

кислорода в тканях обуславливаются.

в периферических тканях у сердца, по-видимому, за счет микроциркуляции, ее морфологически-восстановительных процессов.

поражения артерий сердца, в которых достоверно снижается содержание кислорода (Δ —8,1).

в тканях идет параллельно с процессом поражения сердца.

физиологические механизмы. М.;

определения напряжения кислорода и токсикология. Киев, 1966, 2,

фактор функционального состояния кислорода в биологических

исследованиях для клиники исследования. В кн. арх., 1965, 37, № 10, с. 26—

и крови и ишемическая болезнь

и напряжения кислорода в поджелудочном кардиосклерозом.—

атеросклеротическом поражении сердца и адаптация к ней). Киев,

и микроциркуляции и микроциркуляторной болезни сердца.— Кар-

и анализу нарушений микроциркуляции, атеросклероз и ишемичес-

исследований. М.: Медгиз. 343 с.

В. Микроциркуляция. М.; 1975.

erve in right ventricles significantly, 12, N 1, p. 35—41.

the heart after myocardial revascularization, 8—45.

Поступила в редакцию 15.IV 1979 г.

F PATIENTS
ART DISEASE

permeability and microcirculatory changes in heart disease of various gravity. Microangiography results. It is found significantly, vascular permeability and oxygen tension drop in tissue

УДК 612.67.015.3:616.13—004.6—092.9

И. М. Кожура, Е. И. Суслев

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У КРЫС

Данные литературы о возрастных особенностях развития экспериментального атеросклероза немногочисленны и нередко противоречивы: Одни исследователи отмечают снижение с возрастом у животных устойчивости к атерогенным влияниям [2]; другие приходят к выводу, что при экспериментальном атеросклерозе степень нарушения обмена веществ и тяжесть поражения артерий у старых животных не больше, а в ряде случаев — меньше, чем у молодых [11, 13]. Принимая во внимание вышесказанное, а также дискуссионность важного в теоретическом и практическом отношении вопроса о взаимоотношении возрастных и атеросклеротических изменений в организме, мы провели исследование, целью которого было изучение возрастных особенностей обмена липидов и липопротеидов, а также состояния сосудистой стенки у крыс в норме и при экспериментальном атеросклерозе.

Методика исследований

Опыты проведены на белых крысах-самцах трех возрастных групп: I — неполовозрелые (1,5—2 мес); II — молодые (6—7 мес); III — старые (22—24 мес) — возраст указан в начале опыта. У 53 животных (опыт) вызывали экспериментальный атеросклероз ежедневным в течение 4,5—5 мес введением холестерина, 6-метилтиоурацила и сгущенной бычьей желчи по методике, описанной ранее [4]. Контролем служили 173 крысы, которых содержали на обычном лабораторном рационе. Кровь брали из хвостовой вены натощак, после 18—20 ч голодания. У всех контрольных и подопытных животных определяли содержание в сыворотке крови общего, свободного и эстерифицированного холестерина [15], фосфолипидов [16], общих липидов [9], суммарное количество липопротеидов низкой (β -липопротеидов) и очень низкой (пре- β -липопротеидов) плотности [3]. Вычисляли также коэффициент свободный холестерин/общий холестерин и общий холестерин/фосфолипиды. В конце эксперимента всех подопытных и часть контрольных (по 16 в каждой возрастной группе) декапитировали. Участки аорты и отходящие от нее артерии исследовали морфологически. Гистохимические срезы окрашивали гематоксилин-эозином по Ван-Гизону. Липиды выявляли суданом III—IV, суданом черным В и при окраске нильским голубым. Для идентификации жира применяли также поляризационную микроскопию. Полученные цифровые данные обработаны статистически [7].

Результаты исследований и их обсуждение

В таблице приведены данные о содержании липидов и липопротеидов в крови крыс разного возраста в норме и после 4,5—5 мес содержания на атерогенном рационе. Из этих данных можно видеть, что в процессе естественного старения (контроль) уровни холестерина и его фракций, фосфолипидов и липопротеидов существенно не изменяются, а содержание общих липидов хотя и не резко, но все же статистически достоверно повышается. В соответствии с этим заметно не изменяются и коэффициенты общий холестерин/фосфолипиды и свободный холестерин/общий холестерин.

У крыс, которых содержали на атерогенном рационе (опыт), наблюдается значительное повышение содержания в крови всех фракций липидов и липопротеидов. Поскольку уровень холестерина увеличивается больше, чем фосфолипидов, то коэффициент общий холестерин/фосфолипиды повышается. Указанные изменения однонаправлены у крыс всех возрастных групп, но различны по степени: с увеличением возраста животных степень нарушений обмена липидов нарастает. Так содержание общего, свободного и эстерифицированного холестерина, фосфолипидов, β - и пре- β -липопротеидов, а также общих липидов тем выше, чем старше подопытные животные. Возрастные различия в уровнях липидов и липопротеидов в крови при атеросклерозе лучше выявляются при сравнении животных двух крайних возрастных групп.

Содержание липидов и липопротеидов в сыворотке крови крыс разного возраста в норме и при экспериментальном атеросклерозе ($M \pm m$)

Показатели	Группы и возраст животных					
	Норма (контроль)			Атеросклероз (опыт)		
	I	II	III	I	II	III
Холестерин (мг %)						
Общий	81 $\pm$ 3	84 $\pm$ 3	84 $\pm$ 3	204 $\pm$ 24 ^a	325 $\pm$ 18 ^{a, б}	380 $\pm$ 28 ^{a, в, г}
Свободный	22 $\pm$ 2	22 $\pm$ 1	23 $\pm$ 1	47 $\pm$ 6 ^a	78 $\pm$ 4 ^{a, б}	105 $\pm$ 10 ^{a, в, г}
Эстерифицированный	59 $\pm$ 3	62 $\pm$ 3	61 $\pm$ 2	157 $\pm$ 21 ^a	247 $\pm$ 17 ^{a, б}	275 $\pm$ 16 ^{a, в, г}
Коэффициент свободный холестерин/общий холестерин	0,28 $\pm$ 0,02	0,26 $\pm$ 0,01	0,25 $\pm$ 0,01	0,24 $\pm$ 0,03	0,25 $\pm$ 0,01	0,27 $\pm$ 0,01
Фосфолипиды (мг %)	94 $\pm$ 3	99 $\pm$ 2	97 $\pm$ 2	139 $\pm$ 7 ^a	190 $\pm$ 6 ^{a, б}	198 $\pm$ 8 ^{a, в, г}
Коэффициент общий холестерин/фосфолипиды	0,85 $\pm$ 0,02	0,83 $\pm$ 0,02	0,87 $\pm$ 0,02	1,45 $\pm$ 0,12 ^a	1,71 $\pm$ 0,10 ^{a, б}	1,99 $\pm$ 0,09 ^{a, в, г}
Общие липиды (мг %)	268 $\pm$ 7	289 $\pm$ 8 ^б	308 $\pm$ 2 ^{в, г}	521 $\pm$ 61 ^a	787 $\pm$ 32 ^{a, б}	870 $\pm$ 58 ^{a, в, г}
Липопротеиды низкой и очень низкой плотности (суммарно, мг %)	40 $\pm$ 3	42 $\pm$ 3	46 $\pm$ 3	222 $\pm$ 44 ^a	584 $\pm$ 40 ^{a, б}	1008 $\pm$ 84 ^{a, в, г}
Количество животных	45	64	64	11	22	20

Обозначения. ^a—различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с нормой; ^б—при сравнении I и II групп, ^в—при сравнении I и III групп, ^г—при сравнении II и III.

При гистологическом исследовании аорты и отходящих от нее крупных артериальных стволов крыс разного возраста в норме не обнаружено выраженных структурных изменений и липоидоза сосудистой стенки. Возрастные изменения сосудов характеризовались дискомплексацией клеток интимы и меди, фиброзом внутренней и средней оболочек и утолщением слоя адвентиции, что соответствует возрастным изменениям артерий у животных данного вида, описанным ранее [5, 6, 10].

У крыс подопытной группы отмечены определенные морфологические изменения сосудистой стенки, степень которых зависела от возраста животных. Общими для подопытных крыс всех возрастных групп были изменения, связанные с действием тиреостатика: набухание цитоплазмы, потеря четкости контуров и кардиоцитоз отдельных эндотелиальных и многих мышечных клеток. У неполовозрелых животных

в стенке аорты липиды, в суданфильные капли выходящие от аорты. В этих участках поляризационной микроскопии стенки исследованных

У молодых крыс в отках субэндотелия дуги аорты брюшного отдела обнару



Рис. 1. Выраженный атеросклероз аорты крысы

чаще всего диффузно, несливались суданом III—I. Более выраженный липоидоз артерий (*a. carotis* и *a. visceralis* и др.). В этих артериях удалось утолщение и разрыхление клеточных элементов.

Наиболее значительные изменения при атеросклерозе обнаружены в артериях. Гранулы наблюдались на поверхности более выраженным липоидом интенсивно окрашивались суданом, они образовывали крупные скопления, расположенные в интиме и чаще в фиброзном слое. При окрашивании в фиолетовый цвет, а при окрашивании в анизотропный жир, эти скопления кристаллов холестерина. Инфильтрация интимы и меди от аорты (рис. 2). Здесь наблюдались очаговые утолщения

енном рационе (опыт), содержания в крови всех фракций холестерина увеличиваются. Коэффициент общий холестерин/липопротеиды однонаправлены у всех групп: с увеличением содержания липидов нарастает. Так и у старых животных холестерин, также общий липидов тем возрастными различия в уровне атеросклерозе лучше выявляются у возрастных групп.

Содержание липидов в крови крыс разного возраста при экспериментальном атеросклерозе ($M \pm m$)

Возраст животных			
Атеросклероз (опыт)			
I	II	III	
4 ± 24^a	$325 \pm 18^{a, б}$	$380 \pm 28^{a, в, г}$	
7 ± 6^a	$78 \pm 4^{a, б}$	$105 \pm 10^{a, в, г}$	
7 ± 21^a	$247 \pm 17^{a, б}$	$275 \pm 16^{a, в, г}$	
$0,24 \pm 0,03$	$0,25 \pm 0,01$	$0,27 \pm 0,01$	
9 ± 7^a	$190 \pm 6^{a, б}$	$198 \pm 8^{a, в, г}$	
$15 \pm 0,12$	$1,71 \pm 0,10$	$1,99 \pm 0,09$	
1 ± 61^a	$787 \pm 32^{a, б}$	$870 \pm 58^{a, в, г}$	
2 ± 44^a	$584 \pm 40^{a, б}$	$1008 \pm 84^{a, в, г}$	

11 22 20

при сравнении с нормой; б—при сравнении II и III.

оты и отходящих от нее по возрасту в норме не обильны и липоидоза сосудистой стенки характеризовались дискомплексом внутренней и средней оболочек, соответствующим возрастным видам, описанным ранее

предельные морфологические изменения, зависела от возраста всех возрастных групп реостатика: набухание цитоплазмы отдельных эндотелиальных клеток неполовозрелых животных

в стенке аорты липиды, как правило, не обнаруживались. Небольшие суданоглистные капли выявлялись в субэндотелии сосудов, отходящих от аорты. В этих участках не обнаружены анизотропные жиры при поляризационной микроскопии. Не отмечено также очаговых утолщений стенок исследованных сосудов.

У молодых крыс в отличие от неполовозрелых в отдельных участках субэндотелия дуги аорты, ее грудного и проксимального сегмента брюшного отдела обнаруживались липидные капли, располагавшиеся



Рис. 1. Выраженный липоидоз интимы грудного отдела аорты старой крысы при экспериментальном атеросклерозе. Окраска суданом III—IV. $\times 100$.

чаще всего диффузно, не образуя сливных конгломератов, слабо окрашивались суданом III—IV и более интенсивно суданом черным B. Более выраженный липоидоз у молодых крыс выявлялся в устьях многих артерий (*a. carotis communis*, *a. subclavia*, *a. coronaris cordis*, *a. visceralis* и др.). В этих местах наряду с отложением липидов наблюдалось утолщение и разрыхление субэндотелиального слоя, пролиферация клеточных элементов адвентиции.

Наиболее значительные изменения при экспериментальном атеросклерозе обнаружены в стенке артерий старых крыс. Суданоглистные гранулы наблюдались на всем протяжении интимы аорты, однако наиболее выраженным липоидоз был в ее дуге. Здесь липидные капли интенсивно окрашивались суданом III—IV и черным B. Слияясь между собой, они образовывали широкую полосу из жировых веществ, расположенных в интимах и частично в субинтимах аорты (рис. 1). При окраске срезов нильским голубым часть липидных капель окрашивалась в фиолетовый цвет, а при поляризационной микроскопии обнаруживался анизотропный жир, что свидетельствовало о наличии в этих местах кристаллов холестерина. Самой обширной и интенсивной липидная инфильтрация интимы и субинтимы была в устьях артерий, отходящих от аорты (рис. 2). Здесь, наряду с липидной инфильтрацией, отмечались очаговые утолщения стенки, выступавшие в просвет сосуда. В оча-

гах утолщения обнаруживалась пролиферация клеточных элементов субэндотелия и субинтимы. Липиды располагались интра- и экстрацеллюлярно. Характерным было большое содержание среди липидов анизотропного жира (холестерина).

Суммируя полученные данные, можно сказать, что в процессе естественного старения крыс содержание липидов и липопротеидов в крови изменяется незначительно. Отмечено лишь некоторое повышение



Рис. 2. Интенсивная липидная инфильтрация интимы и субинтимы верхней брюшной артерии в участке ее отхождения от аорты у старой крысы при экспериментальном атеросклерозе.

Окраска суданом III—IV. $\times 100$.

уровня общих липидов в крови по мере старения животных. Содержание крыс на атерогенном рационе приводит к значительному повышению уровня липидов и липопротеидов в крови, а также к развитию выраженного липоидоза сосудистой стенки. Вызванные изменения артерий у молодых и, особенно, старых животных характеризуются отложением анизотропного жира преимущественно в устьях отходящих от аорты ветвей, очаговым утолщением стенки, выступающим в просвет сосуда. Эти изменения могут быть расценены как проявления атеросклеротического процесса [1].

Макганди и Берровс [13] не отметили существенных различий в степени суданофилии макропрепаратов аорты крыс 12 и 24 мес, которых содержали на атерогенном рационе. Микроскопических исследований авторы не проводили. Наши данные созвучны с результатами других исследователей [17], которые оценивали степень поражения артерий у крыс разного возраста по количеству холестерина в сосудистой стенке (определявшемуся биохимически), и свидетельствуют о том, что возрастные изменения в организме способствуют развитию атеросклероза.

Вместе с тем отметим, что под влиянием снижающих факторов (значительные дозы холестерина, гипотензивные препараты, макроscopicкие поражения артерий с возрастом) организм — способствующий развитию атеросклероза, что подтверждает, что возмущения обмена липидов происходят не только у молодых, но и у старых животных. Влияние атерогенных факторов на устойчивость и ограниченность поражения артерий веществами [2, 8, 12, 14], может быть целесообразности проведение и профилактики тех процессов в раннем возрасте.

1. Автандилов Г. Г. Динамика морфогенеза и патогенеза. М., 1978.
2. Горев Н. Н., Кожура И. М. Экспериментальный атеросклероз. — *Вопросы геронтологии*, 1966, № 5, с. 276—279.
3. Климов А. Н., Ловягина Т. В. Содержание β -липопротеидов и липидов в крови и атеросклероз. — *Вопросы геронтологии*, 1966, № 5, с. 276—279.
4. Кожура И. М., Суслов Е. И. Липоидоз артерий шурив. — *Физиол. журн.*, 1979, № 1, с. 86—91.
5. Копылова Г. В. Гладкомышечная инфильтрация. — *Физиол. журн.*, 1979, № 1, с. 86—91.
6. Копылова Г. В. Возрастные изменения артерий. — *Физиол. журн.*, 1979, № 1, с. 86—91.
7. Монцевичоте-Эрингене Е. Медицинской исследовательской. — *Вопросы геронтологии*, 1964, № 4, с. 71—78.
8. Adams C. W. M., Morgan R. J. Atherosclerosis. — *Br. med. J.*, 1977, 28, N 4, p. 399—404.
9. Bragdon T. H. Colorimetric determination of cholesterol. — *Anal. Chem.*, 190, p. 513—517.
10. Cliff W. J. The aortic tunica media. — *Br. med. J.*, 1977, 28, N 4, p. 399—404.
11. Harman D. Atherosclerotic changes in aging. — *Br. med. J.*, 1977, 28, N 4, p. 399—404.
12. Katz L., Pick R. The reversibility of atherosclerosis. — *Br. med. J.*, 1977, 28, N 4, p. 399—404.
13. McGandy R. B., Barrows C. L. Atherosclerosis and vascular disease. — *Br. med. J.*, 1977, 28, N 4, p. 399—404.
14. Prichard R. W. Recent advances in the treatment of atherosclerosis. — *Br. med. J.*, 1977, 28, N 4, p. 399—404.
15. Searcy R. R., Bergquist L. A. Cholesterol and free fatty acids in plasma. — *Br. med. J.*, 1977, 28, N 4, p. 399—404.
16. Swanborg A., Svennerholm L. A. Lipids and free fatty acids in plasma. — *Br. med. J.*, 1977, 28, N 4, p. 399—404.
17. Vijakumar S. T., Leelamma S. A. Lipoprotein lipase activity in plasma. — *Br. med. J.*, 1977, 28, N 4, p. 399—404.

Институт геронтологии АМН СССР
Киев

ция клеточных элементов
гались интра- и экстрацел-
л-жание среди липидов ани-

казать, что в процессе ес-
пидов и липопротеидов в
ишь некоторое повышение



и субинтими верхней бры-
старой крысы при экспери-

ния животных. Содержа-
значительному повыше-
а также к развитию вы-
нные изменения артерий
актеризуются отложени-
ях отходящих от аорты
ющим в просвет сосуда.
оявления атеросклероти-

щественных различий в
крыс 12 и 24 мес, кото-
роскопических исследо-
звучны с результатами
али степень поражения
у холестерина в сосуди-
, и свидетельствуют о
способствуют развитию

Вместе с тем отметим, что хотя устойчивость крыс к атерогенным влияниям снижается с возрастом, все же и в старости она остается весьма значительной: несмотря на «жесткость» атерогенного режима (значительные дозы холестерина + тиреостатик + желчные кислоты), макроскопические поражения артерий не развиваются независимо от возраста крыс. Это может быть одним из доказательств, что старение организма — способствующий, но не ведущий фактор атерогенеза. Следует подчеркнуть, что возможность воспроизведения значительных нарушений обмена липидов и ранних атеросклеротических поражений не только у молодых, но и у неполовозрелых особей даже столь резистентного к атерогенным влияниям вида животных, каким являются крысы, устойчивость и ограниченные возможности к регрессии атеросклеротических поражений артерий после прекращения введения атерогенных веществ [2, 8, 12, 14], может служить экспериментальным обоснованием целесообразности проведения мероприятий, направленных на выявление и профилактику тех или иных проявлений атеросклеротического процесса в раннем возрасте.

Литература

1. Автандилов Г. Г. Динамика атеросклеротического процесса у человека (вопросы морфогенеза и патогенеза). М.: Медицина, 1970. 270 с.
2. Горев Н. Н., Кожура И. М., Костюк Л. В., Ступина А. С., Черкасский Л. П. Экспериментальный атеросклероз и возраст. М.: Медицина, 1972. 208 с.
3. Климов А. Н., Ловягина Т. Н., Баньковская Э. Б. Турбодиметрический метод определения β -липопротеидов и хиломикронов в сыворотке крови и тканях. — Лаб. дело, 1966, № 5, с. 276—279.
4. Кожура И. М., Сулов Е. И. Про відтворення експериментальної гіперліпемії і ліпоїдозу артерій шурів. — Фізіол. журн. АН УРСР, 1972, 18, № 6, с. 790—795.
5. Копылова Г. В. Гладкомышечные клетки при старении. — Физиол. журн., 1978, 24, № 1, с. 86—91.
6. Копылова Г. В. Возрастные ультраструктурные изменения интимы венечных артерий. — Физиол. журн., 1979, 25, № 1, с. 76—81.
7. Монцевичюте-Эрингене Е. В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе. — Патол. физиология и эксперим. терапия, 1964, № 4, с. 71—78.
8. Adams C. W. M., Morgan R. S. Regression of atheroma in the rabbit. — Atherosclerosis, 1977, 28, N 4, p. 399—404.
9. Bragdon T. H. Colorimetric determination of blood lipides. — J. Biol. Chem., 1951, 190, p. 513—517.
10. Cliff W. J. The aortic tunica media in aging rats. — Exp. and Mol. Pathol., 1970, 13, p. 172—180.
11. Harman D. Atherosclerotic effect on rate of growth. — Circulat. Res., 1962, 10, N 6, p. 851—852.
12. Katz L., Pick R. The reversibility of the atherosclerotic process. — Colloq. Internat. Centre Nat. reg. Scient., 1968, N 169, part I, p. 211—227.
13. McGandy R. B., Barrows C. H. Effect of age on experimentally produced hypercholesterolemia and vascular sudanophilia in the rat. — J. Gerontol., 1964, 19, N 1, p. 23—26.
14. Prichard R. W. Recent advances in molecular pathology. Regression of atherosclerosis. A perspective. — Exp. and Molec. Pathol., 1974, 20, N 3, p. 407—411.
15. Searcy R. R., Bergquist L. M. A new color reaction for the quantitation of serum cholesterol. — Clin. chim. acta, (Amsterdam), 1960, 5, N 2, p. 192—199.
16. Svanborg A., Svennerholm L. Plasma total lipid cholesterol, triglycerides, phospholipides and free fatty acids in a healthy Scandinavian population. — Acta med. scand., 1961, 169, p. 43—49.
17. Vijakumar S. T., Leelamma S., Kurup P. A. Changes in aortic glycosaminoglycans and lipoprotein lipase activity in rats with age and atheroma. — Atherosclerosis, 1975, 21, N 1, p. 1—14.

Институт геронтологии АМН СССР,
Киев

Поступила в редакцию
23.V 1979 г.

I. M. Kozhura, E. I. Suslov

AGE PECULIARITIES OF EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS
DEVELOPMENT IN RATS

Summary

Lipid metabolism and the state of arteries were studied in experimental atherosclerosis induced by cholesterol, 6-methylthiouracil and thickened oxgall administered daily to immature (1.5-2 months), young (6-7 months) and old (22-24 months) albino female rats for 4.5-5 months. Administration of the above preparations was accompanied by a significant increase in blood lipids and lipoproteids, which resulted in a marked lipoidosis and focal thickening of the vascular wall. These changes were undirected in all experimental animals and their degree increased as the rats aged.

Institute of Gerontology,
Academy of Medical Sciences, USSR, Kiev

УДК 612.014.461.2

ДИНАМИКА ДЫХАТЕЛЬНЫХ
И КИСЛОРОДНЫХ
ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ
ДЫХАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ

Изучение значения дыхательных режимов организма о котором до сих пор в работе профилактических состояний организма человека, широко применяем 60 м, является биологически благоприятное воздействие, легкой профессиональной, которого повышается с увеличением давления азота, наблюдаем ливается его наркотическое нервных структур, обеспечения [10]. Ограничивающее оказывает повышенная это отражается на устойчивости [3, 13].

Нами ранее была показана изменение функции респираторных тканей, транспортирующих кислород, являющихся сравнительно и увеличенной плотности, воздуха до 2,5—4 кгс/см², режимы организма человека.

Me

Обследован 21 водолаз в течение 21 суток в атмосфере сжатого воздуха для дыхания характеризующийся: $P_{N_2} = 1508$ мм рт. ст., плотность 2411 мм рт. ст., $d = 5,17$ г/л (P_{CO_2} — до 4 мм рт. ст. Скорость дыхания — до 2,5 л/мин. Состояние под давлением 2,5 кгс/см² за 2 сут до компрессии в условиях и после компрессии на 5, 30, 60, физиологических параметров и их об

Результаты

Результаты исследования показали, что кислородные режимы более плотной дыхательной среды