

На правах рукописи

И. К. Бродская

**Развитие
экспериментального атеросклероза
на фоне хромовой интоксикации**

(Экспериментально-морфологическое исследование)
(14764 — патологическая анатомия)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

На правах рукописи

И. К. Бродская

Развитие
экспериментального атеросклероза
на фоне хромовой интоксикации

(Экспериментально-морфологическое исследование)
(14764 — патологическая анатомия)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Диссертация выполнена на кафедре патологической анатомии и в центральной научно-исследовательской лаборатории Свердловского Государственного медицинского института (ректор — доктор медицинских наук *В. Н. КЛИМОВ*).

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

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор медицинских наук, профессор *Я. Г. УЖАНСКИЙ*,
кандидат медицинских наук *Я. М. СОСКИН*.

Отзыв дан кафедрой патологической анатомии Башкирского Государственного медицинского института.

Автореферат разослан « 8 » мая 1970 г.

Защита диссертации состоится « 9 » июня 1970 г.
на заседании медико-биологического Ученого Совета Свердловского Государственного медицинского института.

Адрес: ул. Репина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке мединститута.
Адрес: ул. Ермакова, 7.

Ученый секретарь Совета — доцент *А. П. БОЯРСКИЙ*.

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 и их роли в развитии заболеваний, в первую очередь — 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, 1923; В. П. Баженов, 1926; О. Н. Чельцова, 1927; И. Шварц, 1929; И. М. Гвинджилия, 1954; Л. К. Маслова, 1955, 1956; М. А. Ковнацкий, 1961; М. А. Ковнацкий с соавт., 1961, 1963, 1964; Л. К. Чередниченко, 1962; Г. Н. Кузьминская, 1964 — 1968; Vigliani, 1953, 1954; Ambrosio, Marsio, Riccoli, 1957 и др.). Также 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, 1926, 1928; М. А. Левченко, 1946; М. А. Ковнацкий, 1961; Г. С. Конилова, 1962; Л. Н. Чередниченко, 1962; Г. Н. Кузьминская, 1964 — 1968; Otti, 1955; Sakyrai, 1957; Harashima Susumi, Toyama Toshio, Sakyrai Tsutomu, 1960; Prerovska I., Vanecek R., Kubat K., 1961; Prerovska I., Srbova I., 1963; Prerovska I., Poth Z., 1968 и др.). 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. Пели-

кан, 1854; П. П. Заблоцкий-Десятовский, 1857; Л. Казак, 1866; В. П. Луканин, 1930; Я. М. Грушко, 1950 — 1964; Л. Н. Беляева, 1958 — 1966; Э. Ф. Куперман, 1961 — 1967; В. А. Блохин, 1966 — 1968; Brard D., 1935; Damron C., Clark I. H., Budaer V., 1955 и др.).

Выраженность патологических изменений, по свидетельству перечисленных авторов, находится в зависимости от дозы и способов введения яда. Наибольшие изменения при хромовой интоксикации, как отмечают В. Я. Яглинский, А. М. Шабанов (1963, 1969), М. Г. Спасская, В. А. Блохин (1966, 1967), И. К. Бродская (1967, 1968), происходят в сердечно-сосудистой системе, и в особенности в сосудистой системе почек, печени, легких, кожи, головного мозга.

Учитывая отсутствие в литературе данных о влиянии хромового отравления на развитие атеросклероза, а равным образом, отсутствие сведений о содержании в крови холестерина и лецитина при хромовой интоксикации и располагая апробированной моделью холестеринового атеросклероза, мы сочли целесообразным использовать эту модель для изучения атеросклеротического процесса, его развития и течения в условиях хромовой интоксикации у животных.

Наиболее актуальным представлялось выяснение следующих вопросов:

- а) влияет ли шестивалентный хром на развитие атеросклеротического процесса в аорте и крупных сосудах;
- б) изменяется ли содержание лецитина и холестерина в крови животных при действии на организм бихромата калия и холестерина;
- в) изменяется ли лецитин/холестериновый индекс при воздействии вышеуказанных веществ.

Для решения поставленной задачи проведено исследование на 98 кроликах. Эксперимент состоял из трех серий опытов продолжительностью три, шесть и двенадцать месяцев.

Опыты первой серии, длившиеся три месяца, преследовали цель изучить развитие атеросклероза при подкожном введении бихромата калия. Отобранные для этой цели 26 кроликов были разделены 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 груп-

пы служили контролем, т. е. не получали ни холестерина, ни хрома.

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

40 кроликов этой серии разделялись на шесть групп. Животные 1-й группы получали холестерин. Кролики 2-й и 3-й групп также имели в своем рационе одинаковую дозу холестерина, но, кроме того, им вводился еще бихромат калия (животным одной группы — подкожно, другой — перорально). Кроликам 4-й и 5-й групп вводили только бихромат калия подкожно, либо перорально. Кролики 6-й группы оставались интактными (контроль).

В третьей серии экспериментов также проводилось 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 32 кролика были подразделены 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.

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 грамма. 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 бихромата калия 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. Взвешивание животных производилось в начале и в конце опыта. В определенные сроки: через три, шесть и двенадцать месяцев кро-

ликов забивали введением воздуха в краевую вену уха.

При вскрытии изучались макроскопические изменения органов. Печень, почки, надпочечники и селезенка взвешивались.

Для изучения и планиметрического измерения атеросклеротического процесса в аорте, последнюю брали невскрытую, тщательно отсепаровывая ее от окружающих тканей и жировой клетчатки. Затем аорту вскрывали и фиксировали в 10%-ом растворе формалина. На вторые сутки после фиксации методом прямой планиметрии с помощью специальных планиметрических линеек оценивали степень распространения атеросклеротического процесса в интима аорты по методу Г. Г. Автандилова (1960).

Одновременно с изучением атеросклеротического процесса в аорте и крупных сосудах в условиях хромовой интоксикации нами систематически проводились некоторые биохимические исследования крови животных.

Для определения холестерина и лецитина у животных, находящихся в опыте в продолжение шести месяцев и года, кровь исследовали один раз в месяц; в эксперименте длительностью в три месяца анализы проводились каждые двадцать дней.

Определение общего холестерина в крови производилось по методу Мрскосу и Товарека. Лецитин выявлялся по Блюру.

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

Распространенность нейтральных полисахаридов изучалась с помощью ШИК — реакции по общепринятой методике. В качестве контроля полученных результатов и для идентификации этих веществ применялся метод специфического разрушения компонентов ткани амилазой слюны с последующей ШИК — реакцией. Для вы-

явления кислых мукополисахаридов использовали метод Хэла и окраску толуидиновым синим. Параллельно проводился ферментативный контроль с лидазой.

Данные планиметрического измерения аорт, пораженных атеросклерозом, вес животных и их органов, биохимические наблюдения обработаны методом вариационной статистики. В настоящей работе обсуждаются результаты статистически достоверные.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что введение животным одного холестерина и холестерина в комбинации с бихроматом калия оказывает на их организм неодинаковое действие, которое в свою очередь находится также в зависимости от продолжительности опыта. Так, одновременное поступление в организм и холестерина и бихромата калия увеличивает вес животных к концу шестимесячного эксперимента, в то время как к концу года их вес убывает. Введение животным одного холестерина приводит к последовательному на протяжении всего года повышению веса. Отравление только бихроматом калия вызывает понижение веса как в шестимесячном, так и в годичном экспериментах.

Сравнительное изучение макроскопической картины атеросклероза в аорте животных, получавших атерогенный корм на фоне хромовой интоксикации, выявило следующее.

Атерогенный корм поражает аорту животных тем больше, чем длительнее процесс его поступления в организм. Скармливание холестерина в течение трех месяцев вызвало поражение $31,1 \pm 2,6\%$ всей площади сосуда, а через шесть месяцев процесс распространился уже на $74,4 \pm 4,5\%$ (при разовой дозе в 1 г). Одновременное поступление в организм животного холестерина и бихромата калия привело к другим показателям: через три месяца площадь поражения атеросклеротическим процессом стала равной $12,0 \pm 2,6\%$, а через шесть — $23,6 \pm 4,6\%$ (хром вводили подкожно) и $37,1 \pm 2,5\%$ (хром вводили перорально). Следовательно и через три и через шесть месяцев атеросклеротический процесс развивался в меньшей степени у тех животных, у которых постоянно поддерживалась хромовая интоксикация.

Иные результаты нами получены при годичной длительности эксперимента. В этих опытах (разовая доза

холестерина — 0,5 г) атеросклеротический процесс занимал $42,1 \pm 4,52\%$ площади аорты животных, находящихся на атерогенном 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, по существу мало отличалась от картины атеросклеротических изменений, полученных у животных, которым дополнительно вызывали хромовую интоксикацию. На 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 и с атероматозным распадом, разрушением эластических мембран, 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 центре бляшек выявлялся атероматозный распад. Хорошо развиты в бляшках аргирофильные и коллагеновые волокна.

Подобного характера изменения в аорте при атеросклерозе описаны Н. Н. Аничковым, К. Г. Волковой, В. Д. Цинзерлингом и многими другими авторами.

По мере нарастания атеросклеротического процесса в аорте кроликов нами определено увеличение количества кислых мукополисахаридов. А. А. Соловьев, 1923 — 1925; Т. А. Синицина, 1959, 1964; С. С. Касабьян, 1961 — 1964; С. А. Бувайло, 1962; Г. А. Вадочкорья, 1964; П. М. Путкарадзе, 1961 — 1962; Gastello L., 1961; Schenk E. A., Penn I., Schwartz S., 1965 и другие исследователи также отмечают в своих работах увеличение кислых мукополисахаридов по мере прогрессирования атеросклероза.

Изучение 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. Эпикардиальные артерии поражаются этим процессом позднее, а именно, только через шесть месяцев и один год.

Поражение атеросклерозом венечных артерий кроликов под воздействием холестерина и бихромата калия наступает не ранее, чем через шесть месяцев. В этом случае появление его обнаружено как во внутримышечных артериях, так и в крупных эпикардиальных сосудах.

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

Наряду с поражением венечных артерий, обнаружен атеросклеротический процесс в легочной артерии животных, находящихся на атерогенном корме в течение шести месяцев и одного года. Энтеральное введение холестерина и бихромата калия приводит к появлению атеросклероза в легочных сосудах только через год.

Изучение влияния бихромата калия на сосудистую систему животных в течение трех месяцев показало, что наиболее грубые 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. В парен-

химатозных органах развивается зернистая дистрофия, а в печени жировая.

В экспериментах с хромовой интоксикацией длительною шесть месяцев появляются небольшие изменения со стороны единичных эластических волокон аорты, правда, у некоторых кроликов, и выражаются эти изменения в нечеткости границ волокон или очаговой их фрагментацией. Тем не менее, нами не наблюдалось изменений со стороны основного вещества этих сосудов. Не удалось также обнаружить особенных изменений и со стороны венечных и легочных артерий. Напротив, в сосудах среднего или мелкого калибра сердца, легких, почек, мозга, селезенки выявлялся продуктивный эндо- и периваскулит, особенно ярко выражены склеротические изменения. Стенки артерий и артериол в этих случаях были утолщены, просветы сужены. Утолщение стенок капилляров происходит за счет появления аргирофильных и коллагеновых волокон. Мы присоединяемся к выводам В. А. Блохина о том, что указанные изменения кровеносных сосудов зависят в основном от непосредственного влияния на них бихромата калия.

В итоге годовичного введения животным бихромата калия наблюдаются выраженные склеротические изменения в стенке капилляров, артериол и артерий.

Интересные изменения происходят в стенке аорты и крупных артерий. Во внутренней оболочке этих сосудов замечается накопление кислых мукополисахаридов, что, по мнению многих авторов, способствует более интенсивному отложению липидов (П. М. Путкарадзе, 1961; В. Х. Анестиади, 1961—1967; К. Г. Горнак и Н. Л. Ястребова, 1962; И. В. Давыдовский, Л. А. Гулина, А. И. Озарай, 1962 и др.). Значительным изменением 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, нет указаний на поражение аорты и крупных сосудов при этом патологическом процессе.

Как уже отмечено, кроме морфологического изучения аорты, сосудов и внутренних органов кроликов, нами проведены и биохимические исследования.

У кроликов при кормлении холестерином через три месяца получена высокая гиперхолестеринемия, равная $624,1 \pm 51$ мг% (табл. 1). Одновременное введение с холестерином бихромата калия также вызывало гиперхолестеринемию, но в меньшей степени — $354 \pm 27,4$ мг% (табл. 1).

Таблица 1

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

Группа кроликов	Количество кроликов	Исходные данные	Через три месяца	Р
	п	$M \pm m$	$M \pm m$	
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 калия)	7	$38,2 \pm 2,8$	$35 \pm 3,1$	$< 0,05$

Биохимические исследования крови животных при введении им одного холестерина в течение полугодия показали резкий подъем холестерина до $973 \pm 75,1$ мг% (табл. 2) и довольно высокое содержание лецитина — $300 \pm 62,4$ мг% (табл. 3). Индекс лецитин/холестерин в этом случае снизился с $1,06 \pm 0,086$ до $0,27 \pm 0,035$. Полученные биохимические показатели крови при холестериновом атеросклерозе согласуются с данными других авторов (С. М. Лейтес, 1923, 1943; Б. В. Ильинский, 1940, 1960; Т. Н. Ловягина и Т. А. Спницина, 1956; Л. П. Боднар, 1959; Boas, 1948; Schlesinger с соавт., 1959; Soewczykowski W. с соавт., 1968 и др.).

Сравнивая вышеприведенные показатели крови с таковыми других групп животных, т. е. тех, которые получали и хром и холестерин одновременно, можно отметить также гиперхолестеринемию у животных 2-й и 3-й групп: содержание холестерина у них возросло в первом случае с $59,6 \pm 6,4$ до $510 \pm 48,4$ мг% и во втором — с $52,2 \pm 6,7$ до $667,9 \pm 72,4$ мг%.

Таблица 2

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

Группа кроликов	Количество кроликов	Исходные данные	Через шесть месяцев	Р
	п	М ± m	М ± m	
1-я группа (холестерин)	7	43,7 ± 6,0	973 ± 75,1	<0,05
2-я группа (холестерин и бихромат калия подкожно)	7	59,6 ± 6,4	510 ± 48,4	<0,05
3-я группа (холестерин и бихромат калия перорально)	7	52,2 ± 6,7	667,9 ± 72,4	<0,05
4-я группа (бихромат калия подкожно)	7	75,6 ± 5,8	36,3 ± 5,5	<0,05
5-я группа (бихромат калия перорально)	7	58,0 ± 7,2	27,0 ± 5,4	<0,05

Лецитин крови у животных, получавших холестерин и подкожно бихромат калия, повысился с $57,3 \pm 3,48$ до $292,6 \pm 27,7$ мг%, пероральное введение холестерина в комбинации с хромом также увеличило лецитин с $53,0 \pm 7,24$ до $357,1 \pm 43,3$ мг% (табл. 3).

Таблица 3

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

Группа кроликов	Количество кроликов	Исходные данные	Через шесть месяцев	Р
	п	М ± m	М ± m	
1-я группа (холестерин)	7	45,6 ± 6,63	300 ± 62,4	<0,05
2-я группа (холестерин и бихромат калия подкожно)	7	57,3 ± 3,48	292,6 ± 27,7	<0,05
3-я группа (холестерин и бихромат калия перорально)	7	53,0 ± 7,24	357,1 ± 43,3	<0,05
4-я группа (бихромат калия подкожно)	7	46,2 ± 4,51	50,8 ± 3,26	<0,05
5-я группа (бихромат калия перорально)	7	50,4 ± 5,37	57,6 ± 5,94	<0,02

В результате введения в организм животного одного холестерина рост лецитина по отношению к холестерину 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 позволяет предполагать, что более быстрое увеличение в крови лецитина при одновременном введении хрома и холестерина задерживает развитие атеросклеротического процесса при шестимесячном сроке эксперимента. Введение кроликам бихромата калия и холестерина снижает коэффициент лецитин/холестерин, но в меньших пределах, чем при кормлении их одним холестерином.

Данные биохимического анализа к концу года показали довольно высокую холестеринемию, равную $411,7 \pm 25,5$ мг% (табл. 4) у животных с одновременным введением хрома и холестерина, в то время как у животных, получавших один холестерин, она поднималась лишь до $333,4 \pm 16$ мг% (табл. 4).

Таблица 4

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

Группа кроликов	Количество кроликов	Исходные данные	Через двенадцать месяцев	Р
	п	М ± m	М ± m	
1-я группа (холестерин)	9	40,6 ± 3,8	333,4 ± 16	<0,05
2-я группа (холестерин и бихромат калия)	9	42,3 ± 4,15	411,7 ± 25,5	<0,05
3-я группа (бихромат калия)	9	48,8 ± 4,7	26,5 ± 2,9	<0,05

Рост лецитина крови у животных по отношению к холестерину происходит быстрее у кроликов, получавших холестерин ($219,3 \pm 19,7$ мг%), чем у тех, которым вводили и бихромат калия и холестерин ($207,5 \pm 22,9$ мг%) (табл. 5).

Таблица 5

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

Группа кроликов	Количество кроликов	Исходные данные	Через двенадцать месяцев	Р
	п	М ± m	М ± m	
1-я группа (холестерин)	9	43,5 ± 4,06	219,3 ± 19,7	<0,05
2-я группа (холестерин и бихромат калия)	9	49 ± 4,95	207,5 ± 22,9	<0,05
3-я группа (бихромат калия).	9	47,4 ± 4,8	21,3 ± 3,4	<0,01

Наиболее низкий индекс лецитин/холестерин выявлен у животных с холестериновым атеросклерозом и одновременной хромовой интоксикацией — $0,49 \pm 0,032$, у холестериновых он выше — $0,65 \pm 0,026$.

Мы полагаем, что высокая холестеринемия крови животных с экспериментальным атеросклерозом и одновременной хромовой интоксикацией в годичном сроке эксперимента развивается в силу сравнительно малого содержания в крови лецитина.

Поступление в организм животных только бихромата калия в течение трех месяцев не приводит к изменениям холестерина в крови. Введение кроликам в течение шести месяцев подкожно и перорально бихромата калия снижает соответственно содержание холестерина с $75,6 \pm 5,8$ до $36,3 \pm 5,5$ мг% и с $58,0 \pm 7,2$ до $27,0 \pm 5,4$ мг% (табл. 2). В опытах продолжительностью двенадцать месяцев отравление бихроматом калия также снижает холестерин в крови животных с $48,8 \pm 4,7$ до $26,5 \pm 2,9$ мг%. Mosinger M., Fiorentini H., Quieke I. (1955) в экспериментах на кроликах наблюдали также понижение холестерина в крови при длительной хромовой интоксикации.

Лецитин в крови животных, получавших в течение шести месяцев бихромат калия, повышается с $46,2 \pm 4,51$ до $50,8 \pm 3,26$ мг% при подкожном введении и с $50,4 \pm 5,37$ до $57,6 \pm 5,94$ мг% при пероральном. Наблюдается и повышение индекса лецитин/холестерин.

Хромовая интоксикация в конце годичного эксперимента снижает лецитин с $47,4 \pm 4,8$ до $21,3 \pm 3,4$ мг%.

Следовательно, введение животным в течение года бихромата калия приводит к понижению уровня холестерина и лецитина в крови животных, но при этом лецитин в сравнении с холестерином снижается в большей степени. В итоге индекс лецитин/холестерин уменьшается.

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют сказать, что длительное, в течение года введение животным бихромата калия усугубляет течение экспериментального холестеринового атеросклероза. Подтверждением высказанного положения явились данные планиметрического измерения площади пораженной аорты, высокая холестеринемия, низкий индекс лецитин/холестерин, а также результаты морфологического изучения аорты, венечных и легочных сосудов.

Механизм влияния хромовой интоксикации на атеросклеротический процесс нам представляется следующим образом.

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. Наблюдается и более высокое содержание холестерина в крови у тех кроликов, которые получали одновременно холестерин и хром. К концу эксперимента (двенадцать месяцев) у кроликов, получавших холестерин, содержание лецитина в крови в 1,5 раза меньше по сравнению с холестерином, тогда как при одновременном введении и хрома и холестерина лецитина становится в 2 раза меньше, чем холестерина. То есть длительное введение бихромата калия, вероятно, угнетает синтез лецитина. При этом снижается индекс лецитин/холестерин и создается возможность быстрого развития атеросклероза.

Из литературы известно, что в патогенезе атеросклероза определенную роль играет функция щитовидной железы. Согласно данным А. Л. Мясникова, 1960; Rosentman, Friedman, Byers, 1952 и др. понижение функции щитовидной железы может служить дополнительным фактором, усиливающим и ускоряющим развитие атеросклероза, способствовать увеличению содержания холе-

стерина в крови. И. М. Кучер (1963, 1965, 1967) показала на экспериментальном материале, что бихромат калия вызывает гипофункцию щитовидной железы. Последнее обстоятельство также объясняет механизм более прогрессирующего развития атеросклероза в условиях хромовой интоксикации.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментальный атеросклероз, развивающийся на фоне хромовой интоксикации, приводит к различной степени выраженности макроскопических изменений 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 холестеринowego атеросклероза в этих сосудах животных одностипны 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 бихроматом 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 ате-

росклероз, 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 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 $333,4 \pm 16$ 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 лецитинемию, 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 процессом, 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.

СПИСОК

опубликованных работ по теме диссертации

1. Развитие экспериментального атеросклероза в условиях хромовой хромовой интоксикации при подкожном введении бихромата калия. В сб. «Материалы XXIX годичной научной сессии Свердловского медицинского института». Свердловск, 1966.
2. Биохимические данные крови животных при развитии у них экспериментального атеросклероза на фоне хромовой интоксикации. В сб. «Материалы XXX годичной научной сессии Свердловского медицинского института». Свердловск, 1968.
3. Атеросклеротические изменения в аорте при хромовой интоксикации. В кн. «Клиника, патогенез и профилактика профзаболеваний химической этиологии на предприятиях черной и цветной металлургии». (Совместно с М. Г. Спасской). Свердловск, 1967.
4. Патологические изменения у животных при острой и подострой формах хромовой интоксикации. В кн. «Клиника, патогенез и профилактика профзаболеваний химической этиологии на предприятиях черной и цветной металлургии». (Совместно с М. Г. Спасской, В. А. Блохиным, Л. Н. Беляевой). Свердловск, 1967.
5. Влияние бихромата калия при внутрижелудочном и подкожном его введении на развитие экспериментального атеросклероза. В кн. «Вопросы профессиональной патологии в эксперименте и клинике». Свердловск, 1969.
6. Холестерин и лецитин крови животных при развитии холестеринового атеросклероза в условиях хромовой интоксикации. В кн. «Вопросы профессиональной патологии в эксперименте и клинике». Свердловск, 1969.

Материалы диссертации доложены:

1. На XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII годичных сессиях Свердловского медицинского института.
2. На симпозиуме «Промышленные интоксикации соединениями хрома, их патогенез, предупреждение и лечение». Свердловск, октябрь, 1966.
3. На заседании Свердловского Областного общества патологоанатомов, Сентябрь, 1969.
4. На межкафедральном совещании морфологических кафедр Свердловского медицинского института, Февраль, 1970.