации). Максимально выражен отек левого желудочка. На фоне развития отека в левом желудочке разрушаются микрососуды. Кардиомиоциты в период стадии тревоги теряют гликоген, затем развиваются их дистрофические изменения и глыбчатый распад. Компенсаторно развивается гипертрофия кардиомиоцитов, максимально проявляющаяся в стадию резистентности (через 7 суток). Интенсивность стрессорных повреждений миокарда зависит от исходного соотношения структурных элементов. В миокарде левого желудочка, имеющем более развитое микроциркуляторное русло и прочную строму, нарушения структуры максимальны, а репаративные процессы развиваются медленно. В миокарде предсердий, имеющих менее развитое микроциркуляторное русло и менее прочную строму, при стрессе отек не развивается или выражен слабо, а репаративные процессы (восстановление прочности стромы, компенсаторная гипертрофия кардиомиоцитов) протекают быстрее.

THE CORRELATION OF MYOCARDIUM STRUCTURAL ELEMENTS OF DIFFERENT HEART SECTIONS IN STRESS

D. Amarjargal, L.S. Vasilyeva, E.V. Rakhvalova

(Irkutsk State Medical University, Mongolian State Medical University)

In immobilization stress the mechanical stability of myocardium especially aortic ventricle, decreases at the expense of edema and destruction of collagen fibres and microvessels. There are developed dystrophy of cardiomyocytes in alarm stage of stress-reaction and compensatory hypertrophy in resistance stage.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. - М.: Медицина, 1990. - 384 с.
2. Автандилов Г.Г. Проблемы патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии. - М.: Медицина, 1984. - 228 с.
3. Барабой В.А., Брахман И.И., Гологин В.Г. и др. Перекисное окисление и стресс. - СПб.: Наука, 1992. - 149 с.
4. Малышев В.В. Динамика развития и пути предупреждения стрессорных повреждений сердца: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1988. - 46 с.
5. Малышев В.В., Белкина Л.М., Екимов Е.Н. и др. Изменения сократительной функции сердца в динамике эмоционально-болевого стресса // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1984. - Т.97, №8. - С. 148-150.
6. Малышев В.В., Каткова Л.С., Лифантьев И.И., Дворецкая Т.И. Сократительная функция и энергетический метаболизм миокарда при эмоционально-болевым стрессе и адаптации животных к коротким стрессорным воздействиям // Физиол. журн. - 1986. - Т.72, Вып.5. - С.632-637.
7. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань: (Функциональная морфология и общая патология). - М.: Медицина, 1981. - 312 с.