

метастазов, развития рецидивов, эффекта от проведенной химиотерапии и лучевой терапии. Полученные данные в этих группах свидетельствуют о важном диагностическом, прогностическом и предсказательном значении экспрессии онкобелка p53 относительно онкотрансформации опухоли, развития метастазов и рецидивов опухоли, ее чувствительности к химиотерапии у пациентов с плоскоклеточным раком гортани.

Ключевые слова: рак гортани, онкобелок p53.

of metastases, development of relapses, effect from the conducted chemotherapy and radial therapy. Findings in these groups testify to the important diagnostic, prognostic and predict value of expression of p53 relatively transformation of tumour, development of metastases and relapses of tumour, to its sensitiveness to the chemotherapy for patients with the planocellular cancer of larynx.

Keywords: cancer of larynx, p53.

УДК 612.135.085.1.087

КІЛЬКІСНІ ЧИННИКИ ТА ЯКІСНІ ОСОБЛИВОСТІ МІКРОГЕМОЦІРКУЛЯЦІЇ ПРИ ПРОЛОНГОВАНІЙ КРАНІО-ЦЕРЕБРАЛЬНІЙ ГІПОТЕРМІЇ

О.В. Козлов

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м.Харків

Результати досліджень, присвячених впливу низькотемпературних дій на мікроциркуляцію (МЦ), свідчать про те, що стан останньої визначається глибиною гіпотермії, функціональним станом мікросудин та їх розмірами. Зміни мікроциркуляції при охолодженні полягають в констрикції мікросудин, уповільненні кровотоку, підвищенні в'язкості крові, ішемії тканин. Кровотік зберігається у магістральних артеріолах і венулах, а також артеріоло-венулярних анастомозах, але припиняється в безпосередньо охолоджуваних тканинах і у всій системі мікроциркуляції [4, 7, 9, 10, 14, 15, 16].

Зіставлення змін у мікроциркуляторному руслі при різних способах охолодження показує, що в умовах КЦГ порушення менш значні, ніж при загальній гіпотермії. Проте, дослідженням змін у мікроциркуляторному руслі при різних режимах КЦГ не приділялося належної уваги.

Метою роботи було вивчення змін МЦ при різній глибині і тривалості краніо-церебральної гіпотермії.

Матеріал та методи дослідження. Експериментальним об'єктом для вивчення впливу різних режимів охолодження були статевозрілі щури-самці вагою від 180 до 200 грамів. КЦГ здійснювали за допомогою гіпотерма «Холод 2-Ф», вдосконаленого камерою для охолодження дрібних лабораторних тварин [6]. В ході експерименту вимірювали температуру в середньому вусі і прямій кишці. Вимірювання температури здійснювали за допомогою електронного термометра (дозволяюча здатність - 0,1° С).

Пролонгацію КЦГ, протягом 6 годин, здійснювали в автоматичному режимі роботи гіпотерма, при досягненні ректальної температури 34, 32, 30, 28 ° С. Часткове придушення терморегуляторних реакцій при КЦГ здійснювали шляхом внутрішньочеревинного введення суміші 5%-го тіопентала натрію (з розрахунку 30 мг/кг маси) та 20% - го розчину гамма – оксімасляної кислоти (ГОМК) з розрахунку (100 мг/кг маси). Глибину наркозу контролювали по зникненню корніального рефлексу.

Для оцінки мікроциркуляції використовували метод прижиттєвої біомікроскопії дрібних судин брижі щурів по методиці [13]. Після розкриття черевної порожнини по серединній лінії живота, щур знаходився під наркозом, (описаному вище) тварину укладали на термостабілізований столик [2], де розміщували останній сегмент брижі. За допомогою термостата добивалися зрівнюванню температур тіла тварини і столика для проведення біомікроскопії. Протягом всього терміну нагляду для запобігання висихання брижі її покривали шаром біологічно нейтральної водонепроникної рідини ПМС -400. Нагляди і фотореєстрацію проводили за допомогою мікроскопа типа ТМ – 1, по методиці [13] через 1, 3, 6 годин експозиції КЦГ, а також після природного зігрівання тварини.

Основними проявами лікувальної дії гіпотермії є зниження рівня метаболізму і підвищення стійкості тканин до гіпоксії [5]. В той же час зміни мікроциркуляторного русла, що вносять істотний внесок у компенсаторні реакції організму, вивчені недостатньо. Нами було

досліджено вплив на мікрогемоциркуляцію пролонгованої на протязі 6 годин КЦГ в діапазоні температур 34 – 28° С.

Результати дослідження та їх обговорення. Для мікроциркуляторного русла брижі щурів характерний "мостовий" тип будови [13], особливістю якого є наявність основного центрального переважного каналу, що сполучає артеріальну ланку мікроциркуляції з венозною [7, 12]. Таким основним каналом, як правило, виступає метартеріола від якої в різні боки відходять прекапіляри, що розпадаються потім на капіляри.

Брижа кишечника щура розділена артеріям, що радіально йдуть, діаметром 400-500 мкм і супроводжуваними їх збираючими венами діаметром 600-700 мкм на прозорі сегменти (віконця), що ми і спостерігаємо в контрольних дослідках, або перед охолодженням (рис.1.). Артерія, вена і лімфатична судина (діаметр 100-300 мкм) розташовуються в листках брижі і оточені жировою тканиною. Від цих судин відходять більш дрібні, створюючи власне мікроциркуляторне русло брижі. Відмітною особливістю МЦ є значний ступінь автономності мікроциркуляторного русла брижі, оскільки воно представлено самостійними судинами, що відходять від радіальних артерій і вен не взаємодіючи з судинами кровопостачання і стінкою кишечника. Артеріоли мають з венулами два види сполучень. Разом з чітким переходом артеріоли, в метартеріоли, прекапіляр, посткапілярну венулу, є прямі судинні анастомози – шунти між артеріолою і венулою, причому діаметр цих судин більше діаметра капіляра. Часто зустрічаються вено-венулярні і артеріо – артеріолярні шунти [1, 3]. Діаметр основних артеріол - 40-60 мкм, метартеріол - 25-25 мкм, прекапілярів - 10-15 мкм, у венозному, посткапілярів - 15-20 мкм, дрібних венул - 15-25 мкм і в крупних - 30-70 мкм.

Ті, що деякі прекапіляри відходять від метартеріол мають в місці відгалуження гладком'язові клітки, створюючи сфінктер. Прекапілярний сфінктер складається з однієї або двох гладком'язових кліток, які обвивають місце отхождення мікросудини. Коли сфінктер розслаблений, його внутрішній діаметр такий же, як і самого капіляра. В окремих судинних областях функцію сфінктерів виконують переваскулярні м'язи, що оточують найдрібніші артеріоли [3, 7, 11].

Звертає на себе увагу різноманітність форми судин, які можуть бути прямими, звивистими, хвилеподібним і утворювати петлясту структуру, що нагадує мережу; капіляри мають довжину від декількох десятків до сотень мікронів.

Кровотік в артеріолах швидкий, гомогенний, ламінарний. Еритроцити в судині утворюють осьовий струм, відокремлений від стінки пристіночним шаром плазми (рис.1). В цьому шарі повільно, імпульсно рухаються завуальовані кровотоком лейкоцити, перекочуючись зрідка на 1,0 - 1,5 с прикріплюючись до інтими. Нормальний артеріолярний потік виглядає нескінченно яскраво-червоною стрічкою, що рухається, і при збільшенні об'єктиву х 60, х 40, коли судина придавлюється, то відбувається миттєва зупинка кровотоку з таким же швидким відновленням його без видимих наслідків після усунення перешкоди. Мікросудини артеріальної ланки відрізняються високим ступенем вазомотії з добре вираженою констрикторною реакцією.

Рух крові у капілярах значно поступається у швидкості артеріолярному потоку. Еластичні еритроцити, що просуваються один за одним, дещо вигнуті по напрямку течії (рис.1) і ніколи не зупиняються біля стінки капіляра. Зрідка, в окремих з них кількість протікаючих еритроцитів зменшується. Одночасно є еритроцити, що рухаються групами, але все таки кожен з них відокремлений один від одного шаром плазми.

Венулярний кровотік виглядає більш повільним, ніж в артеріолах, але дещо швидше капілярного і характеризується тим, що венозна кров має більш темний колір і менш виражену осьову спрямованість потоку (рис.2). Добре розвинена в МЦ руслі брижі щурів артеріоло-артеріолярні, артеріо-венулярні і вено-венулярні шунти, як правило, відходять від судинного вигину, забезпечуючи адекватне кровопостачання і резервні можливості МЦ русла. Кровотік в них швидкий, відповідний приносячій мікросудині, що обумовлює стабільність перфузії і можливість варіювання у необхідному напрямі об'ємом крові. Така картина характерна для наркотизованих тварин, в умовах нормотермії.

При проведенні пролонгованої КЦГ спостерігалися наступні модифікації МЦ русла: так при ректальній температурі 34° С виразно виявлялися усі ланки МЦ русла, активно функціонували істинні капіляри, кровотік був швидким, агрегатний стан крові не порушувався. В полі зору реєструвалися пристіночні лейкоцити, що рухалися. Стінки

мікросудин були гладкими, незмінними, контакт їх з окремими еритроцитами не спостерігався. Гіпотермія до $T_p - 32^\circ \text{C}$ та подовша шестигодинна експозиція викликала деяке звуження судин артеріолярної ланки із зменшенням кількості функціонуючих істинних капілярів (рис.3). Решта проявів була ідентична попередній біомікроскопічній картині. При 6-ти годинній КЦГ $T_p - 30^\circ \text{C}$ наголошувалося помірно виражене зменшення кількості функціонуючих судин. Швидкість руху крові знижувалася. Виявлялося деяке її згущування. Зрідка спостерігалися лейкоцити, що розташовувалися у початку відвідних мікросудин, що закривали їх просвіт і перешкоджали кровотоку. Виявлялися плазматичні капіляри (рис.3).

Пролонгована протягом 6-ти годин КЦГ до $T_p - 28^\circ \text{C}$ демонструвала самі виражені зміни, які сприймалися, як функціональні. Підтвердженням цього була чітке співпадіння кількісних чинників морфометричної картини та якісних показників мікрогемоциркуляторного русла. Кровотік продовжував залишатися ламінарним, але був ще більш сповільненим в порівнянні з попереднім режимом КЦГ. Він здійснювався у напрямі менш звитих судин. Збільшувалось число плазматичних капілярів. Загальна кількість функціонуючих судин була зменшена (рис.4).

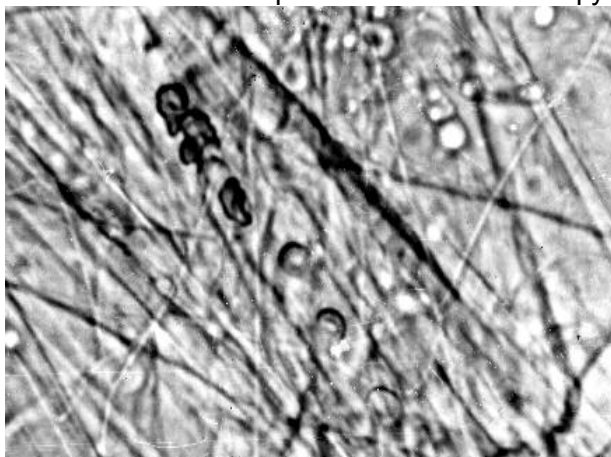


Рис.1. Брижа щура: Еластичні еритроцити, що просуваються один за одним, дещо вигнуті по напрямку течії. 36. x 1200.

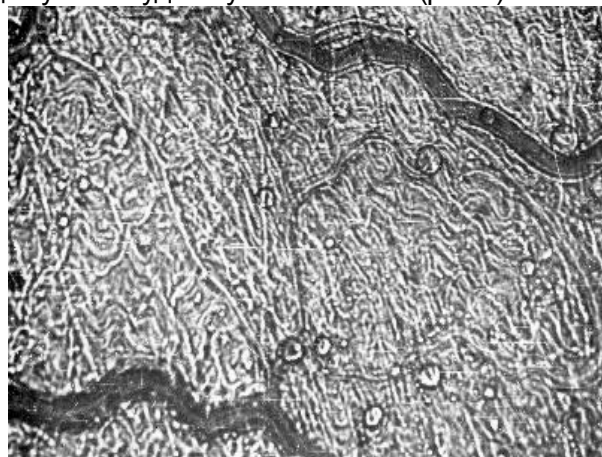


Рис.2. Брижа щура: Венолярний кровотік виглядає більш повільним, ніж в артеріолах, і венозна кров має більш темний колір. 36. x 1200.

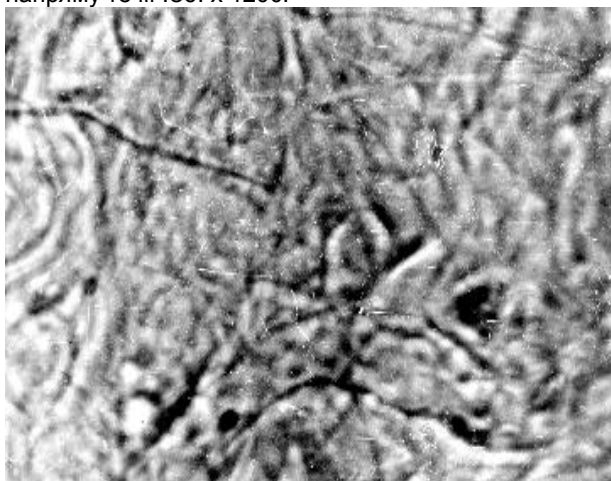


Рис.3 Брижа щура: Функціонуючі плазматичні капіляри. 36. x 1200.

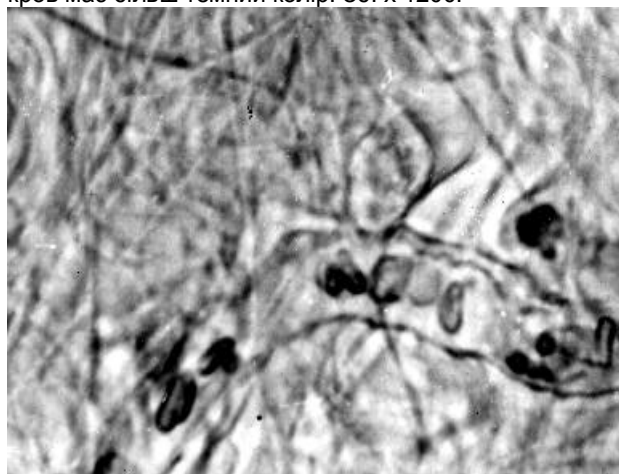


Рис.4. Брижа щура: Кількість функціонуючих капілярів зменшено. 36. x 1200.

Активніше функціонували артеріоло - венолярні анастомози. Діаметр мікросудин продовжував залишатися незмінним, як і агрегатний стан крові. Проникність мікросудинних стінок не порушувалася. Еритроцити крові залишалися еластичними, тими, що легко витягуються, протискували- ся в судини меншого діаметра. Контакт їх з останніми не спостерігався.

Підсумок

Динаміка біомікроскопічної картини свідчила про редукцію мікроциркуляторної мережі в системі периферичного кровообігу, гемоциркуляторні параметри знижувалися у міру поглиблення гіпотермії. Якісні особливості мали тісний зв'язок з кількісними чинниками морфометричної картини мікрогемоциркуляторного русла.

Таким чином, на підставі виконаних досліджень встановлено, що при проведенні шестигодинної КЦГ в діапазоні температур 34-30 ° С зміни мікроциркуляторного русла носять компенсаторно - пристосовний характер, що відображає відповідь організму на охолодження. Охолодження тварин і шестигодинна експозиція при температурі тіла 28 ° С приводить до порушень в системі мікроциркуляції, які сприймаються, як функціональні.

Литература

- 1.Изменение фазовой структуры систолы левого желудочка и ЭКГ показателей под влиянием КЦГ у животных с инфарктом миокарда / Г. А. Бабийчук, С. И. Логинов, Ю. Н. Арцыбушев [и др.] // Кробиология и криомедицина. – 1984. - №15. – 176 с.
- 2.Берхин Е. Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов // – Барнаул: 1982.- 252с.
- 3.Губский В. И. Механизмы регуляции водно-солевого равновесия в условиях чрезвычайных воздействий на организм./ В. И. Губский // Труды Горьковского мед. ин-та. – 1972. – Вып. 40. – С.24-25.
- 4.Ефременко В. А. Изменение микроциркуляции в условиях искусственной гипотермии / В. А. Ефременко // Экспериментальная хирургия сердца. – Горький: 1979. – С.86-98.
- 5.Лабораторные животные / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк // – Киев: Вища школа, 1983. – 383 с.
- 6.Козлов А. В. Камера для охлаждения мелких лабораторных животных / А. В.Козлов, Л. И. Шуляк // Удост. на рацпредложение №67, выдано 12.10.85г. БРИЗ ИПК и К АН УССР.
- 7.Левин Ю. М. Региональные нарушения микроциркуляции, перемещения воды и белка крови при некоторых экспериментальных воздействиях / Ю. М. Левин // Нейрогуморальные механизмы заболевания и выздоровления: Материалы науч. конф. – М.: Медицина, 1971 – Т.14. – С. 96-97.
- 8.Майстрах Е. В. Гипотермия и анабиоз / Майстрах Е. В. – М. – Л. : Наука, 1984. – 327с.
- 9.Мухаметрахимов Х. Ф. Характер изменения кровотока в микроциркуляторном русле при глубокой гипотермии в эксперименте / Х. Ф. Мухаметрахимов, Р. Х. Газиев // – М.1989. Сб. науч. трудов – Т. 25. –С. 55-57.
- 10.Покалев Г. М. Клинические аспекты нарушений микроциркуляции и реологии крови./ Г. М. Покалев, В. А. Шабаков // – Горький: Изд. Мед. ин-та, 1984. –124с.
- 11.Покровский В. М. К выключению насосной функции сердца при гипотермии у собак / В. М. Покровский // К проблеме острой гипотермии. – М. 1987. – С .168 –174.
- 12.Сандомирский Б. П. Местная и общая микрогемодициркуляция после криоповреждений ткани. / Б. П. Сандомирский, В. Ю. Васильевский // Актуальные вопросы нарушений гемодинамики и регуляции микроциркуляции в клинике и эксперименте: Тез.Докл. Всесоюзной научной конференции–Х.1984. – С.307-308.
- 13.Штыхно Ю. М. Нарушение микроциркуляции в патофизиологии экстремальных состояний / Ю. М. Штыхно // Актуальные вопросы нарушения гемодинамики и регуляции микроциркуляции в клинике и эксперименте: Тез. докл. Всесоюзной науч. конф. – М., 1984. – С. 46-49.
- 14.The effect of induced hypothermia on capillary liver circulation / A. Askaldo, L. S. Carvalho, I. S. Carvalho, I. M. Cruz // Soc. Biol. – 1995. - 179, № 6. – P.801-807.
- 15.A comparison of microcirculation and macrocirculation on the isolated rat mesentery preparation / G. Driessen, H. Scheidt, H. Heidtmann // Microcirculation Endothelium and Lymphatics. –1995. – 2, № 5. – P.551.
- 16.Effects of ether anesthesia and surface-induced hypothermia of regional blood flow / I. Y. Su, D. W. Anory, M. P. Sands [et al.] // Am. Heart. J. – 1997. 97, №1. – P. 53-60.

Резюме

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И КАЧЕСТВЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ КРАНИО-ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПОТЕРМИИ

Козлов А.В.

Методом прижизненной микроциркуляции исследовано микрогемодициркуляторное русло брыжейки крыс. На основании выполненных исследований установлено, что при проведении 6-ти часовой КЦГ в диапазоне температур 34-30 °С изменения носят приспособительный характер в ответ на охлаждение. КЦГ и 6-ти часовая экспозиция при температуре 28° С приводит к нарушениям в системе микроциркуляции, которые воспринимаются, как функциональные.

Ключевые слова: микроциркуляция, кранио-церебральная гипотермия, биомикроскопия.

QUANTITATIVE INDEXES AND QUALITY FEATURES OF MICROHAEMOCIRCULATION AT THE PROLONGED CRANIO-CEREBRAL HYPOTHERMIA

Kozlov A.V.

With the help of vital microscopy the rat mesentery microhemocirculation bed were studied. The microcirculation changes after 6 hours craniocerebral hypothermia (CCH) at 34-30 °C has adaptive disposition in response to hypothermic effect. The 6 hours CCH at 28 °C led to damages in microhemocirculation rate, which was interpreted as functional.

Keywords: microhaemocirculation, cranio-cerebral hypothermia, biomicroscopy.