

УДК: 619:616.13:599.824

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.2.242

АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТЕНКЕ АОРТЫ У НИЗШИХ ОБЕЗЬЯН

Колесник Ю.А.* – лаборант-исследователь, лаб. патологической анатомии (ORCID 0000-0001-9440-5145); **Шестаков В.А.** – канд. ветеринар. наук, ст. науч. сотр. лаб. патологической анатомии (ORCID 0000-0002-8090-3423); **Булгин Д.В.** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. патологической анатомии (ORCID 0000-0003-1739-8505).

Курчатовский комплекс медицинской приматологии
ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт».

*j.kolesnick2010@yandex.ru

Ключевые слова: атеросклероз, холестерин, низшие обезьяны.
Key words: atherosclerosis, cholesterol, monkeys.

Поступила: 11.04.2024

Принята к публикации: 10.06.2024

Опубликована онлайн: 28.06.2024



РЕФЕРАТ

Атеросклеротические изменения в стенках артериальных сосудов в настоящее время рассматриваются как один из начальных этапов в развитии ряда болезней сердечно-сосудистой системы. По данным Всемирной Организации Здравоохранения атеросклероз является основной причиной инфаркта и инсульта. Сходство патоморфологических изменений при атеросклерозе у людей и у низших обезьян видов павиан гамадрил и павиан анубис позволяет использовать животных этих видов в качестве лабораторных моделей при изучении данного заболевания. Материал для морфологических исследований получен при вскрытии 109 трупов обезьян видов павиан гамадрил и павиан анубис (53 самца и 56 самки) в период с 2019 по 2022 год. Для анализа видовых и возрастных особенностей все животные были условно разделены на три возрастные группы: 1 группа (n=74) обезьяны обоего пола в возрасте 15-20 лет; 2 группа (n=23) животные обоего пола в возрасте 21-25 лет; 3 группа (n=12) включены животные старше 26 лет. Результаты исследований показали, что атеросклеротические изменения в стенке аорты у низших обезьян исследованных видов, содержащихся в условиях питомника Курчатовского комплекса медицинской приматологии НИЦ «Курчатовский институт» обнаруживаются с 15-летнего возраста. С увеличением возраста животных изменения носят более выраженный характер. Установлена достоверная взаимосвязь между разными возрастными группами. Частота встречаемости атеросклеротических изменений с увеличением возраста повышается независимо от пола животных. Морфологические изменения в стенке грудной аорты у павианов сходны с таковыми при атеросклерозе у человека.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Атеросклеротические изменения в стенках артериальных сосудов в настоящее время рассматриваются как один из начальных этапов в развитии ряда болез-

ней сердечно-сосудистой системы. По данным Всемирной Организации Здравоохранения атеросклероз является основной причиной инфаркта и инсульта [3,9,10].

Данный факт требует расширения исследований, направленных на изучение патологоморфологических изменений в стенках артериальных сосудов при атеросклерозе [8].

Для получения дополнительных данных требуется использование лабораторных моделей [12]. Идеальные модели должны иметь определённый геном, обладать сходными с человеком процессами метаболизма и другими факторами, имеющими ключевое значение в патофизиологии атеросклероза [13].

В качестве доступных моделей используются кролики [14], генетически-модифицированные мыши [2,15], свиньи [17] и животные других видов [1]. Однако эти виды животных в экспериментах не могут выполнять роль адекватных моделей по причине их значительной удалённости от человека в эволюционном и филогенетическом плане.

Ранее проведённые исследования показали, что атеросклероз также выявляется и у эволюционно, физиологически и морфологически близких к человеку животных – обезьян, в том числе и у низших обезьян, содержащихся в условиях неволи (зоопарках, приматологических центрах) [6]. Было установлено, что у многих видов низших обезьян морфологические проявления атеросклеротических изменений протекают сходным с людьми образом [16]. Накопленные сведения позволяют предположить, что при изучении атеросклероза приматы являются более оптимальной моделью чем кролики, мыши и другие лабораторные животные [4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Работа выполнена на базе Курчатова-ского комплекса медицинской приматологии ФГБУ «НИЦ «Курчатowski институт», где низшие обезьяны видов павиан гамадрил и павиан анубис содержатся группами в открытых вольерах. Площадь и размеры вольеров соответствуют зоотехническим нормам для этих видов животных. Для обеспечения защиты от неблагоприятных климатических условий каждый вольер имеет закрытое тёплое

помещение.

Для кормления используется специальный гранулированный корм, сбалансированный по калорийности, содержанию микроэлементов, витаминов и минеральных веществ. Дополнительно обезьяны получают свежие овощи и фрукты. Водопроводная вода доступна в неограниченном количестве из специальных поилок.

Материал для морфологических исследований получен при вскрытиях 109 трупов обезьян видов павиан гамадрил и павиан анубис (53 самца и 56 самки) в период с 2019 по 2022 год. При проведении плановых диспансеризаций животных исследование крови на холестерин и измерение артериального давления не предусмотрено. Ранее животные в экспериментах не использовались, лечению не подвергались. Гибель регистрировалась преимущественно от заболеваний желудочно-кишечного тракта и органов дыхания. Взятие материала для патоморфологического исследования производилось при отсутствии признаков трупного разложения не позднее 24 часов после гибели животного.

Участок грудного отдела аорты с нарушенным рельефом интимы, вырезался и фиксировался в 10% забуференном растворе формалина. Далее проводилась стандартная гистологическая обработка материала с уплотнением в парафине. Гистологические срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином [7]. Холестерин и его эфиры выявляли по методу Шульца, жиры - по методу Лилли [5].

Для статистической обработки применён пакет GraphPadPrismVersion 8. Сравнение качественных признаков проводилось с использованием тренд-теста Кокрана-Армитиджа (Cochran–Armitagetest for trend). Связь возможных факторов (пол, возраст) с вероятностью выявления атеросклероза оценивалась в модели простой регрессии. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (Fisher's exact test). Уровень статистической значи-

мости (р) был принят равным 0,05.

Для анализа видовых и возрастных особенностей все животные были условно разделены на три возрастные группы. 1 группа (n=74) обезьяны обоего пола в возрасте 15-20 лет, 2 группа (n=23) животные обоего пола в возрасте 21-25 лет,

в 3 группу (n=12) включены животные старше 26 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

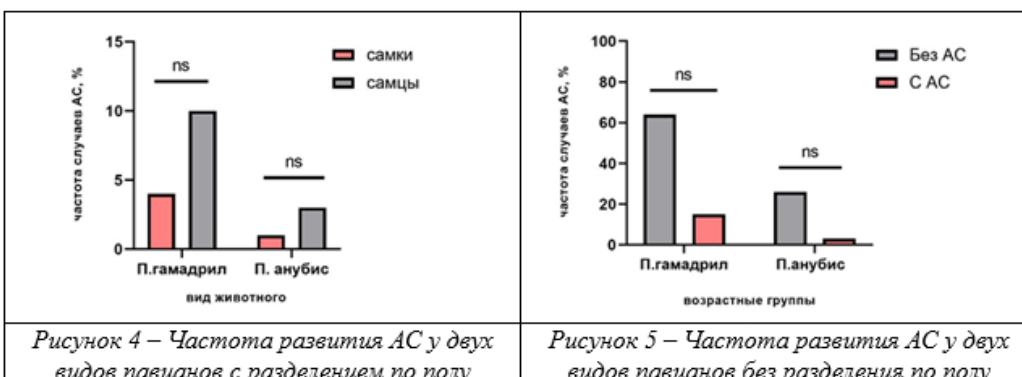
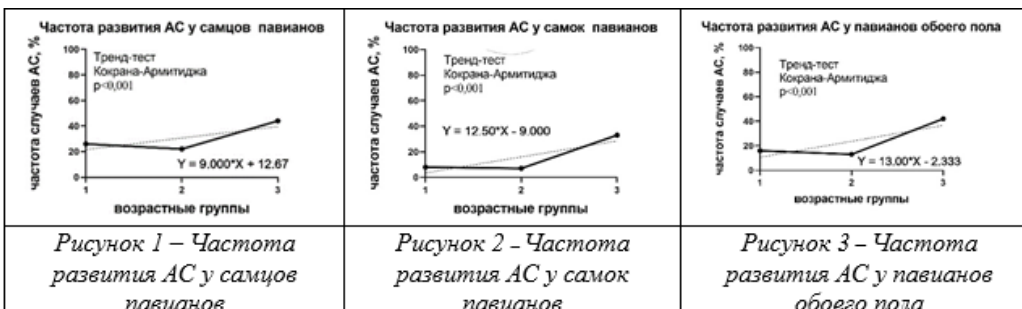
У обезьян видов павиан гамадрил и павиан анубис атеросклероз выявляется как спонтанное заболевание. (Таблица 1).

Таблица 1 - Количество особей разного вида, пола и возраста с выявленным атеросклерозом (АС)

Пол	Кол-во случаев	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Самец n=53	АС*	9	2	4
	Без АС**	26	7	5
Самка n=56	АС	3	1	1
	Без АС	36	13	2
Оба пола n=109	АС	12	3	5
	Без АС	62	20	7

Примечание: * - количество особей с выявленным атеросклерозом,

** - количество особей без выявленного атеросклероза



Анализ частоты встречаемости атеросклеротических изменений у павианов не выявил значимых различий между группами самцов (Рисунок 1). Наблюдается незначительное снижение частоты выявления атеросклероза во второй возрастной группе и его максимальное значение достигается в третьей возрастной группе ($p < 0,05$). Сходная закономерность отмечается и в отношении особей обоего пола (Рисунок 3). В группе самок (Рисунок 2) частота выявления атеросклероза значительно ниже по сравнению с самцами 1 и 2-й групп, однако с увеличением возраста, начиная с 3-й возрастной группы частота достигает максимального значения ($p < 0,05$). Можно предположить, что такой вариант развития атеросклероза у самок связан с атерогенной защитой до наступления у них менопаузы.

Для оценки зависимости развития атеросклеротических изменений у павианов с разделением полу и без разделения по полу был использован точный критерий Фишера. По результатам анализа достоверной взаимосвязи между этими показателями установлено не было (Рисунок 4, 5). Точный критерий Фишера составил 0,38.

У обезьян исследуемых видов атероматозные бляшки в грудном отделе аорты обнаруживаются как неровности рельефа интимы (Рисунок 6). Наиболее крупные из них локализуются в непосредственной близости от бифуркации задних межрёберных артерий (aa. intercostales posteriores) и каудальнее отходящих нижних диафрагмальных артерий (aa. phrenicae superiores). Все атероматозные бляшки чётких контуров не имеют. Неровности в участках вне линии, по которой расположены бифуркации, обнаруживаются как более светлые участки, приподнятые над интимой.

При окраске по Шульцу отдельные мелкие фрагменты холестерина обнаруживаются в эндотелии (Рисунок 7). В интима холестерин и его стероиды расположены диффузно. На их фоне без чётких контуров выделяются фрагменты более крупные, чем в эндотелии. Между инти-

мой и медией аорты холестерин обнаруживается полосками, ширина которых не



Рисунок 6 – Аорта 34-летней самки павиана гамадрила.
(личное фото автора).

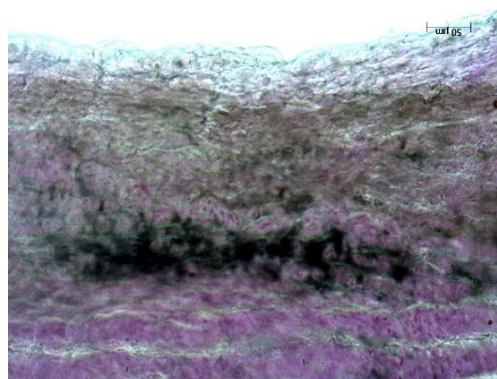


Рисунок 7 – Стенка грудной аорты 34-летней самки павиана гамадрила.
Окраска по Шульцу. Увеличение $\times 200$.

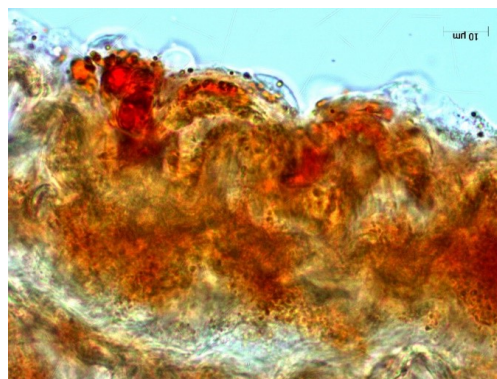


Рисунок 8 - Интима грудной аорты 34-летней самки павиана гамадрила.
Окраска смесью судан III и судан IV. Увеличение $\times 1000$.

превышает толщину интимы. Здесь же находятся мелкие, не сливающиеся между собой фрагменты разных размеров округлой формы. Эти частицы располагаются на заметном фоне окраски, характерной для холестерина.

В медиі холестерина расположен в виде широкой несплошной полоски, состоящей из сливающихся между собой плотных глыбчатых фрагментов. Полоска часто прерывается, и глыбки холестерина смещаются, отдаляясь от интимы. В самых широких участках эта «холестериновая полоска» превышает толщину интимы. В более глубоких слоях медиі холестерин находится в виде мелких фрагментов по периферии пучков гладких миоцитов. Самые глубоко расположенные участки, на которых обнаруживается холестерин, достигают середины медиі, где его отложения имеют вид нечётких пылевидных масс. В адвентиции и в участках медиі под ней Шульц-положительные частицы не обнаруживаются.

Во всех участках стенки аорты, где окраской по Шульцу обнаруживался холестерин и его эфиры, окраской смесью суданов III и IV установлено наличие жира (Рисунок 8).

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Изменения характерные для атеросклероза в стенке грудной аорты обезьян видов павиан гамадрил и павиан анубис обнаруживаются уже при макроскопическом исследовании.

Достоверная взаимосвязь установлена между разными возрастными группами. Частота встречаемости атеросклеротических изменений с увеличением возраста повышается независимо от пола животных.

Морфологические изменения в стенке грудной аорты у павианов сходны с таковыми при атеросклерозе у человека [11].

ATHEROSCLEROTIC CHANGES IN THE AORTIC WALL IN MONKEYS.

Kolesnik Yu.A. * – laboratory researcher, department of Pathology (ORCID 0000-0001-9440-5145); **Shestakov V.A.** – Candi-

date of Veterinary Sciences, senior researcher, department of Pathology (ORCID 0000-0002-8090-3423); **Bulgin D.V.** – Candidate of Medical Sciences, leading researcher, department of Pathology (ORCID 0000-0003-1739-8505).

Kurchatov Complex of Medical Primatology of National Research Centre «Kurchatov Institute»

*j.kolesnick2010@yandex.ru

ABSTRACT

Atherosclerotic changes in the walls of arterial vessels are currently considered as one of the initial stages in the development of a number of diseases of the cardiovascular system. According to the World Health Organization, atherosclerosis is the main cause of heart attack and stroke. The similarity of pathomorphological changes in atherosclerosis in humans and in lower monkeys of the baboon hamadryad and baboon anubis species allows the use of animals of these species as laboratory models in the study of this disease. The material for morphological studies was obtained during the autopsy of 109 corpses of baboon hamadryad and baboon anubis monkeys (53 males and 56 females) in the period from 2019 to 2022. To analyze the species and age characteristics, all animals were conditionally divided into three age groups: group 1 (n=74) monkeys of both sexes aged 15-20 years; group 2 (n=23) animals of both sexes aged 21-25 years; group 3 (n=12) included animals older than 26 years. The results of the research showed that atherosclerotic changes in the aortic wall in the lower monkeys of the studied species kept in the nursery of the Kurchatov Complex of Medical Primatology of the Kurchatov Institute Research Center are detected from the age of 15. As the age of the animals increases, the changes are more pronounced. A reliable relationship between different age groups has been established. The frequency of atherosclerotic changes increases with increasing age, regardless of the sex of the animals. Morphological changes in the wall of the thoracic aorta in baboons are similar to those in human atherosclerosis.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- 1.Капанадзе Г. Д. Использование миниатюрных свиней в биомедицинских экспериментах. Биомедицина. 2006:2:40-51. Режим доступа: <https://journal.scbmt.ru/jour/article/view/954>
- 2.Карагодин В.П. Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины – роль в атерогенезе / В. П. Карагодин, Ю. В. Бобрышев, А. Н. Орехов. Патогенез. – 2014:12(1):21-35. Режим доступа: <http://pathogenesis.pro/index.php/pathogenesis/article/view/636>
- 3.Кисляк О.А., Малышева Н.В., Чиркова Н.Н. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в развитии болезней, связанных с атеросклерозом /Клиническая геронтология. 2008:14(3):3-11. Режим доступа: <https://goo.su/m93fT9>
- 4.Колесник Ю.А., Оганесян А. О., Ильянц Д.А. [и др.]. Атеросклероз у низших приматов // Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье: Материалы XXVI Международной медико-биологической конференции молодых исследователей, Санкт-Петербург, 22 апреля 2023 года / Под редакцией А.М. Сараны [и др.]. Том XXVI. – Санкт-Петербург: Общество с ограниченной ответственностью Издательский дом «Сциентиа». 2023:490-492. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?idn=ntuiax>
- 5.Кононский А.И. Гистохимия. Издательское объединение «Вища школа», 1976, с. 280
- 6.Лапин Б. А., Данилова И. Г. Перспективные направления экспериментального использования обезьян. Вестник Российской Академии Наук. 2020: 90(1):40–46. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42366380>
- 7.Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. Медгиз, 1961 г. с. 339. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01007362447>
- 8.Мкртчян В. Р., Хайкин В. Д., Гудкова А. А., Шпак И. А., Гасташева М. А., Иванова Л. Г., Кудухова К. И. Склеротические изменения артерий: атеросклероз, артериосклероз. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2022:15(3):261-269. Режим доступа: <https://goo.su/HA6l9>
- 9.Филиппов Е. В., Петров В. С., Огороков В.Г. "ИБС, инфаркт миокарда и инсульт. Распространенность, ассоциации, влияние на исходы (по данным исследования МЕРИДИАН-РО)" Медицинский совет. 2015:8:14-21. Режим доступа: <https://goo.su/hvjsE>
- 10.Barquera S., Pedroza-Tobías A., Medina C., Hernández-Barrera L., Bibbins-Domingo K., Lozano R., Moran A.E. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Arch Med Res. 2015 Jul;46(5):328-38. DOI: 10.1016/j.arcmed.2015.06.006. URL: <https://goo.su/NRXuRmk>
- 11.Daniel Du Toit, Einari Aavik, Eero Taskinen, Etienne Myburgh, Eva Aaltola, Merja Aimonen, Silja Aavik, Joban van Wyk & Pekka Häyry (2001) Structure of carotid artery in baboon and rat and differences in their response to endothelial denudation angioplasty. Annals of Medicine. 33:1:63-78. DOI: 10.3109/07853890109002061. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11310941/>
- 12.Dahlof B. Cardiovascular disease risk factors: epidemiology and risk assessment / B. Dahlof. Am. S. Cardiol. 2010:105:3A-9A. DOI 10.1016/j.amjcard.2009.10.007.URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20102968/>
- 13.Fan J., Watanabe T. Cholesterol-fed and transgenic rabbit models for the study of atherosclerosis. J.AtherosclerThromb. 2000:7(1):26-32. DOI: 10.5551/jat1994.7.26. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11425041/>
- 14.Getz G.S., Reardon C.A. Animal models of atherosclerosis. ArteriosclerThrombVascBiol. 2012:32(5):1104-1115. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.237693. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22383700/>
- 15.Lee YT, Lin HY, Chan YW, Li KH, To OT, Yan BP, Liu T, Li G, Wong WT, Keung W, Tse G. Mouse models of atherosclerosis: a historical perspective and recent advances. Lipids Health Dis. 2017:16(1):12. DOI 10.1186/s12944-016-0402-5. URL: <https://lipidworld.biomedcentral.com/>

articles/10.1186/s12944-016-0402-5

16.Shelton K.A, Clarkson T.B, Kaplan J.R. Nonhuman Primate Models of Atherosclerosis. In: Nonhuman Primates in Biomedical Research. Elsevier; 2012:385-411. DOI 10.1016/B978-0-12-381366-4.00008-0.

URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3906361/>

17.Veseli E. B, Perrotta P, De Meyer GRA, Roth L, Van der Donckt C, Martinet W, De Meyer GRY. Animal models of atherosclerosis. Eur J Pharmacol. 2017;816:3-13. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.05.010. URL: <https://clck.ru/3AyWTQ>

REFERENCES

1.Kapanadze G. D. The use of miniature pigs in biomedical experiments. Biomedicine.2006;2:40-51. URL:<https://journal.scbmt.ru/jour/article/view/954> (In Russ.)

2.Karagodin V. P. Inflammation, immunocompetent cells, cytokines – role in atherogenesis / V.P. Karagodin, Yu.V. Bobryshev, A.N. Orekhov. Pathogenesis.2014;12(1):21-35. URL: <http://pathogenesis.pro/index.php/pathogenesis/article/view/636> (In Russ.)

3.Kislyak O. A., Malysheva N. V., Chirkova N. N. Risk factors of cardiovascular diseases in the development of diseases associated with atherosclerosis //Clinical Gerontology.2008;14(3):311. URL: <https://goo.su/m93ft9> (In Russ.)

4.Kolesnik Yu. A., Oganessian A. O., Ilyazyants D. A. [et al.]. Atherosclerosis in monkeys // Fundamental science and clinical medicine - man and his health: Proceedings of the XXVI International Biomedical Conference of Young Researchers, St. Petersburg, April 22, 2023 / Edited by A.M. Sarana [et al.]. Volume XXVI. – St. Petersburg: Limited Liability Company Publishing House "Scientia".2023:490-492. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=ntuiax>. (In Russ.)

5.Kononsky A. I. Histochemistry. Publishing association "Vishcha shkola", 1976:280 (In Russ.).

6.Lapin B.A., Danilova I.G. Promising areas of experimental use of monkeys. Bulletin of the Russian Academy of Sciences. 2020:90

(1):40–46. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42366380> (In Russ.).

7.Merkulov G.A. Course of pathohistological technique. Medgiz, 1961:339. URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01007362447> (In Russ.).

8.Mkrtchyan V. R., Khaykin V. D., Gudkova A. A., Shpak I. A., Gastasheva M. A., Ivanova L. G., Kudukhova K. I. Sclerotic lesions of arteries: atherosclerosis, arteriosclerosis. Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2022;15(3):261-269. URL: <https://goo.su/HA6l9> (In Russ.)

9.Филиппов Е. В., Петров В. С., Окорочков В. Г. "ИБС, инфаркт миокарда и инсульт. Распространенность, ассоциации, влияние на исходы (по данным исследования МЕРИДИАН-РО)" Медицинский совет. 2015;8:14-21. [Filippov E.V., Petrov V.S., Okorokov V.G. "Coronary heart disease, myocardial infarction and stroke. Prevalence, associations, impact on outcomes (according to the MERIDIAN-RO study)" Medical Council. 2015:8:14-21. URL: <https://goo.su/hvjsE> (In Russ.)

10.Barquera S., Pedroza-Tobías A., Medina C., Hernández-Barrera L., Bibbins-Domingo K., Lozano R., Moran A.E. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Arch Med Res. 2015 Jul;46(5):328-38. DOI:10.1016/j.arcmed.2015.06.006. URL: <https://goo.su/NRXuRmk>

11.Daniel Du Toit, Einari Aavik, Eero Taskinen, Etienne Myburgh, Eva Aaltola, Merja Aimonen, Silja Aavik, Joban van Wyk & Pekka Häyry (2001) Structure of carotid artery in baboon and rat and differences in their response to endothelial denudation angioplasty. Annals of Medicine. 33:1:63-78. DOI:

10.3109/07853890109002061.URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11310941/>

12.Dahlof B. Cardiovascular disease risk factors: epidemiology and risk assessment / B. Dahlof. Am. S. Cardiol. 2010:105:3A-9A. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.10.007. URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20102968/>

13.Fan J., Watanabe T. Cholesterol-fed and transgenic rabbit models for the study of

- atherosclerosis. J. AtherosclerThromb. 2000;7(1):26-32. DOI: 10.5551/jat1994.7.26. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11425041/>
14. Getz G.S., Reardon C.A. Animal models of atherosclerosis. ArteriosclerThrombVasc Biol. 2012;32(5):1104-1115. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.237693. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22383700/>
15. Lee YT, Lin HY, Chan YW, Li KH, To OT, Yan BP, Liu T, Li G, Wong WT, Keung W, Tse G. Mouse models of atherosclerosis: a historical perspective and recent advances. Lipids Health Dis. 2017;16(1):12. DOI: 10.1186/s12944-016-0402-5. URL: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-016-0402-5>
16. Shelton K.A, Clarkson T.B, Kaplan J.R. Nonhuman Primate Models of Atherosclerosis. In: Nonhuman Primates in Biomedical Research. Elsevier; 2012:385-411. DOI:10.1016/B978-0-12-381366-4.00008-0. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3906361/>
17. Veseli E. B, Perrotta P, De Meyer GRA, Roth L, Van der Donckt C, Martinet W, De Meyer GRY. Animal models of atherosclerosis. Eur J Pharmacol. 2017;816:3-13. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.05.010. URL: <https://clck.ru/3AyWTQ>