

УДК 616.13—002.2—001.5

ПРО ВІДТВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПЕРЛІПЕМІЇ І ЛІПОІДОЗУ АРТЕРІЙ ЩУРІВ

І. М. Кожура, Є. І. Суслов

Лабораторія патологічної фізіології та морфології і цитології
Інституту геронтології АМН СРСР, Київ

Відомості щодо способів відтворення гіперліпемії і ліпоїдозу артерій у щурів досить суперечливі. Одні дослідники одержали чітку гіперхолестеринемію і ліпоїдоз судин з формуванням атеросклеротичних бляшок при годуванні щурів значною кількістю жиру і холестерину [5, 8]. Інші автори вважають, що для відтворення у щурів згаданих змін необхідно одночасно із згодовуванням їм жиру подавляти функцію щитовидної залози [3, 6]. Ряд дослідників указують, що і останній спосіб мало ефективний, якщо додатково в раціон тварин не включати жовчні кислоти або їх солі [11, 13, 15].

Метою нашого дослідження було порівняльне вивчення деяких способів відтворення патології ліпідного обміну у щурів. При цьому особливу увагу ми звернули на одержання ліпемії і ліпоїдозу артерій введенням як додаткового фактора атерогенної дієти концентрованої жовчі.

Методика досліджень

Досліди проведені на білих щурах-самках (вік на початку дослідів шість-сім місяців). Всіх тварин розділили на шість груп, з яких I група була контрольною (16 щурів, звичайна лабораторна дієта). Тваринам інших груп, утримуваним на звичайній дієті, вводили з допомогою шлункового зонда щодня на протязі 4,5—5 місяців такі препарати (з розрахунку на 100 г ваги тіла): II група (9 щурів) — 0,25 г холестерину у вигляді 25%-ної суспензії в соняшниковій олії; III група (9 щурів) — 0,025 г 6-метилтіоурацилу (6-MTU) у вигляді 25%-ної суспензії у воді; IV група (8 щурів) — холестерин і 6-MTU в тих же дозах; V група (15 щурів) — холестерин, 6-MTU і 0,25 мл бичачої жовчі, згущеної випарюванням до $\frac{1}{8}$ об'єму; VI група (8 щурів) — холестерин і жовч у згаданих дозах. Концентрована жовч містила 14,6% жовчних кислот, не мала патогенної флори. До введення атерогенних препаратів, а також через 40—45 і 135—150 днів після початку експерименту визначали вміст у сироватці крові загального холестерину і його фракцій [16], фосфоліпідів [14, 17], загальних ліпідів [9], β -ліпопротеїдів [2, 10]. Наприкінці дослідження тварин забивали методом декапітації. Аорту і артерії, що відходять від неї, досліджували морфологічно. Гістологічні зрізи фарбували гематоксилін-еозином і за Ван Гізоном. Ліпіди виявляли суданом III—IV, суданом чорним В. Для ідентифікації жиру застосовували також поляризаційну мікроскопію.

Результати досліджень

В таблиці наведені дані про вміст ліпідів і β -ліпопротеїдів у крові щурів у нормі, а також через 4,5—5 місяців після початку дослідів. Їх аналіз свідчить, що у дослідних тварин показники обміну речовин помітно змінені порівняно з нормальними щурами, причому ступінь цих змін у тварин дослідних груп не однаковий. Так, введення одного холе-

Ліпіди і ліпопротеїди крові в нормі і після 4,5—5 місяців введення різних атерогенних препаратів ($M \pm m$)

Досліджувані показники	Група тварин і введені препарати					
	I	II	III	IV	V	VI
	Норма	Холестерин	6-MTU	Холестерин + 6-MTU	Холестерин + 6-MTU + жовч	Холестерин + жовч
Загальний холестерин, мг%	84 ± 3	97 ± 11	108 ± 16	120 ± 10	326 ± 18	298 ± 34

підів і β -ліпопротеїдів у крові
ців після початку дослідів. Їх
показники обміну речовин по-
шурами, причому ступінь цих
ий. Так, введення одного холе-

Досліджувані показники		Група тварин і введені препарати				
		I	II	III	IV	V
Norma			Холестерин	6-МТУ	Холестерин + 6-МТУ	Холестерин + 6-МТУ + жовч
						VI
Загальний холестерин, мг%		84 ± 3	97 ± 11	108 ± 16	120 ± 10 <i>p</i> < 0,01	326 ± 18 <i>p</i> < 0,001
Вільний холестерин, мг%		22 ± 1	25 ± 4	32 ± 4 <i>p</i> < 0,02	33 ± 2 <i>p</i> < 0,01	78 ± 4 <i>p</i> < 0,001
Естерифікований холестерин, мг%		62 ± 3	72 ± 8	76 ± 14	87 ± 8	248 ± 17
Коефіцієнт вільний холестерин/загальний холестерин		0,26 ± 0,01	0,25 ± 0,02	0,27 ± 0,02	0,29 ± 0,02 <i>p</i> < 0,01	0,25 ± 0,01 <i>p</i> < 0,001
Фосфоліпіди, мг%		99 ± 2	98 ± 10	101 ± 8	115 ± 5 <i>p</i> < 0,05	190 ± 6 <i>p</i> < 0,001
Коефіцієнт загальний холестерин/фосфоліпіди		0,83 ± 0,02	0,99 ± 0,03	1,03 ± 0,06	1,06 ± 0,05	1,71 ± 0,10
β-ліпопротеїди, мг%		42 ± 3	70 ± 19	77 ± 10 <i>p</i> < 0,02	109 ± 8 <i>p</i> < 0,001	584 ± 40 <i>p</i> < 0,001
Загальні ліпіди, мг%		289 ± 8	327 ± 28	327 ± 29	374 ± 29 <i>p</i> < 0,001	787 ± 32 <i>p</i> < 0,001
Кількість тварин		16	9	9	8	15

Кількість тварин

стерину або 6-МТУ (II і III групи) супроводжувалось незначними змінами вмісту в крові холестерину і загальних ліпідів. У щурів III групи вміст у крові β -ліпопротеїдів, вільного холестерину і коефіцієнт загальний холестерин/фосфоліпіди були вищі, ніж у нормі ($p < 0,02$).

Одночасне введення холестерину і 6-МТУ (IV група) викликало більш значні зміни обміну речовин, ніж введення одного з них. З наве-

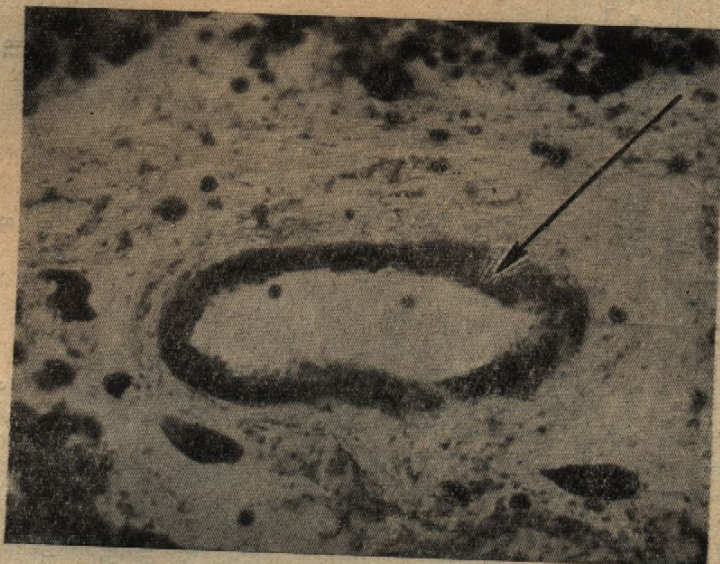


Рис. 1. Виражений ліпоїдоз стінки загальної сонної артерії щура, якому вводили протягом п'яти місяців холестерин, жовч і 6-МТУ. Забарвлення суданом III—IV $\times 100$.

дених у таблиці даних можна бачити, що у щурів IV групи майже всі показники, за винятком коефіцієнта вільний холестерин/загальний холестерин, підвищені в середньому у 1,5—2 рази в порівнянні з нормою.

Найбільш значні зміни обміну ліпідів і ліпопротеїдів спостерігались у тварин V і VI груп. Так, у крові цих щурів вміст загального, вільного і естерифікованого холестерину збільшився в три-чотири рази порівняно з нормою. Рівень фосфоліпідів і загальних ліпідів підвищився в 2—2,5 рази, а рівень β -ліпопротеїдів — в 12—14 раз. Коефіцієнт холестерин/фосфоліпіди у щурів V і VI груп достовірно підвищений порівняно з нормою ($p < 0,001$). У тварин VI групи спостерігалось зниження коефіцієнта вільний холестерин/загальний холестерин ($p < 0,01$).

При фарбуванні гістологічних зрізів кров'яних судин суданом III—IV, суданом B і при поляризаційній мікроскопії не виявлені ліпіди в стінці артерій щурів у нормі. Не спостерігалось також відкладання ліпідів у стінці артерій тварин II, III і VI груп. Введення холестерину у жовчі викликало значне підвищення вмісту жиру в жирових депо, зокрема, в оточуючій судини жировій клітковині.

Слід відзначити деякі структурні зміни в артеріальній стінці щурів III групи, яким вводили 6-МТУ. Вони проявлялись у набряканні цитоплазми, втраті чіткості контурів і каріоцитолізі окремих ендотеліальних і багатьох м'язових клітин. Подібні зміни мали місце і в клітинах навколосудинної жирової клітковини.

Більш вираженню холестерину структурі клітин половини щурів ці ліпідів в субендотеліальній плазмі, так і екст-



Рис. 2. Кристали холестерину вводили протягом п'яти місяців.

суданофільних речовин вигляд мальтійських хмари.

У всіх щурів V групи спостерігався різко виражений ліпоїдоз (*rotis communis, a. subcutanea*), частіше визначався в місцях ліпідів, розміщених між собою, створюючи скупчення. Місцями в цих ділянках середньої оболонки артерій ліпоїдозу спостерігалась адвентиція.

Необхідно відзначити, що в тварин цієї групи чітко виявлялись кристали холестерину конгломерати (рис. 2).

У щурів V групи на фоні ліпоїдозу і аортальної стінки в інтимі грудної і в окремих місцях траплялись рідше,

жувалося незначними
х ліпідів. У щурів III
холестерину і коефіцієнт
ж у нормі ($p < 0,02$).
(IV група) викликало
я одного з них. З наве-



онної артерії щура,
рин, жовч і 6-МТУ.
00.

урів IV групи майже всі
холестерин/загальний хо-
я в порівнянні з нормою.
ліпопротеїдів спостеріга-
щурів вміст загального,
шився в три-чотири рази
загальних ліпідів підви-
— в 12—14 раз. Коефі-
груп достовірно підвище-
VI групи спостерігалось
ин/загальний холестерин

ров'яних судин суданом
оскопії не виявлені ліпіди
лось також відкладання
уп. Введення холестерину
у жиру в жирових depo-
ні.

артеріальній стінці щурів
ялись у набряканні цито-
лізі окремих ендотеліаль-
я мали місце і в клітинах

Більш виражені зміни судинної стінки викликало одночасне вве-
дження холестерину і 6-МТУ (IV група). Паралельно з порушенням у
структурі клітинних елементів, характерних для дії тиреостатика, у
половини щурів цієї групи місцями спостерігалось помірне відкладання
ліпідів в субендотелії і медії артерій. Жири розміщались як у цито-
плазмі, так і екстрацелюлярно. При поляризаційній мікроскопії серед



Рис. 2. Кристали холестерину в стінці загальної сонної артерії щура, яко-
му вводили протягом п'яти місяців холестерин, жовч і 6-МТУ.
Поляризаційна мікроскопія $\times 100$.

суданофільних речовин виявлені окремі кристали холестерину, що мали
вигляд мальтійських хрестів.

У всіх щурів V групи, яким вводили холестерин, 6-МТУ і жовч,
спостерігався різко виражений ліпоїдоз стінок багатьох артерій (*a. ca-
rotis communis, a. subclavia, a. coronaris cordis, a. visceralis*), який
частіше визначався в місцях розгалуження артерій. Великі і малі крап-
лини ліпідів, розміщені в інтимі і медії згаданих артерій, зливались
між собою, створюючи суцільний пояс суданофільних речовин (рис. 1).
Місцями в цих ділянках спостерігалась проліферація м'язових клітин
середньої оболонки артерій. Крім того, в окремих артеріях в місцях
ліпоїдозу спостерігалась проліферація гістіоцитарних клітинних еле-
ментів адвентиції.

Необхідно відзначити і те, що серед суданофільних речовин в арте-
ріях тварин цієї групи частіше, ніж при інших видах атерогенної дієти,
виявлялись кристали холестерину, які місцями об'єднувались у великі
конгломерати (рис. 2).

У щурів V групи на відміну від інших тварин, виявлявся помірний
ліпоїдоз і аортальної стінки. Суданофільні гранули розміщались в
інтимі грудної і в окремих ділянках черевної аорти, були менших роз-
мірів і траплялись рідше, ніж у стінках інших артерій.

Обговорення результатів досліджень

Одержані дані свідчать про те, що найбільш виражені порушення обміну ліпідів і ліпопротеїдів спостерігались у тварин, яким вводили крім холестерину концентровану жовч з 6-MTU або без нього. Отже, додавання жовчі до введених препаратів сприяє розвитку особливо значних порушень обміну ліпідів. Ця властивість жовчі вірогідно, пов'язана з високим вмістом в ній жовчних кислот. В літературі є дані про те, [12], що введення жовчних кислот або їх солей сприяє всмоктуванню харчового жиру, змінює ендогенний синтез холестерину, затруднює перетворення його в жовчні кислоти, порушує виведення холестерину з організму, і, таким чином, сприяє розвитку гіперхолестеринемії.

Слід відзначити, що незважаючи на високий вміст холестерину і β -ліпопротеїдів у крові щурів, яким вводили холестерин і жовч без 6-MTU, ліпоїдоз артерій у них, як правило, не розвивався. Водночас у тварин, які одержували холестерин, жовч і тиреостатик, різке підвищення рівня холестерину і β -ліпопротеїдів у крові супроводжувалось розвитком вираженого ліпоїдозу артерій із значним відкладанням кристалів холестерину у всіх досліджуваних щурів. Згідно з уявленням Анічкова [1] та інших авторів, ці зміни артерій можуть бути віднесені до ранніх проявів атеросклерозу. Різниця між тваринами цих двох груп у ступені ліпоїдозу артерій, можливо, пов'язана з тим, що 6-MTU викликає не тільки загальні порушення обміну речовин, а й впливає безпосередньо на судинну стінку, змінюючи її проникність і пригнічуючи активність ліполітичних ферментів [4, 7]. Цим впливом 6-MTU, вірогідно, в певній мірі можна пояснити і той факт, що помірний ліпоїдоз артерій розвивався у частини тварин, які одержували холестерин і 6-MTU, незважаючи на порівняно невисоку у них гіперхолестеринемію і гіпербеталіпопротеїдемію.

На основі аналізу результатів наших досліджень можна сказати, що одночасне введення щурам концентрованої жовчі, холестерину і 6-MTU приводить до постійного і різкого розвитку гіперліпемії, гіперхолестеринемії і ліпоїдозу артеріальної стінки. Цей спосіб відтворення патології обміну ліпідів може бути використаний при вивченні ефективності різних гіпохолестеринемічних засобів.

Література

1. Аничков Н. Н.—Сосуды. В кн. А. И. Абрикосова «Частная патол. анатомия», М.—Л., 1947.
2. Ледвина М.—Лабораторное дело, 1960, 3, 13.
3. Лейтес Ф. Л.—Патол. физиол. и exper. терапия, 1962, 4, 84.
4. Лейтес Ф. Л.—Гистохимия липолитических ферментов в норме и при патол. липоидного обмена, М.—Л., 1967.
5. Мещерская Н. Я., Королева Н. П.—Атеросклероз, Л., 1961, 48.
6. Николова М. П., Михайлова И. П., Стоянов Д. П.—Фармакол. и токсикол., 1965, 3, 324.
7. Рачев Р. Р.—Митохондрии и тиреоидные гормоны, М.—Л., 1969.
8. Супневский Я., Длужневский А., Чекай С.—Атеросклероз, Л., 1961, 148.
9. Bragdon J.—J. Biol. chem., 1951, 190, 2, 513.
10. Burstein N., Samaille J.—Compt. rend. Acad. Sci., 1956, 243, 2185.
11. Constantinides P.—Experimental atherosclerosis, 1965.
12. Fillios L., Andrus S., Mann G., Stare F.—J. of Exper. Med., 1956, 4, 104, 4.
13. Hartroft W., Thomas W.—Atherosclerosis and its origin. N. Y.—London, 1963.
14. Lowry O., Roberts N., Leiner K., Farr A.—J. Biol. chem., 1954, 207, 1.
15. Renaix J., Iris L., Seebat L., Lenere J.—Rev. Atherosclerosis, 1962, 4, 2, Suppl., 2, 91.

On Reproduction of Exp

16. Searcy R., Berg
17. Svauborg L., SON REPRO
ANDLaboratory of
Institute of Gero

Every day for 135—
0.25 g of cholesteryl (gr
cholesteryl and 6-MTU in
of bovine bile (group V).
At the end of the experime
were investigated microscop
The obtained data tes
hypercholesterinemia are ob
denced bile with 6-MTU c
considerable arterial lypoid
gated rats was registered i
and 6-MTU without bile to
lipoid metabolism are mani
In the animals of groups I,
is not observed.

жень

и виражені порушення тварин, яким вводили або без нього. Отже, є розвитку особливо жовчі вірогідно, по-т. В літературі є дані солей сприяє всмокту-ез холестерину, затруд-ушує виведення холе-звитку гіперхолестери-

й вміст холестерину і холестерин і жовч без е розвивався. Водночас реостатик, різке підви-рові супроводжувалось ним відкладанням кри-Згідно з уявленням можуть бути віднесені ж тваринами цих двох язана з тим, що 6-MTU у речовин, а й впливає і проникність і пригні-Цим впливом 6-MTU, факт, що помірний ліпої-держували холестерин і их гіперхолестеринемію і

піджень можна сказати, жовчі, холестерину і итку гіперліпемії, гіпер-Цей спосіб відтворення ий при вивченні ефектив-

а «Частная патол. анатомия»,

1962, 4, 84.

ентов в нормі и при патол.

лероз, Л., 1961, 48.

оянов Д. П.— Фармакол. и

оны, М.— Л., 1969.

й С.— Атеросклероз, Л., 1961,

Sci., 1956, 243, 2185.

is, 1965.

—J. of Exper. Med., 1956, 4,

its origin. N. Y.—London, 1963.

—J. Biol. chem., 1954, 207, 1.

Rev. Atherosclerosis, 1962, 4, 2,

16. Searcy R., Berquist J.—Clinica Chimica Acta Amsterdam, 1960, 5, 2, 192.
17. Svauborg L., Svechnerholm L.—Acta med. Scand., 1961, 169, 43.

Надійшла до редакції
27.VIII 1971 р.

ON REPRODUCTION OF EXPERIMENTAL HYPERLIPAEMIA AND LIPOIDOSIS OF ARTERIES IN RATS

I. M. Kozhura, E. I. Suslov

Laboratory of Pathologic Physiology, Morphology and Cytology,
Institute of Gerontology, Academy of Medical Sciences, USSR, Kiev

Summary

Every day for 135—150 days animals were administrated by means of a probe 0.25 g of cholestierine (group II), 0.025 g of 6-methyl thiouracil (MTU) (group III), cholestierine and 6-MTU in the same doses (group IV), cholestierine, 6-MTU and 0.25 ml of bovine bile (group V), cholestierine and bile in the mentioned doses (group VI). At the end of the experiment the animals were killed. The aorta and ramifying arteries were investigated microscopically.

The obtained data testify to the fact that the most pronounced hyperlipaemia and hypercholesterinemia are observed in animals which, besides cholestierine, received condensed bile with 6-MTU or without it (rats of groups V and VI). Development of considerable arterial lypoidosis and deposition of cholestierine crystals in all the investigated rats was registered in the animals of group V. When administrating cholestierine and 6-MTU without bile to animals (group IV) changes in the vascular wall lipid and lipid metabolism are manifested in a less degree as compared with the rats of group V. In the animals of groups I, II, III and VI the deposition of lipids in the arterial wall is not observed.