

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

На правах рукопису

ДМИТРЕНКО Анатолій Семенович

611.73 + 572.7 + 611.161 + 616-089.583.29

**ФУНКЦІОНАЛЬНА МОРФОЛОГІЯ КРОВОНОСНОЇ СИСТЕМИ,
ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ТА М'ЯЗОВИХ ВОЛОКОН
ЛИТКОВОГО М'ЯЗА ПРИ ДІЇ ЗАГАЛЬНОЇ ГЛИБОКОЇ ГІПОТЕРМІЇ
(мікро-ультрамікроскопічне дослідження)**

14.03.01 – нормальна анатомія

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

кандидата біологічних наук

Науковий керівник – Шутка Богдан Васильович,
заслужений діяч науки і техніки України,
доктор медичних наук, професор

Івано-Франківськ – 2004

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ГІПОТЕРМІЯ ЯК ОДИН ІЗ ЕКЗОГЕННИХ ФАКТОРІВ ВПЛИВУ НА РІЗНІ ОРГАНИ І ТКАНИНИ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ ТА ТВАРИН (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	11
1.1. Дія холодового фактора на соматичні та вісцеральні структури організму людини	11
1.2. Морфофункціональний стан паренхіматозних органів і тканин експериментальних тварин при дії холоду	16
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	28
2.1. Експериментальний підбір оптимального зниження ректальної температури для зменшення летальності серед тварин.....	30
2.2. Охолодження тварин до досягнення стану загальної глибокої гіпотермії	31
2.3. Ін'єкційний метод дослідження кровоносного русла литкового м'яза щурів у нормі та на етапах постгіпотермічного періоду.....	31
2.4. Гістологічні дослідження стінки кровоносних судин, ГМЦР, лит- кового м'яза в нормі та в різні терміни після дії загальної глибо- кої гіпотермії	32
2.5. Електронномікроскопічне дослідження ГМЦР, м'язових волокон у нормі і після дії загальної глибокої гіпотермії.....	32
2.6. Гістохімічне дослідження сукцинатдегідрогеназної активності м'язових волокон литкового м'яза в нормі та при дії холодового фактора.....	33
2.7. Розподіл вмісту глікогену в м'язових волокнах литкового м'яза в нормі і при дії загальної глибокої гіпотермії.....	33

2.8. Кількісний аналіз результатів гістометричних досліджень із статистичною обробкою отриманих даних.....	33
РОЗДІЛ 3. МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ТА ГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИТКОВОГО М'ЯЗА ЩУРА В НОРМІ.....	36
3.1. Внутрішньом'язове розгалуження кровоносних судин та будова гемомікроциркуляторного русла	36
3.2. М'язові волокна, сукцинатдегідрогеназна активність та топографія глікогену литкового м'яза	41
РОЗДІЛ 4. МОРФОЛОГІЧНІ ТА ГІСТОХІМІЧНІ ЗМІНИ В ЛИТКОВОМУ М'ЯЗИ НА ВИСОТІ ДІЇ ЗАГАЛЬНОЇ ГЛИБОКОЇ ГІПОТЕРМІЇ	47
4.1. Кровоносні судини та гемомікроциркуляторне русло.....	47
4.2. Зміни м'язових волокон, сукцинатдегідрогеназної активності та вмісту глікогену у м'язовій тканині	54
РОЗДІЛ 5. ГІСТО-, УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ТА ГІСТОХІМІЧНІ ЗМІНИ У ЛИТКОВОМУ М'ЯЗИ В РІЗНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯ ДІЇ ЗАГАЛЬНОЇ ГЛИБОКОЇ ГІПОТЕРМІЇ.....	60
5.1. Морфологічні зміни кровоносних судин та гемомікроциркуляторного русла у литковому м'язі в ранні та пізні терміни поступотермічного періоду.....	60
5.2. Морфофункціональний стан м'язових волокон, сукцинатдегідрогеназної активності та кількості глікогену у литковому м'язі після дії холодowego фактора.....	76
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	91
ВИСНОВКИ	104
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	106
ДОДАТКИ	135

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

А	- анізотропний диск
АГ	- апарат Гольджі
В	- вакуолі
Г	- глікоген
ГЕС	- гранулярна ендоплазматична сітка
ГМЦР	- гемомікроциркуляторне русло
ГСС	- гранулярна саркоплазматична сітка
Е	- еритроцит
Енд	- ендотеліоцит
ЕС	- еритроцитарні складжі
І	- ізотропний диск
ЛП	- люменальна плазмолема
М	- мітохондрії
МК	- мікроклазматоз
МП	- мікропіноцитозні пухирці
Мф	- міофібрили
ПрК	- просвіт капіляра
Р	- рибосоми
СТ	- стики між ендотеліоцитами
ЦЕ	- цитоплазма ендотеліоцита
Я	- ядро
Z	- лінії

ВСТУП

Актуальність теми. Людський організм постійно піддається впливу атмосферних коливань температури (різке зниження температури повітря, довготривалі снігопади, висока вологість з сильними вітрами), а також відповідних професій, які мають відношення до використання низьких температур і сприяють охолодженню організму, що приводить до структурно-функціональних порушень в органах і тканинах, які залежать від рівня зниження температури та тривалості дії холодового фактора [57, 59, 187]. В той же час, відомо, що низькі температури широко використовуються в практичній медицині і застосовуються як локально (при лікуванні злоякісних пухлин; у гінекології – при ерозіях шийки матки, диспластичних процесах епітелію, ендометріозі; в отоларингології – при тонзилектомії, новоутвореннях гортані та носоглотки; в офтальмології - при катарактах, відшаруваннях сітківки, опікових ураженнях і т.д.), так і при охолодженні всього організму, зокрема, при оперативних втручаннях на відкритому серці, як дають можливість на тривалий період відключити кровопостачання органів і тканин за рахунок різкого зниження окисно-відновних процесів [77, 126, 185].

Однак, було встановлено, що охолодження організму людини до температури + 20-22°C приводить до порушення серцево-судинної діяльності, настають розлади дихання, аж до його зупинки [198]. Виходячи з цього, виникають питання - наскільки холодовий фактор корисний і наскільки небезпечний, коли настає та межа, за якою можуть виникнути важкі розлади в органах і тканинах.

В експерименті на тваринах рядом авторів [37, 38, 39, 62, 127, 128, 129, 139, 190, 205] було встановлено, що гіпотермія може привести до значних морфологічних змін. В першу чергу, до розладів судинної системи, яка, як відомо, забезпечує постачання органів і тканин киснем та поживними речовинами та виведення продуктів метаболізму.

Холодовий фактор викликає спазм судин, що приводить до порушення мікроциркуляції і розвитку гіпоксії, яка негативно впливає на роботу органів і тканин. Крім того, низькі температури зумовлюють розвиток фізичних і біохімічних змін (кристалізація води, підвищення концентрації електролітів, руйнування ліпідно-протеїнових комплексів, клітинних мембран [76, 157, 248].

До цього часу залишається відкритим питання про відновні процеси в органах і тканинах у різні терміни після дії гіпотермії, тобто, ще не до кінця можна дати цілісну картину впливу низьких температур на організм.

Як відомо, одним із найбільших судинних регіонів організму є скелетні м'язи, що складають 30-40% від маси тіла [70, 181]. Це визначає значну роль компенсаторно-приспосувальних та патологічних реакцій серцево-судинної системи при термінальних станах, зокрема, при охолодженні [161, 215]. Звертає на себе увагу дуже незначна кількість робіт по вивченню холодового фактора на м'язову систему. Дослідження проводились, в основному, з функціональної точки зору [181].

Виходячи з вище викладеного, можна зробити висновок, що в експерименті скелетні м'язи вивчали з точки зору їх функції, морфологічні дослідження проводились тільки після локальної дії холоду і в роботах використовувались, переважно, тільки світлооптичні методи. Відсутні дані про вплив загальної глибокої гіпотермії на ланки гемомікроциркуляторного русла та поперечнопосмуговані волокна на ультраструктурному рівні. Немає досліджень про відновні процеси в кровоносній системі, гемомікроциркуляторному руслі та м'язових волокнах у різні терміни після дії загальної глибокої гіпотермії. Відсутність комплексних досліджень м'язової тканини при дії холодового фактора визначила актуальність і необхідність виконання даної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації затверджена: проблемною комісією МОЗ і АМН України "Морфологія людини" 15 березня 2002 р. (протокол № 43) і вченою радою Івано-Франківської державної медичної академії 26 листопада 2002 р. (протокол № 15). Дисертаційне дослідження виконано відповідно до плану Івано-Франківської

державної медичної академії і є частиною науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини “Морфофункціональний стан мікроциркуляторного русла (МЦР) і клітинних елементів органів і тканин після дії загальної глибокої гіпотермії” (номер держреєстрації 0103U004941). Здобувач є співвиконавцем даної наукової теми.

Мета дослідження: з’ясувати вплив загальної глибокої гіпотермії на кровоносні судини, гемомікроциркуляторне русло та м’язові волокна литкового м’яза на висоті її дії та в різні терміни постгіпотермічного періоду.

Задачі дослідження:

1. З’ясувати будову кровоносної системи, гемомікроциркуляторного русла та м’язових волокон у нормі.
2. Визначити сукцинатдегідрогеназну активність та кількість і топографію глікогену в м’язовій тканині.
3. Дослідити морфологічні зміни кровоносної системи, гемомікроциркуляторного русла та м’язових волокон на висоті дії загальної глибокої гіпотермії.
4. Встановити зміни сукцинатдегідрогеназної активності та кількості глікогену зразу після дії холододового фактора.
5. Дослідити гісто-, ультраструктурні та гістохімічні зміни в литковому м’язі в різні терміни після дії загальної глибокої гіпотермії.

Об’єкт дослідження: литковий м’яз статевозрілих щурів.

Предмет дослідження: кровоносна система, гемомікроциркуляторне русло, м’язові волокна литкового м’яза, сукцинатдегідрогеназна активність, кількість та топографія глікогену.

Методи дослідження: ін’єкція судинного русла паризькою синьою, гістологічне вивчення зрізів м’язової тканини, забарвленої гематоксиліном і еозинном, фукселін-пікрофуксином, електронномікроскопічне дослідження гемомікроциркуляторного русла та м’язових волокон, визначення сукцинатдегідрогеназної активності та кількості і топографії глікогену за загальноприйнятими методиками, морфометричний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше за допомогою комплексних методів дослідження отримана повна морфофункціональна інформація про гемомікроциркуляторне русло, встановлена градація артерій та вен, описана будова м'язової тканини в нормі, визначена сукцинатдегідрогеназна активність і топографія глікогену.

Вперше на гістологічному, ультраструктурному рівнях встановлено зміни в кровоносній системі та в ланках гемомікроциркуляторного русла в литковому м'язі на висоті дії загальної глибокої гіпотермії. Виявлено, що відразу після дії холодного фактора в артеріальному руслі спостерігається спазм, особливо, в дрібних судинах. При ультрамікроскопічному дослідженні просвіт артеріол різко звужений. У венулах ендотеліоцити набрякли і випинають в їх просвіт. Виявляється стаз формених елементів крові. Ці дані знайши своє підтвердження у проведеному морфометричному аналізі. В м'язових волокнах литкового м'яза поперечна посмугованість спостерігається не всюди. М'язові волокна набрякли, розміщені нерівномірно. На ультраструктурному рівні в окремих ділянках відмічається чергування констрикції м'язових волокон із їх дилатацією. Сукцинатдегідрогеназна активність м'язових волокон знижена. Паралельно з цим, виникає прогресивне зменшення кількості гранулярного глікогену. Зустрічаються м'язові волокна, в яких він повністю відсутній або визначається нечітко.

Вперше в роботі на гісто-, ультраструктурному та гістохімічному рівнях простежений морфофункціональний стан кровоносної системи, гемомікроциркуляторного русла, м'язових волокон, сукцинатдегідрогеназної активності та кількості і топографії глікогену в різні терміни після дії загальної глибокої гіпотермії на скелетних м'язах. Доведено, що в ранні терміни (1, 3, 7 діб) після дії гіпотермії в кровоносній системі, гемомікроциркуляторному руслі переважають набрякові явища структурних елементів стінки судин, стаз у венозному руслі з дилатацією просвіту та стоншення стінок вен. Показані реактивно-деструктивні зміни в м'язових волокнах, мітохондріях, зниження сукцинатдегідрогеназної активності і кількості глікогену.

Гістологічно та гістохімічно доведено, що у віддалені терміни (14, 30 діб) йде поступове відновлення в структурних компонентах кровоносної системи, в ланках гемомікроциркуляторного руслу та м'язової тканини, переважають компенсаторно-приспосувальні процеси.

Отримані якісні дані знайшли своє підтвердження в кількісному морфометричному аналізі.

Практичне значення одержаних результатів. Проведені дослідження, що характеризуються комплексним методичним підходом, розширюють і поглиблюють знання про структурні основи патогенезу гіпотермічних ускладнень у скелетній м'язовій тканині. Практична цінність визначається тим, що отримані морфофункціональні дані можуть бути використані для розробки патогенетичного обґрунтування профілактичних заходів, направлених на значне обмеження пошкоджуючого впливу холодowego фактора.

Отримані результати дисертації впроваджені в навчальний процес на кафедрі медичної біології та медичної генетики Івано-Франківської державної медичної академії, на кафедрі медичної біології, паразитології та генетики Вінницького національного медичного університету, на кафедрі топографічної анатомії та оперативної хірургії Буковинської державної медичної академії.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою працею здобувача. Внесок автора у її виконання полягає у виборі об'єму і методів дослідження, у формуванні мети і задач роботи, виборі тварин дослідної і контрольної груп. Основним є внесок автора у проведенні морфологічних досліджень. Особистий внесок полягає у розробці всіх позицій концепції гісто-, ультраструктурних і гістохімічних порушень м'язової тканини при дії загальної глибокої гіпотермії. Автором проведена статистична обробка результатів дослідження, узагальнено результати роботи, оформлено дисертацію. Провідною є участь здобувача в підготовці наукових праць.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації викладені на засіданнях Івано-Франківського обласного товариства анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України (2002-2003); на науково-прак-

тичній конференції “Мікроциркуляція в морфологічному і клінічному аспектах” (Івано-Франківськ, 2003).

Дисертація апробована на розширеному засіданні наукової комісії Івано-Франківської державної медичної академії та Івано-Франківського обласного товариства анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України 18 грудня 2003 року (протокол № 5).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 3 статті у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України, які повністю відповідають змісту проведених досліджень і виконані самостійно.

РОЗДІЛ 1

ГІПОТЕРМІЯ ЯК ОДИН ІЗ ЕКЗОГЕННИХ ФАКТОРІВ ВПЛИВУ НА РІЗНІ ОРГАНИ І ТКАНИНИ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ ТА ТВАРИН (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Дія холодового фактора на соматичні та вісцеральні структури організму людини

Гіпотермія є однією з актуальних проблем сучасної медицини. На даний час ця проблема активно розробляється в експериментальному та клінічному напрямках. Такий великий інтерес до гіпотермії пояснюється успішним застосуванням її в різних клініках при лікуванні ряду захворювань (особливо, в хірургічній практиці, зокрема, при оперативних втручаннях на серці). На сучасному етапі, при вираженому розвитку трансплантології як науки, при створенні “банку органів”, які повинні зберігатись при низьких температурах, постало питання про вивчення змін у даних органах під впливом холоду, особливо, до подальших досліджень відновних процесів у них. Так, відомі праці по вивченню впливу холодового фактора на такі органи людини як нирки [15, 16, 157, 259], легені [51, 121, 173], печінку [46, 130, 254], серце [76, 104].

Накоплено великий досвід використання холоду як руйнівного чинника при лікуванні злоякісних пухлин. Показниками до застосування низьких температур у гінекології є ерозії шийки матки, диспластичні процеси епітелію, ендометріоз, гострокінцеві кондиломи, гіперпластичні процеси ендометрію [43, 44, 109, 157, 159, 219]. В отоларингології до використання низьких температур вдаються при тонзилектомії, хворобі Меньєра, новоутвореннях гортані та носоглотки [66, 160]. В офтальмології холодний вплив застосовується досить часто при різних патологіях (гемофтальм, катаракта, відшарування сітківки, грижа райдужної оболонки, кератити та виразки рогівки,

глаукома [12, 43]. Використання низьких температур дає позитивні результати і при опікових ураженнях рогівки [44]. При цьому, знижується ексудація, відсутні незворотні зміни як в ділянках пошкодження, так і в оточуючій їх непошкодженій тканині.

Привертає увагу позитивний вплив холоду з метою захисту обпеченої шкіри від подальшого руйнування та покращення результатів лікування. Холод впливає на раневий процес в обпеченій шкірі, змінюючи місцевий кровообіг, стан мікросудин та медіаторів запалення, що призводить до зменшення обсягу вторинних руйнувань [30]. На сьогоднішній день для лікування опікових ран використовують дозований холод, який значною мірою нормалізує структурно-функціональний стан тканин, які зазнали перегрівання. В сучасній науковій літературі все частіше зустрічаються роботи про застосування низьких температур для лікування післяопікових патологічних рубців [147, 223]. Вважається, що низькі температури здійснюють позитивний вплив на обмінні процеси в фібробластах та на їх мікрооточення. Формування рубця після дії низьких температур супроводжується змінами імунологічного гомеостазу [40, 210]. За даними ряду авторів, холодний метод у косметичному відношенні переважає хірургічний [183]. Даний метод використовують для лікування з переважною локалізацією на обличчі різних форм базаліом, перитом, видалення бородавок, келоїдних рубців, гострокінцевих кондиллом, деяких видів червоних плям на шкірі, різних дерматозів, тощо [20, 28, 82, 149, 238, 260].

В 70-х-80-х роках увагу спеціалістів привернув новий напрямок, який базується на тому, що дозовані охолодження чинять виражений стимулюючий вплив на процеси регенерації в осередку гострого та хронічного запалень. На думку багатьох дослідників, процеси пошкодження чергуються з регенеративними, тому жива система має різні пристосувальні механізми, що призводить до її адаптації внаслідок дії того чи іншого чинника. Життєдіяльність організму, його органів, клітин та тканин як у нормі, так і під впливом факторів ззовні, супроводжується регенерацією [153, 257], яка є матеріальним субстратом процесів адаптації та компенсації, що здійснюються для забезпечення

гомеостазу в зв'язку із мінливістю умов навколишнього середовища. При цьому, внутрішньоклітинна регенерація властива клітинам всіх без виключення органів, тоді як клітинна регенерація у деяких органах частково чи повністю відсутня. Отже, внутрішньоклітинна регенерація універсальна [153]. За цим принципом були розроблені методи холодого лікування ерозивного кон'юктивіту, опікових та гнійних ран, пептичної виразки дванадцятипалої кишки, трофічної виразки, тощо [11, 71, 74, 101, 103, 143, 109, 144].

На даний час, незважаючи на теоретичну та клінічну важливість проблеми, важливим є вивчення наслідків впливу низьких та наднизьких температур на організм, механізми пошкодження клітин і тканин, які ще недостатньо висвітлені в науковій літературі [14, 76, 105, 157, 202, 205, 209, 217, 221, 224, 227, 240, 243, 248, 250, 269].

Руйнівна дія низьких температур зумовлена розвитком у тканинах фізичних і біохімічних змін. Оскільки структурна та функціональна інтеграція клітин забезпечується, перш за все, мембранними та асоційованими з ними ферментами, будь-який вплив, в тому числі і охолодження, викликає в них виражені зміни їх структури та функції. Тому, слід вважати, що мембранні структури, які асоційовані, в основному, слабкими зв'язками, є дуже податливі до низьких температур і, в першу чергу, будуть підлягати зворотним або незворотним пошкодженням [157, 242, 249]. При цьому, відбувається кристалізація води в клітинах та міжклітинних просторах, що спричиняє механічну травму тканини та розрив клітинних і ядерних оболонок. Окрім того, підвищення концентрації розчинених у цитоплазмі електролітів ще раніше призводить до осмотичної травми клітини з одночасною денатурацією білка в тканинних структурах. Руйнування ліпідно-протеїнових комплексів клітинних мембран, ядра, мітохондрій, рибо- та полісом, дезінтеграція та фрагментація нуклеоплазми з подальшим каріорексисом – все це незворотні стани, які спричиняють некроз тканин. Вся ця морфологічна картина, безумовно, залежить від швидкості зниження температури в тканинах. Розрізняють повільне та швидке замороження. Якщо зниження температури відбувається

при швидкостях, менших -100°C у першу хвилину, утворюються тільки позаклітинні кристали льоду (повільне замороження). Швидке замороження починається при початковому зниженні температури тканин, більше ніж на -100°C . У подібних випадках, окрім утворення позаклітинного льоду, спостерігається також внутрішньоклітинна кристалізація, більш згубна для клітини. До того ж, в умовах швидкого замороження розвивається “холодовий шок”, пов’язаний із різким перепадом температури – від оптимальної до температури максимального переохолодження. Одним з таких чинників є збільшення концентрації розчинених у плазмі клітин токсичних метаболітів. Тому, на даний час виникло питання пошуку протекторів, які б захистили клітину від пошкоджуючої дії продуктів метаболізму [270]. Іншим механізмом виникнення холодової травми клітини є реакція-відповідь з боку лізосомального апарату. Вона універсальна, тому має неспецифічний характер [146]. Враховуючи дані сучасної наукової літератури, патогенез переохолодження (кріонекрозу) складається із таких ланок: 1) руйнування клітинних та міжклітинних мембран кристалами льоду під час заморожування – відморожування; 2) зневоднення клітин внаслідок утворення кристалів льоду, збільшення концентрації електролітів з їх токсично-летальним впливом; 3) денатурація білків з деструкцією ядерних мембран, мітохондрій і лізосом клітин; 4) порушення клітинного метаболізму; 5) ішемія та гіпоксія внаслідок сладж-синдрому і утворення тромбів; 6) імунологічна реакція внаслідок формування антитіл до замороженої тканини [14, 76, 157]. До сьогоднішнього дня відсутні достовірні дані про нижню межу температури, при якій відбувається загибель живих тканин. Навіть такі органи як печінка, легені, при заморожуванні до зледеніння, після відтанення в певних умовах зберігають життєдіяльність. Для низьких температур, на відміну від високих, температурного порогу, очевидно, не існує, оскільки білок не згортається навіть при дуже низьких температурах. Процеси низького охолодження клітин продовжуються і в період відтанення. При цьому реалізуються ті самі фізико-хімічні механізми, які діють під час замороження [76, 201, 221, 251]. У випадках повільного відтанення виникають умови для індукування рекристалізації та ін-

ших пошкоджуючих чинників, згубно діючих на клітину.

Після відігрівання замороженої ділянки (нормалізації температури), в судинному руслі повністю або частково відновлюється кровообіг і збільшується діаметр судин. Але, після певного терміну, виникає стаз крові, агрегація формених елементів із утворенням тромбів, що посилює зсуви внутрішньотканинного обміну речовин та приводить до нової деструкції.

Неоднаковий ступінь пошкодження тканин виправдовує думку про існування критичної температури для кожного виду тканин [89, 264]. Весь діапазон низьких температур, які використовуються в медицині, можна розділити на три основні області: помірна температура, що дозволяє дослідити ефекти гіпотермії (до 0°C), низька – здійснити часткову кріодеструкцію (до -78°C) та кріодеструктивна (-78°C – -240°C) [76].

Поряд з деструктивними процесами проходять процеси регенерації, які називаються репаративними. Вони протікають більш інтенсивно, ніж фізіологічна регенерація [40, 137].

Вивчення закономірностей внутрішньоклітинної репаративної регенерації показало, що: 1) в певних органелах клітин різних органів вона протікає стереотипно; 2) цей процес після припинення впливу патогенетичного агента не залежить від його етіології (гіпоксія, опік, різні токсичні агенти, променевиї вплив, механічна травма та ін.) і носить лише кількісний характер [2, 3, 153].

Паралельно внутрішньоклітинній репаративній регенерації відбувається процес гіперплазії, а саме, збільшення кількості ядерних і цитоплазматичних ультраструктур [153] у такому порядку: реплікація ДНК, гіперплазія цитоплазматичних ультраструктур, збільшення розміру клітин з підвищеннями її функціональної активності. В одних випадках клітина гіпертрофується у зв'язку із загибеллю іншої клітини – це одна з форм репаративної внутрішньоклітинної регенерації; її ексклюзивність полягає в тому, що вона відбувається в межах здорової клітини. В інших випадках це відбувається внаслідок необхідності посилення функції органа (приклад – підвищення функціонального навантаження).

На основі вищевикладеного слід відмітити, що холод широко вивчається і використовується в практиці [17, 26, 39, 91, 102, 116,] як корегуючий і лікувальний засіб. На даний час розроблено теорію його впливу на внутрішньоклітинні структури, однак, ще багато ланок залишаються нез'ясованими. Відкритим залишається питання про відновні процеси органів у постгіпотермічному періоді, тобто, ще до кінця не можна дати цілісної картини впливу гіпотермії на організм.

1.2. Морфофункціональний стан паренхіматозних органів і тканин експериментальних тварин при дії холоду

Як з наукової, так і з практичної точок зору, важливим є оцінити роль холодового фактора, впливу якого зазнає більшість живих істот [24, 52, 107, 196, 199, 200].

Відомо, що під впливом гіпотермії в різних органах і тканинах виникає ряд морфологічних і біохімічних змін, складні комбінації яких призводять не тільки до порушення гомеостазу організму [99, 115, 117, 118, 119, 122, 177], а також до складних конформаційних змін мембранних білків, ферментних систем і навіть може змінювати генотип клітини [199].

Як показали дослідження багатьох вчених, гіпотермія поділяється на фізіологічну – зимова сплячка у тварин [27, 180], яка вивчена в фундаментальній монографії, де докладно висвітлено питання відповіді організму на замороження [29], і патологічну, що виникає під дією низької температури зовнішнього середовища [35, 69, 127, 179]. Виділяють чотири ступеня гіпотермії [189]. Гіпотермія мінімальної глибини – охолодження організму в межах $+35 - +32^{\circ}\text{C}$, хірургічна гіпотермія – зниження температури тіла до $+32 - +20^{\circ}\text{C}$, глибока – температура тіла $+20 - +8^{\circ}\text{C}$ і дуже глибока - $+8 - 0^{\circ}\text{C}$. Як встановлено, при 0°C повністю зупиняється тканинне дихання [127].

Все частіше в літературі зустрічається термін “штучна гіпотермія”, для отримання якої використовувались різні методики, створено “моделі” так

званої *accidental hypothermia*, на випадках замерзання і глибокої гіпотермії [145, 156, 179, 182, 194]. Найбільш яскравою ознакою замерзання і глибокої гіпотермії є прогресуюча брадикардія з можливістю наступного розвитку фібриляції та асистолії шлуночків серця, що, в кінцевому результаті, приводить до смерті людей. Рядом авторів [171, 233, 249, 247] вперше систематично викладено патофізіологію штучного охолодження. На базі цих даних було розроблено апарат штучного кровообігу, що дозволяє виключити серце з системи кровообігу на 180-210 хвилин [77, 126, 185]. Застосування методики штучного кровообігу також дало можливість використовувати її для експериментального вивчення органів і тканин на різних тваринах.

Під час дослідження впливу холодного фактора встановили, що при зниженні температури зовнішнього середовища в організмі проходить порушення теплового балансу [96, 216], що регулюється зниженням тепловіддачі “оболонкою” (шкіра, підшкірножирова клітковина, поверхневі м’язи та тканини кінцівок) і збільшенням теплопродукції “ядром” (вісцеральні органи). Необхідно відмітити те, що температура шкіри, підшкірної жирової клітковини, тобто, соматичних органів у різних умовах, при різних станах життєдіяльності може коливатись в межах $+ 10^{\circ}\text{C}$ і більше, в той час як органи грудної, черевної, тазової порожнин і мозок утворюють ядро тіла і їх температура коливається не більше $+ 20^{\circ}\text{C}$ [84]. Слід підкреслити, що найбільш чутливими і найшвидше реагуючими структурами є ланки мікроциркуляторного русла. Саме воно відображає всі гемодинамічні та морфофункціональні зміни в органах при адаптації до холоду [133, 265], який, як правило, приводить до гіпоксії [151, 155]. Тому, щоб зрозуміти особливості впливу холодного фактора на організм, мати цілісну картину цього впливу і розробити чіткий захист, необхідно прослідкувати, як реагують соматичні і вісцеральні органи, їх структурні елементи, ланки мікроциркуляторного русла на гіпотермічний вплив.

На даний час існує значна кількість досліджень, присвячених впливу холодного фактора на різні органи і системи експериментальних тварин [1, 5, 13, 15, 19, 23, 25, 53, 61, 75, 95, 108, 110, 111, 132, 135, 136, 164, 174, 175, 180,

181, 208, 244].

Дослідження впливу низьких температур, у більшості випадків проводилось на білих безпородних щурах через досить високу їх чутливість до холоду [45, 53, 88]. Так, сумісною із життям є температура тіла для щурів + 25°C, для морської свинки - +15°C, кролі при такій температурі гинуть.

Перебування щурів при температурі + 5°C призводить до того, що через кілька хвилин спостерігаються тахікардія, прискорене дихання, спазм кровоносних судин шкіри, зміни поведінкових реакцій. Виникає рефлекторне розширення судин слизових оболонок внутрішніх органів та верхніх дихальних шляхів [1, 134]. Однак, при збільшенні періоду гіпотермії в умовах достатньої кількості O₂ у щурів поступово зростали ознаки первинної тканинної гіпоксії, про що свідчило прогресуюче зниження інтенсивності тканинного дихання, накопичення недоокислених продуктів, структурне пошкодження мітохондрій [15]. Кровообіг в органах черевної порожнини зменшувався до 40% від вихідного. В альвеолоцитах легень щурів виявлялись численні мульти-везикулярні тільця з частково зруйнованими мембранами, поодинокі мітохондрії з пошкодженими кристами, спостерігався виражений набряк структур аерогематичного бар'єру [177].

При дослідженні холодового впливу на тимус [22] встановлено, що його епітеліальний компонент знаходився в стані надмірної функціональної напруги, яка супроводжувалася деструкцією субклітинних структур. При дії холоду значно змінюється імунітет, відбувається перебудова і в лімфатичній системі, розвивається лейкоцитопенія, що робить органи вразливими до інфекції [158].

Важливу роль при підтриманні теплового гомеостазу відіграє центральна нервова та симпато-адреналова системи [1, 21]. Так, було виявлено порушення функцій головного мозку при дії наднизьких температур [15], що виражалось накопиченням продуктів азотного обміну, зміною модуляторів ферментів (сечовини, біоамінів, нейроактивних амінокислот), збільшенням активності таких ферментів як MAO, AHE, глутамінази, амінотрансферази. В ендотеліоцитах головного мозку при низьких температурах виявили набряк мітохондрій,

зниження інтенсивності мікропіноцитозу, а після 20-ти год експозиції в ендотеліоцитах і перицитах різко знижувався мікропіноцитозний транспорт, змінювалась структура базальної мембрани, проходив набряк відростків перикапілярних астроцитів. У частини нейронів виявляли набряк цитоплазми, різкий набряк мітохондрій з руйнуванням крист, зменшення ядерцець і зерен РНК.

Досліджували вплив холоду на стан кровоносних судин і мітохондрій печінки [49, 146]. На гістопрепаратах печінки виявлялися ділянки з розширеними і звуженими, а також незміненими судинами. Різке переохолодження призводило до звуження поверхневих судин та розширення і переповнення кров'ю глибоких. При подальшому охолодженні картина змінювалася – в розширених судинах тиск падав і компенсаторно звужувалися глибше розміщені елементи судинного русла. Мітохондрії на висоті охолодження набували вигляду набряклик коротких і широких трубочок. При виході зі стану загальної глибокої гіпотермії ознаки набряку посилювалися, до них приєднувалися вакуолізація мітохондрій та повне руйнування крист. Під дією холоду у щурів підвищувалась активність кислої фосфатази в печінці [146]. При цьому відмічено зменшення стабільності лізосом із збільшенням виходу з них ферментів при інкубації *in vitro*. Було показано, що на першу добу перебування тварин на холоді різко зростала інтенсивність протеолізу в лізосомальному апараті, вона досягала найвищих показників на третю добу, а на 15-ту – поверталася до норми.

На даний час, все частіше використовується штучна гіпотермія як захист міокарда від ішемії при операціях на відкритому серці [77, 126, 185]. Крім того, як відомо, однією з головних причин загибелі живого організму в умовах гіпотермії є порушення серцево-судинної системи [161, 215]. Зменшується частота серцевих скорочень, збільшується передсердна, атріовентрикулярна і внутрішньошлуночкова провідність, що призводить до спонтанної фібриляції шлуночків. Причинами виникнення останньої є метаболічні зрушення, зокрема, накопичення молочної кислоти та інших кислих метаболітів, транспортна асиметрія лівого і правого шлуночків, депресія по рефрактерності [203, 229]. Зі

зниженням температури відбувається зменшення мембранного потенціалу, гальмування активності “кальцієвої помпи”, що призводить до підвищення концентрації іонів кальцію в клітині, а це, в свою чергу, до порушення серцевої діяльності [81]. Тому, вплив холодового фактора на міокард тварин в експерименті широко досліджується.

Вивчалась дія краніocereбральної гіпотермії на міокард щурів під впливом медикаментозної гіпоксії [67, 197]. При цьому, морфофункціональні зміни дозволяють виділити три стадії: стадію мобілізації структурно-функціональних резервів (30 хв), що супроводжується збільшенням об’ємної долі капілярів, мітохондрій і гіалоплазми в кардіоміоцитах; стадію накопичення дистрофічних змін (90 хв) з набряком сполучної тканини міокарда, набряком і частковою вакуолізацією мітохондрій, цистерн саркоплазматичної сітки, контрактурними змінами міофібрил, дегідратацією кардіоміоцитів; стадію відновлення пошкоджених структур міокарда з поступовим зменшенням набряку його стромального компонента, зниженням тону судин мікроциркуляторного русла.

Описані структурні зміни міокарда при локальному охолодженні серця щурів [67]. При цьому виділяли три стадії ішемії міокарда: 1-ша - стадія зворотних ішемічних змін, 2-га - стадія поглиблення ішемічних змін, 3-тя – розвиток некрозу міокарда.

На сьогодні відомі роботи по впливу загальної глибокої гіпотермії на серце та його ендокринну функцію [62, 63, 64, 65]. Було встановлено, що зміни в міокарді при впливі загального охолодження характеризуються стадійністю. Стадія реактивних змін (на висоті дії загальної глибокої гіпотермії) змінюється вираженими деструктивними проявами (1-ша-7-ма доби), після чого відбуваються компенсаторно-відновні процеси (14-та-30-та доби). В першій стадії виявлявся спазм артерій та дилатація венозних судин, виражені реактивні зміни ендотеліоцитів, деструктивні зміни внутрішньоклітинних структур кардіоміоцитів. У міоендокринних клітинах ендокринної системи серця відмічається зменшення кількості секреторних гранул з переважанням дифундуючих форм.

У другій стадії вираженість морфологічних змін наростає до третьої доби і з незначним зниженням утримується на висоті до сьомої доби експерименту. В більш віддалені терміни, завдяки компенсаторно-відновним процесам, з'являються ознаки внутрішньоклітинної регенерації. Репаративні процеси в міокарді різних відділів серця майже повністю завершуються до 30-тої доби. В міоендокринних клітинах збільшується кількість гранул молодих і зрілих форм, на що вказують дані стереологічного аналізу.

На даний час відомі роботи по вивченню сечостатевої сфери при дії холодового фактора в експерименті. Вивчалися зміни в нирках при дії загальної глибокої гіпотермії [53, 178]. Було встановлено [15], що вплив холодового фактора на ниркову тканину викликає не тільки кристалізацію поза- і внутрішньоклітинної води, але й до розвитку розладу внутрішньониркової гемодинаміки. Дія низької температури на нирку приводить до вираженого шунтування кровообігу, що супроводжується припиненням процесів клубочкової фільтрації. Морфологічно в тканині нирки протікають некробіотичні та дистрофічні процеси із заміщенням нефронів, що загинули, сполучною тканиною. На 30-ту добу після замороження з'являються ознаки поновлення епітелію в збережених каналцях, а на 60-ту добу – поява компенсаторної гіпертрофії клубочків, що залишилися. Виявлено, що холод викликав спазм судин на висоті охолодження, що проявлялося звуженням просвіту артерій, інтенсивною констрикцією середньої оболонки, поглибленням складок внутрішньої еластичної мембрани. Клітини ендотелію в цей час розміщувались, переважно, на верхівках її складок. У процесі відновного періоду спазм артеріальних судин слабшав, але ще залишався набряк їх складових компонентів у вигляді вакуолізації клітин середньої оболонки, розволокнення і наявності складок внутрішньої еластичної мембрани неодинакової величини. Найбільші набрякові зміни виражені з 3-ої по 7-му доби. Нормалізація компонентів стінок кровоносних судин стає помітною з двохтижневого терміну відновного періоду. Про це говорять збільшення просвіту артеріальних судин, зменшення об'єму ниркових тілець та площі середньої оболонки. Цей процес практично завершується до 30-

ої доби постгіпотермічного періоду, коли більша кількість ниркових тілець повертається до норми після дії загальної глибокої гіпотермії.

Важливими є результати дослідження по вивченню впливу гіпотермії на яєчники [193]. Було встановлено, що основною ознакою змін відразу після впливу холоду є набряк складових компонентів паренхіми, спазм середніх і дрібних артерій і артеріол. Морфометричні показники розподілу фолікулів і їх структурної організації, в порівнянні з контролем, практично не змінювалися. Проте, починаючи з 1-ої доби відновного періоду, у судинному руслі і паренхімі яєчників відбуваються послідовні зміни, що проходять чотири стадії: 1) стадію набрякових змін, 2) дистрофічних змін, 3) пристосувально-компенсаторних процесів, 4) стадію відновлення.

При дослідженні сім'яників після загального охолодження [19, 37, 38, 39, 41, 135, 168, 235, 262] було встановлено, що на висоті дії холодового фактора спостерігається спазм артерій, набряк цитоплазми ендотеліоцитів зі зміною структурних елементів гематотестікулярного бар'єру. В постгіпотермічному періоді наростають морфологічні зміни в кровоносних судинах, ланках гемо-мікроциркуляторного русла, сім'яних звивистих каналцях та в гландулоцитах і аж у віддалені терміни (на 30-ту добу), завдяки компенсаторно-відновним механізмам, у більшості випадків спостерігається нормалізація структури стінок кровоносних судин та сім'яних звивистих каналців.

Відомі роботи по вивченню впливу холодового фактора на передміхурову залозу [32, 90, 172, 228]. Проводилось локальне замороження передміхурової залози собаки [90]. Зміни, які відбувалися в передміхуровій залозі, характеризувалися трьома періодами: період геморагічного некрозу (1-2 тижні), період секвестрації некротизованих ділянок залози з обмеженими запальними змінами в збереженій частині (1-2 тижні) і період епітелізації знову утвореного "ложа" з фібротизацією збереженої тканини і загальним зменшенням її об'єму (до 1-го року). Є відомості, що при охолодженні щурів до $+4^{\circ}\text{C}$ з одночасним їх знерухомленням і позбавленням корму і води, у передміхуровій залозі виявляли склеротичні зміни та вогнищеву інфільтрацію строми лімфоцитами, макро-

фагами. Ці зміни трактувались як такі, що характерні при простатиті у людини [228]. При цьому, як свідчать інші дослідження, проведені на щурах, в передміхуровій залозі при дії загальної глибокої гіпотермії, відразу після впливу холоду, на 1-шу, 3-тю, 7-му доби переважали реактивно-деструктивні процеси, що характеризувались звуженням просвіту артерій всіх калібрів, набряком внутрішньоклітинних структур їх стінки. Постгіпотермічна гіпоксія, зумовлена порушенням гемодинаміки, призводила до виражених патоморфологічних змін клітин залозистого епітелію з ділянками його десквамації. На 14-ту добу вже виникають компенсаторно-приспосувальні зміни з проявами гіпертрофії і гіперплазії внутрішньосекреторних структур.

Відновлення інтраорганної гемодинаміки спостерігається на 30-ту добу після охолодження, що буде сприяти нормалізації структури передміхурової залози і, як наслідок, стимулювати синтетичні процеси [128, 129].

Поряд з вивченням впливу холодового фактора на вісцеральні органи - “ядро” організму, є необхідним дослідження “оболонки” або соми. Власне “оболонка” забезпечує інтеграцію зовнішнього і внутрішнього середовища, тобто сприяє збереженню гомеостазу, в тому числі і теплового.

Відомі роботи по вивченню холодового фактора на шкірні покриви [68, 110, 140, 154, 190]. Вивчались як локальний вплив холоду [93, 166, 167], так і вплив загальної глибокої гіпотермії на шкірний покрив щурів. Було встановлено, що відразу після дії загальної глибокої гіпотермії виявлялось звуження просвіту артеріол з відповідним зменшенням за діаметром венул, капілярів, лімфатичних судин всіх шарів шкіри та вираженою дегрануляцією тканинних базофілів. Різні терміни постгіпотермічного періоду характеризувались поступовим збільшенням просвіту дрібних судин, зменшенням кількості, діаметру, площі та об'єму тканинних базофілів. Найбільш виражені зміни спостерігались в мікроциркуляторному руслі з 3-ої по 7-му доби постгіпотермічного періоду, що проявлялося вираженим набряком ендотеліоцитів, гладких міоцитів, відростків перицитів, найбільш достовірним зниженням діаметру, площі, об'єму і кількості тканинних базофілів. Нормалізація структур мікроциркуляторного

русла різних шарів шкіри починається з 14-ої доби постгіпотермічного періоду і практично завершується до 30-ої доби.

Особливо цікаві роботи по вивченню тканинних базофілів при холодovому впливі, оскільки відомо, що власне ці клітини відіграють важливу роль в підтриманні гомеостазу не тільки органів і систем, але й на рівні цілого організму [10, 162]. Встановлено, що при впливі холодovого фактора зростають процеси дегрануляції, що призводить до викиду таких біологічно активних речовин як гепарин, гістамін, повільно реагуюча субстанція анафілаксії, еозинофільний гемотоксичний фактор та ін. [139, 140].

Ряд дослідників проводили вивчення впливу охолодження на опорно-руховий апарат, а саме на суглоби, оскільки відомо, що холод має значний вплив на розвиток запальних процесів у них. Досліджувалась локальна і загальна дія холоду на колінний і надп'ятково-гомільковий суглоб в експерименті. Для дослідження локального впливу [9] на суглобовий хрящ застосовували рідкий струмінь азоту. Безпосередньо в зоні дії азоту, де проходить льодоутворення, елементи хряща некротизуються і після штучного відігрівання їх будова не відновлюється. Виявлено чітку межу між некротичними змінами і збереженими ділянками хряща. Патологічні зміни міжклітинної речовини хрящової тканини фіксуються на 7-му-14-ту доби і зовсім відсутні в наступні терміни спостереження.

Гістологічно досліджували суглобовий хрящ, суглобову порожнину, суглобову капсулу, кровопостачання колінного і надп'ятково-гомількового суглобів при холодovому впливі [58]. Встановлено, що найбільших змін вищеперелічені структури зазнають з 3-ої по 7-му доби експерименту, що проявляється запаленням навколосуглобових тканин, обмеженням рухів, достовірним звуженням просвіту суглобової порожнини, розладами архітектоніки колагенових волокон і клітин всіх шарів суглобового хряща, набряковими змінами хондроцитів, синовіальних клітин, явищами клазматозу, звуженням капілярів із значними змінами в ендотеліоцитах, що є наслідком тканинної гіпоксії, викликаной порушенням гемодинаміки суглоба. Норма-

лізація структури суглобового хряща відмічається у віддалені терміни, проте, явища амілоїдозу, які спостерігаються в деяких ділянках суглобової капсули над'яtkово-гомiлкового суглоба говорять про незворотні зміни.

Встановлено, що при гіпотермії йде порушення обміну іонів Ca^{2+} [7, 73, 117, 256]. Справа в тому, що в міжклітинній речовині концентрація Ca^{2+} в 100-200 разів вища, ніж у цитозолі. Тому, Ca^{2+} безперервно поступає з міжклітинного середовища в клітину, а для підтримки його низької фізіологічної концентрації працює “кальцієва помпа”. Холод руйнує АТФ-ази, що гальмує роботу “кальцієвої помпи” і призводить до накопичення Ca^{2+} в клітині і “холодового паралічу” клітинних функцій. Подальше зростання концентрації Ca^{2+} в клітині веде до активації внутрішньоклітинної ліпази і протеази, що, в свою чергу, викликає руйнування клітини. Як відомо, іони Ca^{2+} є незамінним компонентом для функціональної активності м'язових волокон. Тому, при таких порушеннях у обміні і фізіологічній концентрації Ca^{2+} повинні виникнути зміни у м'язах, а саме зміни електрофізіологічних, біохімічних та гістологічних властивостей, що відображається на механічних параметрах скорочень м'язів. Відома робота про вплив гострої гіпотермії на характеристику скорочень скелетного м'яза щурів [123]. Дослідження проводились на литковому м'язі контрольних тварин і щурів, що перенесли гостру гіпотермію. Встановлено, що при охолодженні значно знижувалась амплітуда (сила) одного скорочення і збільшувалась тривалість скоротливої відповіді. Крім того, при повторному охолодженні ще більше зростають тимчасові параметри скорочення даного м'яза.

Привертає на себе увагу дуже незначна кількість робіт по вивченню впливу холодового фактора на м'язову систему [57, 59, 75, 123, 120, 181]. Дослідження проводились, в основному, з функціональної точки зору. Цікава робота [181] про зміну функцій скелетних м'язів при гострій гіпотермії. Вивчався литковий м'яз, функціональні зміни в якому при впливі холоду протікали в дві фази. Перша фаза характеризувалася підвищенням судинного опору, що пояснювалось підвищенням в'язкості крові і зменшенням просвіту

артеріальних судин. В другій фазі судинний опір знижувався, внаслідок дилатації артеріальних судин і збільшення коефіцієнту капілярної фільтрації.

При огляді літератури нами була знайдена робота про розвиток ішемічних пошкоджень скелетного м'яза при локальній гіпотермії [75]. Для цього ампутовані кінцівки щурів зберігали в холодильнику при температурі $+2\text{--}+4^{\circ}\text{C}$, а потім трансплантували. Після цього, на 7-му добу трансплантат досліджували за допомогою гістологічних методів. Результати показали, що при охолодженні ампутованої кінцівки до $+2\text{--}+4^{\circ}\text{C}$ трансплантат залишається морфологічно збереженим навіть при 11-ти год ішемії.

Також відомі роботи про зміни поперечнопосмугованих м'язів в умовах локального охолодження в морській воді [104]. Для цього задні кінцівки кроликів охолоджували морською водою, температура якої $+4\text{--}+8^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хв, 3, 6, 12, 24 год. Матеріал для дослідження забирали після 30 хв, 3 год, 1, 7 діб. Через 30 хв після охолодження поперечнопосмугована м'язова тканина знаходилась в стані сильного скорочення, що більш виражено в поверхневих шарах. Спостерігалась дезорганізація саркомерів, деструкція сарколеми та мембрани ендотелію, спазм капілярів. Ці процеси прогресували і в подальшому – через 3 год-1 добу. У м'язовій тканині можна було бачити крововиливи, застій лейкоцитів, що є одним із показників недостатності кровообігу. Виявлялась дезорганізація міофібрил, зникнення типових смужок і ліній, атрофія скоротливого апарату. Зміни мітохондрій супроводжувались їх набряком, дезорганізацією матриксу, вкороченням крист. Через 7 діб у м'язовій тканині зникає поперечна посмугованість.

Виходячи з цих даних, можна зробити висновок, що в експерименті скелетні м'язи вивчали, фактично, з точки зору функції. Морфологічні дослідження проводились тільки після локального впливу холоду. В роботах використовувались, переважно, світлооптичні методи і відсутні дані про вплив загальної глибокої гіпотермії на ланки мікроциркуляторного русла та поперечнопосмуговані волокна на ультрамікроскопічному рівні. Немає даних про відновні процеси в поперечнопосмугованих м'язах у постгіпотермічний період.

Нами не знайдено жодної праці про комплексне вивчення кровоносних судин і м'язових волокон, що є суттєвим упущенням, оскільки без такого дослідження не можна повністю розкрити патогенез холодового впливу на м'язи.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Морфофункціональний стан кровоносних судин, ланок гемомікроциркуляторного русла і литкового м'яза в нормі, на висоті гіпотермії та в різні терміни після її дії ми досліджували у 220-ти білих безпородних статевозрілих щурів-самців, масою 180-200 г. У кожному експерименті враховується можливість екстраполяції на людину результатів досліджень, виконаних на лабораторних тваринах. Тому, проводячи вибір піддослідних тварин, ми керувались даними про те, що при порівняльному дослідженні скелетної тканини людини і щурів прослідковувалась їх гомологічність [176, 237, 271]; білі щурі є більш вигідним об'єктом для групового експерименту; окрім того, відомо, що вдається знизити температуру їх тіла до 0°C з наступним відновленням нормальних функцій і життєздатності [139].

Утримання, догляд за тваринами і всі маніпуляції проводили у відповідності з положенням “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985 р.).

Матеріалом для дослідження був литковий м'яз щурів.

Піддослідних тварин розділили на чотири групи. Перша група (30 тварин) служила контролем. Друга група (10 тварин) – контроль експерименту, підбір оптимального зниження ректальної температури для зменшення летальності серед тварин. Третю групу склали 30 тварин, яких охолоджували, знижуючи ректальну температуру до + 15°C і відразу забирали матеріал на дослідження. У четвертій групі (150 тварин) вивчали морфофункціональний стан литкового м'яза на 1-шу, 3-тю, 7-му, 14-ту та 30-ту доби після дії загальної глибокої гіпотермії (табл. 2.1).

Тварин контрольної і дослідних груп до і після експерименту утримували

в нормальних умовах віварію на повноцінному харчуванні, без обмежень у питній воді. Щоб виключити вплив добового і сезонного ритмів біологічної активності, експеримент проводили у весняно-літній період, у ранковий час, перед годуванням.

Таблиця 2.1

Загальний розподіл тварин по групах і етапах проведення експериментів

Групи тварин	Етапи експерименту	К-ть тварин	Методи дослідження						
			ін'єкційний	гістологічний		електронікроскопічний	гістохімічний		
							сукцинатдегідрогеназна активність	вміст глікогену	
1	Контроль	30	5	5	5	5	5	5	
2	Контроль експерименту	10 – підбір оптимального зниження ректальної температури							
3	Відразу після дії холоду	30	5	5	5	5	5	5	
4	1, 3, 7, 14, 30-та доби постгіпотермічного періоду	150	25	25	25	25	25	25	
Всього		220	35	35	35	35	35	35	

Евтаназія щурів здійснювалася методом передозування ефіру для наркозу.

Вивчення кровоносних судин, ланок ГМЦР, м'язових волокон, сукцинатдегідрогеназної активності та топографію глікогену здійснювали комплексними морфофункціональними методами. Для вирішення поставлених завдань були проведені наступні дослідження:

2.1. Експериментальний підбір оптимального зниження ректальної температури для зменшення летальності серед тварин.

2.2. Охолодження тварин до досягнення стану загальної глибокої гіпотермії.

2.3. Ін'єкційний метод дослідження кровоносного русла литкового м'яза щурів у нормі та на етапах постгіпотермічного періоду.

2.4. Гістологічні дослідження стінки кровоносних судин, ГМЦР, литкового м'яза в нормі та в різні терміни після дії загальної глибокої гіпотермії.

2.5. Електронномікроскопічне дослідження ГМЦР, м'язових волокон у нормі і після дії загальної глибокої гіпотермії.

2.6. Гістохімічне дослідження сукцинатдегідрогеназної активності м'язових волокон литкового м'яза в нормі та при дії холодового фактора.

2.7. Розподіл вмісту глікогену в м'язових волокнах литкового м'яза в нормі і при дії загальної глибокої гіпотермії.

2.8. Кількісний аналіз результатів гістометричних досліджень із статистичною обробкою отриманих даних.

2.1. Експериментальний підбір оптимального зниження ректальної температури для зменшення летальності серед тварин

Стан загальної глибокої гіпотермії виникає при зниженні ректальної температури з $+ 36^{\circ}\text{C}$ до $+ 10\text{--}20^{\circ}\text{C}$ [90]. Для того, щоб перевірити ці дані і знайти оптимальну температуру, при якій летальність тварин мінімальна, було проведено дослідження. Використано 10 тварин в двох серіях дослідження. В першій серії (5 тварин) ректальну температуру тварин знижували до $+ 10^{\circ}\text{C}$, в другій (5 тварин) – до $+ 15^{\circ}\text{C}$. Результати дослідження показали, що надто висока летальність тварин (із 5-ти через добу загинуло 4-ри) спостерігалась при температурі $+ 10^{\circ}\text{C}$. При зниженні ректальної температури до $+ 15^{\circ}\text{C}$ із 5-ти тварин летальності на другу добу не спостерігалось. Тому, в даній роботі використовували зниження ректальної температури до $+ 15^{\circ}\text{C}$ для виявлення морфофункціональних змін після дії загальної глибокої гіпотермії протягом 1, 3, 7, 14, 30-ти діб.

2.2. Охолодження тварин до досягнення стану загальної глибокої гіпотермії

Тварин поміщали у холодову камеру, де підтримувалась постійна температура – 32°C. Охолодження тривало 3-4 год. При цьому, ректальна температура знижувалась з +38°C до +15°C, що відповідає температурним межам загальної глибокої гіпотермії (+10-+20°C) [52, 139, 141, 174].

2.3. Ін'єкційний метод дослідження кровоносного русла литкового м'яза щурів у нормі та на етапах постгіпотермічного періоду

Для вивчення кровоносних судин литкового м'яза щурів ми використовували ефірно-хлороформну суміш паризької синьої (10 г фарби на 100 мл розчинника, який складався з ефіру і хлороформу у співвідношенні 3:1). Цю суміш ін'єкували в черевну частину аорти. Через 3-4 год після закінчення заповнення кровоносних судин вищезазначеною сумішшю, проводили забір литкового м'яза і фіксували в 10%-му розчині нейтрального формаліну впродовж 14-ти діб.

На заморожуючому мікротомі виготовляли зрізи, товщиною 30-50 мкм, які зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації, просвітлювали в метиленовому ефірі саліцилової кислоти і заключали в полістирол. В подальшому вивчали під бінокулярним мікроскопом МПС-6 при різних збільшеннях.

Для оцінки взаємної топографії кровоносних судин литкового м'яза частину ін'єкованого матеріалу, після його фіксації в 10% розчині нейтрального формаліну, ми використали для приготування гістологічних зрізів із наступним фарбуванням їх гематоксиліном і еозином.

2.4. Гістологічні дослідження стінки кровоносних судин, ГМЦР, литкового м'яза в нормі та в різні терміни після дії загальної глибокої гіпотермії

Після забору матеріал фіксували два тижні в 10%-му розчині нейтрального формаліну, після чого проводили до парафінових блоків за загальноприйнятою методикою. На санному мікроскопі отримували зрізи, товщиною 5-8 мкм, з наступним фарбуванням їх гематоксиліном і еозином, фукселін-пікрофуксином.

Дослідження проводили під мікроскопом МБР-3 при різних збільшеннях (окуляр 10, об'єктив 8-20-40-90).

2.5. Електронномікроскопічне дослідження ГМЦР, м'язових волокон у нормі і після дії загальної глибокої гіпотермії

При заборі матеріалу для електронномікроскопічного дослідження дотримано загальноприйнятих правил швидкості висікання та атравматичності.

Шматочки литкового м'яза, розміром 1x1x1 мм, 2 год фіксували в 2% розчині чотириокису осмію на 0,1 М фосфатному буфері з рН 7,4. В подальшому матеріал відмивали у 0,1 М фосфатному буфері з рН 7,4, з наступною дегідратацією в етиловому спирті зростаючих концентрацій. Шматочки досліджуваної тканини послідовно просочували у сумішах епоксидних смол з абсолютним ацетоном у різних співвідношеннях (по 1 год у кожній), після чого заливали чистою епоксидною смолою і полімеризували при температурі +56°C протягом доби. Отримані на ультрамікроскопі Tesla BS-490 А зрізи монтували на мідні бленди, діаметром 1 мм, і контрастували 2% розчином уранілацетату на 70° спирті і сумішшю Рейнольдса. Вивчення матеріалу проводили на електронному мікроскопі ПЕМ-125 К при прискорюючій напрузі 75 кВ з наступним фотографуванням при збільшеннях від 2000 до 25000 разів.

2.6. Гістохімічне дослідження сукцинатдегідрогеназної активності м'язових волокон литкового м'яза в нормі та при дії холодового фактора

Вивчення сукцинатдегідрогеназної активності литкового м'яза в нормі, на висоті дії загальної глибокої гіпотермії та в різні терміни після охолодження проводили по методу Seligmann, Rutenburg в модифікації В.В.Португалова и В.А.Яковлева. Шматочки, товщиною 2 мм, поміщали в інкубаційне середовище (фосфатний буфер, сукцинат натрію, розчин тетразолію) та інкубували в термостаті при температурі + 37°C протягом 18-20 год. Після цього промивали їх протягом 10-20 хв у дистильованій воді, фіксували 20 хв в 10%-му нейтральному формаліні і заключали в желатин. Із желатинових блоків на заморожуючому мікротомі отримували зрізи, товщиною 10-20 мкм, які вивчали під світловим мікроскопом.

2.7. Розподіл вмісту глікогену в м'язових волокнах литкового м'яза в нормі і при дії загальної глибокої гіпотермії

Для виявлення глікогену шматочки литкового м'яза фіксували в двох розчинах фіксаторів А.Л.Шабадаша: а) розчин 1-й – 96° спирт - 200 мл; азотнокисла мазь – 3,6 г; азотнокислий кальцій – 1,8 г; формалін 40% - 20 мл; б) розчин 2 - 90° спирт - 200 мл; азотнокисла мазь – 1,8 г; формалін 40% - 10 мл, заключали в парафін. Зрізи обробляли шифф-йодною кислотою по А.Л.Шабадашу.

2.8. Кількісний аналіз результатів гістометричних досліджень із статистичною обробкою отриманих даних

Для врахування змін параметрів судинної стінки проводили мікрометрію кровоносних судин, вимірювали товщину стінки і діаметр просвіту.

Для підрахунку відносного об'єму мітохондрій (V_{vm}), площі їх зовнішньої поверхні (S_{vm}) і поверхнево-об'ємного співвідношення (S_{vm}/V_{vm}) застосовували формули:

$$V_{vm} = \frac{P_m}{P_t}$$

$$S_{vm} = \frac{2PL^m}{L}$$

де P_m - кількість вузлів (перетинань) сітки, що проектується на мітохондрії; P_t - загальне число вузлів сітки; PL^m - число перетинань горизонтальних ліній сітки із зовнішньою мембраною мітохондрій; L - загальна довжина ліній сітки в мікрометрах.

Для отримання вищеперерахованих відносних величин, нами була розроблена методика морфометричного аналізу за допомогою універсальної вимірювальної сітки. Остання представляє собою диск, діаметром 100 мм, виготовлений з органічного скла, товщиною 0,5 мм. На поверхню диска тонкою глаю нанесена міліметрова сітка. Диск-сітка вмонтований в спеціальну касету фотозбільшувача і може повертатися навколо оптичної осі на 180° . Електронномікроскопічний негатив закладається в касету на універсальну сітку і проектується на екран при такому ж збільшенні так, що при переміщенні фотозбільшувача структура на негативі і розміри сітки будуть збільшені однаково. Обертання диска навколо оптичної осі фотозбільшувача на 180° дає можливість поєднувати лінії сітки з напрямком структур на електронномікроскопічному негативі, що дозволяє точно визначити параметри. Застосування універсальної вимірювальної сітки дозволило: 1) при визначенні істинних значень параметрів структур враховувати тільки електронномікроскопічне збільшення її негативу; 2) змінювати постійне збільшення фотозбільшувача при морфометрії структур без додаткового розрахунку і застосування сіток різних розмірів.

Кількість профілів мітохондрій і гранул глікогену проводили на 10 мкм^2

зрізу. Кількісні показники здійснювали в середньому по м'язах без врахування м'язових волокон різних функціональних типів.

Всі ці морфометричні показники, враховуючи мету та задачі дослідження, найбільш адекватно відображають стан структурно-функціональних характеристик литкового м'яза під впливом дії загальної глибокої гіпотермії.

Обробка отриманих результатів проведена за допомогою ПЕОМ з використанням програмного пакету Microsoft Excel-2000.

РОЗДІЛ 3

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ТА ГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИТКОВОГО М'ЯЗА ЩУРА В НОРМІ

Всі різноманітні рухи, які відбуваються у людини і тварин, мають у своїй основі скорочення скелетних м'язів, що можливі до тих пір, поки поповнюються пластичні і енергетичні ресурси м'язових волокон. Доставка поживних речовин і кисню, необхідних для скорочення м'язових волокон, супроводжується активацією обмінних процесів і кровопостачання м'язової тканини [83].

3.1. Внутрішньом'язове розгалуження кровоносних судин та будова гемомікроциркуляторного русла

Вивчення кровоносних судин та гемомікроциркуляторного русла литкового м'яза було проведено на 30-ти дорослих безпородних білих щурах. При ін'єкції судинного русла литкового м'яза паризькою синьою відмічається їх добре кровопостачання. Артерії, які проникають в м'яз, послідовно розгалужуються до артеріол, які, в середньому, мають діаметр 20-30 мкм. Останні в ендомізії між м'язовими пучками утворюють сітку з комірками різної величини та форми. Від артеріол відходять прекапіляри, діаметром 10-15 мкм. Вони йдуть поперечно відносно дрібних м'язових пучків і віддають капіляри, які розміщуються вздовж м'язових волокон. В свою чергу, капіляри переходять в посткапіляри, венули та вени. На своєму шляху вони впадають у сусідні венозні судини, внаслідок чого калібр їх поступово збільшується. Ці багатоланкові судинні комплекси закономірно повторюються по ходу м'язових волокон, що створює визначену впорядкованість всього судинного русла в скелетних м'язах (рис. 3.1).

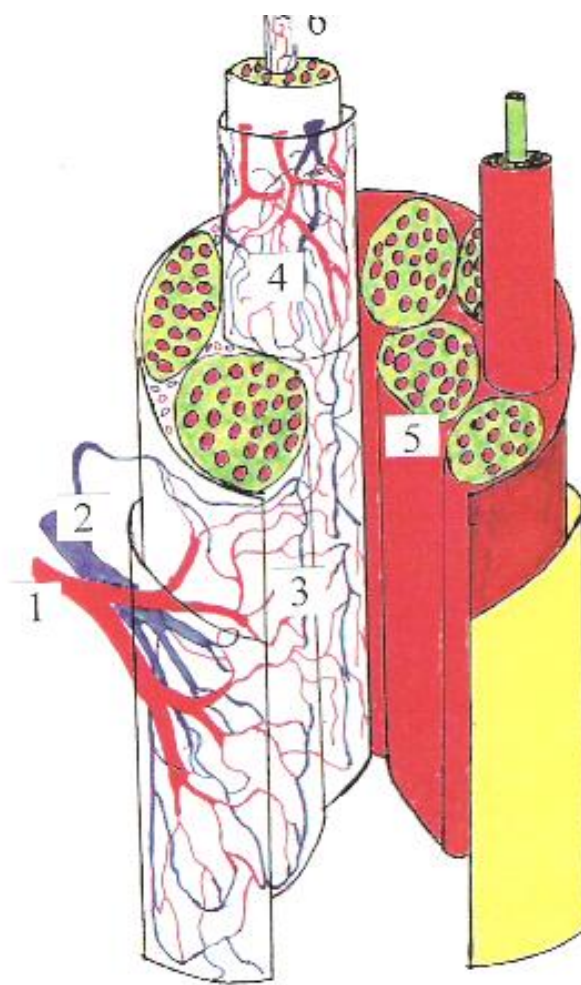


Рис. 3.1. Схема внутрішньом'язового розташування судин. 1 – артерії та вени епімізію; 2 – судини перимізію; 3 – розподіл мікросудин та артеріол; 4 – капілярна сітка; 5 – м'язові волокна; 6 – міофібрили.

Характерною особливістю будови гемомікроциркуляторного русла литкового м'яза є велика кількість артеріоло-артеріолярних і венуло-венулярних анастомозів, які мають сіткоподібну структуру (рис. 3.2).

Дослідження гістоструктури стінок внутрішньом'язових артерій на препаратах, зафарбованих гематоксиліном і еозином, фукселін-пікрофуксином на різних рівнях галуження показало, що всі вони мають м'язовий тип будови. Артерії перимізію з просвітом $120,19 \pm 2,63$ мкм та товщиною середньої оболонки $42,71 \pm 2,11$ мкм зсередини вистелені ендотеліоцитами. Внутрішня еластична мембрана рівномірно звивиста. Середня м'язова оболонка стінки

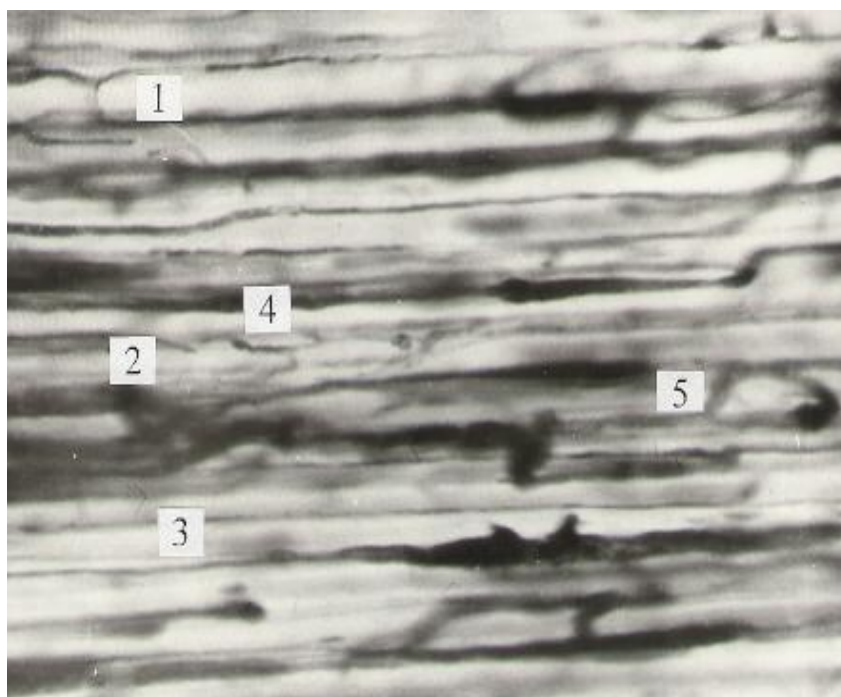


Рис. 3.2. Внутрішньом'язове розгалуження судин литкового м'яза. 1-артерія; 2 – вена; 3 – капіляр; артеріоло-артеріюлярні (4) та венуло-венулярні (5) анастомози. Зб.: об. 20, ок. 10.

артерії має циркулярно розміщені видовжені гладком'язові клітини з веретеноподібними ядрами. Їх пучки обмежені тонкими звивистими, місцями переривистими, еластичними волокнами. В саркоплазмі окремих гладком'язових клітин зустрічаються невеликі вакуолі. Зовнішня еластична мембрана рівномірно звивиста, розміщена по всьому периметру судини (рис. 3.3 а). Артерії, які розміщені між пучками м'язових волокон перимізію, мають просвіт $73,47 \pm 2,01$ мкм та товщину середнього шару – $20,13 \pm 1,07$ мкм. У них спостерігається добре розвинений м'язовий шар. У місцях відходження дрібних артерій, які розміщуються в ендомізії виявляються подушкоподібні потовщення, направлені в їх просвіт. Останні складаються з еластичних та поодиноких гладком'язових волокон. Артерії ендомізію, з просвітом $40,78 \pm 2,25$ мкм і товщиною медії $12,15 \pm 0,68$ мкм, мають добре виражену внутрішню еластичну мембрану. Гладком'язові клітини розміщені циркулярно (рис. 3.3 б). Артеріоли, які локалізуються між невеликими пучками м'язових волокон

мають незначний просвіт ($15,31 \pm 0,31$ мкм) та товщину середньої оболонки $6,21 \pm 0,13$ мкм. У них відсутня зовнішня еластична мембрана. Їх стінка представлена витонченими ендотеліоцитами, внутрішньою еластичною мембраною та м'язовим шаром, в якому спостерігаються 2-3 гладком'язові клітини (рис. 3.3 в). Артеріоли в подальшому розпадаються на прекапілярні артеріоли і капіляри.

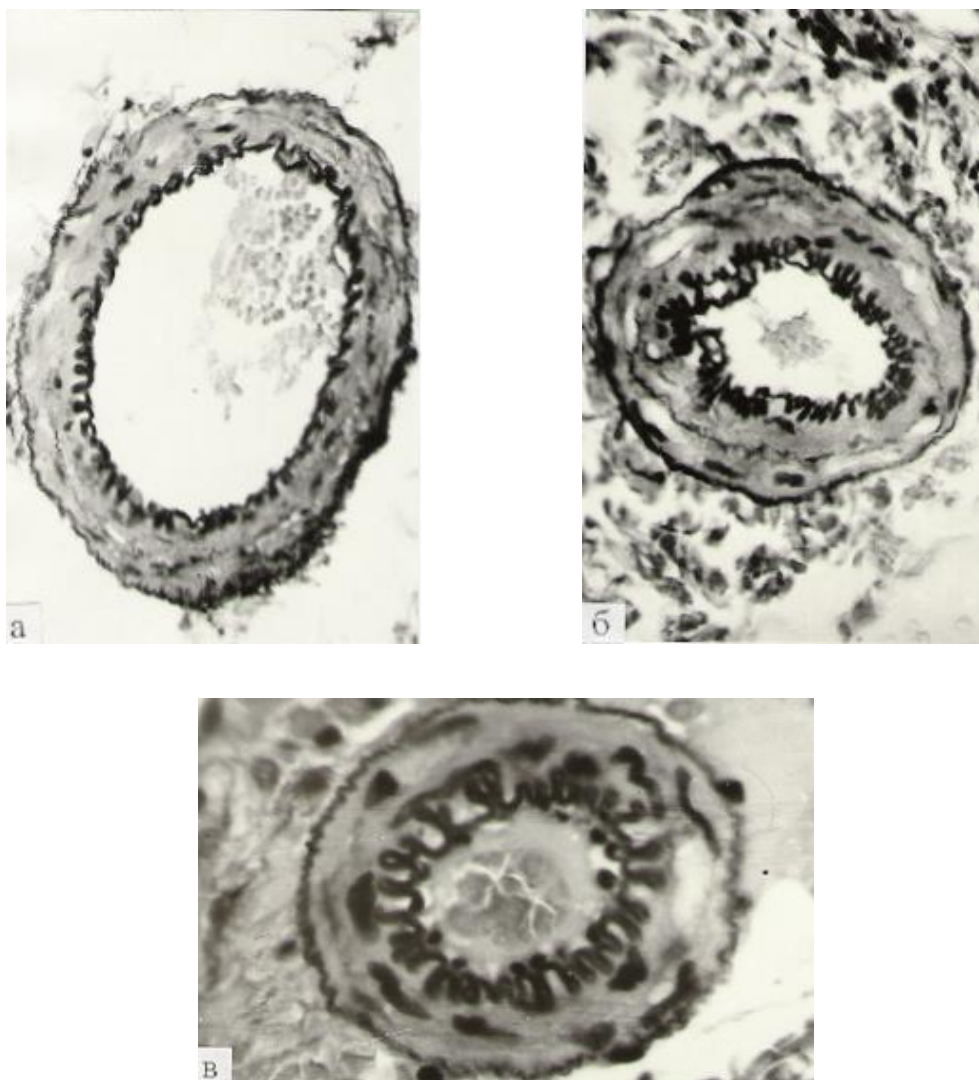


Рис. 3.3. Особливості структури стінки артерій різних порядків розташування в литковому м'язі щура. Артерії: а – епімізію; б – перимізію; в – ендомізію. Забарвлення фукселін-пікрофуксином. Зб.: а – об. 20, ок. 10; б – об. 40, ок. 10; в – об. 90, ок. 10.

Електронномікроскопічно стінка гемокапілярів має типову будову. Так, зсередини на поперечному розрізі просвіт останніх обмежують від 2-х до 4-х ендотеліоцитів, в яких можна виділити три зони: ядромістку, навколядерну і периферійну. Ядромістка зона містить ядро неправильної форми, ядерна оболонка складається із зовнішньої і внутрішньої цитомембран. Між ними розміщується перинуклеарний простір. Гранули хроматину в ядрі розміщуються рівномірно, з деякими ущільненнями по периферії. Ядерце круглої форми міститься в центрі ядра або дещо зміщене. В навколядерній зоні відмічається більша частина органел. Мітохондрії мають округлу або овальну форму. Кожна мітохондрія обмежена зовнішньою і внутрішньою мембранами, між якими є вузька осміофобна щілина. Внутрішня мембрана утворює кристи, в середньому 3-5, які бувають короткими або довгими, прямими або хвилястими. Гранулярна ендоплазматична сітка утворена мембранними структурами – цистернами і канальцями. Контури канальців хвилясті. По їх зовнішній поверхні прикріплені ланцюжки круглих осміофільно рибонуклеопротейдних гранул – рибосом. Деякі з них розміщуються в цитоплазмі вільно або групуються по 3-5, утворюючи полісоми. Апарат Гольджі знаходиться по боках ядра, ближче до люменальної поверхні ендотеліоцитів. Він складається з 3-6-ти мішечків, дрібних пухирців або поодиноких вакуолей. Просвіти мішечків і пухирців мають різні за формою розширення і звуження. За електронною щільністю вміст мембранних структур апарату Гольджі наближається до матриксу цитоплазми. Окрім того, в навколядерній зоні є плазмолемальні і вільні мікропіноцитозні пухирці, поодинокі мультивезикулярні тільця. Базальна плазмолема периферійної зони ендотеліоцита майже рівна. На люменальній поверхні можна спостерігати різні дрібні заглиблення з напівкруглими контурами. Капіляри зустрічаються переважно біля м'язових волокон з більшим розміром та розширеним просвітом. На поперечному розрізі нараховується також 3-6 ендотеліальних клітин. Причому, можна виявити як темні так і світлі ендотеліоцити. Ендотеліоцити контактують між собою суміжними плазмолемами, утворюючи міжендотеліальні з'єднання, що характеризуються різною формою, товщиною, поліморфізмом обрисів.

Міжклітинні щілини вузькі, заповнені аморфною, помірно щільною речовиною. Розрізняють прості міжендотеліальні контакти, які утворюються при дотиканні бокових поверхонь цитолем сусідніх клітин, та складні, які формуються при участі поліморфних цитоплазматичних виростів контактуючих клітинних поверхонь (рис. 3.4).

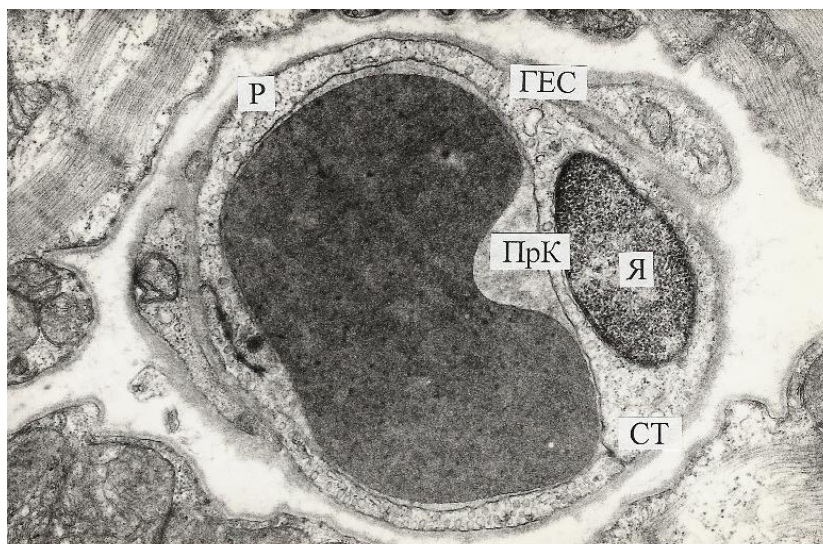


Рис. 3.4. Ультраструктурна будова гемокапіляра м'язової тканини литкового м'яза. ПрК – просвіт капіляра; Я – ядро ендотеліоцита; ГЕС – гранулярна ендоплазматична сітка; Р – рибосоми; СТ – стики між ендотеліоцитами. Зб. 6000.

Таким чином, у гемомікроциркуляторному руслі литкового м'яза формуються комплекси мікросудин, до яких входять артеріоли, прекапіляри, капіляри, посткапіляри і венули.

3.2. М'язові волокна, сукцинатдегідрогеназна активність та топографія глікогену литкового м'яза

У дорослих білих щурів м'язові волокна литкового м'яза мають добре виражену поперечну посмугованість, особливо чітко контуруються темні анізо-

тропні диски А. Більшість ядер м'язових волокон паличкоподібної форми. Вони розміщуються по периферії м'язового волокна, паралельно поздовжній осі. В центральній частині саркоплазми спостерігаються пучки міофібрил. Кожна міофібрила утворена із смужки А (анізотропний диск) і смужки І (ізотропний диск), який посередині розділений телофрагмою. Між м'язовими волокнами знаходиться ендомізій. Групу м'язових клітин охоплює перимізій, який поділяє м'яз на багато окремих пучків. Від перимізію відходять перетинки всередину м'яза, в яких розміщені кровоносні судини, що, розгалужуючись, утворюють густу капілярну сітку. Ззовні м'яз вкритий епімізієм (рис. 3.5).

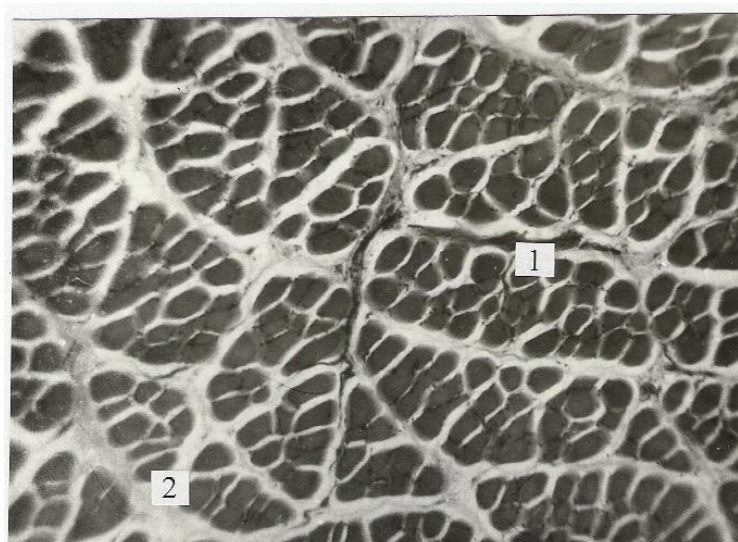


Рис. 3.5. Поперечний зріз литкового м'яза щура. 1 - ендомізій між м'язовими волокнами; 2 – перимізій навколо групи м'язових волокон. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: об. 20, ок. 10.

Головною особливістю м'язових волокон литкового м'яза є наявність великої кількості мітохондрій. Їх відносний об'єм на одиницю об'єму цитоплазми складає $0,35 \pm 0,25\%$; площа зовнішньої поверхні мітохондрій дорівнює $0,51 \pm 0,02 \text{ мкм}^2/\text{мкм}^3$, а поверхнево-об'ємне співвідношення складає $1,82 \pm 0,09$. Кількість профілів мітохондрій на 10 мкм^2 зрізу дорівнює $5,56 \pm 0,25$. Вони утворюють скупчення між міофібрилами, в основному, на рівні І-дисків саркомера.

Дуже добре розвинена саркоплазматична сітка. В м'язі спостерігаються гранули глікогену (рис. 3.6).

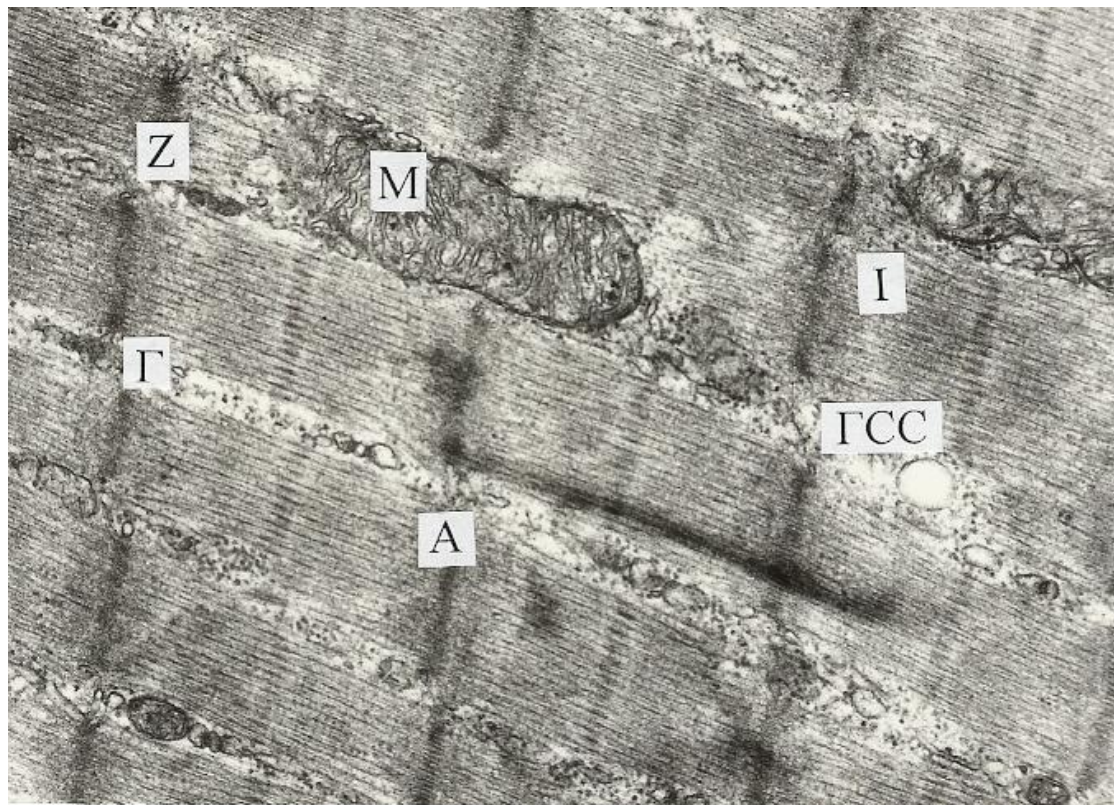


Рис. 3.6. Ультраструктурна організація м'язових волокон литкового м'яза. А – анізотропні; І – ізотропні диски; Z – лінії; М – мітохондрії; ГСС- гранулярна саркоплазматична сітка; Г – гранули глікогену. Електронно-мікроскопічна фотографія. Зб. 9000.

У м'язових волокнах литкового м'яза контрольних тварин глікоген виявляється в гранулярній та дифузній формах і, відповідно, фарбується в червоно-фіолетовий і темно-фіолетовий кольори.

В одних м'язових волокнах дифузний глікоген зв'язаний з поперечною посмугованістю і знаходиться, переважно, в анізотропних дисках. В інших він заповнює гомогенною масою всю саркоплазму м'язового волокна. Гранулярний глікоген складається з малих, середніх та великих гранул темно-фіолетового кольору, які розміщуються по ходу поперечної посмугованості або міофібрил.

В ряді м'язових волокон ці гранули безладно розсіяні в цитоплазмі волокна. Переважання якої-небудь одної форми глікогену на препаратах не виявлено. М'язові волокна з великою кількістю дифузного глікогену мають багато гранулярного полісахариду. В одному препараті зустрічаються волокна з низьким вмістом гранулярного і високим вмістом дифузного глікогену і навпаки (рис. 3.7). Загальний вміст глікогену в різних волокнах неоднаковий. В середньому шарі він складає $265,41 \pm 11,27$ на 10 мкм^2 зрізу.

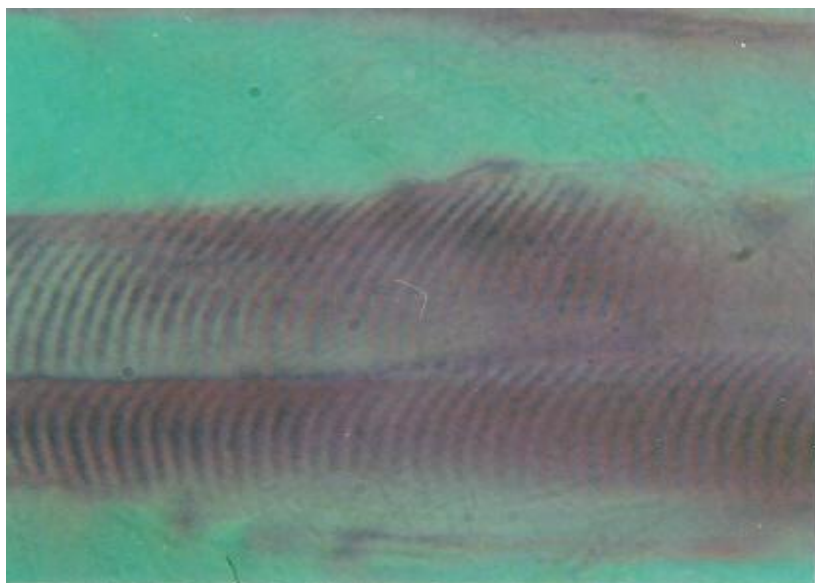


Рис. 3.7. Топографія гранул глікогену в м'язових волокнах. Зб.: об. 40, ок. 10.

Частина енергії, яку отримує м'яз, утворюється при анаеробній фазі окислення органічних речовин. Вихідним продуктом біологічного окислення в циклі Кребса є піровиноградна кислота після етапного дегідролізу, з якої утворюється цілий ряд продуктів окислення, одним з яких є бурштинова кислота. Процес дегідролізу відбувається з допомогою каталізаторів або ензимів, які мають назву дегідрогеназ. Каталізатором відщеплення водню від бурштинової кислоти є сукцинатдегідрогеназа. Відновлена СДГ-аза віддає прийнятий від бурштинової кислоти водень коферменту Q10 (умбіхінону). Останній переносить цей водень солям тетразолу, відновлюючи його формазан. За кількістю

утвореного формазану судять про активність сукцинатдегідрогенази, яка є об'єктивним гістохімічним показником рівня анаеробної фази окисно-відновного обміну виключно в мітохондріях клітин, зокрема, м'язових волокон. Вивчення зрізів литкового м'яза контрольних тварин показало, що м'язові волокна білого щура характеризуються достатньо високою активністю СДГ-ази. На наших препаратах волокна пучків литкового м'яза по відношенню до СДГ-ної активності можна розділити на три групи. До першої групи відносяться волокна, які мають велику кількість гранул формазану. Вони дифузно розсіяні по всьому м'язовому волокну, завдяки чому останнє фарбується в інтенсивно синій колір. На поздовжньому зрізі через м'яз спостерігаються волокна, які розміщені серед 3-4-х більш світлих, чітко виділяючись на загальному фоні. Розміщуючись вздовж міофібрил, гранули формазану утворюють поздовжню посмугованість. Поперечна посмугованість утворюється внаслідок відкладання зерен ензиму на анізотропних дисках. На поперечних зрізах волокон помітні окремі гранули ензиму, який іноді утворює дрібнопетлисту сітку (рис. 3.8).

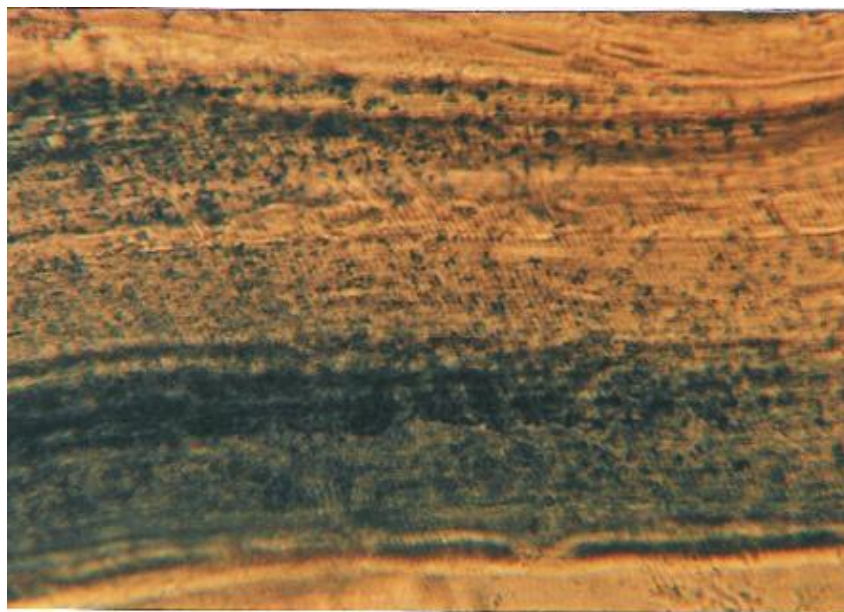


Рис. 3.8. СДГ-активність м'язових волокон литкового м'яза. Зб.: об. 40, ок. 10.

Волокна другої групи мають дещо меншу кількість формагану, який розміщується по периферії волокна, ближче до сарколеми. Центральна частина виглядає світлішою в зв'язку з наявністю там незначної кількості або відсутності формагану.

У волокнах третьої групи формагану дуже мало, тому вони виглядають світлими. Таке неоднакове відкладання формагану може бути пов'язане з належністю м'язових волокон до числа червоних та білих, які мають дещо іншу гістологічну структуру, відрізняються за функцією і обміном. В ядрах м'язових волокон та перинуклеарній цитоплазмі формаган, як правило, не візуалізується.

Узагальнюючи результати дослідження розділу, можна зробити висновки, що м'язова тканина литкового м'яза має добре розвинену кровоносну систему, утворюючи по ходу м'язових волокон поздовжню і поперечну капілярні сітки. В саркоплазмі спостерігаються крупні мітохондрії, гранулярна саркоплазматична сітка, значна кількість гранул глікогену і достатньо висока сукцинат-дегідрогеназна активність.

РОЗДІЛ 4

МОРФОЛОГІЧНІ ТА ГІСТОХІМІЧНІ ЗМІНИ В ЛИТКОВОМУ М'ЯЗІ НА ВИСОТІ ДІЇ ЗАГАЛЬНОЇ ГЛИБОКОЇ ГІПОТЕРМІЇ

4.1. Кровоносні судини та гемомікроциркуляторне русло

Експеримент по вивченню морфологічних та гістохімічних змін у литковому м'язі на висоті дії загальної глибокої гіпотермії було проведено на 30-ти щурах, масою 180-200 г. Тварин піддавали охолодженню в спеціальній камері до зниження ректальної температури $+ 15^{\circ}\text{C}$. Після досягнення вказаної температури, проводили забір матеріалу за загальноприйнятими методиками. Тонка наливка судинного русла паризькою синьою на висоті дії холодового фактора встановила, що в литковому м'язі на всьому протязі спостерігається чергування дуже звужених судин з розширеними. У деяких ділянках, особливо в ендомізії, між м'язовими волокнами, де розміщуються дрібні артерії, артеріоли, паризька синя майже не виявляється. В той же час, починаючи від венул, дрібних вен, відмічається добре заповнення судин фарбою (рис. 4.1)

Для з'ясування такої морфологічної картини, яка була отримана при тонкій наливці паризькою синьою, були виготовлені гістологічні препарати, зафарбовані гематоксиліном і еозином, фукселін-пікрофуксином. На світло-оптичному рівні виявлено, що на висоті дії загальної глибокої гіпотермії спостерігається спазм артеріального русла, який наростає із зменшенням діаметру артерій, та поступове розширення венозної системи. На поперечних зрізах литкового м'яза просвіт артерій в епімізії достовірно звужений ($112,07 \pm 1,36$ мкм). Товщина медії збільшена ($51,24 \pm 1,93$ мкм), внутрішня еластична мембрана нерівномірно звивиста. Борозни між її складками мають різну глибину. Ендотеліальні клітини в одних ділянках залишаються на дні борозен, в других - розміщуються при виході на верхівки закруток. Ядра ендотеліальних

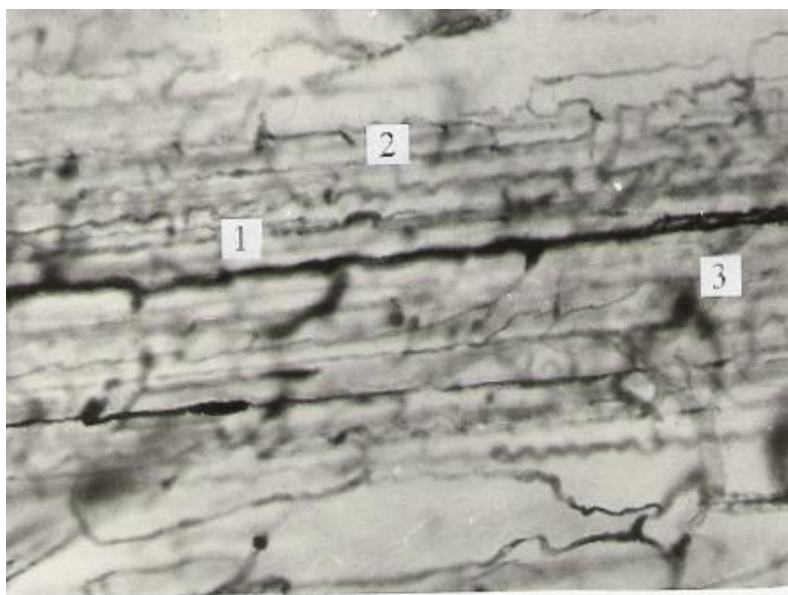


Рис. 4.1. Зміна кровоносної системи м'язової тканини на висоті дії загальної глибокої гіпотермії. 1, 2 – слабе наповнення фарбою артерій та артеріол в ендомізії; 3 – розширення вен та венул в ендомізії. Ін'єкція паризькою синьою. Зб.: об. 8, ок. 10.

клітин набряклі, стають округлими та більш світлими. В середній оболонці гладком'язові клітини розміщуються радіально, заглиблюються між складками внутрішньої еластичної мембрани. Серед ядер гладком'язових клітин відмічається велика кількість вакуолей. Самі ядра круглі, довжина їх приблизно відповідає ширині. Еластичні волоконця медії тонкі, звивисті. Зовнішня еластична мембрана утворює неглибокі заглиблення та випинання (рис. 4.2 а). Просвіт артерій у перимізії значно звужений ($61,79 \pm 0,88$ мкм), а товщина стінки збільшена – $26,31 \pm 0,79$ мкм. Внутрішня еластична мембрана утворює щільні глибокі закрутки. Внаслідок зменшення просвіту судин, ядра ендотеліальних клітин переміщуються на верхівки складок мембран, зближуються впритул одне до одного, утворюючи невеликі скупчення. В окремих ділянках, внаслідок відшарування від внутрішньої еластичної мембрани ендотеліоцитів, утворюються підендотеліальні щілини. Гладком'язові клітини внутрішніх шарів середньої оболонки орієнтовані косо і мають в саркоплазмі

вакуолі. Ядра зменшуються за довжиною, пікнотичні. Зовнішня еластична мембрана нерівномірно звивиста (рис. 4.2 б).

Дрібні артерії, які розміщені в ендомізії між м'язовими волокнами, мають просвіт $31,37 \pm 1,75$ мкм і товщину медії $15,89 \pm 0,81$ мкм. Внутрішня еластична мембрана дуже стиснена, нагадує пружину. Ядра ендотеліальних клітин набряклі і розміщуються радіально. Ядра гладком'язових волокон заокруглені. Зовнішня еластична мембрана виявляється слабо (рис. 4.2 в). В міру змен-

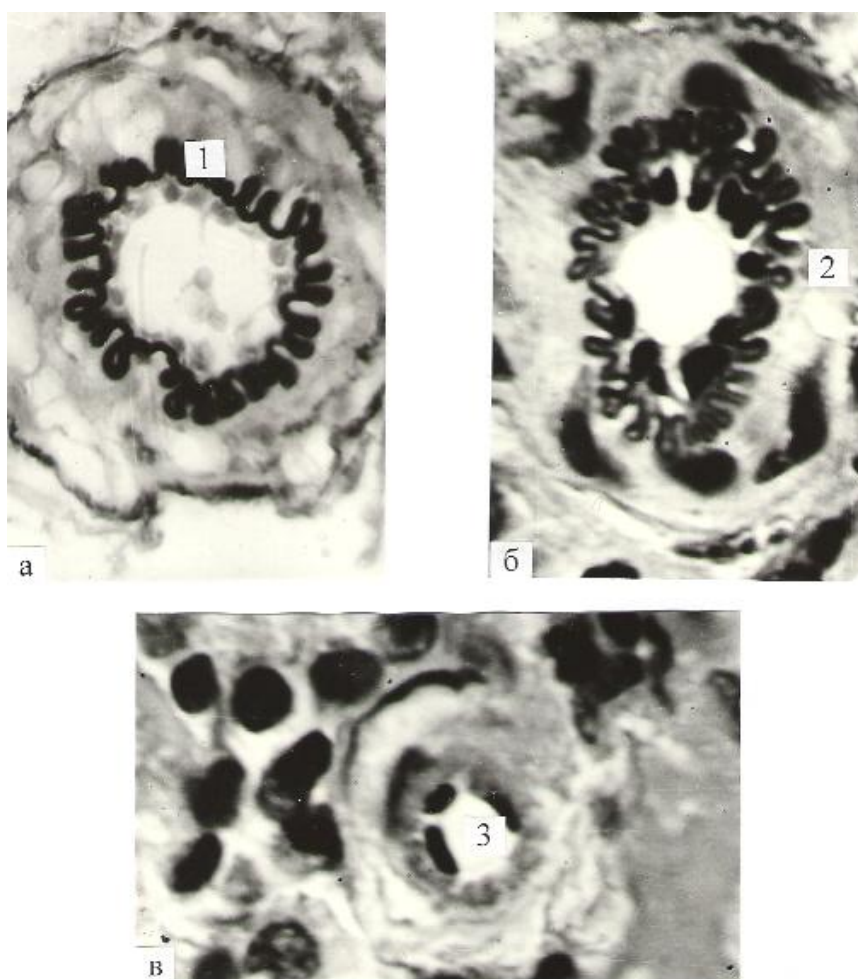


Рис. 4.2. Структурні зміни в стінках артерій перимізіїю (а) і ендомізіїю (б, в) на висоті дії холодового фактора. а – внутрішня еластична мембрана звивиста (1); б – гладком'язові волокна вакуолізовані (2); в – просвіт артеріїол значно звужений (3). Забарвлення фукселін-пікрофуксином. Зб.: а – об. 20, ок. 10; б, в – об. 40, ок. 10.

шення калібру артерій, звуження їх просвіту стає ще більш помітним. Так, артеріоли, розміщені поблизу м'язових волокон, різко спазмовані ($10,16 \pm 0,27$ мкм), що приводить до майже повного закриття їх просвіту. Спостерігається більш інтенсивне стиснення внутрішньої еластичної мембрани, яка має вигляд сильно звивистої спіралі. Ендотеліальні клітини переміщуються на поверхні закруток, ядра наближаються одне до одного, розміщуючись у вигляді часточки, ще більше зменшуючи просвіт судин. Середня оболонка з товщиною стінки $8,12 \pm 0,18$ мкм, має невелику кількість ядер, які стають округлими і мають нерівномірні контури (табл. 4.1; рис. 4.3).

Таблиця 4.1

Мікрометричні дані (в мкм) просвіту та товщини стінки артеріальних і венозних судин різного калібру литкового м'яза в контролі та на висоті дії холодового фактора

Поділ судин за калібром	Контроль		На висоті дії холодового фактора	
	просвіт	товщина	просвіт	товщина
артеріальне русло				
150-100	$120,19 \pm 2,63$	$42,71 \pm 2,11$	$112,07 \pm 1,36^*$	$51,24 \pm 1,93^*$
100-50	$73,47 \pm 2,01$	$20,13 \pm 1,07$	$61,79 \pm 0,88^{***}$	$26,31 \pm 0,79^{**}$
50-30	$40,78 \pm 2,25$	$12,15 \pm 0,68$	$31,37 \pm 1,75^*$	$15,89 \pm 0,81^{**}$
< 30	$15,31 \pm 0,31$	$6,21 \pm 0,13$	$10,16 \pm 0,27^{***}$	$8,12 \pm 0,18^{***}$
венозне русло				
< 50	$22,01 \pm 0,33$	$4,23 \pm 0,21$	$25,41 \pm 0,43^{***}$	$2,53 \pm 0,13^{***}$
50-100	$64,95 \pm 3,61$	$6,17 \pm 0,29$	$71,38 \pm 2,01$	$4,34 \pm 0,17^{***}$
100-150	$101,43 \pm 4,12$	$8,77 \pm 0,38$	$119,33 \pm 5,79^*$	$7,23 \pm 0,32^*$
150-250	$209,35 \pm 7,89$	$25,91 \pm 1,19$	$221,45 \pm 9,41$	$20,75 \pm 0,91^{**}$

Примітка: $P^* < 0,05$; $P^{**} < 0,01$; $P^{***} < 0,001$.

При ультрамікроскопічному дослідженні на висоті глибокої гіпотермії як в артеріолах, так і у венулах ендотеліоцити набряклі і випинають в їх просвіт.

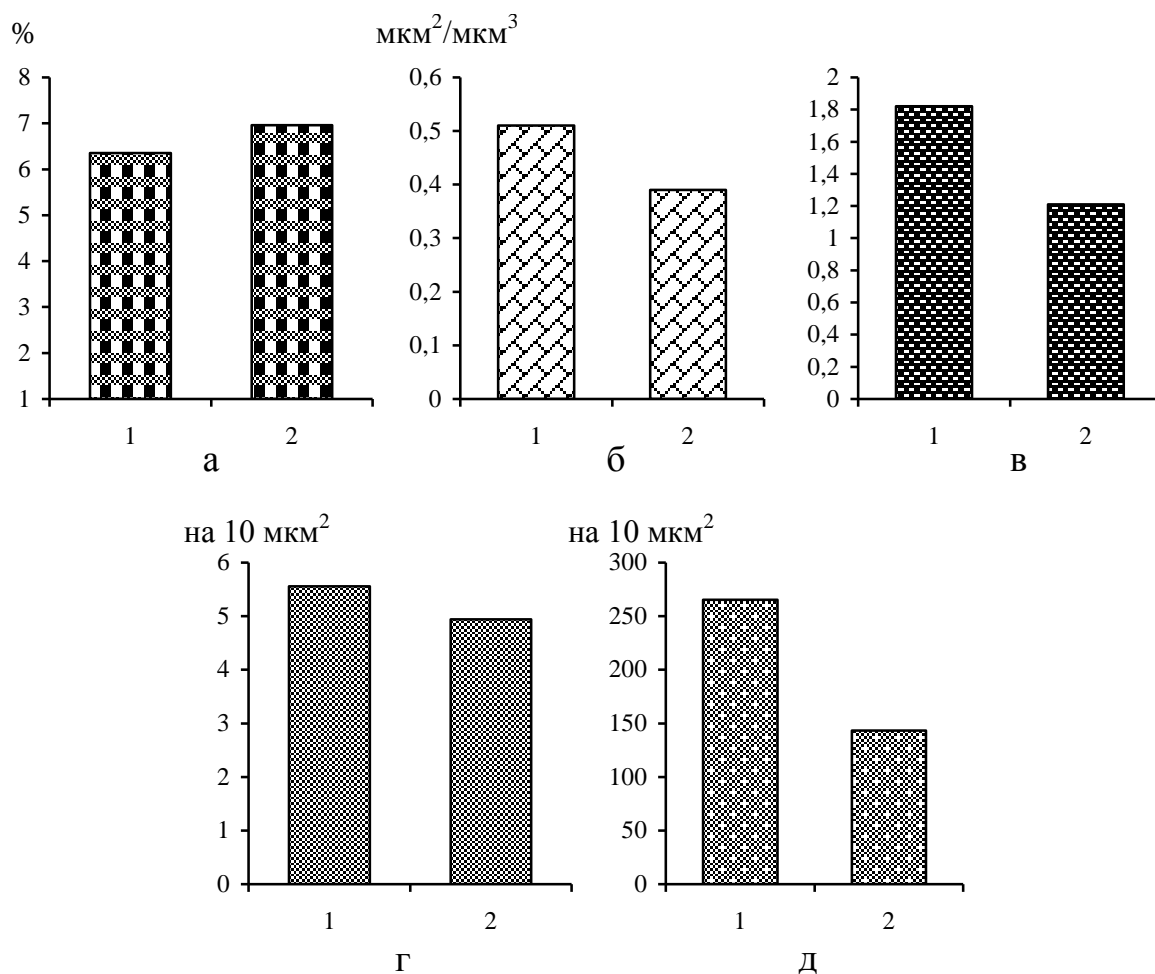


Рис. 4.3. Морфометричні зміни просвіту та товщини стінки артеріальних і венозних судин різного калібру литкового м'яза на висоті дії холодного фактора, порівнюючи з контролем. Відносний об'єм мітохондрій у % (а); площа зовнішньої поверхні мітохондрій (мкм²/мкм³) (б); поверхнево-об'ємні співвідношення (в); кількість профілів мітохондрій (г) і глікогену (д) на 10 мкм² зрізу. 1 – контроль; 2 – на висоті дії загальної глибокої гіпотермії.

У артеріолах люменальна поверхня утворює звивистість, місцями мікроклазмотоз. Просвіт артеріол має щілиноподібну форму, зустрічаються ендотеліоцити з цитоплазмою низької та високої електронної щільності, мітохондрії збільшені

за розмірами, набряклі, з нечіткими кристами. Профілі гранулярної ендоплазматичної сітки і апарату Гольджі розширені. Ядерна оболонка утворює виражені інвагінації. Гранули хроматину концентруються вздовж нуклеолеми. Базальна цитомембрана ендотеліоцитів зливається із зовнішньою мембраною гладких міоцитів. Міофіламенти гладких м'язових клітин ущільнені та орієнтовані радіально до просвіту, саркоплазма утворює світлі зони, які при світлооптичному дослідженні мають вигляд вакуолей. Мітохондрії з нечіткими зовнішніми цитомембранами, поодинокими кристами. Гранулярна ендоплазматична сітка представлена розширеними цистернами із вмістом слабкої електронної щільності (рис. 4.4).

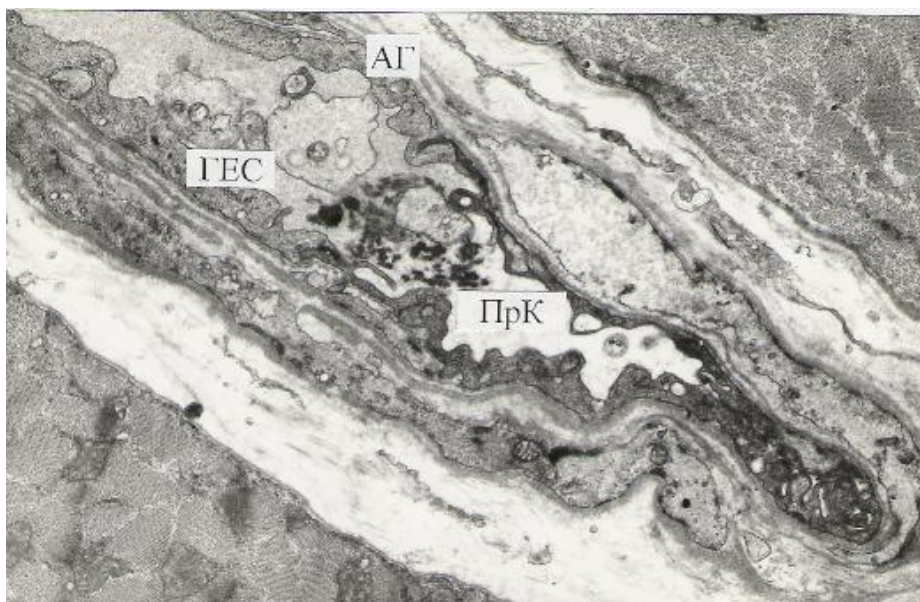


Рис. 4.4. Ультраструктурні зміни в артеріолах на висоті дії загальної глибокої гіпотермії. ПрК – просвіт артеріоли; профілі гранулярної ендоплазматичної сітки (ГЕС) та апарату Гольджі (АГ) розширені. Електронномікроскопічна фотографія. Зб. 10000.

Гемокапіляри литкового м'яза зразу після дії загальної глибокої гіпотермії характеризуються наявністю помітних випинань цитоплазми ендотеліоцитів у їх просвіт (рис. 4.5). Місцями спостерігається порушення цілісності

люменальної плазмолемі. Збільшується кількість мікропіноцитозних пухирців та вакуолей, які розміщуються як по люменальному, так і базальному краях

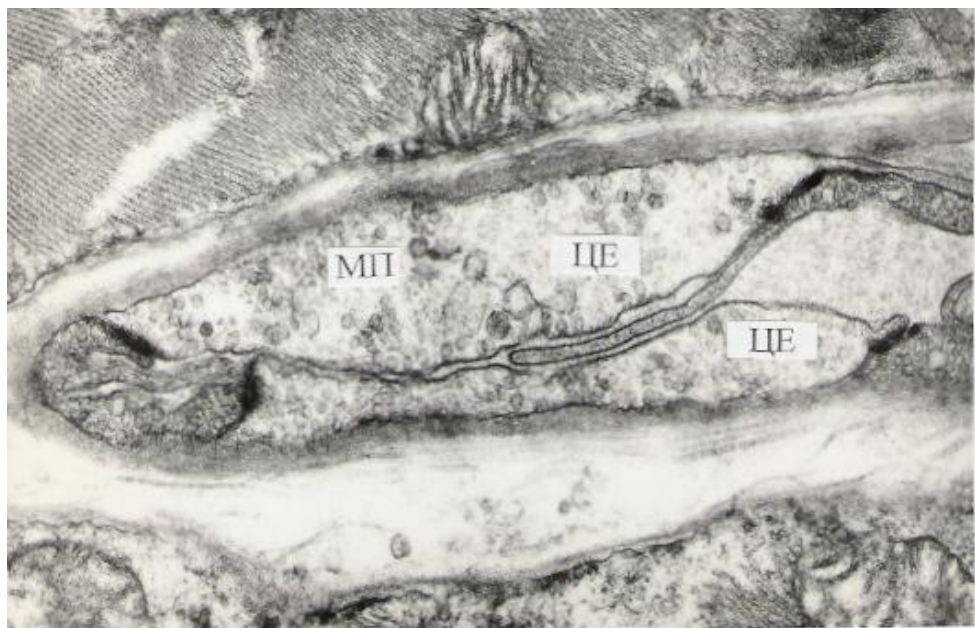


Рис. 4.5. Зміна ультраструктури гемокапілярів на висоті дії холодого фактора. Набряк цитоплазми ендотеліоцитів (ЦЕ); збільшення мікропіноцитозних пухирців (МП). Електронномікроскопічна фотографія. Зб. 9000.

цитоплазми. Зменшується число полісомних розеток. Ядра ендотеліоцитів збільшені за розмірами, нуклеолема утворює глибокі інвагінації. Гранулярні компоненти нуклеоплазми концентруються поблизу нуклеолеми. Останні в окремих ділянках різко витоншені. Кількість пор збільшується, порівнюючи з нормою. Перинуклеарний простір розширений і сполучається із розтягненими цистернами гранулярної ендоплазматичної сітки. В мітохондріях матрикс слабкої електронної щільності, з деформацією крист.

Починаючи від венул, йде поступове збільшення просвіту ($25,41 \pm 0,43$ мкм) і витоншення середньої оболонки ($2,53 \pm 0,13$ мкм). Просвіт заповнений еритроцитарними складками. Цитоплазма ендотеліальних клітин звужена. Внутрішня еластична мембрана губить свої складки, стає гладкою. Середня оболонка розтягнена. Гладком'язові клітини витягнені за довжиною (рис. 4.6).

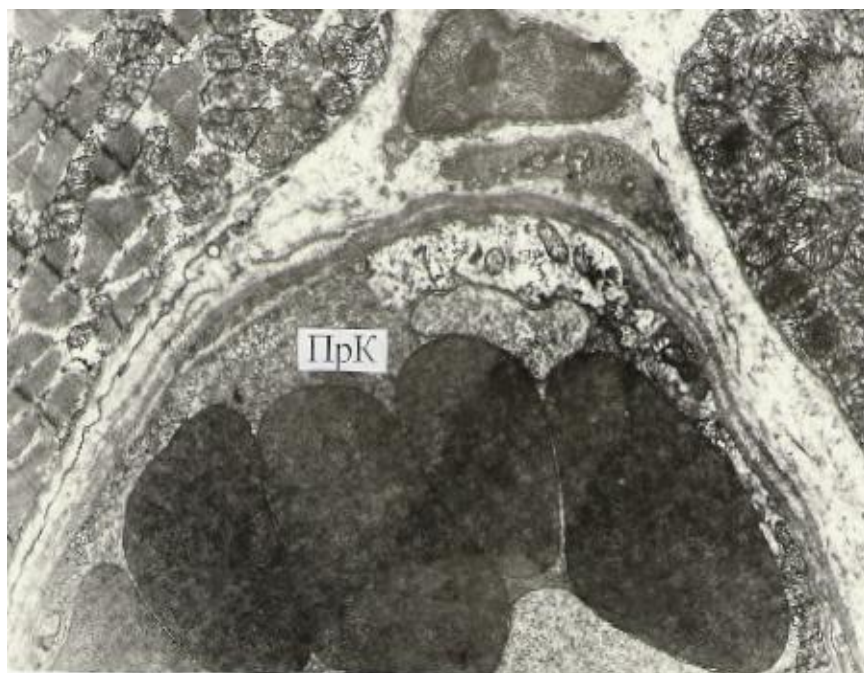


Рис. 4.6. Субмікроскопічні зміни у венулах м'язових волокон зразу після дії загальної глибокої гіпотермії. ПрК – еритроцитарні складжі. Електронномікроскопічна фотографія. Зб. 7000.

4.2. Зміни м'язових волокон, сукцинатдегідрогеназної активності та вмісту глікогену у м'язовій тканині

Гістологічно на висоті дії холодового фактора поперечна посмугованість в м'язових волокнах литкового м'яза виявляється не всюди. Сполучно-тканинна строма ендомізію та внутрішнього перимізію розпушена, серед них відмічається безструктурна маса. В м'язових волокнах спостерігається їх набряк і нерівномірне розміщення (рис. 4.7 а). В окремих ділянках на ультраструктурному рівні відмічається чергування констрикції м'язових волокон із їх дилатацією. Мітохондрії з матриксом низької електронної щільності і порушенням цілісності крист. В окремих ділянках зустрічаються мітохондрії з пошкодженням внутрішньої мітохондріальної цитомембрани (рис. 4.7 б). Цистерни і каналці гранулярної ендоплазматичної сітки слабо контуруються. На

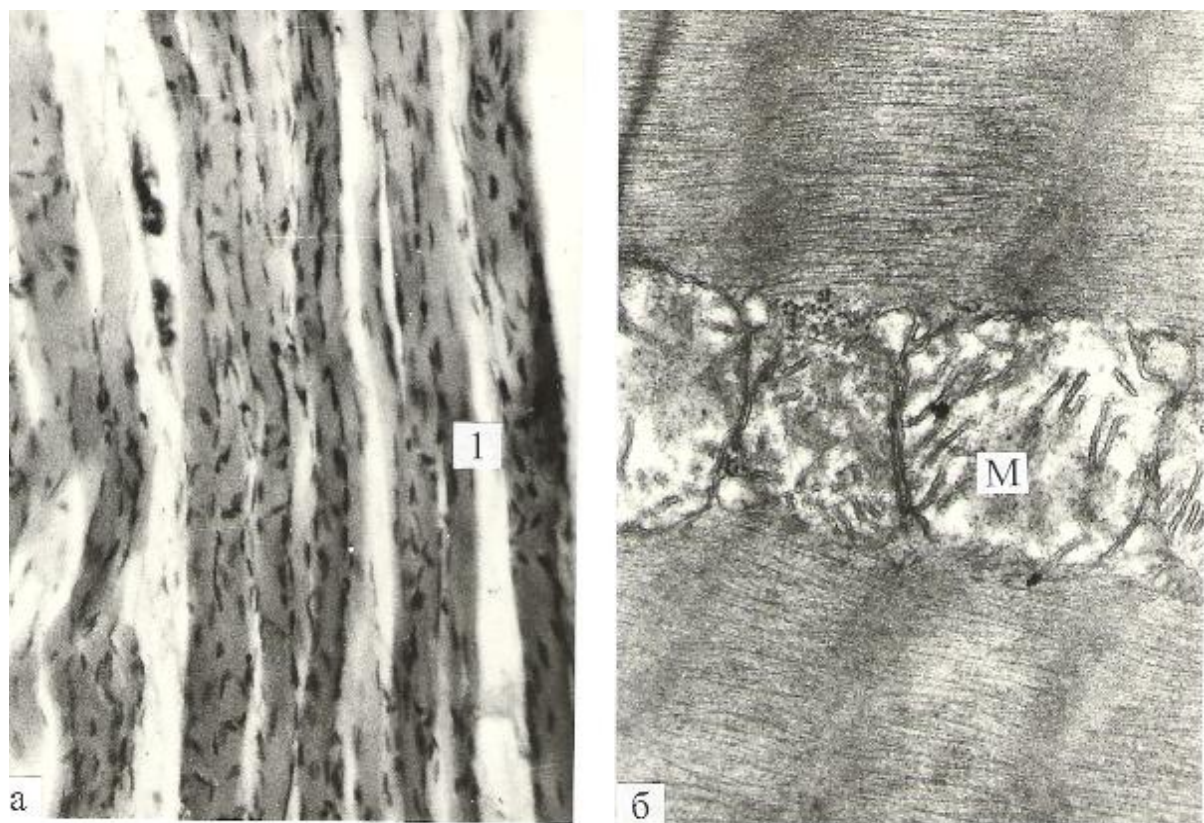


Рис. 4.7. Гістологічні (а) та ультраструктурні (б) зміни м'язових волокон та мітохондрій на висоті дії гіпотермії. а - набряк м'язових волокон (1); б – дескомплексація крист мітохондрій (М) і просвітлення матриксу. а - забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: об. 8, ок. 10; б – електронно-мікроскопічна фотографія. Зб. 26000.

них відмічається незначна кількість рибосом. Відносний об'єм мітохондрій дещо збільшується ($6,96 \pm 0,32\%$ проти $6,35 \pm 0,25\%$ в контролі). Зменшується площа зовнішньої поверхні мітохондрій до $0,39 \pm 0,02 \text{ мкм}^2/\text{мкм}^3$ проти $0,51 \pm 0,02 \text{ мкм}^2/\text{мкм}^3$ в нормі. Відповідно, поверхнево-об'ємне співвідношення складає $1,21 \pm 0,04$ проти $1,82 \pm 0,09$. Кількість профілів мітохондрій на 10 мкм^2 зрізу становить $4,94 \pm 0,21$ проти $5,56 \pm 0,25$. Зменшується кількість гранул глікогену в 10 мкм^2 площини зрізу (табл. 4.2; рис. 4.8).

Таблиця 4.2

Морфометрична характеристика мітохондрій, глікогену м'язових волокон литкового м'яза на висоті дії загальної глибокої гіпотермії, порівнюючи з контролем

М'яз	Показники	Контроль	На висоті дії загальної глибокої гіпотермії
Литковий	Відносний об'єм мітохондрій, %	6,35 ± 0,25	6,96 ± 0,32
	Площа зовнішньої поверхні мітохондрій (в мкм ² /мкм ³)	0,51 ± 0,02	0,39 ± 0,02**
	Поверхнево-об'ємні співвідношення мітохондрій	1,82 ± 0,09	1,21 ± 0,04***
	Кількість профілів мітохондрій (на 10 мкм ² зрізу)	5,56 ± 0,25	4,94 ± 0,21
	Кількість гранул глікогену (на 10 мкм ² зрізу)	265, 41 ± 11,27	173,19 ± 8,71***

Сукцинатдегідрогеназна активність м'язових волокон знижена. Число м'язових клітин I-го типу (тобто, м'язові волокна, які мають нормальну сукцинатдегідрогеназну активність) зменшене. У м'язовій тканині з'являється значна кількість червоного формазану, який вступає між зернами синього формазану. Локалізація ферменту у всіх волокнах порушується: в центральній частині його менше, ніж у периферійній. Причому, в одних волокнах зерна формазану розміщені вздовж міофібрил, утворюючи поперечну посмугованість, в других – хаотично розкидані по всій саркоплазмі. В ряді м'язових волокон відмічається зменшення кількості дрібних і середніх гранул ферменту

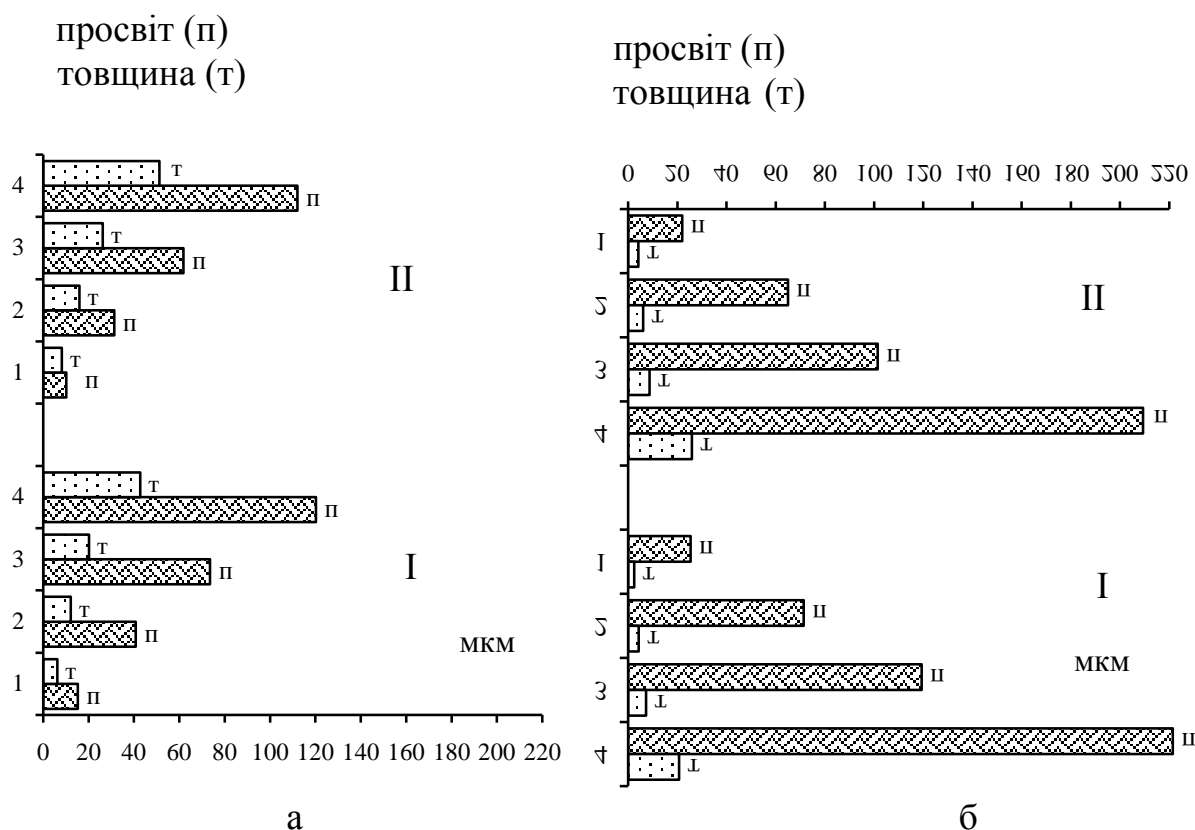


Рис. 4.8. Морфометричний аналіз просвіту та товщини артерій (I) і вен (II) різного калібру зразу після дії холодowego фактору, порівнюючи з контролем. а – зразу після дії гіпотермії; б – контроль.

(рис. 4.9 а). Поряд з цим, з'являється незначна кількість великих зерен формазану, які розміщені далеко одне від одного. Деякі з них мають овальну форму. Збільшення розмірів і зміна форми гранул ензиму зв'язані з набряком мітохондрій. Паралельно з цим виникає прогресивне зменшення кількості гранулярного глікогену. Зустрічаються м'язові волокна, в яких він повністю відсутній, або визначається нечітко (рис. 4.9 б).

Узагальнюючи результати розділу, можна зробити висновки, що зниження ректальної температури у тварин до $+15^{\circ}\text{C}$ приводить до виражених змін ланок мікроциркуляторного русла, м'язових волокон та мітохондріального апарату. Як показали дослідження, на висоті гіпотермії виникає значне зменшення просвіту мікроартерій, артеріол внаслідок набряку ендотеліоцитів і спазму гладких м'язів, що, безумовно, приводить до порушення гемодинаміки і

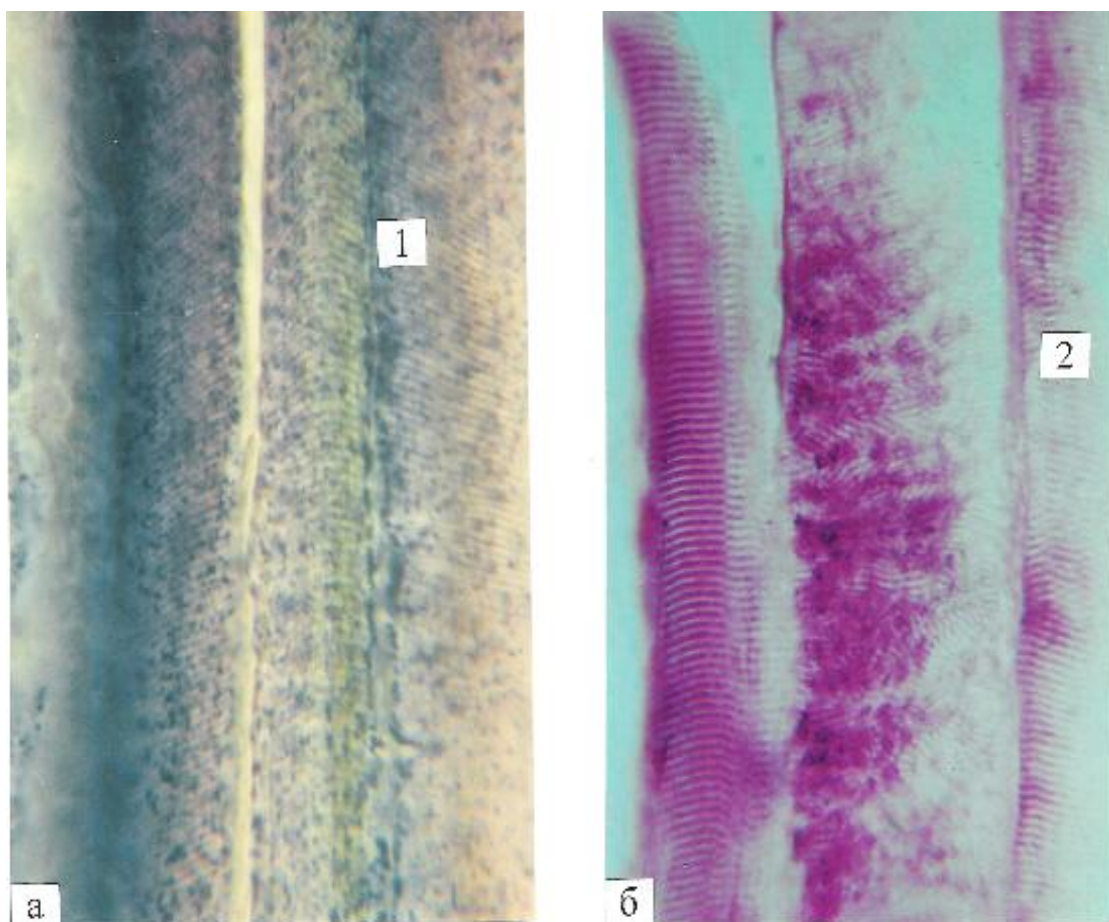


Рис. 4.9. Зміни сукцинатдегідрогеназної активності (а) та зменшення кількості глікогену (б) на висоті дії гіпотермії. 1 – локалізація гранул формазану порушена (а); 2 – зменшення гранул глікогену (б). Зб.: а, б – об. 40, ок. 10.

транскапілярного обміну на рівні гемокапілярів, в яких цитоплазма ендотеліоцитів містить велику кількість мікропіноцитозних пухирців і вакуолей з випинанням люменальної цитоплазми і звуженням просвіту. Ці морфологічні прояви приводять до сповільнення кровоплину і застійних явищ в посткапілярах і венулах [198], що знайшло підтвердження в фізіологічних роботах [123, 181], в яких було встановлено, що гостра гіпотермія приводить до зміни артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, які супроводжуються зменшенням венозного відтоку і депонуванням крові. Значних змін на висоті гіпотермії набувають м'язові волокна, особливо, мітохондріальний апарат, що знайшло

своє підтвердження в ряді робіт [4, 25, 75]. Отримані морфологічні зміни мають подібну картину при гострій ішемії м'язової тканини [25, 33, 34, 186], а також після різних її травм [43].

Матеріали даного розділу висвітлені у статті [55].

РОЗДІЛ 5

ГІСТО-, УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ТА ГІСТОХІМІЧНІ ЗМІНИ У ЛИТКОВОМУ М'ЯЗІ В РІЗНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯ ДІЇ ЗАГАЛЬНОЇ ГЛИБОКОЇ ГІПОТЕРМІЇ

У даному розділі було поставлено завдання виявити морфологічні зміни в кровоносних судинах, гемомікроциркуляторному руслі та м'язових волокнах литкового м'яза після перенесеної тваринами загальної глибокої гіпотермії. Встановити, як протікають реактивно-деструктивні (в ранні терміни – 1, 3, 7 діб) і відновно-приспосувальні (пізні терміни – 14, 30 діб) процеси. Визначити, наскільки пагубно діє холододовий фактор на всі структурні компоненти м'язової тканини. Для виконання даного завдання було використано 150 тварин (див. табл. 2.1).

5.1. Морфологічні зміни кровоносних судин та гемомікроциркуляторного русла у литковому м'язі в ранні та пізні терміни постгіпотермічного періоду

Заповнення кровоносної системи литкового м'яза паризькою синьою **на першу добу** після дії загальної глибокої гіпотермії показало, що судини дуже слабо ін'єковані. Спостерігаються ділянки, де взагалі не виявлений судинний рисунок (рис. 5.1). Відмічаються поодинокі фрагменти венозних судин, які мають нерівномірне розширення по своїй довжині. Слід підкреслити, що така картина характерна для епімізію. Між м'язовими волокнами мікросудини також виявляються дуже слабо.

На гістологічних препаратах, забарвлених гематоксиліном і еозином, фукселін-пікрофуксином, на даний термін у артеріях епімізію м'язової тканини литкового м'яза відмічається спазм та звуження їх просвіту. Останній складає

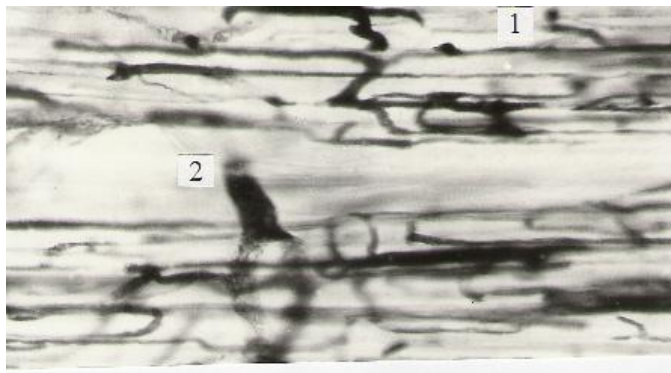


Рис. 5.1. Стан кровоносного русла м'язової тканини литкового м'яза після першої доби дії загальної глибокої гіпотермії. 1 – артеріальні судини дуже слабо ін'єковані; 2 – фрагментація венозних судин. Ін'єкція паризькою синьою. Зб.: об. 20, ок. 10.

111,21 ± 5,13 мкм, товщина стінки - 49,17 ± 2,07 мкм, порівнюючи з нормою, відповідно, 120,19 ± 2,63 мкм та 42,71 ± 2,11 мкм. Внутрішня еластична мембрана слабо звивиста. Ендотеліальні клітини сильно набряклі, що й приводить до звуження просвіту. Гладком'язові волокна середньої оболонки розміщуються циркулярно, їх ядра округлої форми. В саркоплазмі спостерігаються вакуолі. Зовнішня еластична мембрана розпушена (рис. 5.2 а).

В артеріях перимізію з просвітом 60,17 ± 2,73 мкм і товщиною стінки 23,87 ± 0,96 мкм, порівнюючи з контролем (73,47 ± 2,01 мкм і 20,13 ± 1,03 мкм) та в мікросудинах ендомізію з просвітом 30, 13 ± 1,15 і товщиною стінки 15,71 ± 0,83 (40,78 ± 2,25 мкм і 12,15 ± 0,68 мкм) внутрішня еластична мембрана з нерівномірними складками та глибокими борознами між ними. В окремих ділянках складчастість внутрішньої еластичної мембрани має нечіткі контури. Ендотеліальні клітини набряклі, ядра розміщені на верхівках складок. Внаслідок набряку ендотеліоцитів, виникає значне звуження просвіту, особливо, в артеріолах, який складає 9,09 ± 0,37 мкм, і з товщиною стінки 7,75 ± 0,19 мкм, порівнюючи з нормою, де просвіт складає 15,31 ± 0,31 мкм, а

товщина стінки - $6,21 \pm 0,13$ мкм. В середній оболонці гладком'язові волокна розміщуються в косому напрямку, їх ядра збільшені (рис. 5.2 б). У венозному

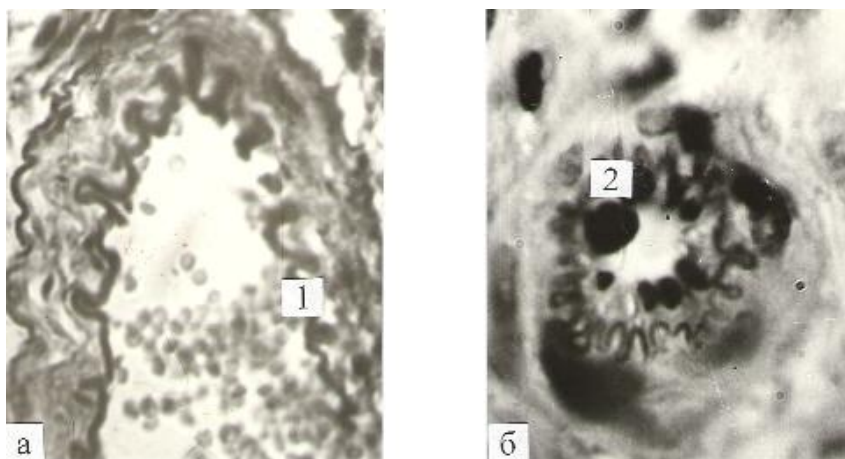


Рис. 5.2. Зміни структурних елементів стінки артерій (а) та артеріол (б) після першої доби дії холодового фактора. 1 – нерівномірна складчастість внутрішньої еластичної мембрани; 2 – набряк ендотеліоцитів. Забарвлення фукселін-пікрофуксином. Зб.: а – об. 40, ок. 10; б – об. 90, ок. 10.

руслі відмічається розширення просвіту судин і витонщення їх стінки. Так, у венулах просвіт складає $26,13 \pm 0,37$ мкм, товщина стінки – $2,71 \pm 0,12$ мкм, порівнюючи з контролем – $22,01 \pm 0,33$ мкм і $4,23 \pm 0,21$ мкм, відповідно. В дрібних венах ендомізію зберігається розширення просвіту і витонщення стінки, що статистично складає $70,77 \pm 1,97$ мкм і $5,17 \pm 0,19$ мкм, відповідно, порівнюючи з контролем – $64,95 \pm 3,61$ мкм і $6,17 \pm 0,29$ мкм. Розширення просвіту і витонщення стінок спостерігається у більш крупних венах перимізію і епімізію (табл. 5.1; рис. 5.3).

На першу добу після дії холодового фактора у гемокапілярах спостерігаються значні випинання люменальної цитомембрани ендотеліальних клітин у їх просвіт, місцями з утвореннями мікроклазматозу. Ядра клітин збільшені за розмірами, нуклеолема їх утворює інвагінації різної глибини. Хроматин у нуклеоплазмі сконцентрований в окремі грудки. Гранулярна ендоплазматична сітка представлена розширеними цистернами з невеликою кількістю гранул на їх

мембранах. Апарат Гольджі виявляється окремими крупними пухирцями.

Таблиця 5.1

Мікрометричні дані (в мкм) просвіту та товщини стінки артеріальних і венозних судин різного калібру литкового м'яза на першу добу після дії загальної глибокої гіпотермії

Поділ судин за калібром	Контроль		На першу добу після дії загальної глибокої гіпотермії	
	просвіт	товщина	просвіт	товщина
артеріальне русло				
150-100	120,19 ± 2,63	42,71 ± 2,11	111,21 ± 5,13	49,17 ± 2,07
100-50	73,47 ± 2,01	20,13 ± 1,07	60,17 ± 2,73**	23,87 ± 0,96*
50-30	40,78 ± 2,25	12,15 ± 0,68	30,13 ± 1,15**	15,71 ± 0,83*
< 30	15,31 ± 0,31	6,21 ± 0,13	9,09 ± 0,37***	7,75 ± 0,19***
венозне русло				
< 50	22,01 ± 0,33	4,23 ± 0,21	26,13 ± 0,37***	2,71 ± 0,12***
50-100	64,95 ± 3,61	6,17 ± 0,29	70,77 ± 1,97	5,17 ± 0,19*
100-150	101,43 ± 4,12	8,77 ± 0,38	121,23 ± 5,27*	7,91 ± 0,17
150-250	209,35 ± 7,89	25,91 ± 1,19	218,71 ± 10,17	22,35 ± 1,12

Мітохондрії з просвітленим матриксом і дисконкомплексованими кристами. По всій цитоплазмі ендотеліальних клітин є велика кількість мікропіноцитозних пухирців. Базальна мембрана слабо контурується, в окремих ділянках фрагментована. У відростках перицитів відмічається велика кількість пухирців. Цитоплазма низької електронної щільності (рис. 5.4).

На третю добу після дії загальної глибокої гіпотермії судинний рисунок литкового м'яза після тонкої наливки паризькою синьою виявляється чіткіше, ніж у попередньому терміні. В перимізії з'являється більш густа судинна сітка. Краще заповнюються вени, хоча, не на всьому протязі, ще зберігається їх фрагментація, покрученість. Між м'язовими волокнами в ендомізії нерівно-

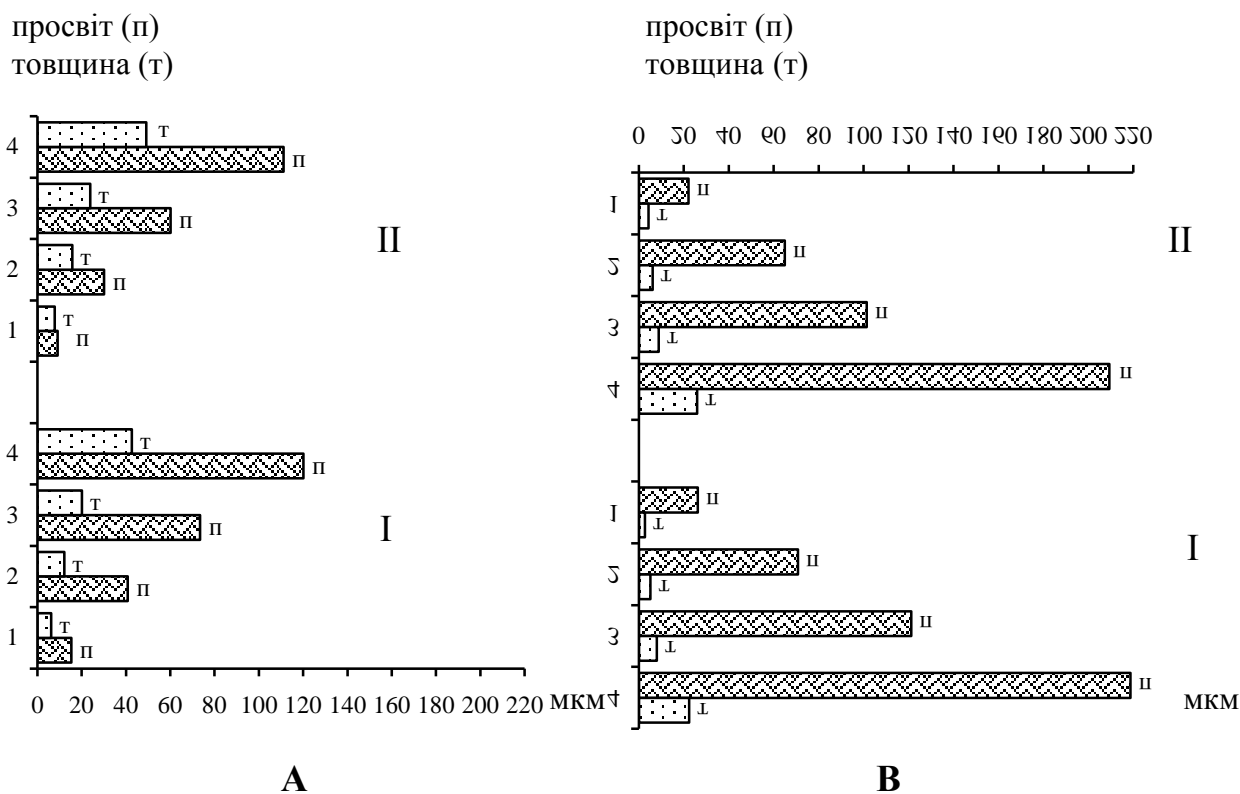


Рис. 5.3. Зміна параметрів просвіту, товщини артеріального (ІА) та венозного (ІІВ) русла різного калібру на першу добу після дії загальної глибокої гіпотермії, порівнюючи з нормою. 1, 2 - судини ендомізію; 3 – перимізію; 4 – епімізію.

мірно ін'єкуються мікросудини, що складає враження про “безсудинні ділянки”. Все це пов'язано з набряковими явищами в м'язовій тканині, особливо, у м'язових волокнах (рис. 5.5).

На даний термін на поперечних гістологічних зрізах, забарвлених гематоксилином і еозином, фукселін-пікрофуксином, у всіх артеріях і артеріолах м'язової тканини спостерігається звуження просвіту внаслідок набряку ендотеліоцитів, і незначне потовщення середньої оболонки. В артеріях епімізію просвіт дорівнює $113,71 \pm 5,09$ мкм, товщина - $47,21 \pm 2,01$ мкм, порівнюючи з нормою – $120,19, \pm 2,63$ мкм і $42,71 \pm 2,11$ мкм, відповідно. В артеріях перимізію з просвітом $65,27 \pm 3,17$ мкм і товщиною стінки $22,07 \pm 1,17$ мкм та в ендомізії з просвітом $35,11 \pm 2,02$ мкм, товщиною стінки – $13,96 \pm 0,71$ мкм ендотеліальні клітини зберігають набряклість, ядра згруповані, утворюють



Рис. 5.4. Ультраструктурні зміни в гемокапілярах ендомізію після першої доби дії гіпотермії. ПрК – звужений; люменальна плазмолема (ЛП) звивиста, з утворенням мікроклазматозу (МК). Електронномікроскопічна фотографія. Зб. 8000.

крупні конгломерати. Внутрішня еластична мембрана губить свою чіткість. В гладком'язових волокнах середньої оболонки ядра округлої форми, в саркоплазмі спостерігаються вакуолі. Еластичні волоконця, які розміщуються між гладком'язовими волокнами, місцями потовщені, фрагментовані. Зовнішня еластична мембрана стоншена, місцями губить свою цілісність (рис. 5.6 а). В артеріолах, які є продовженням розгалуження мікросудин в ендомізії, в зв'язку з набряком ендотеліальних клітин, просвіт залишається звуженим ($8,85 \pm 0,41$ мкм проти $15,31 \pm 0,31$ мкм у нормі), середня оболонка потовщена ($7,14 \pm 0,23$ мкм проти $6,21 \pm 0,13$ мкм). Внутрішня еластична мембрана місцями губить свою складчастість. У гладком'язових клітинах з'являються набрякові явища (рис. 5.6 б). На даний термін ще відмічається збільшення просвіту і зменшення товщини венозних судин. Так, в епімізії просвіт вен дорівнює $217,16 \pm 9,46$ мкм, а товщина – $23,15 \pm 2,14$ мкм, в нормі, відповідно, $209,39 \pm 7,89$ мкм, $25,91 \pm 1,19$ мкм. Таке розширення просвіту і стоншення стінки вен спостерігається на всьому протязі до венул, в яких просвіт, відповідно, складає $27,12 \pm$

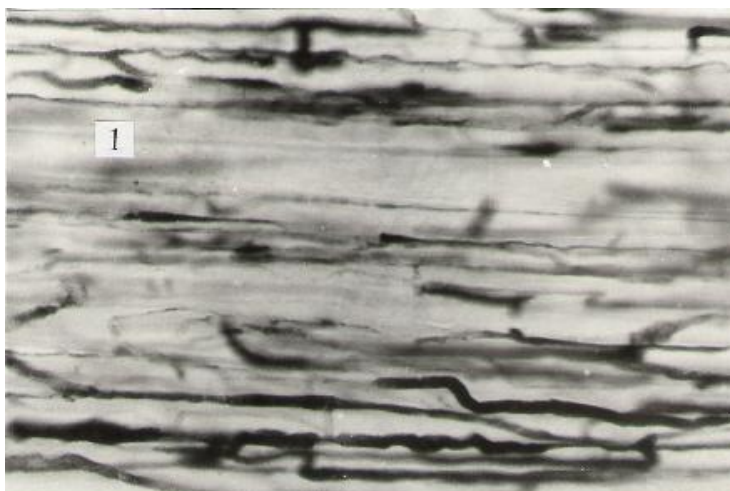


Рис. 5.5. Судинний рисунок литкового м'яза на третю добу після дії загальної глибокої гіпотермії. 1 – мікросудини ендомізію слабо ін'єковані; вени розширені, фрагментовані. Ін'єкція паризькою синьою. Зб.: об. 8, ок. 10.

0,44 мкм, товщина – $2,41 \pm 0,08$ мкм, порівнюючи з нормою ($22,01 \pm 0,33$ мкм в $4,23 \pm 0,21$ мкм) (табл. 5.2).

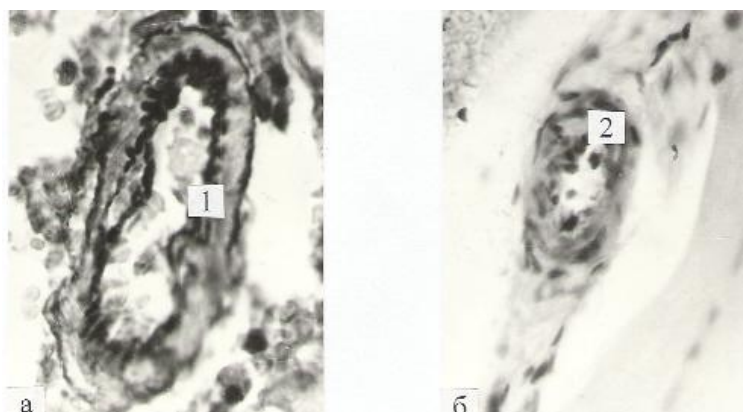


Рис. 5.6. Компоненти стінки артерії перимізію (а) та артеріол ендомізію (б) на третю добу після дії холодowego фактора. 1 – внутрішня еластична мембрана утворює нерівномірну складчастість; 2 – набряк ендотеліоцитів. Забарвлення фукселін-пікрофуксином. Зб.: а, б – об. 40, ок. 10.

Зміна цифрових даних (в мкм) просвіту та товщини стінки артеріальних і венозних судин різного калібру литкового м'яза на третю добу після дії загальної глибокої гіпотермії

Поділ судин за калібром	Контроль		На третю добу після дії загальної глибокої гіпотермії	
	просвіт	товщина	просвіт	товщина
артеріальне русло				
150-100	120,19 ± 2,63	42,71 ± 2,11	113,71 ± 5,09	47,21 ± 2,01
100-50	73,47 ± 2,01	20,13 ± 1,07	65,27 ± 3,17	22,07 ± 1,17
50-30	40,78 ± 2,25	12,15 ± 0,68	35,11 ± 2,02	13,96 ± 0,71
< 30	15,31 ± 0,31	6,21 ± 0,13	8,85 ± 0,41***	7,14 ± 0,23**
венозне русло				
< 50	22,01 ± 0,33	4,23 ± 0,21	27,12 ± 0,44***	2,41 ± 0,08***
50-100	64,95 ± 3,61	6,17 ± 0,29	71,21 ± 3,34	4,97 ± 0,25*
100-150	101,43 ± 4,12	8,77 ± 0,38	118,34 ± 4,77*	7,45 ± 0,21*
150-250	209,35 ± 7,89	25,91 ± 1,19	217,16 ± 9,46	23,15 ± 1,14

У гемокапілярах просвіт заповнений крупними вакуолями, які щільно прилягають до внутрішньої поверхні цитомембран ендотеліоцитів, еритроцитарними складками, тромбоцитарними агрегаціями. Цитоплазма деяких ендотеліальних клітин набрякла, має велику кількість мікропіноцитозних везикул. Зустрічаються гемокапіляри з повністю закритим просвітом, еритроцитарними складками, що приводить до звуження в периферійній частині цитоплазми ендотеліальних клітин. Внаслідок глибоких інвагінацій цитолемми, ядра неправильної форми. Гранули хроматину займають маргінальне положення, в результаті чого нуклеоплазма має нерівномірну щільність (рис. 5.7). На даний термін в багатьох ендотеліоцитах внутрішньоклітинні структури знаходяться в стані

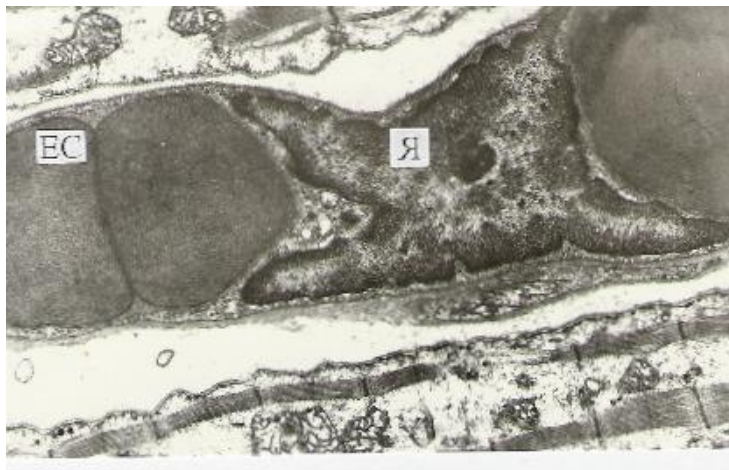


Рис. 5.7. Ультраструктурний стан гемокапілярів ендомізію на третю добу після дії гіпотермії. ЕС – еритроцитарні складжі; глибокі інвагінації нуклеолеми ядра (Я). Електронномікроскопічна фотографія. Зб. 6500.

функціонального перенапруження. Зменшується профіль мембран гранулярної ендоплазматичної сітки, проходить її трансформація в агранулярну. Мішечки і пухирці апарату Гольджі редукуються. В мітохондріях матрикс низької електронної щільності. Відмічається руйнування крист, які нагадують пухирці, обмежені зовнішніми мембранами. Базальна мембрана різної товщини і щільності. Навколо гемокапілярів периваскулярні простори збільшені внаслідок набрякових станів м'язової тканини після дії загальної глибокої гіпотермії.

У наступному терміні (**сьома доба**) постгіпотермічного періоду в перимізії визначається значно більше судин. В той же час, їх виявлення в ендомізії залишається ще незадовільним. На даний термін спостерігаються розширення артеріоло-венулярних анастомозів. Разом з тим, залишається ще багато ділянок з недостатнім заповненням судин паризькою синьою, що дає картину чергування ділянок безін'єкованих судин з ін'єкованими (рис. 5.8).

Залишаються виражені зміни в структурних елементах стінки кровоносних судин, хоча морфометричний аналіз показав, що в артеріях епімізію просвіт і товщина стінки наближаються до норми ($118,13 \pm 6,24$ мкм; $44,87 \pm 1,75$ мкм; $120,19 \pm 2,63$ мкм; $42,71 \pm 2,11$ мкм, відповідно). В той же час, у артеріолах ще



Рис. 5.8. Зміна судинного русла литкового м'яза на сьому добу після дії холодного фактора. 1 – розширення просвіту артеріоло-венулярних анастомозів; 2 – мало ін'єковані ділянки м'язової тканини. Ін'єкція паризькою синьою. Зб.: об. 8, ок. 10.

відмічається звуження просвіту ($8,55 \pm 0,22$ мкм проти $15,31 \pm 0,31$ мкм в нормі) як наслідок набряку ендотеліоцитів (рис. 5.9). На препаратах, зафарбованих гематоксиліном і еозином, фукселін-пікрофуксином, ендотеліальні кліти-

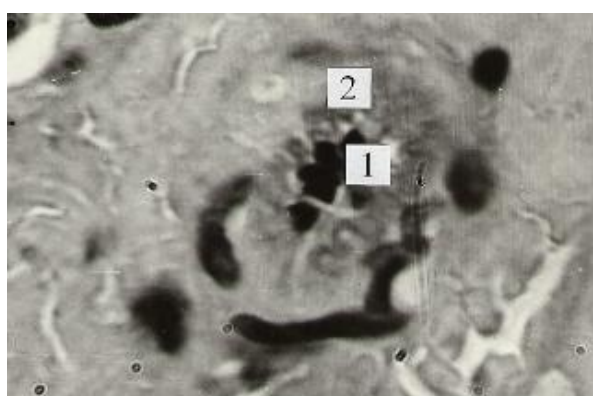


Рис. 5.9. Структурні зміни в стінці артеріоли на сьому добу після дії гіпотермії. 1 – набряклі ядра ендотеліальних клітин; 2 – нечітка внутрішня еластична мембрана. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: об. 90, ок. 10.

ни розміщуються на завитках внутрішньої еластичної мембрани. Гладком'язові клітини середньої оболонки витягненої форми, гублять свою орієнтацію, їх ядра мають світлу нуклеоплазму. Зовнішня еластична мембрана слабо контурується. Починаючи із венул, і, закінчуючи крупними судинами епімізію, відмічається ще деяке розширення просвіту і зменшення товщини стінки вен (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Мікрометричні дані (в мкм) просвіту та товщини стінки артеріальних і венозних судин різного калібру литкового м'яза на сьому добу після дії загальної глибокої гіпотермії

Поділ судин за калібром	Контроль		На сьому добу після дії загальної глибокої гіпотермії	
	просвіт	товщина	просвіт	товщина
артеріальне русло				
150-100	120,19 ± 2,63	42,71 ± 2,11	118,13 ± 6,24	44,87 ± 1,75
100-50	73,47 ± 2,01	20,13 ± 1,07	69,23 ± 2,91	21,14 ± 0,75
50-30	40,78 ± 2,25	12,15 ± 0,68	37,44 ± 2,08	13,01 ± 1,71
< 30	15,31 ± 0,31	6,21 ± 0,13	8,55 ± 0,22***	7,07 ± 0,21**
венозне русло				
< 50	22,01 ± 0,33	4,23 ± 0,21	27,43 ± 1,23**	2,35 ± 0,05***
50-100	64,95 ± 3,61	6,17 ± 0,29	66,75 ± 2,91	5,44 ± 0,28
100-150	101,43 ± 4,12	8,77 ± 0,38	122,33 ± 6,22*	7,33 ± 0,19*
150-250	209,35 ± 7,89	25,91 ± 1,19	215,43 ± 11,24	24,17 ± 1,12

Через 7 діб після дії загальної глибокої гіпотермії в м'язовій тканині литкового м'яза ультраструктурний аналіз показав, що нормалізація внутрішньоклітинних субмікроскопічних структур ендотеліоцитів гемокапілярів проходить сповільнено. В багатьох із них ще спостерігаються значні морфологічні зміни. В деяких гемокапілярах люменальна цитолема ендотеліаль-

них клітин утворює не тільки мікроклазматоз, а цілі їх відшарування у просвіт (рис. 5.10). У таких гемокапілярах спостерігається каріопікноз ядер з агрега-



Рис. 5.10. Субмікроскопічні зміни гемокапілярів на сьому добу після дії холодового фактора. Енд – набряклі явища, мікроклазматоз. Електронно-мікроскопічна фотографія. Зб. 8000.

цією хроматину, а також дезінтенграція профілів ендоплазматичної сітки та апарату Гольджі. Мітохондрії округлої форми, повністю втрачають кристи і трансформуються в пухирці зі стоншеною оболонкою. Дані ультраструктурні зміни в гемокапілярах тісно пов'язані, на наш погляд, із вираженими змінами в артеріолах, які приводять до порушення гемодинаміки в ланках гемомікроциркуляторного русла. На ультраструктурному рівні було встановлено, що просвіт ряду артеріол, в якому знаходяться фрагменти злущених ендотеліоцитів, має щілиноподібну форму. З'являються темні і світлі клітини. В середній оболонці артеріол, гладком'язові волокна витягнені, місцями спостерігається руйнування міофіламентів з утворенням набряку.

Необхідно відмітити, що в більш віддалені терміни (**чотирнадцять доба**), в загальному, ще спостерігається судинний рисунок, характерний для попереднього терміну.

На даний термін на гістологічних препаратах структурні компоненти судин поступово відновлюються, особливо, у більш крупних, які розміщуються

в епімізії та перимізії. Внутрішня еластична мембрана утворює неглибокі складки, зберігає свою цілісність. Ядра ендотеліальних клітин округлої форми, без набрякових явищ, щільно прилягають до внутрішньої еластичної мембрани. В середній оболонці гладком'язові клітини веретеноподібної форми, з овальними ядрами. Еластичні волокна, які розміщені між гладкими м'язами, слабо звивисті. Зовні еластична мембрана контурується добре (рис. 5.11 а). Морфометричний аналіз показав, що просвіт, товщина артерій епімізію складають, відповідно, $121,89 \pm 6,77$ мкм; $42,07 \pm 1,94$ мкм; перимізію – $70,75 \pm 3,11$ мкм; $21,01 \pm 0,98$, тобто, наближаються до норми – $120,19 \pm 2,63$ мкм; $42,71 \pm 2,11$; $73,47 \pm 2,01$ мкм; $20,13 \pm 1,07$ мкм, відповідно. В ендомізії між м'язовими волокнами, поряд із судинами з повністю відновленою структурною організацією стінки ще спостерігаються дрібні артерії та артеріоли із залишковими явищами. Внутрішня еластична мембрана зафарбована неоднорідно, місцями розтягнена у вигляді тонкої ниточки. Відмічається її псевдофрагментація, м'язовий шар розпушений. Гладком'язові клітини вакуолізовані (рис. 5.11 б). По-

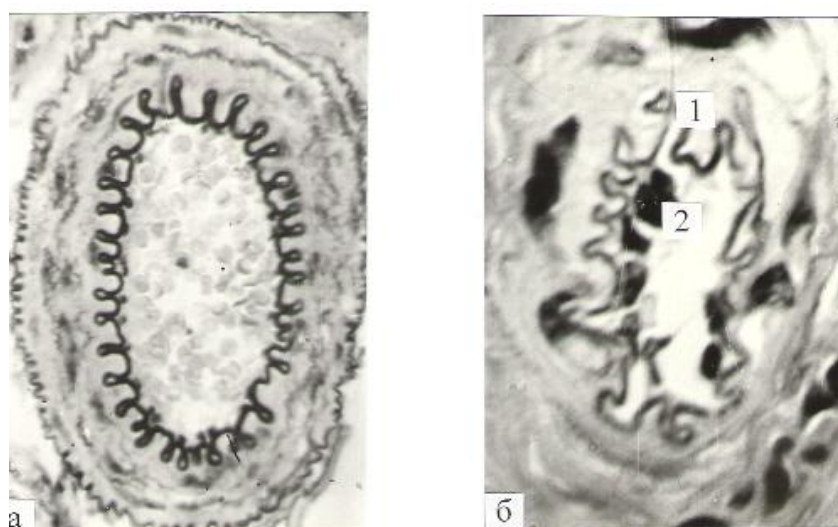


Рис. 5.11. Гістологічна структура стінки артерії (а) епімізію та артеріол (б) ендомізії на чотирнадцяту добу після дії загальної глибокої гіпотермії. а – нормальна структура стінки артерії; б – внутрішня еластична мембрана (1) нерівномірно звивиста; ядра (2) набряклі. Забарвлення фукселін-пікрофуксином. Зб.: а – об. 20, ок. 10; б – об. 90, ок. 10.

чинаючи із венул, дрібних вен у ендомізії, і, закінчуючи середніми і крупними венами у перимізії та епімізії, морфометрично встановлено, що просвіт і товщина судин наближаються до норми (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Морфометричні дані (в мкм) просвіту та товщини стінки артеріальних і венозних судин різного калібру литкового м'яза на чотирнадцяту добу після дії загальної глибокої гіпотермії

Поділ судин за калібром	Контроль		На чотирнадцяту добу після дії загальної глибокої гіпотермії	
	просвіт	товщина	просвіт	товщина
150-100	120,19 ± 2,63	42,71 ± 2,11	121,89 ± 6,77	42,07 ± 1,94
100-50	73,47 ± 2,01	20,13 ± 1,07	70,75 ± 3,11	21,01 ± 0,98
50-30	40,78 ± 2,25	12,15 ± 0,68	38,07 ± 2,13	13,08 ± 0,67
< 30	15,31 ± 0,31	6,21 ± 0,13	12,44 ± 0,48***	6,73 ± 0,33
венозне русло				
< 50	22,01 ± 0,33	4,23 ± 0,21	26,01 ± 1,37*	3,38 ± 0,07**
50-100	64,95 ± 3,61	6,17 ± 0,29	65,95 ± 3,19	5,79 ± 0,23
100-150	101,43 ± 4,12	8,77 ± 0,38	107,17 ± 6,74	7,95 ± 0,21
150-250	209,35 ± 7,89	25,91 ± 1,19	211,19 ± 11,26	24,99 ± 0,98

У ланках гемомікроциркуляторного русла, зокрема, в гемокапілярах, спостерігається нормалізація цитоплазматичних структур ендотеліальних клітин. У ряді останніх відмічаються виражені регенераторні процеси, які морфологічно проявляються активацією нуклеопротейнового синтезу, про що свідчить поява значного числа рибосом і полісом, збільшення кількості профілів каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, на мембранах яких розміщується велика кількість гранул. Ядра овальної форми, з невеликими інвагінаціями нуклеолеми та рівномірним розміщенням гранул хроматину в нуклео-

плазмі (рис. 5.12). Однак, на даний термін зустрічаються поодинокі гемокапіляри зі звуженим просвітом. Люменальна цитоплазма утворює заглиблення та випинання. Цитоплазма ендотеліоцитів середньої електронної щільності, зустрічаються поодинокі лізосоми. Базальна мембрана нерівномірної товщини, гомогенна. В перичитах ядра овальної форми, профілі гранулярної ендоплазматичної сітки і апарату Гольджі добре розвинені. У відростках зустрічаються поодинокі вакуолі.

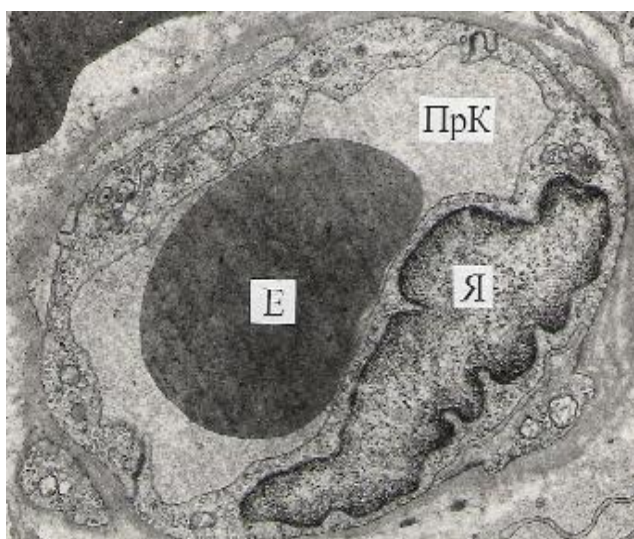


Рис. 5.12. Ультраструктура гемокапіляра ендомізію на чотирнадцяту добу після дії гіпотермії. Е – еритроцит; ПрК – просвіт капіляра; Я – ядро. Електронномікроскопічна фотографія. Зб. 6000.

На тридцять добу після дії загальної глибокої гіпотермії судини литкового м'язу виявляються добре. Утворюється густа сітка як в ендомізії, так і в перимізії. Добре відмічаються артеріо-венозні та артеріоло-венулярні анастомози (рис. 5.13).

На цей термін у структурних елементах стінки судин морфологічні зміни не виявлені. Морфометричний аналіз показав, що просвіт і товщина артерій епімізію, перимізію та ендомізію наближені до нормальних величин, про що свідчить рис. 5.14). В окремих ділянках м'язової тканини можна виявити судини, в компонентах стінки яких пройшли незворотні зміни як наслідок за-

гальної глибокої гіпотермії.

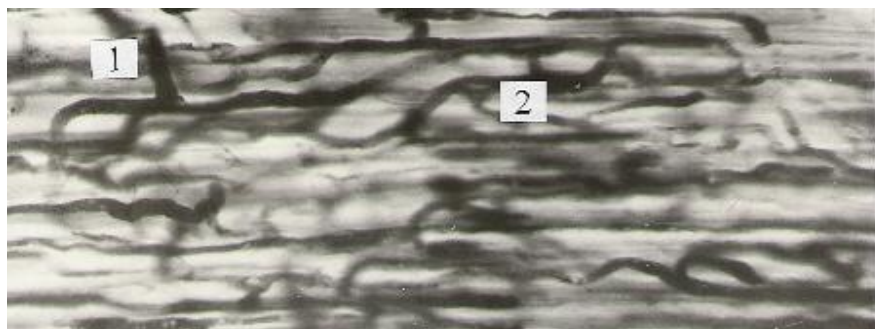


Рис. 5.13. Ангіоархітектоніка литкового м'яза на тридцять добу після дії загальної глибокої гіпотермії. Артеріо-венозні (1) та артеріоло-венулярні (2) анастомози. Ін'єкція паризькою синьою. Зб.: об. 8, ок. 10.

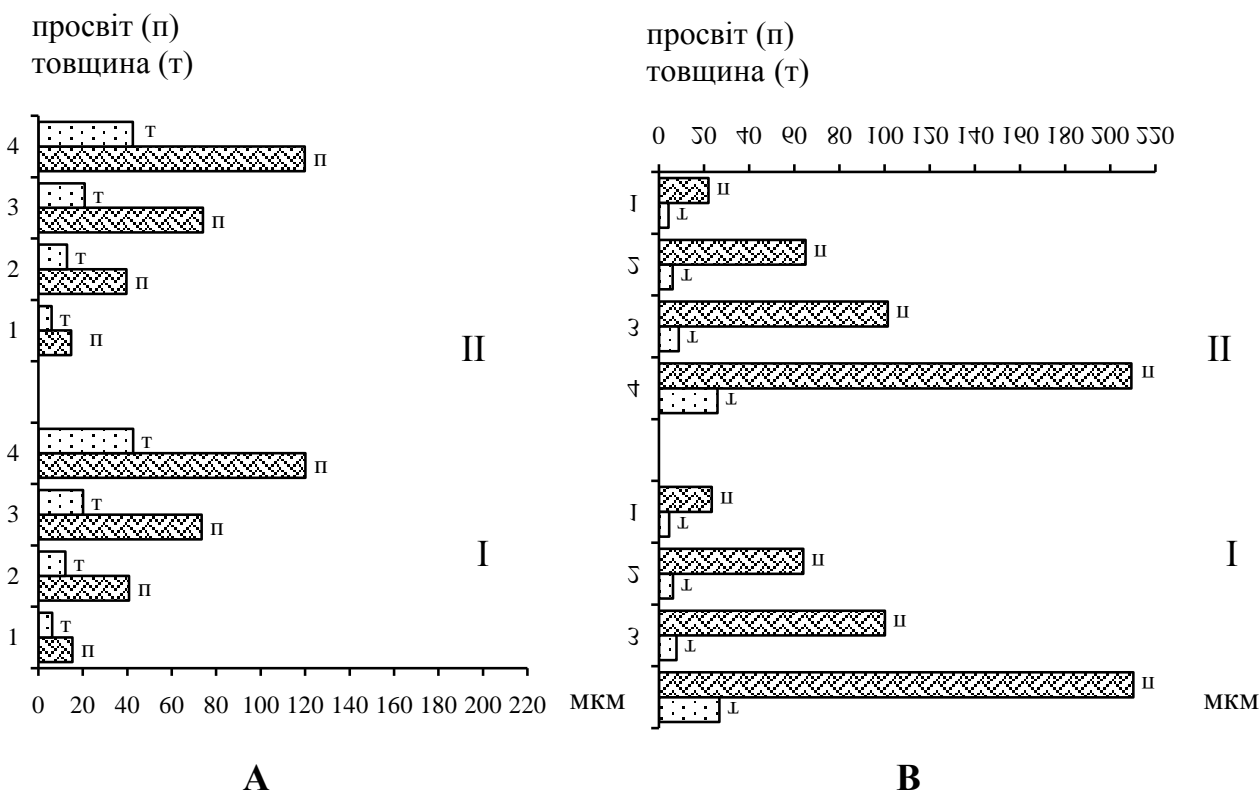


Рис. 5.14. Зміна параметрів просвіту, товщини артеріального (ІА) та венозного (ІВ) русла різного калібру на тридцять добу після дії загальної глибокої гіпотермії, порівнюючи з нормою. 1, 2 - судини ендомізію; 3 - перимізію; 4 - епімізію.

Ультраструктурний аналіз встановив, що на даний термін цитоплазматичні структури гемокапілярів добре розвинені. Цитоплазма середньої електронної щільності. Вздовж люменальної і базальної плазмолеми спостерігається значна кількість мікропіноцитозних пухирців, що свідчить про інтенсивний транскапілярний обмін. Базальна мембрана рівномірної товщини (рис. 5.15).

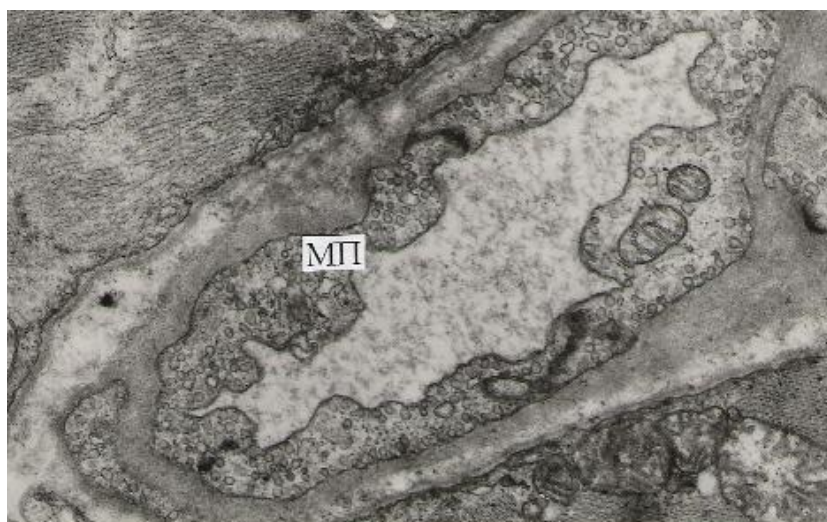


Рис. 5.15. Ультраструктура гемокапіляра на тридцять добу після дії загальної глибокої гіпотермії. МП – мікропіноцитозні пухирці. Електронномікроскопічна фотографія. Зб. 8000.

5.2. Морфофункціональний стан м'язових волокон, сукцинатдегідрогеназної активності та кількості глікогену у литковому м'язі після дії холодового фактора

На першу добу після дії загальної глибокої гіпотермії гістологічно у м'язовій тканині литкового м'яза спостерігаються дистрофічні зміни: набряк ядер м'язових волокон, нерівномірність фарбування міофібрил, слабо виражена поперечна посмугованість (рис. 5.16 а). Вивчення гістотопографії і активності сукцинатдегідрогенази в литковому м'язі на даний термін показало, що її вміст у м'язових волокнах знижується. Загальна кількість гранул формазану в саркоплазмі всіх волокон зменшена (рис. 5.16 б). Розподіл глікогену в м'язових

волокнах знижується, що приводить до нечіткого виявлення поперечної посмугованості (рис. 5.16 в).

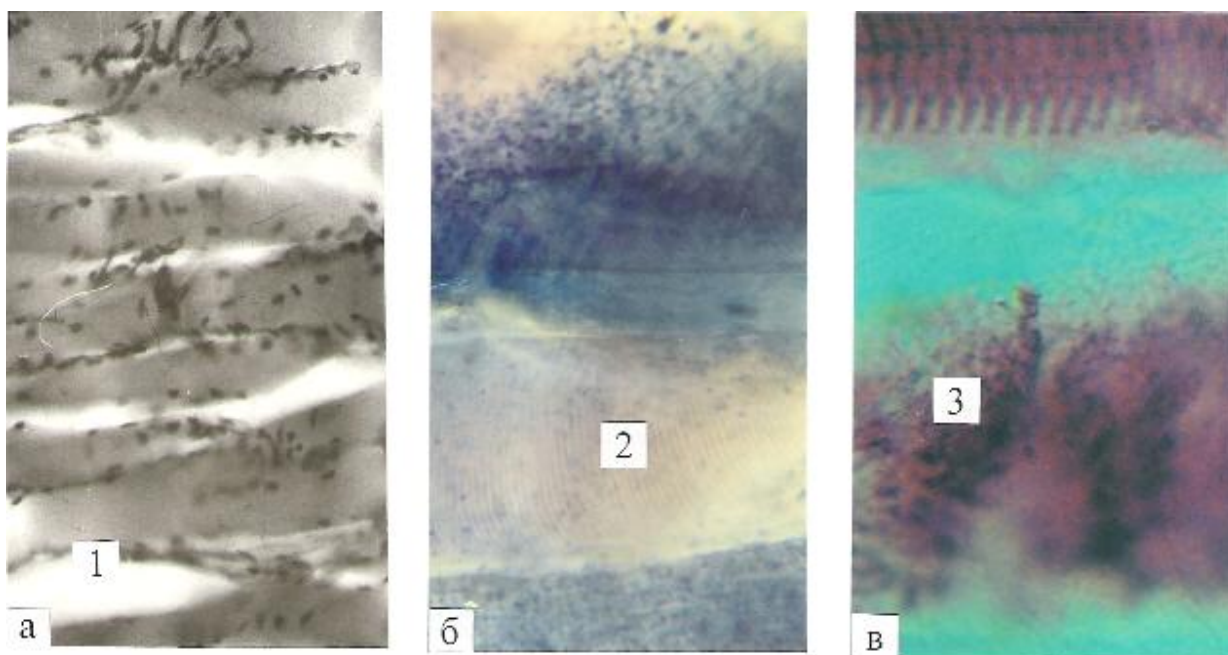


Рис. 5.16. Гістологічний (а) та гістохімічний (б, в) стан м'язової тканини литкового м'яза на першу добу після дії загальної глибокої гіпотермії. 1 – в ендомізії набрякові явища; 2 – кількість гранул формагану зменшена; 3 – топографія глікогену порушена. Зб.: а – об. 40, ок. 10, забарвлення гематоксиліном і еозином; б, в – об. 40, ок. 10.

На цей термін при електронномікроскопічному дослідженні мітохондрій м'язових волокон з просвітленим матриксом, декомплексацією крист. Зустрічаються мітохондрії з повністю зруйнованими кристами і збереженою зовнішньою цитомембраною. Відносний об'єм мітохондрій у процентному відношенні дещо збільшується і складає $7,39 \pm 0,35$ проти $6,35 \pm 0,25$ у нормі. Зменшується площа зовнішньої поверхні мітохондрій ($0,25 \pm 0,01$ $\text{мкм}^2/\text{мкм}^3$ проти $0,51 \pm 0,02$ $\text{мкм}^2/\text{мкм}^3$ у нормі). Відповідно змінюються поверхнево-об'ємні співвідношення мітохондрій, що дорівнюють $1,12 \pm 0,04$ проти контролю – $1,82 \pm 0,09$. Кількість мітохондрій на 10 мкм^2 зрізу складає $4,11 \pm 0,17$ проти $5,56 \pm 0,25$ в

контролі, тобто, кількість профілів мітохондрій зменшується. Елементи саркоплазматичної сітки розширені, їх цитомембрани нечіткі (рис. 5.17; 5.18). В про-

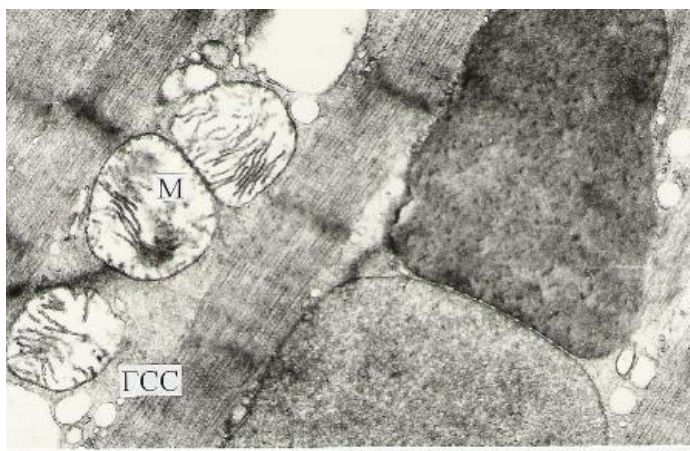


Рис. 5.17. Ультраструктурні зміни внутрішньоклітинних структур міофібрил на першу добу після холодового фактора. М – руйнування крист; ГСС – розширена. Електронномікроскопічна фотографія. Зб. 12000.

сторі перимізію спостерігаються набрякові явища. Зустрічаються м'язові волокна з порушеннями їх цілісності. В саркомерах Z-лінії погано контуруються. Взаєморозміщення товстих та тонких міофіламентів дещо порушені. В саркоплазмі на даний термін різко зменшується кількість гранул глікогену на 10 мкм^2 зрізу з $265,41 \pm 11,27$ до $151,13 \pm 10,12$ (рис. 5.18).

Через три доби після дії холодового фактора морфологічні зміни наростають. Збільшується набряк, який приводить до утворення щілин між перимізієм і ендомізієм. Виникає нерівномірність забарвлення м'язових волокон. Майже повністю зникає поперечна посмугованість. Ядра збільшені за розмірами і розміщуються під сарколемою. Порушується поздовжність м'язових волокон, а також розпушення міофібрил (рис. 5.19 а). Сукцинатдегідрогеназна активність м'язових волокон продовжує знижуватись, в них спостерігаються зерна червоного формазану та зменшення кількості синього. Відмічається порушення топографії зерен формазану: в одній частині м'язових волокон вони розкидані по всій саркоплазмі, в другій – розміщені впорядковано, утворюючи

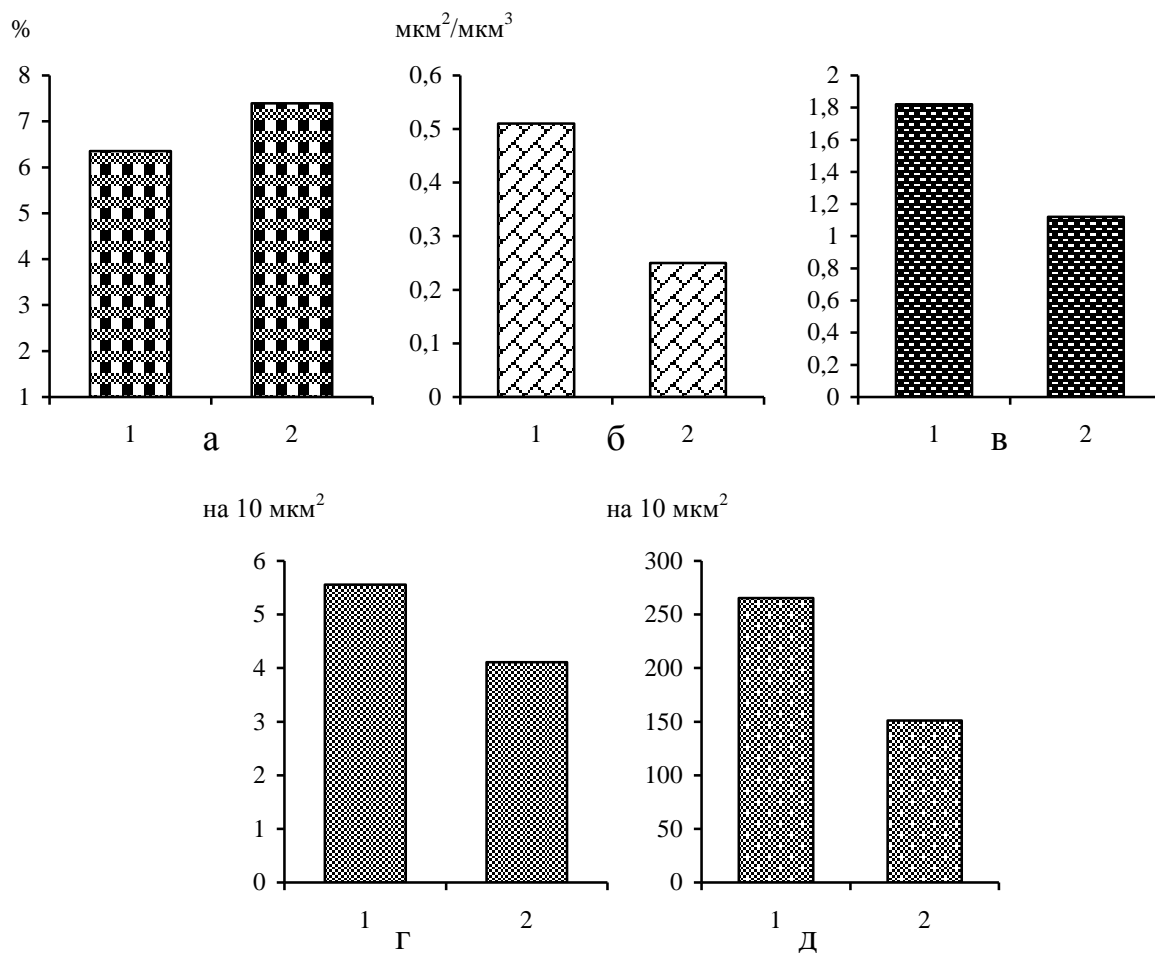


Рис. 5.18. Морфометрична характеристика мітохондрій (а, б, в, г) та кількості глікогену (д) в м'язових клітинах після першої доби перенесеної загальної глибокої гіпотермії, порівнюючи з контролем. а – відносний об'єм мітохондрій на одиницю об'єму цитоплазми(в %); б – площа зовнішньої поверхні мітохондрій (в $\mu\text{m}^2/\mu\text{m}^3$); в – поверхнево-об'ємні співвідношення мітохондрій; г – кількість мітохондрій на $10 \mu\text{m}^2$ зрізу; д – кількість гранул глікогену на $10 \mu\text{m}^2$ зрізу.

Примітка: відповідно в наступних рисунках, які відносяться до морфометричної характеристики мітохондрій і глікогену, позначення а, б, в, г, д ідентичні описаним на рис. 5.18.

поперечну посмугованість. В м'язових волокнах зменшується кількість дрібних та середніх за розмірами гранул ферменту. Зерна формазану збільшені за розмірами і локалізуються на віддалі одне від одного, тобто виникають зміни, які

характерні для м'язових волокон на висоті дії загальної глибокої гіпотермії (рис. 5.19 б).

На даний термін проходить прогресивне зменшення кількості гранул глікогену. Зустрічаються волокна, в яких він повністю відсутній (рис. 5.19 в).

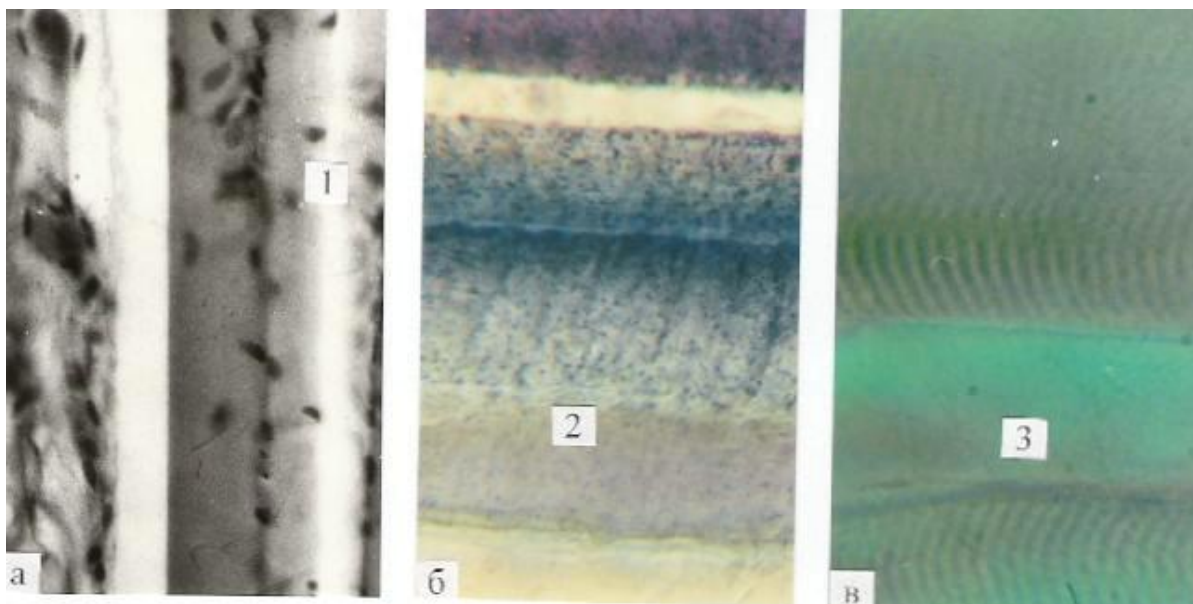


Рис. 5.19. Гістологічні (а) та гістохімічні (б, в) зміни м'язової тканини на третю добу після дії холодного фактора. 1 – збільшення набряку; 2 – зменшення та порушення сукцинатдегідрогеназної активності; 3 – різке зниження кількості гранул глікогену. Зб.: а – об. 40, ок. 10, забарвлення гематоксиліном і еозином; б, в – об. 40, ок. 10.

При ультрамікроскопічному дослідженні відмічається деяке перескорочення м'язових волокон, порушення співвідношення тонких та товстих ниточок міофібрил. Мітохондрії знаходяться в різному морфологічному стані. Ряд із них мають просвітлений матрикс, кристи деформовані, вкорочені, місцями повністю зруйновані. В деяких мітохондріях зберігаються кристи з матриксом середньої електронної щільності. Відносний об'єм мітохондрій в процентному відношенні на одиницю об'єму цитоплазми клітини збільшений і складає $7,63 \pm 0,41$, порівнюючи з нормою ($6,35 \pm 0,25$). Спостерігається зменшення площі зовнішньої поверхні мітохондрій ($0,21 \pm 0,01$ мкм²/мкм³ проти $0,51 \pm 0,02$

мкм²/мкм³ в нормі). Поверхнево-об'ємне співвідношення залишається дещо зниженим, порівнюючи з нормою. Кількість профілів мітохондрій на даний термін на 10 мкм² зрізу $3,92 \pm 0,14$ проти $5,56 \pm 0,17$ в контролі. Саркоплазматична сітка представлена розширеними трубочками та цистернами (рис. 5.20). Між м'язовими волокнами зустрічаються крупні вакуолі, які розсувають

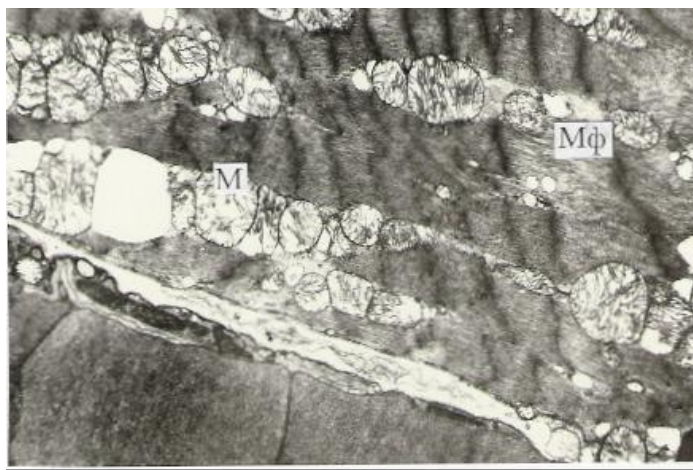


Рис. 5.20. Субмікроскопічні зміни мітохондріального апарату (М) та саркоплазматичної сітки, міофібрил (Мф) на третю добу після дії загальної глибокої гіпотермії. Електронномікроскопічна фотографія. Зб. 6000.

міофібрили на великі відстані, деформуючи їх. Кількість гранул глікогену в саркоплазмі на даний термін на 10 мкм² зрізу складає $128,15 \pm 6,07$ проти контролю – $265,41 \pm 11,27$ (рис. 5.21).

На сьому добу після дії гіпотермії в м'язовій тканині відмічаються множинні вакуолі, які порушують поздовжній напрямок м'язових волокон. Поперечна посмугованість у них не диференціюється (рис. 5.22 а).

Активність сукцинатдегідрогенази залишається зниженою. У великій кількості м'язових волокон дрібні зерна як моно-, так і диформазаду, повністю відсутні. Спостерігаються великі зерна диформазаду, які мають округлу або овальну, іноді неправильну, форми (рис. 5.22 б).

Гранулярний глікоген у м'язових волокнах не визначається. Поперечна посмугованість відсутня. Відмічається гомогенний глікоген, який рівномірно

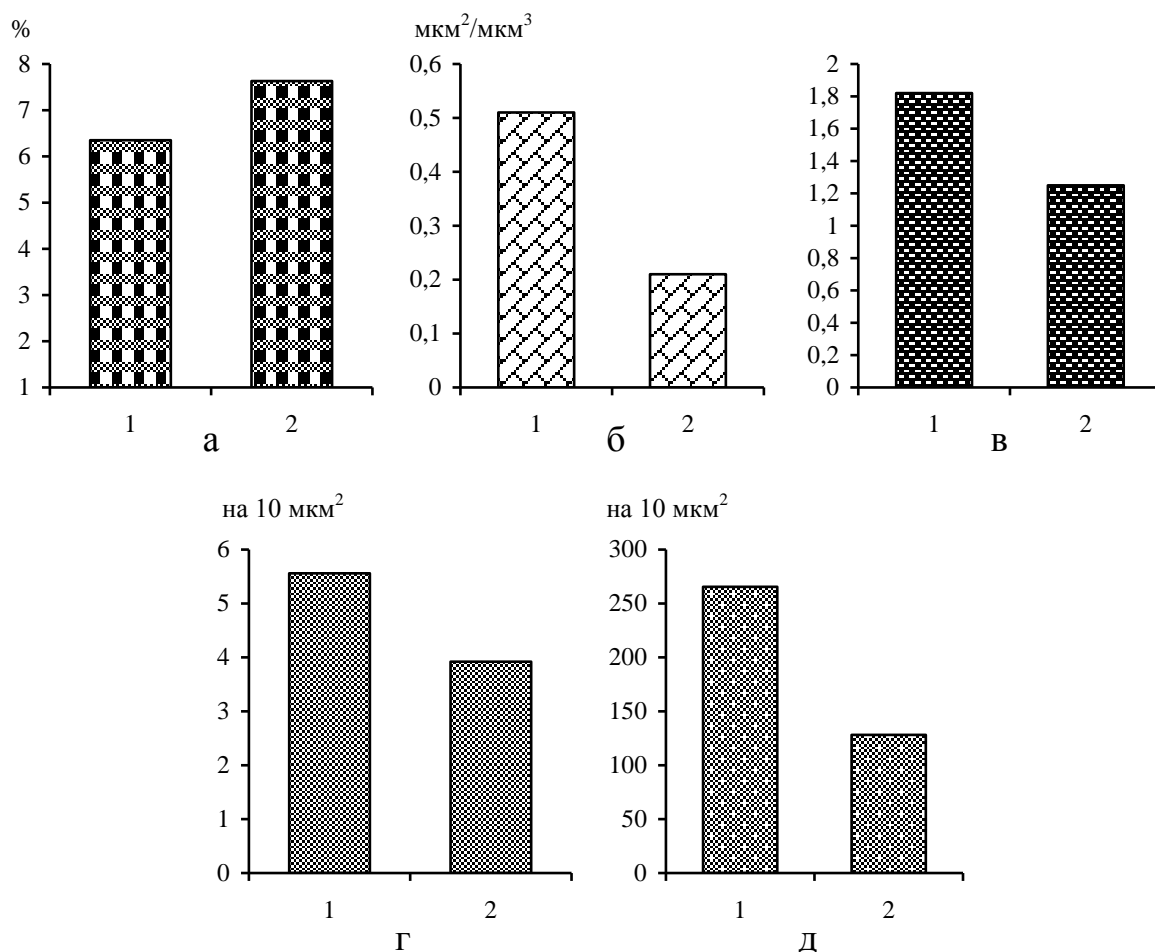


Рис. 5.21. Морфометрична характеристика мітохондрій (а, б, в, г) та кількості глікогену (д) в м'язових волокнах на третю добу після холодового фактора.

заповнює всю саркоплазму. Однобічне розміщення глікогену під саркоплазмою зустрічається рідко. В багатьох м'язових волокнах спостерігаються вакуолі. Концентрація глікогену на даний термін зменшена (рис. 5.22 в).

На ультраструктурному рівні в окремих ділянках м'язових волокон відмічається накопичення різних за формою, величиною та морфологічним станом мітохондрій, які можуть розміщуватись декількома рядами. Між останніми спостерігаються крупні вакуолі. В окремих ділянках між м'язовими волокнами відмічаються гігантські мітохондрії з просвітленим матриксом та зруйнованими кристами (рис. 5.23). На даний термін відносний об'єм мітохондрій в процент-

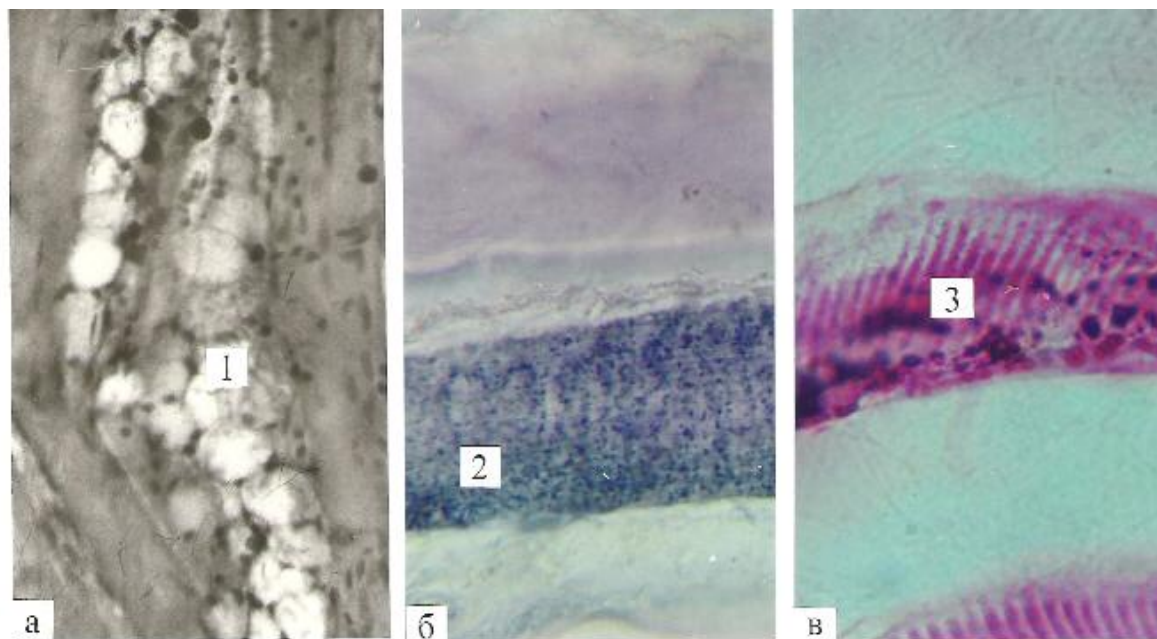


Рис. 5.22. Гістологічні (а) та гістохімічні (б, в) зміни в міофібрилах на сьому добу після дії гіпотермії. 1 – вакуолізація ендомізію; 2 - великі зерна диформазану; 3 – порушення топографії глікогену. Зб.: а – об. 40, ок. 10, забарвлення гематоксиліном і еозином; б, в – об. 40, ок. 10.

ному відношенні залишається збільшеним ($7,58 \pm 0,39$ проти контролю – $6,35 \pm 0,25$). Площа зовнішньої поверхні мітохондрій залишається зменшеною і складає $0,34 \pm 0,02$ $\text{мкм}^2/\text{мкм}^3$ проти $0,51 \pm 0,02$ $\text{мкм}^2/\text{мкм}^3$ в нормі. Залишається зменшеним поверхнево-об'ємне співвідношення мітохондрій ($1,31 \pm 0,07$ проти $1,82 \pm 0,09$ в контролі). Кількість профілів мітохондрій на 10 мкм^2 зрізу складає $3,71 \pm 0,16$. Профілі саркоплазматичної сітки збільшені за розмірами, Z-лінії місцями розмиті. Кількість гранул глікогену в саркоплазмі на 10 мкм^2 зрізу зменшена і складає $105,13 \pm 6,04$ проти $265,41 \pm 11,27$ в нормі (рис. 5.24).

У більш віддалені терміни (14 діб) після дії загальної глибокої гіпотермії на гістологічних препаратах, зафарбованих гематоксиліном і еозином, спостерігається зменшення набряку між м'язовими пучками і самими міофібрилами. Останні як на поздовжніх, так і на поперечних зрізах розміщуються між собою

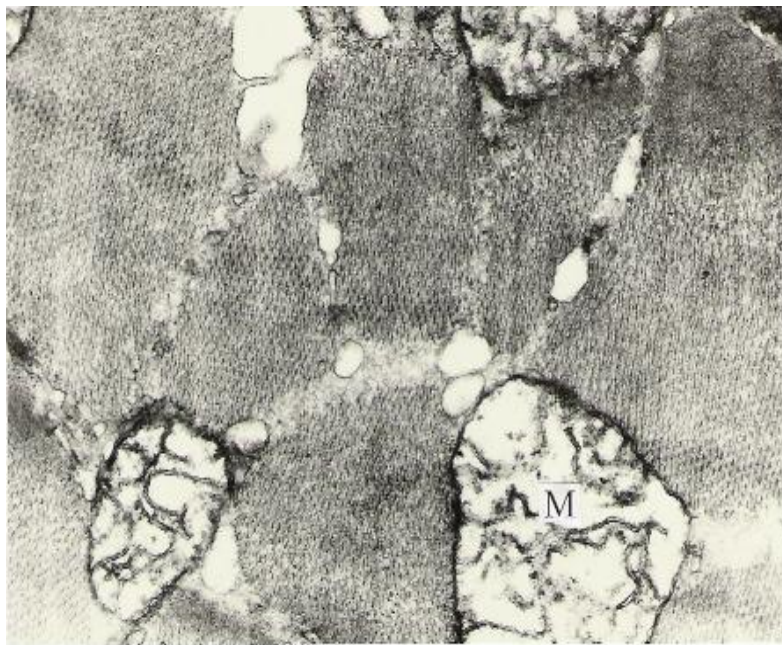


Рис. 5.23. Ультраструктурні зміни мітохондріального апарату міофібрил на сьому добу після дії загальної глибокої гіпотермії. М - набряклі, гігантських розмірів, із зруйнованими кристами. Електронномікроскопічна фотографія. Зб. 7000.

більш компактно. Під сарколемою міофібрил спостерігається декілька ядер (рис. 5.25 а).

На цей термін ферментативна активність м'язової тканини дещо зростає. Відмічаються волокна з високою активністю фермента. У м'язових клітинах є значна кількість червоного формагану (рис. 5.25 б).

Спостерігається стабілізація і зменшення зміни структури, концентрації і топографії глікогену у м'язовій тканині. Збільшується кількість клітин з добре вираженою поперечною посмугованістю. На фоні дифузного глікогену в міофібрилах з'являється гранулярний, який розкиданий по всій саркоплазмі (рис. 5.25 в).

Електронномікроскопічний аналіз показав, що значна кількість м'язових волокон має чітко розміщені міофібрили, анізо-, ізотропні диски та Z-лінії. Мітохондрії знаходяться в різному функціональному стані, тобто є мітохондрії

невеликих розмірів з матриксом середньої електронної щільності, з правильно розміщеними кристами, а також із світлим матриксом і деформованими криста-

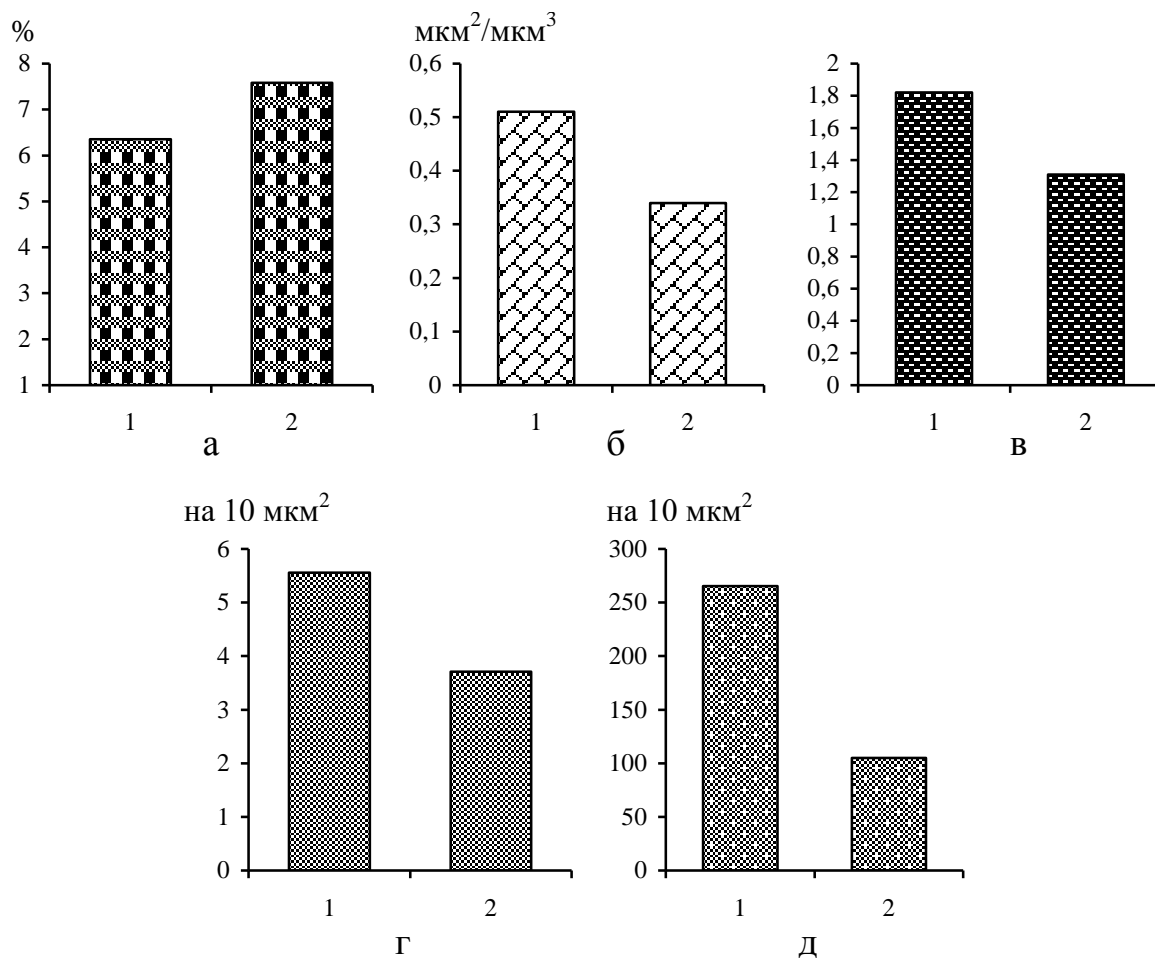


Рис. 5.24. Мікрометрична характеристика мітохондрій (а, б, в, г) та кількості глікогену (д) в міофібрилах на сьому добу після дії холодового фактора.

ми. Трубочки і цистерни саркоплазматичної сітки дещо розширені (рис. 5.26). Відносний об'єм мітохондрій у процентному відношенні поступово наближається до норми і складає $7,25 \pm 0,27$ проти $6,35 \pm 0,25$ в нормі. Площа зовнішньої поверхні мітохондрій збільшується ($0,43 \pm 0,02 \text{ мкм}^2/\text{мкм}^3$). Поверхнево-об'ємні співвідношення мітохондрій складають $1,52 \pm 0,08$. Кількість профілів мітохондрій на 10 мкм^2 зрізу збільшується і складає $4,07 \pm 0,13$, порівняно з іншими термінами. Кількість гранул глікогену в саркоплазмі на 10 мкм^2 зрізу, порівнюючи із попередніми термінами, збільшується і складає

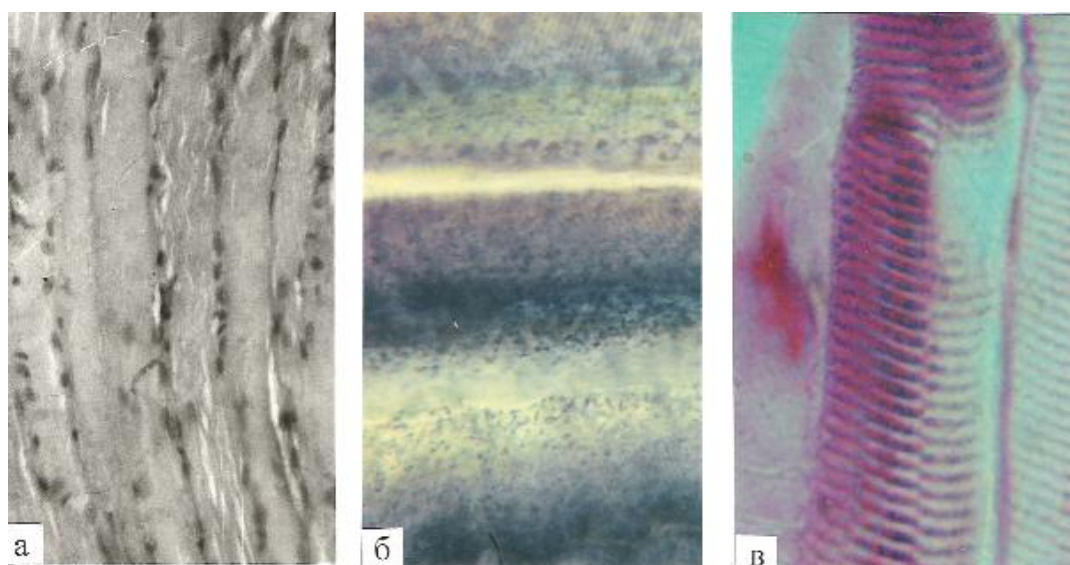


Рис. 5.25. Гістологічний (а) та гістохімічний (б, в) стан в м'язових волокнах на чотирнадцяту добу після дії загальної глибокої гіпотермії. Зб.: а – об. 20, ок. 10, забарвлення гематоксиліном і еозином; б, в – об. 40, ок. 10.

195,21 ± 10,13 (рис. 5.27).

На тридцять добу після дії загальної глибокої гіпотермії як гістологічно, так і гістохімічно, відмічається нормалізація м'язової тканини. В м'язових во-



Рис. 5.26. Субмікроскопічні зміни міофіламентів на 14-ту добу після дії холодого фактора. Електронномікроскопічна фотографія. Зб. 7000.

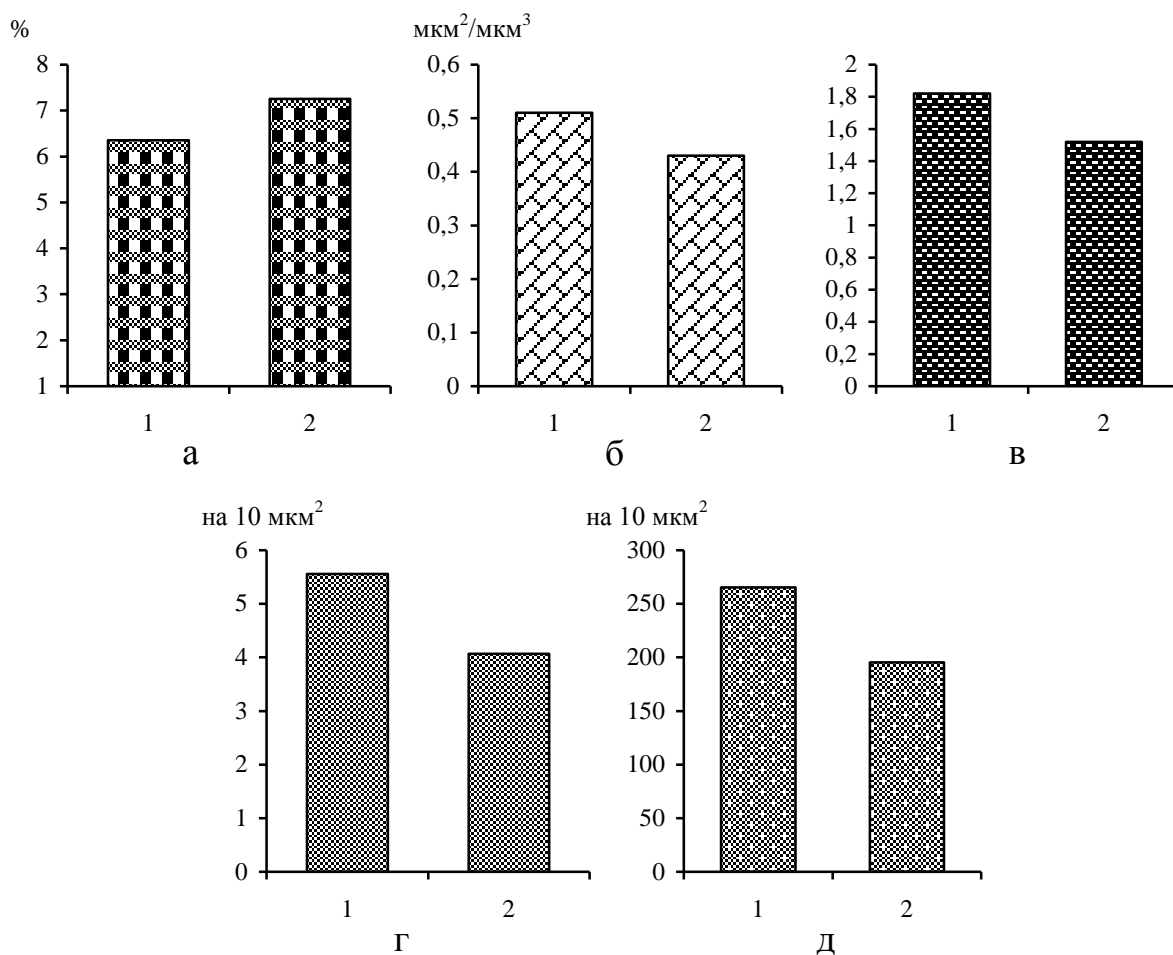


Рис. 5.27. Мікрометрична характеристика мітохондрій (а, б, в, г) та кількості глікогену (д) на 14-ту добу після дії загальної глибокої гіпотермії.

локнах спостерігається чітка поперечна посмугованість. Добре диференціюються ізо-, анізотропні диски, Z-лінії. В ендомізії, перимізії набрякові явища відсутні (рис. 5.28 а).

Окисно-відновні процеси в м'язовій тканині стабілізуються. Якісний вміст формагану мало відрізняється від норми (5.28 б).

На цей термін у м'язових клітинах чітко виражені поперечна посмугованість, гранулярність та дифузність полісахариду. Однак, в окремих ділянках зустрічаються поодинокі м'язові волокна, в яких поперечна посмугованість відсутня, гранулярний глікоген не виявляється (рис. 5.28 в).

Електронномікроскопічно на даний термін міофібрили набувають нормальну будову. Спостерігаються гіперпластичні і гіпертрофічні процеси в міто-

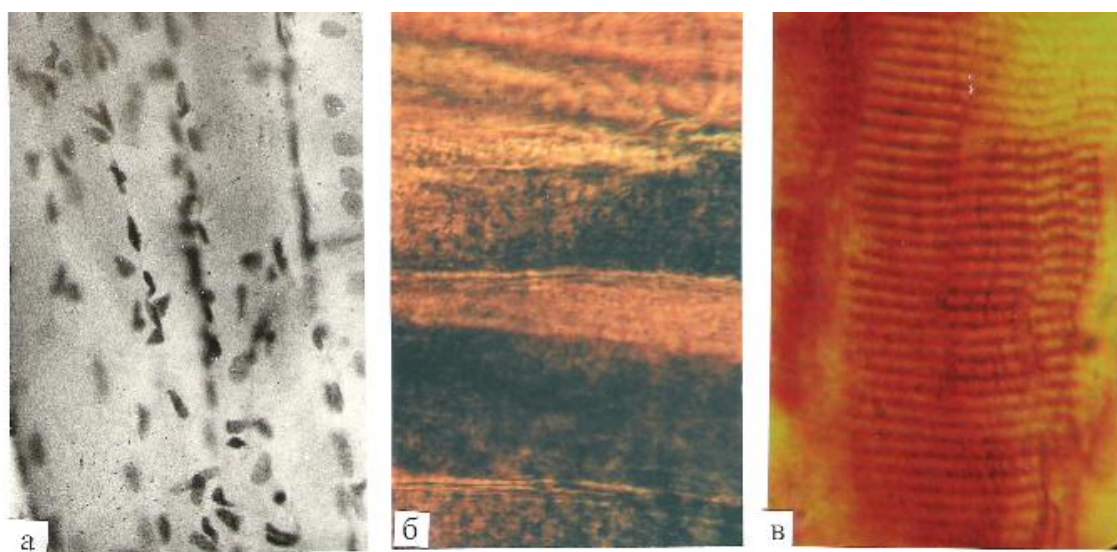


Рис. 5.28. Гістологічний (а) та гістохімічний (б, в) стан м'язових волокон литкового м'яза на тридцять добу після дії холодного фактора. Зб.: об. 40, ок. 10, забарвлення гематоксиліном і еозином; б, в – об. 40 ок. 10.

хондріальному апараті, що морфологічно проявляється збільшенням мітохондрій з матриксом середньої електронної щільності, добре розвиненими кристами. Профілі саркоплазматичної сітки добре розвинені (рис. 5.29). Ядра з невели-



Рис. 5.29. Ультраструктура міофіламентів, мітохондріального апарату, глікогену на тридцять добу після дії гіпотермії. Зб. 10000.

кими інвагінаціями нуклеолеми і рівномірно розміщеним хроматином в нуклеоплазмі. Відносний об'єм мітохондрій складає $6,41 \pm 0,32$, що ідентично нормі. Площа наближається до контрольних величин. Поверхнево-об'ємне співвідношення дорівнює $1,63 \pm 0,08$. Кількість профілів мітохондрій на 10 мкм^2 зрізу складає $5,21 \pm 0,22$ проти $5,56 \pm 0,25$, тобто, також наближений до норми. Кількість гранул глікогену на 10 мкм^2 зрізу, порівнюючи з попередніми термінами, зростає і складає $255,71 \pm 12,17$ (рис. 5.30).

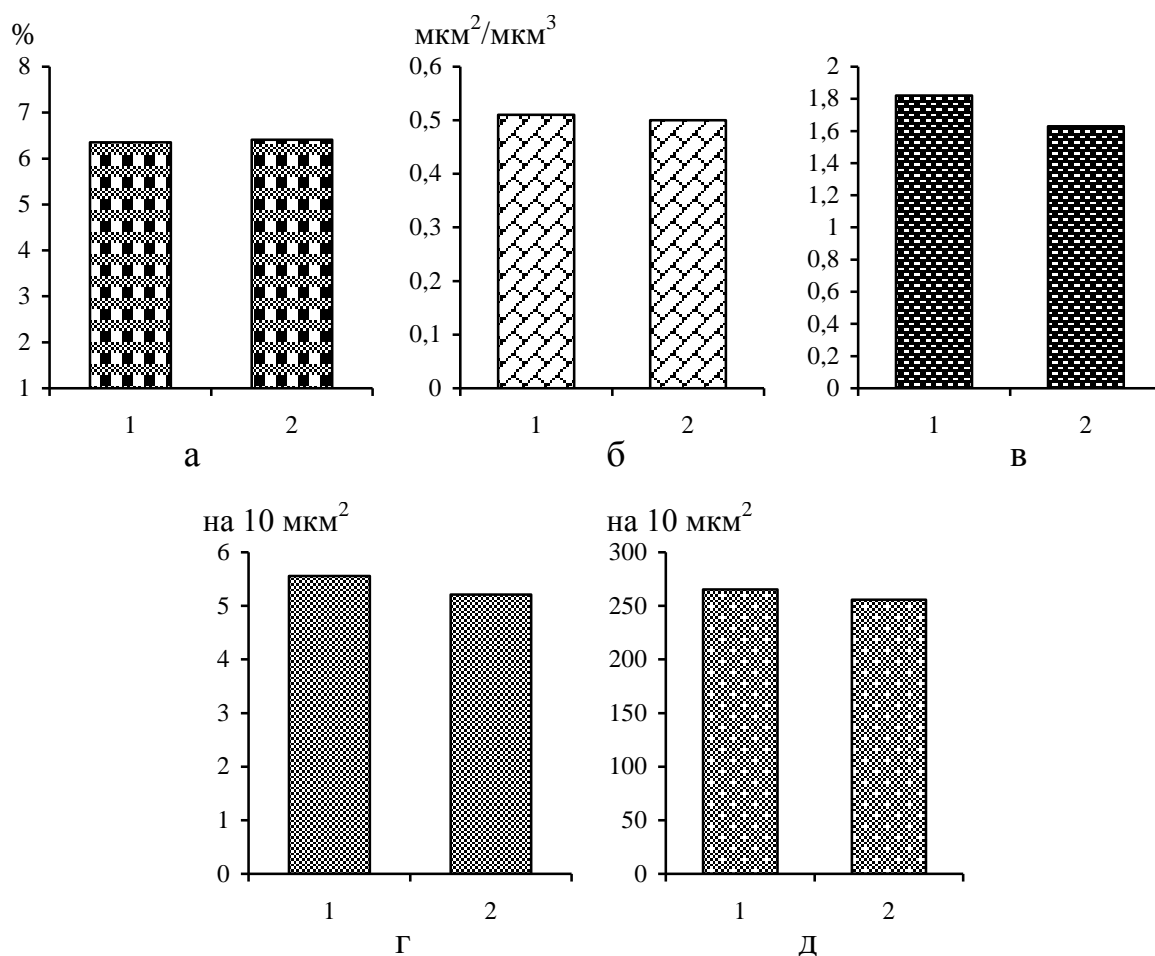


Рис. 5.30. Морфометрична характеристика мітохондрій (а, б, в, г) та кількості глікогену (д) в м'язових волокнах на тридцять добу після дії загальної глибокої гіпотермії.

Узагальнюючи результати розділу, можна зробити висновки, що після дії загальної глибокої гіпотермії в ранні терміни (1, 3, 7 діб) спостерігається набряк структурних елементів стінки артерій, особливо, ендотеліоцитів, який приво-

дить до звуження просвіту і порушення мікроциркуляції в гемомікроциркуляторному руслі та стазу в венозній системі. Все це, безумовно, приводило до гіпоксичних явищ у міофібрилах, що також супроводжувалось набряком, порушенням поперечної посмугованості, дистрофічним та деструктивним процесами. Особливо виражені зміни наставали в мітохондріальному апараті, що морфологічно проявлялися зниженням щільності матриксу, руйнуванням крист з порушенням цілісності внутрішньої цитомембрани. Паралельно виникало зниження сукцинатдегідрогеназної активності та кількості глікогену. В наступні терміни (14, 30 діб) постгіпотермічного періоду набрякові процеси зникали, відбувалася нормалізація структурних елементів стінки кровоносних судин, відновлювалася гемодинаміка. У внутрішньоклітинних структурах спостерігались гіперпластичні та гіпертрофічні процеси. На тридцяті добу морфологічна картина як на гістологічному, так і на ультраструктурному рівнях наближалась до норми, що знайшло своє підтвердження в морфометричному аналізі. На основі вище викладеного можна виділити два процеси: реактивно-деструктивні – в ранні терміни та компенсаторно-приспосувальні – в пізні.

Матеріали даного розділу висвітлені у статтях [54, 56].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Скелетні м'язи, особливо, їх будова, були і залишаються об'єктом пильної уваги та предметом вивчення для представників практичної і теоретичної медицини. Як відомо, маса скелетних м'язів у чоловіків складає 30% загальної маси тіла, у жінок - 20% [70, 176], де депонується 40% всієї крові. На постачання такої кількості необхідно до 20% серцевого викиду [188]. М'яз є найбільшим джерелом тепла в організмі [123, 214, 218]. При посиленні скоротливого і нескоротливого термогенезу, скелетні м'язи можуть збільшувати свій метаболізм в десятки разів, відіграючи чільну роль в підтриманні теплового гомеостазу [187]. Тому, вивчення механізмів впливу гіпотермії на м'язову систему є досить актуальним.

З фізіологічної точки зору, при гострій гіпотермії значно змінюються електрофізіологічні властивості м'яза. Це виражається в зниженні терморегуляційної м'язової активності [7], сповільненні акумуляції Ca^{2+} саркоплазматичним ретикулом [106], що відображається на механічних параметрах їх скорочення.

При вивченні біохімічних властивостей м'язів встановили, що при впливі гіпотермії в м'язових волокнах проходить порушення хімічних і ферментативних процесів, які впливають на їх скоротливі функції [60, 106].

На жаль, до сьогодення ще немає цілісного морфологічного дослідження, в якому б на гістологічному рівні були показані зміни в основних структурах скелетних м'язів при порушенні теплового гомеостазу. Також відсутні дані про можливість відновлення пошкоджених структур скелетних м'язів та мікроциркуляції в постгіпотермічний період.

Тому, ми поставили собі за мету встановити морфофункціональний стан

ланок мікроциркуляторного русла і поперечнопосмугованих м'язових волокон після дії загальної глибокої гіпотермії.

Експериментальні дослідження по моделюванню стану гіпотермії проводились протягом тривалого часу [138, 222). Однак, у цих працях не було знайдено єдиного, найбільш оптимального методу охолодження тварин із збереженням життєво важливих функціональних показників. Ми використали холодову камеру з вільним доступом кисню і без обмежень тварин у рухах, тобто, застосували модель, найбільше наближену до природних умов.

Було використано 220 статевозрілих щурів. Тварин поділили на чотири групи. Перша - контрольна, тварин другої групи піддавали охолодженню, використовуючи різну температуру, підбираючи оптимальну для проведення експерименту. Щурів третьої і четвертої груп піддавали дії загальної глибокої гіпотермії, доводячи ректальну температуру до $+15^{\circ}\text{C}$. Тривалість охолодження становила приблизно 3-4 години. Як відомо, при чотирьохгодинній гіпотермії відбувається мобілізація захисних сил організму, направлених на підвищення резистентності до холоду [6, 85]. Після охолодження досліджували зміни в поперечнопосмугованих м'язових волокнах і ланках мікроциркуляторного русла відповідно відразу після впливу охолодження та на 1-шу, 3-тю, 7-му, 14-ту, 30-ту доби постгіпотермічного періоду.

Значний інтерес представляють результати, отримані відразу після дії загальної глибокої гіпотермії. Так, було встановлено, що на висоті дії холодового фактора в судинному руслі виявлені зміни у вигляді констрикції ланок артеріального русла, зменшення просвіту капілярів і відповідним розширенням вен. Це проявляється в нерівномірному наповненні судинного русла паризькою синьою при тонкій наливці. В деяких ділянках, особливо в ендомізії, між м'язовими волокнами, де розміщуються дрібні артерії фарба майже не виявляється. В едомізії на поперечних зрізах просвіт артерій звужений до $40,78 \pm 2,25$ мкм, товщина середнього шару складає $12,15 \pm 0,68$ мкм. В перимізії просвіт артерій зменшується до $73,47 \pm 2,01$ мкм, товщина медії збільшується до $20,13 \pm 1,07$ мкм. Ці результати можна співставити з даними, отриманими іншими

дослідниками, які пояснюють артеріальну констрикцію як рефлекторну, що має пристосувальний характер і перешкоджає переохолодженню. Такої ж думки притримуються й інші вчені, які описують перебудову органної гемодинаміки при прогресуючому холодоровому впливі як адаптаційну, направлену на підтримання обміну речовин у м'язі [181]. Разом з тим, існують факти [87, 181, 206, 231, 234, 252], які пов'язують звуження просвіту судин з підвищенням перфузійного тиску (в даному дослідженні на $19,7 \pm 7,8\%$), збільшенням в'язкості крові і опору артеріальних судин скелетних м'язів. В'язкість крові, на думку дослідників, збільшується при гіпотермії внаслідок агрегації еритроцитів з виникненням конгломератів "сладжів" [184]. Однак, "стазу" з наступною закупоркою судинного русла не відмічалось. Це є хорошим прогнозом і свідчить, що незворотні зміни відсутні і в подальшому можливе відновлення кровотоку, оскільки постійно відбувалося зворотне явище – дезагрегація. Подібні зміни досліджувались при стресових ситуаціях [94, 169, 170, 253, 258] і проявлялись порушенням глікокаліксу ендотеліоцитів та тромбоцитів, що сприяє значному зниженню антиагрегаційних властивостей стінок судин та вивільненням біологічно активних речовин, а як наслідок - тромбоутворення. При цьому інгібуються ферментні системи, які підтримують гомеостаз, зокрема, біогенні аміни. Відбувається зниження пластичних процесів і посилення внутрішньоклітинного катаболізму, що приводить до руйнування ендотеліоцитів з їх десквамацією і оголенням тромбоцитарної поверхні [97, 99). Прискорювати адгезію, очевидно, може і виділений в кров ендотелін-1, який є вазоконстриктором [48, 211, 212, 266).

Зменшення просвіту судин, як свідчать наші дослідження, приводить до набрякових змін ендотеліоцитів, які переміщуються на верхівки складок мембран, наближуються один до одного, утворюючи скупчення.

В той же час, починаючи з венул, дрібних вен відмічається добре заповнення їх фарбою. Йде поступове збільшення просвіту, стоншення середньої оболонки. Просвіт заповнений сладжами. Цитоплазма ендотеліальних клітин звужена, гладком'язові клітини видовжені. Ці дані можна пояснити досліджен-

нями вчених [87, 181, 206], які вважають феномен розширення венозного русла як здатність до депонування крові в скелетних м'язах, внаслідок чого зменшується венозний відтік крові, що приводить до зниження артеріального тиску, сповільнення серцевих скорочень і, як наслідок, порушення помпи серця. Це підтверджується працями, у яких висвітлюється вплив гіпотермії на задні кінцівки собак, де відмічається дилатація смужок і сегментів стегнових і глибоких вен, а при зниженні температури тіла щурів на 7°C, збільшується кровонаповнення венозних судин скелетних м'язів [181].

Ультраструктурно на висоті дії загальної глибоко гіпотермії ми виявили набрякові зміни ендотеліоцитів, які містили велику кількість мікропіноцитозних пухирців і вакуолей з випинанням люменально цитоплазми і звуженням просвіту. Такі зміни приводять до порушення транскапілярного обміну. Результати наших досліджень підтверджуються даними фізіологів, які показали, що при охолодженні майже в три рази зростає коефіцієнт капілярної фільтрації, збільшувався середній капілярний тиск, який сприяв переміщенню рідини з судин в інтерстиціальний простір, викликаючи набряк як судинної стінки, так і навколишніх тканин. Ці процеси відносять до регуляційних [78, 79 181], що підтверджує поняття про автономність регуляції гемостатично важливого показника мікрогемодинаміки органного судинного русла – капілярного гідростатичного тиску.

Поряд з порушеннями гемодинаміки, ми спостерігали зміни в поперечнопосмугованих волокнах, які проявлялись їх набряком і нерівномірністю (чергуванням констрикції м'язових волокон з дилатацією). Найбільших змін зазнали мітохондрії. Ми зустрічали мітохондрії з матриксом низької електронної щільності, порушенням цілісності крист та пошкодженням внутрішньої мітохондріальної цитомембрани. Отримані нами результати можна пояснити результатами фізіологічних досліджень [25], які показали, що при впливі холоду в клітині виникає функціональна напруга енергетичного апарату та активація процесів скоротливого термогенезу, яка стимулює перекисне окислення ліпідів, тим самим збільшуючи токсичний вплив його продуктів, на ліпідні

компоненти мембран, насамперед, мітохондріальних. А це, в свою чергу, приводить до недостатності енергетичного апарату клітини, який не може повною мірою задовільнити збільшені метаболічні потреби м'яза, що інтенсивно працює для зігрівання організму.

Внаслідок порушень мітохондріального апарату клітини, виникають зміни окисно-відновних реакцій, що підтверджується результатами гістохімічних досліджень. Ми встановили зниження сукцинатдегідрогеназної активності м'язових волокон. Така картина спостерігається і при охолодженні шкіри [30]. Отримані дані свідчать про зменшення активності сукцинатдегідрогенази після охолодження шкіри, що, можливо, є результатом короточасних порушень мікроциркуляції. При цьому пригнічуються процеси окисного фосфорилування, тоді як процеси гліколізу активізуються або залишаються незмінними, і підтверджуються зменшенням рівня лактатдегідрогенази.

Паралельно до змін активності сукцинатдегідрогенази, виникає прогресивне зменшення кількості гранулярного глікогену. Зустрічаються м'язові волокна, де він повністю відсутній. Це свідчить про активізацію нескоротливого термогенезу [52, 112, 113). Гіпотермія знижує інтенсивність тканинного дихання і фосфорилування, посилюючи анаеробний гліколіз, що й приводить до зменшення кількості глікогену в саркоплазмі. Наші дані узгоджуються з результатами інших вчених, які визначали рівень глікогену в трапецієподібному м'язі і діафрагмі тварин під час охолодження [187]. Ними встановлено, що в період охолодження і зігрівання вміст глікогену значно знижувався, внаслідок посиленого використання цього енергетичного субстрату для інтенсифікації терморегуляції. Однак, при пролонгованій гіпотермії спостерігався синтез глікогену, що супроводжувався збільшенням його резервів, але такий високий рівень глікогену є недостатнім для збереження енергетичного і структурного гомеостазу м'язових волокон при виході організму з гіпотермічного стану, що приводить до розвитку в скелетних м'язах деструктивно-дегенеративних змін. Про значну інтенсивність гліконеогенезу говорить підвищена концентрація вільних жирних кислот в крові і м'язах [107, 131, 187, 241].

Цікаві дані ми отримали при дослідженні м'язів у постгіпотермічний період. Зміни, що виникали в м'язах, можна згрупувати. Тому, ми виділили ранні (1-ша, 3-тя, 7-ма доби) і пізні (14-та, 30-та доби) терміни постгіпотермічного періоду.

Як показали наші дослідження, зі збільшенням терміну постгіпотермічного періоду зміни поглиблювались. В ранні терміни (перша доба) після впливу холодowego фактора, при тонкій наливці ми відмічали мозаїчну картину - ділянки з слабо вираженими мікросудинами (їх більше) чергувалися з поодинокими фрагментами, переповненими масою. На гістологічних препаратах спостерігалось звуження просвіту артерій та розширення просвіту вен. Прогресували набрякові зміни в структурних компонентах судинної стінки. В гемокапілярах ядра клітин збільшені, значно випинає люменальна плазмолема, місцями з утворенням мікроклазматозу. Гранулярна ендоплазматична сітка містила розширені цистерни, мітохондрії з просвітленим матриксом і дисккомплексованими кристами, у цитоплазмі велика кількість мікропіноцитозних пухирців.

Судинні зміни на цьому етапі ми все ще можемо трактувати як такі, що характерні для стресової реакції, на що вказують й інші дослідники [98, 133]. Важливою патогенетичною ланкою стресу є активація процесів перекисного окислення ліпідів, які порушують структуру і функцію біологічних мембран [86], відіграють важливу роль у розвитку ендотеліальної дисфункції, проявом якої є порушення співвідношення продукованих ендотелієм вазорелаксуючих і вазоконстрикторних факторів [220, 230, 232, 258], зокрема, пригнічується продуктивна релаксація ендотеліального фактора, що посилює констрикторну реакцію [92, 225].

Крім того, в умовах набряку артеріальної стінки прогресує гіпоксія. Вона приводить до метаболічного ацидозу [18, 36, 92, 98], який, знову ж таки, є активатором симпатoadреналової системи. В той же час, блокується гліколіз, виникає дефіцит АТФ, що зумовлює порушення мікровезикулярного транспорту, оскільки він є енергозалежним. Зниження рівня АТФ, в свою чергу,

приводить до кіназно-фосфатазного дисбалансу і змінює морфологію ендотеліальних клітин [100]. Порушується калієво-натрієва рівновага, що разом із венозним повнокрів'ям, депонуванням крові, посилює набряк клітини і тканину гіпоксію. В цей же час активізуються аутоімунні і запальні імунні судинні реакції, які порушують антиагрегаційну, антиадгезивну, антипроліферативну активність ендотеліоцитів, що відіграють важливу роль в порушенні гемодинаміки [47, 125, 142, 204, 268].

Гемодинамічні розлади і посилення гіпоксії приводять до реактивно-деструктивних змін у м'язовій тканині, що супроводжується гомогенізацією і фрагментацією волокон, набряком ядер м'язових волокон. Спостерігається витонщення і лізис міофібрил, пікноз ядер, просвітлення матриксу мітохондрій з декомпенсацією крист, розширення саркоплазматичної сітки та міжклітинних просторів. Наші дані співзвучні з результатами дослідження [50, 114, 150, 186, 261] про зміни в м'язових волокнах при ішемії. Ними встановлено, що після трьохгодинної ішемії виникає гіпоксія [50], яка приводить до активації кальцієм фосфоліпаз, що мають здатність гідролізувати окремі фракції фосфоліпідів мембран. Безпосереднім результатом гідролізу є зниження електричної стабільності ліпідного бішару клітинної мембрани, що викликає збільшення пасивного проникнення для води, а як наслідок - набряку органел. Крім того, посилення гідролізу приводить до зменшення активності сукцинатдегідрогенази і кількості глікогену, що спостерігається і в наших дослідженнях.

Було встановлено, що тимчасова ішемія викликає морфофункціональні зміни в органах, які можуть бути зворотніми або незворотніми [191, 194, 195]. Ступінь і характер їх пошкодження знаходяться у прямій залежності від тривалості ішемії [163]. Крім того, дослідження виявили, що довготривале припинення кровоплину приводить до незворотних ішемічних уражень, що перешкоджає відновним процесам [36]. У той же час, для клінічної практики важливою проблемою є максимально довготривале збереження життєдіяльності органів при порушенні кровопостачання.

Найбільших змін зазнавали м'язи на третю добу постгіпотермічного пе-

ріоду. Судинне русло нерівномірно заповнюється паризькою синьою. Просвіт артерій звужений в 2 рази. Посилений набряк внутрішньоклітинних структур складових компонентів судинної стінки супроводжується деструктивними процесами в них. У гемокапілярах - виражені реактивні зміни, що пов'язані з розладами мікроциркуляції. Навколо гемокапілярів периваскулярні простори збільшені, внаслідок набрякових змін м'язової тканини після холодого впливу. Зустрічалися гемокапіляри з повністю закритим простором. У багатьох ендотеліоцитах внутрішньоклітинні структури знаходилися в стані функціонального перенапруження. В м'язових волокнах поперечна посмугованість майже не виявлялася. Частина їх знаходилася в скоротливому стані, з утворенням розривів, велика кількість мітохондрій зі зруйнованими кристами. Сукцинатдегідрогеназна активність м'язових волокон продовжує знижуватись, при цьому локалізація ферменту у волокнах порушується, проходить прогресуюче зменшення гранул глікогену. Деякі дослідники [165, 236, 239, 245] знаходять ще й апоптозно змінені клітини, що мотивується патологічними впливами, які сприяють їх фізіологічній або власній загибелі.

Якщо розглядати морфофункціональний стан скелетних м'язів при дії інших факторів, то можна встановити подібну залежність змін від терміну проведення експерименту. Так, проводили дослідження реакції скелетних м'язів на дію факторів зриву метану і вугільного пилу [80]. Мікроскопічно встановлено, що на третю добу експерименту більша частина волокон знаходилась в стані набряку, дисхромії, частина скелетних м'язів набувала вигляду "гофрованих смужок". У них відмічається гомогенізація, фрагментація, розпад. Подібні зміни виявляються і при ішемії м'язової тканини кінцівки щура. На третю добу експерименту м'язові волокна характеризуються набряклістю, втратою міофібрилярного апарату і посмугованості [33, 34].

Такі ж виражені зміни на третю добу постгіпотермічного періоду спостерігали в мікроциркуляторному руслі і кардіоміоцитах серця. Встановлено, що в серцевому м'язі відбувається звуження артерій, яке пов'язане з набряком, пошкодженням ендотеліальних клітин та міоцитів середньої оболонки [62, 63,

64, 65]. Зміни в кардіоміоцитах та міокардіальних клітинах відбуваються за типом вакуольної дистрофії. Секреторна активність міоендокринних клітин частково загальмована, внаслідок деструктивних змін в структурних компонентах апарату Гольджі та гранулярної ендоплазматичної сітки.

Значні зміни на третю добу після впливу загальної глибокої гіпотермії відбуваються і в нирках, простаті, яєчниках, шкірі, суглобах [42, 124, 128, 129, 139, 141, 192].

Пояснити важкість процесів у даний термін постгіпотермічного періоду в структурах м'язової тканини можна наростаючою гіпоксією і ацидозом [57, 72, 213]. В цитоплазмі накопичуються метаболіти, які, власне, є пошкоджуючим фактором під час охолодження. За даними інших дослідників, ендотеліоцити активуються, виділяючи фактори запалення, які викликають індукцію адгезивних молекул [212] і прокоагулятивних факторів [266], а специфічні гранули ендотеліоцитів – тільця Вейбеля-Паладе викидають в кров такі активні продукти, як Р-селектин [226], фактор Віллебранда [207], фактор VIII згортальної системи крові [231, 263], що, в свою чергу, приводить до адгезії лейкоцитів і тромбоцитів [97, 212].

На сьому добу після впливу загальної глибокої гіпотермії ми відмічали збереження важких морфологічних змін, описаних у попередній термін. Однак, при ін'єкції судинного русла паризькою синьою, поряд зі слабим, або відсутнім рисунком, ми бачили добре ін'єковані ділянки, хоча, морфометричний аналіз показав, що в артеріях епімізію просвіт і товщина стінки наближалися до норми. Спостерігали артеріоло-венозні анастомози. На гістологічних препаратах структурні компоненти судин ще перебували у важкому морфологічному стані, що проявлялося у руйнуванні ендотеліальних клітин, їх злуценні, розволокненні внутрішньої еластичної мембрани. Ультраструктурно - це деструктивно змінені фрагменти зруйнованих ендотеліальних клітин, між якими знаходяться вакуолі. В деяких гемокапілярах виявлялися ендотеліоцити зі щільною цитоплазмою, в якій міститься велика кількість білкових компонентів. Разом з цим, з'являються мікросудини з вираженими ознаками регенерації.

Дані зміни можна пояснити реактивністю ендотелію кровноносних капілярів [169]. Ці дослідження узгоджуються з нашими спостереженнями. Так, через тиждень після деіннервації, автором відмічено реактивні зміни у капілярах скелетних м'язів [148, 169]. При цьому характерною ознакою реактивності ендотелію є посилення процесів транскapілярного переносу речовин на фоні зниження біосинтетичної активності. Морфологічно це проявлялося посиленням мікропіноцитозу, вакуолізацією цитоплазми ендотеліоцитів. До реактивних змін ендотеліоцитів відносять гіпертрофію мітохондрій, появу міофібрил і мікротрубочок, розширення міжендотеліальних контактів, а в ряді випадків і їх розходження.

Цікаве порівняння результатів дослідження судинного русла після дії холодового фактора в наших працях і постішемичних змін - в інших роботах. Так, після 1, 2 і 3-х годинної ішемії на сьому добу постгіпотермічного періоду, морфологічні зміни в ендотеліоцитах нормалізуються [33, 34], хоча в наших дослідженнях останні ще є досить вираженими лише з незначними відновними процесами. На нашу думку, сьома доба після впливу холоду є своєрідним перехідним періодом між реактивно-деструктивними і відновними процесами.

У більшості м'язових волокон залишалися морфологічні зміни, які носять деструктивний характер, в той же час, виявлялися волокна з ознаками внутрішньоклітинної регенерації, тобто, з активацією ядер, проліферацією гранулярної ендоплазматичної сітки, міофібрил, накопиченням рибосом, полісом.

Зміни в судинному руслі та поперечнопосмугованих м'язових волокнах на сьому добу експерименту можна порівняти з результатами впливу загальної глибокої гіпотермії на серцевий м'яз [63, 64]. Результати дещо розходяться. В серці в цей період відмічається парез артеріальних, дилатація і нерівномірне розширення венозних судин. Таку невідповідність, напевно, можна пояснити різною дією холоду на вісцеральні і соматичні органи. Власне соматичні органи відіграють провідне значення при терморегуляції. Так, встановлено, що при гострому охолодженні рівень метаболізму скелетних м'язів зростає в 40 разів [25].

До соматичних органів належить шкіра, яка, фактично, є бар'єром між зовнішнім і внутрішнім середовищем. Тому, можливо, дані зміни в судинному руслі і структурних елементах шкіри співпадають з отриманими нами результатами. Так, було виявлено, що на сьому добу постгіпотермічного періоду в шкірі виражені важкі зміни, які характеризуються набряком і деструкцією ендотеліоцитів, значною дегрануляцією тканинних базофілів [139, 141]. Однак, є деяке розходження в результатах гістохімічного дослідження. Нами встановлено зниження активності сукцинатдегідрогенази і зменшення кількості глікогену, тоді як в шкірі на першу-сьому доби після охолодження відмічається підвищення активності сукцинатдегідрогенази, що свідчить про активізацію процесів окисного фосфорилування [30]. Такі розходження в гістохімічному аналізі можна пояснити більшою регенераторною здатністю шкіри по відношенню до скелетних м'язів.

У більш віддалені періоди постгіпотермічного періоду (на чотирнадцяту добу) ще зберігався судинний рисунок, характерний для попереднього терміну. Однак, на гістологічних препаратах структурні компоненти судин поступово відновлювалися, особливо, в ендомізії і перимізії. Ядра ендотеліоцитів без набрякових явищ. В ендомізії поряд із структурно відновленими судинами виявлялися ще й дрібні артерії і артеріоли із залишковими змінами. В гемокapілярах – виражені регенераторні процеси з активізацією нуклеопротейнового синтезу, про що свідчило значне число полісом і рибосом. Однак, поряд з описаними, зустрічалися поодинокі гемокapіляри зі звуженим просвітом.

Розширення судин, позитивні зміни структури ендотеліоцитів ми можемо розцінити як регенераторні і компенсаторні процеси судинного русла. З літературних джерел відомо, що до двадцять першої доби мікросудини зазнають компенсаторних змін [133], що є свідченням проліферативної активності в елементах судин різного калібру [31]. Морфологічними ознаками компенсаторних явищ вважаються прояви гіпертрофії, гіперплазії, перебудови 10 судинних структур, що індукується тривалим посиленням функцій відповідних анатомічних утворів в умовах стійкого порушення місцевої, регіонарної або

системної мікрогемодинаміки. Наприклад, у функціонально обтяжених артеріолах, як правило, виникає гіпертрофія і гіперплазія гладких міоцитів, особливо це стосується м'язових клітин артеріол та сфінктерів [198]. Подібні явища спостерігаються в артеріолах при вроджених вадах серця, завдяки тривалій гіперволемії великого кола кровообігу, що підвищує тонус судин.

Компенсаторні зміни часто проявляються подовженням і звивистістю артеріол, гіперплазією капілярів і судин венозної ланки, перебудовою капілярів в пре- і посткапіляри [198]. За даними інших досліджень, відновлення будови ендотеліоцитів збільшує синтез таких релаксуючих речовин як оксид азоту, простагліцинів [97, 107, 246, 255] та вазодиліаторів [267], які в подальшому будуть приводити до нормалізації складових частин мікроциркуляторного русла.

Поступове відновлення інтраорганної гемодинаміки приводить до деструктивної організації поперечнопосмугованих м'язових волокон, що на електронікроскопічному рівні проявлялося ознаками регенерації (гіпертрофією та гіперплазією цитоплазматичних органел). На цей термін зростала ферментативна активність м'язової тканини. Відмічалися волокна з високою активністю ферменту. Спостерігалася стабілізація та зміна концентрації і топографії глікогену. На фоні дифузного можна бачити гранулярний глікоген, розкиданий по всій цитоплазмі. Наші спостереження можна співставити з результатами досліджень про вплив невагомості на поперечнопосмуговані м'язи щурів [8]. При дослідженнях м'язових волокон у тварин, що знаходились чотирнадцять днів на землі після перенесеної невагомості, встановлено, що репаративні процеси переважають над деструктивними. Практично у всіх м'язових волокнах, у навколоядерній зоні відмічаються ознаки репаративної регенерації внутрішньоклітинних структур – міофібрил і мітохондрій, їх гіперплазія, накопичення рибосом і полісом, проліферація гранул ендоплазматичної сітки, активація ядер. Однак, деструктивно-атрофічні зміни ще частково зберігаються і повного структурного відновлення немає. Після чотирнадцяти днів реадптації структура капілярів, в основному, нормалізується. Оцінка

репаративних процесів, дозволяє зробити висновок, що повного відновлення структури м'язів в подальшому не буде, хоча, за рахунок, "фактора надійності" відновлення їх функції може бути цілком ймовірне [8].

На тридцять добу постгіпотермічного періоду ангіоархітехтоніка та інтраорганна гемодинаміка відновлювалася. Параметри просвіту судин і товщина їх стінки наближені до норми. У складових елементах стінки кровоносних судин на світлооптичному та ультраструктурному рівнях спостерігалися компенсаторно-приспосувальні процеси. Такі ж результати були отримані іншими дослідниками при вивченні кровоносних судин різних органів у пізні терміни після дії загальної глибокої гіпотермії [98, 133, 192].

Покращення кровопостачання посприяло збільшенню метаболічного обміну кисню, нормалізації структурної організації м'язів. Протягом всього постгіпотермічного періоду значно зросли функціональні потреби м'язів, порівняно з нормою. А, як відомо, збільшення функціональної потреби органів і тканин є стимулом до регенерації [152], тому в м'язах на тридцять добу після впливу охолодження процеси регенерації переважають над патологічними. Так, відбувається координація життєдіяльності всіх клітинних і неклітинних елементів в органах [69, 83].

Таким чином, у структурних елементах м'язів щурів, які зазнали впливу загальної глибокої гіпотермії, відбуваються послідовні зміни: на висоті охолодження та в ранні періоди переважають реактивно-приспосувальні реакції; на чотирнадцять добу вже з'являються компенсаторно-деструктивні прояви, які в подальшому сприяють відновленню, що ми й спостерігали на тридцять добу експерименту.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено актуальну наукову задачу – з'ясовано закономірності структурної організації кровоносної системи, гемомікроциркуляторного русла, м'язових волокон і їх сукцинатдегідрогеназної активності та кількості глікогену в нормі та встановлено особливості морфофункціональних змін, які виникають в стінці кровоносних судин, гемомікроциркуляторному руслі і м'язовій тканині на висоті дії загальної глибокої гіпотермії, а також на етапах постгіпотермічного періоду, що можна взяти за основу при патогенетичному обґрунтуванні заходів, спрямованих на обмеження пошкоджуючого впливу гіпотермії на скелетні м'язи.

1. У нормі м'язова тканина литкового м'яза як в епімізії, так і в перимізії та ендомізії має добре розвинене кровопостачання. Спостерігається поступове розгалуження судинного русла від епімізію до дрібних судин, артеріол – в ендомізії, в якому відбувається утворення капілярної сітки навколо філаментів. Добре розвинені артеріо-венозні та артеріоло-венулярні анастомози. Міофібрили з чітко вираженими анізотропними, ізотропними дисками, Z-лініями. В останніх добре виражені сукцинатдегідрогеназна активність і гранули глікогену.

2. На висоті дії загальної глибокої гіпотермії відбувається спазм артеріальних судин із зменшенням їх просвіту, особливо артеріол ендомізії ($10,16 \pm 0,27$ мкм проти $15,31 \pm 0,31$ мкм в контролі), і дилатація венозних, із збільшенням їх просвіту та стоншенням стінки. У венулах просвіт складає $25,41 \pm 0,43$ мкм; товщина стінки – $2,53 \pm 0,13$ мкм, порівнюючи з контролем – $22,01 \pm 0,33$ мкм; $4,23 \pm 0,21$ мкм.

3. Зразу після дії холодового фактора гісто-, ультраструктурний та гістохімічний аналіз встановив наростаючі дистрофічні та деструктивні зміни в структурних елементах стінки судин, гемомікроциркуляторному руслі, міо-

фібрилах м'язової тканини та мітохондріальному апараті, зниження сукцинатдегідрогеназної активності і кількості глікогену. Останній на 10 мкм^2 зрізу складає $173,19 \pm 8,71$ проти $265,41 \pm 11,27$ в контролі.

4. У ранні терміни (1, 3, 7 діб) після дії загальної глибокої гіпотермії спостерігались набрякові явища як в структурних елементах стінки судин, так і в міофібрилах, внутрішньоклітинних структурах. Набряк ендотеліоцитів, особливо в ендомізії, приводив до звуження просвіту артеріол ($9,09 \pm 0,37 \text{ мкм}$ проти $15,31 \pm 0,31 \text{ мкм}$ у нормі), блокування кровообігу і виникнення гіпоксії, яка викликала дистрофічні і деструктивні процеси в м'язових волокнах.

5. Виражені морфологічні зміни в ранні терміни постгіпотермічного періоду приводили до різкого порушення мітохондріального апарату (відносний об'єм мітохондрій на одиницю цитоплазми складає $7,39 \pm 0,35\%$ проти $6,35 \pm 0,25\%$ в нормі; кількість профілів мітохондрій на 10 мкм^2 зрізу дорівнює $4,11 \pm 0,17$ проти $5,56 \pm 0,25$ в контролі), сукцинатдегідрогеназної активності та кількості, топографії глікогену в міофібрилах, що дорівнює $151,13 \pm 10,12$ проти $265,41 \pm 11,27$.

6. У віддалені терміни після дії загальної глибокої гіпотермії відмічалися поступово наростаючі відновні процеси в кровоносних судинах (нормалізація структури стінки судин, збільшення просвіту, зниження стазу венозного русла).

7. Нормалізація васкуляризації м'язової тканини сприяла виникненню гіперпластичних та гіпертрофічних процесів у міофібрилах, внутрішньоклітинних структурах, зокрема, в мітохондріальному апараті.

8. Вплив загальної глибокої гіпотермії на скелетний литковий м'яз на висоті її дії та в ранні терміни постгіпотермічного періоду викликає реактивно-деструктивні зміни в кровоносній системі та м'язовій тканині, а у пізні – розвиток компенсаторно-приспосувальних процесів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аветисян А.М., Костилян М.П., Азнаурян А.С. Реакция гипоталамо-надпочечнико-яичникового комплекса у крыс при применении локальной гипотермии // Журнал экспериментальной и клинической медицины. - 1976. - Т. 16, № 4. - С. 32-37.
2. Автандилов Г.Г., Невзоров В.П., Невзорова О.Ф. Системный анализ ультраструктур клеток. – Кишинев: Штиинца, 1984. – 168 с.
3. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
4. Адодина Л.В., Шмерлинг М.Д. Ультраструктурные особенности перестройки митохондриального аппарата скелетных мышц и печени при гипотермии // Морфогенез, морфология и роль клеток, тканей, органов и систем организма в процессах адаптации: Тез. докл. научн. конф. – Иркутск. – 1987. – Ч. II. – С. 73-75.
5. Акунов Ш.Б. Морфология кровеносной системы тонкой кишки крысы при острой холодовой травме // Тезисы I-го республиканского симпозиума “Адаптация и макро-, микроскопическая анатомия”. - Душанбе, 1981. – С. 30-32.
6. Антонов А.А., Баев В.И. Влияние измененных факторов среды на организм // Тез. докл. Международной научно-практической конференции. - Санкт-Петербург. - 1999. - Ч. 1. - С. 20-21.
7. Арокина Н.К. Возобновление функций терморегуляции крыс при глубокой гипотермии с помощью ЭДТА без отогревания тела // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. - 1998. - Т. 84, № 8. - С. 806.
8. Бабакова Л.Л., Деморжи М.С., Поздняков О.М. Влияние невесомости на ультраструктуру поперечнополосатых мышц крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1997. – Т. 124, № 11. – С. 586-590.

9. Бабийчук Г.А. Действие холода на биологические объекты: Сборник научных трудов. - К.: Наукова думка, 1992. – 68 с.
10. Банин В.В., Фомина Л.В. Топология клеточных взаимоотношений в онтогенезе // Морфология. – 1998. - № 3. – С. 21-22.
11. Баркаган З.С., Шойхет Я.Н. Обоснование, тактика применения и эффективность криоплазменно-антиферментной терапии при сепсисе и инфекционно-деструктивных процессах // Гематология и трансфузиология. – 1989. – Т. 34, № 10. – С. 8-12.
12. Бездетко П.А., Соболева И.А., Шкиль Е.А. К методике криотерапии гемофтальма у больных сахарным диабетом // Офтальмологический журнал. – 1995. - № 5-6. – С. 310-314.
13. Белоза Л.М., Лобынцева Г.С., Чуб Н.Н. Гистологические изменения в нервных ганглиях моллюсков под воздействием охлаждения до -9°C // АН УССР. Ин-т проблем криобиологии и криомедицины, 1981. - Вып. 8. - С. 9-12.
14. Белоус А.М., Грищенко В.И. Криобиология. – 1994. – 498 с.
15. Белошицкий П.В. Особенности жизнедеятельности гомойотермных и гетеротермных животных при длительной гипотермии // Актуальные проблемы современной физиологии. – 1986. - С. 142-143.
16. Белякова И.А., Гудков А.В., Байков А.Н. Влияние криогенного воздействия на ткань почки и состояние интратенальной гемодинамики // Урология и нефрология. – 1998. - № 5. – С. 11-14.
17. Березовский А.А., Плотницкий Т.А. Математическое прогнозирование криовоздействия на ткани // Труды 11-й Всесоюзной конференции по теоретическим и прикладным вопросам криобиологии. - Т. I. – Харьков. - 1984. - С. 249.
18. Биленко М.В., Дмитриева И.С., Котляров П.М. Классификация тяжести сосудистых изменений в ишемизированном почечном трансплантате в ранние сроки после восстановления кровотока // Сб.

- научн. трудов “Острая ишемия органов и меры борьбы с пост-ишемическими расстройствами”. – М., 1973. – С. 96-98.
19. Блинова Т.С. Об изменении гландулоцитов семенника крыс при глубокой гипотермии // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1976. - Т. 70, вып. 1. - С. 66-73.
 20. Богунов И.М. Криотерапия в комплексном лечении обыкновенных и розовых угрей // Вестник дерматологии и венерологии. – 1995. - № 3. – С. 44-45.
 21. Бойко Р.Т. Влияние гипотермии на гонадотропные функции гипофиза и половые железы: Автореф. дис... канд. мед. наук. - Харьков, 1963.
 22. Бородин Ю.И., Обухова Л.А. Особенности структурного реагирования тимуса при экстремальных охлаждениях организма // Морфология. – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 25-26.
 23. Вальтер А.П. Влияние холода на живые существа // Современная медицина, 1865.
 24. Верхотин М.А., Иванов В.И., Остапенко В.И., Ржешутек Е.П. Средства выведения человека из состояния гипотермии // Морской медицинский журнал. – 1997. – № 16. – С. 20-22.
 25. Веряскин В.В., Филюшина Е.Е., Шмерлинг М.Д. Структурная реакция митохондрий скелетных мышц на глубокую гипотермию в эксперименте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1988. – Т. 106, № 9. – С. 361-363.
 26. Віленський Ю. Холод стимулює пологи //Укр. мед. газета. - 1994. – С.19-20.
 27. Виноградова М.С., Черезова Л.Н., Коростышевская И.М., Колесникова Л.В. Предсердные кардиомиоциты гетеротермного животного в различных физиологических состояниях // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1998. - Т. 126, № 9. - С. 353-356.
 28. Витенчук С.З., Бурштейн Ю.Я. Криотерапия в поликлинической

- практике дерматолога // Вестник дерматологии и венерологии. – 1993. - № 1. – С. 58-62.
29. Витер В.И., Пермьяков А.В., Закиров Т.Р. Некоторые особенности, способствующие наступлению смерти от общего переохлаждения организма // Актуальные аспекты судебной медицины: Сборник научных работ. - Ижевск. - 1992. - Вып. 4. - С. 78-80.
30. Волина В.В., Панков Е.Я., Сандомирский Б.П. Состояние микроциркуляторного русла в нормальной и измененной ожогом коже крыс после действия низких температур // Морфология. – 1982. – Вып 8. – С.94-97.
31. Гансбургский А.Н., Антипанова Е.Н. Сравнительное изучение пролиферативной активности клеток сосудов разного калибра // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1990. - № 4. – С. 387-389.
32. Гладкова А.И., Озерова М.Р., Бондаренко Л.А. Адренергическая регуляция мужских половых желез в условиях низкотемпературного воздействия на предстательную железу // Эндокринология. – 1982. – Вып. 12. – С. 35-39.
33. Гончар М.Г., Мельман Е.П. Морфофункциональные изменения мышц конечности и их микроциркуляторного русла под влиянием острой ишемии // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1990. – Т. 98, № 6. – С. 13-18.
34. Гончар М.Г., Ваврик Ж.М. Вплив гострої ішемії на м'язеві тканини кінцівки // Актуальні питання морфогенезу і регенерації: Матер. наук. конф., присвяченої 100-річчю з дня народження М.Г.Туркевича. – Чернівці, 1994. - С. 41-42.
35. Гончар М.Г., Гончар В.Г. Ультраструктурна перебудова капілярів м'язів кінцівки в умовах гострого порушення кровообігу і його відновлення // Актуальні питання морфогенезу і регенерації: Матер. наук. конф., присвяченої 100-річчю з дня народження М.Г.Туркевича. – Чернівці, 1994. - С. 42-43.

36. Гончаров С.Р., Ландо Н.Г., Москалев Ю.Ю., Утехин Б.А. Способы выведения человека из состояния гипотермии при авариях на море и водных бассейнах // Морской медицинский журнал. - 1997. - № 1. - С. 25-28.
37. Гречин А.Б. Гемомікроциркуляторне русло сім'яників у нормі та після дії загальної глибокої гіпотермії // Буковинський медичний вісник. – 2001. - № 1-2. – С. 40-43.
38. Гречин А.Б. Гемомікроциркуляторне русло сім'яників в ранні терміни після дії загальної глибокої гіпотермії // Буковинський медичний вісник. – 2001. - № 3-4. – С. 143-144.
39. Гречин А.Б. Ультраструктурні зміни елементів паренхіми сім'яників щурів в ранні терміни після дії загальної глибокої гіпотермії // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2002. – Т. 6, № 2. – С. 395-396.
40. Грибовод А.Ф., Сизов В.М. Патоморфологические особенности деструктивно-репаративных процессов в послеожоговых патологических рубцах кожи после криообработки // Клиническая хирургия. – 1988. - № 3. – С. 23-25.
41. Грицуляк Б.В., Грицуляк В.Б. Характеристика структурних змін в сім'яниках в умовах моделювання пластики передньої стінки пахвинного каналу в експерименті // Актуальні питання морфології. – Тернопіль 1996. – С. 193-195.
42. Грищенко В.И., Сандомирский Б.П. Современные возможности криомедицины //Сов. медицина. – 1985. - № 9. – С. 41-43.
43. Грищенко В.И., Парашук Ю.С., Дахно Ф.В. Криобиология и проблема бесплодия / АН УССР. Ин-т проблем криобиологии и криомедицины. – К.: Наукова думка, 1990. – 136 с.
44. Грищенко В.И., Щербина Н.А., Липко О.П. Влияние краниоцеребральной гипотермии на течение климактерического синдрома // Акушерство и гинекология. – 1992. - № 1. – С. 54-56.
45. Гулиева С.А. О методах охлаждения, применяемых в условиях экс-

- эксперимента // Азербайджанский медицинский журнал. - 1979.- № 38. - С. 44-50.
46. Гунас И.В., Довгань И.П., Голубь Л.М. Морфофункциональное состояние печени в ранние сроки после локальной гипер- и гипотермии кожи // Вісник морфології. – 1997. – Т. 3, № 1. – С. 51-52.
47. Гунько И.Н. Роль процессов свободнорадикального окисления в развитии эндотелиальной дисфункции и гемореологических нарушений у больных с острым коронарным синдромом // Український медичний часопис. - 2002. - № 5. - С. 138-141.
48. Гурин В.Н., Семененя И.Н. Изменения в липидном составе липопротеидов крови в условиях развивающейся гипотермии // Криобиология. – 1987. - № 1. – С. 26-30.
49. Гуторов С.Л. Морфология печени при острой холодовой травме // Здравоохранение Таджикистана. - 1981. - № 2. - С. 92-93.
50. Данилов Р.К., Одинцова И.А., Елагина Э.А., Мурзабаев Х.Х. Морфологические основы регенерации скелетной мышцы // Морфология. – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 40.
51. Даценко Г.В. Динаміка змін мікрометричних показників легень після кріодеструкції шкіри // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 14-17.
52. Даценко Г.В., Шаповал Е.Н. Морфофункциональные изменения в организме в ответ на общую и локальную гипотермию (обзор литературы) // Вісник морфології. – 2001. – № 2. – С. 305-307.
53. Девонаев О.Т. Морфофизиологические изменения почки белых крыс при остром воздействии холодом // Тезисы докладов “Влияние природноклиматических факторов на организм человека и животных”. - Душанбе. - 1987. - С.80-81.
54. Дмитренко А.С. Гісто-, ультраструктурні зміни гемомікроциркуляторного русла (ГМЦР) та скелетних м'язів у ранні терміни після дії загальної глибокої гіпотермії // Вісник морфології. – 2003. - № 2. –

С. 55-59.

55. Дмитренко А.С. Світлооптичні та ультраструктурні зміни мікроциркуляторного русла (МЦР) і скелетних м'язів на висоті дії загальної глибокої гіпотермії // Галицький лікарський вісник. – 2003. - Т. 10, № 2. – С. 83-85.
56. Дмитренко А.С. Морфофункціональні зміни м'язових волокон, сукцин-дегідрогеназної активності та кількості глікогену у литковому м'язі після дії холодого фактора // Буковинський медичний вісник. – 2003. – № 6. - С. 60-64.
57. Доронин Ю.Г., Григорьев В.В. Светооптические и электронно-микроскопические изменения в поперечнополосатой мышечной ткани в условиях действия морской воды и тимогена в эксперименте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины . – 1992. - № 1. – С. 94-96.
58. Дутчак У.М. Морфологічні зміни гемомікроциркуляторного русла та елементів синовіальної оболонки суглобової капсули в умовах загальної глибокої гіпотермії // Вісник проблем біології і медицини. - 2003. - № 1. - С. 14-16.
59. Елисеева Т.И., Елисеев В.А. Изменения скелетной мускулатуры в условиях гипотермии // Мат. IX Всесоюзн. съезда анатомов, гистологов, эмбриологов. – Минск. – 1998. – С. 142.
60. Есырев О.В. Роль транспортных АТФ-аз в электромеханическом сопряжении мышц. – Алма-Ата: Наука, 1983. – 234 с.
61. Жирнова А.А., Широкова Н.И., Рыжавский Б.Я. Изменения в печени белых крыс под влиянием низкой температуры // Архив анатомии. - 1983. - Т. 64, вып. 2. - С. 65-69.
62. Жураківська О.Я. Морфофункціональний стан ендокринної системи серця в нормі // Зб. наукових праць III-го національного конгресу АГЕТ “Актуальні питання морфології”. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. - С. 110.
63. Жураківська О.Я. Ультраструктурний стан міоендокринних клітин серця в нормі // Галицький лікарський вісник. - 2003. - № 2. - С. 91-93.

64. Жураківська О.Я. Морфофункціональний стан кардіоміоцитів та міоендокринних клітин серця на висоті дії загальної глибокої гіпотермії // Вісник морфології. - 2003. - Т. 9, № 1. - С. 85-87.
65. Жураківська О.Я. Морфофункціональний стан міокарду різних відділів серця у ранні терміни після дії загальної глибокої гіпотермії // Український медичний альманах. - 2003. - Т. 6, № 3. - С. 50-53.
66. Заболотный Д.И., Лукач Э.В., Молотов А.В. Комбинированное применение лейкинферона и криоультразвуковой терапии у больных со злокачественными опухолями ЛОР-органов // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1994. - № 4. – С. 64-66.
67. Загоруйко Т.Е., Загоруйко Ю.В., Бабийчук Т.А. Влияние краниоцеребральной гипотермии на кинетику паренхиматозно-стромальных отношений в миокарде белых крыс при тканевой гипотермии // Криобиология. - 1989. - С. 14-19.
68. Задорожный Б.А. Криотерапия в дерматологии. – К.: Здоровье, 1985. – 69 с.
69. Зайцев А.Г. Резистентность организма к холоду и ее хирургическая коррекция: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.32, 14.00.25. - СПб, 1997. - 23 с.
70. Зенін О.К. Порівняльна оцінка функціональної спроможності артеріального русла серця і скелетного м'яза, заснована на морфометричному дослідженні внутрішньоорганних артерій // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". – 2001. – Вип. 15. – С. 13-16.
71. Ивакин А.Е., Аверин Ю.М. Криотерапия с использованием жидкого азота у больных с ожогами на догоспитальном этапе // Клінічна хірургія. – 1996. - № 5. – С. 33-34.
72. Иванов К.П. Проблема восстановления физиологических функций у человека при глубокой эксидентальной гипотермии (к вопросу о пределах физиологической адаптации) // Физиология человека. – 2002. – Т. 28, № 3. – С. 123-130.

73. Иванов К.П. Гомойотермия и энергетика гомойотермного организма // Физиология терморегуляции. – Л.: Наука. – 1984. – С. 150 – 153.
74. Иващенко Н.Н. Криогенный метод лечения хронических бурситов различных локализаций // Тез докл. 6-й итог. научн. конф. “Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии”. – Иркутск, 1990. – С. 312-313.
75. Исламов Р.Р., Киясов А.П. Влияние гипотермии на развитие ишемических повреждений скелетной мышцы крысы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1992. - № 1. – С. 92-94.
76. Иткин Ю.А., Клен Р., Лобынцева Г.С. Актуальные проблемы криобиологии / Под общ. ред. Н.С.Пушкаря, А.М.Белоуса. – К.: Наукова думка, 1981. – 608 с.
77. Караськов А.М., Ломиворотов В.С., Щукин В.С. Первый опыт коррекции пороков митрального клапана в условиях экстракорпоральной гипотермии // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2001. - № 4. - С.17-21.
78. Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У. Механика кровообращения. – М.: Мир, 1981. – 605 с.
79. Каруна В.Я. Электронная микроскопия. – К.: Вища школа, 1984. – 208 с.
80. Кимбаровская Е.М., Красник Р.М., Морозова Л.И., Хламанова Л.И. Морфофункциональные особенности реакции скелетных мышц на воздействие поражающих факторов взрыва метана и угольной пыли // Зб. наук. праць “Актуальні питання морфології”. – Тернопіль. – 1996. – Т. 2. – С. 298-299.
81. Кобрин В.И. Спонтанная дефибриляция желудочков сердца при гипотермии // Кардіологія. - 1991. - Т. 31, № 1. - С. 19-21.
82. Кожевников В.А., Танков Ю.П., Попова Т.Ю. Криохирургия при лечении дерматозов у детей и взрослых // Вестник дерматологии и венерологии. – 1988. - № 2. – С. 70-72.
83. Козлов В.И., Зайцев К.Т., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. Модульная организа-

- ция микроциркуляторного русла и ее гистофизиологическое значение // Морфология. - 2000. - Т.117, № 3. - С. 59.
84. Козлова В.Ф. Влияние охлаждения на структуру клетки. - К.: Наукова думка, 1992. – 101 с.
 85. Козырева Т.В., Елисеева Л.С. Иммунный ответ и содержание кортикостероидов при различных режимах охлаждения // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2002. - Т. 133, № 4. - С. 384-387.
 86. Колосова Н.Г., Петракова Г.Н., Гишинский М.А. Кортикостерон и процессы ПОЛ у крыс при двукратном холодовом воздействии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. - № 3. – С. 261-264.
 87. Кондратович М.А. Об изменениях периферического сопротивления кровотоку в различных сосудистых областях при гипотермии // Регуляция вегетативных функций. – К.: Наукова думка, 1981. – С. 32-38.
 88. Костромской Б.Б. Охлаждение, переохлаждение и их профилактика. – Л.: Медицина, 1966. – С. 237-295.
 89. Котельников В.П. Отморожения. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
 90. Криворотько В.Ф. Динамика анатомо-морфологических изменений тканей предстательной железы после криовоздействия // Препринт 9-82. – Физико-технический ин-т низких температур. – Харьков, 1982. – 51 с.
 91. Криохирургия / Под ред. проф. Э.И.Канделя. – М.: Медицина, 1974. – 307 с.
 92. Кудряшов Ю.А., Табаров М.С., Ткаченко Б.И. Адренергическая реактивность органных вен при действии на организм гипоксии и гипотермии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. - № 11. – С. 524-526.
 93. Кухар І.Д., Камінська Н.А. Морфологічна оцінка стану аденогіпофіза щурів у першу добу після кріодеструкції шкіри // Вісник морфології. – 2000. – Т. 6, № 2. – С. 229-230.
 94. Левицький В.А., Лучко І.М. Деякі аспекти порушення мікроциркуляції в серцевому м'язі щурів при емоційно-больовому стресі, ускладненому гі-

- перхолестеринемією // Буковинський медичний вісник. - 2002. - С. 135.
95. Линчевская А.А., Кондратьев Л.А. Влияние гипотермии на структурно-функциональные свойства мембран эритроцитов белых крыс // Вопросы медицинской химии. - 1989. – Т. 35, № 6. – С. 36-39.
96. Литвиненко А.А. Характер и динамика структурных изменений в печени под воздействием низких температур // Клиническая хирургия. – 1994. - № 10. – С. 51-54.
97. Лишневецкая В.Ю. Роль гемореологических нарушений в развитии ишемического синдрома у больных ИБС старших возрастов // Український медичний альманах. - 2003. - Т. 6, № 3. - С. 89-93.
98. Логвиненко В.Л. Ранні компенсаторно-приспосувальні реакції в міокарді під час адаптації до тривалої дії холоду // Зб. наук. праць II-го Нац. конгресу АГЕТ “Актуальні питання морфології”. – Луганськ. – 1998. – С. 163-170.
99. Логинов В.И., Лютов А.В., Ландо Н.Г., Боровкова Ю.В. Физиологические аспекты теплового баланса организма человека после гипотермии // Медицина катастроф. – 1999. - № 1. – С. 32-34.
100. Локтионова С.А., Кабаков А.Е. Ингибиторы фосфатаз предотвращают дефосфорилирование HSP27, разрушение стресс-фибрилл и изменение морфологии эндотелиальных клеток при истощении АТФ // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. - № 9. – С. 350-353.
101. Лупальцев В.И., Цупров Ю.В. Активное хирургическое лечение с криовоздействием при гнойно-некротических поражениях мягких тканей // Криобиология. – 1989. - № 1. – С. 33-36.
102. Максимов В.Ф., Коростышевская И.М., Насовских Г.К. Ультраструктура кардиомиоцитов при протезировании митрального клапана в условиях бесперфузионной гипотермии // Архив патологии. - 1989. - № 2. - С. 9-12.
103. Маликов Ю.Р., Хорошилов В.А. Изменения слизистой желудка при криовоздействии в эксперименте // Медицинский журнал Узбекиста-

- на. – 1987. - № 10. – С. 58-61.
104. Марков В.И., Ткаченко С.И. Изменения ультраструктур капиллярного русла миокарда при общей гипотермии // Криобиология. – 1989. - № 4. – С. 50-52.
105. Мартынова Н.А., Рыбакина Е.Г., Козинец И.А. Влияние однократного и многократного холодового воздействия на показатели неспецифической резистентности у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. - № 6. – С. 620-623.
106. Медведев Л.Н., Маркова С.В. Снижение функциональной активности кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума скелетных мышц под действием холода // Физиологический журнал СССР. – 1987. - № 6. – С. 745-748.
107. Мейланов И.С., Авшалумов М.В. Температурная компенсация у гомойотермных животных // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. – 1997. – № 9. – С. 102-106.
108. Мельникова Л.М. Изменения яичников потомства самок, подвергнутых длительному охлаждению // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. -1988. - Т.94, вып. 2. - С. 82-86.
109. Міхновський О.А. Застосування методу кріодеструкції в гінекологічній та онкологічній практиці // Український радіологічний журнал. – 1998. - № 6. – С. 226-230.
110. Мяделец О.Д. Морфофункциональные изменения в коже при искусственной глубокой гипотермии в возрастном аспекте // Труды Всесоюзной конференции “Механическое криоповреждение и криозащита биологических объектов”. - Харьковское издательство АН СССР, АН УССР. – 1984. - Т. 2. - С. 45-48.
111. Мяделец О.Д., Суханов О.Ф. Взаимодействие тучных клеток и макрофагов в коже и лимфоузле белых крыс после воздействия на их организм общей глубокой гипотермии // Криобиология и криомедицина. - 1990. - № 4. – С. 19-22.

112. Непомнящих Л.М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце. - Новосибирск: Наука, 1991. - 331 с.
113. Непомнящих Л.М. Основные формы острых повреждений кардиомиоцитов по данным поляризационной микроскопии миофибрилл // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1996. - № 1. - С. 4-13.
114. Нечаев Э.А., Раевской А.К., Савицкий Г.Г. Синдром длительного сдавления. – М.: Медицина, 1993. – 263 с.
115. Никишкова И.Н., Кутиков А.Е. Особенности моделирования общего умеренного периодического охлаждения у крыс линии Вистар // Проблемы криобиологии. – 2000. - № 2. – С. 113-114.
116. Новак М.М., Коломийцев А.К., Ситновский Н.Б. Лечебное использование низких температур при некоторых заболеваниях и доброкачественных опухолях // Низкие температуры в медицине. - К.: Наукова думка, 1988. - С. 187-226.
117. Новиков В.С., Хавинсон В.Х., Бортновский В.Н. Иммунологические аспекты поражений при воздействии экстремально низких температур // Медицина катастроф. – 1994. - № 3-4. – С. 66-74.
118. Новиков В.С., Чудаков А.Ю., Исаков В.Д. Острая гипотермия: (физиологические и судебно-медицинские аспекты). – СПб: Наука, 1997. – 150 с.
119. Новиков В.С. Патогенетические механизмы развития экстремальных состояний // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 1999. – № 1. – С. 57-64.
120. Нурматов А.А. Эффект сочетанного действия гипоксии и гипотермии на макро- и микрогемодинамику скелетной мышцы // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1987. - № 4. – С. 42-44.
121. Осьминкин В.А. Пато- и танатологические аспекты переохлаждения // Архив патологии. – 1990. - № 8. – С. 60-62.
122. Осьминкин В.А. Некоторые морфологические особенности легочной ткани, характеризующие темп переохлаждения // Судебно-медицинская экспертиза. – 1990. - № 3. – С. 13-15.

123. Пашкова И.Г., Сорокина Л.В., Штанько С.А. Влияние предварительной острой гипотермии на характеристику одиночного сокращения скелетной мышцы крыс // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. – 1997. – Т. 83, № 7. – С. 115-119.
124. Перцович В.М. Вплив холодового фактору на гемомікроциркуляторне русло і паренхіму нирки: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.03.01 / Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця. - К., 1998.- 16 с.
125. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии (обзор литературы) // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. - 2000. - № 2. - С. 148-163.
126. Подзолков В.П., Дегтярева Е.А., Шаталов К.В. Взгляд на наиболее важные аспекты проблемы трансплантации сердца у детей (обзор литературы) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1995. - № 2. – С. 9-15.
127. Попадинець О.Г. Гемомікроциркуляторне русло передміхурової залози в нормі та у різні терміни після дії загальної глибокої гіпотермії // Таврический медико-биологический вестник. - 2002. - Т. 5, № 3. - С. 138-139.
128. Попадинець О.Г. Реакція-відповідь кровоносної системи та гемомікроциркуляторного русла передміхурової залози на вплив загальної глибокої гіпотермії // Галицький лікарський вісник. - 2003. - № 2. - С.165-167.
129. Попадинець О.Г. Світлооптичні та ультраструктурні зміни кровоносної системи і гемомікроциркуляторного русла передміхурової залози в пізні терміни після впливу загальної глибокої гіпотермії // Український медичний альманах. - 2003. - Т. 6, № 3. - С. 127-129.
130. Практическая криомедицина / Грищенко В.И., Сандомирский Б.П., Колонтай Ю.Ю. / Под ред. В.И.Грищенко, Б.П.Сандомирского. – К.: Здоров'я, 1987. – 248 с.
131. Простов И.К., Молдованова Л.Л., Барышникова И.Н. Влияние сверхглубокой гипотермии на метаболизм миокарда // Сб. научн. трудов II-й Все-

- союзн. конф. “Криобиология и криомедицина”. – Харьков. – 1984. – С. 172.
132. Рахимов Я.А., Ахунов Ш.Б., Заболотько Л.А., Захарова А.А. Морфологические критерии адаптации кровеносных сосудов некоторых органов к низким температурам // Сб. научн. тр. “Морфология сердечно-сосудистой и нервной систем в норме, патологии и эксперименте”. – Ростов-на-Дону. – 1986. – С. 102-103.
133. Рахимов Я.А., Ахунов Ш.Б., Девонаев О.Т. Лимфатическое русло некоторых органов белых крыс при действии низких температур: Сборник научных трудов “Проблемы лимфологии”. – Новосибирск. – 1987. – С. 58-72.
134. Рашевская Д.А. Влияние холодовой адаптации и умеренного охлаждения на дыхание и окислительное фосфорилирование в митохондриях мышц белых крыс // Вопросы медицинской химии. - 1976. - Т. 22, вып. 1. - С. 52-54.
135. Рыжаков Д.И., Молодюк А.В., Муравьева Н.В. Морфологическое и гистохимическое исследование почек собак при глубокой гипотермии: Сборник научных трудов Горьковского медицинского института. - 1976.
136. Рыжаков Д.И., Молодюк А.В., Артифексов С.Б. О влиянии искусственной гипотермии на репродуктивную функцию самцов крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1981. - Т. 91, № 6. - С. 718-719.
137. Рылкин Ю.А. Некоторые особенности криогенного лечения вазомоторного ринита у больных бронхиальной астмой // Труды междунар. научно-практ. конф. отоларингологов “Актуальные вопросы клинической отоларингологии”. – Иркутск, 1992. – С. 95-96.
138. Саган О.В. Морфометрический анализ микроциркуляторного русла (МЦР) разных слоев кожи в зависимости от функциональной активности тканевых базофилов (ТБ) сразу после действия общей глубо-

- кой гипотермии // Материалы IV Международного конгресса по интегративной антропологии. – 2002. – С.314-315.
139. Саган О.В. Изменения микроциркуляторного русла кожи после действия общей глубокой гипотермии // Вестник проблем биологии и медицины. - 1998. - № 6. - С. 54-62.
140. Саган О.В. Морфофункціональний стан мікроциркуляторного русла і тканинних базофілів різних шарів шкіри в нормі і після дії загальної глибокої гіпотермії: Автореф. дис... канд. мед.наук: 14.03.01 / Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця. – К., 1998. - 18 с.
141. Саган О.В. Структурно-функціональні особливості ланок мікроциркуляторного русла і тканинних базофілів шкіри після дії загальної глибокої гіпотермії // Галицький лікарський вісник. - 2003. - № 2. - С. 177-179.
142. Сазонова Е.Н., Сазонов О.А., Мельникова Н.П., Пикалова В.М. Онтогенетические особенности влияния эндотелина-1 на тканевой гомеостаз различных клеточных популяций белых крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2002. - Т. 134, № 7. - С. 36-39.
143. Сандомирский Б.П., Волкова Н.А., Журавлев А.С. Механизм криостимуляции регенерации поврежденных тканей // Криобиология. – 1985. - № 1. – С. 29-36.
144. Сандомирский Б.П., Чеканов В.П. Криотерапия гнойных ран // Труды II-й Всесоюзн. конф. “Раны и раневая инфекция”. – М., 1986. – С. 32-33.
145. Семченко А.Ю. Изучение структуры и проницаемости мембран эритроцитов человека и митохондрий печени крысы при охлаждении до субнулевых температур: Автореф. дис... канд. биол. наук. - М., 1985. - 16 с.
146. Серов В.Н., Сиврголова О.В., Кожин А.А. Методологические аспекты исследования влияния экологических факторов на репродуктивную систему женщин // Акушерство и гинекология. – 1990. - № 3. –

С. 6-9.

147. Сизов В.М., Лосицкая В.М. Влияние криовоздействия на активность протеиназ у больных с келоидными и гипертрофическими рубцами // Клиническая хирургия. – 1988. - № 3. – С. 21-23.
148. Скибінська Т.Р., Костинський Г.Б., Стеченко Л.О., Куфтирева Т.П. До питання реактивності ендотелію кровноносних капілярів поперечно-смугастого м'язу // Вісник морфології. – 1999. - № 2. – С. 166-167.
149. Скорцеску И.И. Применение криотерапии в арсенале лечебных воздействий дерматолога в условиях районной поликлиники // Мед. курьер. – 1991. - № 6. – С. 350-360.
150. Соловьев В.А., Слюсарь Н.Н., Шинкаренко Т.В. Содержание фосфоинозитидов в биологических мембранах мышечных волокон различных типов // Морфология. – 1998. – Т. 114, № 4. – С. 69-72.
151. Сороко С.И. Система микроциркуляции и гемокоагуляции в экстремальных условиях: Сборник научных трудов II-й Всесоюзной конференции - Фрунзе: Илим. - 1990. - С. 444.
152. Струков А.И., Пучков В.С., Кауфман Я.Я. Воспаление // Общая патология человека. – М.: Медицина, 1990. – С. 3-74.
153. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство / Л.И.Аруин, А.Г.Бабаева, В.Б.Гельфанд; под ред. Д.С.Саркисова. – М.: Медицина, 1987. – 448 с.
154. Суханов А.Ф., Мяделец О.Д. Изменение тканевых базофилов кожи и лимфатических органов при общей глубокой гипотермии // Архив анатомии. -1989. - № 5. - С. 59.
155. Табаров М.С. Органная макро- и микрогемодинамика при локальной и общей гипоксии: Автореф. дис... канд. мед. наук. - СПб, 1993. - 25 с.
156. Твердынин М.С., Чернышева Е.С. Гистоэнзиматическая характеристика суставного хряща в онтогенезе и при деформирующем

- остеоартрозе // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1985. - Вып. 1. - С. 19-24.
157. Терновой К.С., Гассанов Л.Г., Земков В.С. Низкие температуры в медицине / Под общ. ред. К.С.Тернового, Л.Г.Гассанова. – К.: Наукова думка, 1988. – 279 с.
158. Терновой К.С., Муськин Ю., Трутина В. Некоторые представления о механизме воздействия низких температур на биологические клетки и ткани // Низкие температуры в медицине. - К. - 1988. - С. 6-12.
159. Тимошенко Л.В., Хабрат Б.В. Возможности комбинированной диатермокриодеструкции в лечении гиперпластических процессов шейки матки // Акушерство и гинекология. – 1991. - № 12. – С. 52-54.
160. Титаренко О.В., Драгомирецкий В.Д., Бажора Ю.И. Криотонзиллотомия у больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом, осложненным лимфогенным сиалоденитом // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1994. - № 4. – С. 73-78.
161. Ткаченко С.И. Динамика морфологических и функциональных характеристик сердца при общей гипотермии // Криобиология. - 1990. - № 3. - С. 27-32.
162. Троценко Б.В., Шпак В.С., Барсуков Н.П, Филоненко Т.Г. Дифференцировка тканевых компонентов простаты человека в пренатальном онтогенезе // Таврический медико-биологический вестник. – 2002. – Т. 5, № 3. – С. 165-167.
163. Успенский Л.С., Котовский Б.Ф., Петухова Г.Н. Влияние острой гипоксии на функциональное состояние почек // Журнал анестезиологии и реаниматологии. – 1978. - № 2. – С. 74-77.
164. Филатова Г.Ф., Кузнецова Г.А., Бобков Ю.Т. Изменения содержания катехоламинов в тканях крыс после холодового воздействия // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1987. - № 4. – С. 48-50.
165. Фильченков А.А., Стойпа Р.С. Апоптоз и рак. - К.: Морион, 1999. - 182 с.

166. Фісенко Л.І., Головаха Л.М. Лікування м'якої есенціальної гіпертензії учасників ліквідації аварії на ЧАЕС методом кріопунктури // Журнал практичного лікаря. – 1999. - № 3. – С. 74-76.
167. Хакимова Д.Ф., Тверской Ю.Л. Использование сочетания крио- и лазеротерапии в лечении онкоофтальмологических больных // Лазеры в онкологии. – Ташкент. – 1987. – С. 93-98.
168. Хакимов М.С. Морфология семенников белых крыс при воздействии холода // Сборник научных трудов Первого Ташкентского гос. мед. ин-та. - Ташкент. - 1993. - С. 18.
169. Хара М.Р., Денефиль О.В., Боднар Я.Я., Файфура В.В. Особенности структурного повреждения сердца при адреналиновой миокардиодистрофии у крыс с различными типами реактивности // Український медичний альманах. - 2000. - Т. 3, № 3. - С. 168-171.
170. Хара М.Р., Волков К.С., Кібук А.М. Особливості ультраструктури міокарда самців і самок щурів за умов дії кардіонекрозогенної дози адреналіну та протекції серця карбахоліном // Вісник морфології. - 2003. - № 1. - С. 10-12.
171. Хаскин В.В. Биохимические механизмы адаптации к холоду // Физиология терморегуляции. – Л.: Наука, 1984. – С. 237-266.
172. Хейфец В.Х., Забежинский М.А., Хролович А.Б., Хавинсон В.Х. Экспериментальные модели хронического простатита // Урология. – 1999. - № 5. – С. 48-52.
173. Целуйко С.С. Гистофизиология сурфактантной системы легких при действии на организм низких температур // Сб научных статей “Гистофизиология дыхательной системы при адаптации организма к низким температурам”. – 1983. – С. 73-78.
174. Цуцаева А.А. Холодовой стрес и биологические системы. - К.: Наукова думка, 1991. – 173 с.
175. Цыбин А.В., Войтюк Е.П., Летягин А.Ю. Микроциркуляция у белых крыс при общем и местном охлаждении: Сборник научных трудов

- Новосибирского мед. ин-та. - Новосибирск. - 1987. - Т. 105. - С.74-75.
176. Чаирмен В.С., Нассет М., Ховелс А. Человек. Медико–биологические данные. – М.: Медицина, 1987. – 496 с.
177. Чудаков А.Ю. Судебно-медицинская и физиологическая характеристики острой общей глубокой акцидентальной гипотермии // Сб. научных работ военно-медицинской академии. – СПб. – 1997. – С. 23.
178. Чудаков А.Ю. Повреждение органов выделения при общем переохлаждении // Морской медицинский журнал. - 1998. – Т. 5, № 6. - С. 46-48.
179. Чудаков А.Ю. Компенсаторные изменения тканей легкого при остром общем глубоком переохлаждении // Морфология. – 1999. - № 3. – С. 18-21.
180. Чупахина В.Л., Мейгал А.Ю., Лупандин Ю.В. Сравнительный нейрофизиологический анализ терморегуляционной активности у зимнеявляющихся и незимнеявляющихся животных в процессе развития гипотермии // Физиологический журнал СССР. – 1990. - № 3. – С. 406-413.
181. Шабает Р.Р., Кудряшов Ю.Х. Изменение функций сосудов скелетной мышцы при острой гипотермии // Физиологический журнал. – 1985. – Т. 71, № 7. - С. 882-888.
182. Шадымов А.Б., Янковский В.Э., Иванова И.В. Анализ случаев смерти от переохлаждения // Современные вопросы судебной медицины и экспертной практики: Сборник научных работ. - Ижевск. - 1998. - Вып. 10. - С. 225-227.
183. Шалимов С.А., Литвиненко А.А., Жарков Я.В. Концепция создания высокоэффективной универсальной криохирургической аппаратуры // Клиническая хирургия. – 1996. - № 5. – С. 50-52.
184. Шевченко С.В., Левкович Ю.И., Мальцев Н.А. Микроциркуляция в скелетной мышце белой крысы, подвергнутой глубокой иммерсион-

- ной гипотермии и восстановленной самосогреванием // Физиологический журнал им. И.М.Сеченова. – 1996. - № 5-6. – С. 66-71.
185. Шестакова Л.Г. Температурный режим защиты миокарда при операциях на остановленном сердце // Медицинские новости. - 1999. - № 5. - С. 27-29.
186. Шинкаренко Т.В., Соловьев В.А., Слюсарь Н.Н. Морфобиохимические изменения в красных и белых мышечных волокнах при ишемии скелетной мускулатуры // Морфология. – 2000. – Т. 117, № 4. – С. 80-83.
187. Шмерлинг М.Д., Веряскин В.В., Филюшина Е.Е. Ультраструктурные преобразования скелетных мышц разной функциональной специализации в условиях глубокого охлаждения // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1990. – Т. 99, № 10. – С. 64-67.
188. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. – М.: Мир, 1986. – 288 с.
189. Шутка Б.В., Шахламов В.А. Ультраструктурные изменения микроциркуляторного русла и фильтрационно-реабсорбционного барьера почки при ее временной ишемии после односторонней нефрэктомии // Архив анатомии. – 1986. – Т. ХСІ, вып. 10. – С. 76-81.
190. Шутка Б.В., Саган О.В. Изменение МЦР кожи после действия общей глубокой гипотермии // Вестник проблем биологии и медицины. – 1998. -№ 6. - С. 54-62.
191. Шутка Б.В., Саган О.В. Морфофункціональні зміни мікроциркуляторного русла шкіри в ранні терміни після впливу загальної глибокої гіпотермії // Український медичний альманах. - 2000. - Т. 3, № 1. - С. 66.
192. Шутка Б.В., Шутка Л.А., Пастух М.Б., Попадинець О.Г. Ультраструктурні зміни гемомікроциркуляторного русла і паренхіми яєчників після дії загальної глибокої гіпотермії // Вісник проблем біології і медицини. - 2003. - № 3. - С. 90-91.
193. Шутка Л.А. Морфофункціональний стан кровоносного русла та паренхіми яєчників в нормі та після дії загальної глибокої гіпотермії: Дис. ... канд. мед. наук: 14.03.01. – Івано-Франківськ, 1999. – 190 с.

194. Щербаков П.В., Тельпухов В.Р., Хохлов А.В. Выбор скорости согревания организма после экспериментальной глубокой гипотермии: Сборник научных трудов “Экспериментальное и клиническое обоснование методов криомедицины”. – Харьков. - 1988. - С. 160-164.
195. Щербаков П.В., Тельпухов В.Р., Хохлов А.В. Обратимая глубокая гипотермия целостного организма крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1989. – Т. 107, № 5. – С. 543-545.
196. Юрченко Т.Н. Влияние охлаждения на биологические объекты: Сборник научных трудов. - Харьков, 1990. - С. 159.
197. Юрченко Т.Н., Белоножко А.П., Говоруха Т.П. Влияние охлаждения на структуру клетки. - К.: Наукова думка, 1992. - 144 с.
198. Яковлев Г.М., Новиков В.С., Хавинсон В.Х. Резистентность, стресс, регуляция. – Ленинград: Наука, 1990. – 238 с.
199. Яковцова А.Ф. Компенсаторно-приспособительные процессы в миокарде при инфаркте в условиях краниocereбральной гипотермии (эксперим. исследов.) // Криобиология. - 1990. - № 3. - С. 32-36.
200. Ярыгин Н.Е., Николаева Т.Н., Кораблев А.В. Морфологическая классификация сосудистых изменений системы микрогемодикуляции //Арх. патологии. – 1993. - № 4. – С. 43-47.
201. Acker J.P., Elliot J.A., McGann L.E. Intercellular ice propagation: experimental evidence for ice growth through membrane pores // Biophys. J. – 2001. – Vol. 81, № 3. – P. 1389-1397.
202. Acker J.P., McGann L.E. Innocuous intracellular ice improves survival of frozen cells // Cell Transplant. – 2002. – Vol. 11, № 6. – P. 563-571.
203. Allessie M., Ausma J., Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation // Cardiovasc. Res. - 2002. - Vol. 54, № 2. - P. 230-246.
204. Amouel P. The concept of individual cardiovascular risk management // Europ. Heart J. - 2000. - Vol. 2. - P. 2-4.
205. Aslanidi K.B., Aslanidi G.V., Vachadze D.M. A possible role of cold-induced

- ionic stress in cold-induced cell death // *Membr. Cell. Biol.* – 1997. – Vol. 11, № 1. - P. 57-76.
206. Baker C.H., Davis D.L., Lindsey B.G., Sufton E.T. Temperature effects on dog hindpaw series and parallel vascular circuitis // *Amer. J. Physiol.* – 1983. – Vol. 245, № 1. – P. 159-161.
207. Barkalow F.J., Goodman M.J., Mayadas T.N. Cultured murine cerebral microvascular endothelial cells contain von Willebrand factor positive Weibel-Palade bodies and support rapid cytokine-induced neutrophil adgesion // *Microcirculation.* - 1996. - № 3. - P.19-28.
208. Belzer F.O. Effect of glycine in dog and rat liver transplantation // *Transplantation.* – 1993. – Vol. 56, № 4. – P. 817-822.
209. Berg A., Aas P., Lund T. Frostbite injuries // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* – 1999. – Vol. 119, № 3. – P. 382-385.
210. Berman B., Flores F. The treatment of hypertrophic scars and keloids // *J. Dermatol.* – 1998. – Vol. 8, № 8. – P. 591-595.
211. Bezie Y., Mesnard L., Longrois D., Samson F., Perret C. Interactions between endothelin-1 and atrial natriuretic peptide influence cultured chick cardiac myocyte contractility // *Eur. J. Pharmacol.* - 1996. - Vol. 311, № 2-3. - P. 241-248.
212. Boulanger C.M., Vanhoutte P.M. The endotelium: a modulator of cardiovascular health and disease // *Endothelium.* - 1999. - Vol. 3, № 4. - P. 187-203.
213. Brunelli G.A., Brunelli G.R. Tissue changes at different periods of ischemia // *International Angiology.* – 1995. – Vol. 14, № 3. – P. 253-263.
214. Buller A.J., Kean C.J., Ranatunga K.W., Smith J.M. Temperature dependence of isometric contaction of cat fast and slow skeletel musrules // *J. Phisiol.* – 1984. – Vol. 355. – P. 25-31.
215. Carroll R., Gant V.A., Yellon D.M. Mitochondrial K (ATP) channel opening protects a human atrial-derived cell line by a mechanism involving free radical generation // *Cardiovasc. Res.* - 2001. - Vol. 51, № 4. - P. 691-700.

216. De La Taille A., Benson M., Bagiella E. Cryoablation for clinically localized prostate cancer using an argon-based system: complication rates and biochemical recurrence // *BJU Int.* – 2000. – Vol. 85, № 3. – P. 281-286.
217. Derijk Roel H., Berkenbosh F. Hypothermia to endotoxin involves the cytokine tumor necrosis factor and the neuro peptide vasopressin in rats // *Amer. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 266, № 1. – P. 9-14.
218. Devies C.T.M., Young K. Effekt of temperature on the contactile properties and muskle power of triceps surae in humans // *J. Appl. Physiol.* – 1983. – P. 191-195.
219. Dobak J., Willems J. Extirpated uterine endometrial cryoablation with ultrasound visualization // *L. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 2000. – Vol. 7, № 1. – P. 95-101.
220. Doriot P.A. Some unusual considerations about vessel walls and wall stresses // *J. Theor. Biol.* - 2003. - Vol. 221, № 1. - P.133-141.
221. Ebertz S.L., McGann L.E. Osmotic parameters of cells from a bioengineered human corneal equivalent and consequences for cryopreservation // *Cryobiology.* – 2002. – Vol. 45, № 2. – P. 109-117.
222. Ecke M., Otto H.-J. 131-hippurat-clearance und Scintigrafie mit 99 m Tc-LMSA nach Nierenoperitonen in hipothermie // *Radil. Diagn.* – 1984. – Vol. 25, № 1. – P. 114-115.
223. Ehrlich H.P., Hembry R.M. A comparative study of fibroblasts in healing freeze and burn injuries in rats // *Am. J. Pathol.* – 1984. – Vol. 117, № 2. – P. 218-224.
224. Erdinçler P., Tuzgen S., Erdinçler U.D. Influence of aging on blood-brain barrier permeability and free radical formation following experimental brain cold injury // *Acta Neurochir.* – 2002. – Vol. 144, № 2. – P. 195-200.
225. Faller D.V. Endothelial cell responses to hypoxic stress // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 1999. – Vol. 26, № 1. – P. 74-84.
226. Fijnheer R., Frijns C.J., Korteweg J. The origin of p-selectin as a circulating plasma protein // *Thromb. Haemost.* – 1997. – Vol. 77. – P. 1081-1085.

227. Fukuhara K., Kvetnansky R., Weise V. Effects of continuous and intermittent cold (SART) stress on sympathoadrenal system activity in rats // *Neuroendocrinol.* – 1996. – Vol. 8, № 1. – P. 65-72.
228. Gatenbeck L., Aronsson A., Dahlgren S., Johansson B. Stress stimuli-induced histopathological changes in the prostate: an experimental study in the rat // *Prostate.* – 1987. - Vol. 11, № 1. – P. 69-76.
229. Goette A., Arndt M., Rocken C., Staack T. Calpains and cytokines in fibrillating human atria // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* - 2002. - Vol. 283, № 1. - P. 264-272.
230. Harrison D. Endothelial function and oxidant stress // *Clin. Cardiol.* – 1998. - № 20. – P. 11-17.
231. Imuta M. Immunoelectron microscopic localization of factor VIII-related antigen in the vascular endothelial cells of a patient with type von Willebrand disease // *J. Electron. Microsc.* – 1998. - № 47. - P. 175-177.
232. Itoh N., Ptel U., Skinner M. Developmental and hormonal regulation of transforming growth factor- α and epidermal growth factor receptor gene expression in isolated prostatic epithelial and stromal cells // *Endocrinology.* – 1998. – Vol. 139, № 3. – P. 1369-1377.
233. Jin L.J., Lalonde C., Demling R.H. Lung dysfunction after thermal injury in relation to prostanoic acid and oxygen radical release // *J. Appl. Physiol.* – 1986. – Vol. 61, № 1. – P. 103-112.
234. Kajashima K., Kudo H., Doi J., Fujimoto S. The role of endothelin-1 in regulation of rat mesenteric microcirculation // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 1998. Vol. 31, № 127. - P. 245-260.
235. Kallerhoff M., Coors A., Fischer C. Course of tissue acidosis, lactic acid production and morphologic changes in testicular tissue during ischemia // *Urologe - Ausgabe A.* - 1993 Sep. – Vol. 32, № 5. – P. 432-435.
236. Kerr J.F., Winterford C.M., Harmon B.V. Apoptosis Its significance in cancer and cancer therapy // *Cancer*, 1994. - Vol. 73. - P. 2013-2026.
237. Kinbara H., Cunha G.R. Ductal heterogeneity in rat dorsal-lateral prostate //

- Prostate. - 1996. – Vol. 28, № 1. - P. 58-64.
238. Kotogyan A., Memisoglu H.R., Iscimen A. Die Ergebnisse der kryochirurgie bei 170 Fallen Kutaner Leishmainose // *Hauthah Dermatol.* – 1991. – Vol. 7, № 4. – P. 39-40.
239. Kuida K., Lheng T.S., Na S. Decreased apoptosis in the brain and premature lethality in CPP32-deficient mice // *Nature.* - 1996. - Vol. 384. - P. 368-372.
240. Kuspis D.A., Krenzelok E.P. Oral Frostbite injury from intentional abuse of a fluorinated hydrocarbon // *J. Clin. Toxicol.* – 1999. – Vol. 37, № 7. – P. 873-875.
241. Lafrance L., Lagace G., Rautheer D. Free fatty acid turnover and oxygen consumption. Effects of noradrenaline in nonfasted rats // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 1980. – Vol. 58. – P. 797-804.
242. Lees V.C., Fan T.P. A freeze-injured skin graft model for the quantitative study of basic fibroblast growth factor and other promoters of angiogenesis in wound healing // *Br. J. Plast. Surg.* – 1994. – Vol. 47, № 5. – P. 349-359.
243. Marion D.W., Leonov Y., Ginsberg M. Resuscitative hypothermia // *Crit. Care. Med.* – 1996. – Vol. 24, № 2. – P. 81-89.
244. McGann L.E., Yang H.Y., Walterson M. Manifestations of cell damage after freezing and thawing // *Cryobiology.* – 1988. – Vol. 25, № 3. – P.178-185.
245. Michel A., Nortier J., Humblet A., Paradis C., De Prez E. Cleavage of atrial natriuretic peptide by a kidney membrane-bound carboxypeptidase A // *Peptides.* - 1998. - Vol. 19, № 5. - P. 907-912.
246. Moncada S. Nitric oxide in the vasculature: physiology and pathophysiology // *Ann. J. Acad. Sci.* - 1997. - Vol. 811. - P. 60-67.
247. Morita-Fujimura Y., Fujimura M., Gasche Y. Overexpression of copper and zinc superoxide dismutase in transgenic mice prevents the induction and activation of matrix metalloproteinases after coldinjury-induced brain trauma // *Cereb. Blood. Flow. Metab.* – 2000. – Vol. 20, № 1. -

- P. 130-132.
248. Murphy J., Banwell P., Roberts A. Frostbite: pathogenesis and treatment // *J. Trauma*. – 2000. – Vol. 48, № 1. – P. 171-178.
 249. Nardid O., Dyubko T., Repina S. A comparative study of the effect of freeze-thawing on peripheral and integral membrane proteins // *Cryobiology*. – 1997. – Vol. 34, № 2. – P. 107-113.
 250. Nishida T., Shibata H., Koseki M. Peroxidative injury of the mitochondrial respiratory chain during reperfusion of hypothermic rat liver // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1987. – Vol. 890, № 1. – P. 82-88.
 251. Otto-Buczowska E. Disorders of thermoregulatory mechanisms of the organism and their metabolic consequences // *Pol. Mercuriusz. Lek.* – 2002. – Vol. 13, № 75. – P. 266-270.
 252. Page C., Rose M., Yacoub M., Pigott R. Antigenic heterogeneity of vascular endothelium // *Am. J. of Pathology*. - 1992. - Vol. 141. - P. 673-683.
 253. Pesonen E. Role of natriuretic hormones in the diagnosis of patent ductus arteriosus in newborn infants // *Acta Paediatr.* - 2001. - Vol. 90. - P. 363-371.
 254. Pistorius G., Menger M., Feifel G. Minilaparotomy vs the percutaneous approach for minimally invasive hepatic cryosurgery // *Surg. Endosc.* – 2000. – Vol. 14, № 2. – P. 207.
 255. Pohl U. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo // *Endothelium*. - 1999. - Vol. 3, № 4. - P. 187-203.
 256. Ravens U., Liu G.S., Vandeplassche G., Borgers M. Protection of human, rat, and guinea-pig atrial muscle by mioflazine, lidoflazine, and verapamil against the destructive effects of high concentrations of Ca^{2+} // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* - 1992. - Vol. 6, № 1. - P. 47-58.
 257. Raunen U., Elling B., de Groot H. Injury to cultured liver endothelial cells after cold preservation: mediation by reactive oxygen species that are released independently of the known trigger hypoxia/reoxygenation // *Free Radic. Biol. Med.* – 1997. – Vol. 23, № 3. – P. 392-400.
 258. Resnick N., Yahav H., Shay-Salit A., Shushy M. Fluid shear stress and the vas-

- cular endothelium: for better and for worse // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 2003. - Vol. 81, № 3. – P. 177-199.
259. Rodriguez R., Chan D.Y., Bishoff J.T., Chen R.B. Renal ablative cryosurgery in selected patients with peripheral renal masses // *Urology.* – 2000. – Vol. 55, № 1. – P. 25-30.
260. Rongioletti F., Delmonte S., Rossi M.E. Erisive pustular dermatosis of the scalp following cryotherapy and topical tretinoin for actinic keratoses // *Clin. Exp. Dermatol.* – 1999. – Vol. 24, № 6. – P. 499-500.
261. Santis G.D., Pinelli M. Microsurgical model of ischemia reperfusion in rat muscle: evidence of free radical formation by spin trapping // *Microsurgery.* – 1994. – Vol. 15, № 9. – P. 655-659.
262. Sarica K., Bakir K. Semiquantitative evaluation of testicular histology after testicular torsion: protective effect of external cooling // *Urologia Internationalis.* – 1999. – Vol. 63, № 2. – P. 110-114.
263. Smith M., Munroth J., Hochstatter T., Meyers K. Differential distribution of von Willebrand factor in canine vascular endothelium // *Am. J. Vet. Res.* - 1996. - Vol. 57, № 5. - P. 750-755.
264. Storey K., Storey I. Freeze tolerance: constraining forces, adaptive mechanisms // *Can. J. Zool.* – 1988. – Vol. 66, № 5. – P. 1122-1137
265. Tveita T., Ytrehus K., Skandfer M., Oian P. Changes in blood flow distribution and capillary function after deep hypothermia in rat // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* – 1996. – Vol. 74, № 4. – P. 376-381.
266. Vallet B., Weil E. Endothelial cell dysfunction and coagulation // *Margaux Conference on Critical illness.* - Margaux, France. - 2000. - P. 75.
267. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and inhibition of conversion enzyme // *Europ. Heart J.* - 1998. - Vol. 19. - P. 7-15.
268. Varhaar M., Hining L.H., van Dam H. Nifedipine improves NO mediated vasodilatation in hypercholesterolemia, independent of an effect on blood pressure or plasma lipids // *Circulation.* - 1998. - Vol. 98. - P. 243.
269. Wittmers L.E. Jr. Pathophysiology of cold exposure // *Minn. Med.* – 2001. –

Vol. 84, № 11. – P. 30-36.

270. Woltmann A., Lebeau A., Staubach K.H. Histomorphological changes of organs, in particular the liver, in a study of endotoxin tolerance in an animal // Eur. Surg. Res. – 1994. – Vol. 26, № 6. – P. 353-361.
271. Yamashita A., Hayashi N., Sugimura Y., Cunha G.R. Influence of diethylstilbestrol, Leuprolelin (a luteinizing hormone-releasing hormone analog), Finasteride (a 5 alpha-reductase inhibitor), and castration on the lobar subdivisions of the rat prostate // Prostate. - 1996. – Vol. 29, № 1. – P. 1-14.
272. Young A.J., O'Brien C., Sawka M.N. Physiological problems associated with wearing NBC protective clothing during cold weather // Aviat. Space. Environ. Med. – 2000. – Vol. 71, № 2. – P. 184-189.