

Материалы и методы исследования

Травму нерва осуществляли в модели на лабораторных кроликах. Всего прооперировано 7 животных. У кроликов перед операцией удаляли шерсть, обрабатывали операционное поле антисептиком. Под общим наркозом послойно рассекали ткани, среди мышц выделяли пучок седалищного нерва, прошивали лигатурами два участка через эпинеурий и пересекали нерв между ними. В мышце формировали ложе для нерва, между концами пересеченного нерва размещали нановолокна в альбуминовой основе, сводили концы при помощи наложенных лигатур, ушивали нерв между пучками окружающих мышц. Коллатеральная конечность служила в качестве контрольной. Забор материала осуществлялся в 10% нейтральный формалин, время фиксации – 1 сутки. Изготавливались гистологические срезы, которые окрашивались гематоксилин-эозином, а также проводились иммуногистохимические реакции с использованием моноклональных антител к PCNA и фактору роста нервного волокна. Иммуногистохимические реакции выполнялись на автостейнере DAKO.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам гистологического исследования в месте прямого приложения травмирующей силы к нерву в результате воспалительных, глиальных реакций образовался соединительнотканый рубец. В рубце можно выделить три зоны, отличающиеся по клеточному составу: а) центральную соединительнотканную; б) промежуточную глиосоединительнотканную по обе стороны от центральной зоны; в) периферическую глиознокистозную. Грубые соединительнотканые волокна, особенно расположенные поперечно к оси спинного мозга, являются механическим препятствием для прорастания аксонов. Однако, известно, что клеточные глиальные элементы, в частности, астроциты, могут выделять целый ряд факторов, стимулирующих регенерацию. Поэтому модуляция процесса образования рубца является одним из элементов влияния на процесс регенерации.

В разработанной экспериментальной модели повреждения периферического нерва и его восстановления с помощью углеродных нановолокон удалось оценить влияние нанотрубок на процесс регенерации нервной ткани. Использование нанотрубок приводило к изменению клеточного состава рубца, меняло число и ориентацию соединительнотканых волокон и даже усиливало коллатеральный спраунтинг.

Выводы

1. Создана экспериментальная модель, позволяющая объективно оценивать эффективность применения нанотрубок на процесс регенерации нервных волокон.
2. Разработана методика количественной оценки влияния нанотрубок на процессы регенерации нервных волокон с использованием морфометрических и иммуногистохимических методов исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Симонова И. А. Клинико-статистическая характеристика позвоночно-спинномозговой травмы [Текст] / Симонова И. А., Кондаков Е. Н. Материалы III съезда нейрохирургов России - Санкт-Петербург - 4-8 июня 2002.
2. Andrews R.J. *Neuroprotection at the nanolevel Part I: introduction to nanoneurosurgery.* [Text] / Andrews R.J. // *Ann N Y Acad Sci.* – 2007. - № Dec:1122. – P. 86 – 95.
3. Interfacing Neurons with Carbon Nanotubes: Electrical Signal Transfer and Synaptic Stimulation in Cultured Brain Circuits [Text] / Andrea Mazzatenta, Michele Giugliano, Stephane Campidelli, Luca Gambazzi, Luca Businaro, Henry Markram, Maurizio Prato, Laura Ballerini // *Journal of Neurosci.* – 2007. - № 27. – P. 25 – 34.
4. Silva GA *Neuroscience nanotechnology: progress, opportunities and challenges* [Text] / Silva GA // *Nat Rev Neurosci.* – 2006. – № 7. – P. 65–74.

ОСОБЕННОСТИ ГЕОМЕТРИИ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА, СИСТОЛИЧЕСКАЯ И ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ЖЕНЩИН В ПОЗДНЕМ ФЕРТИЛЬНОМ ПЕРИОДЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С НОРМАЛЬНЫМ И СНИЖЕННЫМ УРОВНЕМ ЭСТРАДИОЛА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Хабibuлина М.М., Николаенко О.В.

Научные руководители – проф. Гришина И.Ф., доц. Хабibuлина М.М.

Кафедра поликлинической терапии с курсом инструментальной диагностики ФПК и ПП

МУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр», г. Екатеринбург

ГОУ ВПО «Уральская Государственная Медицинская Академия» Росздрава;

Повышение частоты сердечно-сосудистых заболеваний у женщин не вызывает сомнений [1]. Причину этого ряд исследователей видит в изменении гормонального фона, который меняется в различные периоды жизни женщины. Прежде всего, речь идет о начинающемся снижении уровня эстрогенов в ПФП [1,2,3,4], которые обладают кардиопротективным действием. Также в условиях гормонального дисбаланса происходит повышение АД, структурно-функциональная перестройка отделов сердца. Низкий уровень эстрогенов и прогестерона может, наряду с другими факторами, способствовать развитию АГ или ухудшать течение данного заболевания в этот период. Однако, несмотря на несколько клинических исследований, касающихся

зависимости изменений морфофункционального состояния сердца от уровня эстрогенов в сыворотке крови у женщин в климактерическом периоде [5,6]; в доступной нам литературе мы не встретили данных, посвященных изменениям в структурно-функциональном состоянии левых отделов сердца у женщин в поздний фертильный период от уровня половых гормонов.

Кроме того, учитывая тот факт, что у женщин в перименопаузе нередко имеет место прогрессирование сопутствующей АГ, вносящей свой вклад в структурную перестройку левых камер сердца. связанное с дисбалансом половых гормонов, достаточно актуально, на наш взгляд, является изучение особенностей ремоделирования камер сердца у женщин, страдающих АГ в ПФП и, имеющих определенные изменения в уровне половых гормонов, в том числе эстрадиола, что может иметь прогностическое значение для данной категории пациенток в климактерическом периоде. что и было целью нашей работы.

Таким образом, целью нашего исследования явилось изучение морфофункционального состояния левых камер сердца и формирование различных типов геометрического ремоделирования у женщин с АГ в поздний фертильный период с нормальным и измененным гормональным фоном.

Материалы и методы исследования

Обследованы 73 женщины с АГ II стадии (классификация ВОЗ, 1999г.) в поздний фертильный период [3] от 35 до 45 лет, средний возраст $40,33 \pm 3,20$ лет. Длительность АГ составляет в среднем $4,3 \pm 1,7$ лет. В исследование включали больных АГ со средним уровнем систолического АД $157,5 \pm 5,2$ мм рт. ст. и средним уровнем диастолического артериального давления $99,5 \pm 3,8$ мм рт. ст. В исследование не вошли пациентки с ИБС, ХСН, дислипидемией, сахарным диабетом, реноваскулярной патологией.

Все исследуемые пациентки с АГ были разделены на две группы. Группу I составили 36 женщин, средний возраст $39,01 \pm 2,77$ лет, с АГ в позднем фертильном периоде с нормальным уровнем эстрадиола (средний уровень $0,60 \pm 0,08$ пкг/мл) и нормальным уровнем ФСГ (фолликулостимулирующий гормон – $6,89 \pm 0,42$ МЕ/мл). В группу II вошли 37 женщин, средний возраст $41,11 \pm 3,7$ лет с АГ в ПФП (с сохраненным ритмом и характером менструаций) с измененным уровнем гормонов: со сниженным уровнем эстрадиола (среднее значение $0,29 \pm 0,05$ пкг/мл) и более высоким уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в плазме крови ($29,84 \pm 1,27$ МЕ/мл). Пациентки, составившие клинические группы, были сопоставимы по тяжести течения и продолжительности АГ.

На следующем этапе всем пациенткам проводилось эхокардиографическое обследование с анализом структурно-геометрических показателей левых камер сердца, оценкой систолической и диастолической функций левого желудочка. Исследование осуществлялось на ультразвуковом аппарате Acuson 128/XP 10 (USA) векторным датчиком с частотой 2,5 МHz по стандартной методике.

Для оценки геометрии левых отделов сердца изучались следующие показатели: толщина межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу (см), толщина задней стенки левого желудочка в систолу и диастолу (см), конечный систолический размер левого желудочка (КСР_{ЛЖ}, см), конечный диастолический размер левого желудочка (КДР_{ЛЖ}, см), индексы сферичности левого предсердия в диастолу (ИС_{лп}, ед.) и левого желудочка в диастолу (ИС_{ЛЖ}, ед.), относительная толщина стенок левого желудочка (ОТС_{ЛЖ}, ед.), масса миокарда левого желудочка (ММ_{ЛЖ}, г) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ_{ЛЖ}, г/м²). [7,8] В соответствии с принципами Lang R. et al. [9,10] выделялись следующие типы ремоделирования левого желудочка: концентрическое ремоделирование левого желудочка (КР_{ЛЖ}) – ОТС_{ЛЖ} 0,45 ед. и более, и ИММ_{ЛЖ} менее 105 г/м² у женщин; концентрическая гипертрофия левого желудочка (КГ_{ЛЖ}) – ОТС_{ЛЖ} 0,45 ед. и более, и ИММ_{ЛЖ} 105 г/м² и более у женщин; эксцентрическая гипертрофия левого желудочка (ЭГ_{ЛЖ}) – ОТС_{ЛЖ} менее 0,45 ед. и ИММ_{ЛЖ} 105 г/м² и более у женщин.

Для оценки систолической функции левого желудочка рассчитывались следующие показатели: фракция выброса левого желудочка (ФВ_{ЛЖ}, %), фракция сокращения левого желудочка (ФС_{ЛЖ}, %), интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР, ед.), рассчитанный по формуле ИСИР = ФВ ЛЖ/ИСЛЖ [9], интеграл аортального потока (м), трансортальный градиент (мм рт. ст.), ударный объем (УО, мл), конечно-систолический меридиональный стресс (КСМС, дин/см²), рассчитанный по методике R.Devereux [10]: $КСМС = \{0,98 \times (0,334 \times КСР \times САД) / ТЗСЛЖ_{сист} \times (1 + ТЗСЛЖ_{сист} / КСР) - 2\} \times 10$, где САД – среднее артериальное давление, ТЗС лж систол. – толщина задней стенки левого желудочка в систолу.

Состояние диастолической функции левого желудочка сердца оценивалось на основании следующих показателей: скорости раннего диастолического наполнения (Е, м/с) и позднего диастолического наполнения левого желудочка (А, м/с), интеграла трансмитрального потока (м), интегралов скоростей Е и А (м), отношения интегралов А и Е (ед.), времени замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка (DTE, с), времени изоволюмического расслабления (ВИР, мс), конечного диастолического давления (КДД, мм рт. ст.), конечно-диастолического напряжения стенок левого желудочка (КДНС_{ЛЖ}, дин/см²).

Статистическая и математическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Данные представлены в виде средних арифметических величин и стандартного отклонения (M±σ). Различия считались достоверными при p<0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнительном анализе структурно-геометрических показателей левых камер сердца у женщин в поздний фертильный период с нормальным и измененным уровнем гормонов установлено, что исследуемые параметры в клинических группах характеризовались, прежде всего, изменением сферической формы левого желудочка (табл.1).

У женщин с АГ в ПФП с измененным содержанием в сыворотке крови эстрадиола и ФСГ значения ИС_{ЛЖ} оказались достоверно большими, чем у больных АГ в ПФП с нормальным уровнем этих лабораторных данных ($p < 0,05$).

Показатель, характеризующий геометрию левого предсердия (ИС_{ЛП}), у пациенток с АГ в ПФП с нормальным и измененным уровнем гормонов достоверно отличались между собой ($p < 0,05$), имелась тенденция к сферизации левого предсердия у пациенток с АГ в ПФП с повышенным содержанием ФСГ и сниженным эстрадиолом.

Изменение сферичности левого желудочка сердца у женщин с АГ в ПФП сопровождалось достоверным утолщением межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка во 2 группе пациенток ($p < 0,001$), при этом гипертрофия стенок левого желудочка сердца формировалась равномерно, без видимых зон локальной гипертрофии.

Закономерно в исследуемых группах менялись и более точные структурные показатели левого желудочка сердца, такие как ММ_{ЛЖ} и ИММ_{ЛЖ}. Значения этих параметров у женщин с АГ в том же периоде оказались достоверно выше у лиц с измененным уровнем гормонов ($p < 0,001$).

Таблица 1

Структурно-геометрические показатели АГ в ПФП с нормальным и измененным гормональным фоном.

Параметр	1 группа	2 группа	P 1-2
ИС ЛП (усл.ед.)	0,64±0,002	0,66±0,01	<0,05
ИС ЛЖ ди (усл. Ед)	0,63±0,004	0,65±0,009	<0,05
ММЛЖ(г)	235,47±1,605	241,75±4,51	<0,05
ИММЛЖ(г/м ²)	116,43±0,66	137,12±2,59	<0,001
ТМЖП ЛЖ в систолу(см)	1,44±0,008	1,522±0,023	<0,001
ТМЖП ЛЖ в диаст(см)	0,92±0,007	1,06±0,018	<0,001

Продолжение таблицы 1

Продолжение таблицы 1	1,56±0,037	1,556±0,017	Нд
ТЗСЛЖ в систол(см)			
ТЗСЛЖ в диастолу (см)	0,92±0,007	1,15±0,007	<0,001
ОТС (усл. ед)	0,42±0,005	0,49±0,007	<0,001
КДР (см)	4,28±0,041	4,91±0,01	<0,001
КСР (см)	2,69±0,034	3,05±0,039	<0,001

Выявленные различия в структурно-геометрических показателях позволяют предположить, что у женщин с АГ в ПФП с измененным уровнем гормонов можно с большей частотой ожидать формирование гипертрофических типов перестройки геометрии левых отделов сердца, чем у пациенток с АГ в ПФП, имеющих сохраненный гормональный фон. Для подтверждения данного суждения на следующем этапе нами проведен анализ частоты развития различных типов ремоделирования в исследуемых группах. У пациенток с АГ в ПФП с измененным уровнем гормонов, ремоделирование с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка имело место в 86% случаев, при этом в 40% наблюдений с формированием концентрического типа и в 46% – с эксцентрическим ее вариантом (табл.2).

Таблица № 2

Типы структурно-геометрической перестройки левого желудочка у пациенток с АГ в ПФП с нормальным и измененным гормональным фоном

Типы структурно-геометрической перестройки левого желудочка	Группа 1	Группа 2
КГ _{ЛЖ}	(39%)	(60%)
ЭГ _{ЛЖ}	(7%)	(6%)*
Всего случаев ремоделирования с формированием гипертрофии миокарда левого желудочка	(46%)	(66%)*
КР _{ЛЖ}	(25%)	(14%)
Нормальная геометрия	(29%)	(20%)*

Примечание: * – достоверность различий при сравнении групп I и II при $p < 0,05$.

Среди больных АГ в ПФП с нормальным гормональным фоном в 25% случаев формировался концентрический тип ремоделирования, тогда как гипертрофические типы структурной перестройки левого желудочка встречались реже: концентрический – в 29%, эксцентрический – в 17% случаев. Нормальная геометрия встречалась у 29% пациенток в ПФП с нормальным уровнем гормонов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ремоделирование левых камер сердца у женщин с АГ в ПФП с измененным гормональным фоном протекает достоверно чаще с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка (как с концентрическим вариантом, так и с эксцентрическим), чем у больных АГ в ПФП с нормальным уровнем гормонов ($p < 0,05$) (табл. 2). Можно предположить, что имеющиеся различия в частоте формирования гипертрофических типов ремоделирования у женщин с различным уровнем эстрадиола, ФСГ в сыворотке крови, прежде всего, обусловлено имеющим место при дефиците эстрадиола, избытке ФСГ увеличением активности прессорных влияний на артериальное русло, следствием которого является рост общего периферического сопротивления, увеличение постнагрузки и формирование преимущественно концентрического варианта ГМЛЖ.

Как видно из данных, представленных в таблице 3, имеющаяся у пациенток с АГ в ПФП с измененным уровнем гормонов систолическая дисфункция, наличие которой подтверждают достоверно большие, чем в I группе значения ФС ($p < 0,01$), при достоверно больших, чем в I группе значениях УО ($p < 0,001$) и КСМС ($p < 0,001$), может развиваться как следствие выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка, которой сопутствует разреженность капиллярной сети. Это может приводить к развитию и прогрессированию миокардиальной недостаточности, о чем косвенно свидетельствуют более низкие значения ИСИР ($p < 0,05$) и более высокие - КСМС ($p < 0,05$) у лиц с АГ в ПФП с измененным гормональным фоном по сравнению с больными АГ в тот же период и нормальным гормональным фоном.

Таблица 3

Показатели систолической функции левого желудочка у женщин с АГ в ПФП с нормальным и измененным уровнем гормонов

Параметр	Группа I	Группа II	P 1-2
КДО, мл/м ²	93,55±2,52	114,93±0,45	<0,001
ФС, %	36,56±0,41	38,73±0,84	<0,01
ФВ, %	69,14±0,41	69,62±0,93	Нд
Уо, мл/м ²	35,84±0,74	40,79±1,301	<0,001
Ао инт. потока, м	0,22±0,005	0,188±0,003	<0,01
Транспорт градиент, Мм. рт. ст.	4,24±0,148	4,47±0,146	Н.д.
КСМС, дин/см	117,24±4,53	120,08±1,12	<0,05
ИСИР, ед.	163,24±13,27	135,71±17,74	<0,001

Значения показателей, характеризующих диастолическую функцию левых отделов сердца, у пациенток с АГ в двух группах существенно отличались между собой и свидетельствовали о диастолической дисфункции во 2 группе (табл. 4). Достоверное уменьшение ($p < 0,001$) DT_E во 2 группе свидетельствует об увеличении жесткости миокарда левого желудочка у данной категории больных. Подтверждением этому могут служить и достоверно большие ($p < 0,001$) значения во 2 группе таких показателей жесткости миокарда, как КДД и КДНС_{лж}.

Таблица 4

Показатели диастолической функции левых камер сердца у женщин с АГ в ПФП с нормальным и измененным уровнем гормонов

Параметр	Группа I	Группа II	P 1-2
E, м/с	0,84±0,014	0,68±0,004	<0,001
A, м/с	0,61±0,019	0,62±0,009	Н.д.
Интеграл E	0,14±0,003	0,099±0,001	<0,001
Интеграл A	0,08±0,002	0,08±0,02	Н.д.
ИнтА/ИнтЕ, ед	0,65±0,02	0,85±0,013	<0,001
DT E, с	0,18±0,02	0,14±0,04	<0,001
ВИР, мс	66,45±0,85	106,44±0,835	<0,001
КДД, ммртст	10,43±0,37	13,92±0,22	<0,001
КДНС _{лж} , дин/см ²	12,25±0,50	16,79±0,82	<0,001

Достоверные различия в исследуемых группах получены в значениях интеграла E, которые оказались достоверно ниже у женщин с АГ в ПФП с измененным уровнем гормонов в сравнении ($p < 0,001$) с больными АГ с нормальным уровнем гормонов. Это свидетельствует о нарушении процесса расслабления миокарда

левого желудочка, вследствие чего происходит замедление снижения давления в полости левого желудочка в раннюю диастолу, при этом в более выраженной форме при АГ в тот же период и измененным гормональным фоном. О снижении активной релаксации говорит и достоверное повышение ВИР во 2 группе в сравнении с 1 группой ($p < 0,001$).

Различия были достоверны ($p < 0,001$) в исследуемых группах и в значениях отношения интегралов А и Е, тесно коррелирующего с конечным диастолическим давлением в левом желудочке, часто используемого для оценки раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка. Этот показатель оказался достоверно выше у пациенток с АГ в ПФП и с измененным уровнем гормонов в сравнении с группой больных АГ с нормальным уровнем гормонов ($p < 0,001$).

Таким образом, принимая во внимание полученные различия в ряде значимых показателей диастолической функции миокарда левого желудочка, можно сделать предположение о диастолической дисфункции левого желудочка у пациенток с АГ в ПФП с измененным гормональным фоном. Она рассматривается как следствие снижения релаксации и повышения жесткости миокарда левого желудочка. Вместе с тем, женские половые гормоны оказывают благоприятное влияние на тонус сосудов и АД, а дефицит половых стероидов способствует повышению активности прессорных влияний на сосуды и является одним из факторов риска развития ремоделирования левых камер сердца. Этим, по-видимому, можно объяснить более высокий уровень АД у женщин в данном периоде, отягощенным изменением половых гормонов, появление ремоделирования левых отделов сердца.

Представленные в статье данные важны для практического врача, так как позволяют прогнозировать течение АГ, изменения в структурно-функциональном состоянии левых камер сердца в ПФП и следующие периоды жизни женщины - период менопаузы и постменопаузы. Учитывая тот факт, что концентрический тип гипертрофии ЛЖ является самостоятельным фактором риска быстрого развития различных осложнений, имеющих нередко фатальное значение, в том числе, ХСН, ишемии миокарда, протекающей в виде ее безболевого варианта и прогностически значимых желудочковых дисритмий.

Выводы

1. Снижение уровня эстрадиола и повышение ФСГ в сыворотке крови у женщин с АГ в ПФП может являться одним из факторов, отягощающих процесс ремоделирования левых отделов сердца.
2. У пациенток с АГ в ПФП и с измененным гормональным фоном достоверно чаще регистрируется развитие гипертрофических вариантов ремоделирования миокарда левого желудочка в сравнении с больными АГ в ПФП с сохраненным уровнем исследуемых половых гормонов.
3. У пациенток с АГ в ПФП при наличии дисбаланса половых гормонов имеет место диастолическая дисфункция левого желудочка с нарушением, как жесткости миокарда левого желудочка, так и его активного расслабления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сметник В.П., Кулакова В.И.//Руководство по климактерию. -Москва.-2002.-687 с.
2. Караченев А.Н., Сергеев П.В. Вазоактивные эффекты половых гормонов //Пробл. Эндокринологии.-2001.- № 43.-С. 45-53.
3. Скорнякова М.Н., Сырочкина М.А. Гипоменструальный синдром //Руководство для врачей.- Екатеринбург.- 2006.-236 с.
4. Люсов В.А., Евсиков Е.М., Рудаков А.В. Роль нарушений баланса половых гормонов и гонадотропинов в развитии и течении эссенциальной гипертензии у женщин //Российский мед. жур-л.-1999.-№3.-С. 5-9.
5. Koren M.J. Devereux R.B., Casale D.N. et al. Relation of left ventricular mass and geometry to mobility and mortality in uncomplicated women essential hypertension //Ann Int Med – 1999/-vol 144-P.345-352
6. Васюк Ю.А., Козина А.А., Юшук Е.Н., Нестерова Е.А., Садулаева И.А. Особенности систолической функции и ремоделирования у больных с артериальной гипертензией //Журнал Сердечная недостаточность.- 2003.- Т.4.- № 2.- С. 79-80.
7. Грачев А.В., Аляви А.Л., Ниязова Г.У., Мостовщиков С.Б., Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция у больных с артериальной гипертензией при различных эхокардиографических типах геометрии левого желудочка сердца //Кардиолгия.-2000.-№3.-с.31-36.
8. Devereux R.B., Savage D.D., Sachs I.I., Laragh J.H. Relation of hemodynamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension // J. Am. Cardiol. – 1999.-Vol.51.-P.171-176.
9. Рыбакова М.К., АLEXIN М.Н., Митков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диностике. Эхокардиография. М.: Издат.дом Видар-М, 2008.-512 с.
10. Lang R., Biering M., Devereux R.B. et al. Recommendations of chambers quantification //Eur.J.Echocardiography.- 2006.-V.7.-N.2.-P.79.-108.