

КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ
(зав.доц. Н.А.ЗУБОВ) и МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ОТДЕЛ
(зав. ст. научный сотрудник С.К.БИКМУЛЛИНА)
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ
(зав. ст. научный сотрудник Р.А.ШАБУНИН) СВЕРД-
ЛОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА
(ректор - доктор медицинских наук В.Н.КЛИМОВ)

Научный руководитель -
доктор медицинских наук,
профессор М.Г.СПАССКАЯ

И.К.БРОДСКАЯ

РАЗВИТИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА НА
ФОНЕ ХРОМОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

(Экспериментально-морфологическое исследование)

Диссертация на соискание
ученой степени кандидата
медицинских наук

О Г Л А В Л Е Н И Е

Стр.

В В Е Д Е Н И Е	3
---------------------------	---

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГЛАВА I. Экспериментальный атеросклероз . . .	8
ГЛАВА II. Атеросклероз при различных интоксикациях	36
ГЛАВА III. Изучение токсического влияния шестивалентного хрома на организм животных в эксперименте	48

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГЛАВА IV. Материалы и методы исследования . . .	63
ГЛАВА V. Развитие атеросклероза у животных при трехмесячном введении им холестерина и бихромата калия	69
ГЛАВА VI. Влияние шестимесячной хромовой интоксикации на развитие холестеринового атеросклероза у кроликов . .	90
ГЛАВА VII. Экспериментальный атеросклероз на фоне хромовой интоксикации в исследованиях, проводившихся в течение года	129
З А К Л Ю Ч Е Н И Е	166
В Ы В О Д Ы	180
ЛИТЕРАТУРНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ	184

В В Е Д Е Н И Е

Снижение заболеваемости рабочих на предприятиях — одна из актуальных задач здравоохранения. Возрастающие темпы развития химической промышленности предъявляют все более высокие требования к медицине. Возникает необходимость всестороннего изучения некоторых профессиональных факторов, влияющих на развитие различных заболеваний и главным образом на возникновение и течение болезней сердечно-сосудистой системы.

Данные литературы убедительно свидетельствуют о том, что некоторые промышленные яды, такие как свинец, окись углерода, фтор, никотин способствуют развитию атеросклероза / Л.Ф.Дмитриенко, В.П.Баженов, О.Н. Чельцова, И.Шварц, М.А.Ковнацкий, Г.Н.Кузьминская, Л.К. Чередниченко, И.М. Гвинджилия и Л.К. Маслова, Vigliani, Ambrosio, Marsio, Riccoli и др./.

Установлено влияние этих и других ядов на холестериновый обмен, на взаимосвязь между холестерином и белком, на коэффициент фосфолипиды / холестерин и т.д./ М.М.Павлов, М.А.Левченко, М.А.Ковнацкий, Г.С.Конилова, Л.К.Чередниченко, Г.Н.Кузьминская, Оти, Сакураи, Nagashima Susumi, Toyama Toshio, Sakurai Tsutomu, Pregovska I., Vanesek R., Kubat K., Pregovska I., Srbova I. и др./.

В свете сказанного возникает вопрос, каков удельный вес хромовой интоксикации, и в частности действия шестивалентного хрома, на развитие и течение атеросклероза, а также на нарушение липоидного обмена.

Известно, что использование и применение шестивалентного хрома за последние годы, т.е. с развитием большой химии, значительно возросло. Однако специальные исследования, посвященные изучению возможного влияния бихромата калия на развитие атеросклероза, в настоящее время отсутствуют.

Учитывая изложенное, мы сочли целесообразным изучить экспериментальный холестериновый атеросклероз, развивающийся в условиях хромовой интоксикации. При выполнении поставленной задачи наиболее актуальным представлялось выяснение следующих вопросов:

1) влияет ли шестивалентный хром на развитие атеросклеротического процесса в аорте и крупных сосудах;

2) изменяется ли содержание лецитина и холестерина в крови животных при действии на их организм бихромата калия и холестерина;

3) изменяется ли лецитин/холестериновый индекс при воздействии вышеуказанных веществ.

Для решения поставленных задач нами были проведены три серии опытов продолжительностью три, шесть и двенадцать месяцев. Эксперименту подверглись кролики в количестве 98.

Хромовая интоксикация вызывалась воздействием на организм животных бихромата калия, который вводился подкожно и перорально. Одновременно с последовательной интоксикацией подопытные животные получали холестерин, добавляемый в измельченные овощи. В эксперименте, длившемся три и шесть месяцев, ежедневная доза холестерина

равнялась одному грамму, а при постановке опытов, рассчитанных на более длительный период (12 месяцев), дневная норма была сокращена вдвое и составляла 0,5 грамма.

Результаты исследований показали, что экспериментальный атеросклероз на фоне хромовой интоксикации развивается у животных в меньшей степени и выражен более слабо при продолжительности опыта три и шесть месяцев, чем у животных находившихся под опытом в течение 12 месяцев. Установлено, что хромовая интоксикация вызывает глубокие нарушения липоидного обмена. У животных, которые получали одновременно холе стерин и хром в эксперименте, продолжавшемся шесть месяцев, мы наблюдали высокое содержание холестерина в крови, но уровень его все же оказывался более низким, чем у животных, получавших один холестерин. Содержание лецитина в крови во всех случаях было примерно на одном уровне.

Индекс лецитин/холестерин у животных, которым вводили и хром и холе стерин, оказался выше почти в два раза по сравнению с таковым у животных, получавших только холестерин. Известно, что чем ниже индекс лецитин/холестерин, тем атеросклеротический процесс развивается в большей степени / Б.В.Ильинский, А.Л.Мясников/. Таким образом, в эксперименте, длившемся 6 месяцев, атеросклероз развивается в большей степени у животных, находящихся на атерогенном корме, чем у тех, у которых одновременно вызывали хромовую интоксикацию.

Иные результаты выявляются в организме животных, которые находились под опытом в течение 12 месяцев. У кроликов этой серии содержание холестерина в крови возрастает быстрее в том случае, когда им вводится и бихромат калия и холестерин; у них наблюдается более распространенный атеросклеротический процесс и отмечено понижение лецитин/холестеринового коэффициента.

Воздействие бихромата калия на организм животного в течение шести месяцев вызывает снижение уровня холестерина крови кроликов и повышение лецитина, к концу годичной затравки определяется снижение не только холестерина, но и лецитина.

Работа состоит из семи глав. Первые три главы - Обзор литературы. В первой главе: " Экспериментальный атеросклероз " представлены данные литературы основных этапов изучения атеросклероза со времени установления экспериментальной модели этого заболевания Н.Н.Аничковым и С.С.Халатовым / 1912-1913 /. Во второй главе: " Атеросклероз при различных интоксикациях " освещена связь воздействия различных производственных вредностей (свинца, сероуглерода, окиси углерода, фтора, никотина и других) с возникновением и течением атеросклероза. В третьей главе: " Изучение токсического влияния шестивалентного хрома на организм животных в эксперименте " приводятся краткие сведения об экспериментальном изучении токсического влияния шестивалентного хрома на организм животных.

В четвертой главе представлены материалы и методы собственного исследования.

В трех последующих главах излагаются результаты экспериментальных исследований, приводятся морфологические гистологические, гистохимические и биохимические данные отражающие влияние хромовой интоксикации на развитие атеросклероза у кроликов.

Наиболее характерные гистоструктурные изменения в сосудах и органах иллюстрированы макро- и микрофотографиями.

Данные биохимических исследований, вес животных и их отдельных органов, результаты планиметрического измерения атеросклеротического поражения аорты обработаны методом вариационной статистики.

Далее следуют заключение, выводы и указатель литературы. В диссертации 19 графиков, 12 таблиц, 47 микрофотографий и 3 макрофотографии.

В конце работы приводится указатель литературы, включающий 194 отечественных источника и 131 зарубежный.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГЛАВА ПЕРВАЯ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ

Изучением атеросклероза вот уже более полу столетия занимаются многие отечественные и зарубежные ученые. В этом направлении имеются большие достижения.

Основные успехи в изучении многообразных проявлений атеросклероза артерий обусловлены, по мнению академика Н.Н.Аничкова, экспериментальными исследованиями. " Благодаря им удалось воспроизвести у кроликов путем многократного введения холестерина в течение нескольких месяцев типичные поражения артерий, весьма сходные с атеросклерозом человека".

Впервые экспериментальный атеросклероз был получен русскими учеными / А.И.Игнатовский, 1908; Л.М.Старокадомский, 1909; Н.В.Стуккей, 1910; Н.В.Веселкин, 1912; Н.Н.Аничков, 1912; С.С.Халатов, 1912 /. Так, А.И.Игнатовский находил изменения в артериальной системе у кроликов после кормления их мясом, молоком и куриными желтками. Н.В.Стуккей и Н.В.Веселкин экспериментально установили, что скармливание животным яичного желтка и вещества мозга приводит к возникновению в сосудах атеросклеротического процесса. Вместе с тем, применение одного нейтрального жира или лецитина подобных изменений в

сосудистой стенке не вызывает.

В 1912 году Н.Н.Аничков и С.С.Халатов, вводя в желудочно-кишечный тракт кроликов чистый холестерин, растворенный в растительном масле, добились изменений в аорте, идентичных с изменениями, появляющимися у человека, заболевшего атеросклерозом.

Таким образом, была создана модель экспериментального атеросклероза, широко используемая многими исследователями как в нашей стране, так и за рубежом. Эта модель стала не только основой изучения морфогенеза и патогенеза атеросклероза, но ею широко пользуются и клиницисты для поиска новых профилактических и терапевтических средств в борьбе с указанным заболеванием.

Для полного представления о патологической анатомии, морфологии и морфогенезе атеросклероза возникла необходимость изучения динамики заболевания. Академик Н.Н.Аничков (1915-1917, 1922-1923, 1935, 1937, 1941, 1953, 1956, 1960-1961 гг.) широко использовал данные, полученные при изучении экспериментального атеросклероза и атеросклероза человека на всех этапах его развития, начиная с самых ранних. В отличие от других авторов, он не ограничился изучением этого заболевания в аорте, а проводил обследование целых артериальных систем, сосудов крупного и мелкого калибра.

Ученики и соратники Н.Н.Аничкова: В.Д.Цинзерлинг (1926) М.И.Гессе (1927), К.Г.Волкова (1930, 1935, 1953, 1956, 1961), М.И.Маляцкая (1935), М.А.Захарьевская (1936),

Т.А.Синицина (1953, 1957-1959, 1961, 1964), продолжая изучение экспериментального атеросклероза, наблюдали характерные изменения в артериях.

Тщательное исследование очагов липоидоза было проведено В.Д.Цинзерлингом и А.А.Соловьевым (1929-1930).

Согласно их данным, липоидные пятна могут появляться в раннем возрасте. В.Д.Цинзерлинг и А.А.Соловьев проследили распространение липоидоза по возрастным группам и отметили определенную закономерность в отношении интенсивности этого процесса в различных сосудистых областях.

К.Г.Волкова в процессе изучения атеросклероза венечных сосудов животных провела сопоставление с теми нарушениями, которые вызывает атеросклероз в венечных сосудах человека.

Исследованиями М.И.Маляцкой и М.А.Захарьевской установлены морфологические изменения, вызываемые атеросклеротическим процессом в непарных ветвях брюшной аорты и почечных артериях, идентичные с теми, которые наблюдаются в стенке аорты и венечных артериях.

Т.А.Синициной на протяжении ряда лет изучались последовательные стадии развития атеросклероза коронарных артерий у различных видов животных. Ею же прослежен процесс обратного развития этого заболевания. Кроме того, автором установлено влияние веществ, ослабляющих и усиливающих атеросклеротический процесс коронарных сосудов.

По мере изучения экспериментального атеросклероза кроликов, некоторые ученые выразили сомнение в целесообраз-

ности этой модели, так как кролики - животные травоядные и в естественных условиях атеросклерозом не болеют. Кроме того, в эксперименте не удается получить такие стадии, как атероматозные язвы, кальциноз, тромбоз и пр., являющиеся типичными при заболевании атеросклерозом человека. В стремлении установить закономерность и приблизить разрешение сложной проблемы атеросклероза делались попытки воспроизвести это заболевание у других животных и птиц.

В настоящее время для изучения экспериментального атеросклероза стали широко использовать кур породы "белые леггорны", хотя впервые атеросклероз у кур был воспроизведен К.Г.Волковой (1925) путем кормления их холестерином. Несколько позднее Т.Ишиама (Т.Ichiama), (1930) и другие получили у кур такие же изменения. Экспериментальным атеросклерозом у кур занимались многие ученые / Т.А. Синицина, 1957; D.Dauber a Katz L. , 1942-1943; Chaikoff , 1948; Horlick L., Katz L. , 1949; Katz , Stamler , 1953; Pachmayer V. , Anand B.,¹⁹⁶¹ Katz L.N. , Pick, 1961; Siller W.L. ' 1961 и др. /. В своих работах авторы подчеркивали преимущество модели атеросклероза на курах, мотивируя тем, что куры часто (70%) болеют " спонтанным " атеросклерозом аорты, и что морфологические изменения в сосудах кур при атеросклерозе наиболее сходны с таковыми у человека. Кроме того, по данным ряда авторов у кур очень быстро, в течение 2-3 недель, развивается высокая гиперхолестеринемия и атеросклеротические изменения в аорте.

Однако, по данным Т.А.Синициной, куры в качестве модели атеросклероза не только не имеют преимуществ перед кроликами, но по ряду причин являются даже непригодными. Частота спонтанных изменений в аорте, необходимость неполного голодания для получения артеросклеротических изменений, особенности липоидного обмена в связи с яйцекладкой и т.д. - все эти недостатки делают кур мало подходящим объектом для модели экспериментального атеросклероза.

В настоящее время для воспроизведения атеросклероза стали широко использовать крыс/Hartroft a oth., 1952; Wissler, 1954; Wilgram, 1954; Mallinowa a oth., 1952, 1954, 1956; Pragdon, 1952, 1955; Fillios Louis 1956; Miller Benjamin F., 1959; O.Neal Robert M., Still M.I.S., Hartroft W. Atanlen, 1961; Zähor Z., 1961, 1964 и др./ По данным указанных авторов, для получения атеросклероза у крыс недостаточно введение одного холестерина, необходимы еще дополнительные воздействия. К последним относится замена холестерина тканью головного мозга, введение крысам эмульсии из липопротеинов кроличьей сыворотки, либо повышение у них артериального давления и т.д.

Новым этапом в развитии экспериментального атеросклероза явилось его изучение у собак. Воспроизведение атеросклероза у этих животных впервые осуществили в 1946 году Steiner и Kendal путем введения животным холестерина с метилтиоурацилом. Эта методика лишь с небольшой модификацией была применена на собаках в лаборатории Н.Н.

Аничкова и в Институте терапии АМН СССР.

Для получения атеросклероза у собак использовались различные методы. Например, наряду с введением холестерина авторы удаляли щитовидную железу / Chaikoff^a oth. , 1948 ; Marmorston^a oth. , 1959 /, или угнетали последнюю введением метилтиоурацила / Anand B.A., 1961/, либо вводили радиоактивный йод / Gonsales , 1956/. Экспериментальные исследования, проведенные на собаках, показали, что одного алиментарного фактора для воспроизведения заболевания недостаточно и что в развитии процесса немаловажную роль выполняет эндокринная система.

Большой интерес представляет изучение атеросклероза на обезьянах. Первые опыты с воспроизведением атеросклероза у обезьян были проведены Хупером / Hueper , 1946/, который кормил двух молодых обезьян в течение 20 месяцев желтками с одновременным введением в рацион питания холестерина в растительном масле. В аорте автором обнаружены изменения " атероматозного" характера.

Ринехарт и Гринберг /Rinehart a Greenberg , 1951 /, Манни соавторы / Mann a. oth. , 1953 / при длительном введении обезьянам холестерина и кормлении пищей, в которой не было серосодержащих аминокислот, получали умеренную гиперхолестеринемию и слабовыраженные атеросклеротические изменения в аорте.

Тейлор с соавт. / Taylor a. oth. , 1958 / кормили обезьян необычной для них пищей с добавлением одного грамма холестерина и 175 г жира при исключении из пищево-

го рациона фруктов. Содержание холестерина в крови животных увеличилось в 3-5 раз, иногда же гиперхолестеринемия достигала высоких цифр. Авторы наблюдали атеросклеротические бляшки в аорте и в крупных сосудах. Ся Жень-и (1961) при введении обезьянам через зонд 20%-ного холестерина в арахисовом масле в количестве 5 мл с добавлением метилтиоурацила получил через 3 месяца повышение содержания холестерина в сыворотке крови от 152 до 427 мг%. Через 1,5 года в аорте и венечных артериях сердца этих животных наблюдался выраженный атеросклеротический процесс.

Учитывая близость биологической организации обезьян и человека, а в связи с этим и интерес, возникающий при построении модели атеросклероза у обезьян, советские ученые плодотворно разрабатывают многие аспекты экспериментального атеросклероза у этого вида животных. Сотрудники Института терапии АМН СССР А.И.Чазов, А.Ф.Ушкалов, А.И. Клембовский (1963) вводили обезьянам пищевой холестерин в сочетании с питуитрином, повышающим тонус мускулатуры артерий, и тромбином, создающим склонность к тромбообразованию. В результате опытов в артериях животных был вызван атеросклероз. По мнению авторов, морфодинамика атеросклеротических изменений артериальных сосудов обезьян имеет много общего с аналогичными процессами, происходящими в сосудах человека.

Для получения экспериментального атеросклероза исследователи пользуются и другими животными. К последним относятся хомяки / Altschul R. , 1950; Goldman , 1946,

oth.

1950 /; свиньи / Romsell , 1958; Bragdon SH a, 1957 и др./; поросята / Calloway D.H, Pott S.R.B. , 1962; Györkey F. , Reiser , 1964/; попугаи / Blohm , 1956/; морские свинки / Bailey , 1915; Н.Н.Аничков, 1922 /; суслики / Altschul R. , 1961/. Однако, эти виды животных для получения экспериментального атеросклероза широко не используются.

На основании экспериментальных данных и морфологического изучения секционного материала академик Н.Н.Аничков с сотрудниками пришел к заключению (1953), что начальные изменения артериальной стенки есть результат отложения липидов в межуточное вещество внутренней стенки сосудов. Эти отложения состоят преимущественно из холестерина и его эстеров. Затем наступают вторичные изменения, которые характеризуются появлением крупных клеток с липоидными включениями в цитоплазме, разрастанием аргирофильных, эластических и коллагеновых волокон, то есть образованием атеросклеротических бляшек.

Таким образом, воспроизведение холестеринового атеросклероза у различных животных и птиц (кроликов, собак, обезьян, кур) подтверждает правильность многочисленных выводов о закономерной роли холестерина в развитии атеросклероза артериальных сосудов.

Учеными различных стран делается попытка воспроизведения атеросклероза без введения в организм животного холестерина.

Вало I. (1938) показала, что длительное введение

гидроокиси аммония значительно нарушает кислотно-щелочное равновесие у кроликов, в результате развиваются своеобразные изменения в аорте и других сосудах, наподобие атеросклеротических. Автор отмечает утолщение интимы, мелкокапельное ожирение клеток и отложение липоидов в волокнистых структурах, развитие соединительной ткани. В основе патогенеза атеросклероза Balo и Banga (1953) видят первичное поражение эластической ткани, накопление освобождающегося мукда, в которой и откладываются холестерин и кальций.

Malmros и Wigand (1957, 1959) получили атеросклероз у кроликов, применяя для кормления животных полусинтетический пищевой состав, состоящий из сахара, крахмала, козеина, соли, целлюлозы, витаминов и жира в количестве 8% от общего рациона (сливочное масло, масло бобов, какао или растительное). Применение молочного жира и гидрогенизированного жира бобов через 3-4 месяца обуславливает выраженную гиперхолестеринемию и появление в аорте изменений того же типа, как и при атеросклерозе. Кукурузное, хлопковое, маковое и сурепное масла, а также масло земляных орехов дали незначительный подъем холестерина в сыворотке без видимых изменений в сосудах.

П.С. Хомуло (1957, 1963) провел исследование уровня холестерина и развития атеросклеротического процесса у кроликов и собак при изменении функционального состояния коры головного мозга и подкорковых образований. Автор наблю-

дал типичные для атеросклероза нарушения холестеринового обмена и развитие так называемого нейротенного атеросклероза у кроликов.

А.А.Суханов и С.И.Серов (1965) показали, что длительное подавление метилтиоурацилом функции щитовидной железы и одновременное введение дикумарина вызывают у животных гиперхолестеринемию, приводя к распространенному атеросклеротическому процессу.

Приведенные данные свидетельствуют о возможности создания атеросклероза у различных видов животных без применения холестерина.

Принципиально новым этапом в изучении экспериментального атеросклероза явились предложенные Хэлом / Hale , 1946 /, Хочкисом / Hotchkiss , 1948 / и Мак-Манусом / Mc. Manus , 1946 / способы исследования сосудов с применением реакции-Шик на нейтральные мукополисахариды, и метод связывания диализованного железа для выявления кислых мукополисахаридов, которые содержатся в основном промежуточном веществе стенок артерий. Роль основного вещества в патогенезе рассматриваемого заболевания давно привлекала внимание исследователей.

Еще Н.Н.Аничков (1916), А.А.Соловьев (1923, 1924, 1925), Шульц (1922), изучая основное вещество артериальной стенки на ранних стадиях атеросклеротического процесса, отметили, что оно не остается инертным по ходу развития атеросклеротических изменений. Наблюдения указанных авторов показали возможность отложения липидов в неизме-

ненную стенку сосуда. Кроме того, А.А.Соловьев выявил, что изменения в основном веществе наступают только по мере прогрессирования процесса. В местах отложения липоидов им обнаружена вакуолизация, более слабое метахроматическое окрашивание, исчезновение хромотропии и т.д.; прогрессирование процесса придает промежуточному веществу зернистый вид. А.А.Соловьев и Шульц высказали также мнение об участии межуточного вещества в образовании коллагеновых и эластических волокон.

Н.Н.Аничков (1941) допускал, что с возрастом происходят не только количественные, но и качественные изменения хромотропного вещества; последнее, по мнению автора, способствует развитию липоидной инфильтрации стенок артерий, столь характерной для атеросклероза.

Применение гистохимических методов позволяет выявить локализацию обменных процессов в стенке аорты и других сосудах, что особенно важно при атеросклерозе, поскольку в настоящее время имеются принципиальные разногласия во взглядах исследователей относительно первичного повреждения артериальной стенки при возникновении этого заболевания.

Горе и Боар / Gore I. , Barr , 1959 /, Хойман /Hojmann , 1959 / считают, что в основном промежуточном веществе аорты животных и птиц никаких изменений до отложения липидов не наступает.

Вопрос о степени и периодах изменения межуточного вещества в стенках коронарных сосудов животных изучала Т.А.Синицина (1959 , 1964). В начальных стадиях экспери-

ментального холестерина атеросклероза, когда микроскопически удается выявить отложения мелких капель липидов, морфологически основное вещество остается неизменным. Увеличение количества кислых мукополисахаридов автор отмечает только в процессе накопления липидов во внутренней стенке сосудов и в участках, где в последующем развиваются волокнистые структуры.

С.С.Касабян (1961, 1962, 1964) с помощью гистохимического метода изучил содержание в аорте гиалуроновой кислоты, принимающей участие в механизме сосудистой проницаемости. На основании своих и литературных данных автор высказывает мнение, что при нарушении равновесия системы "гиалуроновая кислота-гиалуронидаза " происходит липоидоз. По мере формирования бляшки в ней накапливается гиалуроновая кислота и мукоидное вещество.

Трактовка механизма проницаемости вызывает интерес у исследователей, расширяет диапазон применения современных гистохимических методик для изучения патогенеза атеросклероза.

С.А.Бувайло (1962) также, как и другие авторы / Г.А.Вадачкория, 1964; Gastello L. , 1961; Schenk E.A, Penn I. , Schwartz S., 1965 и др. /, выявила корреляцию между накоплением липидов и увеличением кислых мукополисахаридов. Что касается ранних стадий развития атеросклеротического процесса, то здесь увеличение кислых мукополисахаридов зависит, по мнению автора, от устойчивости

эластических волокон к эластазе.

Graesham G.A., Haward A.N., King A.S. (1962) исследовали гистохимическими методами ранние атеросклеротические изменения, возникшие у человека, индюка, крысы и кролика, и нашли увеличенное содержание мукополисахаридов в интима аорты и артерий.

Böttcher C.I., Klynstra T.V. (1963), изучая качественный состав мукополисахаридов на I-й и II-й стадиях атеросклероза, предполагают, что увеличение их происходит за счет повышенного содержания хондроитинсульфата С.

По данным Ф.И.Пташкиной, В.Т.Лямцева (1963) рибонуклеиновая кислота, как и мукополисахариды, в межучасточном веществе артериальных сосудов собак, получавших холестерин и метилтиоурацил, до появления атеросклеротических изменений не имела отклонений от нормы. В тех местах, где авторы определяли появление суданофилии, они видели окраску альциановым синим и по Шиффу. Наконец, там, где гистологически выявлялись липиды, определялось явное увеличение как кислых мукополисахаридов, так и рибонуклеиновой кислоты.

Нагорневу В.А. (1966) при изучении ранних стадий атеросклероза, несмотря на применение различных гистохимических реакций, не удалось выделить "предлипидную" стадию изменения стенок артерий, связанную с накоплением мукополисахаридов.

В противоположность взглядам вышеуказанных авторов многочисленные исследователи / П.М.Путкардзе, 1961 -

1962; В.Х.Анестиади, 1962, 1963, 1967; К.Г.Горнак и Н.Л.Ястребцова, 1956, 1962; И.В.Давыдовский с соавт., 1962; Л.В.Касаткина, Поздюнина Н.М., 1969; G.Holle , 1943; O. Zalka , 1951; Mood H.D. a Rinehard , 1952; Taylor H.E. 1953; Bunting C. , Bunting H. , 1953; Chun Wang I. , 1956; Mood H.D. , 1957; Lindner I. , 1958, 1961; I.Gonzales a oth. , 1959; К.Великан, Д.Великан, С.Раду, 1965; Hauss W.H. с соавт., 1969; Gerlach V. , 1969 и др. /, применяя различные гистохимические методы, отстаивают мнение об изменении основного вещества до отложения в нем липоидов. П.М.Путкрадее наблюдал гистохимические изменения в стенке аорты до отложения в ней липидов. В начальном периоде гиперхолестеринемии происходит дезорганизация волокнистых структур с освобождением кислых мукополисахаридов, которые дают с толудиновым синим метакроматическое окрашивание. Параллельно инфильтрации липидами стенки сосуда, отмечает автор, происходит накопление кислых мукополисахаридов.

В.Х.Анестиади для выяснения ранних стадий атеросклероза впервые применил ультрафиолетовое фотографирование, люминисцентный и гистохимический анализ. В стенке аорты и артерий при отсутствии липоидной инфильтрации, макроскопических и гистологических изменений в интима и медиа отчетливо выражены гистохимические сдвиги, которые выражались в накоплении мукополисахаридов в местах повреждения эластических структур. Последние набухшие с размытыми краями, фрагментированы.

Чан и Ванг, К.Г.Горнак и Н.Л.Ястребцова нашли во внутрен

ней оболочке сосудов на ранних стадиях атеросклеротических изменений скопления кислых мукополисахаридов, которые предшествовали появлению липидов. К.А.Горнак и Н.Л.Ястребцова наблюдали в ранних стадиях развития атеросклероза у собак накопление мукополисахаридов, увеличение концентрации последних предшествовало появлению липидов в стенках артерий. Авторы отмечали, что увеличение мукополисахаридов происходит во всех слоях стенки сосудов и при окраске толуидиновым синим дает β - и γ - метахромазию. Увеличение β - и γ - метахромазии говорит не только о количественных, но и о качественных сдвигах в составе мукополисахаридов.

И.В.Давыдовский, Л.А.Гулина, А.И.Озарай, исследуя аорту 36 трупов, обнаружили увеличение содержания кислых мукополисахаридов в интиме на ранних стадиях атеросклероза "до появления бляшки и до начала ее формирования". Зато в старых фиброзных бляшках они отмечают небольшое количество полисахаридов или их полное отсутствие. Уменьшение кислых мукополисахаридов вплоть до их исчезновения из крупных старых фиброзных бляшек, по мнению авторов, дает основание полагать, что эти вещества расходуются на построение коллагеновых волокон.

Н. D. Mood и I.F. Rinehard нашли увеличение количества мукополисахаридов венечных артерий при атеросклерозе. Н. D. Mood изучал состояние венечных артерий по возрастам и отметил, что перерождение эластических волокон внутренней оболочки сопровождается накоплением мукополисахаридов.

I.E.Gonzales , L.N. Norcia , M.R.Shetlar , C.W.Rolinson , G. Conrad , R.H. Turman вызывали атеросклероз у собак путем дачи им меченого йода 131 и холестерина, после чего изучали коронарные сосуды сердца и аорту. Применение гистохимических методов для выявления полисахаридов и липидов, а также люминисцентная микроскопия позволили авторам выявить до отложения липидов увеличение мукополисахаридов субэндотелиально.

Н.Е. Taylor установил накопление мукополисахаридов в участках разрушения эластических волокон при атеросклерозе.

Bunting C., Bunting H. пришли к заключению, что отложению липидов в стенку артерии предшествует накопление мукополисахаридов.

К.Великан, Д.Великан, С.Раду (1965), изучая ранние изменения интимы аорты и коронарных артерий человека при атеросклерозе с помощью гистохимии пришли к выводу, что развитию атеросклероза способствует ряд условий: 1) резкое уменьшение гиалуроновой кислоты и хондроитин-сульфатов А и С из матриц интимы, что приводит к нарушению проницаемости сосудов; 2) уменьшение гепарин-сульфата в эндотелиальной и субэндотелиальной зоне, что сопровождается ослаблением противолипемических и противотромботических свойств; 3) увеличение хондроитин-сульфата В на границе интимы и медиа, что в свою очередь препятствует трансинтимальному прохождению липидов. Таким образом, авторы придают особо важное значение качественному изменению мукополисахаридов в развитии атеросклероза. Касаткина Л.В.,

Поздюнина Н.М., Gerbach V., Hauss с соавт. своими работами еще раз подтверждают, что сдвиги основного вещества артерий первичны и предшествуют развитию атеросклероза.

Как видно из вышеприведенных работ, в настоящее время одни исследователи считают, что отложению липидов при атеросклерозе предшествуют своеобразные функциональные и гистохимические изменения артериальной стенки. Другие же имеют противоположное мнение и утверждают, что отложение липидов происходит в неизменную стенку артерий. Поэтому следует считать значение этих веществ в патогенезе атеросклероза еще не вполне выясненным и требующим дальнейшего изучения.

Применение электронного микроскопа в практике гистологических исследований значительно продвинуло вперед научные изыскания в области изучения атеросклероза. Появилась возможность наблюдать изменения, происходящие в стенках сосудов на самых ранних этапах возникновения заболевания.

К настоящему времени за рубежом опубликован ряд работ об электронно-микроскопическом исследовании аорты и венечных артерий кроликов и крыс с экспериментальным атеросклерозом, а также представлены данные по изучению секционного материала / Levene C.L., 1955; Buck R.C., 1958; Parker F., 1960; I. Geer, H.Mc. Gill, S. Strong, 1961; Still W.I.C., Marriott P.R., 1964; Still W.I.S., 1964; Tomas Wilbur A. с соавт., 1968 и др./.

Lewene C. Изучал состояние соединительнотканых волокон

бляшек, автор нашел своеобразные изменения коллагеновых волокон и отложившегося фибрина.

Buck R.C. исследовал эндотелиальные клетки крупных сосудов различных видов животных при экспериментальном атеросклерозе и отметил активное участие клеточных мембран в проницаемости сосудов.

Parker F. на основании электронномикроскопического изучения атеросклероза полагает, что липиды вначале локализуются на поверхности эндотелиальных клеток, затем поступают в глубь артерий, проникают во внутреннюю эластическую мембрану, включаясь в ее обмен, изменяя при этом внутримолекулярную структуру эластина. В средней оболочке автор отмечал малое количество липидов.

I.Geer , H.Mc.Gill , I.Strong дали описательную картину атеросклеротических изменений в аорте и коронарных артериях человека, выявленных с помощью электронного микроскопа.

Still W.I.S. , Marriott P.R. с помощью электронной микроскопии провели сравнительное изучение липидных бляшек в аорте людей в возрасте от 10 до 41 года и атеросклеротических поражений стенки аорты кроликов, получавших атерогенный корм в течение 8 недель. Оказалось, что изменения идентичны, как в строении внутриклеточных структур эндотелия, так и в клеточном составе интимы. Отличительной чертой изменений стенки аорты человека являлось более сложная структура липидных вклю-

чений, обилие лимфо- и моноцитов, а также наличие фибрина, который почти не обнаруживается у кроликов.

В нашей стране, в институте терапии АМН СССР электронномикроскопическое изучение наиболее ранних изменений при атеросклерозе осуществляется с 1962 года / А.Л.Мясников, А.М.Вихерт, Л.В.Касаткина, А.Ф.Ушаков, А.И.Клембовский/. Авторы уже через 24 часа нашли отложение осьюофильных частиц на свободной поверхности эндотелиальных клеток. На 4-й день кормления холестерином наблюдалось местное утолщение эластических мембран, а позже изменение их средней оболочки. Формировались липоидные бляшки значительно позднее.

Изучая экспериментальный атеросклероз у кроликов и обезьян, Е.И.Чазов, А.И.Клембовский, А.Ф.Ушаков (1963), А.Ф.Ушаков, А.И.Клембовский (1964), А.И.Клембовский (1963, 1964, 1965) с помощью электронной микроскопии установили наличие в эластической ткани очагов дистрофии и некролиза, предшествующих атеросклеротическому процессу и, возможно, обуславливающих его развитие. Это положение согласуется с данными работ Valo и Banga (1953), которыми доказывается первичность поражения эластической ткани при атеросклерозе.

Состоянию эластической основы в долипидной стадии атеросклероза посвящено исследование Е.Г.Зота (1965). Им было прослежено первичное поражение эластической ткани аорты и артериальных сосудов, выражающееся в деформации и разрушении эластических мембран и волокон. Это приводит к снижению эластичности и стойкости стенки, а также к нару-

шению того барьера, каким является эластическая ткань в сосудистой стенке. Автор наблюдал накопление мукополисахаридов в основном веществе внутренней оболочки артерий при возникновении небольших липоидных бляшек, по мере прогрессирования процесса количество их увеличивается.

Видная роль степени проницаемости сосудистой стенки в патогенезе атеросклероза установлена многими исследователями / Л.В.Касаткина, 1962, 1963; И.В.Давыдовский с соавт., 1962; С.С.Касабьян, 1962; А.Л.Мясников, 1965; Benditt с соавт., 1950; Schwartz и Gilmore, 1958; Schleak M., Sipp R., 1967 и многие другие /.

Интересные исследования в этом плане провела Л.В.Касаткина. Она установила, что одновременное введение гиалуронидазы и холестерина не приводит к резкому изменению холестеринемии, однако морфологическая картина давала более выраженный липоидоз, чем в контрольной группе. В другой работе автором, вместо гиалуронидазы, вводился гистамин. Результат был аналогичен первому, при этом алиментарная гиперхолестеринемия в подопытной группе не только не увеличивалась, но даже заметно уменьшалась. Таким образом, по ее данным гистамин усиливает экспериментальный атеросклероз и одновременно уменьшает количество холестерина в крови.

И.В.Давыдовский, Л.А.Гулина и А.И.Озарай считают, что развитию атеросклероза предшествует дизория, то есть повышенная проницаемость стенки аорты для фибриногена. Повышение сосудистой проницаемости обусловливается, по мнению авторов, возрастными изменениями, в частности, накоплением

кислых мукополисахаридов и интрамуральным отложением фибрина. В измененную таким образом стенку сосудов откладываются кристаллы холестерина, возникает гиалиноз, фиброз и т.д. На проницаемость артериальной стенки для плазменных белков указывают W.W.Meyer (1952), T.Grawford.C.I.Levine (1952), P. Barone (1954), A.D.Morgan (1956), T.Ginzbach (1958), R.H.More, M.D.Haust (1959, 1961).

С.С.Касабьян отмечает, что уменьшение гиалуроновой кислоты приводит к повышению проницаемости стенки аорты с последующим отложением липоидов.

По мнению А.Л.Мясникова, степень проницаемости сосудистой стенки влияет на развитие экспериментального атеросклероза и играет определенную роль в патогенезе его развития.

Эксперименты Benditt с соавт. Schwartz и Gilmore показали усиление липоидоза в аорте под влиянием гиалуронидазы.

А.А.Суханов и С.И.Серов для получения экспериментального атеросклероза вводили собакам 6-метилтиоурацил и дикумарин с целью вызвать повышение сосудистой проницаемости. Одновременное введение этих веществ приводило к усилению холестеринемии и липоидозу в аорте, тогда как у животных, которым вводили один метилтиоурацил либо дикумарин подобных изменений получить не удавалось.

Многочисленные исследования по проблеме атеросклероза, особенно интенсивно проводимые в последние годы, указывают на важную роль нарушений обменных процессов в пато-

генезе данного заболевания. Большое внимание привлечено к исследованию липидов, так как они отражают нарушение липоидного обмена в организме.

На основании большого числа наблюдений установлено, что при атеросклерозе довольно часто встречается гиперхолестеринемия / А.Л.Мясников, 1926, 1960, 1963, 1965; Б.В.Ильинский, 1940, 1951, 1960; С.М.Лейтес, 1923, 1937, 1943; Т.Н.Ловягина, 1958; Т.Н.Ловягина и Т.Л.Синицина, 1956; Л.П.Боднарь, 1959; Р.И.Гравишвили и Л.С. Моргулия, 1961; Boas, 1948; Schettler, 1955; Schlesinger с соавт., 1959; Searborough с соавт., 1960; Genegre, Beaumont, 1961; Soewczykowski W. с соавт., 1968 и др./.

На значение холестерина в развитии атеросклероза указывает высокое содержание его и особенно эфиров холестерина в атеросклеротических бляшках.

По данным Института Терапии АМН СССР частота увеличения содержания холестерина в сыворотке равна 76%, по Б.В.Ильинскому (1950) - 60% . Согласно исследованиям А.Л.Мясникова, Б.В.Ильинского и др. из двух фракций холестерина- свободного и связанного - при атеросклерозе увеличивается связанный холестерин.

Повышенный уровень холестерина в крови обычно сочетается с изменением содержания и других липоидов, в частности фосфолипидов. Экспериментальные исследования показали, что для развития атеросклероза имеет значение не только различная концентрация в крови холестерина и фосфолипидов, но и степень соотношения между ними. Так, Гофман (1950) придает

меньшее значение абсолютному содержанию холестерина в крови, чем наличию липопротеидов и величине соотношения лецитин-холестерин. Интерес к фосфолипидам повысился в связи с тем, что в атеросклеротических бляшках определяют не только холестерин, но и другие липоиды. Кроме того, известна способность лецитина удерживать холестерин в состоянии эмульсида и препятствовать его отложению в стенку сосуда.

А.Л.Мясников в 74% случаев активного атеросклероза наблюдал снижение отношения лецитин/холестерин; Б.В.Ильинский у 28,2% больных атеросклерозом обнаружил повышенное содержание холестерина и установил, что снижение у них коэффициента лецитин/холестерин происходит в три раза чаще, чем у здоровых.

На снижение коэффициента лецитин/холестерин при атеросклерозе указывают также Ю.Т.Пушкарь (1953), Oliver M.F. а Bayd G.S. (1953). Л.П.Боднарь (1959) нашел, что при прогрессирующем атеросклерозе коронарных сосудов снижается коэффициент фосфолипиды/холестерин за счет постепенного падения содержания холестерина в сыворотке крови и еще большей степени снижения фосфолипидов.

Исследование уровня холестерина и фосфолипидов лишь частично отражает нарушение липидного обмена при атеросклерозе. В последние годы уделяется внимание изучению ненасыщенных жирных кислот как наиболее подвижного компонента липидов.

Так, Schrade , Biegler , Böhle (1958) наряду с общим повышением в крови больных холестерина установили

увеличение также содержания жирных кислот.

На основании экспериментальных работ, проведенных М.В.Бавиной, ненасыщенные жирные кислоты тормозят, а насыщенные - усиливают накопление липидов в аорте.

Н.В.Окунев и М.А.Благоразумова еще в 1949 году обращали внимание на то, что большая часть холестерина в крови находится в связанном с белками состоянии и что, попадая на стенку сосуда, холестерин освобождается из этих комплексов и откладывается в свободном состоянии.

В ряде работ, выполненных в условиях эксперимента и клиники, было показано определенное значение липопротеинов плазмы крови в развитии атеросклероза, причем найдено, что в основном увеличивается количество β -липопротеинов / М.Г.Крицман, М.В.Бавина, 1953, 1956; Н.В.Кирсанов и О.А.Накаидзе, 1957; П.Е.Лукомский, 1957; Ван Хэ-бинь, 1958; М.В.Бавина и Т.Я.Сидельникова, 1959; Т.Н.Ловягина, 1960; Л.С.Тарасова, 1963; М.В.Бавина, 1965; Волинский З.М., 1968; Gofman S.W. , 1950; Barr D.P. , Kuss E.M. , Eder H.A. , 1951; Г.Антоу, М.Златева, 1969 и др. /.

Увеличение содержания β - липопротеинов в крови при атеросклерозе, по данным сотрудников Института Терапии АМН СССР, наблюдается не только при повышенном уровне холестерина в крови, но в некоторых случаях и при нормальном содержании его. Этот признак встречается чаще по сравнению не только с гиперхолестеринемией, но и с понижением отношения лецитин/холестерин.

Развитие атеросклероза сопровождается не только нарушением липоидного обмена, но и белкового. М.Г.Крицман и

М.В.Бавина (1953, 1956) задачей своих исследований поставили изучение процессов образования и распада белка, определение состава белков крови, а также процесса синтеза белка в различных органах и тканях при экспериментальном холестериновом атеросклерозе. Авторами были получены следующие результаты: нарушения в белковых фракциях крови выразились в уменьшении концентрации альбумина и нарастании γ - и β - глобулинов. В большинстве внутренних органов происходит снижение интенсивности образования белков, главным образом, в крови, аорте, сердечной мышце. Одновременно обнаружено значительное усиление процесса распада белков в скелетной мышце, печени и аорте. Снижение активности процесса образования белка органов и тканей при атеросклерозе может быть объяснено, по мнению авторов, изменением состояния ферментных систем, катализирующих процесс образования белка.

Приведенные литературные данные свидетельствуют о том, что при атеросклерозе происходят глубокие нарушения в липидном обмене, характеризующиеся резкими сдвигами не только в количественном содержании, но и качественном составе отдельных фракций липидов. Существенную роль в патогенезе этого заболевания авторы отводят липопротеиновым комплексам, отложение которых в артериальной стенке и ведет к развитию атеросклероза.

Таким образом, после краткого обзора основной литературы, представленного нами в настоящей главе, можно с уверенностью сказать, что и по сей день ученые различных стран мира широко используют экспериментальную модель холестеринового ате-

росклероза, полученную Н.Н.Аничковым и С.С.Халатовым. Эта модель стала основой для разработки многих важных вопросов как этиологии и патогенеза, так лечения и профилактики атеросклероза.

По мере изучения экспериментального атеросклероза учеными были использованы различные виды животных и птиц. Н.Н.Аничков с сотрудниками ставил эксперименты на кроликах, позднее К.Г.Волкова впервые получила атеросклероз у птиц. Исследователи старались приблизить экспериментальный атеросклероз к таковому у человека. Новая модель экспериментального атеросклероза была получена у собак. Для этого авторы использовали различные методы: одновременное введение холестерина и удаление гипофиза либо щитовидной железы, введение радиоактивного йода. Тем не менее основной методикой осталось кормление животных пищей, содержащей холестерин и метилтиоурацил.

Большой интерес представляет изучение атеросклероза на обезьянах, являющихся высокоорганизованными животными. Кроме перечисленных видов животных, для воспроизведения атеросклероза использовались и используются крысы, хомяки, свиньи, поросята, попугай, морские свинки.

Новым этапом в развитии экспериментального атеросклероза стало воспроизведение его без применения холестерина. Так, Бало и Банга удалось получить накопление липоидов в стенке сосудов путем сдвига кислотно-щелочного равновесия в организме животного. А.С.Хомуло, изменяя функциональное состояние коры головного мозга и подкорковых образований, обнаружил

при нормальном уровне холестерина липоидов сосудов. Наконец, для воспроизведения атеросклероза было использовано одновременное введение метилтиоурацила и дикумарина.

Еще одним важным этапом в исследовании атеросклероза для изучения самых ранних стадий его развития, явилось применение гистохимических методов исследования. С помощью последних создались условия определения основного вещества сосудов, роли которого придавали и придают большое значение. Однако суждения авторов по поводу состояния основного вещества в долипидную стадию были противоположны: одни исследователи считают, что основное промежуточное вещество не изменяется до отложения липидов, другие — полагают, что происходит его накопление, третьи — придают значение первичному качественному изменению состава мукополисахаридов.

Для изучения патогенеза атеросклероза в последние годы начали использовать физические методы исследования, а именно, люминесцентную и электронную микроскопию, позволившую выявить наиболее ранние изменения в стенке сосудов при этом заболевании.

Большое значение в механизме развития атеросклероза, по мнению большинства ученых, имеют нарушения обменных процессов. Если в первые десятилетия изучения этого заболевания уделялось максимальное внимание возникающей гиперхолестеринемии, то позднее стало известно, что немалое значение в развитии этого заболевания имеет состояние фосфолипидов в организме, а также отношение фосфолипиды/холестерин. Наконец, в последние годы внимание ученых обра-

щается на липопротеины крови, состояние ненасыщенных жирных кислот, нарушение белкового обмена. Все эти моменты имеют определенное значение в патогенезе атеросклероза.

Многочисленные исследования, проводимые учеными разных стран, направлены на выяснение различных сторон патогенеза атеросклероза. И все же, несмотря на широкий фронт исследований, многие детали механизма развития атеросклероза остаются пока неясными.

ГЛАВА ВТОРАЯ

АТЕРОСКЛЕРОЗ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ИНТОКСИКАЦИЯХ

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания, и в частности атеросклероз, занимают одно из главных мест в патологии человека.

По данным Всемирной организации здравоохранения за последние 30-40 лет смертность от этих болезней возросла в Швеции почти в четыре раза, в Англии более чем в три раза и в два с лишним раза в США, Франции и Италии. По сведениям Института терапии АМН СССР среди групп сердечно-сосудистых болезней на атеросклероз и гипертоническую болезнь как причины смерти приходится 85% для мужчин и 76% для женщин.

На развитие атеросклероза, по свидетельству многих исследователей, оказывает влияние ряд факторов. Придается большое значение климату, условиям жизни и характеру питания. Определенное место занимают и профессионально-производственные вредности, воздействующие на интенсивность развития и весь ход атеросклеротического процесса. И хотя А.Л.Мясников (1960), не рекомендует переоценивать эти влияния, все же, в какой бы мере они не выражались, борьбу с ними вести необходимо, а следовательно, и изучение их должно являться одной из очередных задач современной медицинской науки.

В этом отношении внимание исследователей привлекает ряд промышленных ядов, в частности, таких, как свинец, сероуглерод, фтор, бензол, никотин и другие.

Уже давно установлена зависимость атеросклероза аорты, коронарных сосудов, сосудов мозга от степени свинцовой интоксикации / В.Н.Баженов, 1926; А.М.Брейтбург с соавт., 1926; О.Н.Чельцова, 1927; И.Шварц, 1929; Smith, 1926 /.

В.Н.Баженов при обследовании наборщиков пришел к выводу, что контакт со свинцом вызывает атеросклероз и гипертрофию сердца.

Длительное соприкосновение со свинцом, по мнению О.Н.Чельцовой, способствует развитию и распространению атеросклероза. У больных проявляются клинические симптомы атеросклероза аорты, коронарных сосудов, сосудов мозга и периферических сосудов.

И. Шварц находил у лиц, деятельность которых связана с обработкой свинца, появление значительных сосудистых изменений, возраставших с течением времени. Так, например, после двадцатилетнего стажа работы изменения со стороны сосудов по сравнению с нормой достигали 65%. Автором установлено, что нефросклероз встречался в три раза чаще у тех рабочих, которые в своей производственной деятельности имели дело с изделиями или материалами из свинца (исследованием были охвачены лица одних возрастных и половых групп).

А.М.Брейтбург с соавторами экспериментальным путем обнаружил появление под влиянием свинца раннего спазма венечных сосудов. Smith провел наблюдения над группой

каменщиков в 716 человек, не имеющих контакта со свинцом, и группой маляров в 1410 человек, получавших с белилами 1-2 мг свинцового яда ежедневно. Кроме того, он обследовал 1597 рабочих других специальностей, на которых действовал этот яд, но в малых дозах. Частоту возникновения атеросклероза Smith ставил в зависимость от свинцовой интоксикации. По его данным атеросклерозом чаще заболевают те, кто постоянно имеет дело со свинцом. Особенно, подчеркивает Smith, это относится к лицам в возрасте шестидесяти лет и старше

В работах М.М.Павлова (1926, 1928), М.А.Ковнацкого, В.А.Васильевой и др. (1961, 1964), Л.К.Чередниченко (1962), Г.С.Кониковой (1961) есть указания на влияние свинцовой интоксикации на холестериновый обмен, в частности на увеличение холестерина в крови.

Эти вопросы приобретают особую значимость потому, что ряд исследователей установил этиологическую и патогенетическую связь между гиперхолестеринемией и атеросклерозом / Н.Н.Аничков, 1915, 1961; П.Е.Лукомский, 1956; Б.В.Ильинский, 1960 и другие /.

Из последних данных Г.С.Кониковой, М.А.Ковнацкого с соавторами следует, что у лиц, по роду своей деятельности имеющих отношение к свинцу и его соединениям, возрастает количество общего и не связанного с белком холестерина, связь между холестерином и белком становится менее прочной, отношение фосфолипиды/холестерин обнаруживает тенденцию к понижению.

Непосредственные, повседневные контакты со свинцом и его соединениями, по наблюдениям авторов, ускоряют процесс развития атеросклероза, обуславливают неблагоприятное течение болезни. Эти клинические наблюдения сочетаются с результатами экспериментальных исследований.

При воспроизведении у животных экспериментального холестеринавого атеросклероза на фоне свинцовой интоксикации / Г.Н.Кузьминская, 1964-1968 ; Л.К.Чередниченко, 1962 / процесс носил распространенный и более выраженный характер. Свинцовая интоксикация способствовала липодозу стенок артериальных сосудов почек и развитию нефросклероза, вызывала резко выраженную жировую дистрофию печени и надпочечников.

В настоящее время не подлежит сомнению, что при хроническом отравлении окисью углерода имеют место сердечно-сосудистые нарушения. М.А.Ковнацким с соавторами (1954) при клиническом обследовании людей, подвергавшихся воздействию окиси углерода, выявлены случаи антиодистонических расстройств, а также повышение холестерина в крови.

Представляют интерес данные Menz,a (1948), который наблюдал отложение извести в сосудах в связи с хроническим отравлением окисью углерода. Rastelli (1940) отмечал в коронарных сосудах кроликов нарушения, которые считал результатом " специфического действия" этого яда на эндотелий сосудов. Несмотря на то, что фактических данных о влиянии окиси углерода на атеросклеротический про-

цесс недостаточно, изменения в сосудах и нарушения холестерина обмена игнорировать не следует.

Об интенсивности проявления атеросклероза в связи с отравлением сероуглеродом свидетельствуют многие авторы.

Итальянскими учеными / Vigliani , 1953, 1954; Ambrosio , Marsio , Riccoli , 1957 / были проведены наблюдения над рабочими вискозных фабрик и выявлены в большом числе случаев проявления атеросклероза даже у лиц молодого возраста. Vigliani приходит к выводу, что многолетнее воздействие сероуглерода (даже в малых концентрациях) приводит к атеросклерозу (артериосклерозу по терминологии зарубежных авторов), при этом очень часто возникает склероз сосудов головного мозга. Им же отмечено, что у работающих в условиях контакта с сероуглеродом нередко встречается нефросклероз.

Е.Нофер и Т.Вроньска-Шпакова (1962) указывают на нарушения, типичные для атеросклероза у лиц при контакте их с сероуглеродом, даже в небольших концентрациях. При отравлении сероуглеродом имеют место сдвиги в крови, которым в настоящее время отводится определенная роль в развитии атеросклероза: увеличение холестерина и бета-липопротеинов, снижение коэффициента фосфолипиды/холестерин. На нарушение жирового и липопротеинового обмена при воздействии на организм сероуглерода указывают Nesswetha (1956), Meinhold (1960).

Prerovska I. , Vanecek R. , Kubat K. (1961),
Prerovska I. , Srbova I. (1963), Prerovska I. ,

Roth L. (1968)

отмечают увеличение общего холестерина в крови, как у людей, подвергавшихся воздействию сероуглерода, так и в экспериментах на кроликах. Кроме того, наблюдается повышение содержания фосфолипидов, α - и β -липопротеинов и сульфгидрильных групп.

Velvart и Ballog (1961) определили статистически достоверное повышение фосфолипидов у молодых рабочих до 30 лет, имеющих контакт с сероуглеродом.

М.А.Ковнацкий и соавторы (1964), Г.С.Конилова (1964) выявили среди работающих с сероуглеродом сочетание изменений со стороны сердечно-сосудистой системы с нарушением холестерина обмена: снижение прочности связи между холестериновым обменом и белком, увеличение содержания общего холестерина и снижение отношения фосфолипиды/холестерин.

Harashima Susumi , Toyama Toshio , Sakurai Tsutomu (1960) при обследовании сыворотки крови 134-х рабочих вискозного производства, имеющих дело с сероуглеродом, нашли повышение в крови общего холестерина.

Указанные клинко-биохимические наблюдения подтверждены экспериментальными исследованиями. Оти (Otti , 1955), Сакураи (Sakurai , 1957), Михайлова и Фриды (Michelova S. , Fryde , 1957), Г.С.Конилова (1962, 1964) установили, что хроническое отравление кроликов сероуглеродом вызывает гиперхолестеринемию.

В связи с тем, что при хроническом отравлении фторидами имеют место расстройства сердечно-сосудистой систе-

мы, выражающиеся в довольно частых поражениях мышцы сердца / Е.Т.Гурин, 1896; Г.Н.Майманн, 1946; Р.Н.Вольфовская с соавт., 1959 / и в повышении артериального давления / М.А.Ковнацкий с соавт., 1964 /, исследователей привлекает вопрос о влиянии фтора на развитие атеросклероза. Исследования М.А.Левченко (1946) показали, что фтор не вызывает гиперхолестеринемии и даже способствует снижению холестерина в крови кроликов. Результаты исследований М.А.Ковнацкого с соавт., Г.С.Кониковой и Г.Н.Кузьминской (1965), противоположны данным М.А.Левченко. Авторы нашли, что фтористая интоксикация приводит к подъему холестерина в крови и может способствовать развитию атеросклеротического процесса в аорте. Вместе с тем, при вскрытии трупов погибших рабочих, в течение 25-30 лет имевших контакт со фтором на креолитовом заводе, выраженного атеросклероза найдено не было, несмотря на пожилой возраст умерших / Р.Д.Габо-вич, 1957/. Bixler D. Muhler I. , 1960; вызывая фтористую интоксикацию у цыплят, а Cater D.B., Peters R.A. (1961) и Butther W. , Muhber I. (1951, 1958) у крыс не нашли существенных изменений в уровне холестерина крови. Таким образом, в вопросе о влиянии фтора на атеросклеротический процесс в литературе имеются довольно разноречивые данные.

О влиянии бензола и его гомологов на возникновение и развитие атеросклероза в настоящее время нет четких и ясных данных. В литературе имеются лишь предположения о влиянии бензола на сердечно-сосудистую систему. А.М.Мона-

енко (1962) отмечает у больных с хроническим бензольным отравлением частые жалобы на боли в сердце, а электрокардиографические исследования говорят о нарушении обменных процессов. При обследовании рабочих в возрасте до 40 лет М.А.Ковнацкий с соавт. (1964) наблюдал при бензольной интоксикации изменение тонуса капилляров; биохимические сдвиги в данном случае выражались лишь в снижении прочности связи холестерина с белком при нормальном уровне холестерина и нормальном отношении фосфолипиды/холестерин. Экспериментальные исследования, проведенные Г.Н.Кузьминской (1963) с целью выяснения влияния действия бензола на возникновение холестеринемии, липоидоза аорты и распространенность атеросклеротического процесса, показали, что хроническая бензольная интоксикация у кроликов не влияет на содержание холестерина в крови и не способствует развитию атеросклероза.

Сердечно-сосудистые расстройства занимают видное место при хроническом отравлении никотином как в производственных условиях (табачные фабрики, никотиновые заводы), так и при курении.

По материалам В.Г.Гогибедашвили (1947), у рабочих, имеющих дело с производством табака, помимо пароксизмальной тахикардии, экстрасистолии, возникают поражения мышцы сердца, развитие гипертонического состояния и явления коронарной недостаточности. Статистически трудно установить реальное влияние курения на частоту и степень развития атеросклероза. В.Г.Гогибедашвили отмечено, что у рабочих

табачных фабрик Тбилиси чаще, чем в контрольной группе встречались аортиты и склероз артерий. Hammond

Hirn (1954) указывают, что смертность от коронарной болезни среди курящих на 52% превышает летальность у некурящих; среди " злостных " курильщиков она на 113% выше, чем среди некурящих.

Экспериментальное изучение влияния никотина на развитие алиментарного атеросклероза / Л.К.Маслова, 1955, 1956; И.М.Гвинджия, 1954 / показало, что никотин не вызывает ни гиперхолестеринемии, ни липоидоза, однако течение атеросклероза при одновременном введении в организм животного никотина и холестерина становится более тяжелым. Вместе с тем, в литературе имеются указания на изменение уровня холестерина в крови " злостных " курильщиков и повышение уровня липопротеинов крови / Gofman с соавт., 1954 /, что ведет к частому развитию коронарного атеросклероза.

Изучая влияние табака на развитие атеросклероза в коронарных артериях сердца, Г.Г. Автандилов, В.И.Коленов, О.В.Пономаренко (1956) нашли, что площадь поражения коронарных сосудов атеросклеротическим процессом у курящих почти в 2-3 раза превышает аналогичные изменения венечных сосудов некурящих людей.

Представляет интерес работа А.Г.Мехтиева (1966), который изучал распространение атеросклероза среди рабочих нефтеперерабатывающей промышленности. Он нашел, что гиперхолестеринемия встречается у работников, соприкасающихся с

ароматическими углеводородами нефти. Однако гиперхолестеринемия не держится постоянно (в непродолжительных условиях она выравнивается) и не способствует возникновению и развитию атеросклероза. Автор полагает, что углеводороды, действуют на сосудодвигательный центр, снижают артериальное давление и, очевидно, это тормозит развитие атеросклероза.

Резюмируя представленные данные, следует сказать, что в последнее время внимание исследователей привлекает проблема влияния химически вредных веществ, встречающихся в производственных условиях, на сердечно-сосудистую систему, и на атеросклероз в частности.

Изучению влияния свинца на возникновение, течение и развитие атеросклероза посвящено значительное число клинических / Л.Ф.Дмитриенко, 1923; В.П.Баженков, 1926; О.Н.Чельцова, 1927; И.Шварц, 1929; Smith , 1926 / и экспериментальных работ / М.А.Ковнацкий, 1961; М.А.Ковнацкий и сотр., 1964; Л.К.Чередниченко, 1962; Г.Н.Кузьминская, 1964-1968 /. Авторы единодушно приходят к заключению, что длительное воздействие свинца на организм человека и животного вызывает не только функциональные, но и органические изменения со стороны сосудов, что способствует развитию атеросклероза. Свинцовая интоксикация нарушает холестериновый обмен / М.М.Павлов, 1926-1928; М.А.Ковнацкий с сотр., 1961-1964; Л.К.Чередниченко, 1962; Г.С.Конинова, 1961/, повышая содержание в крови общего и не связанного с белком

холестерина, снижая прочность между холестерином и белком, а также уменьшая отношение фосфолипиды/холестерин.

Таким образом, влияние свинцовой интоксикации на возникновение и развитие атеросклероза доказывается клиническими, экспериментальными и биохимическими данными.

Исследователями показано, что воздействие сероуглерода на организм человека также, как и свинца, способствует интенсивности проявления атеросклероза, вызывает увеличение общего холестерина, повышение фосфолипидов, снижение отношения фосфолипиды/холестерин, а также нарушение жирового и липопротеинового обмена. Значительно меньше прямых указаний на то, что на развитие атеросклеротического процесса влияет окись углерода, хотя и имеются заключения о действии последнего на мышцу сердца, о нарушении холестеринового обмена. Довольно противоречивы результаты исследований о влиянии фторидов на атеросклероз.

В работах Г.Н.Кузьминской и М.А.Ковнацкого указывается на увеличение уровня холестерина у животных при хронической бензольной интоксикации, а М.А.Левченко на основании экспериментальных исследований пришла к выводу, что фтор снижает уровень холестерина в крови животных. Работ, указывающих на влияние бензола и его гомологов на возникновение и развитие атеросклероза у человека, в настоящее время нет. Имеются лишь отдельные указания на изменение у больных электрокардиографических данных, говорящих о нарушении обменных процессов в сердце, на изменение тонуса капилляров у работающих

с бензолом. Экспериментальные исследования, проведенные Г.Н.Кузьминской, показали, что хроническая бензольная интоксикация не влияет на содержание холестерина в крови и не способствует развитию атеросклероза.

Не подлежит сомнению существование определенной зависимости между степенью развития атеросклероза и длительностью воздействия никотина на организм. Кроме того, отмечено, что у злобных курильщиков повышается содержание холестерина и липопротеинов в крови.

Данные, полученные А.М.Мехтиевым, изучавшим распространение атеросклероза среди рабочих нефтеперерабатывающей промышленности, свидетельствуют о том, что углеводороды нефти вызывают гиперхолестеринемию, но их гипотензивное действие не способствует возникновению и развитию атеросклероза.

Что касается влияния хромовой интоксикации на развитие атеросклероза и холестериновый обмен, то нам не удалось встретить в литературе работ, освещающих данный вопрос.

ГЛАВА ТРЕТЬЯ

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ ШЕСТИВАЛЕНТНОГО ХРОМА НА ОРГАНИЗМ ЖИВОТНЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Шестивалентный хром в виде хромового ангидрида, бихроматов и хроматов широко применяется в различных отраслях промышленности.

В металлургии шестивалентный хром используется для хромирования стали, в машиностроении хромпиками покрывают металлы, освещают поверхность латуни и т.д. Бихроматами калия и натрия окрашивают ткани. Кроме того, бихроматы являются сильными окислителями, без них не обходятся в спичечной промышленности и пиротехнике. Соединения хрома — хорошие катализаторы, хроматы необходимы в химико-фармацевтической и полиграфической промышленности. Они идут для производства бумаги и изготовления пластмасс. И это далеко не полный перечень производств, для успешной работы которых требуется хром.

В новой пятилетке резко возрастает применение хромовых соединений в промышленности. А между тем известно, что многие соединения (хроматы, бихроматы, хромовый ангидрид и др.) являются довольно сильными ядами. Несмотря на современную технологию производства все же имеют место случаи хронической хромовой интоксикации, обусловленные попаданием солей хрома в виде паров и пыли в организм человека.

Поэтому одной из важных современных задач является глубокое исследование воздействия хрома и его соединений на организм.

Более столетия назад была замечена высокая токсичность шестивалентного хрома на организм человека / Н.И.Пирогов,¹⁾ 1851 ; П.П.Заблоцкий-Десятковский, 1857; Е.В.Пеликан, 1854; А.Казак, 1866 и др. /.

В дальнейшем, действие соединений хрома в экспериментальных условиях на животных, и в производственных - на организм человека изучалось многими отечественными / В.П.Луканин, 1930 ; Я.М.Грушко, 1950, 1953, 1955, 1963, 1964; Л.Н.Беляева, 1951, 1958, 1960, 1962, 1966, 1967, 1969; Э.Ф.Куперман, 1961, 1962; А.П.Боярский, 1959; В.П.Ершов и В.А.Федорова, 1965 и др./ и зарубежными авторами Brard D. , 1935; Fujita Kyogo , 1957, 1958; Baetjer A. Damron C. , Budaer V. , 1959; Cump Hasel P. , 1963; Steffe C.H., Baetjer A.M. , 1965 и др./.

При экспериментальном изучении токсичности соединений хрома исследователями были использованы в острых и хронических опытах различные виды животных. Аппликация шестивалентного хрома производилась подкожно, внутривенно, перорально, интратрахеально и при непосредственном воздействии на кожу.

Первое наиболее детальное экспериментальное изучение хромовой интоксикации было проведено А.Казак (1866). Основной целью автор ставил определение летальной и токсической дозы бихромата калия; кроме того, он описал клини-

1) Цитируется по Я.М.Грушко, 1964.

ческую картину отравления. Подкожное введение 40 и 100 мг бихромата калия лягушкам вызвало вначале возбуждение, затем судороги, и наконец, смерть. Введение собакам 4 гранов (259,2 мг) бихромата калия перорально через 5-10 минут приводило к рвоте, нарушению деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Животные становились вялыми, адинамичными. Вскрытие показало острое геморрагическое воспаление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Применение автором большой дозы бихромата калия 15-20 гран (972-1296 мг) на одну собаку привело в течение первых суток к летальному исходу.

А.Казак на основании полученных данных пришел к выводу, что токсической дозой бихромата калия для собак является 259,2 мг, летальной - 972-1296 мг.

Немецкий ученый Lehman К.В. (1914) изучал общее действие хроматов на организм кошек, собак и кроликов при длительном введении (3-16 месяцев) с пищей бихромата калия. Животные находились на различном пищевом рационе: одна группа животных получала растительную пищу, другая - белковую. У животных, находящихся на белковом питании, ни клинически, ни морфологически отклонений от нормы не определялось. Кролики, получавшие свеклу и хром, теряли в весе, гистологически наблюдались воспалительные явления в слизистой оболочке тонкого кишечника. Автор предполагает, что плохое питание способствует общетоксическому действию бихромата калия.

Подвергая животных ингаляционной затравке, Lehman наблюдал у них одышку, адинамию, местно при вскрытии обнаруживалось набухание слизистой оболочки, иногда изъязвление носовой перегородки. Несмотря на клинические данные и морфологические изменения, обнаруженные в органах экспериментальных животных, автор делает вывод о малой токсичности яда.

Следует сказать, что большинством авторов на протяжении последних пятидесяти лет доказывается высокая токсичность шестивалентного хрома на организм.

В.П.Луканин (1930), занимаясь долгое время наблюдением за состоянием здоровья рабочих, находящихся под непосредственным влиянием " вредного воздействия солей хрома ", пришел к заключению о их высокой токсичности. Эксперименты на животных, сделанные им, заслуживают особого внимания, так как объекты находились непосредственно в цехах хромпикового завода. У опытных животных возникало раздражение слизистых оболочек дыхательных путей, развитие конъюнктивитов, блефаритов, язв на роговице и коже. Общий вес почти всех животных катастрофически падал, кроме того, наблюдались одышка, тахикардия, иногда повышение температуры тела животного. Патоморфологическое изучение органов и тканей показало, что наибольшие изменения были выражены в легких, где наблюдались бронхиты, эмфиземы, пневмонии, развивался диффузный пневмосклероз.

На поражение легочной ткани при ингаляционной за-
равке животных указывают Э.Ф.Куперман (1961, 1962,
1964), А.П.Боярский (1959), В.П.Ершов и В.А.Федорова
(1965), С.Н.Гордина (1965), В.З.Авакумов (1966),
М.Г.Спасская и Т.А.Ларкина (1957), В.А.Блохин (1966,
1968). Авторы проводили исследования на крысах, кроли-
ках, собаках и наблюдали у них риниты, бронхиты, эмфизе-
мы, пневмонии, развитие пневмосклероза.

Исследователи указывают на высокую токсичность
шестивалентного хрома при поступлении его подкожно
/ А.Казак, 1966; В.А.Блохин, 1966; Brard D. , 1935;
Baetjer A. , Damron C. , Clark I.H., Budaer V. ,
1955; Fujita Kyogo , 1957, 1958 и др. /.

Результаты исследований ученых, изучавших воздей-
ствие шестивалентного хрома при внутривенном его посту-
плении, показали также токсическое действие яда / П.С.
Симоворян, 1965; В.А.Блохин, 1968; Baetjer A. , 1956 и
др. /.

В опытах П.С.Симоворяна раствор бихромата калия
в дозе 5,2 мг/кг, введенный внутренно собакам, на 2-е
сутки давал тяжелую клиническую картину с нарушением
ритма дыхания, адинамией, сонливостью, ослаблением
рефлекторных реакций, потерей аппетита, появлением кро-
вянисто-слизистых поносов и смертельным исходом на 3-5-е
сутки. Кроме того, у собак наблюдались изменения функции
печени, лейкоцитов, снижение содержания гемоглобина.
Блохин В.А. наблюдал смерть кроликов на вторые или третьи

сутки после интравенозной затравки раствором бихромата калия из расчета 15-20 мг на кг веса, Бетжер - у мышей при дозе 0,75 мг.

Изучение действия шестивалентного хрома при пероральном попадании его в организм нашло отражение в работах, главным образом, отечественных авторов.

Еще в 18 54 году Е.В.Пеликан наблюдал смерть собак при введении им 64,8 мг бихромата. Браром (1935) был проведен острый опыт на собаках с введением от 116 до 750 мг бихромата калия на 1 кг веса, смерть животных наступила через 16 часов. В хроническом опыте автором использовано две собаки. Одна собака получала ежедневно 1,8 мг бихромата калия на 1 кг веса, другая - 1,3 мг на 1 кг веса. У собак постепенно нарастали симптомы интоксикации, развивалась анемия, уменьшался вес. Первая собака погибла через 30 дней, вторая через 85. На вскрытии автор отметил дистрофические изменения в печени, почках, кровоизлияния в органах и накопление в них хрома.

П.С.Симоворян (1965), как и Брар, наблюдал общетоксическое действие бихромата калия с развитием тяжелой клинической картины при внутрижелудочном введении его собакам в количестве 5,2 мг/кг. веса. У животных отсутствовал аппетит, наблюдались рвота и понос, они теряли в весе до 15-20%, дыхание становилось затрудненным, животные погибали от анурии.

Я.М.Грушко на протяжении ряда лет занимался изуче-

нием влияния на организм хрома при введении его животным с водой. Автор наблюдал дистрофические изменения в печени, почках и сердце при длительном введении кроликам шестивалентного хрома различной концентрации. При концентрации 0,1 на 1 литр Я.М.Грушко отмечал изменения почек, печени, сердца в виде зернистой, вакуольной и жировой дистрофии. Концентрация 0,5 и 1 мг на литр вызывает, кроме описанных выше поражений, токсический нефроз, некроз клеток печени. Наконец, введение бихромата калия в количестве 5 и 10 мг на 1 литр выявило поражение ядер мышечных волокон сердца, некротический нефроз, возникновение гиалиноза сосудов. Таким образом, интенсивность патоморфологических изменений зависела от увеличения вводимого вещества.

В.А.Яглинский (1961, 1967), Морозова В.В. (1967) изучали состояние желудочно-кишечного тракта белых мышей, собак, кроликов при пероральном введении им бихромата калия.

И.М.Кучер (1963, 1965, 1967) нашел дистрофические и атрофические изменения в эндокринных железах (гипофизе, надпочечниках, щитовидной, поджелудочной и половых железах) при хромовой интоксикации у животных.

Изменение секреторной и моторной функции желудочно-кишечного тракта наблюдала М.К.Наумова (1963-1965). С.Н.Гордина (1964) определила сосудистые расстройства в печени у мышей, которым ежедневно давали 0,1 мг этого же яда.

А.М.Шабановым (1964) обнаружено развитие у животных хро-

нического гепатита, халангита, а также возникновение цирроза печени.

В.В.Морозова (1966) считает, что длительная пероральная хромовая интоксикация приводит к нарушению как нервного волокна, так и нервных клеток вплоть до сморщивания их.

Известно, что применяемые в промышленности соединения шестивалентного хрома при попадании на кожу вызывают тяжелые ожоги, дерматиты, язвы, экзему и другие заболевания.

Е.В.Пеликан (1854) отмечал, что местные изменения у экспериментальных животных при действии бихромата калия выражены в большей степени, чем при отравлении сулемой. Некоторые авторы указывают на сильное общетоксическое действие хрома при поступлении его через кожу. Так, Н.В.Лазарев (1963) наблюдал тяжелую клиническую картину, заканчивающуюся быстрой смертью животных, которым смазывали кожу 2% раствором хромовой кислоты.

Ф.И.Колпаков (1962) проверил способность солей хрома проникать через кожу. Автор пришел к заключению, что неповрежденный эпидермис непроницаем для солей этого металла. Механическое повреждение ниже прозрачного слоя приводит к проницаемости эпидермиса.

Голландские ученые Mali , van Kooten и van Veer (1963) установили высокую проницаемость интактной кожи человека для шестивалентного хрома и незначительную для трехвалентного.

А.П.Долгов, А.С.Рабен, А.А.Антоньев (1965) указывают, что хром при повторном воздействии на кожу вызывает сенсibilизацию всего кожного покрова и способствует развитию хромовых дерматитов. Однако, по мнению авторов, хромовые соединения не вызывают аллергических хромовых дерматитов и экзем на неповрежденной коже. Эти выводы А.П.Долгова, А.С.Рабена, А.А.Антоньева противоречат всей клинической практике.

М.Г.Спасская, С.И.Козлова, Ф.С.Троп (1967), Спасская М.Г., Козлова С.И. (1968) при нанесении на неповрежденную кожу бихромата калия, хромаммиачных квасцов и хрома хлорного нашли, что морфологические изменения зависят от продолжительности их действия. Втирание хрома хлорного и бихромата калия через сутки вызывало утолщение кожи с воспалительной инфильтрацией ее; на седьмые сутки образовывался массивный струп. При втирании хромаммиачных квасцов видимые изменения появлялись лишь на 3-и сутки. Гистологически в одних случаях дефект ткани кожи локализовался в эпидермисе, в других - распространялся на собственную кожу. На пленочных препаратах, приготовленных из собственной кожи, видно, что вначале наблюдается растворение основного вещества, затем набухание, деструкция, фрагментация и растворение коллагеновых и несколько позднее эластических волокон с образованием однородной некротической массы.

О токсическом действии шестивалентного хрома при различных способах его введения говорят также морфологи-

ческие, гистологические и гистохимические изменения в органах и тканях, наблюдаемые многими отечественными и зарубежными авторами. При ингаляционной затравке животных в условиях хромпикового производства, в пылевой камере или при непосредственном введении хрома в трахею исследователями определялись изменения, которые имели различную интенсивность в зависимости от продолжительности действия вещества. В острых опытах наблюдались кровоизлияния, периваскулярный отек, клеточная инфильтрация межальвеолярных перегородок лимфоцитами, гистiocитами, плазматическими клетками / Л.Н. Ельничных, Э.Ф. Куперман, 1964; А.П. Боярский, 1959; В.А. Блохин, 1966-1968 ; М.Г. Спасская, Т.А. Ларкина, 1968 /. При более длительном действии хрома появлялись бронхиты, перибронхиты, бронхиолиты с развитием интерстициональной пневмонии, эмфиземы, а также васкулиты / Lehman , 1914; Луканин, 1930; Л.Н. Беллева, 1958; В.П. Ершов, 1962; В.А. Блохин, 1966; А.П. Боярский, 1959; Ершов В.П. и В.А. Федорова, 1965; В.З. Абакумов, 1966; М.Т. Спасская и Т.А. Ларкина, 1968 /.

При хромовой интоксикации отмечаются изменения в почках.

Mosinger M. , Fiorentini G. (1958) при ингаляционном, внутрибрюшном и пероральном введении животным бихромата калия находили изменения в почках типа токсического нефрита.

Самойлова (1964) наблюдала при острой хромовой интоксикации в почках гиперемию сосудов с тромбозом их

и отеком стенок, набухание клеток эндотелия, а также зернистую дистрофию эпителия канальцев. Хроническое отравление животных приводило к развитию нефросклероза. Помимо этого, автор отмечает более значительные изменения в сосудах в виде утолщения стенок артерий и вен, периваскулитов, фибриноидного пропитывания, а также некроз.

М.Г.Спасская, В.А.Блохин (1967) при длительном течении хромовой интоксикации у кроликов, которым интратрахеально или внутривенно вводился бихромат калия, выявили поражение клубочкового аппарата почек с атрофией и склерозом последних. В клетках эпителия канальцев мутное набухание, вакуолизация цитоплазмы. В некоторых участках гибель нефрона с развитием очагового склероза.

Впервые на изменения в слизистой оболочке желудка и кишечника собак при хромовом отравлении обратил внимание Е.В.Пеликан (1853) . Им было установлено, что даже доза в 23 мг вызывала сильные воспалительные явления с участками кровоизлияний. Аналогичные изменения в желудочно-кишечном тракте кроликов отмечал Леман (1914), вводя животным хромовый ангидрид и бихромат калия в количестве 4,3 мг на 1 кг веса в течение от 82 до 212 дней.

В.В.Морозова (1967) изучала влияние хрома на различные отделы пищеварительного тракта собак при пероральном введении яда. В ранние сроки опытов наблюдалось реактивное воспаление с явлениями сосудистого расстройства. Хроническое хромовое отравление вызывало во всех отделах желудочно-кишечного тракта подопытных животных явле-

ния атрофического характера. В сосудах преобладали изменения склеротического порядка. Со стороны вегетативной нервной системы в стенке тонкого и толстого кишечника явления деструкции нервных клеток и нервных проводников.

М.Г.Спасская с соавторами (1967) наблюдали в желудке кроликов в случаях острого хромового отравления расширение сосудов слизистого и подслизистого слоев, очаговые кровоизлияния, микродефекты поверхностного слоя.

В последних работах уделяется особое внимание нарушению сосудов при хромовой интоксикации / В.Я.Яглинский, А.М.Шабанов, 1963, 1969; М.Г.Спасская, В.А.Блохин, 1966, 1967; Спасская М.Г., 1968/. Сосудистые расстройства стали считать основным патогенетическим признаком. Авторами на основании гистологического и гистохимического методов (определялись кислые и нейтральные мукополисахариды, гликоген, аскорбиновая кислота, РНК и ДНК, неспецифические эстеразы) выявлены следующие изменения в сосудах: в ранних стадиях хромовой интоксикации в различных органах появляется полнокровие сосудов, отек стенок, диapedез эритроцитов - все это указывает на нарушение сосудистой проницаемости. В сосудах мозга, печени, желудка, легких эти исследователи наблюдали периваскулиты, тромбы. Длительное отравление животных шестивалентным хромом приводило к склеротическим изменениям в сосудах, коллагенизации ангиофильных мембран, накоплению высокополимерных ШИК-веществ, уменьшению РНК и ДНК в клетках. Стенки сосудов утолщались, нередко возникала облитерация просветов.

В настоящее время наиболее полным описанием морфологической, гистологической и гистохимической картины острой и хронической хромовой интоксикации является диссертационная работа В.А.Блохина. Автор при различных аппликациях бихромата калия (внутривенно, интратрахеально, перорально, подкожно) представил патоморфологические изменения в важнейших органах и тканях. Исследователь показал, что острое хромовое отравление, независимо от способа затравки, вызывает, главным образом, поражение сосудов среднего и мелкого калибра в виде набухания и разволокнения стенки, повышения проницаемости. Кроме того, происходят резкие дистрофические^и некробиотические изменения в ткани мозга, почек, печени, сердца. При гистохимическом исследовании отмечается снижение нуклеиновых и аскорбиновой кислот, жировая дистрофия печени и увеличение количества железа в селезенке, а также увеличение мукополисахаридов в кровеносных сосудах. Хроническая интоксикация бихроматом калия приводит также в первую очередь к поражению кровеносных сосудов типа эндо- и периваскулитов. Во внутренних органах более выраженные дистрофические и некробиотические нарушения, а также атрофические и склеротические процессы.

Изучение биохимических данных показало, что шестивалентный хром приводит к значительным нарушениям обменных процессов в организме.

Cray S.I. , Sterling K. (1950) установили, что в организме происходит связывание соединений хрома с белками крови. Для изучения механизма этих процессов ав-

торы воспользовались радиоактивным хромом. Их исследования показали, что анион шестивалентного хрома проникает через оболочку эритроцита и связывается с глобулиновой фракцией гемоглобина. В.А.Михайлов с соавт. (1967), Л.Н.Беляева и В.А.Блохин (1967) на основании проведенных исследований пришли к заключению, что шестивалентный хром угнетает ферментативную активность белкового, жирового и углеводного обменов, кроме того, хром вызывает структурные нарушения белковых тел. Под влиянием хрома изменяется общее содержание белков в крови и их фракционный состав, а именно: уменьшаются альбумины и увеличиваются альфаглобулины. Нарушения жирового обмена выражаются в возникновении жировой дистрофии печени и отложении липидов в надпочечниках.

Л.Н.Беляева (1960) наблюдала снижение холестерина крови у больных с хромовой интоксикацией, М.Г.Спаская, И.К.Бродская (1968), Mosinger M. и Fiorentini H. (1955)- в крови животных.

Ф.С.Троп, Л.Н.Беляева, В.А.Блохин (1968) при длительной интратрахеальной заправке животных бихроматом калия отмечали увеличение альфа-1 и гамма белков крови, торможение активности холинэстеразы.

В литературе имеются указания о воздействии хрома на дыхательные ферменты / Г.М.Николаев и Г.И.Марков, 1967; П.С.Симоворян, 1965 /, на нарушение углеводного обмена / В.Е.Курагина, 1965 /, под влиянием хрома снижается содержание аскорбиновой кислоты / Я.М.Грушко, 1954; В.А.Блохин, 1967, 1968/, повышается активность амилазы и каталазы

крови (С.И.Грибель, 1969).

Как видно из приведенных работ, проблема изучения действия шестивалентного хрома на организм не менее актуальна в настоящий момент, чем сто лет тому назад.

Токсичность бихроматов для организма человека и животного доказана многими учеными различных стран. Сроки воздействия шестивалентного хрома и получаемая доза определяют степень поражения органов и тканей. Однако в последнее время мнение исследователей склоняется к тому, что в первую очередь поражаются сосуды различных органов и тканей. Тяжелые изменения обнаруживаются в печени, мозгу, почках и других органах. Исследователями показано, что шестивалентный хром приводит к значительным нарушениям обменных процессов: воздействует на белковый, жировой и углеводный обмен, угнетая их ферментативную активность. Кроме того, приводятся данные, говорящие о снижении холестерина в крови больных и животных при хромовой интоксикации. В то же время, несмотря на обширную литературу по изучению действия хрома на организм, мы не встретили исследований о развитии атеросклеротического процесса при хромовой интоксикации.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГЛАВА ЧЕТВЕРТАЯ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 98 кроликах самцах, породы белый и серый " великан ", в возрасте от пяти месяцев до года.

Подопытные (83) и контрольные (15) животные находились в одинаковых условиях и содержались на одном общем рационе, причем осенью преобладали овощи, весной - овес.

Для постановки эксперимента нами была выбрана модель атеросклероза, разработанная Н.Н.Аничковым и С.С.Халатовым (1912). Большинство отечественных и зарубежных авторов признают, что кролик наиболее подходящее животное для моделирования атеросклероза. Однако некоторые ученые и в их числе Roberts и Straus выразили сомнение в целесообразности этой модели, основываясь на том, что, во-первых, кролики животные травоядные и в естественных условиях атеросклерозом не болеют, во-вторых, для получения атеросклероза в сосудах кролика ему необходимо вводить большие дозы холестерина, чего не бывает в обычной жизни человека. В-третьих, в опытах над кроликами не удается получить такие стадии, как атероматозные язвы, кальциноз, тромбоз, являющиеся типичными при заболевании атеросклерозом человека.

Тем не менее выявлено много общего в морфологических, биохимических и функциональных исследованиях атеросклеротического процесса человека и кролика. На этой модели возможно проследить морфогенез и патогенез заболевания, обратное развитие процесса, влияние различных лекарственных средств на лечение этого тяжелого страдания. Кроме того, для получения атеросклероза у кролика не требуется каких-либо дополнительных воздействий, помимо введения холестерина.

Как видим, разработанная Н.Н.Аничковым и С.С.Халатовым модель атеросклероза обладает многими преимуществами перед другими. Это побудило нас избрать подопытными животными кроликов породы " великан ".

По условиям эксперимента кроликам в определенные сроки и в установленной дозировке вводились холестерин и бихромат калия. Кристаллический холестерин вводился подопытным животным ежедневно вместе с измельченными овощами: морковью или свеклой в период утреннего кормления. В другие часы животные получали обычный корм: овес, сено и воду. В экспериментах продолжительностью три и шесть месяцев животным давали по 1 г холестерина, в опытах длительностью двенадцать месяцев разовая доза холестерина составляла 0,5 г. Хромовая интоксикация достигалась введением кроликам растворенного в дистиллированной воде бихромата калия из расчета 0,5 мг на 1 кг веса животного при подкожном введении и 1 мг на 1 кг веса при пероральном. В последнем случае к растворенному в дистиллированной воде бихромату калия добавляли три весовые единицы сухого молока, поскольку введение одного бихромата калия приводит к некротическим изменениям слизистой оболочки пищевода и желудка. Бихромат калия вводился с по-

мощью шприца и тупой иглы в фарингиальную полость.

Взвешивание животных производилось в начале и конце опыта. В определенные сроки: через три, шесть и двенадцать месяцев кроликов забивали введением воздуха в краевую вену уха.

При вскрытии изучались макроскопические изменения органов. Кроме того, печень, почки, надпочечники, селезенка взвешивались. В таблицах представлен абсолютный вес органов.

Для изучения и планиметрического измерения атеросклеротического процесса в аорте последнюю брали невскрытую при тщательном отсепаровывании ее от окружающих тканей и жировой клетчатки. После этого аорту вскрывали, а затем фиксировали в десяти-процентном формалине. На вторые сутки после фиксации методом прямой планиметрии с помощью специальных планиметрических линеек оценивали степень распространения атеросклеротического процесса в интима аорты / Г.Г.Автавдилов, 1960- 1962 /.

Для изучения патогенеза атеросклероза в условиях хромовой интоксикации нами изучались не только макроскопические и микроскопические изменения в сосудах и органах, но и биохимические показатели крови: холестерин, лецитин, отношение лецитин/холестерин. Для определения уровня холестерина и лецитина у животных, находившихся в опыте шесть месяцев и один год, исследовали кровь один раз в месяц; в эксперименте продолжительностью в три месяца исследования проводились каждые двадцать дней.

Для определения общего холестерина в крови применялся метод Мрскосу и Товарека. Лецитин выявлялся по Блюру.

Полученные биохимические данные исследования крови, вес животных и отдельных органов, распространенность атеросклеротического процесса по аорте обрабатывались с помощью метода вариационной статистики / И.А.Ойвин, 1960/ при уровне вероятности $P = 0,05$.

При анализе полученного материала вычислялись: средняя арифметическая величина вариационного ряда /М/ средняя ошибка средней величины / м / и доверительные границы.

Для гистологического и гистохимического исследований брали кусочки также из сердца, аорты, почек, надпочечников, печени, селезенки, мозга. Одну часть кусочков фиксировали в жидкости Карнуа и заливали в парафин, другую - в 10% растворе формалина с последующим приготовлением препаратов на замораживающем микротоме, затем окрашивали Суданом-III. Парафиновые срезы окрашивались для обзорных целей гематоксилин-эозином по обычной методике и по ван-Гизону, на эластические волокна - по Вейгерту, аргирофильные - по Гомори.

Распространенность нейтральных полисахаридов изучалась с помощью ШИК-реакции по общепринятой методике. В качестве контроля полученных результатов и для идентификации определенных веществ применялся метод специфического разрушения компонентов ткани амилазой слюны с последующей ШИК-реакцией. Для выявления кислых мукополисахаридов использовали метод Хэла и окраску толуидиновым синим. Параллельно проводился ферментативный контроль с лидазой.

Поставленные нами опыты над кроликами проходили в трех сериях. Распределение по сериям мотивировалось разнообразием способов введения бихромата калия и сроками пребывания животных в эксперименте.

Первая серия опытов продолжалась три месяца, вторая — шесть месяцев, опыты третьей серии проводились в течение одного года.

При постановке опытов первой серии имелось в виду пронаблюдать и изучить, как протекает развитие атеросклероза в условиях, когда бихромат калия подкожно вводился животным на протяжении трех месяцев. Отобранные для этой цели 26 кроликов были разделены в свою очередь на четыре группы. Животные 1-й группы получали только холестерин; кролики 2-й группы — холестерин и бихромат калия; кроликам 3-й группы вводили только хром; животные 4-й группы оставались интактными.

Во второй серии опытов, продолжавшейся шесть месяцев, у кроликов воспроизводили холестериновый атеросклероз с одновременным введением им бихромата калия в одних случаях подкожно, в других — перорально.

В эксперименте этой серии находилось сорок кроликов, разделенных на шесть групп. Животные 1-й группы получали холестерин. Кролики 2-й и 3-й групп также имели в своем рационе одинаковое количество холестерина, но, кроме этого, им вводился еще бихромат калия: одной группе животных подкожно, другой — перорально. Кроликам 4-й и 5-й групп вводили только бихромат калия подкожно либо перорально. Кролики 6-й группы оставались чистыми.

В третьей серии экспериментов также продолжалось изучение развития атеросклеротического процесса на фоне хромовой интоксикации с той лишь разницей, что бихромат калия вводился исключительно перорально в течение двенадцати месяцев. В данной серии опытов кролики были разделены на четыре группы по тому же принципу, что и в первых двух сериях, т.е. одним скормливался холестерин, другим - хром и холестерин, третьим - один бихромат калия. Животные 4-й группы были контрольными, т.е., не получали ни холестерина, ни хрома. Для опытов третьей серии было выделено 32 кролика.

Все кролики распределялись по сериям и группам под следующими номерами:

I серия опытов - 26 кроликов

1-я группа №: 9, 12а, 13а, 23, 25, 27, 122;

2-я группа №: 4а, 11а, 120, 123, 124, 125, 146;

3-я группа №: 2а, 6а, 28, 29, 31, 33, 40;

4-я группа - интактные №: 150, 151, 152, 153, 154.

2 серия опытов - 40 кроликов

1-я группа №: 10, 11, 22, 24, 47, 61, 62;

2-я группа №: 5, 6, 7, 17, 18, 20, 21;

3-я группа №: 30, 34, 35, 38, 48, 49, 77;

4-я группа №: 2, 3, 4, 6, 13, 14, 15;

5-я группа №: 46, 50, 53, 55, 72, 73, 74;

6-я группа - интактные №: 142, 160, 161, 162, 165.

3 серия опытов - 32 кролика

1-я группа №: 81, 84, 85, 89, 90, 121, 129, 133, 331;

2-я группа №: 80, 87, 88, 126, 130, 143, 148, 173, 179;

3-я группа №: 60, 66, 132, 134, 142, 145, 147, 178, 327;

4-я группа - интактные №: 25, 26, 41, 140, 155.

Г Л А В А П Я Т А Я

РАЗВИТИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ЖИВОТНЫХ ПРИ ТРЕХ- МЕСЯЧНОМ ВВЕДЕНИИ ИМ ХОЛЕСТЕРИНА И БИХРОМАТА КАЛИЯ

В представленном во второй главе обзоре литературы показано, что в настоящее время значительный интерес ученых вызывает вопрос о том, как производственные вредности влияют на возникновение и развитие атеросклероза.

Задачей нашего исследования является изучение того, какое влияние хромовая интоксикация оказывает на развитие атеросклероза в аорте и крупных сосудах, и каково воздействие хромовых соединений при экспериментальном атеросклерозе на липиды крови. Предварительно проведенные эксперименты показали, что лишь после трехмесячного скормливания кроликам холестерина и введения им бихромата калия атеросклероз оказывался достаточно хорошо выраженным.

Поэтому свои опыты мы начали постановкой трехмесячного эксперимента. Взятые для этого 26 кроликов были подразделены на четыре группы. Кролики 1-й группы получали холестерин, 2-й - холестерин и бихромат калия, кроликам 3-й группы вводили бихромат калия, 4-я группа животных служила контролем. Хромовая интоксикация достигалась подкожным введением бихромата калия, экспериментальный атеросклероз воспроизводился путем кормления

животных кристаллическим холестерином вместе с измельченными овощами.

Велось динамическое наблюдение за весом животных и за изменением содержания холестерина и лецитина в крови.

Через три месяца животные забивались и подвергались макроскопическому и микроскопическому исследованиям. Вес кроликов всех групп к концу опыта практически не изменялся за исключением животных первой группы, у которых отмечалась тенденция к его повышению. Так, до опыта средний вес животных равнялся 2770 ± 72 грамма, в конце - 2913 ± 77 граммов (таблица 1).

У животных 1-й группы (холестерин) к концу опыта несколько повышается вес печени - 115616 ± 1960 мг (у контрольных - 111170 ± 4300 мг), вес почек - 10021 ± 717 мг (у контрольных - 9814 ± 650 мг) и селезенки - 1603 ± 80 мг (у контрольных - 1440 ± 39 мг); значительно увеличивает вес надпочечников, достигая 860 ± 47 мг, тогда как у контрольных он равен 538 ± 27 мг.

У животных 2-й группы (бихромат калия и холестерин) к концу экспериментов существенно увеличивается только вес надпочечников - 681 ± 53 мг (у контрольных - 538 ± 27 мг).

Вес органов животных 3-й группы (бихромат калия) не имеет значительных отклонений от веса органов контрольных животных.

При макроскопическом исследовании органов животных, находящихся на атерогенной диете, определялось, кроме увеличения печени, изменение ее цвета - появление очагов

Таблица 1

Изменение веса животных и некоторых органов при введении эфирально
холестерина и подкожно бихромата калия в течение трех месяцев

Группа кроликов	Количество кроликов	Вес кроликов до опыта в гр.	Вес кроликов в конце опыта в гр.	Вес печени в мг	Вес почек в мг	Вес селезенки в мг	Вес надпочечников в мг
	п	$\bar{M} \pm m$	$\bar{M} \pm m$	$\bar{M} \pm m$	$\bar{M} \pm m$	$\bar{M} \pm m$	$\bar{M} \pm m$
1-я (холестерин)	7	2770 $\pm$ 72	2913 $\pm$ 77	115616 $\pm$ 1960	10021 $\pm$ 717	1603 $\pm$ 80	860 $\pm$ 47
2-я (холестерин и бихромат калия)	7	2694 $\pm$ 61	2718 $\pm$ 63	112430 $\pm$ 1930	9524 $\pm$ 634	1511 $\pm$ 75	681 $\pm$ 53
3-я (бихромат калия)	7	2674 $\pm$ 62	2665 $\pm$ 55	109500 $\pm$ 3810	9438 $\pm$ 147	1493 $\pm$ 48	553 $\pm$ 41
4-я (контрольная)	5	2708 $\pm$ 65	2717 $\pm$ 73	111170 $\pm$ 4300	9814 $\pm$ 650	1440 $\pm$ 39	538 $\pm$ 27

яркожелтой окраски. Консистенция органа дряблая, поверхность разреза гладкая. Надпочечники крупные светложелтого цвета, селезенка полнокровая.

При одновременном введении холестерина и бихромата калия в печени животных также можно отметить участки желтого окрашивания, в некоторых случаях поверхность органа была диффузно желтого цвета.

При хромовой интоксикации у кроликов наблюдается полнокровие ткани печени и селезенки.

Планиметрическое изучение аорты у кроликов 1-й и 2-й групп показало, что степень поражения сосудов атеросклеротическим процессом различна. У животных, которые получали только холестерин, атеросклеротические изменения отличались и большей распространенностью, и большей степенью развития. Так, у животных 1-й группы (холестерин) пораженная атеросклерозом площадь интимы по отношению ко всей площади составляла $31,1 \pm 2,6\%$, тогда как у животных 2-й группы (холестерин и бихромат калия) это отношение равно $- 12,0 \pm 2,6\%$ ($P < 0,05$).

Атеросклеротические изменения у кроликов 2-й группы наблюдались, главным образом, в дуге аорты и имели вид небольших липоидных пятен, либо полосок; у некоторых животных очень мелкие липоидные образования встречались в месте отхождения межреберных артерий (рис. 1).

В микроскопической картине атеросклеротических изменений аорты у кроликов 1-й и 2-й групп какой-либо заметной разницы не отмечается, за исключением более резкого развития

атеросклероза у кроликов I-й группы, что было видно уже при макроскопическом исследовании.

В аорте этих двух групп животных липоидные бляшки более или менее выступают в просвет сосуда (рис. 2). В некоторых случаях наблюдается очаговое субэндотелиальное отложение липоидов без образования бляшки, выступающей над поверхностью интимы. Бляшки богаты липоидами и довольно равномерно инфильтрируют утолщенную внутреннюю оболочку аорты, ярко окрашиваются Суданом III в желто-оранжевый цвет; в бляшках определяется различное количество липоидных макрофагов с эксцентрически расположенным или оттесненным на периферию ядром. Некоторые бляшки целиком состоят из пенистых клеток, между последними определяются фибробласты, а также появляющиеся коллагеновые волокна (рис. 3). В центре наиболее крупных бляшек обнаруживается детрит, окрашивающийся гематоксилин-эозином в светло-серый цвет, пикрофуксином - в лимонно-желтый и реактивом Шиффа - в слабозеленый цвет. В этих бляшках отложение липидов имеется не только во внутреннем слое, но и частично в среднем. Эластическая мембрана в основании бляшки фрагментирована. В самой бляшке эластические волокна либо не определяются, либо они едва различимы. При окраске по Хэлу в основании атеросклеротических бляшек яркое зеленовато-голубое окрашивание (рис. 4). Шик-реакция в данных участках положительна. При обработке срезов толуидиновым синим в местах дезорганизации волокнистых структур выявляется скопление кислых мукополисахаридов, дающих β - и γ - метахрома-

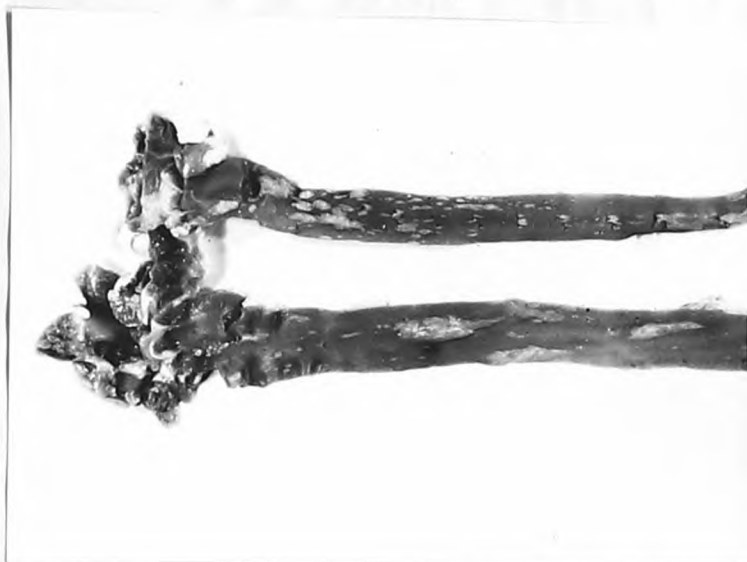


Рис. 1. Кролики 123 и 124. Атеросклероз в аортах кроликов, получавших холестерин и бихромат калия в течение 3-х месяцев. Макрофото.

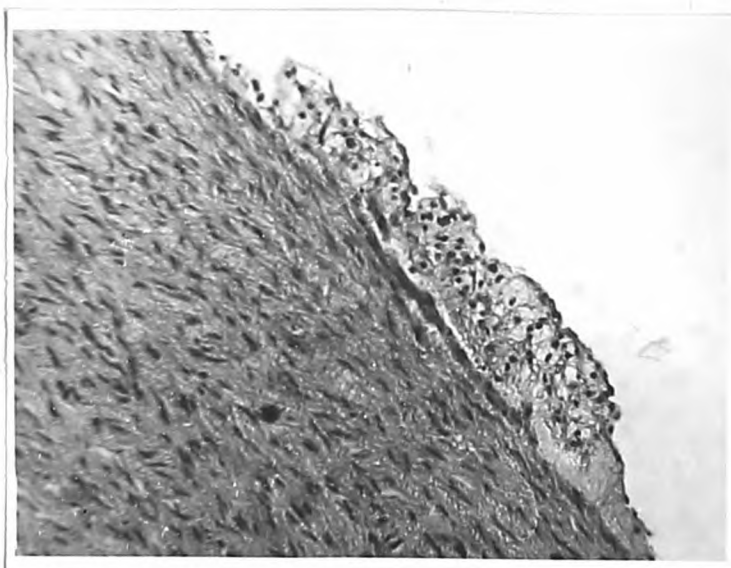


Рис. 2. Кролик 122 (холестерин). Аорта. Атеросклеротическая бляшка, выступающая в просвет сосуда. Окраска гематоксилин-эозином. X140.

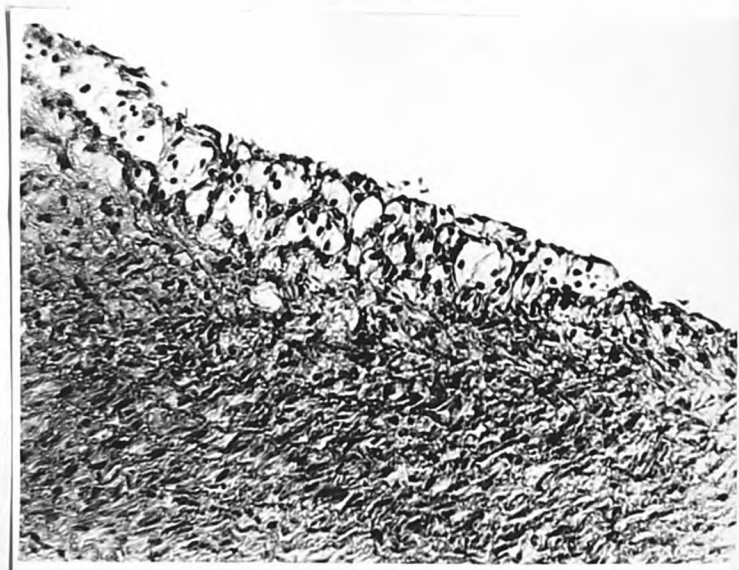


Рис.3. Кролик 120 (холестерин и бихромат калия). Аорта. Липоидная бляшка. Скопление ксантомных клеток в субэндотелиальном слое. Окраска по ван-Гизону. х 280.



Рис.4. Кролик 146 (холестерин и бихромат калия). Накопление Жел-положительных веществ в основании атеросклеротической бляшки. Окраска по Хэлу. х 280.

зию, значительно ослабляющуюся или полностью снимающуюся при предварительной обработке срезов лидазой.

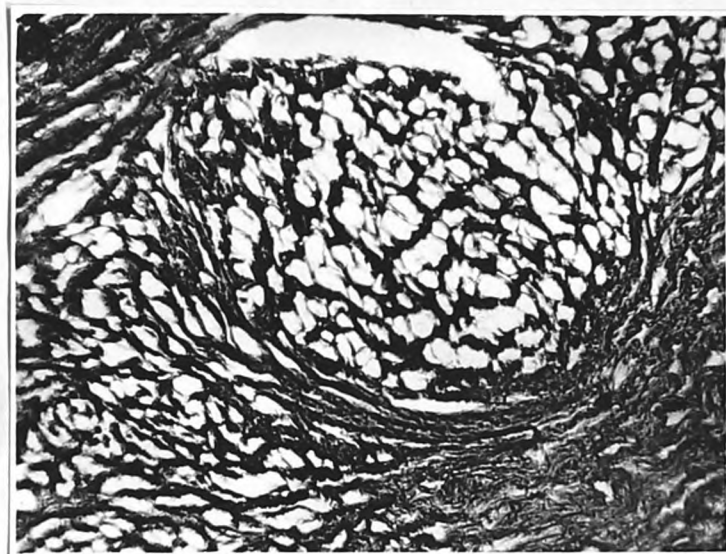


Рис.5. Кролик 13а (холестерин). Аорта. Аргирофильные волокна в атеросклеротической бляшке. Импрегнация по Гомори. х 200.

В небольших бляшках отчетливо импрегнируются серебром тонкие аргирофильные волокна, анастомозирующие между крупными ксантомными клетками. В крупных атеросклеротических бляшках аргирофильные волокна хорошо развиты и идут в различных направлениях, образуя густое сплетение (рис.5).

В венечных артериях сердца атеросклеротические изменения определялись у части животных первой группы. Выразались они в отложении липидов во внутреннем слое внутримышечных артерий в виде очагов, либо циркулярно (рис. 6). Цитоплазма клеток, лежащих возле этих скоплений,

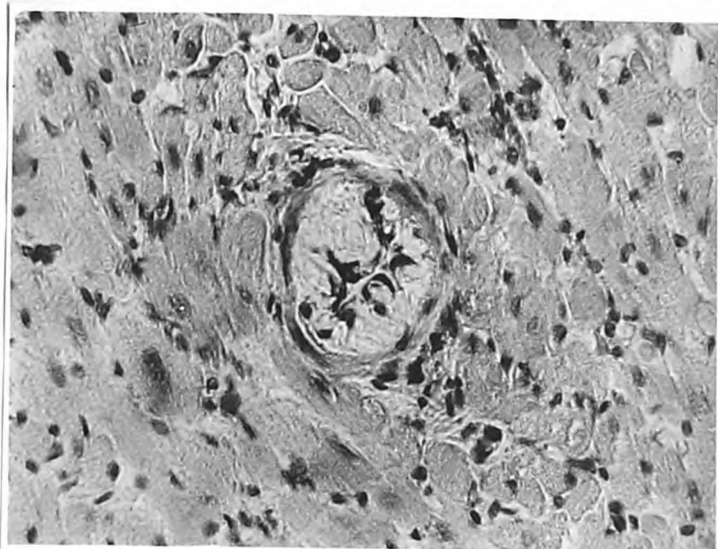


Рис.6. Кролик 13а (холестерин). Внутримышечная артерия сердца с циркулярной липоидной бляшкой. Просвет сосуда имеет вид узкой щели. Окраска гематоксилин-эозином. х 280.

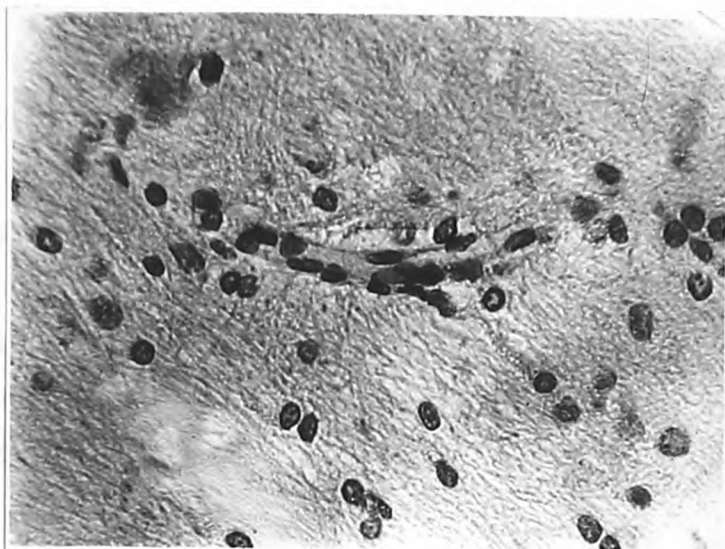


Рис.7. Кролик 33 (бихромат калия). Головной мозг. Набухание и пролиферация эндотелия капилляров. Окраска гематоксилин-эозином. х 600.

богата липидами, клетки значительно увеличены в размере. Стенки сосудов утолщены за счет отложения липидов, просвет резко сужен. Внутренняя эластическая мембрана в одних случаях набухшая, в других - расщеплена. Эластические волокна средней оболочки без особенностей, лишь в некоторых участках можно видеть увеличение пространств между ними. Во внутреннем слое сосуда с помощью Хэл -реакции определяются очаговые скопления ярко зеленого цвета, при проведении Шик-реакции обнаруживается небольшое количество нейтральных мукополисахаридов в виде яркомалиновых прослоек в среднем слое.

В коронарных артериях среднего и мелкого калибра и в артериолах у животных 2-й группы наблюдаются набухание клеток эндотелия, утолщение стенок сосудов за счет разволокнения коллагеновых волокон.

При хромовой интоксикации (животные 3-й группы) в крупных субэпикардиальных и внутримышечных ветвях венечных артерий изменений не определяется. В капиллярах, прекапиллярах и артериолах наблюдаются набухание клеток эндотелия, утолщение стенок сосудов , разволокнение соединительнотканых волокон. В этих случаях имеет место увеличение в сосудистой стенке кислых мукополисахаридов, на что указывает увеличение Хэл -положительных веществ.

В легочных артериях у животных 1-й (холестерин) и 2-й (холестерин и бихромат калия) групп атеросклеротических изменений не обнаруживается. Окраска гематоксилин-эозином и по ван-Гизону не выявляет отклонений от нормы.

Сосуды среднего и мелкого калибра легких животных 2-й группы с пролиферирующим и набухшим эндотелием, во внутреннем слое разволокнение и очаговая гомогенизация соединительнотканых волокон. У животных 3-й группы (бихромат калия) изменения выступают только в сосудах среднего и мелкого калибра. Выражаются они в пролиферации клеток эндотелия, десквамации последних и облитерации просвета. В некоторых наблюдениях находим также пролиферацию клеток адвентициального слоя. Соединительная ткань адвентиции разрыхлена, с участками гомогенизации. В местах разрыхления коллагеновых волокон выявляется заметное увеличение мукополисахаридов.

У животных 3-й группы введение бихромата калия приводило к изменениям стенок мелких сосудов мозга и мягкой мозговой оболочки. Капилляры и артериолы с утолщенными стенками, клетки эндотелия набухшие, пролиферируют, просвет сосудов сужен (рис. 7). Эластические волокна набухшие, утолщены. ШИК- и Хэл-реакции положительны. В веществе мозга наблюдается увеличение перичеселлюлярных и периваскулярных пространств.

В печени животных 1-й и 2-й групп определяется жировая инфильтрация, выражающаяся в появлении в цитоплазме гепатоцитов крупных и мелких капель жира. В центральной части долек у некоторых клеток ядра не определяются, на площади 2-3-х клеток - микронекрозы. Печень животных 3-й группы с явлениями нерезко выраженной жировой дистрофии, в цитоплазме гепатоцитов центральной части долек - мелкие

вакуоли, которые при окраске Суданом-III имеют яркокрасный цвет. Кроме того, отмечается венозное полнокровие с расширением венозных синусоидов.

Общими изменениями в почках животных всех трех групп является полнокровие капилляров клубочков, а также сосудов межуточной ткани мозгового слоя (рис. 8) и зернистая дистрофия цитоплазмы клеток извитых канальцев. Наблюдается набухание и пролиферация клеток эндотелия капилляров и приводящих и отводящих артериол. Утолщение стенок сосудов происходит за счет разволокнения коллагеновых волокон. Кроме того, у животных 1-й (холестерин) и части 2-й (холестерин и бихромат калия) групп встречается очаговое скопление липоидов в межуточной ткани.

Изменения в селезенке у животных 1-й, 2-й и 3-й групп характеризуются расширением и полнокровием венозных синусов, редукцией фолликулов и некоторой пролиферацией ретикулярной ткани. Помимо этого, в селезенке у животных 2-й и 3-й групп определяется набухание клеток эндотелия центральных и кисточковых артерий, венозных синусов, увеличение количества макрофагов с бурым пигментом в цитоплазме.

У животных, получавших только холестерин, в надпочечниках выявлена гиперплазия коркового слоя за счет пучковой и сетчатой зон, клетки которых богаты липидами. В большинстве клеток ядра оттеснены на периферию, либо не определяются совсем, встречаются микронекрозы. Клубочковый слой несколько истончен. Мозговой слой не страдает. Введение животным бихромата калия и холестерина вызывает небольшую

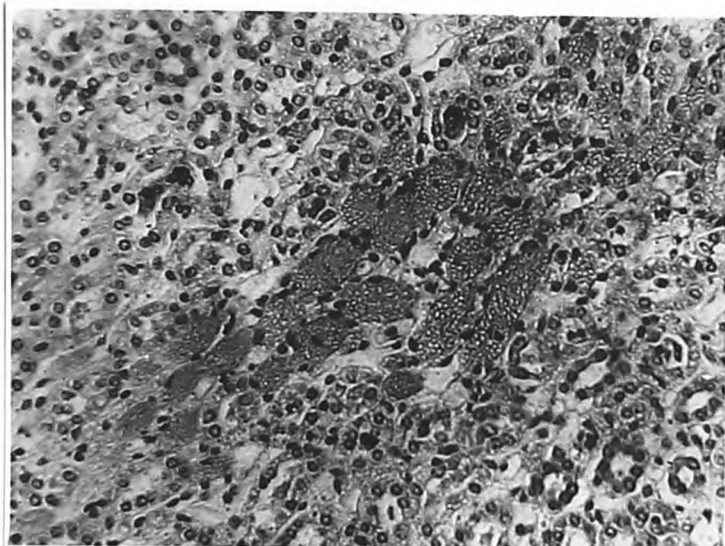


Рис.8. Кролик 31 (бихромат калия) . Почка. Резкое полно-
кровие сосудов мозгового слоя. Окраска гематоксилин-
эозином. х 280.

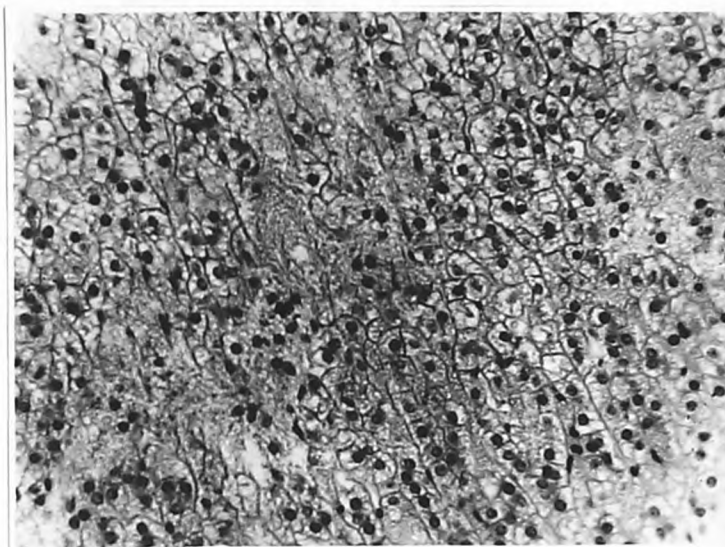


Рис.9. Кролик 40 (бихромат калия). Надпочечник, корковый
слой, пучковая зона. Микронекрозы. Окраска гемато-
ксилин-эозином. х 400.

гиперплазию коркового слоя за счет увеличения клеток пучковой и сетчатой зон, цитоплазма которых содержит значительно больше липидов, чем мы это видим у контрольных животных. В надпочечниках животных с хромовым отравлением - дистрофические и некробиотические изменения вплоть до некроза клеток пучковой и сетчатой зон (рис. 9).

Сосуды, проходящие между клеточными тяжами коркового вещества, резко полнокровны. Под капсулой во многих случаях наблюдали появление мелких аденом (рис.10).

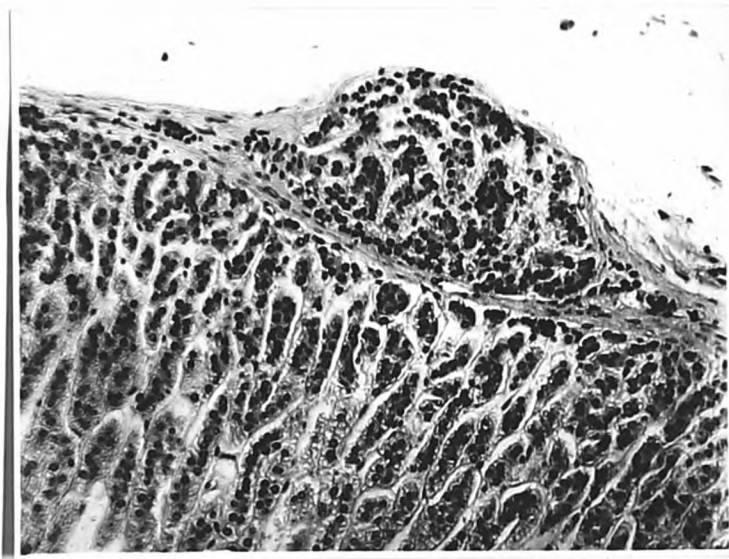


Рис. 10. Кролик 31 (бихромат калия). Надпочечник.
Аденома коркового слоя. Окраска гематоксилин-
эозином. х 280.

Динамические наблюдения за уровнем холестерина в крови кроликов показали, что изменение содержания его в каждой

группе различно. На рисунке 11 показана динамика постоянного повышения уровня холестерина в крови животных, начиная с первого месяца применения атерогенного корма. Исходный уровень холестерина крови при взятии животных в опыт составлял $68,7 \pm 4,1$ мг%. Через 20-22 суток холестеринемия возросла до 222,0 мг%, спустя 42-44 дня равнялась 353,2 мг%. Значительно повысилось содержание холестерина в крови к 64-66 суткам и достигло 510,4 мг%.

К концу третьего месяца холестеринемия в 1-й группе достигала довольно высоких величин и равнялась $624,1 \pm 51$ мг% ($P < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2.

Влияние хромовой интоксикации на развитие экспериментальной гиперхолестеринемии к концу 3-го месяца
(в абсолютных числах от исходного уровня)

Группа кро- ликов	Количес- тво кро- ликов	Исходные дан- ные	Через 3 ме- сяца	
			$M \pm m$	P
1-я группа (холестерин)	7	$68,7 \pm 4,1$	$624,1 \pm 51$	$< 0,05$
2-я группа (холестерин и бихромат калия)	7	$48,3 \pm 4,0$	$354 \pm 27,4$	$< 0,05$
3-я группа (бихромат ка- лия)	7	$38,2 \pm 2,8$	$35 \pm 3,1$	$< 0,05$

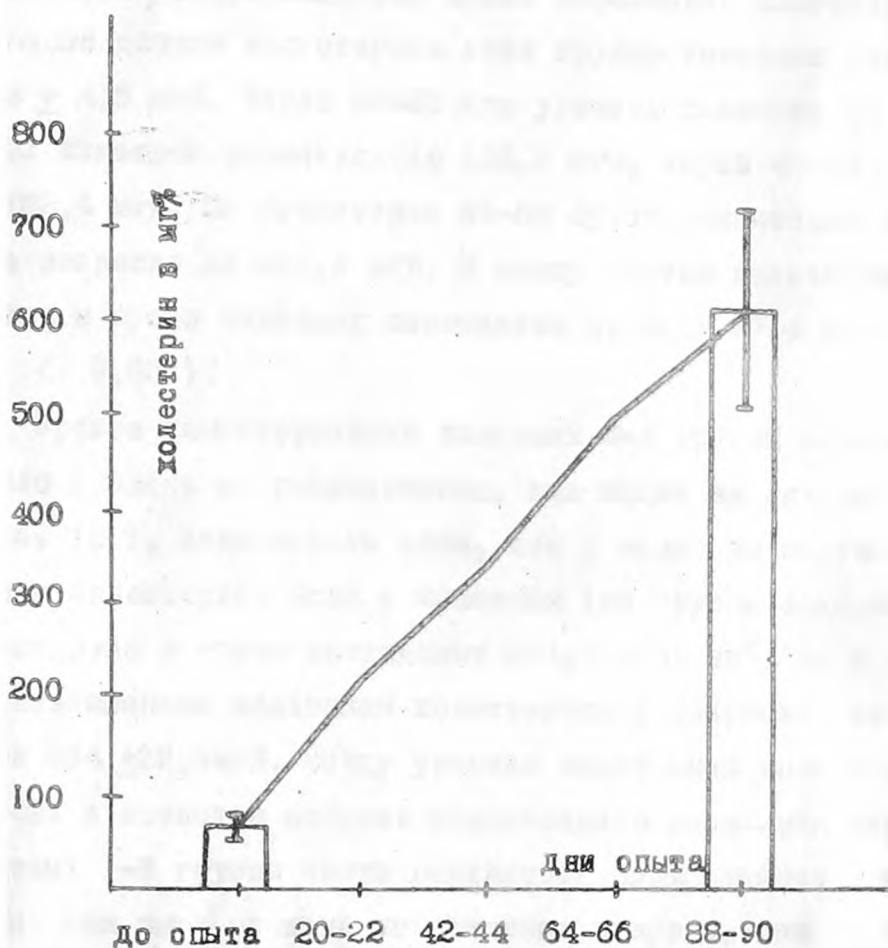


Рис. 11. Изменение содержания холестерина в сыворотке крови кроликов, получавших холестерин в течение трех месяцев.

Одновременное введение животным бихромата калия и холестерина сопровождается менее выраженной холестеринемией. Исходные данные холестерина этой группы животных составляли $48,3 \pm 4,0$ мг%. Через 20-22 дня уровень холестерина в крови животных повысился до $126,5$ мг%, через 42-44 дня - до $182,4$ мг%. По прошествии 64-66 суток количество холестерина возросло до $251,5$ мг%. К концу опытов количество холестерина в крови животных повышается до $354 \pm 27,4$ мг% ($P < 0,05$).

Кривая холестеринемии животных 2-й группы повышается, однако уровень ее расположения, как видно на графике (рис. 12), значительно ниже, чем у кроликов получавших только холестерин. Если у животных 1-й группы содержание холестерина в крови составляет $624,1 \pm 51$ мг%, то у кроликов с одновременным введением холестерина и бихромата калия он равен $354 \pm 27,4$ мг%. Между уровнем содержания холестерина в крови и степенью атеросклеротического поражения аорты у животных 1-й группы четко выявляется определенное соответствие: чем выше уровень холестерина в крови, тем больше процент поражения стенки аорты. У животных 2-й группы подобной корреляции установить не удалось.

Введение животным подкожно бихромата калия не приводит к существенным изменениям содержания холестерина в крови (рис. 13). Если до опыта содержание холестерина составляло $38,2 \pm 2,8$ мг%, то к концу его оказалось $35,0 \pm 3,1$ мг% (таблица 2). Кривая холестеринемии остается в нормальных границах.

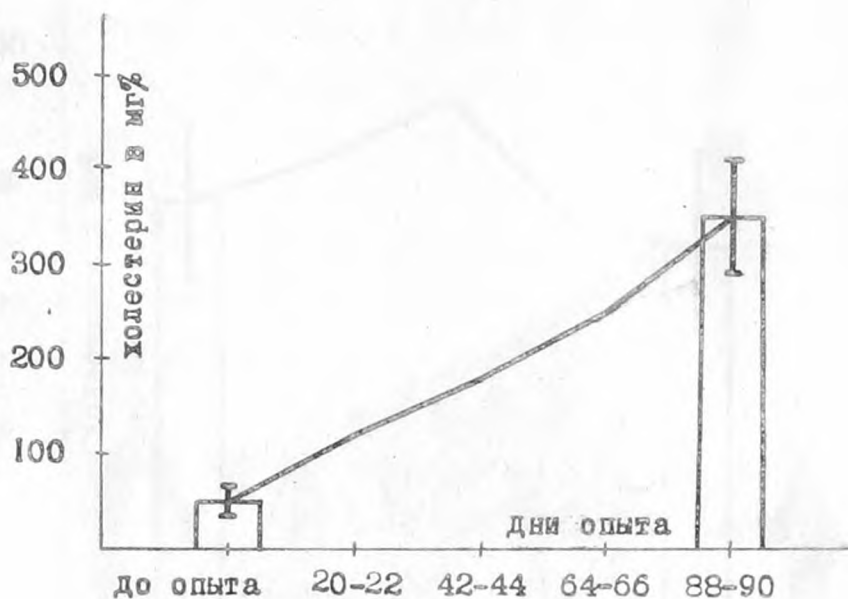


Рис. 12. Изменение содержания холестерина в сыворотке крови кроликов, получавших холестерин и подкожно бихромат калия в течение трех месяцев.

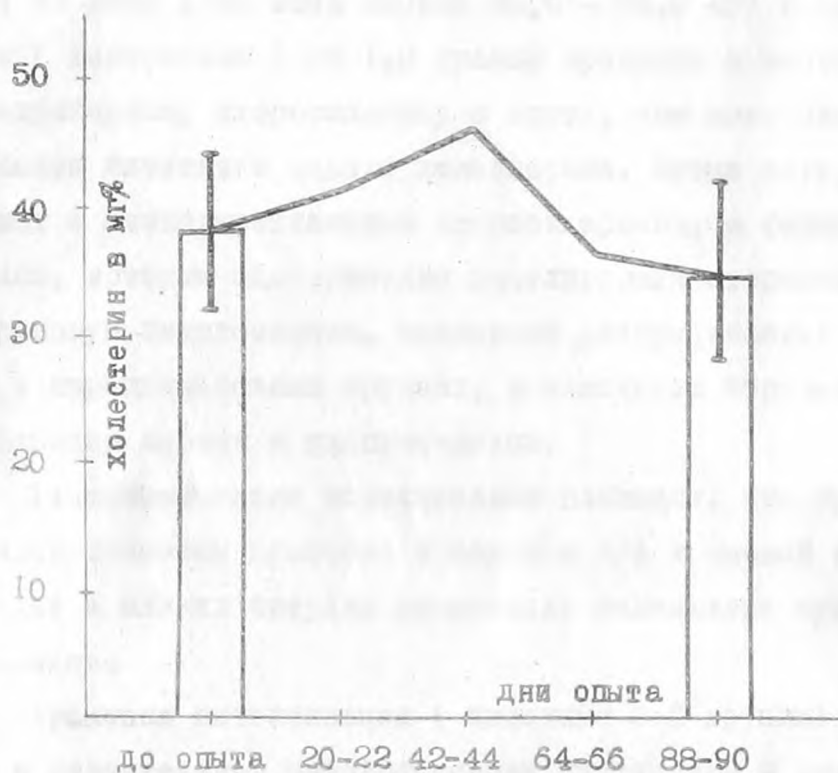


Рис. 13. Изменение содержания холестерина в сыворотке крови кроликов, получавших подкожно бихромат калия в течение трех месяцев.

Наши опыты показали, что ежедневное, в течение трех месяцев, подкожное введение бихромата калия по 0,5 мг на 1 кг веса (за весь период 45,0 - 50,0 мг) и холестерина (перорально) по 1,0 грамму приводит к менее распространенному атеросклерозу в аорте, чем поступление в организм животного одного холестерина. Кроме того, у животных с экспериментальным атеросклерозом, а также у животных, которым одновременно моделировали атеросклероз и хромовую интоксикацию, возникают дистрофические изменения в паренхиматозных органах, в частности жировая инфильтрация печени и надпочечников.

Гистохимические исследования показали, что при атеросклеротическом процессе в аорте и при хромовой интоксикации в мелких сосудах происходит накопление мукополисахаридов.

Хромовая интоксикация (животные 3-й группы) приводит к значительным патологическим изменениям в различных органах и тканях. В первую очередь при хромовом отравлении страдает кровеносная система. В мелких сосудах мозга, сердца, легких, селезенки наблюдается набухание клеток эндотелия, разволокнение соединительной ткани, утолщение стенок, облитерация просвета. В паренхиматозных органах развиваются дистрофические, некробиотические и некротические процессы.

Анализ биохимических показателей выявил резкое повышение холестерина в крови животных с экспериментальным атеросклерозом, одновременное введение бихромата калия

и холестерина вызывает меньший подъем холестерина. Поступление в организм животного одного бихромата калия не приводит к изменениям содержания холестерина в крови.

В связи с тем, что содержание холестерина в крови кроликов при совместной даче атерогенной диеты и бихромата калия значительно ниже, чем у животных, получавших один холестерин, а также степень выраженности атеросклероза во 2-й группе меньше, чем в 1-й, создается впечатление, что кратковременная, в течение трех месяцев хромовая интоксикация не ускоряет развитие атеросклероза, а наоборот, оказывает тормозящее действие.

Более полное представление о влиянии бихромата калия на развитие атеросклероза мы получили в экспериментах продолжительностью шесть и двенадцать месяцев.

Г Л А В А Ш Е С Т А Я

ВЛИЯНИЕ ШЕСТИМЕСЯЧНОЙ ХРОМОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА РАЗВИТИЕ ХОЛЕСТЕРИНОВОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У КРОЛИКОВ

Воспроизведеие экспериментального атеросклероза в условиях хромовой интоксикации при трехмесячной продолжительности опытов показало, что ежедневное подкожное введение бихромата калия и холестерина приводит к менее распространенному атеросклерозу аорты, чем это было выявлено при поступлении в организм животного одного холестерина. То же самое наблюдается и в отношении холестерина, уровень которого оказывается выше, если животным скармливается один холестерин без отравления их бихроматом калия.

В настоящей главе рассматриваются результаты шестимесячного действия бихромата калия на развитие атеросклероза и на содержание холестерина и лецитина в крови.

Подготовленные 40 кроликов были подразделены на шесть групп. Деление на группы производилось по следующим признакам. В 1-ю группу входили животные, которым в дневной рацион добавляли холестерин. Кролики 2-й группы получали с пищей холестерин и подкожно - бихромат калия. В 3-ю группу включены животные, получавшие и холестерин и хром перорально. Животным 4-й группы вводился бихромат калия подкожно, 5-й - перорально. Для контроля были оставлены " чистые " кролики, условно отнесенные нами в 6-ю группу.

Взвешивание животных до опыта и по истечении шести месяцев показало, что изменения в весе произошли как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения.

Средний вес животных, получавших только холестерин (1 группа), повысился с 2549 ± 83 г до 3066 ± 57 г (табл. 3). У животных, которым вводились холестерин и бихромат калия подкожно (2 группа), увеличение в весе оказалось незначительным. Если до опыта их средний вес составлял 2697 ± 130 г, то к концу он увеличился до 2817 ± 99 . Вес кроликов после шестимесячного перорального введения бихромата калия и холестерина (3 группа) возрос с 2684 ± 83 г до 2921 ± 69 г. Некоторое снижение веса животных произошло в результате введения бихромата калия: подкожное введение (4 группа) изменило вес животных с 2736 ± 132 г до 2494 ± 127 г, а пероральное (5 группа) с 2760 ± 69 до 2553 ± 72 г.

Макроскопически при вскрытии у животных 1-й группы определялись резко увеличенная печень с зернистой поверхностью, полнокровная селезенка и крупные светложелтого цвета надпочечники.

У животных 2-й и 3-й групп отмечались те же изменения, но выражены они были в меньшей степени. Животные 4-й и 5-й групп имели резкое полнокровие печени и селезенки.

Взвешивание отдельных органов показало, что у кроликов 1-й, 2-й и 3-й групп увеличился абсолютный вес печени и надпочечников (табл. 3). Особенно велик вес печени и надпочечников у тех животных, которым скармливался

Изменение веса тела и некоторых органов кроликов, получавших в течение шести месяцев атерогенную диету на фоне хромовой интоксикации

Группа кроликов	Кол-во кроликов	Вес кроликов до опыта в гр.	Вес кроликов в конце опыта в гр.	Вес печени в мг	Вес почек в мг	Вес селезенки в мг	Вес надпочечников в мг
	п	М ± м	М ± м	М ± м	М ± м	М ± м	М ± м
1-я (холестерин)	7	2594±83	3066±57	133301±2650	11500±547	2276±73	1320±80
2-я (холестерин и бихромат калия подкожно)	7	2697±130	2817±99	115916±3590	9361±471	2086±109	894±24
3-я (холестерин и бихромат калия перорально)	7	2684±83	2921±69	117943±2260	9390±595	2103±82	881±39
4-я (бихромат калия подкожно)	7	2736±132	2494±127	112420±3910	9374±415	2190±161	463±38
5-я (бихромат калия перорально)	7	2760±69	2553±72	114771±3240	9077±434	2093±132	490±42
6-я (контрольная)	5	2627±45	2786±48	107810±3530	9284±482	1385±43	474±15

только холестерин (1-я группа); вес их печени равен 133801 ± 2650 мг (контрольные 107810 ± 3530 мг), вес надпочечников - 1320 ± 80 мг (контрольные - 474 ± 15 мг). Увеличение веса почек отмечено только у животных этой группы. Почки весили 11500 ± 547 мг (контрольные - 9284 ± 482 мг).

Хромовая интоксикация не вызывает существенных отклонений в весе почек и надпочечников, но вес печени несколько возрастает и при подкожном введении бихромата калия достигает 112420 ± 3910 мг, а при пероральном - 114771 ± 3240 мг (контрольные - 107810 ± 3530 мг). Вес селезенки подопытных животных всех групп обнаруживает тенденцию к повышению относительно веса селезенки контрольных животных.

Макроскопические изменения в аорте животных, получавших только холестерин и холестерин вместе с бихроматом калия, оказались различными.

Распространенность атеросклеротического процесса в аорте изучали с помощью планиметрического метода. Статистическая обработка данных планиметрического изучения атеросклеротических изменений аорты показала, что пораженная площадь интимы аорты по отношению ко всей площади сосуда у животных 1-й группы (получали холестерин) составляет $74,4 \pm 4,5\%$; у животных 2-й группы (холестерин и бихромат калия подкожно) - $23,6 \pm 4,6\%$; у 3-й (холестерин и бихромат калия перорально) - $37,1 \pm 2,5\%$. (рис. 14). Разница в распространении атеросклеротического процесса в аорте животных 1-й и 2-й групп, а также

1-й и 3-й статистически достоверна в обоих случаях ($P < 0,05$).

При микроскопическом исследовании установлено, что изменения в стенке аорты у кроликов 1-й, 2-й и 3-й групп однотипны. В нисходящем отделе дуги аорты тех животных, которые получали холестерин атеросклеротические бляшки, как правило, располагались циркулярно, резко выступая в просвет аорты.



Рис. 14. Кролики 7, 20, 34. Атеросклеротический процесс в аортах кроликов под влиянием атерогенной диеты и хромовой интоксикации. Макрофото.

У животных, которые получали холестерин и бихромат калия подкожно или перорально, атеросклеротические бляшки в нисходящем отделе дуги аорты меньших размеров, располагаются на поперечном срезе группами, чаще по две,

но иногда и по три.

Крупные бляшки занимают внутренний и средний слои аорты; в центральной части таких бляшек видна мелкозернистая аморфная масса, окрашивающаяся эозином в розовый цвет, неравномерно, пятнами (рис. 15). Здесь же обнаруживаются обрывки эластических и коллагеновых волокон, пикноз ядер и капельки жира. На краях и в области дна бляшек видны ксантомные клетки, клетки типа малых лимфоцитов, гистиоциты. При окраске Суданом III выявляются отложения липидов в виде отдельных капель в интиме и обширных скоплений в толще бляшки, липоидные вещества в значительном количестве выявляются в цитоплазме ксантомных клеток (рис. 16). По периферии бляшек интенсивная ШИК-реакция, особенно в местах скопления клеточных элементов, центральные отделы бляшек или совсем не окрашиваются или окрашиваются слабо. Атеросклеротический процесс захватывает также гладкие мышечные волокна; значительно истончая, таким образом, средний слой сосуда.

В основании крупных бляшек в области внутренней эластической мембраны определяется фрагментация, которая доходит иногда до образования глыбок и зерен; от эластической мембраны отщепляются тонкие волокна, распространяющиеся в глубокие слои бляшки (рис. 17).

Над скоплением атероматозных масс со стороны сосудистого просвета располагается толстый поверхностный пласт. Пласт состоит из частично гиалинизированных коллагеновых волокон, среди которых содержатся также эластические во-



Рис. 15. Кролик 24 (холестерин). Крупная атеросклеротическая бляшка с аморфными белково-липидными массами в центре. Окраска гематоксилин-эозином. х 70.

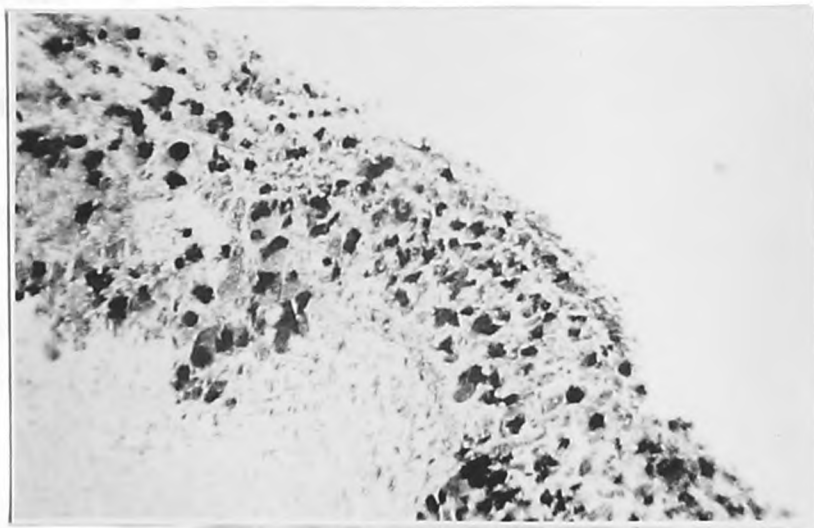


Рис. 16. Кролик 22 (холестерин). Скопления липидов в интима аорты. Окраска Судан III. х 200.

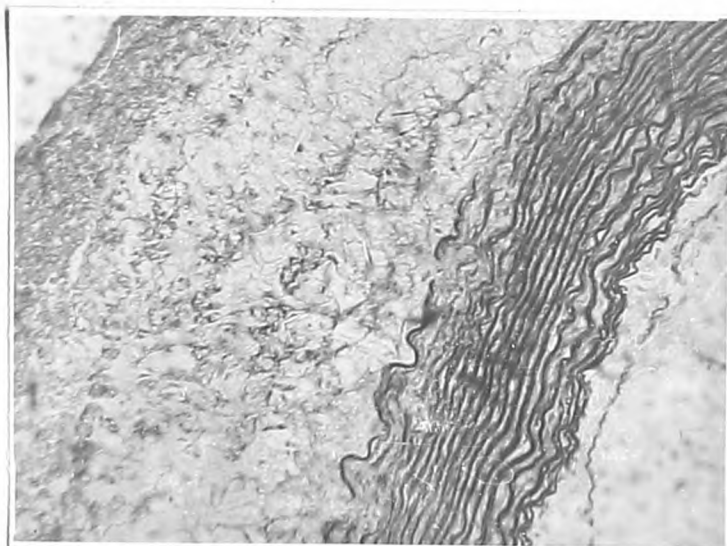


Рис. 17. Кролик II (холестерин). Аорта. Фрагментация и разволокнение внутренней эластической пластинки. Окраска по Вейгерту. х 400.

локна и вытянутые в длину фибробласты. В адвентициальном слое по мере развития склероза наблюдается уплотнение и огрубение коллагеновых волокон.

Небольшие бляшки состоят из макрофагов и скопления липидов (рис. 18).

Липоидные макрофаги окружены аргирофильными, эластическими и коллагеновыми волокнами. Интима в области бляшек утолщена за счет новообразованных коллагеновых волокон. По Хэлу яркозеленое окрашивание выявляется в основании бляшек, в этих же местах заметно скопление яркомалиновых глыбок при ШИК-реакции. Увеличение кислых и нейтральных мукополисахаридов определяется там, где видны набухание и фрагментация эластических волокон.

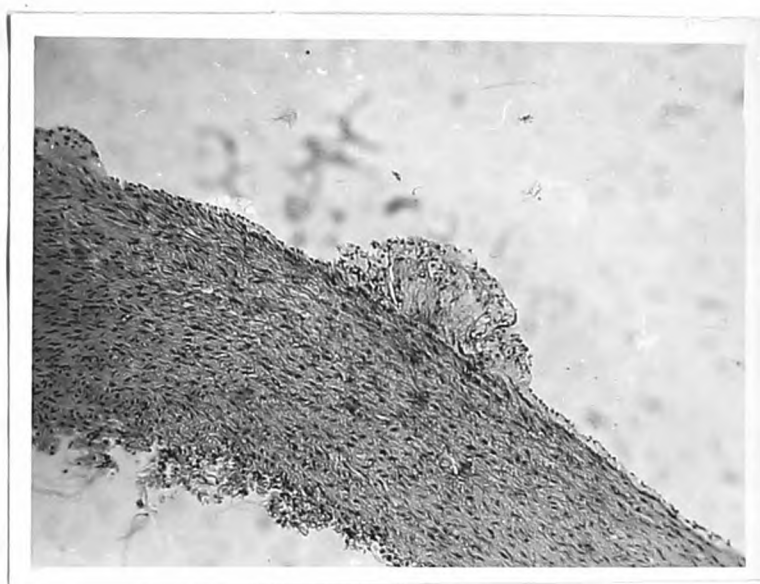


Рис. 18 . Кролик 21 (холестерин и бихромат калия).
Небольшая атеросклеротическая бляшка аорты,
состоящая из макрофагов с большим содержанием
липидов в цитоплазме. Окраска по ван-Гизону.
X 140.

В аортах животных 4-й и 5-й групп, получавших только бихромат калия, независимо от того, вводился ли он подкожно или перорально, изменения не были отмечены как при окраске гематоксилином, так и по ван-Гизону.

Окраска по Вейгерту выявляет набухание и нечеткость границ некоторых эластических волокон, а также очаговую фрагментацию их в аорте части животных. Гистохимическое изучение показало, что хромовая интоксикация при указанной продолжительности эксперимента не приводит к значительным изменениям мукополисахаридов.

При исследовании атеросклеротического процесса в венечных артериях нами изучены, главным образом, ветви левой венечной артерии — передний нисходящий отдел,

где, по мнению Т.А.Синициной и других авторов, наблюдается развитие атеросклеротических изменений почти у всех видов лабораторных животных.

Микроскопически в крупных ветвях левой венечной артерии животных 1-й, 2-й и 3-й групп атеросклеротические бляшки занимают большую или меньшую часть окружности сосуда (рис. 19). В некоторых наблюдениях скопления липидов в субэндотелиальном слое образуют небольшой бугорок. В артериях среднего калибра бляшки имеют циркулярное расположение, нередко полностью облитерируя просвет (рис. 20).



Рис. 19. Кролик 47 (холестерин). Общий вид атеросклеротической бляшки в субэпикардиальной венечной артерии. Просвет сосуда резко сужен. Под эндотелием видны ксантомные клетки. В центре бляшки атероматозный распад. Окраска гематоксилин-эозином. х 200.

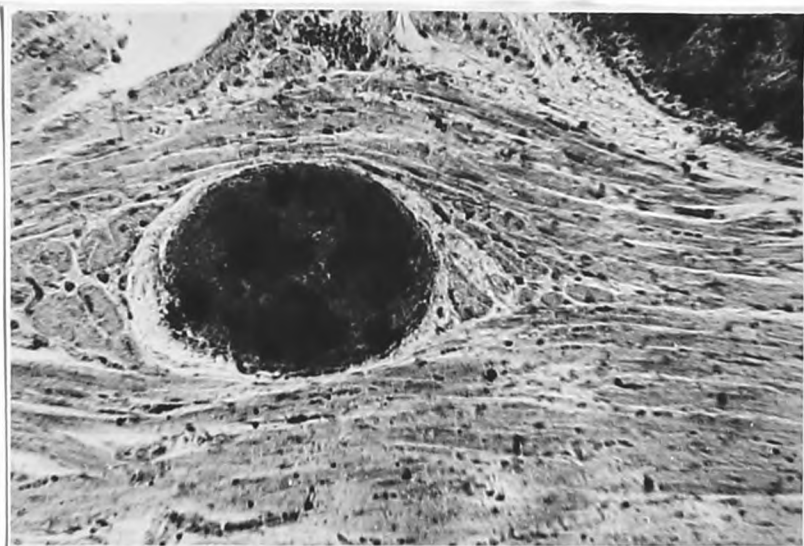


Рис. 20. Кролик 62 (холестерин). Стенозирующая атеросклеротическая бляшка венечной артерии среднего калибра сердца. Окраска Судан III. $\times 280$.

В мелких внутримышечных ветвях размеры липоидных бляшек различны, в результате чего в некоторых случаях от просвета сосуда остается узкая щель, выстланная эндотелием (рис. 21).

Атеросклеротические бляшки богаты липидами, которые инфильтрируют всю резко утолщенную внутреннюю оболочку. В бляшках можно обнаружить различное количество липидных макрофагов. Некоторые бляшки, особенно расположенные во внутримышечных ветвях венечных артерий, состоят только из крупных липидных макрофагов с мелкоячеистой цитоплазмой и оттесненным к периферии ядром.

В окружающей артерии интерстициальной ткани (чаще это у животных I-й группы) находятся макрофаги различной формы и величины с липидными включениями в цитоплазме. Клетки располагаются либо в виде скоплений, либо по ходу

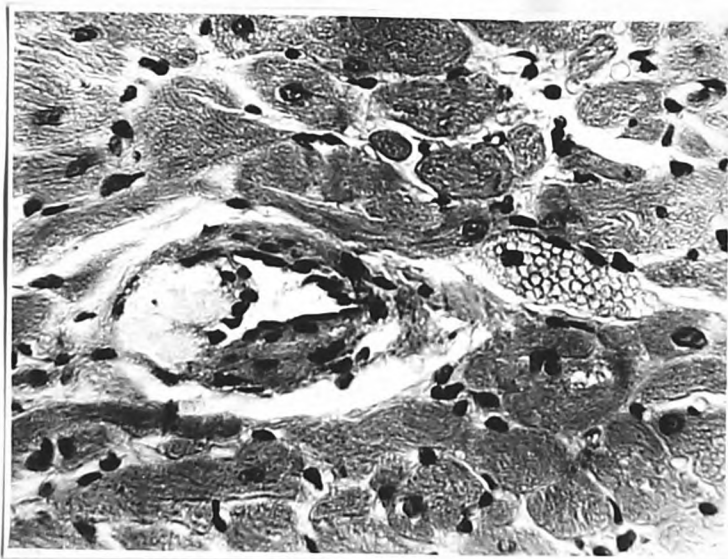


Рис. 21. Кролик 18 (холестерин и бихромат калия).
Атеросклеротическая бляшка во внутримышечной
ветви коронарной артерии. Окраска гематокси-
лин-эозином. X 400.

отдельных мышечных волокон.

В атеросклеротических бляшках довольно хорошо развиты эластические волокна (рис. 22), причем в одних бляшках они располагаются параллельно ее поверхности, в других - почти во всей толще, в третьих определяются только отдельные эластические волокна. Аргирофильные волокна небольших бляшек очень тонкие и имеют направление параллельное слою эндотелия. В крупных атеросклеротических бляшках аргирофильные волокна развиты хорошо. Они образуют густое сплетение волокон различной толщины.

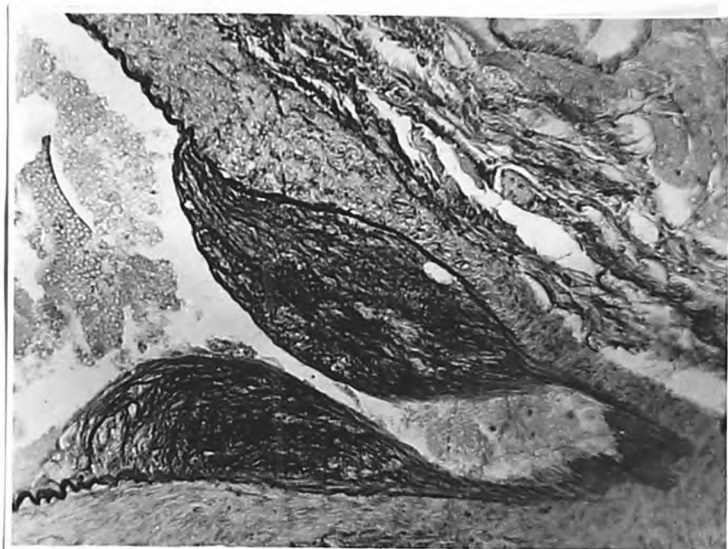


Рис. 22. Кролик № 10 (холестерин). Эластические волокна в атеросклеротической бляшке эпикардиальной артерии. Окраска по Вейгерту. X 200.

При микроскопическом исследовании бляшек, кроме волокон, можно различить клеточные элементы: лимфоциты и фибробласты; в центре более крупных бляшек — жировой детрит. Гистохимическое изучение атеросклеротических бляшек венечных артерий сердца кроликов 1-й, 2-й и 3-й групп показало, что при ШИК-реакции они окрашиваются в бледно-розовый цвет, а по Хэлу — в нежнозеленый. ШИК-реакция в основании бляшек дает значительное усиление красной окраски, а по Хэлу в этих участках видны скопления веществ, окрашивающихся в яркозеленый цвет.

Атеросклеротические изменения в венечных сосудах у животных 1-й группы (холестерин) отличались от нарушений сосудов животных 2-й и 3-й групп (холестерин и бихромат калия) большей степенью развития этого процесса. Больше

того, у животных двух последних групп в некоторых случаях даже не были найдены атеросклеротические бляшки.

В крупных ветвях венечных артерий при хромовой интоксикации животных 4-й и 5-й групп с использованием выше приведенных окрасок микроскопических изменений не обнаружено. Стенки артериол, прекапилляров, капилляров утолщены с более или менее выраженным склерозом. Просветы сосудов, особенно капилляров, сужены. Во всех слоях артериол определяется усиление ШИК-реакции. При окраске по Хэлу в субэндотелиальном слое выявляются небольшие скопления веществ, окрашивающихся в зеленоватый цвет. В миокарде - очаговый кардиосклероз.

Исследование легочных артерий после введения кроликам холестерина в течение шести месяцев во всех случаях выявляло следующее: на поперечном срезе сосуда располагались одна, две, а иногда и три атеросклеротические бляшки, выступающие в просвет сосудов. В бляшках под интимой видны обширные скопления липидов (рис. 23), большое количество крупных макрофагов со светлой протоплазмой, богатой липидами. При окраске по ван-Гизону выявляются коллагеновые волокна, имеющие в некоторых бляшках сетчатое или циркулярное расположение. Аргирофильные и эластические волокна в бляшке очень тонкие, идут в различных направлениях, нередко образуя густую сеть.

В основании бляшек эластические волокна более грубые, отмечается их расщепление с участками фрагментации (рис. 24). Бляшки по Хэлу окрашиваются в бледнозеленоватый цвет,



Рис. 23. Кролик 24 (холестерин). Атеросклеротическая
бляшка в легочной артерии. Окраска Судан III.
X 280.



Рис. 24. Кролик 24 (холестерин). Густая сеть эластических
волокон в атеросклеротической бляшке легочной арте-
рии. Окраска по Вейгерту. X 200.

ШИК-реакция дает розовое окрашивание. В основании их накопление Хэл - и ШИК- положительных веществ (рис. 25). В легочных артериях животных 2-й и 3-й групп атеросклеротические бляшки не определяются. В одном случае, у кролика 1-й группы, в стенке артериолы собственного слоя слизистой оболочки желудка нами обнаружено скопление липоидных макрофагов под эндотелием. Просвет сосудов имеет вид узкой щели, в некоторых сосудах он расположен эксцентрично (рис. 26).

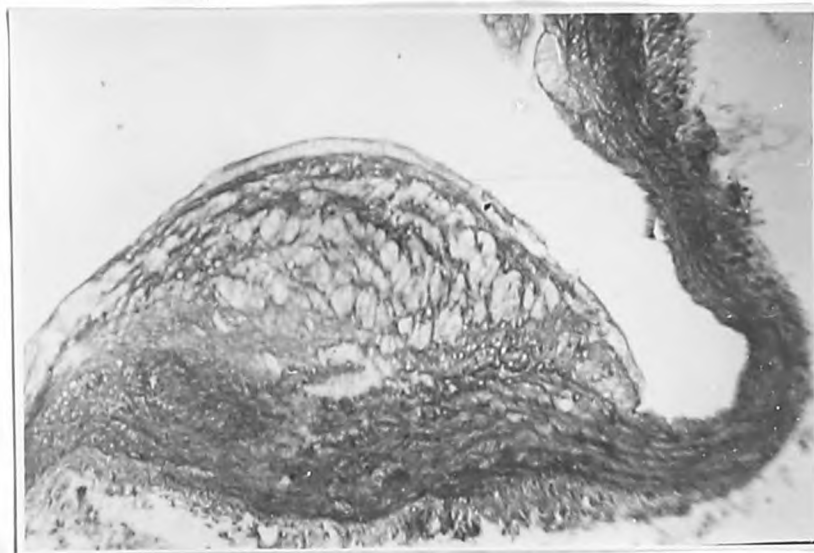


Рис. 25. Кролик 10 (холестерин). Накопление ШИК-положительных веществ в атеросклеротической бляшке легочной артерии. х 280 .

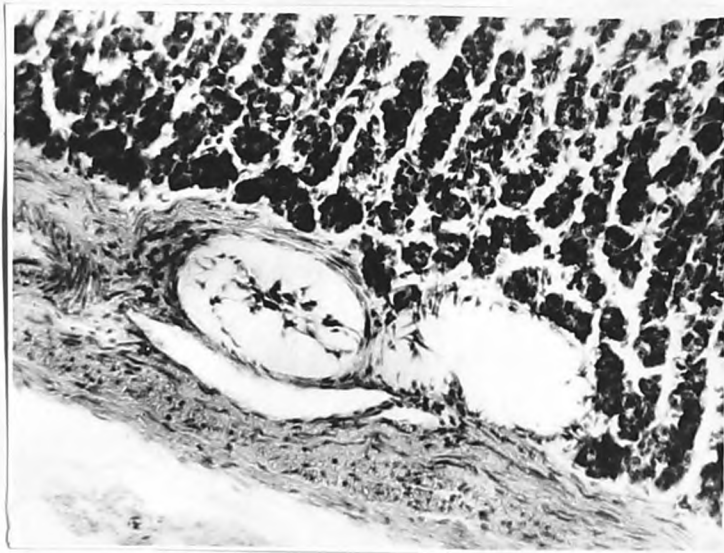


Рис. 26. Кролик 20 (холестерин и хром). Стенка желудка. Циркулярная бляшка артериолы собственного слоя слизистой оболочки. Окраска - гематоксилин-эозином. X 280.

Введение бихромата калия животным 4-й (подкожно) и 5-й (перорально) групп приводит к морфологическим изменениям со стороны кровеносных сосудов во всех органах и тканях. Однако, преимущественное поражение их выявляется в ткани головного мозга, легких, почек и сердца и касается, главным образом, сосудов среднего и мелкого калибра, а также капилляров. Стенки капилляров утолщены за счет появления коллагеновых волокон. Иногда наблюдается частичная или полная облитерация просвета сосудов. При окраске по ван-Гизону ткань стенки таких сосудов красного цвета, что свидетельствует о накоплении нейтральных мукополисахаридов. В некоторых капиллярах отмечается пролиферация клеток эндотелия (рис. 27), встречаются продуктивные периваскулиты (рис. 28).

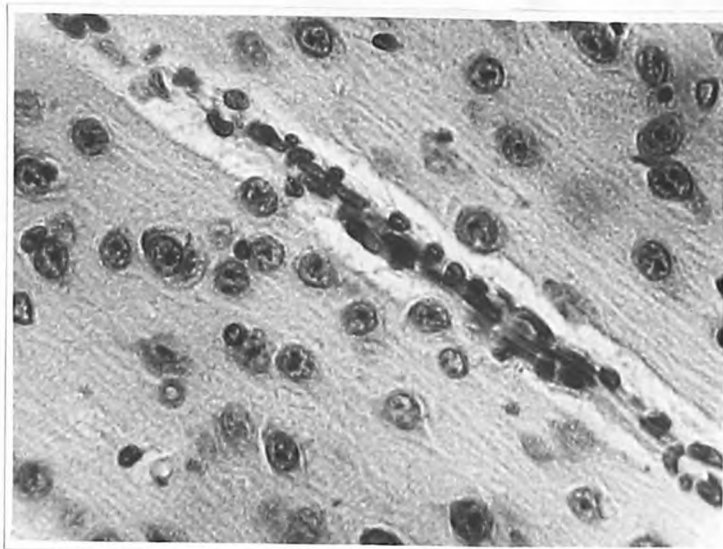


Рис. 27. Кролик 50 (бихромат калия). Ткань головного мозга. Проплиферация клеток эндотелия капилляров. Окраска — гематоксилин-эозином. X 400 .

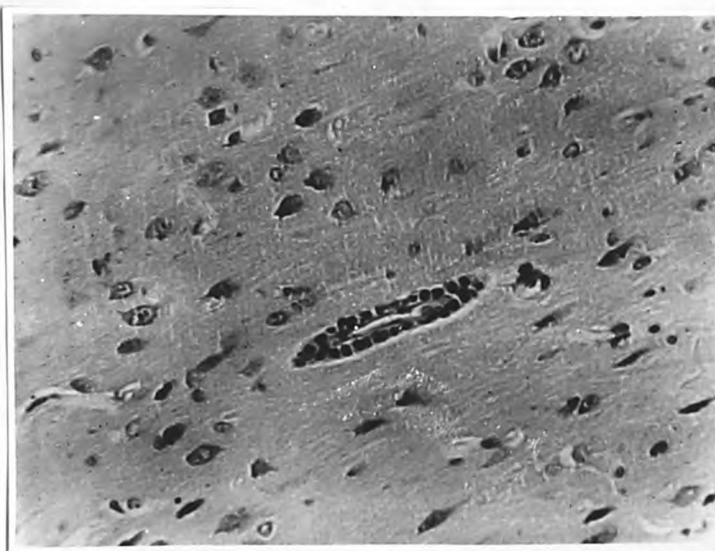


Рис.28. Кролик 2 (бихромат калия). Ткань головного мозга. Продуктивный периваскулит и периваскулярный отек. Окраска — гематоксилин-эозином. X 280.

В артериях среднего и мелкого калибра, а также в артериолах имеет место увеличение коллагеновых волокон во внутреннем слое, сужение просвета сосудов. ШИК-реакция дает положительное яркочерное окрашивание (рис. 29).

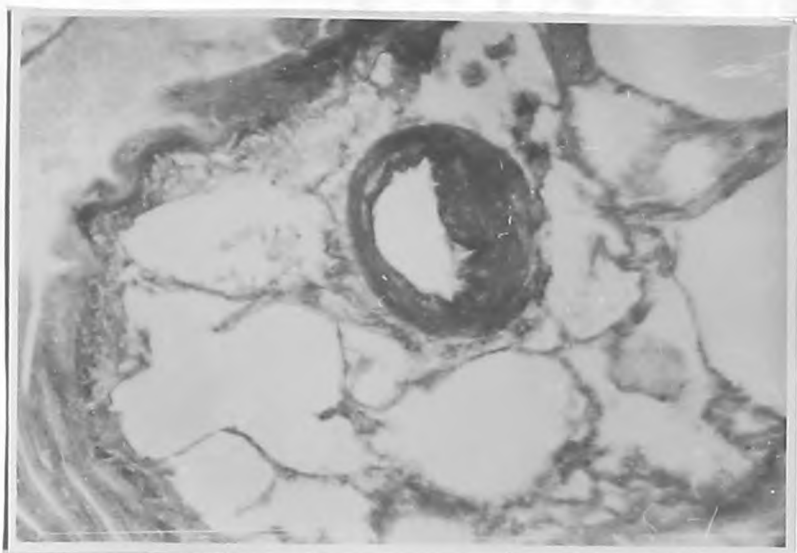


Рис. 29. Кролик 46 (бихромат калия). Ткань легкого.
Диффузное распределение ШИК-позитивных веществ
в стенке артерии. X 280.

Микроскопическое изучение печени животных 1-й (холестерин), 2-й и 3-й (бихромат калия и холестерин) групп показало накопление в цитоплазме клеток крупных капель жира; в некоторых участках определяются конгломераты жировых капель с гибелью гепатоцитов, особенно у животных, которым скармливался только холестерин (рис. 30). Со стороны мезенхимы отмечалось развитие соединительной ткани как вокруг Долек, так и в центре их. Наблюдающееся

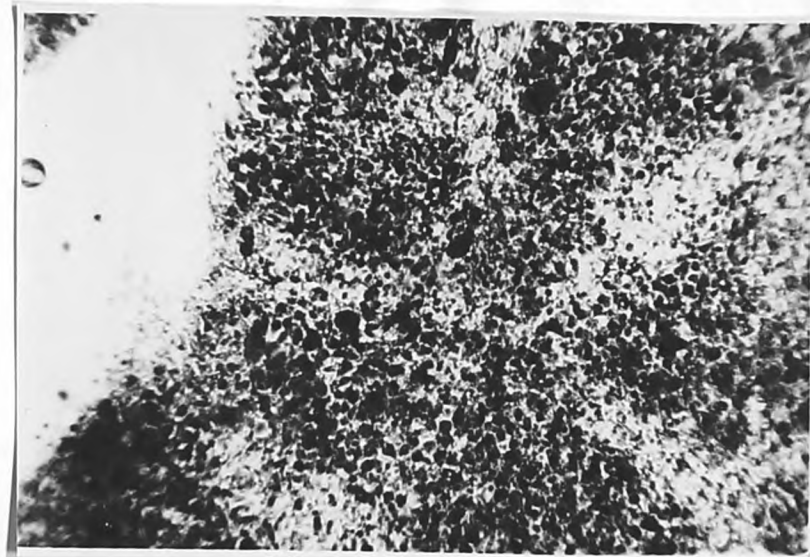


Рис. 30. Кролик I I (холестерин). Жировая инфильтрация печени животных, получавших холестерин. Окраска Суданом III. X 400.

отрубление коллагеновых волокон сопровождается обеднением их клеточными элементами. В печени животных, которые получали бихромат калия, в цитоплазме обнаруживаются липиды в виде отдельных небольших скоплений или капель (рис.31).

Отложение жировых капель сосредоточено в гепатоцитах центральной зоны печеночных долек.

Надпочечники животных I-й (холестерин), 2-й и 3-й (холестерин и бихромат калия) групп с резкой гиперплазией коркового слоя (рис. 32). Клетки пучкового и сетчатого слоев резко увеличены, содержат большое количество липоидов; ядра клеток оттеснены на периферию или отсутствуют. В корковом слое надпочечников, пучковой и сетчатой зонах у животных I-й группы наблюдаются микронекрозы.

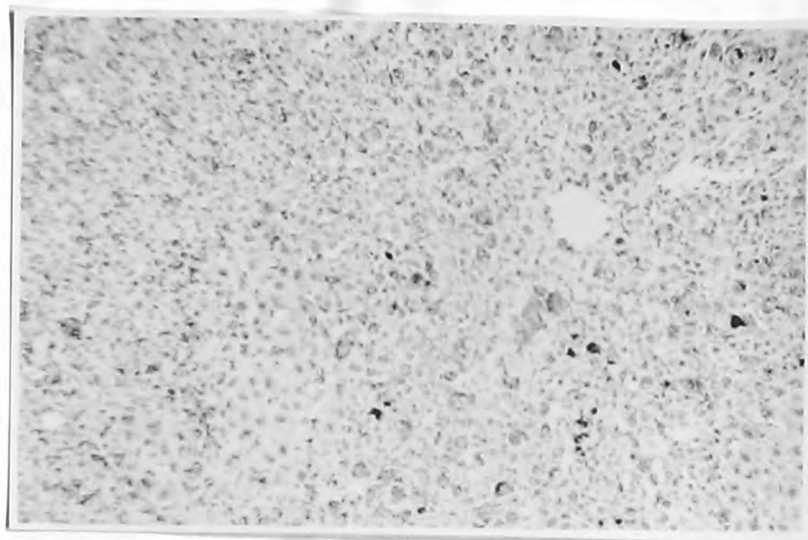


Рис. 31. Кролик 14 (бихромат калия). Жировая дистрофия печени. Окраска Суданом III. X 200.

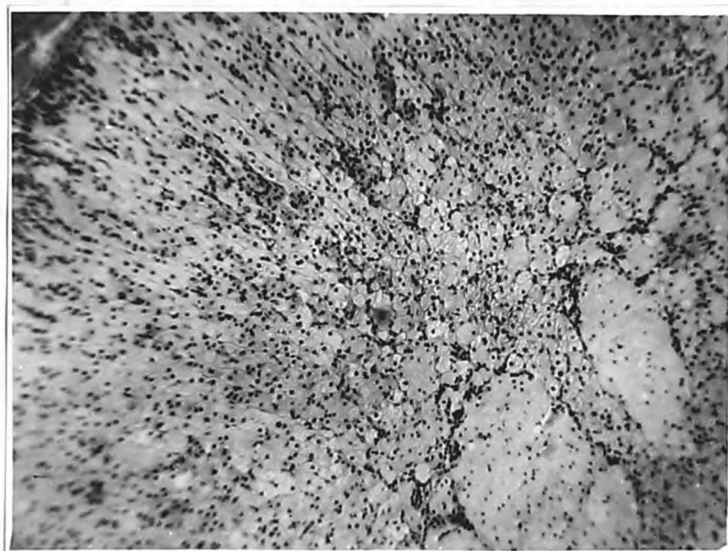


Рис. 32. Кролик 48 (холестерин и бихромат калия). Ткань надпочечника. Гиперплазия коркового слоя. Жировая инфильтрация клеток пучковой и сетчатой зоны. Очаги некроза. Окраска гематоксилин-эозином. X 140.

Цитоплазма клеток мозгового слоя содержит повышенное количество липоидных включений.

В надпочечниках животных 4-й и 5-й групп, получавших только бихромат калия, наблюдаются изменения как в коре, так и мозговом веществе. Клубочковый слой несколько истончен. Цитоплазма клеток пучкового и сетчатого слоев с дистрофическими изменениями, встречаются клетки в состоянии некробиоза и некроза. В мозговом веществе атрофия клеток, некроз их с последующим замещением соединительной тканью. Обращает на себя внимание то, что склеротический процесс распространяется по ходу кровеносных сосудов.

Атеросклеротических изменений в сосудах почек животных первых трех групп не определяется. А в межуточной ткани почек животных 1-й группы поля крупных клеток со светлой цитоплазмой, окраска Суданом III выявляет пылевидное или мелкокапельное (рис. 33) ожирение цитоплазмы клеток. В корковом слое почек животных 2-й и 3-й групп выявляются изменения в клубочках, выражающиеся в появлении коллагеновых волокон, начинающейся атрофии некоторых клубочков. Выраженные явления склероза в артериолах и капиллярах клубочков имеют почки животных 4-й и 5-й групп. Артериолосклероз приводит к атрофии и гибели нефронов, замещению их соединительной тканью. Атрофия и склероз, в свою очередь, сопровождаются очаговым западением поверхности органа. Поверхность почек становится неровной, зернистой.

Проведенное морфологическое исследование показало, что шестимесячная хромовая интоксикация замедляет развитие



Рис. 33. Кролик 47 (холестерин). Ткань почки. Отложение липидов в межуточной ткани мозгового слоя. Окраска Суданом III x 200.

атеросклеротического процесса в аорте, в венечных и легочных артериях.

Введение в организм животного одного бихромата калия приводит к склеротическим изменениям в сосудах среднего и мелкого калибра.

Введение холестерина в организм животного вызывает гиперхолестеринемию. Лецитин же способствует удержанию холестерина в состоянии эмульсида и препятствует его отложению в сосудистой стенке / Мясников А.Л., 1960 /.

В связи с этим нами в динамике прослежены изменения холестерина, лецитина, а также индекса лецитин/холестерин у животных пяти опытных групп.

При определении содержания холестерина в крови кроликов, получавших холестерин, установлено его значительное повышение: с $43,7 \pm 6,0$ мг% до $973,0 \pm 75,1$ мг%
 $P < 0,05$ (табл. 4 , рис. 34).

Таблица № 4

Влияние хромовой интоксикации на развитие экспериментальной холестеринемии к концу шестого месяца
 (в абсолютных числах от исходного уровня)

Группа кроликов	Кол-во кроликов	Исходные данные	Через 6 месяцев	
	п	$M \pm m$	$M \pm m$	P
1-я группа (холестерин)	7	$43,7 \pm 6,0$	$973 \pm 75,1$	$< 0,05$
2-я группа (холестерин и бихромат калия подкожно)	7	$59,6 \pm 6,4$	$510 \pm 48,4$	$< 0,05$
3-я группа (холестерин и бихромат калия перорально)	7	$52,2 \pm 6,7$	$667,9 \pm 72,4$	$< 0,05$
4-я группа (бихромат калия подкожно)	7	$75,6 \pm 5,8$	$36,3 \pm 5,5$	$< 0,05$
5-я группа (бихромат калия перорально)	7	$58,0 \pm 7,2$	$27 \pm 5,4$	$< 0,05$

Повышение содержания холестерина в крови наблюдается и у животных 2-й и 3-й групп, однако одновременное введение

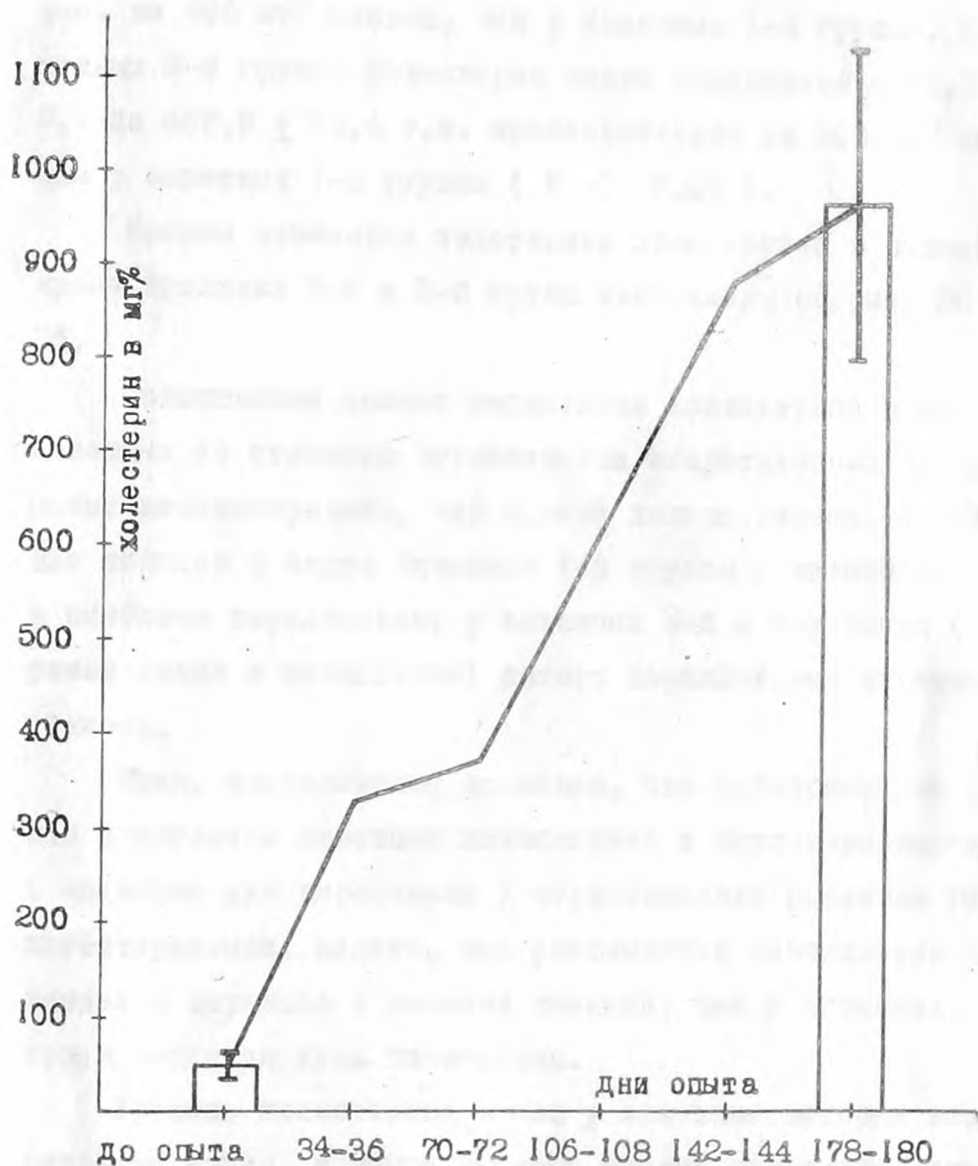


Рис. 34. Изменение содержания холестерина в сыворотке крови кроликов, получавших холестерин в течение шести месяцев.

холестерина и бихромата калия подкожно увеличивает уровень холестерина крови с $59,6 \pm 6,4$ до $510 \pm 48,4$ мг%, т.е. на 400 мг% меньше, чем у животных 1-й группы. У животных 3-й группы холестерин крови повышается с $52,2 \pm 6,7$ до $667,9 \pm 72,4$ т.е. приблизительно на 300 мг% меньше, чем у животных 1-й группы ($P < 0,05$).

Кривые изменения содержания холестерина в сыворотке крови кроликов 2-й и 3-й групп изображены на рис. 35 и 36.

Сопоставляя данные нарастания холестерина в крови животных со степенью выраженности атеросклероза аорты, можно констатировать, что сдвиги холестериномии и накопление липидов в аорте животных 1-й группы (холестерин) идут в основном параллельно; у животных 2-й и 3-й групп (бихромат калия и холестерин) такого параллелизма отметить не удалось.

Итак, исследование показало, что одновременное введение в организм животных холестерина и бихромата калия (подкожно или перорально) обуславливает развитие гиперхолестериномии, однако, она развивается значительно медленнее и выражена в меньшей степени, чем у животных, которым вводился лишь холестерин.

Уровень холестерина крови у животных, которым вводили бихромат калия, к концу шестого месяца снижался, что хорошо иллюстрируют рис. 37 и 38. Так, содержание холестерина в крови кроликов 4-й группы (бихромат калия подкожно) до опыта составляло $75,6 \pm 5,8$ мг%, а к концу

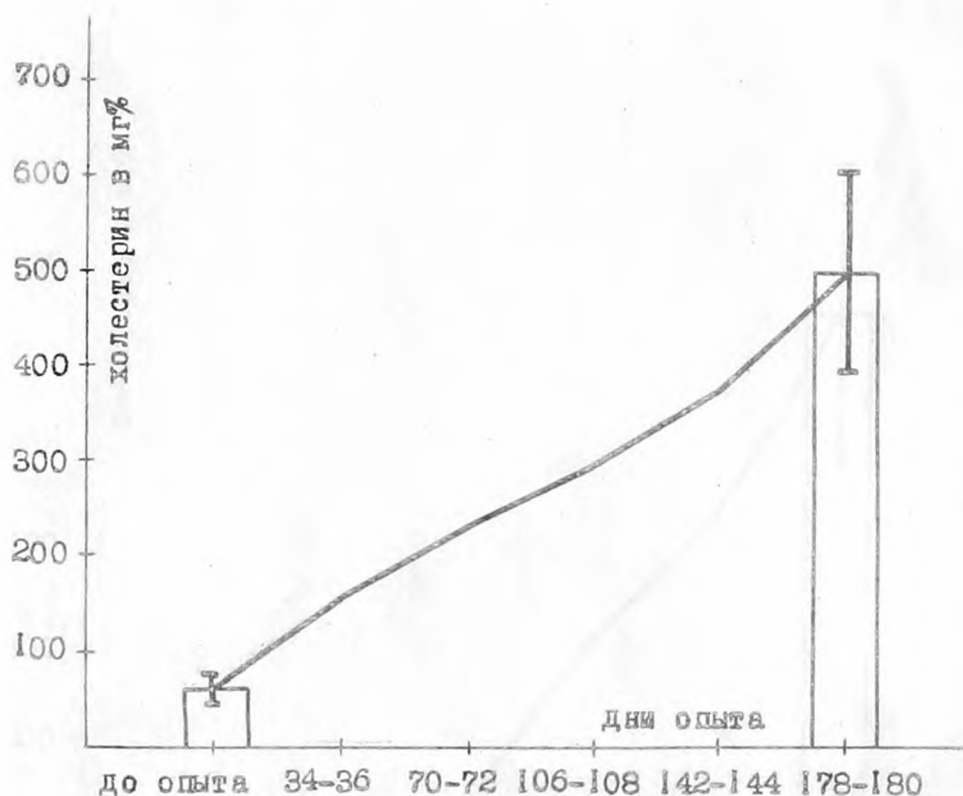


Рис. 35. Изменение содержания холестерина в сыворотке крови кроликов, получавших холестерин и подкожно бихромат калия в течение шести месяцев.

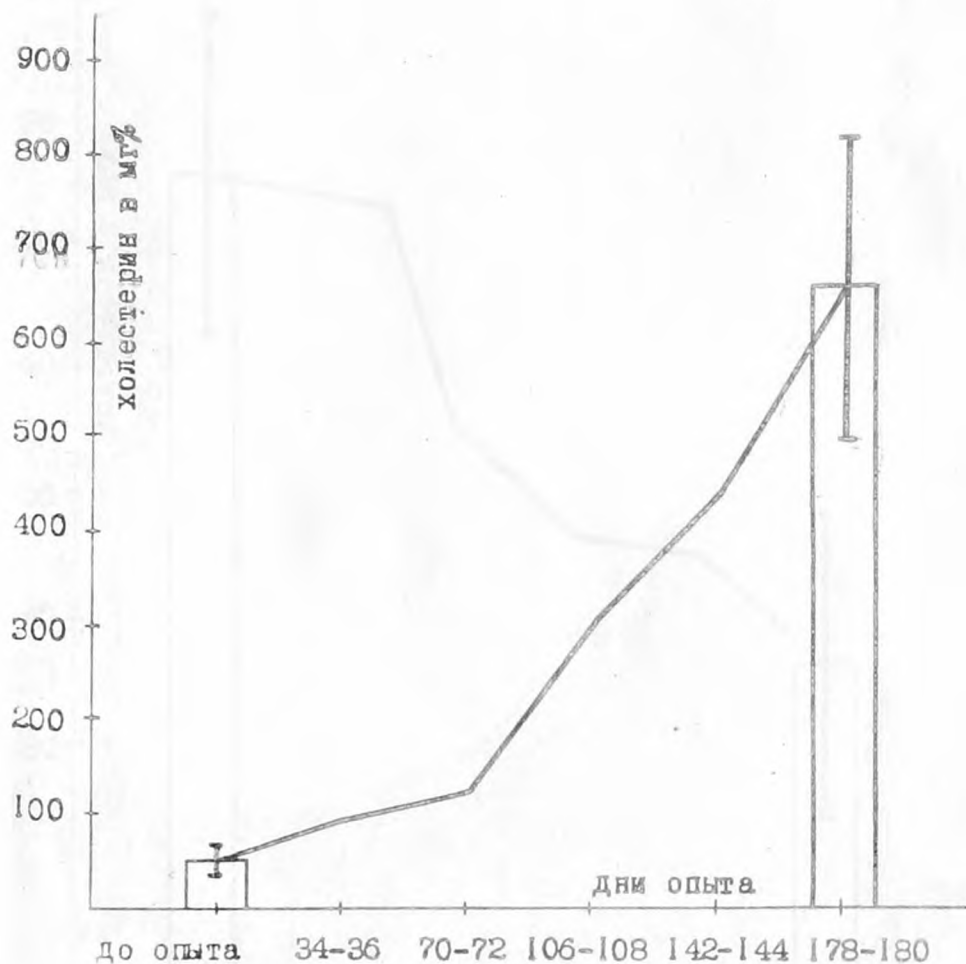


Рис.36. Изменение содержания холестерина в сыворотке крови кроликов, получавших холестерин и перорально бихромат калия в течение шести месяцев.

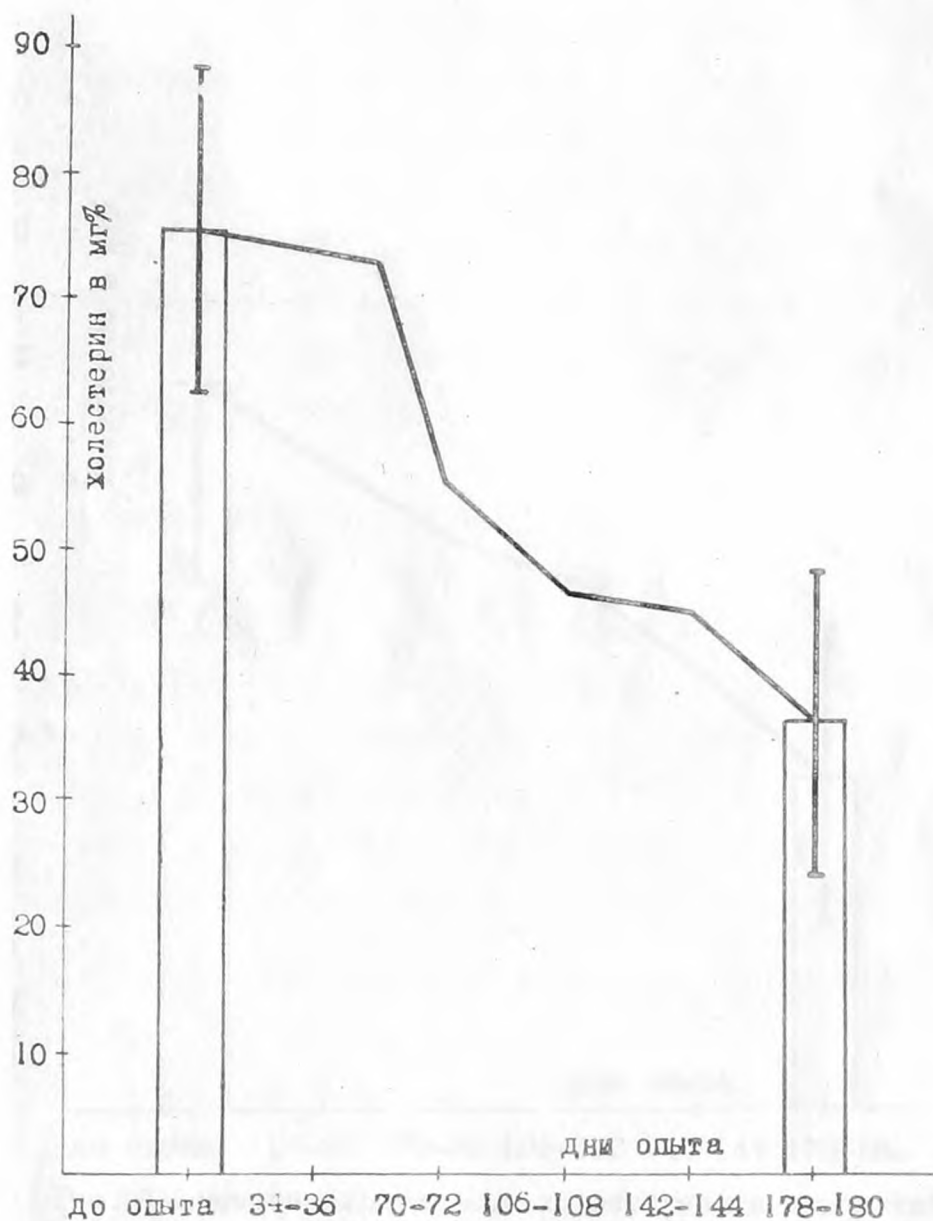


Рис. 37. Изменение содержания холестерина в сыворотке крови кроликов, получавших подкожно бихромат калия в течение шести месяцев.

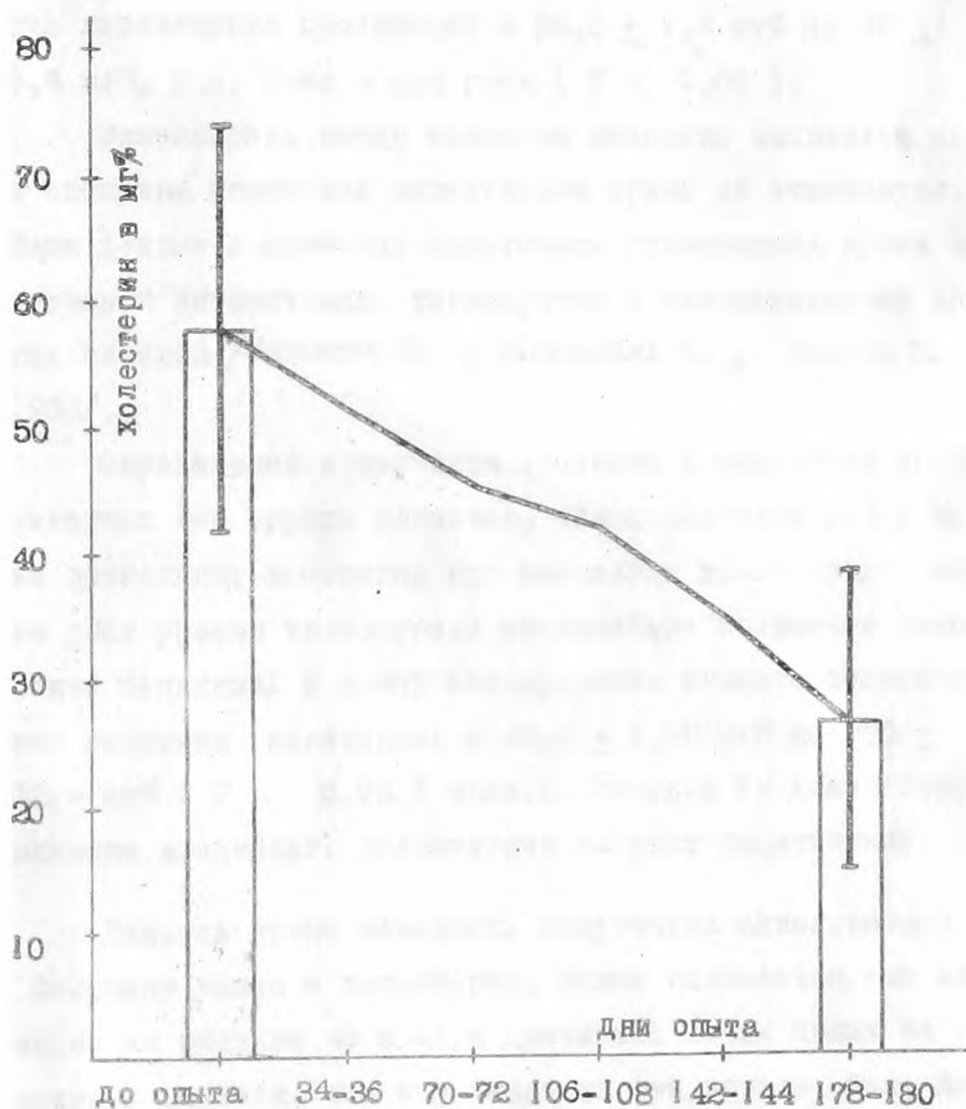


Рис 38. Изменение содержания холестерина в сыворотке крови кроликов, получавших перорально бихромат калия в течение шести месяцев.

уменьшилось в два раза и равнялось $36,3 \pm 5,5$ мг%. У животных 5-й группы (бихромат калия перорально) снижение холестерина происходит с $58,0 \pm 7,2$ мг% до $27 \pm 5,4$ мг%, т.е. тоже в два раза ($P < 0,05$).

Зависимость между способом введения бихромата калия и степенью понижения холестерина крови не отмечается. Наши данные о снижении содержания холестерина крови при хромовой интоксикации согласуются с исследованиями других авторов /Mosinger M. , Fiorentini H. , Quicke I. , 1955/.

Определение содержания лецитина в сыворотке крови животных 1-й группы показало, что нарастание его в крови происходит постоянно при повышении холестерина, однако рост уровня холестерина значительно опережает накопление лецитина. К концу эксперимента среднее содержание лецитина увеличилось с $45,6 \pm 6,63$ мг% до $300 \pm 62,4$ мг% ($P < 0,05$) табл.5. Рисунок 39 демонстрирует влияние введенного холестерина на рост лецитинемии.

Лецитин крови животных, получавших одновременно бихромат калия и холестерин, также повышается, как это видно на рисунке 40 и 41, и достигает почти таких же высоких величин, что и у животных 1-й группы. Так, лецитин у кроликов 2-й группы возрастает с $57,3 \pm 3,48$ мг% до $292,6 \pm 27,7$ мг%, а у 3-й группы с $53 \pm 7,24$ мг% до $357,1 \pm 43,3$ мг% ($P < 0,05$).

Таблица 5

Влияние хромовой интоксикации на лецитинемию
к концу шестого месяца (в абсолютных числах
от исходного уровня)

Группа кроликов	Кол-во кроликов	Исходные данные	Через 6 месяцев	
			$M \pm m$	P
1-я группа (холестерин)	7	45,6 $\pm$ 6,63	300 $\pm$ 62,4	< 0,05
2-я группа (холестерин и бихромат калия подкожно)	7	57,3 $\pm$ 3,48	292,6 $\pm$ 27,7	< 0,05
3-я группа (холестерин и бихромат ка- лия перорально)	7	53,0 $\pm$ 7,24	357,1 $\pm$ 43,3	< 0,05
4-я группа (бихромат ка- лия подкожно)	7	46,2 $\pm$ 4,51	50,8 $\pm$ 3,26	< 0,05
5-я группа (бихромат ка- лия перорально)	7	50,4 $\pm$ 5,37	57,6 $\pm$ 5,94	< 0,02

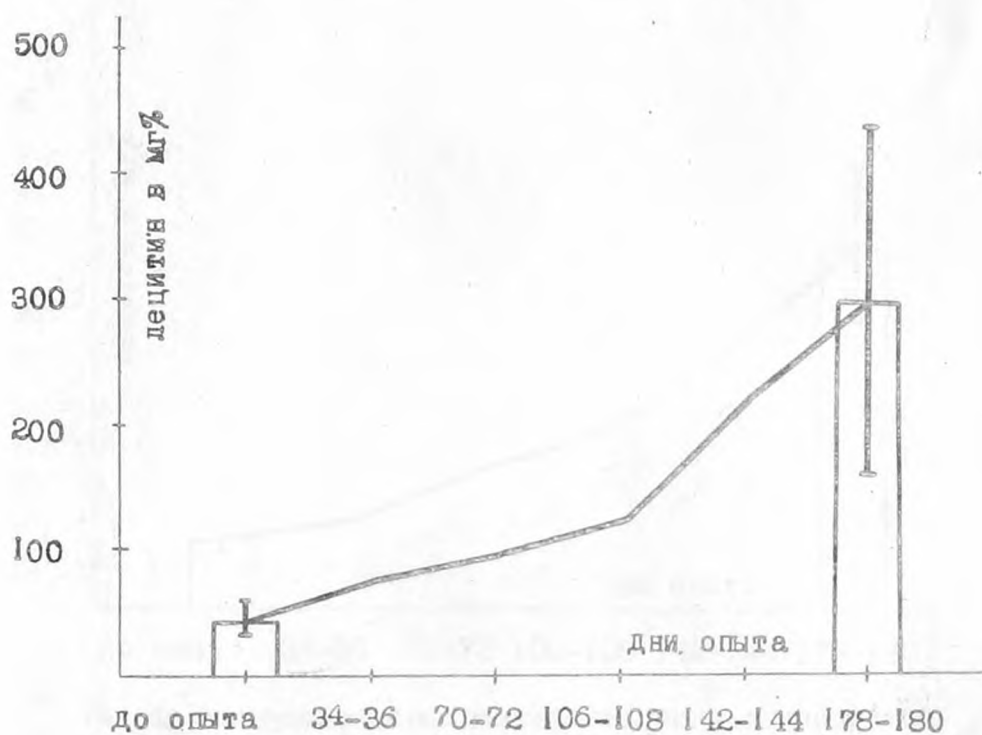


Рис. 39. Изменение содержания лецитина в сыворотке крови кроликов, получавших холестерин в течение шести месяцев.

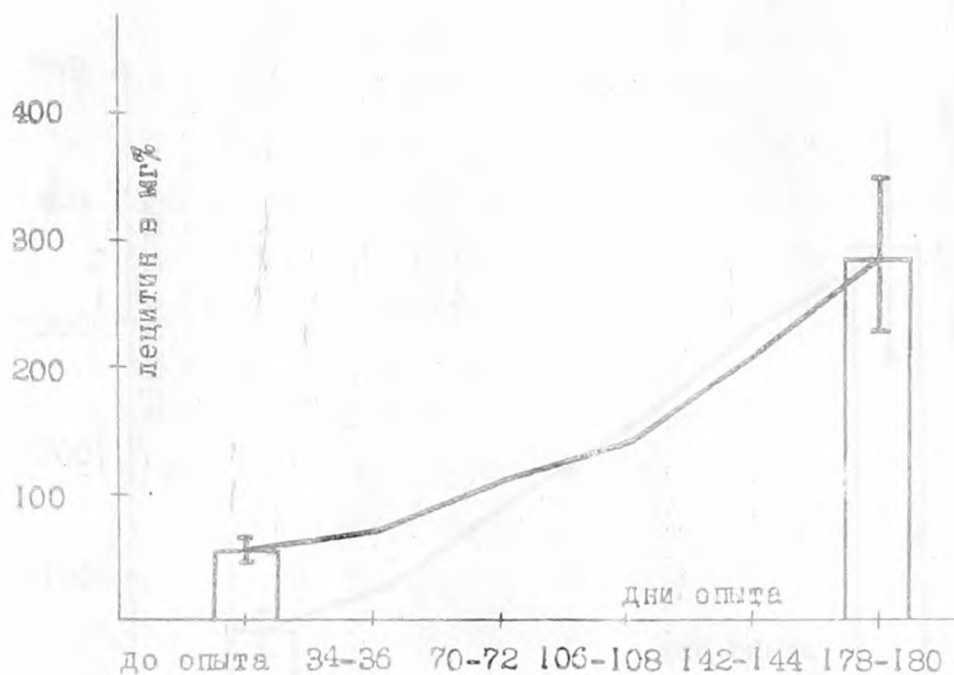


Рис. 40. Изменение содержания лецитина в сыворотке крови кроликов, получавших холестерин и подкожно бихромат калия в течение шести месяцев.

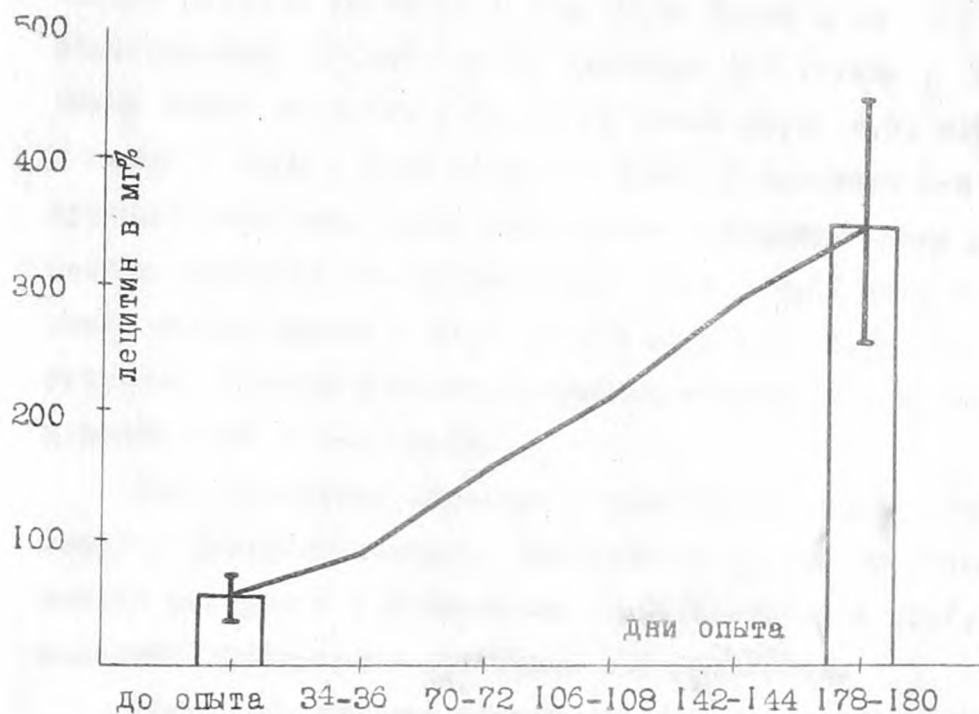


Рис. 41. Изменение содержания лецитина в сыворотке крови кроликов, получавших холестерин и перорально бихромат калия в течение шести месяцев.

Систематическое подкожное или пероральное введение животным одного бихромата калия несколько повышает уровень лецитина в сыворотке крови в конце эксперимента. Лецитин крови кроликов 4-й группы (бихромат калия подкожно) до опыта равен $46,2 \pm 4,51$ мг%, в конце - $50,8 \pm 3,26$ мг%, $P < 0,05$. У животных 5-й группы (бихромат калия перорально) лецитин крови до начала введения бихромата калия - $50,4 \pm 5,37$ мг%, в конце эксперимента - $57,6 \pm 5,94$ мг%, $P < 0,02$. На рисунках 42 и 43 изображены кривые лецитинемии крови кроликов 4-й и 5-й групп.

Нами проведено изучение у всех групп животных отношения лецитин/холестерин, снижение которого, по мнению многих авторов / А.Л.Мясников, Б.В.Ильинский и др./, является характерным признаком атеросклероза.

Понижение индекса лецитин/холестерин происходит при скормливании животным как одного холестерина, так и при одновременном введении и холестерина и бихромата калия. Сравнительные данные, в пределах которых изменяется индекс лецитин/холестерин, представлены в таблице 6.

Сравнение индекса лецитин/холестерин животных 2-й и 3-й групп показывает, что у них этот индекс почти в два раза выше, чем у животных, получавших один холестерин.

Таким образом, полученные в результате экспериментов данные приводят нас к следующим выводам.

Таблица 6

Изменения индекса лецитин/холестерин в зависимости от состава вводимых ингредиентов

Группа кроликов	Исходные данные	Через 6 месяцев	Р
	$M \pm m$	$M \pm m$	
1-я группа (холестерин)	$1,06 \pm 0,086$	$0,27 \pm 0,035$	$< 0,05$
2-я группа (холестерин и бихромат калия подкожно)	$1,04 \pm 0,15$	$0,57 \pm 0,04$	$< 0,05$
3-я группа (холестерин и бихромат калия перорально)	$1,07 \pm 0,13$	$0,54 \pm 0,025$	$< 0,05$

Скармливание холестерина резко усиливает атеросклероз в аорте и крупных сосудах. Введение холестерина и бихромата калия тоже приводит к атеросклеротическому процессу, хотя развитие его идет замедленными темпами, что подтверждается также сравнительно высоким индексом лецитин/холестерин.

При хромовой интоксикации (4-я и 5-я группы животных) наблюдалось увеличение лецитина и снижение холестерина в крови. Индекс лецитин/холестерин повышался. При подкожном введении индекс возрастал с $0,61 \pm 0,048$

до $1,53 \pm 0,17$, при пероральном с $0,9 \pm 0,089$ до $2,45 \pm 0,39$, $P < 0,05$.

Следовательно, можно считать, что под воздействием бихромата калия в течение шести месяцев в организме животного создаются условия, при которых развитие атеросклеротического процесса замедляется по сравнению с аналогичным процессом, развившимся у животных, получавших в течение опыта только холестерин.

Это, по-видимому, можно объяснить тем, что бихромат калия на каком-то отрезке времени не только не сдерживает свободный рост лецитина, но даже катализирует этот процесс. Увеличение же лецитина препятствует отложению холестерина в сосудистую стенку.

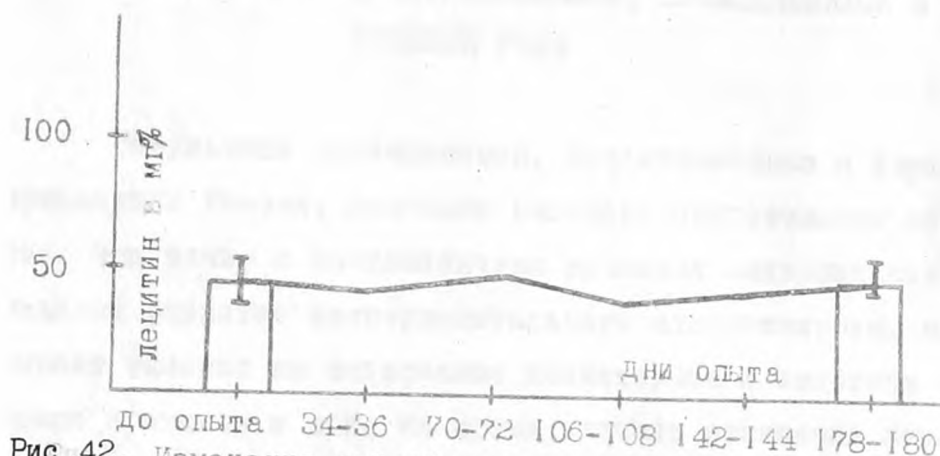


Рис. 42. Изменение содержания лецитина в сыворотке крови кроликов, получавших подкожно бихромат калия в течение шести месяцев.

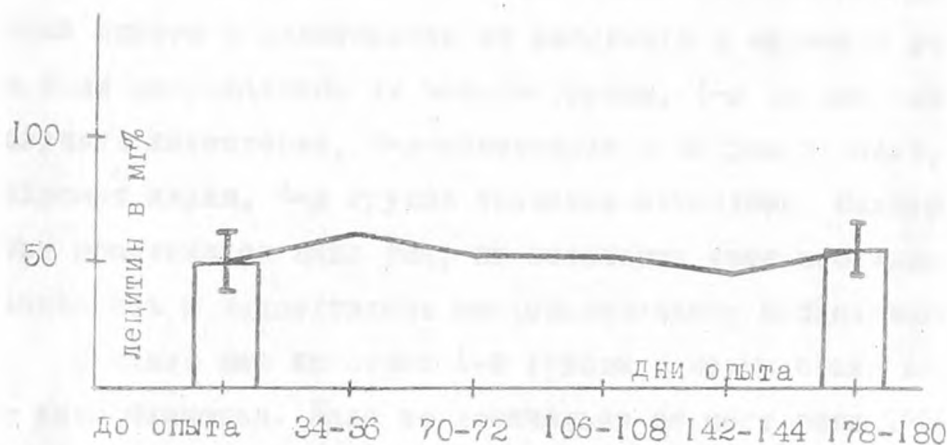


Рис. 43. Изменение содержания лецитина в сыворотке крови кроликов, получавших перорально бихромат калия в течение шести месяцев.

ГЛАВА СЕДЬМАЯ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ НА ФОНЕ ХРОМОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ, ПРОВОДИВШИХСЯ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА

Результаты исследований, представленные в двух предыдущих главах, довольно наглядно свидетельствуют о том, что трех- и шестимесячная хромовая интоксикация замедляет развитие экспериментального атеросклероза, оказывает влияние на содержание холестерина и лецитина в крови кроликов и в то же время снижает отношение лецитин/холестерин.

Настоящая глава посвящена изучению влияния хромовой интоксикации на развитие атеросклероза у кроликов, находящихся в эксперименте в течение года. 30 животных данной серии опытов в зависимости от вводимого в организм вещества были подразделены на четыре группы. 1-я группа животных получала холестерин, 2-я-холестерин и бихромат калия, 3-я - бихромат калия, 4-я группа кроликов-интактные. Эксперимент продолжался один год, по истечении которого животные забивались и подвергались морфологическому исследованию.

Средний вес животных 1-й группы в конце опыта несколько увеличивается. Если первоначально он составлял 2759 ± 88 граммов, то к концу исследования - 2909 ± 77 граммов. Такое колебание веса животных находится в пределах нормы.

У животных 2-й группы находим уменьшение среднего веса на 180 граммов: до опыта - 2823 ± 74 гр., в конце - 2642 ± 93 гр. Еще большее уменьшение среднего веса происходит у животных, которым вводился только бихромат калия: с 2596 ± 74 гр. он падает до 2304 ± 72 гр., т.е. почти на 10%.

Взвешивание печени, почек, селезенки и надпочечников, проведенное при вскрытии, выявило прибавление веса этих органов у тех животных, которые находились на одной холестериновой диете.

Введение в организм животных и холестерина и хрома приводит также к увеличению печени, селезенки, надпочечников и почек.

Хромовая интоксикация дает уменьшение веса печени, почек и надпочечников, и лишь несколько возрастает вес селезенки (табл. 7).

Макроскопические изменения у животных 1-й группы (холестерин) выразились в увеличении надпочечников, полнокровии селезенки, в неравномерной зернистости поверхности печени и появлении тотального окрашивания ее в желтый цвет. Печень животных 2-й группы (холестерин и бихромат калия) - либо с очагами желтого цвета, либо желтая по всей поверхности, надпочечники несколько увеличены и имеют светложелтую окраску, селезенка полнокровна. В почках животных 1-й и 2-й групп определяются единичные втяжения на поверхности органа.

Изменение веса тела и некоторых органов кроликов, получавших в течение года атерогенную диету на фоне хромовой интоксикации

Номер группы кроликов	Кол-во кроликов	Вес кроликов до опыта	Вес кроликов в конце опыта	Вес печени в мг	Вес почек в мг	Вес селезенки в мг	Вес надпочечников в мг
		$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
1-я группа (холестерин)	9	2759 $\pm$ 88	2909 $\pm$ 77	117956 $\pm$ 1740	10562 $\pm$ 313	2565 $\pm$ 96	1168 $\pm$ 89
2-я группа (холестерин и бихромат калия)	9	2823 $\pm$ 74	2642 $\pm$ 93	110336 $\pm$ 2680	9373 $\pm$ 207	2261 $\pm$ 117	684 $\pm$ 39
3-я группа (бихромат калия)	9	2596 $\pm$ 74	2304 $\pm$ 72	106767 $\pm$ 2660	8198 $\pm$ 339	1771 $\pm$ 137	452 $\pm$ 22
4-я группа (контрольные)	9	2677 $\pm$ 59	2800 $\pm$ 52	108089 $\pm$ 3050	9669 $\pm$ 432	1425 $\pm$ 68	488 $\pm$ 21

Введение животным одного бихромата калия вызвало наиболее выраженные изменения в почках, поверхность которых бугриста с единичными или множественными участками втяжения. Печень и селезенка полнокровны.

При макроскопическом исследовании аорты кроликов, получавших холестерин, отмечается распространенный атеросклероз. Аорта покрыта различной величины бляшками, которые наблюдаются, главным образом, в дуге и в меньшей степени - в местах отхождения артерий в грудной и брюшной ее частях. В группе кроликов, получавших холестерин и бихромат калия, обращает на себя внимание факт более выраженного атеросклероза аорты. Поверхность аорты в большинстве случаев на всем протяжении дуги и грудного отдела была покрыта крупными, сливающимися друг с другом, выступающими над поверхностью атеросклеротическими бляшками. В брюшном отделе аорты бляшек несколько меньше, но тем не менее они крупных размеров и выступают в просвет сосудов (рис. 44).

При планиметрическом исследовании выявлено, что кормление животных холестерином приводит к поражению атеросклерозом аорты равному $42,1 \pm 4,52\%$, тогда как при одновременном воздействии еще и бихромата калия процесс выражен значительно и эта площадь составляла $69,1 \pm 4,03\%$.

Микроскопическое изучение показывает, что существенных различий в атеросклеротических изменениях аорт животных 1-й и 2-й групп нет. У животных той и другой групп атеросклеротические бляшки обращены в просвет сосуда, покрыты эндотелием, занимают внутренний слой сосуда и



Рис. 44. Кролики 80, 88, 148. Атеросклероз в аорте животных, получавших одновременно холестерин и бихромат калия. Макрофото.

большую или меньшую часть его среднего слоя. Бляшки содержат накопления значительного количества липидов, ярко окрашивающихся Суданом III в оранжевый цвет. Крупные очаги атероматозного распада окружены ксантомными клетками, среди которых встречаются лимфоидные элементы, фибробласты. Во многих случаях наблюдается резкое нарушение строения средней оболочки, внутренняя часть которой, вследствие отложения липидов, истончается, однако в результате накопления липидов общая толщина слоя в несколько раз превосходит контрольную (рис. 45).

Внутренняя эластическая мембрана в одних бляшках прерывается на довольно большом протяжении, в других — расщепляется на ряд тонких параллельных пластин. Эластические волокна меди неравномерной толщины, с нечеткими краями, местами с явлениями фрагментации (рис. 46). В неболь-

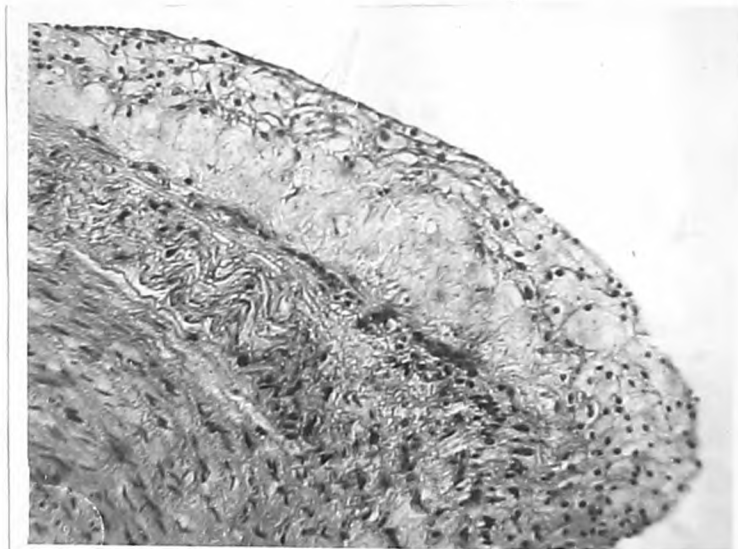


Рис.45. Кролик 130. (холестерин и бихромат калия).
Крупная атеросклеротическая бляшка с атеро-
матозным распадом в центре. Окраска гематок-
силлин-эозином. X 280 .

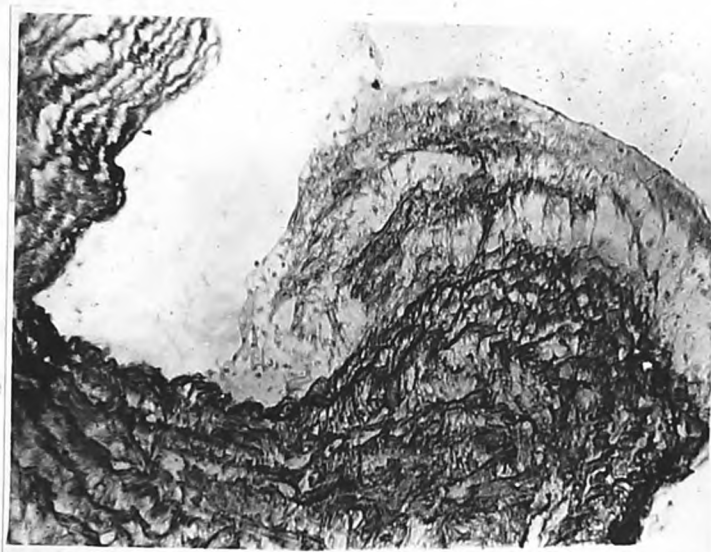


Рис.46. Кролик 80 (холестерин и бихромат калия).
Тонкие, прерывистые эластические волокна в ате-
росклеротической бляшке. В основании бляшки фраг-
ментация волокон, огрубение их либо полное раз-
рушение. Окраска по Вейгерту. x 200.

ших бляшках аргирофильные волокна густой сетью оплетают в интима все эластические мембраны, а также ксантомные клетки. В более крупных бляшках аргирофильные волокна, образуя волокнистые слои, отделяют массу липоидов от просвета сосуда и от сохранившейся части средней оболочки. В сформированной атеросклеротической бляшке с атероматозным распадом аргирофильные волокна грубые, коллагенезируются, в фиброзной "покрышке" они оплетают располагающиеся здесь эластические волокна. В основании бляшек и в поверхностных слоях происходит накопление аморфных масс, связывающих коллоидное железо при окрашивании препаратов по Хэлу и дающих ярко выраженную ШИК-реакцию.

При хромовой интоксикации в аорте кроликов наблюдаются более значительные изменения, чем это имело место в эксперименте продолжительностью шесть месяцев. В субэндотелиальном слое определяется очаговое накопление мелкой субстанции, окрашивающейся по ван-Гизону в бледно-розовый цвет. В этих же участках определяются крупные скопления веществ зеленовато-голубого цвета при окраске по Хэлу и выявляется яркомалиновое окрашивание с помощью ШИК-реакции.

Эластическая ткань аорты резко изменяется. Во внутреннем слое встречается очаговая фрагментация эластических волокон вплоть до образования зернистости. Пространства между волокнами увеличиваются, появляются "пустоты" различной величины. Наряду с огрубением эластической ткани, встречаются волокна с нечеткими, размытыми краями (рис. 47). В субэндотелиальном слое и внутренней части

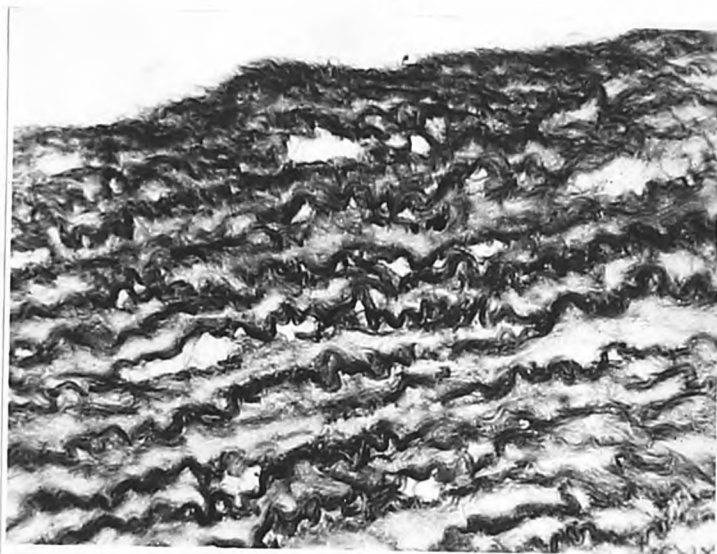


Рис. 47. Кролик 55 (бихромат калия). Аорта. Огрубе-
ние и фрагментация эластических волокон.
Окраска по Вейгерту. X 400.

среднего слоя можно отметить увеличение кислых муко-
полисахаридов. ШИК-реакция дает диффузное малиновое
окрашивание всех слоев аорты, кроме субэндотелиального,
где имеет место ослабление ШИК-реакции, накопление кис-
лых мукополисахаридов и β - метахромазия.

Описанные выше изменения со стороны эластической
ткани аорты нам не встречались у животных с хромовой
интоксикацией ни через три, ни через шесть месяцев экс-
перимента.

Атеросклеротические изменения венечных артерий жи-
вотных 1-й и 2-й групп характеризуются появлением у всех
кроликов липоидных бляшек во внутримышечных артериях.
Под эндотелием этих сосудов определяется скопление круп-

ных ксантомных клеток, образующих возвышение типа бугорка и приводящих к сужению просвета сосуда (рис. 48). В некоторых случаях от просвета сосуда остается узкая щель. В стенке сосудов очаги атероматозного распада, скопление ксантомных клеток. Судан III выявляет в этих местах капли жира внутри - и внеклеточно, в виде жирового детрита.

ШИК-реакция слабо положительна как во внутреннем слое, так и в адвентиции. Вещества, связывающие коллоидное железо, при окрашивании препаратов по Хэлу, располагаются в виде полосок под липоидной бляшкой. Окраска по Вейгерту выявляет различной толщины эластические волокна. В ткани сердца диффузный кардиосклероз.

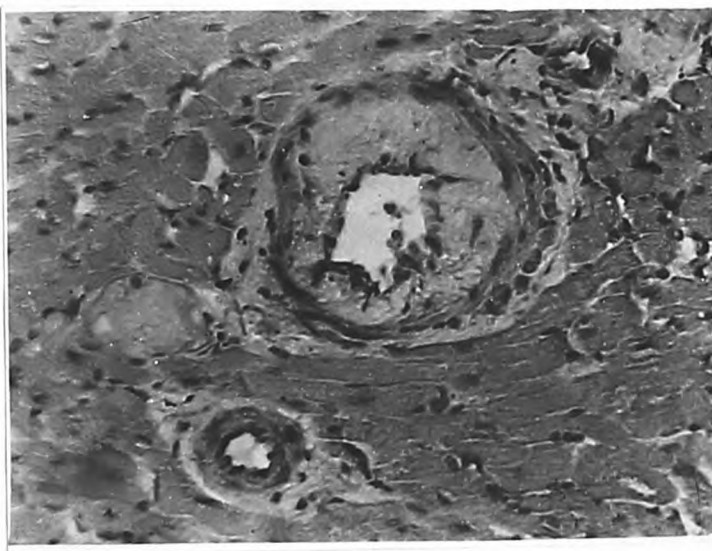


Рис. 48. Кролик 143 (холестерин и бихромат калия). Циркулярная липоидная бляшка внутримышечной артерии сердца. Просвет сосуда значительно сужен. Окраска гематоксилин-эозином. X 200.

В подэпикардиальных ветвях венечных артерий атеросклеротические бляшки определялись нами не у всех животных 1-й и 2-й групп. Липиды откладываются субэндотелиально с образованием крупных атеросклеротических бляшек (рис. 49). В последних хорошо различимы липидные макрофаги, очаги жирового детрита, коллагеновые волокна, фибробласты, лимфоциты (рис. 50). Эластические волокна в бляшках развиты неодинаково. В одних бляшках имеются тонкие, отдельные волокна, в других они образуют густую сеть из довольно грубых волокон. Аргирофильные волокна бляшек всегда развиты хорошо, нередко они представлены густыми сплетениями. Кислые и нейтральные мукополисахариды концентрируются в основании бляшек.

У животных 3-й группы в мелких сосудах сердца имеются склеротические явления с утолщением стенок, в некоторых капиллярах выявляется пролиферация клеток эндотелия. Кроме того, отмечается огрубение эластических и ретикулиновых волокон, в капиллярах — появление грубых разветвленных аргирофильных мембран. В мышце — явления очагового кардиосклероза, зернистая дистрофия, в некоторых случаях обнаруживаются явления дефибрилляции, очаговая фрагментация (рис. 51).

В легочных артериях некоторых кроликов 1-й и 2-й групп имеет место образование более или менее выраженных липоидных бляшек. В отдельных случаях при одновременном введении животным хрома и холестерина атеросклеротические бляшки встречаются не только в легочной, но и в долевых



Рис.49. Кролик 88 (холестерин и бихромат калия). Ткань сердца. В субэпикардиальной артерии две атеросклеротические бляшки. Окраска по ван - Гизону. X 80.

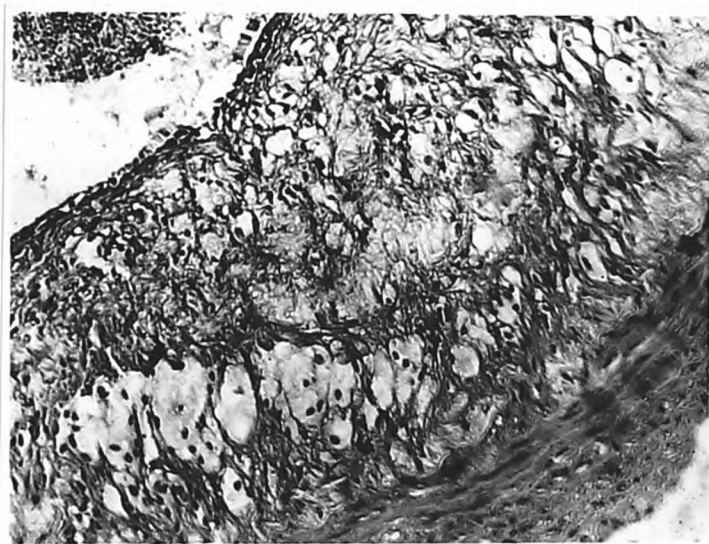


Рис.50. Кролик 87 (холестерин и бихромат калия). Крупная атеросклеротическая бляшка венечной артерии. В бляшке-скопления крупных ксантомных клеток, очаги атероматозного распада. Окраска гематоксилин-эозином. X 400.

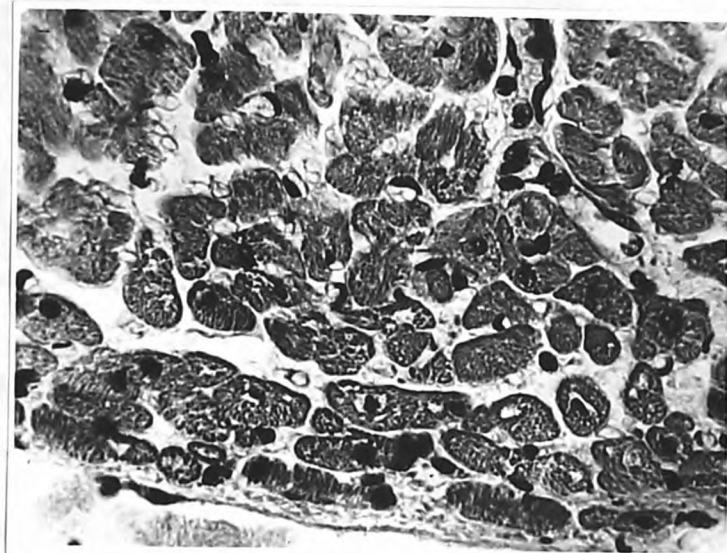


Рис. 51. Кролик 55. Ткань сердца. Набухание мышечных волокон. Перинуклеарный отек. Дефибрилляция. Окраска по ван-Гизону. X.600.

артериях. Как правило, это не очень крупные образования, хотя в некоторых сосудах на поперечном срезе определяется по две и по три бляшки. Бляшки занимают внутренний слой и часть среднего и имеют обычное строение (рис. 52).

В легочной артерии животных, которым вводили бихромат калия в течение года, изменения выражались в следующем. Эластические мембраны в одних участках утолщаются и становятся более грубыми, в других растворяются и не имеют четких границ, кое-где определяется их фрагментация, наблюдается утолщение артериофильных волокон. При окраске толуидиновым синим выявляется субинтимально яркая β - метахромазия (рис. 53). При окраске по Хэлу

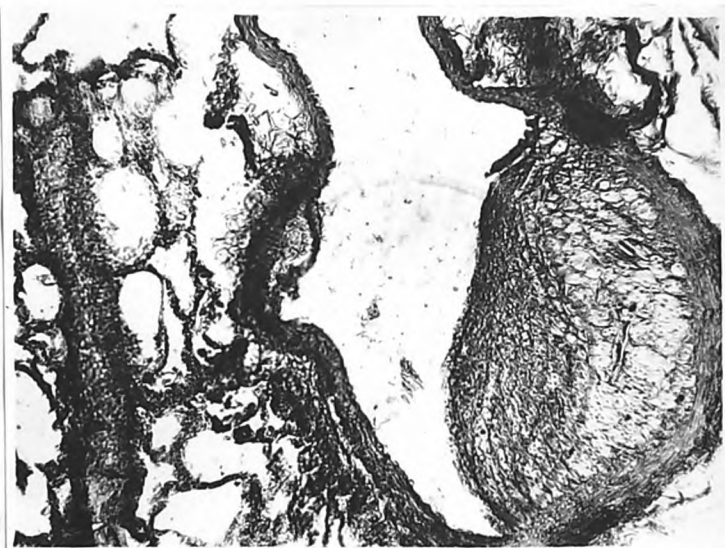


Рис.52. Кролик 173. Атеросклеротическая бляшка легочной артерии. Окраска по ван-Гизону. X 140.

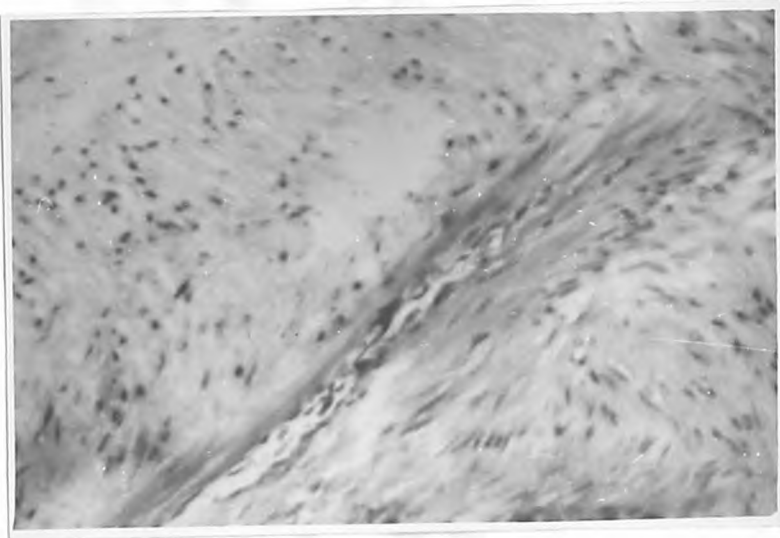


Рис.53. Кролик 66 (бихромат калия). Легочная артерия.
 β -метахромазия внутреннего слоя сосуда.
Окраска толуидиновым синим. X 280.

отмечается увеличение веществ, связывающих коллоидное железо; тестикулярная гиалуронидаза ни в том, ни в другом случае не изменяет окраски препарата. В артериях среднего и мелкого калибров, артериолах и особенно капиллярах определяются склеротические изменения. Стенки сосудов утолщены, просветы сужены (рис. 54), эндотелий нередко пролиферирует. Иногда встречается пикноз эндотелиальных клеток. Эластические волокна резко утолщены, грубые, местами сливаются между собой, образуя плотную однородную эластическую ткань (рис. 55). Значительные изменения определялись нами в сосудах головного мозга.

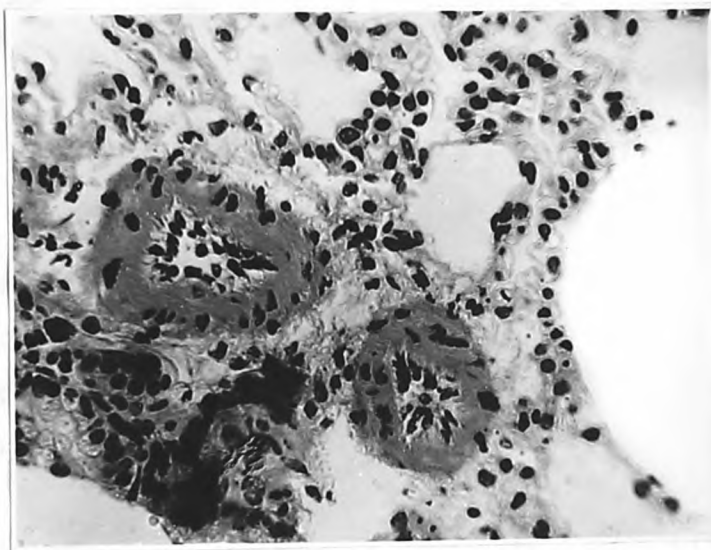


Рис. 54. Кролик 55 (бихромат калия). Легкое. Стенки артерии мелкого калибра утолщены. Клетки эндотелия пролиферируют. Просвет сужен. Окраска гематоксилин-эозином. X 400.

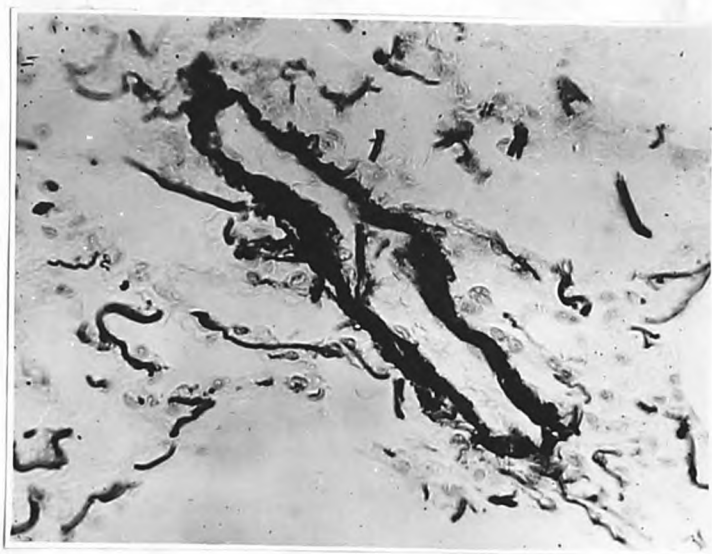


Рис. 55. Кролик 60 (бихромат калия). Легкое.
Огрубение и склеивание эластических волокон стенки артерии. Окраска по Вейгерту. X 400.

Утолщение стенки капилляров и прекапилляров отмечается как в ткани мозга (рис. 56), так и в мягкой мозговой оболочке (рис. 57) животных всех трех групп. Клетки эндотелия набухшие, хотя иногда наблюдается и сморщивание их. Однако изменения продуктивного характера больше выражены у животных, которым вводился хром. В последнем случае довольно часто встречаются периваскулиты (рис. 58). Стенки капилляров утолщены. Наблюдается огрубение эластических (рис. 59) и артериофильных волокон. В капиллярах определяется появление артериофильных волокон различной толщины.

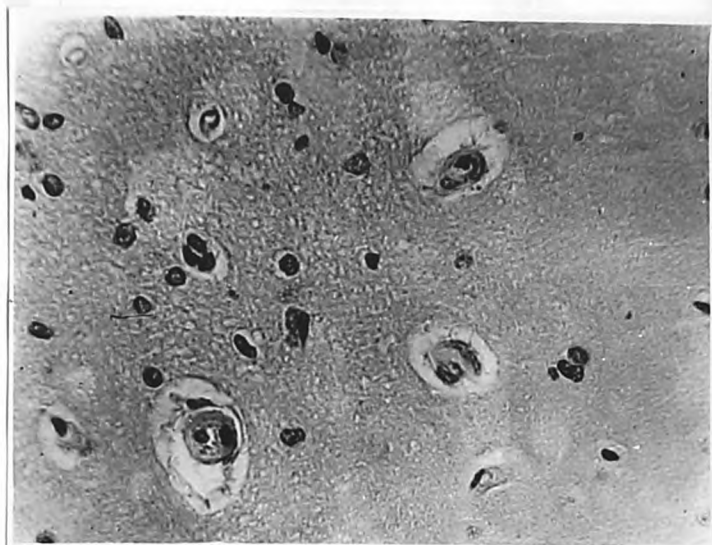


Рис. 56. Кролик 87 (холестерин и бихромат калия). Головной мозг. Стенки прекапилляров утолщены, эндотелий набухший. Периваскулярный и перичеселлюлярный отек. Окраска гематоксилин-эозином. X 400.

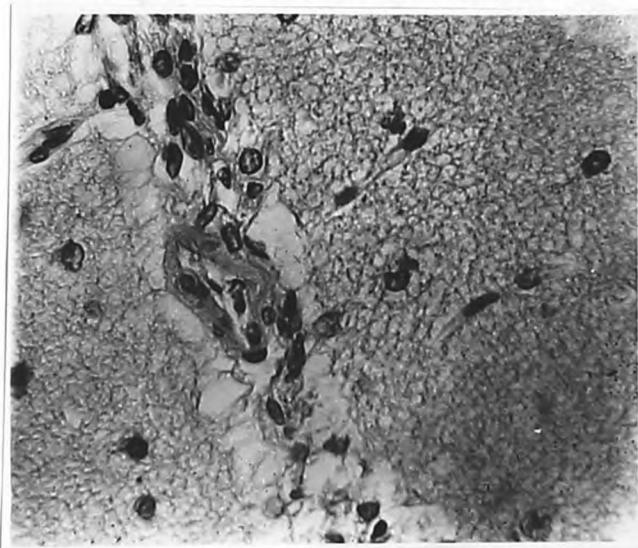


Рис. 57. Кролик 66 (бихромат калия). Утолщение стенки сосуда мягкой мозговой оболочки. Окраска гематоксилин-эозином. X 400.

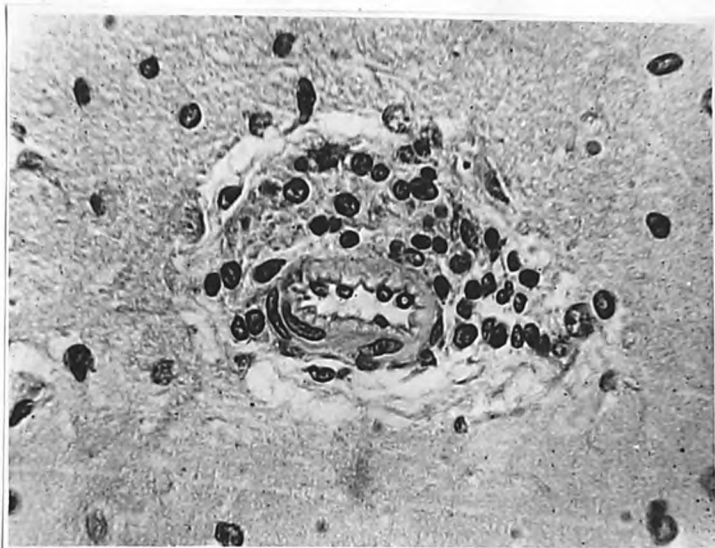


Рис. 58. Кролик 142 (бихромат калия). Ткань мозга.
Продуктивный периваскулит. Окраска гематокси-
лин-эозином. X 400.

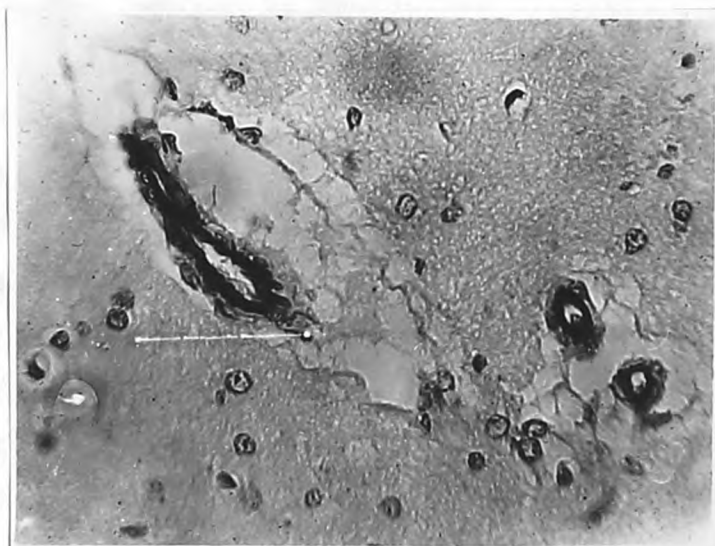


Рис. 59. Кролик 178 (бихромат калия). Головной мозг.
Толщение и огрубение эластических волокон,
сосудов. Окраска по Вейгерту. X 400.

Микроскопические изменения в почках животных, получавших холестерин, выражаются в появлении единичных западений на поверхности капсулы; в паренхиме наблюдается очаговая гибель нескольких нефронов с образованием на их месте кист, либо выявляется атрофия клубочков и канальцев с появлением рубчиков (рис. 60). В эпителии извитых канальцев зернистая дистрофия. В межуточной ткани мозгового слоя очаговое разрастание соединительной ткани.

Одновременное введение бихромата калия и холестерина вызывает изменения в сосудах почки: приводящие и отводящие артериолы с утолщенными стенками, пролиферирующими клетками эндотелия. Часть клубочков атрофируется, на их месте появляются гиалиновые рубчики. Вены почки резко расширены. Имеющиеся на поверхности втяжения соответствуют участкам гибели нефронов. В эпителии канальцев картина зернистой дистрофии.

Изменения в почках животных 3-й группы характеризуются появлением многочисленных втяжений на поверхности капсулы. Часть клубочков полностью атрофирована (рис. 61), в других определяется спадение капиллярной сети, образование коллагеновых волокон. Капсула клубочков утолщена. Стенки артериол значительно утолщены, склерозированы, либо гиалинизированы, просветы сосудов облитерированы. Цитоплазма клеток эпителия канальцев крупнозернистая. Клетки в состоянии некролиза и некроза, просветы канальцев не различимы (рис. 61). В межуточной ткани

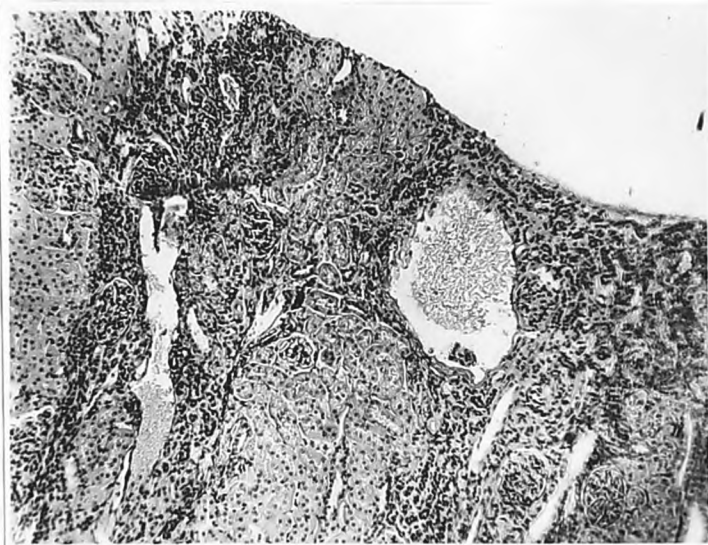


Рис.60. Кролик 84 (холестерин). Ткань почки. Гибель группы нефронов с замещением их соединительной тканью. На месте гибели нефронов образуются также кисты. Окраска по ван-Гизону. X 140.

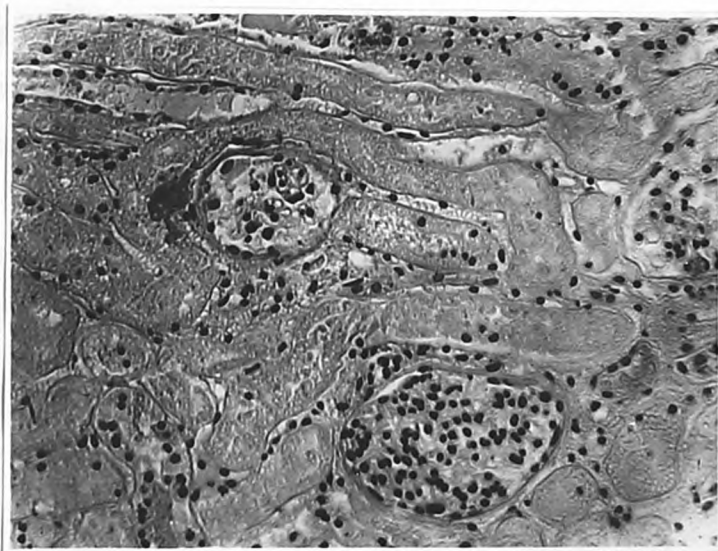


Рис.61. Кролик 66 (бихромат калия). Ткань почки. Зернистая дистрофия, некробиоз и некроз клеток эпителия извитых канальцев. Атрофия клубочка. Окраска ван-Гизону. x 200.

мозгового слоя очаговое разрастание соединительной ткани, сосуды расширены.

Изменения в надпочечниках животных, получавших холестерин, и тех, которым вводились одновременно бихромат калия и холестерин, аналогичны. Отмечается гиперплазия коркового слоя, увеличение клеток пучковой и сетчатой зоны, цитоплазма которых богата липидами, светлая. Ядро клеток оттеснено на периферию. Изменений в ядре не определяется. На площади 8-10 клеток-микронекрозы. Мозговой слой несколько истончен, клетки содержат значительное количество липидов. В некоторых наблюдениях определяется образование под капсулой крупных аденом (рис. 62).

Изменения надпочечников кроликов с хромовой интоксикацией выражаются в появлении крупной зернистости в клетках. В некоторых клетках происходит лизис ядер, исчезновение границ между клетками, микронекрозы на месте 2-4 клеток.

Гистологические изменения в селезенке животных 1-й, 2-й и 3-й групп выражаются в появлении склеротических процессов в стенке центральных и кисточковых артерий (рис. 63). В части сосудов имеет место гиалиноз с резкой облитерацией просвета сосудов и сморщиванием клеток эндотелия. Наблюдается огрубение эластических волокон сосудов. В пульпе селезенки редукция фолликулов, пролиферация ретикулярных элементов.

В печени животных 1-й и 2-й групп изменения аналогичны. Гепатоциты крупные, цитоплазма их светлая, с мел-

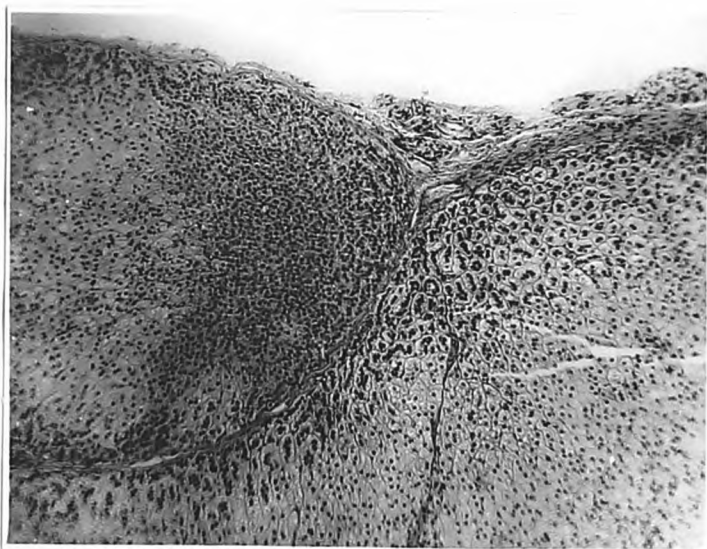


Рис. 62. Кролик 87 (холестерин и бихромат калия). Ткань надпочечника. Крупная аденома коркового слоя. Окраска по ван-Гизону. X 140.

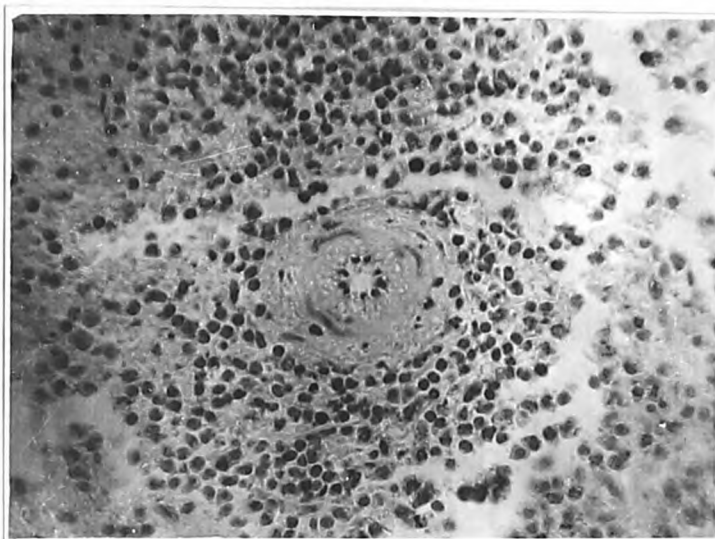


Рис. 63. Кролик 66 (бихромат калия). Склероз центральной артериолы селезенки. Окраска по ван-Гизону. X 400.

кими либо крупными вакуолями. Ядра клеток чаще располагаются эксцентрично, окрашиваются бледно. В центральной и промежуточной части печеночных долек определяются микро-некрозы. Окраска на жир выявляет липиды в виде крупных капель, небольших скоплений или конгломератов.

Структура печени животных 3-й группы в некоторых участках нарушена за счет дискомплексации печеночных балок. Часть гепатоцитов увеличена в размере, цитоплазма крупнозернистая, границы клеток стерты, неразличимы, часть клеток в состоянии некроза и некробиоза. Ядра клеток либо неизменены, либо очень слабо воспринимают основную окраску. В области триад разрастание соединительнотканых волокон, значительные инфильтраты из лимфоидных элементов.

Динамические наблюдения за уровнем холестерина и лецитина крови кроликов третьей серии экспериментов показали интересные результаты. Снижение дозы холестерина до 0,5 грамма в день и введение в течение целого года большого количества бихромата калия оказало несколько иное влияние на холестеринемию, лецитинемию и коэффициент лецитин/холестерин в отличие от изменений, полученных ранее и представленных нами в предыдущих главах.

При исследовании липидов крови у кроликов, получавших холестерин, было установлено, наряду с повышением холестерина (рис. 64), увеличение лецитина, однако повышение это выражено в меньшей степени, и кривая средних величин лецитинемии располагается на более низком уровне (рис. 65). Уровень холестерина возрос к концу эксперимента с $40,6 \pm$

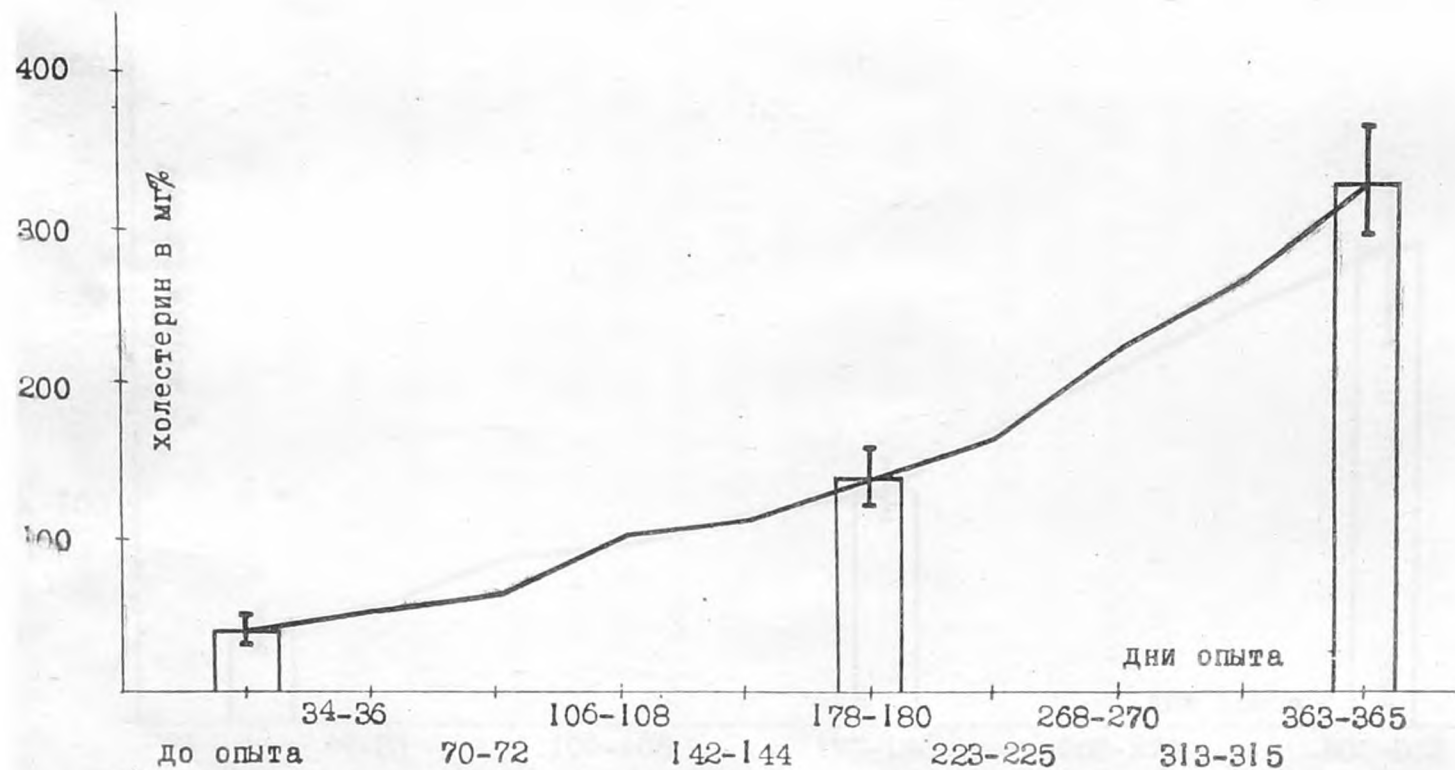


Рис. 64. Изменение содержания холестерина в сыворотке крови кроликов, получавших холестерин в течение одного года.

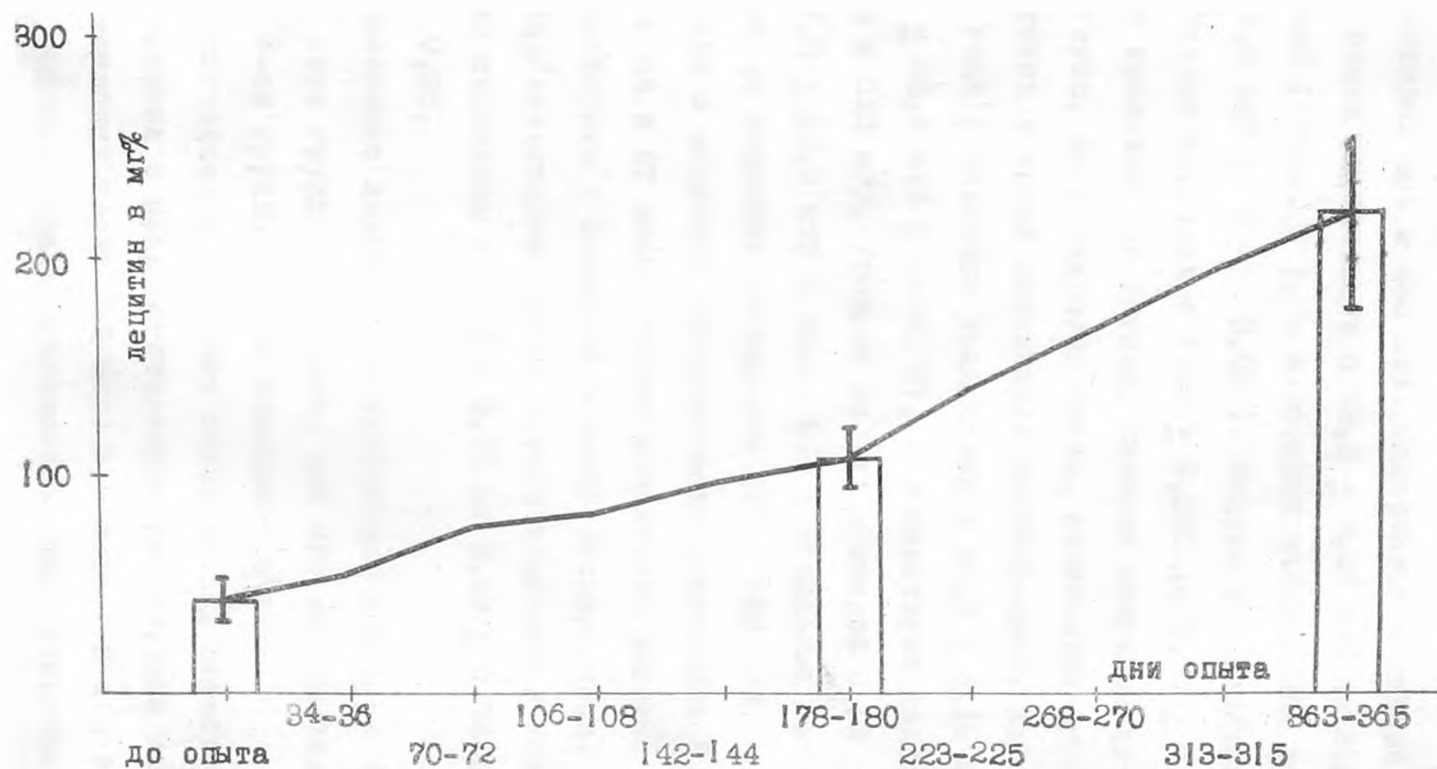


Рис. 65. Изменение содержания лецитина в сыворотке крови кроликов, получавших холестерин в течение одного года.

3,8 мг% до $333,4 \pm 16$ мг% (табл.8), достигая у отдельных животных 401 и 435 мг%. Содержание лецитина крови к концу опыта увеличилось с $43,5 \pm 4,06$ мг% до $219,3 \pm 19,7$ мг% (табл. 9), в некоторых наблюдениях возрастая до 306,2 мг% ($P < 0,05$). Индекс лецитин/холестерин в этом случае снизился с $1,08 \pm 0,085$ до $0,65 \pm 0,026$.

У кроликов 2-й группы, которые получали не только холестерин, но и бихромат калия, количество холестерина и лецитина в крови повысилось значительнее. Холестерин к концу года у животных увеличился с $42,3 \pm 4,15$ мг% до $411,7 \pm 25,5$ мг% (табл. 8), а в некоторых наблюдениях до 514 и 520 мг%. Уровень лецитина возрос с $49 \pm 4,95$ мг% до $207,5 \pm 22,9$ мг% (табл. 9). У отдельных экземпляров количество лецитина составляло 257 и 309 мг%. Повышение холестерина и лецитина статистически достоверно $P < 0,05$. Рисунки 66 и 67 иллюстрируют достаточно высокие показатели холестерина и лецитина в конце эксперимента. Отношение лецитин/холестерин данной группы животных к концу эксперимента снизилось с $1,18 \pm 0,10$ до $0,49 \pm 0,032$; $P < 0,05$.

Сравнение лецитин/холестериновых индексов животных первых двух групп показывает, что они неодинаковы: у животных 2-ой группы индекс оказывается ниже.

Сопоставляя результаты исследований холестериномии и лецитинемии с планиметрическими измерениями площади атеросклеротических поражений аорт кроликов 1-й и 2-й групп, можно констатировать зависимость между степенью атеросклероза и лецитин/холестериновым индексом: чем больше

Таблица 8

Влияние хромовой интоксикации на развитие экспериментальной гиперхолестеринемии к концу 12 месяцев (в абсолютных числах от исходного уровня)

Группа кро- ликов	К-во кро- ликов	Исходные дан- ные	Через 12 месяцев	Р
	п	М $\pm$ м	М $\pm$ м	
1-я группа (холестерин)	9	40,6 $\pm$ 3,8	333,4 $\pm$ 16	<0,05
2-я группа (холестерин и бихромат калия)	9	42,3 $\pm$ 4,15	411,7 $\pm$ 25,5	<0,05
3-я группа (бихромат калия)	9	48,8 $\pm$ 4,7	26,5 $\pm$ 2,9	<0,05

Таблица 9

Влияние хромовой интоксикации на развитие лецитинемии к концу 12 месяцев (в абсолютных числах от исходного уровня)

Группа кро- ликов	К-во кро- ликов	Исходные дан- ные	Через 12 месяцев	Р
	п	М $\pm$ м	М $\pm$ м	
1-я группа (холестерин)	9	43,5 $\pm$ 4,06	219,3 $\pm$ 19,7	<0,05
2-я группа (холестерин и бихромат ка- лия)	9	49 $\pm$ 4,95	207,5 $\pm$ 22,9	<0,05
3-я группа (бихромат калия)	9	47,4 $\pm$ 4,8	21,3 $\pm$ 3,4	<0,01

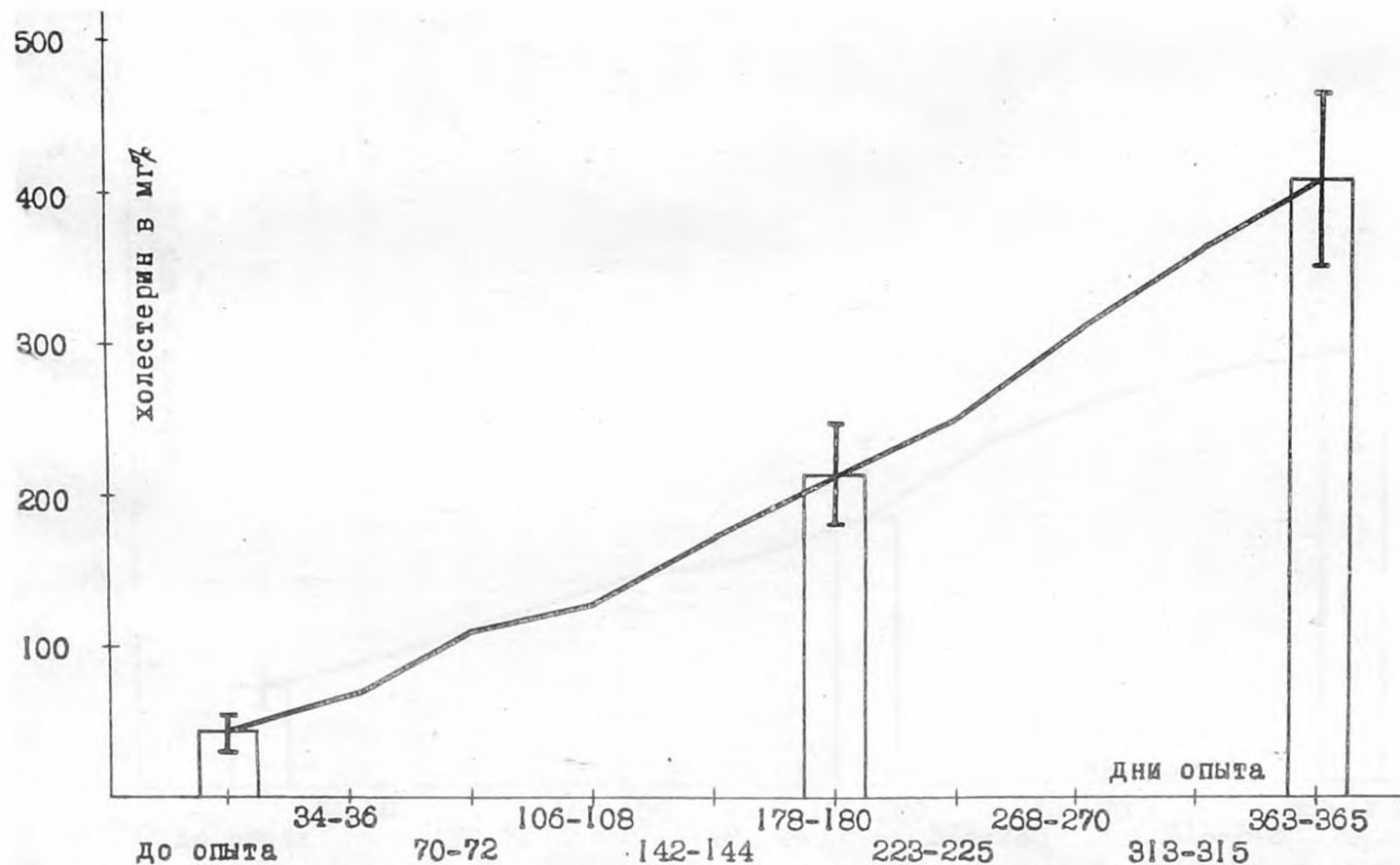


Рис. 66 Изменение содержания холестерина в сыворотке крови кроликов, получавших холестерин и перорально бихромат калия в течение одного года.

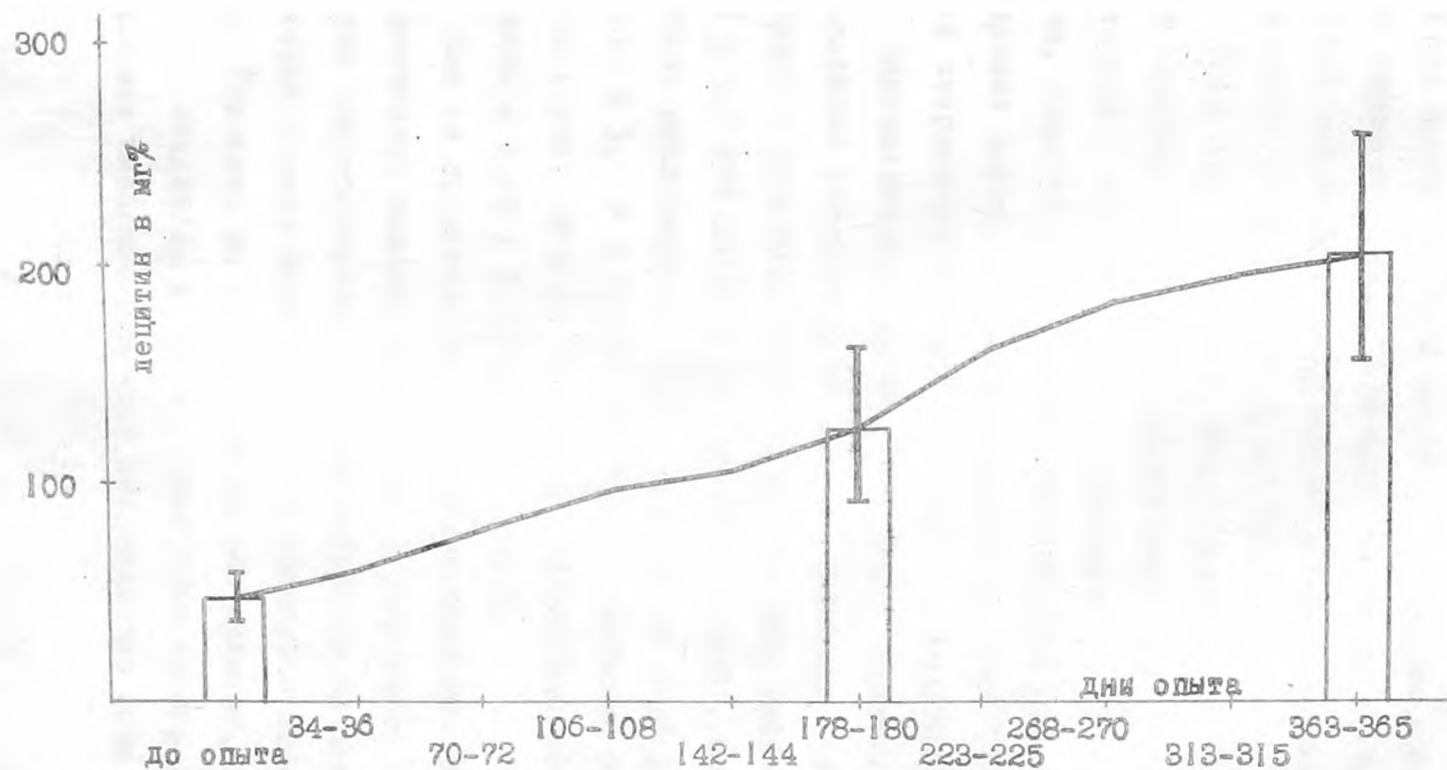


Рис. 67. Изменение содержания лецитина в сыворотке крови кроликов, получавших холестерин и перорально бихромат калия в течение одного года

площадь аорты поражена атеросклерозом, тем ниже отношение лецитин/холестерин, и наоборот, чем выше лецитин/холестерин, тем меньше развитие получил атеросклеротический процесс в аорте животных.

Наши опыты показали, что лецитин/холестериновый индекс животных 2-й группы значительно ниже, а уровень холестерина у них выше, чем у животных 1-й группы. Таким образом, биохимические данные подтверждают планиметрические измерения аорты, свидетельствующие о большей распространенности атеросклеротического процесса у животных 2-й группы.

Биохимические исследования крови животных с хромовым отравлением показали к концу года снижение уровня холестерина и лецитина. Уровень холестерина уменьшился с $48,8 \pm 4,7$ мг% до $26,5 \pm 2,9$ мг% (табл. 8), содержание лецитина понизилось с $47,4 \pm 4,8$ мг% до $21,3 \pm 3,4$ мг% (табл. 9); $P < 0,05$. Вследствие снижения обоих компонентов (рис. 68 и 69), индекс лецитин/холестерин снизился с $0,98 \pm 0,11$ до $0,79 \pm 0,10$.

Нам не представилось возможным провести сравнение биохимических данных, полученных в результате двух последних экспериментов, продолжительность которых во второй серии опытов была шесть, а в третьей - двенадцать месяцев. Сравнить их невозможно по той причине, что, во-первых, они находились в опыте различные сроки, во-вторых, подопытные животные получали неодинаковые дозы холестерина.

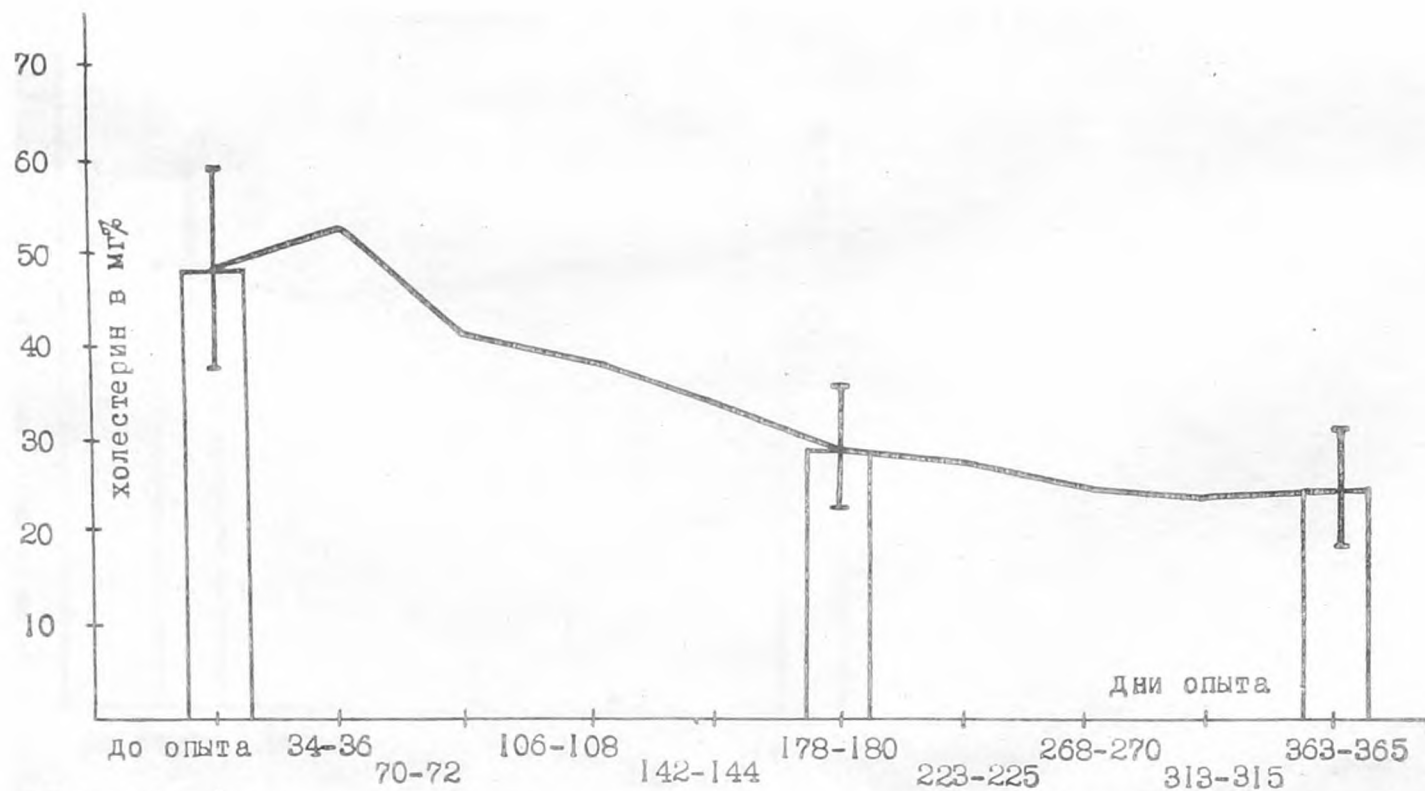


Рис. 68. Изменение содержания холестерина в сыворотке крови кроликов, получавших перорально бихромат калия в течение одного года.

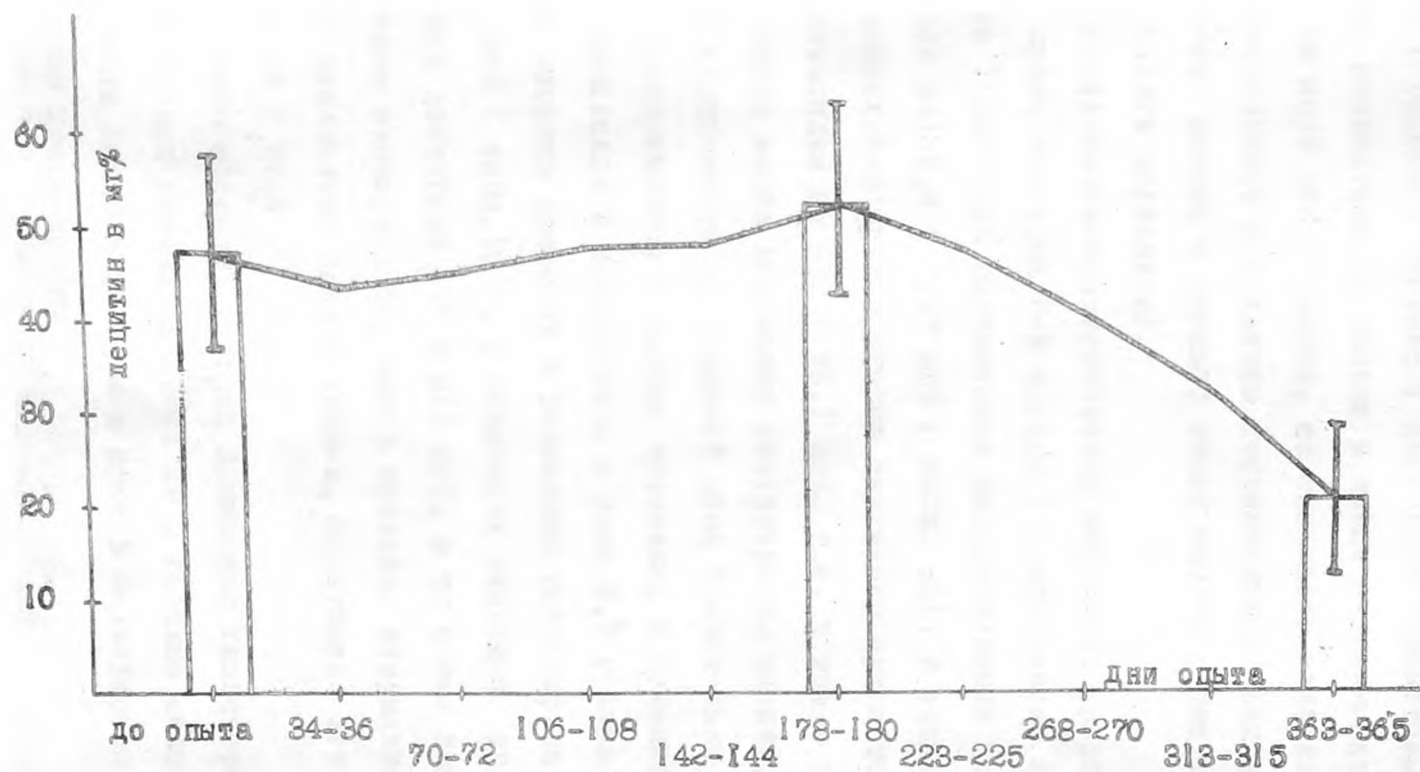


Рис. 69. Изменение содержания лецитина в сыворотке крови кроликов, получавших перорально бихромат калия в течение одного года.

Но так как в процессе постановки опытов третьей серии (годичный вариант) нами были обработаны биохимические показатели не только в конце эксперимента, но также и по мере его развития, то создались условия, позволившие рассмотреть результаты шестимесечных биохимических расчетов второй и третьей серии опытов (шестимесечного и годичного вариантов).

Вариационно-статистическая обработка уровня холестерина крови животных 1-й группы (третья серия экспериментов) показала возрастание холестерина через шесть месяцев до $139,8 \pm 7,67$ мг% (табл. 10). К этому же сроку у животных 1-й группы второй серии экспериментов холестерин повысился до $973 \pm 75,1$ мг%, т.е. в том и другом случаях имеет место повышение холестерина, однако, уровень его в зависимости от вводимой дозы значительно отличался.

Одновременное введение кроликам, в течение 12 месяцев бихромата калия и холестерина в дозе 0,5 грамма уже через шесть месяцев приводит к повышению холестерина до $216 \pm 13,0$ мг% (табл. 10), у некоторых животных уровень холестерина достигает 258 и 314 мг%, в то время как в шестимесечном эксперименте, когда кроликам скармливали холестерин в количестве целого грамма, содержание его возрастает до $667,9 \pm 72,4$.

Таким образом, степень повышения холестерина крови животных при равном введении им в течение шести месяцев бихромата калия находится в прямой зависимости от вводимой дозы холестерина.

Таблица № 10

Влияние хромовой интоксикации на развитие экспериментальной гиперхолестеринемии к концу 6 месяцев в годичном эксперименте (в абсолютных числах исходного уровня)

Группа кроликов	К-во кроликов	Исходные данные	Через 6 месяцев	Р
		М ± м	М ± м	
1-я группа (холестерин)	9	40,6 ± 3,8	139,8 ± 7,67	< 0,05
2-я группа (холестерин и бихромат калия)	9	42,3 ± 4,15	216,0 ± 13,0	< 0,05
3-я группа (бихромат калия)	9	48,8 ± 4,7	30,2 ± 3,2	< 0,05

В крови животных 1-й группы третьей серии экспериментов лецитин к концу шестого месяца возрастает до $109,0 \pm 6,96$ мг% (табл. 11), тогда как к этому сроку у животных 1-й группы второй серии (шестимесячный эксперимент) уровень лецитина достигает $300,0 \pm 62,4$ мг%.

Введение животным бихромата калия и холестерина в годичном эксперименте вызывает через шесть месяцев повышение лецитина до $126,6 \pm 15,4$ мг% (табл. 11), а в шестимесячном - до $357,1 \pm 43,3$ мг%.

У животных 1-й группы третьей серии экспериментов наблюдается уменьшение индекса до $0,71 \pm 0,04$ (до опыта $1,08 \pm 0,085$), а у 1-й группы животных второй серии в этот срок коэффициент лецитин/холестерин снижается до $0,27 \pm 0,035$ (исходные $1,06 \pm 0,086$). Одновременное введение

Таблица № 11

Влияние хромовой интоксикации на развитие экспериментальной лецитинемии к концу 6 месяцев в годичном эксперименте (абсолютных числах от исходного уровня)

Группа кроликов	К-во кроликов	Исходные данные	Через 6 месяцев	Р
		М $\pm$ м	М $\pm$ м	
1-я группа (холестерин)	9	43,5 $\pm$ 4,06	109 $\pm$ 6,96	< 0,05
2-я группа (холестерин и бихромат калия)	9	49 $\pm$ 4,95	126,6 $\pm$ 15,4	< 0,05
3-я группа (бихромат калия)	9	47,4 $\pm$ 4,8	52,8 $\pm$ 4,3	<0,05

ние бихромата калия и холестерина животным 2-й группы третьей серии снижает индекс лецитин/холестерин с $1,18 \pm 0,1$ до $0,58 \pm 0,04$, а у 3-й группы второй серии (получали холестерин и бихромат калия перорально) с $1,07 \pm 0,13$ до $0,54 \pm 0,025$.

Сравнивая представленные в таблице № 12 биохимические данные двух экспериментов (годичного и шестимесячного), отобранные к концу шестимесячного пребывания в опыте, можно отметить, что один бихромат калия снижает содержание холестерина крови и увеличивает лецитин и лецитин/холестериновый индекс.

Таблица 12

Влияние хромовой интоксикации на содержание холестерина и лецитина крови животных к концу 6 месяцев

	Годичный эксперимент		Шестимесячный эксперимент	
	М ± м	М ± м	М ± м	М ± м
	Исходные данные	через 6 месяцев	исходные данные	через 6 месяцев
Холестерин	48,8±4,7	30,2±3,2	58,±7,21	27,0±5,94
Лецитин	47,4±4,6	52,8±4,3	50,4±5,37	57,6±5,94
Индекс лецитин/холестерин	0,98±0,11	1,82±0,16	0,9±0,089	2,45±0,39

Подведение итогов описанных в данной главе экспериментов позволяет сделать несколько выводов.

Во-первых, длительное, в течение года систематическое введение в организм бихромата калия и холестерина приводит к более распространенному и ярко выраженному развитию экспериментального атеросклероза аорты и крупных сосудов. Площадь поражения аорты атеросклеротическим процессом животных, находящихся на атерогенной диете равна $42,1 \pm 4,52 \%$, а при введении хрома и холестерина - $69,1 \pm 4,03\%$.

Во-вторых, к концу эксперимента у животных, при условии одновременного введения бихромата калия и холестерина, содержание холестерина крови выше ($411,7 \pm 25,5$), чем при кормлении их только холестерином ($333,4 \pm 16 \text{ мг\%}$).

В-третьих, у животных с экспериментальным атеросклерозом, развивающимся на фоне хромовой интоксикации, имеет место и более низкий индекс лецитин/холестерин. Последнее обстоятельство по данным многих исследователей является также характеристикой более выраженного атеросклероза, и наши эксперименты подтверждают это положение.

В-четвертых, введение холестерина, а также холестерина и бихромата калия в организм животного вызывает тяжелые поражения в почках в виде атрофии и гибели нефронов с замещением их соединительной тканью, склеротические изменения стенки артериол и артерий; в надпочечниках и печени определяется жировая инфильтрация с развитием микронекрозов.

Хромовая интоксикация в данном сроке эксперимента вызвала у животных, кроме склеротических изменений в стенке капилляров, артериол и артерий, тяжелые изменения в аорте. Последние выражались в накоплении кислых мукополисахаридов в субэндотелиальном слое и во внутренней части среднего. Эластическая ткань подвергалась очаговой фрагментации и дезорганизации, наблюдалось также огрубение эластических волокон. Следует отметить, что описанные изменения со стороны эластической ткани и межклеточного основного вещества признаются многими авторами не только predisposing и предшествующими моментами в развитии атеросклероза, но и способствующими дальнейшему его прогрессированию.

У животных с хромовой интоксикацией наблюдается нарушение липоидного обмена, которое характеризовалось снижением холестерина с $48,8 \pm 4,7$ мг% до $26,5 \pm 2,9$ мг% и лецитина с $47,4 \pm 4,8$ до $21,3 \pm 3,4$ мг% в крови, индекс лецитин/холестерин уменьшился с $0,98 \pm 0,11$ до $0,79 \pm 0,10$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что атеросклероз является одним из грозных и распространенных заболеваний. Как показано в обзоре литературы, учеными многих стран в течение последних шести десятилетий ведется широкое экспериментальное изучение этиологии, патогенеза и морфологии этого заболевания. Пионерами в области изучения экспериментального атеросклероза являются русские ученые - А.И.Игнатовский, Н.В.Стуккей, Н.Н.Аничков, С.С.Халатов. Экспериментальная модель холестерина атеросклероза, созданная Н.Н.Аничковым и С.С.Халатовым, более полувека служит основой в изучении проблемы атеросклероза во всех странах мира.

В настоящее время в этиологии болезни придается определенное значение возрасту, полу, питанию, образу жизни и профессиональной работе. В последние годы как отечественными, так и зарубежными авторами отмечено, что различные профессионально-производственные вредности могут оказывать влияние на развитие атеросклероза.

Так, ряд ученых / В.П.Баженов, 1926; О.Н.Чельцова, 1927; И.Шварц, 1929; Г.Н.Кузьминская, 1961, 1964-1966; М.А.Ковнацкий с соавт., 1964 и др. / указывают на усиление атеросклеротического процесса при свинцовом отравлении; другие / М.А. Ковнацкий с соавт., 1964; Vignani 1955; Ambrosio, Riccoli, Marrsio, 1957; Е.Нофер и Т.Вроньска-Шпакова, 1962; Г.С.Конинова, 1964

и др./ считают, что на проявления атеросклероза влияет хроническое отравление сероуглеродом. Экспериментами И.М.Гвинджалия (1954) и Л.К.Масловой (1955) установлено развитие тяжелого атеросклеротического процесса при одновременном введении никотина и холестерина. Хотя производственные интоксикации в плане их влияния на возникновение и течение атеросклероза вызывают повышенный интерес ученых, нам не удалось встретить работ, посвященных изучению зависимости между развитием атеросклероза и хромовой интоксикацией.

Между тем, бурный рост химической промышленности значительно расширил применение соединений хрома, а высокая токсичность последних для человека показана в работах многих исследователей / Е.В.Пеликан, 1854; П.П.Заблоцкий-Десятовский, 1857; Л.Казак, 1866; В.П.Луканин, 1930; Я.М.Грушко, 1950-1955, 1963, 1964; Л.Н.Беляева, 1958, 1960-1966; Э.Ф.Куперман, 1961-1967; Brard , 1935; Fujita Kyogo , 1957, 1958; Sump Hazel , 1963; Steffe С.Н. , Baktjer А.М. , 1965 и др./ . Указанные авторы выявили зависимость выраженности патологических изменений от вводимой дозы и способов введения яда. В.Я. Яглинский, А.М. Шабанов (1963, 1969), М.Г.Спасская, В.А.Блохин (1936, 1967), И.К.Бродская (1968) наибольшие изменения отмечают в сердечно-сосудистой системе, в частности в сосудистой системе почек, печени, легких, кожи.

В доступной литературе мы не нашли данных о влиянии хромовой интоксикации на развитие атеросклероза аорты и крупных сосудов, отсутствуют также исследования о содержании в крови холестерина и лецитина при хромовой интоксикации. А между тем, эта проблема заслуживает внимания и глубокого изучения.

Учитывая все это, мы сочли целесообразным провести ряд экспериментов и заняться изучением того, как в условиях хромовой интоксикации развивается и протекает атеросклеротический процесс у животных. В основу изучения нами положена разработанная Н.Н.Аничковым и С.С.Халатовым модель экспериментального атеросклероза.

В ходе эксперимента предполагалось также определить содержание холестерина и лецитина и установить происхождение с ними сдвиги под воздействием на организм животного холестерина и бихромата калия.

Эксперименты в зависимости от их продолжительности поставлены в трех сериях: опыты 1-й серии протекали в течение 3-х месяцев, второй серии - 6 месяцев и третьей - один год. Для введения кроликам бихромата калия исследованы два способа: подкожный и пероральный. Измерение площади поражения атеросклеротическим процессом аорт животных выполнено по методике Автадилова (1960). Данные планиметрического измерения аорт, пораженных атеросклерозом, вес животных и их органов, биохимические наблюдения обработаны статистически. Обсуждаются статистически достоверные результаты.

Проведенные эксперименты свидетельствуют о том, что энтеральное введение животным холестерина в течение 6 и 12 месяцев приводит к повышению их веса. Одновременное поступление и холестерина и бихромата калия увеличивает вес животных через шесть месяцев и снижает через один год. Хромовая интоксикация уменьшает вес и к шестому и к двенадцатому месяцам экспериментов.

Макроскопическое изучение распространенности атеросклероза в аорте кроликов позволяет сказать, что степень ее поражения зависит от длительности опыта и от состава вводимых веществ. Так, атерогенное питание через 3 месяца приводит к поражению атеросклерозом $31,1 \pm 2,6\%$ площади аорты, а через шесть месяцев уже поражается площадь в $74,4 \pm 4,5\%$. Одновременное поступление в организм животного холестерина и бихромата калия дает значительно меньший эффект: по прошествии 3-х месяцев макроскопические проявления занимают $12,0 \pm 2,6\%$ площади аорты, к концу шестого месяца достигают $23,6 \pm 4,6\%$ при подкожном введении бихромата калия и $37,1 \pm 2,5\%$ всей площади интимы при пероральном поступлении. Сравнивая столь ясно выраженные показатели, убеждаемся, что при трех- и шестимесячной длительности опыта атеросклеротический процесс получал меньшее развитие, если организм животных подвергался воздействию хромовых соединений (бихромата калия). И наоборот, одна холестеринновая диета давала быстрый рост атеросклероза в аорте кроликов.

Через 12 месяцев атеросклеротический процесс занимал $42,1 \pm 4,52\%$ площади аорты животных, находящихся на атеро-

генном корме и $69,1 \pm 4,03\%$ при одновременном поступлении в организм хромовых солей.

Таким образом, длительная хромовая интоксикация (в течение года) способствует прогрессивному развитию атеросклероза в аорте.

Микроскопическая картина атеросклероза аорты животных, находящихся на атерогенном корме, и животных, которым дополнительно вводились соли хрома, была в основном однотипной.

В более ранних стадиях развития атеросклеротических изменений, т.е. через три месяца, нами определялись субинтимальные отложения липидов, либо бляшки из липоидных макрофагов. В некоторых случаях, особенно у животных, получавших один холестерин, бляшки были крупнее с атероматозным распадом, с разрушением эластических мембран, с развитием сети аргирофильных и коллагеновых волокон.

В более поздних стадиях (шесть месяцев и один год) атеросклеротические бляшки были более крупных размеров, сливались между собой, значительно выступали в просвет сосуда и, кроме того, распространяясь внутрь стенки, истончали средний слой. В бляшках хорошо развиты эластические, аргирофильные и коллагеновые волокна. В центре бляшек жировой детрит, в основании и в поверхностных слоях появляется клеточная реакция из фибробластов, гистиоцитов и лимфоцитов.

Следует отметить, что подобного характера изменения в аорте при атеросклерозе описаны Н.Н.Аничковым (1912-1917), С.С.Халатовым (1912), А.С.Соловьевым (1929-

1930), К.Г.Волковой (1930-1956), В.Д.Цинзерлингом (1926) и многими другими авторами.

По мере нарастания атеросклеротического процесса в аорте кроликов нами определено увеличение количества кислых мукополисахаридов. А.А.Соловьев (1923-1925), П.М.Путкардзе (1961-1962), С.А.Бувайло, (1962), Т.А. Синицина (1964), Castello L. (1961), Schenk E.A., Penn I., Schwartz I. (1965) и другие исследователи также выявили корреляцию между накоплением липидов и увеличением кислых мукополисахаридов.

Изучение нами атеросклеротического процесса в венечных артериях показало появление липоидных бляшек во внутримышечных ветвях сердца животных, находящихся на атерогенном корме в течение трех, шести и двенадцати месяцев. В эпикардиальных артериях хорошо сформированные бляшки появляются позднее - через шесть месяцев и один год.

При изучении действия бихромата калия на развитие атеросклероза венечных артерий кроликов обнаружено появление его как во внутримышечных артериях, так и в крупных эпикардиальных сосудах только через шесть и 12 месяцев.

Микроскопически выявлено, что через три месяца во внутримышечных артериях липиды откладываются субэндотелиально, образуя нередко возвышение типа бугорка, выступающего в просвет сосуда. В более поздние сроки наблюдается появление циркулярных бляшек, резко суживающих просвет артерий.

В субэпикардиальных ветвях образуются атеросклеро-

тические бляшки с атероматозным распадом и хорошо развитыми эластическими, аргирофильными и коллагеновыми волокнами. Микроскопическое строение липоидных и атеросклеротических бляшек венечных артерий аналогично данным, полученным ранее К.Г.Волковой (1930), Н.И.Капшидзе (1956), Ся Жень-И (1960), Т.А. Синициной (1961-1964) и др.

Наряду с поражением венечных артерий нами обнаружен атеросклеротический процесс в легочной артерии животных, находившихся на атерогенном корме шесть месяцев и один год.

Энтеральное введение холестерина, а также бихромата калия приводит к появлению атеросклероза в легочных сосудах только через год.

Мы полагаем, что распространению этого процесса на сосуды способствует длительная хромовая интоксикация.

Воздействие на животных холестерином, а также холестерином совместно с бихроматом калия приводит к жировой инфильтрации печени и надпочечников. В цитоплазме гепатоцитов мелко- и крупнокапельное ожирение вплоть до образования крупных конгломератов жировых капель, свободно лежащих

внутри и вне дольки. В надпочечниках выявляется гипертрофия коркового слоя, все зоны которого, и особенно пучковая, содержат большое количество липидов. Появляются микроочаги некроза. Степень изменения печени и надпочечников находится в прямой зависимости от сроков кормления кроликов холестерином.

Изучение влияния бихромата калия на сосудистую систему животных в течение трех месяцев показало, что наиболее

глубокие изменения определялись со стороны артерий среднего и мелкого калибра, артериол и капилляров легких, сердца, мозга, почек, селезенки и других органов. В сосудах наблюдалась дезорганизация соединительной ткани, явления начинающегося склероза с утолщением стенок сосудов, набухание клеток эндотелия, увеличение кислых мукополисахаридов. Наблюдающиеся при хромовой интоксикации изменения со стороны соединительной ткани сосудов и увеличение кислых мукополисахаридов способствуют повышению сосудистой проницаемости. В печени наблюдается зернистая и жировая дистрофия, в надпочечниках развиваются дистрофические и некробиотические изменения в корковом слое. Наши данные не противостоят гистологическим исследованиям А.М.Шабанова (1964) и Я.М.Грушко (1964), а также Кучер (1964, 1965, 1967).

В экспериментах с хромовой интоксикацией длительно — шесть месяцев появляются небольшие изменения со стороны эластической ткани аорты, правда, у некоторых кроликов эти изменения выражаются в нечеткости границ волокон или очаговой фрагментацией. Тем не менее, нами не наблюдалось изменений со стороны основного вещества этих сосудов. Не удалось нам также обнаружить особенных изменений и со стороны венечных и легочных артерий. Напротив, в сосудах среднего и мелкого калибра нами выявлялся продуктивный эндо- и периваскулит, склеротические изменения. Стенки артерий и артериол утолщены, просветы сужены. Утолщение стенок капилляров происходит за счет появления аргирофильных и коллагеновых волокон. Мы присоединяемся

к выводам В.А.Блохина (1968) о том, что указанные изменения кровеносных сосудов зависят в основном от непосредственного влияния на них бихромата калия.

Кроме того, интересные изменения происходят в стенке аорты и крупных артериях. Во внутренней оболочке этих сосудов происходит накопление кислых мукополисахаридов, что, по мнению многих авторов, способствует более интенсивному отложению липидов / П.М.Путкардзе, 1961; В.Х.Анестиади, 1961-1967; К.Г.Корнак и Н.Л.Ястребова, 1962; И.В.Давыдовский, Л.А.Гулина, А.И.Озарай, 1962 и др./. Значительным изменениям подвергается эластическая ткань сосудов. Эластические волокна в одних участках набухают, теряя свои границы, в других - наблюдается резко выраженная фрагментация, в третьих - их огрубение.

В изученной нами литературе / В.Я.Яглинский, А.М.Шабанов, 1963 ; М.Г.Спасская, В.А.Блохин, 1966, 1967 /, касающейся патоморфологии сосудов при острой и хронической хромовой интоксикации, дано описание изменений мелких сосудов, однако, мы не нашли указаний на поражение аорты и крупных сосудов при этом патологическом процессе.

Кроме морфологического изучения аорты, сосудов и внутренних органов кроликов, нами были проведены и биохимические исследования.

Кормление кроликов в течение трех месяцев холестерином вызывает высокую холестеринемию, равную $624,1 \pm 51$ мг%. Одновременное с холестерином введение бихромата калия также вызывало гиперхолестеринемию, но в меньшей

степени - $354 \pm 27,4$ мг%.

Биохимические исследования крови животных в итоге введения им в течение полугодия одного холестерина показали резкий подъем холестерина ($973 \pm 75,1$ мг%). Содержание лецитина также увеличилось ($300 \pm 62,4$ мг%). Но в пропорциональном отношении рост лецитина значительно отстал от подъема холестерина, что привело к снижению индекса лецитин / холестерин с $1,06 \pm 0,086$ до $0,27 \pm 0,035$.

Полученные нами биохимические показатели крови при холестериневом атеросклерозе согласуются с данными других авторов / С.М.Лейтес, 1940, 1943; Б.В.Ильинский, 1940, 1951, 1960; Т.Н.Ловягина и Т.А.Синицина, 1956; Л.П.Боднар, 1959; Boas, 1948; Genegre, Beaumont, 1961; Soewezukowski с соавт., 1968 /.

Сравнивая вышеприведенные показатели крови с таковыми других групп животных, т.е. тех, которые получали и хром и холестерин одновременно, можно отметить также гиперхолестеринемия у животных 2-й группы с $59,6 \pm 6,4$ до $510 \pm 48,4$ мг% и у 3-й с $52,2 \pm 6,7$ до $667,9 \pm 72,4$ мг% и лецитинемия с $57,3 \pm 3,48$ до $292,6 \pm 27,7$ мг% и с $53,0 \pm 7,24$ до $357,1 \pm 43,3$ мг% соответственно.

Однако, в результате введения в организм животного одного холестерина рост лецитина идет медленнее, чем при поступлении еще и бихромата калия. Известно, что лецитин обладает способностью удерживать холестерин в состоянии эмульсида / А.Л. Мясников, 1965 и др. / и это дает нам право предполагать, что быстрое увеличение в крови леци-

тина, последовавшее в результате шестимесячного введения животным бихромата калия и холестерина, задерживает развитие атеросклеротического процесса.

Введение кроликам бихромата калия и холестерина снижает коэффициент лецитин/холестерин, но в меньших пределах, чем мы это наблюдали при кормлении их одним холестерином.

Результаты экспериментов трех и шестимесячной продолжительности оказались однотипными: при одновременном введении бихромата калия и холестерина атеросклероз развивался более замедленными темпами, чем при кормлении животных одним холестерином.

Подобной однотипности не наблюдалось при рассмотрении итогов годовичного эксперимента.

Данные биохимического анализа показали, что длительное введение бихромата калия и холестерина создает высокую холестеринемию. Холестеринемия к концу года достигла $411,7 \pm 25,5 \text{ мг\%}$, в то время как от одного холестерина она поднималась лишь до $333,4 \pm 16 \text{ мг\%}$. Уровень лецитина оказался наиболее высоким от приема одного холестерина ($219,3 \pm 19,7 \text{ мг\%}$). Поступление в организм животного бихромата калия и холестерина дает лецитинемию, равную $207,5 \pm 22,9 \text{ мг\%}$.

Наиболее низкий индекс лецитин/холестерин выявлен при скормливания холестерина и введения солей хрома - $0,49 \pm 0,032$, от одного холестерина индекс несколько выше - $0,65 \pm 0,026$.

Мы полагаем, что высокая холестеринемия крови животных с экспериментальным атеросклерозом и одновременной хромовой интоксикацией развивается в силу более низкого содержания в крови лецитина.

Поступление в организм животных только бихромата калия в течение трех месяцев не приводит к изменениям холестерина крови. Введение кроликам в течение шести месяцев подкожно и перорально бихромата калия снижает соответственно содержание холестерина с $75,6 \pm 5,8$ мг% до $36,3 \pm 5,5$ и с $58,0 \pm 7,2$ до $27,0 \pm 5,4$ Мосингер и Fiorentini в 1955 году в экспериментах на кроликах наблюдали понижение холестерина в крови при длительной хромовой интоксикации. Нами отмечено некоторое повышение лецитина в крови животных этих групп с $46,2 \pm 4,51$ до $50,8 \pm 3,26$ и с $50,4 \pm 5,37$ до $57,6 \pm 5,94$ соответственно, наблюдается повышение индекса лецитин /холестерин.

В результате годичной хромовой интоксикации происходит понижение холестерина крови с $48,8 \pm 4,7$ до $26,5 \pm 2,9$ мг% и лецитина с $47,4 \pm 4,8$ до $21,3 \pm 3,4$ мг%. При этом индекс лецитин/холестерин понижается.

Итак, длительное, в течение года введение животным бихромата калия усугубляет течение экспериментального холестеринемического атеросклероза. Подтверждением высказанного положения явились данные планиметрического измерения площади пораженной аорты, высокая холестеринемия, низкий индекс лецитин /холестерин, а также результаты морфологи-

ческого изучения аорты, венечных и легочных сосудов. Нами была сделана попытка вскрыть механизм влияния хромовой интоксикации на атеросклеротический процесс.

Введение в течение года животным бихромата калия приводит к поражению основного вещества и эластической ткани аорты и крупных сосудов и способствует тем самым большему проникновению и накоплению в стенке сосудов липоидов. К концу года наблюдается более высокое содержание холестерина в крови тех кроликов, которые получали одновременно холестерин и хром.

К концу экспериментов у кроликов, получавших холестерин, содержание лецитина в крови меньше в 1,5 раза по сравнению с холестерином, тогда как при одновременном введении и хрома и холестерина лецитина меньше в 2 раза, чем холестерина. То есть, длительное введение бихромата калия, вероятно, угнетает синтез лецитина. При этом снижается индекс лецитин/холестерин. Таким образом, создается возможность быстрого развития атеросклероза.

Из литературы известно, что в патогенезе атеросклероза определенную роль играет функция щитовидной железы.

Согласно данным А.Л.Мясникова, 1960; Roseniman, Fridman, Byas (1952) и др. понижение функции щитовидной железы может служить дополнительным фактором, усиливающим и ускоряющим развитие атеросклероза, способствовать увеличению содержания холестерина в крови.

И.М.Кучер (1963, 1965, 1967) показал на экспериментальном

материале, что бихромат калия вызывает гипофункцию щитовидной железы.

Последним обстоятельством мы также можем воспользоваться для объяснения механизма прогрессирующего развития атеросклероза в условиях хромовой интоксикации.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментальный атеросклероз, развивающийся на фоне хромовой интоксикации, приводит к различным макро-скопическим изменениям в аорте и биохимическим сдвигам в крови подопытных животных в зависимости от длительности течения патологического процесса. Так, при трех- и шестимесячном отравлении соли хрома тормозят атеросклеротический процесс. Продолжительное, в пределах одного года, воздействие бихромата калия способствует усилению процесса в аорте и крупных сосудах кроликов.

Гистологические и гистохимические проявления холестеринового атеросклероза в этих сосудах животных однотипны как в условиях отравления бихроматом калия, так и без него.

2. С помощью планиметрического метода исследования установлено, что холестериновая диета вызывает распространенный атеросклероз, который по истечении трех месяцев поражает $31,1 \pm 2,6\%$ площади аорты, а к концу шестого месяца эксперимента до $74,4 \pm 4,5\%$. Площадь поражения атеросклерозом интимы аорты животных, находящихся те же сроки под воздействием хрома и холестерина, оказывается значительно меньше. Через три месяца процесс захватывает

$12,0 \pm 2,6\%$, а через шесть месяцев распространяется от подкожной затравки бихромата калия на $23,6 \pm 4,6\%$ и от пероральной на $37,1 \pm 2,5\%$ всей площади интимы аорты.

Более продолжительная хромовая интоксикация, проводимая параллельно с атерогенной диетой на протяжении одного года, выявляет иную картину в развитии атеросклеротического процесса. Сочетанное введение кроликам бихромата калия и холестерина вызывает в конце годичного эксперимента распространенный атеросклероз, охватывающий $69,1 \pm 4,03\%$ площади аорты, в то время как одна холестериновая диета приводит к поражению лишь $42,1 \pm 4,52\%$ площади сосуда.

3. Введение в организм животных бихромата калия и холестерина приводит к высокой гиперхолестеринемии. Уровень содержания холестерина уже через три месяца поднимается до $354 \pm 27,4$ мг%, достигая к концу шестого месяца в результате подкожных инъекций бихромата калия $510 \pm 48,4$ мг% и в результате перорального введения - $667,9 \pm 72,4$ мг%. Гиперхолестеринемия крови животных после шестимесячного кормления одним холестерином становится несравненно более высокой (соответственно $624,1 \pm 51$ мг% и $973 \pm 75,1$ мг%).

Иные результаты получены при длительности эксперимента двенадцать месяцев. Наиболее высокое содержание холестерина в крови - $411,7 \pm 25,5$ мг% было у кроликов, получавших холестерин и бихромат калия, тогда как у животных, находящихся на атерогенном корме, холестеринемия равнялась 333 ± 16 мг%.

4. Уровень лецитина в крови у кроликов, которым в течение года скармливался холестерин, повысился с $43,5 \pm$

4,06 мг% до $219,3 \pm 19,7$ мг%. Дополнительное воздействие бихроматом калия также привело к увеличению содержания лецитина в крови с $49 \pm 4,95$ мг% до $207,5 \pm 22,9$ мг%, однако развитие холестеринемии у кроликов этой группы значительно опережает лецитинемии, приводя к снижению коэффициента лецитин/холестерин от $1,18 \pm 0,10$ до $0,49 \pm 0,032$.

5. Введение в организм животных одного бихромата калия в течение шести месяцев сопровождается развитием выраженных склеротических изменений в мелких сосудах различных органов и тканей; у животных с интоксикацией бихроматом калия, продолжавшейся один год, наряду с указанными нарушениями выявлены патологические изменения эластической ткани и накопление мукополисахаридов в аорте и крупных сосудах без наличия характерных признаков атеросклероза.

6. Содержание холестерина в крови животных, получавших только бихромат калия в течение трех месяцев, оставалось в пределах нормы; при продолжительности эксперимента в шесть и двенадцать месяцев наблюдалось снижение его с $58,0 \pm 7,2$ до $27,0 \pm 5,4$ мг% и с $48,8 \pm 4,7$ до $26,5 \pm 2,9$ мг% соответственно.

Уровень лецитина в крови кроликов при отравлении бихроматом калия в течение шести месяцев несколько повышается с $50,4 \pm 5,37$ до $57,6 \pm 5,94$ мг%, а при годичном эксперименте происходит его заметное снижение (с $47,4 \pm 4,8$ до $21,3 \pm 3,4$ мг%).

7. Таким образом, результаты планиметрического исследования площади поражения аорты атеросклеротическим про-

цессом, биохимические показатели, морфологические и гистохимические изменения аорты и крупных артерий позволяют полагать, что хромовая интоксикация длительностью в один год у животных, находящихся на атерогенной диете, способствует развитию выраженного атеросклероза, который имеет тенденцию к прогрессированию.

ЛИТЕРАТУРНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

1. Автандилов Г.Г. Классификация и планиметрическая оценка атеросклеротических поражений сосудов. Нальчик, 1960.
2. Автандилов Г.Г.,
Коленова В.И.,
Понамаренко О.В. Курение табака и степень атеросклеротического поражения коронарных артерий сердца и аорты. Кардиология, 1965, 1, 30-34.
3. Авакумов В.З. Морфологические изменения в легких при экспериментальной хромовой интоксикации. Труды У-й научной сессии. Алма-Ата, 1966, 43-45.
4. Аничков Н.Н. Опатологических процессах, связанных с отложением в органах джоякопреломляющих жиров. Труды Общества русских врачей в С-Петербурге. СПб, 1912, 90-99.
5. Аничков Н.Н. Новые данные по вопросу патологии и этиологии артериосклероза. Русский врач, 1915, 8, 184-186.
6. Аничков Н.Н. Об отложении жиров в промежуточном веществе. Харьковский медицинский журнал, 1916, 22, 30-39.
7. Аничков Н.Н. Об экспериментальной холестеринемии и вызываемых ею патологических изменениях в организме. Русский врач, 1917, 4-6, 1-33.
8. Аничков Н.Н. Об экспериментальном атеросклерозе у морских свинок. Сборник научных трудов в честь пятидесятилетия научно-врачебной деятельности главного врача Обуховской больницы проф. А.А.Нечая. Том II-а. Петроград, 1922, 459-468.
9. Аничков Н.Н. Дальнейшие исследования об экспериментальном атеросклерозе. Труды I съезда российских патологов. Л. 1923, 357-361.

10. Аничков Н.Н. Об этиологии и патогенезе атеросклероза.
Архив биологических наук, 1935, 39, 51.
11. Аничков Н.Н. Современное состояние вопроса об этиологии и патогенезе атеросклероза.
Клиническая медицина, 1937, 15,3, 347- 355.
12. Аничков Н.Н. Об изменениях артерий в старческом возрасте при атеросклерозе.
Труды ВМА им. С.М.Кирова, Ленинград, 1941, 20-34.
13. Аничков Н.Н., Цинзерлинг В.Д. Современное состояние проблемы атеросклероза.
В кн. Атеросклероз, М., 1953, 17-18.
14. Аничков Н.Н. Значение экспериментальных исследований для патогенеза атеросклероза.
В кн. Атеросклероз и коронарная недостаточность. М., 1956, 3-18.
15. Аничков Н.Н. О начальных стадиях развития атеросклероза артерий.
В сб. Современные проблемы кардиологии. М., 1960, 7-18.
16. Аничков Н.Н. Патогенез атеросклероза на основании экспериментальных данных.
Тезисы докладов IУ Международной ангиологической конференции 4-9 сентября, 1961г. Прага, 1961, 7-8.
17. Анестиади В.Х. Об изменениях аорты и артерий при ранних стадиях атеросклероза.
Архив патологии, 1962, 1, 21-24.
18. Анестиади В.Х. Люминесцентная характеристика атеросклероза.
Тр. Кардиологической конференции на КМВ, Вып. 1, 1963, 160-163.
19. Анестиади В.Х. Атеросклероз артерий, Кишинев, 1967.

20. Бавина М.В.,
Крицман М.Г. Изменение активности протеолитических ферментов аорты при экспериментальном атеросклерозе. Биохимия, 1953, 5, 548-551.
21. Бавина М.В. Основные нарушения в составе липидов крови, печени и аорты у кроликов с алиментарным холестериновым атеросклерозом. Кардиология, 1965, т.5, 1, 34-41.
22. Бавина М.В. Роль липидов в патогенезе атеросклероза. Автореферат докторской дисс. М., 1965.
23. Бавина М.В.,
Сидельникова Т.Я. Содержание холестерина и фосфолипидов в липопротеинах сыворотки крови у больных атеросклерозом. В кн. Атеросклероз и инфаркт миокарда. 1959, 108-117.
24. Баженов В.Н. К вопросу об изменении в сердечно-сосудистой системе под влиянием сатурнизма. Гигиена труда, 1926, № 78, 93-97.
25. Беляева Л.Н. Общетокическое действие соединений хрома в производственных условиях. Диссертация, канд. , Свердловск, 1951.
26. Беляева Л.Н. Клиника хронической профессиональной интоксикации соединениями хрома. В кн. Вопросы гигиены труда профпатологии и промышленной токсикологии. С., 1958, 3, 2, 19-25.
27. Беляева Л.Н. Состояние некоторых видов обмена при хронической производственной интоксикации соединениями хрома. Тезисы докладов Объединенной научной сессии по вопросам состояния сердечно-сосудистой системы в зависимости от условий труда. Харьков, 1960, 61-62.
28. Беляева Л.Н. Динамическое наблюдение за состоянием здоровья рабочих, занятых на изготовлении соединений хрома. Тезисы X-й научной сессии Свердловского института гигиены труда и профпатологии. С., 1960, 48-50.

29. Беляева Л.Н. Клиника профессиональной интоксикации соединениями хрома и течение ее после прекращения контакта с хромом. В сб. "Промышленная токсикология и клиника профессиональных заболеваний химической этиологии. М. 1962, 245-246.
30. Беляева Л.Н.,
Клюшина Л.В. Состояние некоторых биохимических показателей при интоксикации соединениями хрома и лечение унитиолом в клинике и эксперименте. В сб. Вопросы гигиены, профессиональной патологии и токсикологии, 1964, 413-417.
31. Беляева Л.Н. Течение хронической профессиональной интоксикации соединениями хрома после прекращения контакта с токсическим агентом. В сб. Материалы XIУ научной сессии и симпозиума по манганотоксикозу. С., 1966, 114-115.
32. Беляева Л.Н. Основные вопросы патогенеза, клиники и лечения хронической профессиональной интоксикации соединениями хрома. В кн. Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животного. Алма-Ата, 1969, 16-18.
33. Блохин В.А. Морфологические изменения у животных при подкожном введении шестивалентного хрома (хроническая интоксикация). В сб. "Материалы XXIX годичной научной сессии Свердловского мед. ин-та". Свердловск, 1966, 147-148.
34. Блохин В.А. Некоторые аспекты патологической морфологии хромовой интоксикации. Диссертация канд., Свердловск, 1968.
35. Боднарь Л.П. Изменение холестерина и лецитина крови больных атеросклерозом по стадиям заболевания. В сб. Атеросклероз и инфаркт миокарда. Медиз. М., 1959, 117-124.

36. Боярский А.П. Действие пыли с различным содержанием окиси хрома на легкие в эксперименте.
В сб. Вопросы гигиены, профпатологии и промышленной токсикологии. С., 1959, 5, 315-322.
37. Брейтбург А.М., Сперанский И.И., Дайн Е.Я., Шахновская С.Б., Машбиц Л.М. Экспериментальные исследования в области свинцовых отравлений. Тр. девятого съезда терапевтов Союза ССР, Медгиз. Л., 1926, 367-369.
38. Бродская И.К. Биохимические данные крови у животных при развитии у них экспериментального атеросклероза на фоне хромовой интоксикации.
В сб. "Материалы XXX годичной научной сессии Свердловского медицинского ин-та, 1968, 152-153.
39. Бувайло С.А. О гистохимических изменениях аорты в ранних фазах атеросклероза. Конференция по проблеме атеросклероза. АМН СССР, 1962, Ленинград, 8-9.
40. Вадачория Г.А. Структурные изменения некоторых эндокринных желез при экспериментальном атеросклерозе. Тбилиси, 1964.
41. Ван Хэ-бинь. Динамические изменения белковых фракций липидов крови при инфаркте миокарда. Тер. архив, 1958, 30, 4, 57-60.
42. Великан К., Великан Д., Раду С. Гистохимия ранних изменений интимы аорты и коронарных артерий человека при атеросклерозе. Тезисы IУ Всесоюзного съезда патологоанатомов. К., 1965, 20-21.
43. Веселкин Н.В. К вопросу об отложении в органах жироподобных веществ. Русский врач, 1912, 39, 1651-1655.
44. Волкова К.Г. Об экспериментальном атеросклерозе венечных артерий сердца кролика. Архив биологических наук, 1930, 30, 269-281.
45. Волкова К.Г., Маляцкая М.И. Исследование о распространении атеросклероза в атериальной системе человека в целом. Труды Всероссийской конференции патологоанатомов. Биомедгиз. 1935, 141-144.

46. Волкова К.Г. Об экспериментальном атеросклерозе артерий головного мозга у кролика. Бюлл. exper. биол. и мед., 1953, в. 10, 56-59.
47. Волкова К.Г. О морфологии и морфогенезе коронарного атеросклероза и значения его в развитии вторичных изменений миокарда. Клиническая медицина, 1956, 5, 12-18.
48. Волкова К.Г. Актуальные вопросы современного учения об атеросклерозе артерий. Сб. Атеросклероз. Л., 1961, 5-14.
49. Вольфовская Р.Н., Великсон И.М., Горн Л.Э., Щеглова А.В. Некоторые вопросы клиники хронического воздействия фтористых соединений. Труды научной сессии, посвященной ит. раб. ин-та Гигиены труда и профзаболеваний за 1957г., Л. 1959, 194-200.
50. Волинский З.М. К патогенезу атеросклероза. Кардиология, 1968, 8, 10, 39-46.
51. Габонович Р.Д. Фтор и его гигиеническое значение. М., 1957.
52. Гвинджилия И.М. Влияние длительного курения и табачных настоек на кардиоваскулярную систему и дыхание. Труды Тбилисского государственного мед. ин-та. Тбилиси, 1954, т.8, 83-90.
53. Гессе М.И. К статистике смертности в связи с атеросклерозом. Русск. клин., 1927, 8, 40, 163-170.
54. Гордина С.Н. Морфологические изменения в легких и содержание в них хрома при введении его животным через желудочно-кишечный тракт. Труды IУ научной сессии. Казахстан, 1965, 328-330.
55. Горнак К.А., Ястребцова Н.Л. Экспериментальный атеросклероз у собак. Тр. I МОЛМИ, М., 1956, 22, 213-237.
56. Горнак К.А., Ястребцова Н.Л. К морфогенезу экспериментального атеросклероза у собак. Архив патологии, 1962, 7, 34-71.

57. Гогобедашвили В.Г. Материалы к изучению влияния никотина на сердечно-сосудистую систему. Труды Научн. исслед. ин-та гигиены труда и профзаболеваний. Тбилиси, 1947, т. I, 69-70.
58. Грабель С.И. Некоторые биохимические и клинические показатели при остром отравлении бихроматом калия. Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животных. Алма-Ата, 1969, 93-96.
59. Грушко Я.М. Токсические вещества в сточных водах металлообрабатывающих предприятий и санитарная охрана водоемов. Гигиена и санитария, 1950, 6, 9-12.
60. Грушко Я.М. О токсичности шестивалентного хрома при поступлении в организм через желудочно-кишечный тракт. Фармакология и токсикология, 1953, 5, 54-59.
61. Грушко Я.М. Материалы к вопросу о гигиеническом нормировании предельно допустимой концентрации шестивалентного хрома в водоемах. Автореферат докт. дисс.. Казань, 1954.
62. Грушко Я.М. Токсические вещества в сточных водах цехов электролитического покрытия металлов. Врачебное дело, 1955, 2, 143-148.
63. Грушко Я.М. О профессиональных отравлениях и заболеваемости под влиянием хрома. Советская медицина, 1963, 9, 125-131.
64. Грушко Я.М. Соединения хрома и профилактика отравлений ими. М., 1964.
65. Гурин Е.Г. О лучших противоядиях иода, брома, хлора, фтора и их солей. Дисс. на степень докт. медицины. С-Петербург, 1896.
66. Давыдовский И.В., Гулина Л.А. Проблема атеросклероза. Архив патологии. т. XXIII, 1961, 3-23.

67. Давыдовский И.В.,
Гулина Л.А.
Озарай А.И. К патогенезу атеросклероза в свете морфологических данных. Архив патологии, 1962, 7, 10-18.
68. Долгов А.П.,
Рабен А.С.
Антоньев А.А. Актуальные вопросы профессиональной дерматологии. М., 1965.
69. Ельничных Л.Н.,
Куперман Э.Ф. Патоморфологическая характеристика ингаляционного действия на организм животных аэрозоля конденсации шестивалентного хрома. В сб. Материалы XIII научной сессии Свердловского НИИ гигиены труда и профпатологии. 1964, 37-41.
70. Ершов В.П. Вопросы гигиены труда при производстве легированных сталей в электрометаллургических цехах. Гигиена труда и профессиональных заболеваний, 1962, 2, 3-10.
71. Ершов В.П.,
Федорова В.А. Сравнительная оценка токсичности аэрозоля конденсации окиси хрома и ее смеси с хромовым ангидридом. В кн. Токсикология новых промышленных хим. веществ. М., 1965, 7, 162-180.
72. Заблоцкий -Де-
сятковский П.П. Руководство по изучению и лечению сифилитических болезней. С-Петербург, 1857.
73. Зота Е.Г. Эластика артерий при атеросклерозе. Автореферат дисс. на соискание ученой ст. канд. мед. наук. К., 1965.
74. Игнатовский А.И. К вопросу о влиянии животной пищи на организм кроликов. Изв. ВМА, 1908, т.16, в.2, 154-176.
75. Ильинский Б.В. Атеросклероз. Л. 1960.
76. Ильинский Б.В. Липиды крови у здоровых лиц и у больных атеросклерозом. Клиническая медицина, 1940, 18, 1, 55-56.
77. Ильинский Б.В. Влияние длительных пищевых воздействий на уровень липидов крови у человека. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1951, 31, 3, 161-164.

78. Казак А. О действии хромокислого кали на животный организм. Диссертация докторская, Москва, 1866.
79. Касабьян С.С. Гистохимическое исследование содержания и распределения полисахаридов в аорте при атеросклерозе. Докл. I Респуб. научной конференции патологоанатом. Молдавской ССР, Кишинев, 1961, 27-28.
80. Касабьян С.С. Некоторые данные о гистохимии атеросклероза. Тез. докл. конференции АМН СССР по проблеме атеросклероза. Л., 1962, 9-10.
81. Касабьян С.С. Некоторые вопросы гистохимии хелпозитивных веществ в аорте при атеросклерозе. Кардиология, 1964, т. 4, 6, 18-21.
82. Касаткина Л.В. Влияние гиалуронидазы на развитие экспериментального атеросклероза. Кардиология, 1961, 4, 30-37.
83. Касаткина Л.В. Влияние гистамина на развитие экспериментального атеросклероза. Кардиология, 1963, 3, 45-48.
84. Касаткина Л.В., Поздюнина Н.М. К вопросу о состоянии основного вещества артерий на ранних стадиях экспериментального атеросклероза. Архив патологии, 1969, 4, 53-60.
85. Клембовский А.И. Электронномикроскопическое изучение начальных стадий экспериментального атеросклероза аорты кроликов, 1963, 4, 31-35.
86. Клембовский А.И. Электронномикроскопическое изучение венечных артерий сердца кроликов при холестериновом атеросклерозе. В кн. Атеросклероз и тромбоз. М., 1964, 67-76.
87. Клембовский А.И. Тонкие изменения артерий при атеросклерозе, изученные методом электронной микроскопии. Тезисы I Всесоюзного съезда патологоанатомов, Кишинев, 1965, 6-7.

88. Ковнацкий М.А.,
Горн П.Б.,
Гродзенчик Н.А.
Котон Е.А. О хроническом отравлении окисью углерода. Врач. дело, 1954, 2, 149-154.
89. Ковнацкий М.А. Профессиональные факторы (промышленные яды) и атеросклероз. Гигиена и санитария, 1961, 9, 62-69.
90. Ковнацкий М.А. Клиника хронической интоксикации окисью углерода. Гигиена труда, 1961, 10, 25-29.
91. Ковнацкий М.А.,
Васильева В.В.,
Великсон И.М. Материалы о влиянии свинца на развитие атеросклеротического процесса. Гигиена труда и профессиональных заболеваний, 1964, 12, 6-11.
92. Колпаков Ф.И. Профессиональные дерматозы вызываемые хромом и гистологическая методика определения его проницаемости через кожу. Вестник дерматологии и венерологии, 1962, 9, 49-54.
93. Коникова Г.С. Холестериновый обмен у людей, подвергавшихся длительному воздействию свинца. Тер. архив, 1961, 7, 104-108.
94. Коникова Г.С. Холестериновый обмен при экспериментальном отравлении свинцом. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1962, 54, 11, 65-67.
95. Коникова Г.С. Холестерин и фосфолипиды крови при длительном воздействии некоторых промышленных ядов (свинец, сероуглерод и бензол). Тер. Архив, 1962, 34, 8, 96-101.
96. Коникова Г.С. Холестериновые фракции крови при воздействии некоторых профессиональных факторов. Материалы к научной сессии Ленингр. ин-та гигиены труда и профессиональных заболеваний. Л., 1964, 109-111.

97. Коникова Г.С.,
Кузьминская Г.Н. Холестериновый обмен при экспериментальном отравлении фтористым натрием. Фармакология и токсикология, 1965, 6, 741- 742.
98. Крицман М.Г.,
Бавина М.В. Об изменениях в белковом обмене при экспериментальном атеросклерозе. В кн. Атеросклероз М., 1958. 127- 133.
99. Крицман М.Г.,
Бавина М.В. Процессы синтеза белка и холестерина на разных стадиях развития атеросклероза. В кн. Атеросклероз и коронарная недостаточность. М., 1956, 126- 137.
100. Кузьминская Г.Н. Экспериментальный атеросклероз на фоне свинцовой антоксикации. Архив патологии. 1964, 9, 21-24.
101. Кузьминская Г.Н. К вопросу о влиянии некоторых промышленных ядов на развитие экспериментального атеросклероза. Материалы к конференции аспирантов и младших научных сотрудников. Л., 1965, 68-69.
102. Кузьминская Г.Н. Некоторые морфологические особенности экспериментального атеросклероза, протекающего на фоне фтористой интоксикации. Материалы X научно-практической конференции молодых гигиенистов и санитарных врачей. Москва, НИИ гигиены им. Эрисмана, 1965, 106-107.
103. Кузьминская Г.Н. Влияние бензола и фтора на развитие экспериментального атеросклероза. Гигиена труда и профессиональные заболевания., 1966, 3, 33-36.
104. Кузьминская Г.Н. Экспериментальное исследование влияния промышленных ядов (свинца и фтора) на развитие атеросклероза. Дисс. на соиск. ст. кандидата мед. наук, 1967.

105. Куперман Э.Ф. Материалы к обоснованию предельно допустимой концентрации шестивалентного хрома в атмосферном воздухе. В сб. Вопросы гигиены, физиологии труда, профессиональной патологии и промышленной токсикологии. С., 1961, 6, 379-388.
106. Куперман Э.Ф. Влияние малых концентраций аэрозоля шестивалентного хрома на организм животных в хроническом опыте. Материалы 12 научной сессии. Свердл. ин-та гигиены труда и профессиональной патологии. С., 1962, 52-53.
107. Куперман Э.Ф. Вопросы гигиены атмосферного воздуха в производстве хромовых соединений. В сб. "Вопросы гигиены, профессиональной патологии и токсикологии". Свердловск, 1964, 34-36.
108. Куракина В.И. Изменение содержания сахара в крови при хромовой интоксикации. В сб. "Труды IУ научной сессии Актюбинского мединститута". Изд. "Казахстан", 1965, 356-358.
109. Куракина В.Е. Влияние бихромата калия на содержание сахара в крови на фоне адреналиновой и алиментарной гипергликемии. В сб. Труды У научной сессии. Алма-Ата, 1966, 40-43.
110. Кучер И.М. О морфогенезе эндокринных желез экспериментальных животных при отравлении бихроматом калия. Материалы I-ой Республиканской научной конференции по вопросам труда и профессиональных заболеваний. К., 1963, 93-94.
111. Кучер И.М. Взаимосвязь морфологических изменений гипофиза и щитовидной железы при экспериментальной хромовой интоксикации. В сб. Труды IУ научной сессии. К. 1965, 345-347.

112. Кучер И.М. Гистохимическое исследование кислых мукополисахаридов основного вещества кожи при хромовой интоксикации в эксперименте.
Труды IУ научной сессии.
К. 1965, 347-348.
113. Кучер И.М. Гистохимические изменения эндокринных желез в условиях отравления животных 0,1% раствором бихромата калия.
В сб. Клиника, патогенез и профилактика профзаболеваний химической этиологии на предприятиях черной и цветной металлургии, 1967, 1, 174-181. Казахстан.
114. Лазарев Н.В. Вредные вещества в промышленности.
Л. 1963, 11, 482-487.
115. Левченко М.А. Влияние фтористого натрия на холестерин в крови у кроликов нормальных и с экспериментальной гиперхолестеринемией.
Фармакология и токсикология, 1946, № 3, 35-41.
116. Лейтес С.М. О некоторых вопросах холестеринового обмена. Биохимия, 1943, т.8, вып. 5-6, 283-291.
117. Лейтес С.М. Регуляция жира-углеводного обмена.
Харьков, 1940.
118. Ловягина Т.Н.
Синицина Т.А. О вариантах экспериментальной алиментарной гиперхолестеринемии у кроликов.
Атеросклероз и коронарная недостаточность. М., 1956, 18-23.
119. Ловягина Т.Н. Сопоставление показателей холестерина, лецитина и белковых фракций крови при кормлении кроликов холестерином и богатой им пищей.
Атеросклероз и инфаркт миокарда. М., 1958, 44-52.
120. Лукомский П.Е. Некоторые вопросы профилактики и лечения атеросклероза. Клиническая медицина, 1957, 35, 8, 82-87.

121. Ловягина Т.Н. О липопротеидах и белковых фракциях крови при экспериментальной алиментарной гиперхолестеринемии. Вопросы мед. химии, 1960, вып. 4, т. 4, 358-364.
122. Луканин В.П. К патологии хромиковых пневмокониозов. В кн. Труд и здоровье рабочих государственного хромпикового завода. Свердловск, 1930, 102-137.
123. Луканин В.П., Движков П.П. Об отложении солей хрома во внутренних органах. В кн. Труд и здоровье рабочих государственного хромпикового завода. Свердловск, 1930, 138-139.
124. Майман Г.Н. Клиника хронических отравлений фтористыми соединениями. Материалы по вопросам гигиены труда, пром.токсикол.и клин. проф. бол. Горький, 1946, в.3, 135-146.
125. Маляцкая М.И. Атеросклероз брюшных артерий. Архив биологических наук, 1935, 24, 1-3, 225-251.
126. Маслова К.К. Распространение гипертонической болезни среди рабочих табачных фабрик и влияние никотина на кровяное давление и развитие холестеринового атеросклероза в эксперименте. Автореф. Дисс. канд. Москва, 1955.
127. Маслова К.К. О влиянии никотина на экспериментальный атеросклероз. Бюллетень экспер. биологии и медицины. 1956, 41, 6-10.
128. Мехтиев А.Г. Распространение атеросклероза среди рабочих нефтеперерабатывающей промышленности. Автор. дисс. канд. Баку, 1966.
129. Михайлов В.А. с соавт. Итоги и перспективы исследований патогенеза терапии и индивидуальной профилактики промышленной интоксикации соединениями марганца, хрома и фтора. В кн. "Общие вопросы промышленной токсикологии". Материалы первой Всесоюзной конференции. Москва, 1967, 124-127.

130. Морозова В.В. Интрамуральная нервная система кишечника при хромовой интоксикации.
В сб. Труды У-й научной сессии.
А. 1966, 12-13.
131. Морозова В.В. Действие солей хрома на нервную систему.
В сб. Труды У-ой научной сессии.
А. 1966, 29-31.
132. Морозова В.В. Хром и его влияние на желудочно-кишечный тракт в эксперименте. Клиника, патогенез и профилактика профзаболеваний химической этиологии на предприятиях черной и цветной металлургии, 1967, 1, 120-123. Свердловск.
133. Мясников А.Л. Дальнейшие наблюдения над холестеринемией.
Терапевтический архив.
1926, 4, 1-28-56.
134. Мясников А.Л. Атеросклероз. М., 1960.
135. Мясников А.Л. О патогенезе атеросклероза.
Тер. Архив, 1965, 37, 12-6-11.
136. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз, М., 1965.
137. Мясников А.Л. Холестерин и атеросклероз.
Кардиология, 1963, 1, 3-7.
138. Нагорнев В.А. Сравнительно-морфологическое исследование начальных стадий атеросклероза.
Автореферат канд. дисс. Ленинград, 1966.
139. Наумова М.К. О влиянии бихромата калия на секреторно-моторную функцию кишечника (сообщение 1).
Труды III научной сессии.
Актюбинск. 1964, 51-54.
140. Наумова М.К. Изменение функции кишечника при хромовой интоксикации.
В сб. Труды IУ научной сессии.
Актюбинск, 1965, 353-356.

141. Наумова М.К. К действию шестивалентного хрома на некоторые функции тонкого кишечника.
В сб. Труды У-ой научной сессии. А., 1966, 22-23.
142. Николаев Г.М., Марков Г.И. Изменение активности сукциндегидрогеназы органов дыхания при воздействии пыли алюмохромового катализатора.
В сб. Клиника, патогенез и профилактика профзаболеваний химической, черной и цветной металлургии. 1967, 1, 89-91. Свердловск.
143. Нофер С., Вроньска-Шпакова Т. Некоторые вопросы токсикологии сероуглерода.
Промышленная токсикология и клиника профессиональных заболеваний химической этиологии. М., 1962, 114-119.
144. Окунев Н.В., Благоразумова М.А. О холестерин-белковых комплексах и содержание холестерина в кристаллическом сыворочном альбумине. Биохимия. 1949, 14, 4, 308-310.
145. Павлов М.М. Состояние липоидов при свинцовой интоксикации.
Тр. и материалы Укр. ин-та рабочей медицины. Харьков, 1926, вып. 3, 1-15.
146. Павлов М.М. Состояние липоидов при свинцовой интоксикации.
Тр. и материалы Укр. Государственного ин-та патологии и гигиены труда. 1928, т. 6, 263-273.
147. Пеликан Е.В. Двуххромовокислород кали в судебно-медицинском и медико-полицейском отношении.
Военно-медицинский журнал, 1854, 63, 1, 27-38.
148. Пташкина Ф.И., Лямцев В.Т. О состоянии промежуточного вещества стенок артерий при экспериментальном атеросклерозе.
Бюллетень экспер. биологии и медицины. 1963, т. 61, 1-87-90.

149. Путкарадзе Н.М. Некоторые гистохимические изменения стенки аорты в эксперименте при гиперхолестеринемии и атеросклерозе. Автореферат канд. дисс. Тбилиси, 1961.
150. Путкарадзе Н.М. Некоторые гистохимические особенности стенки аорты при экспериментальном атеросклерозе. Тезисы доклада УП научной сессии Института кардиологии. Тбилиси, 1961, 37-39.
152. Путкарадзе Н.М. Некоторые гистохимические изменения в стенке аорты в эксперименте при гиперхолестеринемии и атеросклерозе. Конференция по проблеме атеросклероза. А.М.Н. СССР. Л. 1962, 25-26.
153. Пушкарь Ю.Т. Влияние холина на развитие экспериментального атеросклероза. В кн. Атеросклероз. М. 1953, 121-126.
154. Самойлова Т.П. Патоморфологические изменения почек при острой и хронической хромовой интоксикации в эксперименте. В сб. Труды III научной сессии. Актюбинск. 1964, 41-48.
155. Сеницына Т.А. Об экспериментальном атеросклерозе артерий сердца. В сб. Атеросклероз. М., 1953, 68-78.
156. Сеницына Т.А. Об экспериментальном атеросклерозе у кур. Докл. Акад. наук СССР, 1957, т. 115, 3, 613-615.
157. Сеницына Т.А. Экспериментальные исследования об атеросклерозе венечных артерий сердца. Автореферат канд. дисс., 1958, 3-26.
158. Сеницына Т.А. Гистохимическое исследование стенок артерий в ранних стадиях атеросклероза. В сб. Атеросклероз и инфаркт миокарда. М., 1959, 26-32.

159. Сеницына Т.А.,
Ловягина Т.Н. К методике экспериментального воспроизведения атеросклероза у кроликов. Докл. Акад. Наук СССР, 1959 т. 127, 4, 931-933.
160. Сеницына Т.А. Сравнительная морфология различных моделей экспериментального атеросклероза венечных артерий сердца. Архив патологии, 1961, 7, 51-55.
161. Сеницына Т.А. Экспериментальный атеросклероз коронарных артерий сердца. Л., 1964, 1-158.
162. Симаворян П.С. О некоторых патофизиологических механизмах токсического действия хрома на организм. Автореферат канд. диссертации. Ереван, 1965.
163. Соловьев А.А. Über die Zwischesubstanz der Blutgefäßwand. Virch. Arch., 1923, Bd. 241, s. 1-15.
164. Спасская М.Т.,
Козлова С.И.,
Троп Ф.С. Морфологические изменения в коже животных при аппликации на ней солей хрома. В сб. "Клиника, патогенез и профилактика профзаболеваний химической этиологии на предприятиях черной и цветной металлургии". Часть I. Профессиональные интоксикации соединениями хрома и их профилактика. Свердловск, 1967, 167-168.
165. Соловьев А.А. О промежуточном веществе стенки артерий при атеросклерозе. Архив биологических наук, 1924, XXIII, 307-325.
166. Соловьев А.А. Экспериментальные исследования о промежуточном веществе стенок артерий. Архив биологических наук, 1925, т. XXV, вып. 1-5, 72-81.

167. Спасская М.Г.,
Блохин В.А. Патоморфологические изменения у животных при хронической хромовой интоксикации. В сб. "Клиника, патогенез и профилактика профзаболеваний химической этиологии на предприятиях черной и цветной металлургии". Часть I. Профессиональные интоксикации соединениями хрома и их профилактика. Свердловск, 1967, 156-161.
168. Спасская М.Г.,
Блохин В.А.,
Бродская И.К.,
Беляева Л.Н. Патогистологические изменения у животных при острой и подострой формах хромовой интоксикации. В сб. "Клиника, патогенез и профилактика профзаболеваний химической этиологии на предприятиях черной и цветной металлургии". Часть I. Профессиональные интоксикации соединениями хрома и их профилактика. Свердловск, 1967, 156-161.
169. Спасская М.Г.,
Козлова С.И. Морфологические изменения в коже при аппликации на нее раствора бихромата калия различной концентрации. В сб. "Материалы XXX годичной научной сессии Свердловского медицинского ин-та. Свердловск, 1968, 156-157.
170. Спасская М.Г.,
Ларкина Т.А. Морфологические изменения в легких экспериментальных животных при введении им раствора бихромата калия. В сб. "Вопросы профессиональной патологии в эксперименте и клинике". Свердловск, 1969, 27-34.
171. Старокадомский Л.М. К вопросу об экспериментальном атеросклерозе. С.П.Б. Дисс. 1909.
172. Стуккей Н.В. Изменения аорты кроликов под влиянием кормления животной пищей. СПб. Дисс. 1910.

173. Суханов А.А.
Серов С.И. Некоторые показатели липоидного обмена и сдвиги в системе кровообращения у собак при экспериментальном воспроизведении атеросклероза без применения холестерина. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1965, 7, 23-27.
174. Ся Жень-И К методике экспериментального воспроизведения атеросклероза у кроликов. Атеросклероз. Медгиз, 1961, 105-110.
175. Тарасова Л.С. Взаимоотношение между белками крови и холестерином в условиях развития экспериментальной гиперхолестеринемии и атеросклероза. Автореферат докт. дисс. С. 1963.
176. Ушкалов А.Ф.
Клембовский А.И. Изменения в сосудах при ранних стадиях экспериментального атеросклероза на основании данных морфологического, гистохимического и электронного изучения. Конференция по проблеме атеросклероза. Л., 1962.
177. Ушкалов А.Ф.,
Клембовский А.И. Морфологические изменения аорты обезьян при экспериментальном атеросклерозе. В кн. Атеросклероз и тромбоз. М., 1964, 76-85.
178. Халатов С.С. Об изменениях в печени кролика при кормлении животной пищей. Труды Общества патолог. в С-Петербурге за 1910-1912 гг. СПб, 1912, 57-61.
179. Хомулов П.С. О значении коры головного мозга и подкорковых центров в регуляции уровня холестерина в крови. Бюллетень экспер. биологии, 1957, т. 43, 6, 18-22.
180. Хомулов П.С. О значении длительного напряжения нервной системы в развитии липидоза аорты и кардиосклероза у кроликов. Вопросы патологической физиологии сердечно-сосудистой системы. М., 1963, 107-112.

181. Цинзерлинг В.Д. К патогенезу атеросклероза.
Архив биологических наук.
1926, 26, 1-3, 141-148.
182. Цинзерлинг В.Д. Морфология атеросклероза человека.
Клиническая медицина, 1937, 15, 5,
521- 527.
183. Цинзерлинг В.Д. Морфологические изменения артерий
нижних конечностей при общем
атеросклерозе, гипертонической
болезни и ангионеврозе.
Труды XIУ Всесоюзного съезда
терапевтов. М., 1958.
184. Чазов Е.И.
Ушкалов А.Ф.
Клембовский А.И. Ранние изменения артерий при
экспериментальном атеросклерозе
у обезьян.
Архив патологии, 1963, т.25,
11, 29-37.
185. Чельцова О.Н. Состояние сердечно-сосудистой
системы у работающих со свинцом.
Тр. Ленинградского ин-та по
изучению профпатологии, 1926,
т. 2, 293- 327.
186. Чередниченко Л.К. Влияние свинцовой интоксикации
на развитие экспериментального
атеросклероза.
Гигиена и санитария, 1962, 3, 18-
23.
187. Шабанов А.М. Патоморфологические изменения
в печени при хромовой интокси-
кации в условиях эксперимента.
В сб. " Труды III научной сессии
Актюбинского, медицинского ин-та,
1964, 43-44.
188. Шварц Ш. Некоторые материалы по вопросу
об инвалидности наборщиков.
Проф. патология и гигиена, 1929,
6, 36-41.
189. Этманова З.И. О функциональном состоянии печени
у рабочих Актюбинского завода
хромовых соединений.
Гигиена труда и профессиональ-
ные заболевания. 1965, № 10,
55-56.

190. Яглинский В.А.,
Шабанов А.М. Патологические изменения кровеносных сосудов и значение этих изменений в патогенезе экспериментальной хромовой интоксикации. В сб. Материалы I Республиканской научной конференции по вопросам гигиены труда и профессиональных заболеваний. К. 1963, 94-96.
191. Яглинский В.А. Морфологические изменения желудочно-кишечного тракта у экспериментальных животных при хромовой интоксикации. В сб. Труды III научной сессии. Актюбинск. 1961, 45-47.
192. Яглинский В.А.,
Шабанов А.М. К патоморфологии и гистохимии хромовой интоксикации в эксперименте. Известия Академии наук Казахской ССР, 1964, 3, 70-80.
193. Яглинский В.А. Нарушение защитно-барьерной функции пищеварительного тракта экспериментальных животных под влиянием бихромата калия (гистоиммунологическое исследование). В сб. Клиника, патогенез и профилактика профзаболеваний химической этиологии на предприятиях черной и цветной металлургии. С., 1967, 1, 114-119.
194. Яглинский В.А.,
Шабанов А.М. О патогенезе хромовой интоксикации. Влияние хрома и других химических веществ на организм человека и животного. Алма-Ата, 1969, 45-48.

195. Anand B.R. Experimental atherosclerosis
Current Med, Pract, 1961,5,12,725-729.
196. Altschul R. Experimentalle Atherosklerose bei
Gophern Ptarie-Virchows Arch. pathol. Anat. u
Physiol. 1961, 334, №1, 25-31.
197. Altschul R. Experimental cholesterol artherosclerosis.
Amer. Heart journ., 1950, 40,3,401-409.
198. Ambrosio L. Solfocarbonismo professionale (contributo
Marsico T. clinico alla conoscenza dell vasculopatia
Piccoli P. solfocarbonica)
Folia med. 1957,40,554-569.
199. Анто́в Г. О некоторых изменениях обмена белка
Златева М. при атеросклерозе.
Архив патологии, 1969, 4,
66-69.
200. Barone P. Istopatologia de le lesioni inziale del
processo arteriosclerotico.
" Ricerche e studi de medicina sperimentale
vol 25, 1954,24-34.
201. Buttner W., The effect of fluoride administration on
Muhler I. fluoride deposition in tissues and on
serum cholesterol in the rat.
Nutrition, 1957,63,263-267.
202. Buttner W., Relationship of fluoride and dietary fats
Muhler I. to serum cholesterol in rats.
Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.
1958,98,3,620-628.
203. Bixler D., Retention of fluoride in soft tissues of
Muhler I. chickens receiving different fat diets.
I. Nutr. 1960,70,1,26-35.
204. Baló I. Die mit Ammoniumhydroxydvergiftung erzeug-
bare experimentelle Arteriosklerose.
Frankfurt, Ztschz.f. Path., 1938,52,
205-220.

205. Bragdon I. Spontaneous atherosclerosis in rabbit.
Circulation. 1952, 5, 641-646.
206. Bragdon T.H.,
Mickelsen O. Experimental atherosclerosis in the rat.
Am. Journ. pathol. 1955, 31, 5, 965-973.
207. Blomm T.R.
Lerner L.I. Effects cholesterol feeding in the shell
Takashi Karija parakeet (Melopittacus undulatus).
Winje M.E. Circulation, 1956, 14, 3, 497.
208. Bailey C.H. Observation on cholesterol-fed guinea pigs.
Proc. Soc. exper. Biol. med. 1915, 13, 60-62.
209. Baló I. and
Banga I. Change in the elastase content of the
human pancreas in relation to atherosclerosis.
Acta physiol., 1953, 4, 1/2, 187- 194.
210. Böttcher C.I.
Klynstra F.B. Acid. mucopolysaccharides in human
aortic tissue
Lancet, 1963, 2, 7305, 439-440.
211. Bunting C.H.
Bunting H. Acid mucopolysaccharide of the
aorta AMA.
Archiv Path. 1953, v. 55, #4, 257-261.
212. Benditt E.P.
Schiller S. Influence of ACTH and cortisone upon
Wong H., alteration in capillary permeability induced
Dortman A. by hyaluronidase in rats.
Proc. Soc. exp. Biol., 1950, 75, 782-784.
213. Boas E.P.
Peters A.D. a Hereditary disturbance of cholesterol
Adlersberg D. metabolism factor in genesis of atherosclerosis. Am. Heart. J., 1948, 35, 611-622.
214. Buck R.L. The fine structure of the aortic endothelial
lesions in experimental cholesterol atherosclerosis of rabbits. Am. J. Path.
1958, 34, 5, 897-909.
215. Barr D.,
Kuss E., Protein lipid relationships in human
Eder H.A. plasma in atherosclerosis and related
conditions.
Am. J. Med., 1951, 11, 480-493.

216. Baetjer A.M.,
Damron C.,
Budaer V.
The distribution and retention of chromium in men and animals.
Arch. industr. 1959, 20, 2,
136-150.
217. Baetjer A.,
Damron C.,
Clark S.H.,
Budaer V.
Reaction of chromium compounds with body tissues and their constituents.
Arch. industr. health, 1955,
12, 258-261.
218. Brard D.
Toxicologie du chrome. P. 1935.
Цитируется по Грушко Я.М. Соединения хрома и профилактика отравлений ими. М., 1964.
219. Bruijini W.C. de,
Eschornagel H.E.
The ultrastructure of experimental atheromatosis in rabbits.
"Pathol. et microbiol", 1967,
30, №5, 671-675.
220. Bragdon T.H.,
Zeller T.H.,
Stevenson I.W.
Swine and experimental atherosclerosis.
Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.,
1957, 95, 2, 282-284.
221. Chaikoff I. a oth.
Production of atheromatosis in the aorta in the bird by administration of diethylstilbestrol.
I. Exper. Med. 1948, 88, 373-388.
222. Callway D.H.,
Potts R.B.
Comparison of atherosclerosis in swine fed a human diet or purified diets.
Circulat., Res., 1962, 11, 1, 47-52.
223. Castello L.
Osservazioni morfologiche sulla aterosclerosi colesterolica del coniglio.
Riv. anat. patol. e ancol.
1961, 20, 4, 454-464.
224. Chun Wang I.,
Strauss L.,
Adersberg D.
The role of acid mucopolysaccharides in the development of atherosclerosis in the rabbits.
Circul. 1956, v. 14, №3, 481-482.

225. Cater D.B.,
Peters R.A. The occurrence of renal changes resembling nephrosis in rats poisoned with fluorocitrate.
Brit. I. Exptl. Path., 1961,
42,278-282.
226. Cox G.E.,
Taylor C.B.,
Counts M.A. Atherosclerosis in rhesus monkeys.
Arch. pathol., 1958,66,1,32-52.
227. Gump Hasel P. Response of mice to a chronic phosphate injection, "Nature", 1963,200,№ 4905,
475-476.
228. Dauber D.,
Katz L. Experimental atherosclerosis in chick.
Arch. Pathol., 1943,36,473-492.
229. Dauber D.V.,
Katz L.N. Experimental cholesterol atheromatosis in omnivorous animal the chick.
Arch. pathol., 1942,34,dec., 937-950.
230. Fillios Louis C. a. oth. Experimental production of gross atherosclerosis in the rat.
I. Expetl. Med., 1956,104,4,539-559.
231. Friedman M.,
Byers S.G.,
Rosenman R.H. Resolution of aortic atherosclerotic infiltration in the rabbit by phosphatide intusian.
Proc. Soc. exp. Bio. Med. 1957,95,
3,586-591.
232. Fyjita Kyogo Bull. Kobe. Med. Colli,
1958,№ 4, 689-696.
Цитируется по реферативному журналу
биология, 1959, 22, 99807, 479.
233. Fyjita Kyogo Bull. Kobe. Med. Coll.,
1957,11,№ 4,649-684.
Цитируется по реферативному журналу
биология, 1959,20, 91114,476.

234. Gonzales E.,
Conrad L.L.,
Nircia L.N.,
Furman R.H. Correlative histochemical-Serum
lipid studies of experimental athero-
genesis in I 131 treated, chole-
sterol-fed dogs.
Circulation, 1956, 14, 3, 491-492.
235. Gillman T.I. Цитируется по А.Л. Мясникову.
Гипертоническая болезнь и атеро-
склероз. 1965.
Mount Sinal. Hosp. 1957, 24, 857.
236. Györkey F.,
Reiser R. Experimental dietary arteriosclerosis
in young swine.
Acta morphol. Acad. scient. hung.
1964, 12, №4, 415-427.
237. Goldman I. Effect of cholesterol feeding
in hamsters.
Acta Pathol., 1950, 49, 2, 169-172.
238. Gore I.,
Barr R. Mucopolysaccharides and experi-
mental atherosclerosis in rabbits.
Labor. Investig. 1959, v. 8, 395-402.
239. Gonzales I.E. a. oth. Canine atherogenesis following I 131
administration and cholesterol
feeding.
Am. J. Physiology. 1959, v. 197,
p. 413-422.
240. Geer Jack CMD.
Mc Gill Henry I.
Ir. M.D. and
Strong Jack PMD The fine structure of human
atherosclerotic lesions.
Am. J. Path., 1961, vol. 38,
№ 3p, 263-267.
241. Gofman I. Lipoproteins and atherosclerosis
Circulation, 1950, 2, 476-478.
242. Grawford T.,
Levene C.I. Incorporation of fibrin in aortic
intims.
I. Path. Bact. 1952, 64, 524-528.

243. Gresham G.A.
Howard A.N.
King A.I. A comparative histopathological study of the early atherosclerotic lesions.
Brith. I. Exptl. Pathol.
1962, 43, 1, 21-23.
244. Geer Iaek CMD,
Mc.Gill Henry I.,
Ir.MD and
Strong Iaek P.M.D. The fine structure of human atherosclerotic lesions.
Am. I. Path., 1961, 38, 3, 263-267.
245. Gerlach V. Zur Pathogenese der Arteriosklerose.
Therapiewoche, 1969, 19, 2, 59-63.
246. Gray I.J.,
Sterling K. J. Clin. Invest., 1950, 32, 1260.
Цитируется по Грушко Я.М.
Соединения хрома и профилактика
отравлений ими. М., 1964.
247. Harashima Susumi,
Toyama Tosho,
Sakurai Tsutomu Serum cholesterol level of viscose rayon workers.
Keio I. Med. 1960, 9, 2, 91-90.
248. Hammond E.C.,
Hirn D. Relationship between human smoking rabbits and death rates.
IAMA, 1954, 155, 1316-1328.
249. Holle G. Über Lipidose, Atheromatose und Sklerose der Aorta und deren Beziehungen zur Endaortitis
Virchows Arch. path.
Anat. 1943, Bd., 310, 160-167.
250. Hauss W.H.
Schmitt G.,
Junge-Gülsing G.,
Themann H.,
Kienecker B. Zur Pathogenese der hypertoniiebedingten Gefäßsklerose.
Z. Kreisl.-Forsch.,
1969, 58, 1, 61-79.

251. Horlick L. a
Katz L. Relationship of atheromatosis development in chicken to amount of cholesterol added to diet.
Am. Heart. J., 1949, 38, 336-349.
252. Hartroft W.S.,
Ridout I.H.,
Sellers E.A.,
Best C.H. Atheromatous change in aorta carotid and coronary arteries of choline-deficient rats.
Proc. Soc. exper. Biol. med. 1952, 81, 2, 384-393.
253. Heuper W.C. Experimental studies in cardiovascular Pathology experimental atheromatosis in Macacus rhesus monkeys.
Am. J. Path., 1946, 22, 1287-1291.
254. Hale C.W. Histochemical demonstration of acid polysaccharides in animal tissues.
Naturae, 1946, 157, 3998, 802.
255. Hotchkiss R. Microchemical reaction resulting in staining of polysaccharide structures in fixed tissue preparations.
Arch. Biochem., 1948, 16, 131-141.
256. Hojmann D.
Pellegrino-iraldi A.,
Malinow M.R.,
Pick R. On aortic and coronary atherosclerosis in cholesterol-fed cockerels.
Arch. pathol. 1959, 68, 5, 533-538.
257. Hartmaun T.
Schlaak M.
Sipp P. Das Verhalten der Gefäßwand unter chronischer experimenteller cholesterinbelastung- I. Atheroscler. Res., 1966, 6, 6, 531-536.
258. Katz L. a
Atamler I. Experimental Atherosclerosis.
New York, 1953.
259. Katz L.N.,
Pick R. Experimental atherosclerosis as observed in the chicken.
" I. Atheroscler., Res.,",
1961, 1, 2, 93-100.
260. Levene C.I. The electron-microscopy of atheroma.
Lanceb., 1955, 2, 24, 1216-1217.

261. Linzbach I. Die Bedeutung der Gefäßwandfaktoren für die Entstehung der Arteriosklerose.
2. Pathogenese und Ätiologie der Arteriosklerose. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. Stuttgart, 1958, Bd. 41, S 24-41.
262. Lindner I. Erweiterte histochemische Untersuchungen zur Atherosklerose. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. Stuttgart, 1958, Bd. 41, 108-117.
263. Lehman P. Die Bedeutung der chromate für die Gesundheit der Arbeiter. Berlin. 1914.
264. Lindner I. Важнейшие установления в части гистохимии атеросклероза человека. Тезисы IV Международного ангиологического конгресса, Прага, 4-9 сент., 1961, 42-43.
265. Malinow M.R. Ha evolucion de segmentos arteriales
Hojman D. " aislados " en ratas normales.
Pellegrino A.A. Rev. argen. cardirol., 1952, 19, 1-15.
266. Malinow M.R., Different methods for experimental
Hojman D. production of generalized atherosclerosis
Pellegrino A.A. in rat.
Acta cardirol., 1954, 9, 480-499.
267. Miller Benjamin F. Produktion of atherosclerosis in
the rat.
Federat. Proc., 1959, 18, 2, Part. 2, 55-57.
268. Marmorston I. Hormones and Atherosclerosis.
Rosenfeld S., New York, 1959.
Mahl I.
269. Mann G.Va. oth. Experimental atherosclerosis in
Cebus monkeys.
I. Exper. Med. 1953, 98, 195-218.
270. Malmros H., The effect on serum-cholesterol of
Wigaud G. diets containing different fats.
Gaucet, 1957, 1, 2, 6984, 1-7.

271. Malmros H., Wigand G. Atherosclerosis and deficiency of essential fatty acids. *Lancet*, 1959, 7106, p. 749-751.
272. Me Manus I.F.A. Histological demonstration of mucin after periodic acid. *Natural*, 1946, 158, 202.
273. Mood H.D. Coronary arteries in fetuses, infants and juveniles. *Circulation*, 1957, v.16, p. 263.
274. Menz M. Beitrag zur Frage der Existenz chronischer Kohlenoxydvergiftungen bei Gaswerkarbeiten. *Schweiz. med. Wschr.*, 1948, 78, 23, 569-571.
275. Meinhold H. Schvefelkohlenstoffeinwirkung ung Gefässsystem. *Ztschr. ges. Hygiene*, 1960, 4, 207-221.
276. Michalova C., Frydl Z. Arch. Gewerbe path. Gewerbehyg, 1957, Bd., 15, №6, 553-564.
277. Mosinger M., Fiorentini H., Quieke I. Deux aspects de l'intoxication expérimentale par les chromates. Les troubles du métabolisme des glucides et les atteintes ostéoarticulaires. *Ann. med. légale et criminol.*, 1955, 35, №1, 20-22 / trpany /.
278. Morgan A.D. The Pathogenesis of Coronary Occlusion. Oxford, 1956.
279. Meyer W.W. Die Eiweissablagerung im Verdegang der Arteriosklerose. *Klin. Wchnschr.* 1952, Bd, 39, 244-253.
280. More R.H. and Haust M.D. Atherogenesis and plasma constituents. *Amer. Journ. Path.* 1961, 38, 527-537.
281. More R.H. and Haust M.D. Thrombotic and inflammatory origin of Arteriosclerosis. *Circulation*, 1959, 20, 5, 974-975.
282. Mali I.W.H., Kooten W.I., Van Neer F.C.I. Some aspects of the behavior of chromium compounds in the skin. *I. invest. der. mat.* 1963, 41, 3, 111-122.

283. Mood H.D. and Rinehart I.F.
Histogenesis of coronary arterio-sclerosis.
Circulation, 1952,6,481.
284. Nesswetha W.
Klinische Untersuchungen zur Patho-physiologie des Schwefelkohleustoffes unter besonderer Berücksichtigung des Herz-Kreislaufsystems.
Arch. Gewerbe path. Geverbehug. 1956,14,5,522-553.
285. O'Neal R.M., Still W.I.S., Hartroft W. Stenleu
Experimental atherosclerosis in the rat.
I.Pathol. and Bacteriol. 1961,82,1,183-188.
286. Olover M.T. a Bond G.I.
The plasma lipids in coronary artery disease.
Brit. Heart j., 1953,15,4,387-391.
287. Otti
Cukoky inaky gsaccu.
Shikoku Acta Med., 1955,7, №5
Цитируется по реферативному журн. "Биология", 1957, 20, 88682.
288. Parker F.
An electron microscopic study of experimental atherosclerosis.
Am. J. Path., 1960,№7,36,p. 19-53.
289. Prerovska I. Srbova I.
Влияние сероуглерода на биохимические изменения в сыворотке крови у людей в связи с атеросклерозом.
Vliv.sirouhliku na biochemicke zmeny v seru u expreovenych lidi ve vztahu k ateroskleroze,
Procov. Gek., 1963,1,25-30.
290. Prerovska I. Vanesek R., Kubat K.
Vliv. sirouhliku na experimentalni arteriosklerosis u kraliku.
Acta Univ. caralinae.Med. 1961, Suppl., № 14, 177-185.
291. Prerovska I., Poth Z.
Sledovani zamestnaneu z rizika sirouhliku se zamerenini na rozvoj arteriosklerozy.
Prakov. Lek., 1968,20,1,6-10.

292. Pachmayer Vladimir Experimentální ateroscleroza kurat
jako biologický model aterosklerozy
lidské.
Časop. lékařů česk. 1961,100,29-30,
916-922.
293. Rinehart I.,
Greenberg L.D. Pathogenesis of experimental arterio-
sclerosis in pyridoxine deficiency.
Arch. Pathol., 1951,51,1,12-18.
294. Romsell H.C.,
Dowine H.G.,
Mustard I.F. The experimental production of
atherosclerosis in swine following
the feeding of butter and margarine.
I. Canad. med. ass. 1958,79,8,
647-654.
295. Rastelli G. Electrocardiograms in carbon monoxide
poisoning.
I. Industr. Hyg.toxic, 1940,22,9,abstract
183.
296. Roberts I.C.,
Straus R. Comparative atherosclerosis,
VI. Spontaneous lesions of the aorta in
the rabbit.
New York, 1965.
297. Rosenman R.H.,
Friedman M.,
Byers O. Observations concerning metabolism
of cholesterol in hypo- and hyperthy-
roid rat.
Circulation, 1952,5,589-593.
298. Schlesinger B.I.,
Wilson T.H.,
Milch L.I. Serum parameters as discriminator
between normal and coronary groups.
Circulation, 1959,19,265.
299. Schettler G. Die Biochemie der Arteriosklerose.
Wien. klin. Wschr., 1955,5,67,39,
767-771.
300. Still W.I.S. Pathogenesis of experimental athero-
sclerosis.
Arch. Pathol., 1964,78,126,611-612.
301. Still W.I.S.
Marriott P.R. Comparative morphology of the
early atherosclerotic lesion in man
and cholesterol-atherosclerosis in the
rabbit an electromicroscopic
study.
I. Atheroscler. Res. 1964,4,
125,373-386.

302. Sinclair H.M. Deficiency of essential fatty acids and atherosclerosis. Lancetm 1956,1,381-383.
303. Schrade W.,
Biegler R. u
Böhle E. Über der Gehalt des Blutes an ungesättigten Fettsäuren bei der Arteriosklerose und beim Diabetes. Klin. Wschr., 1958,36,7,314-321.
304. Sachs B.A.,
Damelson E.,
Leiter L. In vitro effects of inositol phosphatide (lipositol) on serum lipids and atherosclerosis of hyperlipemic rabbits. I. Appl. Physiol. 1960,15,6, 983-986.
305. Smith I. Цитируется по М.А.Ковнацкому. Профессиональные факторы (промышленные яды) и атеросклероз. Гигиена и санитария.1961,9-62-69.
306. Sakurai Уровень холестерина сыворотки у кроликов при хроническом отравлении сероуглеродом. Реф. Журнал "Биология", 1958, 6,28276.
307. Szewczykowski W.,
Buczynska-Hencner I.,
Zawitkowski J. Zachowanie sie poziomu cholesterolu w surowicy u ludnossci wiejskiej wojewodztwa lubelskiego. Pol. Arch.Med. wewnwt., 1968, 41,2,287-294.
308. Steffee C.H.
Baetjer A.M. Histopathologic effect of chromate chemicals. Arch. Environment. Health., 1965,11,1,66-75.
309. Siller W.L. The pathology of experimental atherosclerosis in egg-fed.fowls. I. Atheroscler. Res., 1961,1,3,189-194.
310. Steiner A.a.
Kendall F.E. Atherosclerosis and arteriosclerosis in dogs following ingestion of cholesterol and thioruracil, Arch. path. 1946,42,4,433-444.

311. Schultz A. Über die Chromotropie des Gefassbin-
degewebes in ihrer physiologischen und
pathologischen Bedeutung, insbesondere
ihre Beziehungen zur Arteriosklerosis.
Arch. path. Anat., 1922, Bd. 239, s.415-
450.
312. Schenc E.A., Experimental atherosclerosis in the
Penn I., dog. A. morphologic evaluation.
Schwartz S. Arch. Path., 1965,80,2,102-109.
313. Schwartz C.I. Effect of atherosclerosis and age upon
Gilmore H.R. the serum mucoprotein and hexosamine levels
in man. Circulation, 1958,18,2,191-195.
314. Scarborough W.R., Studies on subjects with and without
Smith W.E., coronary heart disease, serum lipid,
Baker B.M. lipoprotein and protein determinations and
their relation to ballistocardiographic
findings.
Amer. Heart. J., 1960,50,19-21.
315. Taylor H.E. The role of mucopolysaccharides in
the pathogenesis of intimal fibrosis
and atherosclerosis of the
human aorta.
Amer. J. Path., 1953,v.29,5,871-883.
316. Uchiyama T. Beiträge zur Morphologie des Lipids-
stoffwechsels.
Virchows Arch.
1930,277,3,642-657.
317. Vigliani E.C. Carbon disulphide poisoning in viscose,
rayon factories.
Brit. J. Industr. Med. 1954,v.11,
235-244.
318. Velvart I. Vplyv Sirouhlika na rozvoj ateroskle-
rozy.
Ballago Pracov. lek., 1961,13,4,181-184.
319. Wissler R.W., Production of lipomatous and atheroma-
Eilert M.L., tous arterial lesions in albino rat.
Shroeder M.A. a oth. Arch. Pathol. 1954,57,333-336.

320. Wilgram G.F., Dietary choline and maintenance of
Hartroff W.I. cardiovascular system in rats.
Best C.H. Brit. Med. J., 1954, 2, 1-5.
321. Tomas Wilbur A., Preproliferative phase of atherosclerosis
Horentin Rodolfo A., in swine fed. cholesterol.
Nam Sang Nack, Arch. Pathol., 1968, 86, 621-643.
Jones Ros. M.
Lee Kyu Taik
322. Zähor Z. Pokus o uvvólani aterosklerozy u Krys.
Sb. lekar., 1961, 63, 10, 285-290.
323. Zähor Z. Nahrada cholesterolu v aterogennii
diète mozkovon tkani pri experimentalni
ateroskleroze krysi.
Sb. lekar. 1964, 66, 1, 20-25.
324. Zilversmit D.S. Fatty acid composition serum and
Sweeley C.C. aortic intimal lipids in
Neuman H.A.S. rabbits fed low and high cholesterol
diets.
Circulat. Res. 9 1961, 9, 2, 235-241.
325. Zalka Ö. Ein Beitrag zur Pathologie der
Arteriosklerose.
Acta morfol. Acad. sci.
Hung, 1951, t. 1. fase, 3, 387-397.

Выражаю искреннюю благодарность за предложенную тему и постоянную помощь в выполнении диссертации моему учителю доктору медицинских наук, профессору МАРИИ ГРИГОРЬЕВНЕ СПАСКОЙ.

Искренне благодарю товарищей по работе, чье повседневное участие содействовало выполнению диссертации.