

© И. В. Майбородин, Р. Х. Сулейманов, С. А. Ким, И. И. Майбородин
УДК 611.018.26:612.014.45

И. В. Майбородин¹, Р. Х. Сулейманов², С. А. Ким³ и И. И. Майбородин¹

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

¹ Центр новых медицинских технологий (зав. — проф. А. И. Шевела), Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск; ² кафедра анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии (зав. — проф. Б. П. Губанов), Кыргызско-Российский славянский университет; ³ кафедра лучевой диагностики (зав. — проф. Р. Т. Аралбаев), Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации, г. Бишкек, Кыргызстан

Методом световой микроскопии изучены морфологические изменения в жировой ткани задней поверхности коленного сустава у крыс (n=96) через 1, 2, 3, 4 и 5 сут после однократного ультразвукового воздействия различной продолжительности (5, 10, 20 мин) в диагностическом режиме. Такое воздействие приводит к гиперемии, лимфостазу и увеличению сосудистой проницаемости. Выраженность изменений нарастает по мере увеличения длительности воздействия. Все обнаруженные изменения являются обратимыми, и большинство из них исчезают в течение 1–2 сут. В практической деятельности следует учитывать возможность развития повреждений клеток и тканей при проведении ультразвукового исследования (УЗИ). Целесообразны разработка и применение мероприятий, направленных на снижение отека и стабилизацию сосудистой стенки как во время самой процедуры УЗИ, так и сразу после нее. УЗИ должно быть выполнено только при наличии действительных медицинских показаний, причем для получения необходимой диагностической информации должна быть использована самая низкая мощность аппарата.

Ключевые слова: жировая ткань, воздействие ультразвуком, гиперемия, лимфостаз

Ультразвуковое исследование (УЗИ) обычно считается безопасным методом визуализации, в частности, оно проводится для сканирования плода во время беременности [13]. Однако в последнее время стали появляться сообщения об изменениях тканей и органов млекопитающих после воздействия ультразвуком в режиме медицинского исследования. Высказываются сомнения в безопасности ультразвука при мощностях, применяемых для диагностики [7, 14]. Все чаще признается, что ультразвук, даже в этих случаях способен повысить температуру тканей и таким образом повредить их [10–12]. Особую опасность он может представлять для эмбриональных тканей [10], тканей головного мозга [3, 10], глаза [9, 17].

В 2008 г. Американский институт использования ультразвука в медицине (The American Institute of Ultrasound in Medicine, Лорел, Мэриленд) опубликовал 130-страничный доклад под названием «О потенциальных биоэффектах диагностического ультразвука», в котором указаны возможные риски при проведении УЗИ, включающие

тепловые эффекты, механические воздействия и биоэффекты от применения контрастных средств. Долгосрочные эффекты, связанные с ультразвуковым воздействием диагностической интенсивности, пока неизвестны. Несмотря на то, что существует вероятность выявления в будущем значительного биологического воздействия на человека, в настоящее время большинство врачей считают, что на основе имеющейся информации польза для пациентов перевешивает риски [6].

Две 15-минутные процедуры воздействия ультразвуком могут в будущем использоваться в качестве противозачаточных мер для мужчин. Исследование на крысах показало, что ультразвуковые устройства могут вызвать даже полное подавление сперматогенеза. Ультразвуковое воздействие может применяться и для бесконтактной стерилизации домашних животных [18].

Цель настоящего исследования — изучение изменений жировой ткани у крыс после однократного ультразвукового воздействия различной длительности в диагностическом режиме.

Сведения об авторах:

Майбородин Игорь Валентинович (e-mail: imai@mail.ru), *Майбородин Игорь Игоревич*, Центр новых медицинских технологий, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 8;

Сулейманов Рустам Ханалиевич, кафедра анатомии человека топографической анатомии и оперативной хирургии, Кыргызско-Российский славянский университет, 720000, Киргизия, Бишкек, ул. Киевская, 44;

Ким Сергей Анатольевич, кафедра лучевой диагностики, Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации, 720040, Киргизия, Бишкек, ул. Боконбаева, 144а

Материал и методы. Эксперименты проведены на 6-месячных самцах крыс инбредной линии Wag массой 180–200 г. Все манипуляции с животными осуществляли под общим ингаляционным эфирным наркозом в условиях чистой операционной с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Для воздействия на заднюю поверхность коленного сустава был применен режим ультразвука, который обычно используют в медицинских клиниках [3, 7] для УЗИ-диагностики В-способом с частотой 6,7 МГц в пульсирующем режиме (длительность 0,2 мс). Дозиметрическое тестирование системы ультразвука показало интенсивность пиковую в пространстве, среднюю по импульсу 330 Вт/см², и интенсивность среднюю по времени, пиковую по пространству 1,5 мВт/см² при измерении в водной среде. Предполагаемая доза в расположении облучаемой жировой ткани при 5-минутной экспозиции составила 1 Вт/см². Жировая ткань на месте облучения была выбрана вследствие ее постоянного присутствия в данном месте, ограниченного небольшого объема, что обеспечивало четкую локализацию воздействия, изменений и исключение поражения смежных областей, а также отсутствие в проекции облучаемой зоны различных органов. Крыс выводили из эксперимента передозировкой паров эфира через 1, 2, 3, 4 и 5 сут после однократного воздействия ультразвуком длительностью 5, 10 или 20 мин. На каждую точку исследования было использовано 6 крыс. Контролем служили интактные необлученные животные. Всего было использовано 96 животных (90 подопытных и 6 контрольных).

Материал фиксировали в 4% растворе параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,4) не менее 24 ч, обезвоживали в этаноле возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином — эозином, изучали под световым микроскопом Axioimager M1 (Zeiss, Германия) при увеличении до 1500 раз. Дифференцирование кровеносных и лимфатических сосудов жировой ткани крыс проводили в соответствии с рекомендациями J.R. Head и L.L. Seeling [8].

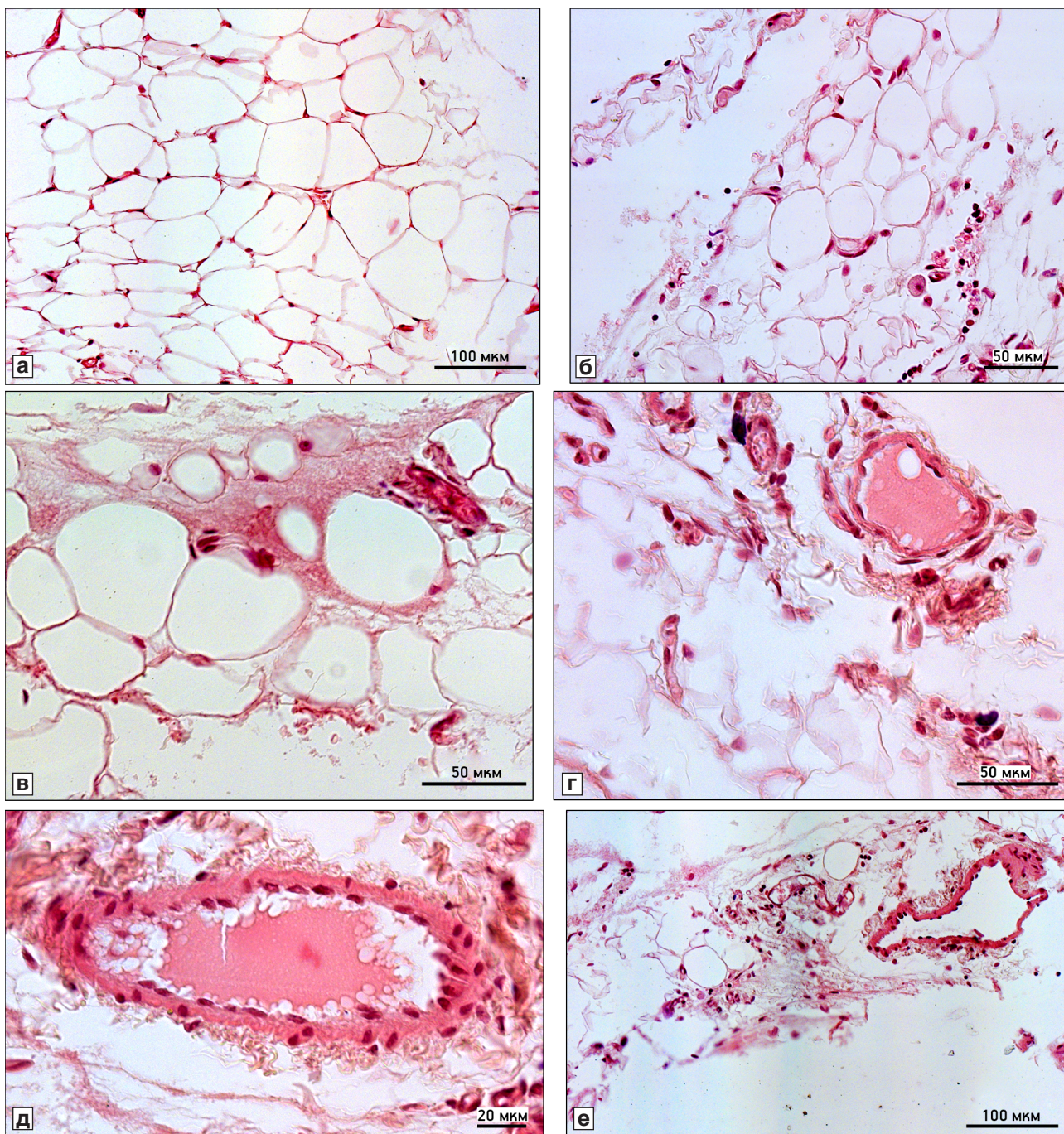
Результаты исследования. У интактных животных в жировой ткани задней поверхности коленного сустава было расположено небольшое число кровеносных и лимфатических сосудов с узким, спавшимся и часто оптически пустым просветом. Между дольками жировой ткани и в соединительнотканых прослойках присутствовало очень мало лейкоцитов, главным образом, лимфоцитов, макрофагов и тучных клеток (рисунков, а).

Через 1 сут после 5-минутного ультразвукового воздействия значительных изменений по сравнению с контролем отмечено не было. Было обнаружено лишь незначительное расширение кровеносных капилляров жировой ткани. На некоторых участках, очень ограниченных, возросла численность лейкоцитов (макрофагов и лимфоцитов) и присутствовали эритроциты, расположенные поодиночке, видимо оказавшиеся в ткани в результате диапедеза. Видимых повреждений кровеносных сосудов и геморрагий не было (см. рисунок, б). Начиная со 2-х суток, по сравнению с интактными животными, изменения отсутствовали.

В жировой ткани, спустя 1 сут после 10-минутного воздействия ультразвуком, происходило уже более выраженное расширение кровеносных и лимфатических сосудов. Просвет кровеносных сосудов чаще всего оставался оптически пустым, но иногда мелкие сосуды были переполнены эритроцитами. В лимфатических сосудах присутствовало содержимое, окрашивающееся эозином. Кроме того, была отмечена диффузная инфильтрация участков между дольками жировой ткани эозинофильной жидкостью, что, скорее всего, является признаком лимфатического отека, лимфостаза (см. рисунок, в, г). Все указанные изменения не были обнаружены в последующие сроки исследования.

Через 1 сут после 20-минутного ультразвукового воздействия практически все кровеносные сосуды были расширены и переполнены форменными элементами крови, т. е. имела место отчетливо выраженная венозная и артериальная гиперемия. В этот срок и на следующие сутки мелкие, средние и крупные лимфатические сосуды также были расширены и имели различный объем содержимого, интенсивно окрашенного эозином (см. рисунок, д). Гиперемия исчезла уже на 2-е сутки, а признаки лимфостаза — к 3-м суткам (см. рисунок, е). Однако в этот срок некоторые сосуды оставались расширенными, в них присутствовали признаки повреждения эндотелия: было обнаружено краевое стояние лейкоцитов (лимфоцитов) и увеличено число клеточных ядер на единицу длины эндотелиальной выстилки (см. рисунок, е). Кроме этого, с 1-х по 3-и сутки в жировой ткани произошло увеличение содержания лейкоцитов за счет лимфоцитов и макрофагов. Лейкоцитарная инфильтрация была более выраженной в области измененных сосудов (см. рисунок, е). Состояние жировой ткани нормализовалось к 3–4-м суткам после облучения.

Обсуждение полученных данных. По мере нарастания продолжительности однократного ультразвукового воздействия на область коленного сустава в жировой ткани, находящейся на его задней поверхности, увеличивается степень расширения кровеносных и лимфатических сосудов. После 5-минутного облучения сначала расширяется просвет сосудов, и происходит диапедез единичных эритроцитов. После 10-минутного воздействия присоединяются признаки лимфостаза и гиперемии, которые исчезают ко 2-м суткам. После применения ультразвука в течение 20 мин были обнаружены более выраженные явления гиперемии и лимфостаза, а также отека. Эти изменения наблюдались в течение 2–3 сут.



Жировая ткань задней поверхности коленного сустава у intactных крыс (а) и после однократного ультразвукового воздействия (б–е).

а — жировая ткань содержит небольшое число сосудов с узким, часто оптически пустым, просветом; б — незначительное расширение просвета сосудов, появление в жировой ткани единичных эритроцитов через 1 сут после 5-минутного ультразвукового воздействия; в — накопление эозинофильной жидкости в жировой ткани (отек) спустя 1 сут после 10-минутного воздействия ультразвуком; г — эозинофильное содержимое в расширенном просвете сосуда через 1 сут после 10-минутного воздействия ультразвуком; д — эозинофильное содержимое в расширенном просвете сосуда спустя 1 сут после 20-минутного ультразвукового воздействия; е — сосуд в жировой ткани с оптически пустым, но расширенным просветом, в эндотелиальной выстилке увеличено количество клеточных ядер, на эндотелии расположены лимфоциты, диффузная лейкоцитарная инфильтрация ткани через 3 сут после 20-минутного воздействия ультразвуком. Окраска гематоксилином — эозином

Ультразвуковое воздействие, даже выполненное в режиме диагностических процедур, сопровождается нагреванием облученных тканей [12, 15, 17]. Повышение температуры в любых тканях сопровождается компенсаторным расширением

сосудов, усилением кровотока и венозной гиперемией. Видимо, в результате такого гипертермического действия ультразвука происходит обнаруженное расширение кровеносных и лимфатических сосудов, появляются явления артериальной

и венозной гиперемии, переполнения лимфатического русла и тканевого отека.

Вместе с этим, ультразвук вызывает повреждение тканей [2, 5, 7, 14], в результате чего развивается, пусть и слабовыраженная, асептическая воспалительная реакция, блокируются венозный кровоток [1] и лимфатический отток [4].

Блокада венозного оттока и лимфотока способствует усилению гиперемии, отека и лимфостаза. Так как при увеличении длительности воздействия нарастает тяжесть повреждения и, соответственно, выраженность воспалительного процесса, при 20-минутном облучении степень гиперемии, отека и лимфостаза более значительна и сохраняется на 1–2 сут дольше, чем при более коротком воздействии.

Вместе с явлениями гиперемии и лимфостаза в жировой ткани присутствовали признаки повреждения эндотелия, такие как адгезия на нем лейкоцитов и увеличение численности клеточных ядер на единицу длины эндотелиальной выстилки. Возможно, что нагревание тканей при ультразвуковом воздействии [12, 15, 17], в частности крови и лимфы, где много воды, приводит к прямому или опосредованному перегреванию и повреждению эндотелия (прямое действие ультразвука или горячей крови или лимфы в просвете). Повреждение эндотелия в сосудах капиллярного звена и кровеносного, и лимфатического русла может привести к их тромбозу и, соответственно, к гемо- или лимфостазу.

По-видимому, повреждение эндотелия при ультразвуковом воздействии является одной из основных причин диapedеза эритроцитов через поврежденные мембраны. Геморрагии после воздействия ультразвуком в диагностическом режиме были обнаружены и другими исследователями [16].

Деструкция сосудистых стенок способствует также увеличению численности лейкоцитов в жировой ткани. Кроме того, повреждения тканей в результате воздействия ультразвуком активируют миграцию лейкоцитов к регионам с наличием антигенных веществ, образующихся как в результате прямого воздействия, так и в результате расстройств микроциркуляции, и вследствие асептического воспаления.

Таким образом, на основании вышеизложенного, можно заключить, что однократное ультразвуковое воздействие на жировую ткань в области коленного сустава приводит к микроциркуляторным нарушениям, заключающимся в гиперемии, лимфостазе и увеличении сосудистой проницаемости. Выраженность изменений нарастает по мере увеличения длительности воздействия. Все

обнаруженные изменения являются обратимыми, и большинство из них исчезают в течение 1–2 сут. В связи с тем, что ультразвуковое облучение области коленного сустава крыс в режиме диагностических процедур вызывает изменения жировой ткани, в практической деятельности следует учитывать возможность развития повреждений клеток и тканей при проведении УЗИ. Так как ультразвуковое воздействие на ткани приводит к микроциркуляторным нарушениям, заключающимся в гиперемии, лимфостазе и увеличении сосудистой проницаемости, целесообразны разработка и применение мероприятий, направленных на снижение отека и стабилизацию сосудистой стенки как во время самой процедуры УЗИ, так и сразу после нее. УЗИ должно выполняться только при наличии действительных медицинских показаний, причем для получения необходимой диагностической информации следует использовать самую низкую мощность ультразвуковой установки. Необходимо следить за безопасностью и сохранением здоровья не только обследуемых пациентов, но также и персонала, осуществляющего применение ультразвука.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузин М.И. и Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей. М., Медицина, 1990.
2. Миллер Э., Хилл К., Бэмбер Дж. и др. Применение ультразвука в медицине. Физические основы. М., Мир, 1989.
3. Ang E.S.Jr., Gluncic V., Duque A. et al. Prenatal exposure to ultrasound waves impacts neuronal migration in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, v. 103, № 34, p. 12903–12910.
4. Casley-Smith J.R. The lymphatic system in inflammation. In: *The inflammatory process*, 1973, v. 2, 1973, p. 161–204.
5. Forsberg F., Shi W.T., Merritt C.R. et al. On the usefulness of the mechanical index displayed on clinical ultrasound scanners for predicting contrast microbubble destruction. *J. Ultrasound Med.*, 2005, v. 24, № 4, p. 443–450.
6. Fowlkes J.B. Bioeffects committee of the american institute of ultrasound in medicine. American Institute of ultrasound in medicine consensus report on potential bioeffects of diagnostic ultrasound: executive summary. *J. Ultrasound Med.*, 2008, v. 27, № 4, p. 503–515.
7. Fowlkes J.B. and Holland C.K. Mechanical bioeffects from diagnostic ultrasound: AIUM consensus statements. *American Institute of Ultrasound in Medicine. J. Ultrasound Med.*, 2000, v. 19, № 2, p. 69–72.
8. Head J.R. and Seeling L.L. Jr. Lymphatic vessels in the uterine endometrium of virgin rats. *J. Reprod. Immunol.*, 1984, v. 6, № 3, p. 157–166.
9. Herman B.A. and Harris G.R. Theoretical study of steady-state temperature rise within the eye due to ultrasound insonation. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, 1999, v. 46, № 6, p. 1566–1574.
10. Horder M.M., Barnett S.B., Vella G.J. et al. In vivo heating of the guinea-pig fetal brain by pulsed ultrasound and estimates

- of thermal index. *Ultrasound Med. Biol.*, 1998, v. 24, № 9, p. 1467–1474.
11. Jago J.R., Henderson J., Whittingham T.A. and Mitchell G. A comparison of AIUM/NEMA thermal indices with calculated temperature rises for a simple third-trimester pregnancy tissue model. American Institute of Ultrasound in Medicine/National Electrical Manufacturers Association. *Ultrasound Med. Biol.*, 1999, v. 25, № 4, p. 623–628.
 12. Kim Y.T., Kim H.C., Inada-Kim M. et al. Evaluation of tissue mimicking quality of tofu for biomedical ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.*, 2009, v. 35, № 3, p. 472–481.
 13. Merritt C.R. Ultrasound safety: what are the issues? *Radiology*, 1998, v. 173, № 2, p. 304–306.
 14. Miller D.L., Smith N.B., Bailey M.R. et al. Overview of therapeutic ultrasound applications and safety considerations. *J. Ultrasound Med.*, 2012, v. 31, № 4, p. 623–634.
 15. O'Brien W.D.Jr., Deng C.X., Harris G.R. et al. The risk of exposure to diagnostic ultrasound in postnatal subjects: thermal effects. *J. Ultrasound Med.*, 2008, v. 27, № 4, p. 517–535.
 16. O'Brien W.D.Jr. and Zachary J.F. Mouse lung damage from exposure to 30 kHz ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.*, 1994, v. 20, № 3, p. 287–297.
 17. Steinert R.F. and Schafer M.E. Ultrasonic-generated fluid velocity with Sovereign WhiteStar micropulse and continuous phaco-emulsification. *J. Cataract. Refract. Surg.*, 2006, v. 32, № 2, p. 284–287.
 18. Tsuruta J.K., Dayton P.A., Gallippi C.M. et al. Therapeutic ultrasound as a potential male contraceptive: power, frequency and temperature required to deplete rat testes of meiotic cells and epididymides of sperm determined using a commercially available system. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2012, v. 10, p. 7.

Поступила в редакцию 15.09.2013

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE FATTY TISSUE AFTER A SINGLE EXPOSURE TO THE ULTRASOUND

*I.V.Maiborodin, R.Kh.Suleimanov, S.A.Kim
and I.I.Maiborodin*

The morphological changes in the fatty tissue of the posterior surface of knee joint were studied in rats (n=96) using the method of light microscopy 1, 2, 3, 4 and 5 days after a single ultrasonic exposure of various duration (5, 10, 20 min) in a diagnostic mode. This exposure resulted in hyperemia, lymphostasis and increase of vascular permeability. The degree of changes was found to increase in proportion to the duration of exposure. All the changes detected were reversible, and the majority of them disappeared within 1–2 days. During the practical application, it is necessary to take into account the possibility the induction of cell and tissue damage during the ultrasonographic examinations. Development and application of the measures directed to decrease the edema and to stabilize the vascular wall both during the ultrasonography and immediately after it are expedient. Ultrasonography should be performed only when there are significant medical indications, and to receive the required diagnostic information, the lowest power of the device should be used.

Key words: *fatty tissue, exposure to the ultrasound, hyperemia, lymphostasis*

The Center of New Medical Technologies, RAMS Siberian Branch Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk; Department of Human Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek; Kyrgyz State Medical Institute for Retraining and Professional Development, Bishkek, Kyrgyzstan