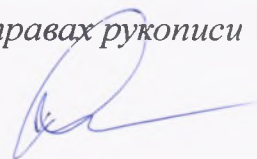


ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«КУРЧАТОВСКИЙ ИНСТИТУТ»

На правах рукописи



Колесник Юлия Анатольевна

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СПОНТАННОГО
АТЕРОСКЛЕРОЗА ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ У ОБЕЗЬЯН**

4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и
токсикология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель
кандидат медицинских наук
Булгин Дмитрий Викторович

Сочи – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Артериальная система и её значение в организме	11
1.2. Общие сведения об атеросклерозе	13
1.3. Виды атеросклеротических изменений в артериях.....	17
1.4. Об экспериментальном атеросклерозе	23
1.5. Спонтанный атеросклероз у обезьян	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	30
2.1. Животные.....	30
2.2. Гистологическое исследование	34
2.3. Микроморфометрическое исследование	37
2.4. Статистическая обработка результатов.....	38
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	42
3.1. Гистологическое строение стенки ГОА у обезьян в норме (первая группа / контроль)	45
3.2. Строение ГОА при спонтанном атеросклерозе у обезьян в возрасте от 15 до 20 лет (вторая группа).....	65
3.3. Гистологическое строение ГОА при спонтанном атеросклерозе у обезьян в возрасте от 21 года до 34 лет (третья группа)	86
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	113
ВЫВОДЫ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	115
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Атеросклероз (АС) играет основополагающую роль в развитии болезней системы кровообращения и является одной из актуальных проблем патологии человека. Патологические изменения в стенках сосудов артериального типа при АС являются причиной инфаркта миокарда и инсульта, которые, по данным Всемирной Организации Здравоохранения (*World Health Organization*) (ВОЗ) занимают первое место в структуре инвалидизации и смертности людей в мире [1,2,3].

В настоящее время общепризнанными теориями развития АС являются иммуновоспалительная (иммунный ответ на антигены различной природы) и липидная (холестерин плазмы крови является критическим атерогенным фактором) [4]. Следует отметить, что до середины прошлого столетия существовало более 20 различных теорий и гипотез возникновения АС [5].

Для разработки новых и совершенствования уже используемых методов диагностики и лечения АС требуются адекватные животные модели [6]. Идеальная животная модель АС должна иметь чётко определённый геном, обладать сходными с людьми процессами метаболизма, определяющими патофизиологию АС [7,8,9].

Мышиные модели АС имеют ряд неоспоримых преимуществ:

- недорогое содержание;
- простота генетических манипуляций;
- короткое время, необходимое для формирования АС изменений.

Однако, несмотря на очевидные преимущества, эти модели лишь частично отражают многообразие патологических процессов, развивающихся при АС у человека и менее пригодны для исследований в области трансляционной медицины, по сравнению с моделями АС на кроликах, свиньях или лабораторных приматах [10].

Доказано, что у многих видов обезьян развитие АС происходит сходным с людьми образом. АС часто выявляется при патологоанатомических вскрытиях у обезьян, содержащихся и погибших в неволе: зоопарках, питомниках или в лабораториях [11,12,13,14]. Установлено, что при АС патологические изменения вначале развиваются в дуге аорты (в последующем распространяясь на проксимальные отделы главных ветвей эпикардальных коронарных артерий, общие сонные артерии и мозговые артерии), грудном и брюшном отделе аорты [15].

Ранее полученные данные, позволяют предположить, что обезьяны могут быть адекватными моделями для изучения патофизиологии, патоморфологии АС при проведении трансляционных исследований [16,17].

Проблема исследования. Проблема распространённости АС по – прежнему находится в центре внимания как клиницистов, так и представителей различных теоретических дисциплин, вследствие её актуального значения для здравоохранения. Особое значение имеет изучение морфологических изменений артерий при этом заболевании, которое по тяжести и распространённости занимает одно из первых мест в патологии сердечно – сосудистой системы.

Открытие того факта, что АС можно получить в эксперименте *in vivo*, привело к широкому использованию лабораторных животных [18,15,19].

Идеальной животной моделью изучения патогенеза АС является та, у которой постепенно развиваются изменения в артериях в течение жизни животного, а затем и клинические осложнения заболевания в среднем и пожилом возрасте, как это наблюдается у человека. Морфологические проявления АС в таких моделях должны отражать изменения от минимальных поражений (липидные пятна) до обширных бляшек с осложнениями (кальцификация, изъязвление, некроз и тромбообразование). У адекватных животных моделей должны прослеживаться половые различия в развитии АС [20,21].

Развитие АС у человека отличается от экспериментального АС на моделях обезьян. В краткосрочных опытах с участием лабораторных приматов экспериментальный АС развивается на фоне критической гиперхолестеринемии.

В естественных условиях АС развивается при умеренно повышенных или даже близких к норме показателях холестерина, что подтверждает важность детального исследования морфологических изменений в стенке аорты при спонтанном АС у обезьян.

Для изучения патологических изменений в аорте при АС у обезьян необходимо детальное описание строения аорты у этих животных в норме. Однако данных о нормальном строении стенки аорты у обезьян недостаточно. Следует отметить, что в литературе до сих пор остаётся неясным вопрос о глубине поражения АС стенки аорты у обезьян.

Существенным пробелом в изучении морфологии экспериментального АС у лабораторных приматов является отсутствие детальных исследований изменений стенки аорты при спонтанном АС у обезьян, что и послужило основанием проведения настоящей работы.

Степень разработанности темы исследования. Патоморфологические изменения в стенке грудного отдела аорты (ГОА) при индуцированном АС у обезьян описаны в многочисленных исследованиях, но результаты этих исследований часто противоречивы [22,23,24]. Это обусловлено различиями в методах исследования АС. Так, наиболее часто используемый метод исследования – скармливание животным атерогенных кормов, содержащих холестерин и последующей эвтаназией с проведением патоморфологического исследования стенки аорты [25]. Недостаточно изучены возрастные изменения в стенке ГОА и половые различия в развитии АС у обезьян.

Немногочисленные исследования по выявлению атеросклеротических изменений (АС–изменений) у взрослых животных, содержащихся в условиях неволи или выловленных в дикой природе, не учитывают различия между условиями обитания и пищевым рационом [26,27,28,29,30].

Таким образом, результаты ранее проведённых исследований патоморфологических изменений в ГОА у обезьян при АС требуют более детального уточнения и дополнения, что определяет выбор темы исследования.

Научная гипотеза. Вероятная (нулевая гипотеза) предполагает, что у обезьян исследуемых видов частота выявления и патоморфологические изменения при спонтанном АС различаются.

Альтернативная (вероятная) гипотеза предполагает, что различий в частоте выявления и патоморфологических изменениях при спонтанном АС у исследуемых видов обезьян не установлено.

Цель исследования – выявление частоты спонтанного АС в популяции обезьян, содержащихся в условиях питомника Курчатовского комплекса медицинской приматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» («НИЦ «Курчатовский институт») и установление патоморфологических особенностей АС в стенке ГОА.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту выявления АС среди обезьян.
2. Составить видовой, возрастной и половой профиль спонтанного АС у обезьян.
3. Патоморфологическими методами изучить изменения в стенке ГОА при АС у обезьян.
4. Провести микроморфометрическое исследование стенки ГОА в норме и при АС.

Объект исследования. В исследование включены обезьяны трёх видов в возрасте от 4 до 34 лет в количестве 879 особей:

- макак резус (*Macaca mulatta*);
- макак яванский (*Macaca fascicularis*);
- павиан гамадрил (*Papio hamadryas*).

Предмет исследования. Стенка ГОА в норме и с выявленными АС – изменениями: гистоархитектоника волокнистых структур в стенке ГОА, характер распределения клеточных популяций.

Научная новизна работы связана с получением информации о патологических изменениях при АС в стенке ГОА у обезьян, содержащихся в условиях неволи.

На большом объеме секционного материала получены данные о выявлении спонтанного АС у обезьян разного вида, возраста и пола, содержащихся в условиях питомника.

Выполнен комплекс гистологических, гистохимических и микроморфометрических исследований стенки ГОА в норме и при АС.

Разработан протокол патоморфологического исследования стенки аорты при АС у обезьян.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные в ходе проведения исследования результаты дополняют и расширяют данные о патоморфологических изменениях в стенке аорты при спонтанном АС у обезьян.

Полученные в ходе проведения исследования результаты могут быть использованы при проведении доклинических исследований *in vivo* на животных моделях АС.

Методология и методы исследования. Для исследования патоморфологических особенностей спонтанного АС ГОА у обезьян выполнен комплекс гистологических, гистохимических и микроморфометрических исследований стенки ГОА при АС и в норме. В работе использованы: стандартная гистологическая обработка материала с последующей заливкой в парафиновую среду, изготовление замороженных срезов для проведения гистохимических исследований, проведение микроморфометрических исследований, статистическая обработка данных. Для получения наиболее полной морфологической картины патологических изменений в стенке ГОА при АС использованы 9 (девять) методов окраски гистологических микропрепаратов.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Макроскопически АС – изменения выявляются у исследуемых животных с 15 – летнего возраста. У макак резусов частота выявления спонтанного АС выше, чем у макак яванских и павианов гамадрилов. В возрасте от 15 до 20 лет (группа

2) частота выявления АС у макак резусов составляет 17%, у макак яванских – 10%, у павианов гамадрилов 15%; в возрасте от 20 до 34 лет (группа 3) – у макак резусов – 42 %, у макак яванских – 24 %, у павианов гамадрилов – 40%.

2. Развитие АС у обезьян связано с видом и полом животного; чаще всего АС – изменения выявляются у самок макак резусов (20%).

3. Накопление липидов в аорте у обезьян происходит с четырёхлетнего возраста, с преимущественной локализацией в дорсальной части стенки ГОА около отхождения её париетальных ветвей.

4. Патоморфологические изменения в стенке ГОА при АС у обезьян имеют видовые особенности:

– у самок макак резусов чаще всего выявляются атеросклеротические бляшки (АСБ) (18%), у самцов макак резусов – липидные пятна (22%);

– у самок макак яванских чаще всего выявляются липидные пятна, чем у самок других видов (61%). Накопление солей кальция в стенке ГОА у макак яванских не выявлено;

– достоверных различий в частоте выявления осложнённых изменений у макак резусов и павианов гамадрилов не установлено;

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность результатов исследования обеспечена комплексным методологическим подходом, адекватно поставленными задачами и подтверждается значительным объёмом первичной выборки (n=879). В работе использованы гистологические и микроморфометрические методы исследования, а также корректные методы статистического анализа данных.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на:

XXVI Международной медико–биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье» (г. Санкт–Петербург, 22 апреля 2023 года);

XXVII Международной медико–биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье» (г. Санкт–Петербург, 20 апреля 2024).

Результаты исследования внедрены в учебные процессы на кафедре патологической физиологии с курсом иммунопатологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России и на кафедре ветеринарной медицины и ветеринарно – санитарной экспертизы Сочинского института (филиала) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» в рамках дисциплин: патологическая физиология, патологическая анатомия, гистология; в СПбГУ в рамках дисциплин патологическая физиология, патологическая анатомия, клиническая патология атеросклеротических сердечно – сосудистых заболеваний при рассмотрении вопросов патогенеза, моделирования и эволюционного патоморфоза атеросклероза.

Результаты работы используются в качестве рекомендаций по контролю рациона обезьян старше 15 – летнего возраста (ограничение корма с высоким атерогенным потенциалом) СПб ГБУК «Ленинградский зоологический парк». Имеются акты внедрения.

Государственное задание. Работа проведена в рамках выполнения государственного задания «НИЦ «Курчатовский институт» по теме 1 ф–МП. 1 – Комплексные исследования физиологии, а также этиологии и патогенеза заболеваний обезьян различных видов, возраста и пола.

Публикации результатов исследования. Основные результаты диссертационного исследования отражены в 5 печатных работах автора, в их числе 3 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 1 – в журнале, индексируемом в базе Web of Science, 1 – в журнале, индексируемом в базе Scopus.

Личный вклад автора. Диссертационная работа является результатом исследований, проведенных соискателем вместе с коллегами в период с 2019 по 2024 гг. в научно–практическом центре патологической анатомии лабораторных животных Курчатовского комплекса медицинской приматологии «НИЦ «Курчатовский институт». Совместно с научным руководителем разработан дизайн, составлены основные цели и задачи исследования, проведён анализ полученных данных, интерпретация результатов, их обсуждение и обобщение.

Вклад соискателя в данную работу оценивается в 85%. Лично соискателем были предложены и апробированы методики гистологической окраски микропрепаратов, проведено микроморфометрическое исследование, проведён статистический анализ полученных результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 4.2.1. Патология животных, морфология, физиология, фармакология и токсикология согласно пунктам 2 и 6.

1. П. 2. Изучение и описание закономерностей морфогенеза, цито–, гисто– и органогенеза, дифференцировки клеток и внутриклеточных структур, межклеточных взаимодействий, регенераторных процессов в индивидуальном развитии, их адаптации к воздействию экзогенных и эндогенных факторов у животных на макро–, микро– и ультраструктурном уровне с использованием морфологических и других методов исследования.

2. П. 6. Этиологические факторы, патогенетические механизмы развития заболеваний, типовые патологические процессы и реакции организма животных на воздействие патогенного фактора, механизмы исходов и осложнений болезни. Разработка этио – и патогенетической терапии с учетом взаимодействия терапевтических факторов с защитно – приспособительными механизмами организма.

Объём и структура диссертации. Диссертационная работа построена по традиционному плану и включает введение, обзор литературных данных, описание материалов и методов исследования, изложение результатов, их обсуждение и выводы. Работа изложена на 139 страницах, содержит 15 таблиц и 102 иллюстрации, в том числе 3 рисунка, 11 графиков и 88 макро– и микрофотографий. Библиографический указатель содержит 206 источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Артериальная система и её значение в организме

Кровеносная система у обезьян представлена артериями, артериолами, гемокапиллярами, венулами, венами и артериоловенулярными анастомозами [31,32,33,34]. Стенки артерий и вен состоят из трёх оболочек: внутренней (*tunica intima* или *interna*), средней (*tunica media*) и наружной (*tunica adventitia* или *externa*) [35,36,37]. Сосуды различных типов отличаются по своему гистологическому строению и функциям [38] (Рисунок 1).

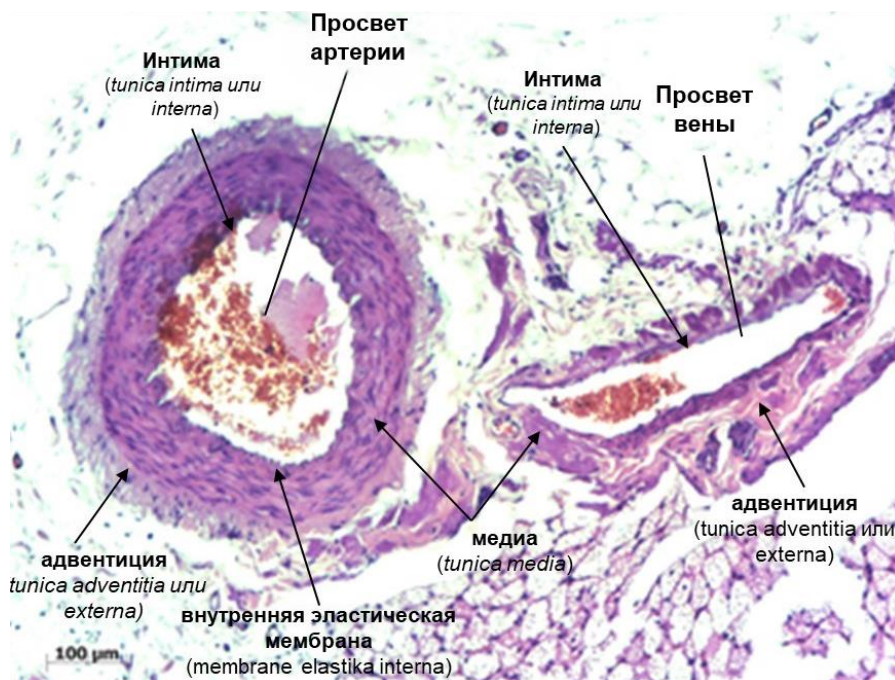


Рисунок 1. Строение стенки артерии и вены. Макак резус, самец, 25 лет.

Парааортальная клетчатка.

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100 ×

(фотография соискателя)

В стенке артерий расположена сеть, состоящая из плотных коллагеновых волокон (КВ), эластических волокон (ЭВ) и волокон гладкой мышечной ткани, сложно переплетенных друг с другом. Особенно выражены ЭВ на границе средней и внутренней оболочек стенки артерии, где они по всей окружности сосуда образуют плотную внутреннюю эластическую мембрану (ВЭМ) [39,40]. Гладкие миоциты регулируют вазодилатацию и вазоконстрикцию, коллаген обеспечивает инертную прочность стенки аорты, а эластин растяжение и сжатие в ответ на пульсирующий поток [41,42,43,44]. Доказано, что с увеличением возраста в КВ и ЭВ артериальных сосудов образуются поперечные сшивки, в результате чего они теряют эластичность [45,46,47].

Питание стенок артерий осуществляется непосредственно из протекающей крови. Белки, жиры и минеральные вещества просачиваются через сеть волокон сосудистой стенки в направлении от просвета артерий кнаружи. Знания о том, как происходит питание стенок артерий, необходимо для понимания механизмов развития АС [48,49].

Vasa vasorum обеспечивают питание крупных сосудов, участвуют в поддержании тонуса сосудистой стенки [50]. Описаны два типа *vasa vasorum*:

- сосуды первого порядка, продольно располагающиеся между адвентицией и средним слоем сосудистой стенки;
- *vasa vasorum* второго порядка – более мелкие сосуды, отходящие от *vasa vasorum* первого порядка и образующие кольцевые дуги вокруг стенки сосуда [51,52].

Принадлежность сосуда к тому или иному типу (мышечному, эластическому или мышечно – эластическому) является одним из определяющих факторов в развитии АС [53]. Предрасположенность к развитию АС в определённых анатомических участках артерий (например, в бифуркациях) подтверждает роль гидродинамической нагрузки в развитии заболевания [54,55,56]. На прямых участках артерий силы равномерного кровотока стимулируют в клетках эндотелия синтез оксида азота, который действует как эндогенный сосудорасширяющий агент, ингибитор агрегации тромбоцитов, а

также проявляет противовоспалительный эффект. Артерии, имеющие малое число ответвлений (например, внутренняя грудная артерия) относительно устойчивы к АС, а сосуды с большим количеством бифуркаций – общая сонная и левая коронарная артерии наиболее подвержены образованию АСБ [57,58,59].

1.2. Общие сведения об атеросклерозе

АС является одной из основных причин заболеваний системы кровообращения. По данным Всероссийского научного общества кардиологов от сердечно – сосудистых заболеваний в России ежегодно умирает более 1 млн человек (927,5 на 100 тыс. населения) [60].

Результаты палеопатологических исследований мумий показали, что АС был обнаружен у людей, живших тысячи лет назад. Изменения в стенке артерий у древнего человека были впервые выявлены в 1852 году австрийским палеопатологом Е. Tschermak. Исследование мумии пожилой женщины выявило «множественные кальцинированные атероматозные бляшки» в ГОА [61,62].

Выдающийся немецкий патологоанатом Рудольф Вирхов (*R. Virchow*) предложил рассматривать АС как многофакторный и динамичный процесс взаимодействий между сосудистой стенкой, свёртывающей системой крови и локальным нарушением кровотока (триада Р. Вирхова) [63].

В 1904 году немецкий патологоанатом F. Marchand предложил термин «атеросклероз» (с греч. *athéré* — каша, *sclerosis* – уплотнение артерий), объединив морфологические признаки АСБ: отложение жировых масс и уплотнения стенок кровеносных сосудов [64,65].

В начале XX века отечественные учёные С.С. Халатов и Н.Н. Аничков — авторы липидной теории атерогенеза, определяли АС как «заболевание артерий, выражающееся в инфильтрации их стенки холестерином, с последующим развитием соединительно – тканых утолщений (бляшек)» [66,67,68].

ВОЗ определяет АС как «изменения внутренней оболочки (интимы) артерий и средней оболочки (медии), сопровождающееся накоплением клеточных элементов крови, липидов, сложных углеводов, образованием фиброзной ткани и отложение солей кальция» [69].

Многочисленные исследования, в которых определены факторы риска и изучены АС – изменения в стенках артерий доказали, что избыточное поступление холестерина является одним из главных факторов, приводящих к возникновению АС как у людей, так и у животных в эксперименте [70,71,72,73,74].

Основные факторы развития АС можно разделить на модифицированные (средовые) и немодифицированные (генетические). К модифицируемым факторам риска АС относятся: дислипидемия, курение, артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД). Одними из основных генетических факторов развития АС являются мужской пол и семейная гиперхолестеринемия [75,76,77,78].

Исследования различных артериальных сосудов при АС показали, что курение, ускоряет образование АС в брюшном отделе аорты (БОА), в то время как СД ускоряет образование АСБ в артериях нижних конечностей, а АГ играет значительную роль в развитии АС в коронарных и сонных артериях, что свидетельствует о различных механизмах развития АС [79].

Факторы, связанные с риском развития болезней системы кровообращения используются в наиболее распространённых системах оценки рисков развития инфаркта миокарда – Фремингемской (*Framingham Heart Study*) [80] и SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) [81]. Однако эти системы имеют ряд ограничений, так как традиционные факторы риска предрасполагают к развитию менее половины будущих состояний [82]. По мнению ряда авторов, для точного прогноза возникновения АС, необходимо оценивать не только традиционные, но и так называемые «новые» факторы риска, патогенетически связанные с развитием, АС. К их числу относятся С-реактивный белок [83], адипонектин, гомоцистеин, ингибитор активатора плазминогена–1, интерлейкин–6, фибриноген и некоторые другие [84,85].

В середине XIX века учёными были предложены две противоположные теории возникновения АС: теория Р. Вирхова и теория К. Рокитанского (*C. Rokitansky*). Оба учёных описали гистологические признаки воспаления в АСБ, но представили противоположные интерпретации патологического процесса. *C. Rokitansky* высказал гипотезу, в которой основное место отводилось процессу тромбообразования. Он полагал, что важную роль в развитии «сосудистых бляшек» играет осаждение на стенках артерий «кровяных фибриновых масс» вследствие особой «дискразии» крови (патологическое изменение состава крови). *R. Virchow* был не согласен с теорией, предложенной *C. Rokitansky* и высказался о ведущей роли очаговой клеточной пролиферации в ответ на проникновение плазмы в сосудистую стенку с последующим склерозом и жировой дистрофией, тем самым рассматривая АС как хроническое воспаление сосудов [86].

В начале XX века проведено детальное изучение атерогенеза отечественными учёными. Профессор А.И. Игнатовский в своей работе показал влияние высококалорийной пищи на развитие АС у кроликов, составляя их суточный рацион из жирного молока, яиц и мяса [87]. Академик И.В. Давыдовский рассматривал АС как неизбежное природно – видовое явление, связанное с возрастом [88]. С этих первых работ началась эра метаболических исследований в области липидологии, что позволило получить модель АС на собаках [89].

Исследования, проведённые в США в 1948 году, показали, что риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) связан с АГ, повышенным уровнем холестерина и электрокардиографическими признаками гипертрофии левого желудочка [90].

В 1964 году была вручена Нобелевская премия за открытие механизмов регуляции обмена холестерина и жирных кислот [10]. В 1974 году был открыт рецептор липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и получена еще одна Нобелевская премия [9].

В середине 70–х годов XX в. американские исследователи предположили, что в патогенезе АС особую роль играет нарушение целостности эндотелия,

сопровождающегося адгезией тромбоцитов и моноцитов, их активацией на поврежденном эндотелии и миграцией макрофагов в интиму; была предложена гипотеза «ответа на повреждение» [45].

Значительный интерес вызвала мутагенная моноклональная теория атерогенеза, выдвинутая в 1977 году, согласно которой клетки в составе АСБ являются моноклональными [91].

Согласно аутоиммунной теории патогенеза АС, предложенной А.Н. Климовым в 1987 году, развитие атеросклеротического процесса вызывают не столько липопротеины, сколько аутоиммунные комплексы, содержащие липопротеины в качестве антигена [92].

В 2019 году немецкие учёные в своей работе “Патогенез атеросклероза и нарушение функции микрососудов” представили данные, согласно которым АС первично возникает в *vasa vasorum* и лишь позже процесс развивается в интима артериальных сосудов. Свою концепцию развития АС от адвентиции к интима («*outside-in*») авторы подтверждают списком литературы из 886 источников [93].

Усовершенствование методов диагностики позволили выделить из АСБ ДНК – содержащие вирусы (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна – Барра, вирус Марека) и хламидии. Хотя роль этих микроорганизмов остаётся малоизученной, высказано предположение о влиянии инфекционных агентов на развитии АС [94,95,96].

В настоящее время для оценки степени поражения стенки сосуда при АС широко используется метод измерения толщины комплекса интима–медиа (ТКИМ) сонных артерий. Установлена взаимосвязь между факторами риска, приводящих к развитию АС и ТКИМ [97,98].

Экспертами Европейского общества по гипертонии (*European Society of Hypertension*) и Европейского общества кардиологов (*European Society of Cardiology*) в качестве нормы предложено, что суммарная толщина интимы и меди у взрослого человека не должна превышать 0,9 мм. Локальное утолщение до 1,3 мм, не обуславливающее развитие стеноза просвета сосуда, определяется

как наличие АСБ [99]. Средние значения ТКИМ сонной артерии у мужчин и женщин в возрасте до 30 лет не различаются и составляют от 0,5 до 0,8 мм [100]. У детей и подростков в возрасте от 7 до 17 лет ТКИМ в среднем $0,54 \pm 0,02$ мм; у девочек – $0,53 \pm 0,03$ мм, у мальчиков – $0,57 \pm 0,03$ мм [101].

Выявление АСБ в аорте, сонных и бедренных артериях, изолированно или в сочетании свидетельствует о риске развития коронарного АС, и как следствие ИБС [102]. Ранее выполненное исследование учёными из Нидерландов (*Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study*), показало, что увеличение ТКИМ сонной артерии в диапазоне нормальных значений от 0,75 до 0,91 мм сопровождается увеличением риска развития первого инсульта в 5 раз [98]. Однако при АС ТКИМ не отражает морфологических изменений стенки сосуда, учитывает только степень стеноза и не оценивает структуру АСБ [102].

Установлено, что изменение артериального русла происходит неравномерно как в пространстве, так и во времени [103]. На микроскопическом уровне выявлено, что в АСБ происходят вторичные изменения за счёт множественных мелких отложений липидного детрита с формированием фиброзной капсулы [104].

В настоящее время механизмы атерогенеза исследуются на клеточном, молекулярном уровнях: метаболизм липидов, мутации и экспрессии генов, рецепторы на поверхности клеточных мембран и др. [63].

1.3. Виды атеросклеротических изменений в артериях (морфологические проявления)

Доказано, что АС возникает в артериях большого и среднего калибра. Критическим является локализация АС в аорте, коронарных и церебральных артериях, артериях нижних конечностей [105].

Профессором Г. Г. Автандиловым в 1963 году была предложена классификация морфологических изменений сосудов, учитывающая качественные и количественные признаки атеросклеротического процесса [106].

Таблица 1 – Классификация морфологических изменений в стенке сосудов при АС, предложенная Г. Г. Автандиловым (адаптировано из Г.Г. Автандилов, 1990 [106]).

Стадия атеросклеротического процесса	Степень атеросклеротического процесса			Степень просвета сужения сосуда
	Умеренно–выраженная	Выраженная	Резко выраженная	
I. Липидные пятна и полосы	Поражение менее 1/16 площади интимы сосуда (до 6,25%)	Поражение менее 1/2 площади интимы сосуда (до 50%)	Поражение более 1/2 площади интимы сосуда	Лёгкая (менее 1/2 просвета сосуда)
II. Липидные пятна и фиброзные бляшки;	Поражение менее 1/8 площади интимы сосуда (до 12,5 %)			Тяжёлая (более 1/2 просвета сосуда)
III. Липидные пятна, фиброзные бляшки и осложненные поражения (изъязвления, кровоизлияния, тромбы)	Поражение менее 1/4 площади интимы сосуда (до 25%)			
IV. Липидные пятна, фиброзные бляшки, осложненные поражения и обесчиствления				

Всё разнообразие морфологических форм АС Г. Г. Автандилов обозначил тремя типами:

1. «Сорбционный» тип, характеризуется преобладанием процессов образования липидных пятен.
2. «Фибропластический» тип, при котором основным является формирование фиброзных бляшек.
3. «Деструктивный» тип, характеризуется появлением большого числа «осложнённых поражений» и кальциноза стенки сосуда (Рисунок 2).

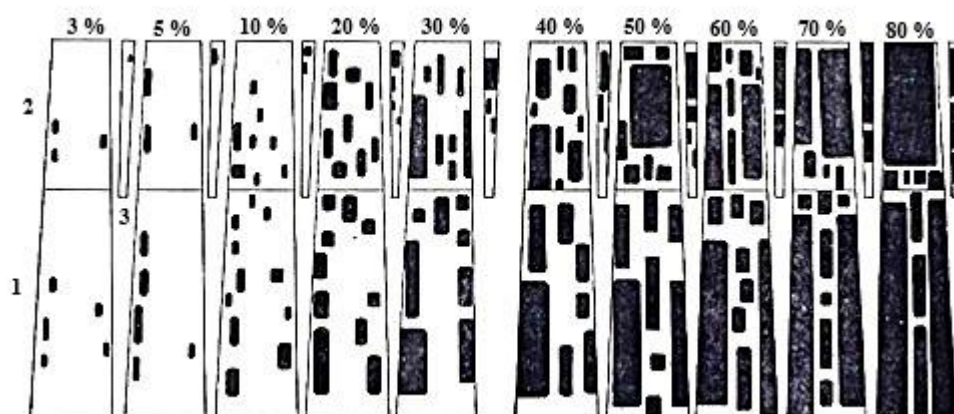


Рисунок 2. Схематическое изображение вскрытых ГЛА (1) и БОА (2), венечной артерии сердца (3) с затемненными участками для визуальной оценки площади атеросклеротических поражений интимы (адаптировано из Г.Г. Автандилов, 1990 [106]).

Таким образом, атеросклеротический процесс, по мнению Г. Г. Автандилова, должен характеризоваться двумя основными параметрами: степенью поражений и типом (стадией) морфологических изменений [106].

Американской Кардиологической Ассоциацией (*American Heart Association*) в 1995 году была предложена гистологическая классификация, выделяющая шесть последовательных стадий развития АС – изменений в стенке артерий и отражающая динамику атерогенеза [107,108].

Согласно этой классификации, I стадия определяется термином «исходное, первоначальное изменение». На этой стадии развития моноциты мигрируют в субэндотелиальное пространство и трансформируются в нагруженные липидами клетки, происходит внутриклеточное накопление липидов в субэндотелиальном пространстве [107,49]. Такие изменения наблюдаются у детей в интима артериальных сосудов, которые локализуются непосредственно в местах ответвления сосудов [109]. Эта стадия характеризуется накоплением изолированных групп макрофагов в интима. Так, у 45% детей в первые восемь месяцев жизни в аорте выявляются липидные пятна, в юношеском возрасте липидоз усиливается, однако с возрастом, изменения, характерные для физиологического раннего липидоза, в основном исчезают [110,111,112]. Исследование ранних липидных изменений в стенке аорты у детей и молодых людей показало, что механизм их возникновения не связан с развитием АС как болезни [107,113,114]. Эти наблюдения относятся и к обезьянам, у которых до наступления половой зрелости в стенке аорты также обнаруживаются липидные пятна [115]. У взрослых людей эти изменения, определяются как диффузное утолщение интимы и считаются адаптивными, ввиду того что, гладкие миоциты с увеличением возраста имеют очень низкую пролиферативную активность [116,117,118].

Изменения II стадии определяются на макроскопическом уровне как участки жёлтого или жёлто – серого цвета, не возвышающиеся над поверхностью интимы. В этих участках происходит внутриклеточное накопление липидов, которые выявляются гистохимическими методами при окраске суданом [110]. Внутриклеточное накопление липидов, преимущественно эфиров холестерина, является не только одним из самых ранних проявлений АС (так называемый доклинический атерогенез), но и пусковым механизмом в развитии последующих АС – изменений [119,120,121,122,123].

II стадия развития АС может быть обратимым процессом [109]. Результаты исследований показали, что макрофаги, нагруженные липидами способны покидать артериальную стенку, проходя между эндотелиальными клетками в

просвет сосуда [124,125]. Впервые возможность обратного развития АС была установлена на основании морфологического исследования аорты человека (В.Д. Цизерлинг, 1926) и в экспериментах на животных (С.С. Халатов, Н.Н. Аничков, 1928) [48].

Для III стадии или «преатеромы» характерным является формирование патологического утолщения интимы, которое образовано скоплениями гладкомышечных клеток (ГМК) и отложениями внеклеточных липидов. Этот тип изменений чаще встречается у молодых людей в возрасте от 15 до 34 лет [126]. Позже внеклеточные липиды формируют более крупные отложения, которые неравномерно распределяются по длине сосуда [109, 127, 128,123,129].

IV стадия развития АСБ характеризуется появлением внеклеточных отложений холестерина и формирование липидного ядра, которое затем изолируется от окружающих тканей фиброзной капсулой [130, 128, 110]. Увеличение количества внеклеточных липидов приводит к их слиянию и вызывает некроз ГМК [131]. Скопление липидов в артериальной стенке представлены крупными образованиями, чётко ограниченными полями в интимае [79].

Последующая V стадия характеризуется наличием капсулы АСБ. При этом типе изменений хорошо развито липидное ядро, представленное клеточным детритом [132,133].

VI стадия развития АС характеризуется формированием АСБ с тонкой наружной капсулой, возможно образование трещин или полного разрыва этой капсулы с последующей obturацией просвета сосуда тромботическими массами [109].

Признаком прогрессирующего АС является накопление солей кальция в артериальной стенке. Ранней стадией процесса кальцификации, связанного с нестабильностью бляшки, принято считать множественные мелкие отложения кальция или микрокальцификаты [119,49,134,135]. На начальной стадии АС очаги кальцификации в основном локализуются в интимае в виде рассеянных точек [136,137]. По мере прогрессирования АС они сливаются в более крупные отложения, которые локализуются как в интимае, так и в меди [138].

Кальцификация – это многоэтапный процесс, аналогичный остеогенезу, в основе которого лежит минерализация внеклеточного матрикса, вырабатываемого ГМК и фибробластами, прошедшими остеобластную дифференцировку с локальным уменьшением количества КВ [108]. Другие авторы считают, что процесс кальцификации является результатом хронического воспаления [139,140,141].

Доказано, что АС – изменения в стенке артерий не обязательно проходят в одном направлении или строго последовательно от I до VI. АСБ может развиваться непосредственно в типы V, VI, не обязательно проходя через каждую из этих стадий [142].

По результатам ранее проведённого исследования было предложено внести изменения в действующую классификацию. Эти изменения в первую очередь касаются IV, V и VI стадий (эрозия, разрыв, истончение фиброзной капсулы), встречающиеся у людей после 30 лет, которые потенциально могут приводить к тромбообразованию и внезапной коронарной смерти [143,144]. Следует отметить, что с увеличением возраста в стенке артериального сосуда происходит уменьшение числа ЭВ и увеличение числа КВ [145]. Таким образом, у человека возрастные изменения стенок артерий могут выявляться одновременно с изменениями, характерными для АС [146] (Рисунок 3).

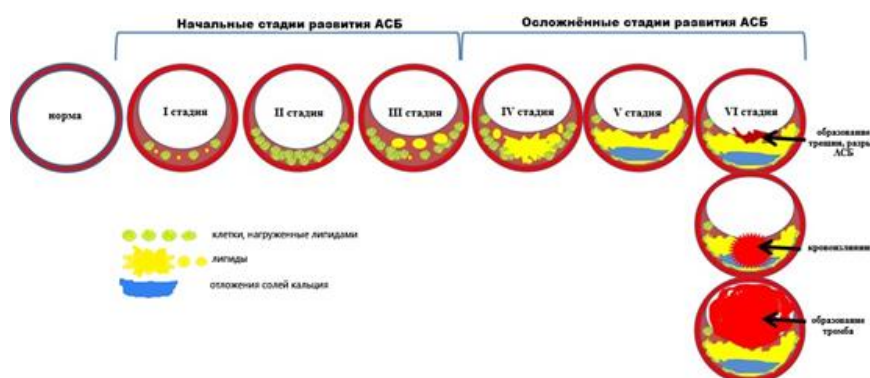


Рисунок 3. Последовательность стадий развития АС изменений в стенке артерий, отражающих динамику атерогенеза (адаптировано из J. Fan et al., 2022, [9]).

1.4 Об экспериментальном атеросклерозе

Открытие того факта, что АС можно получить в эксперименте *in vivo*, привело к широкому использованию лабораторных животных [18,15,19].

Идеальной животной моделью изучения патогенеза АС является та, у которой постепенно развиваются изменения в артериях в течение жизни животного, а затем и клинические осложнения заболевания в среднем и пожилом возрасте, как это наблюдается у человека. Морфологические проявления АС в таких моделях должны быть репрезентативны для людей, должны варьироваться от минимальных поражений (липидные пятна) до обширных бляшек с осложнениями (кальцификация, изъязвление, некроз и тромбообразование). У животных должны быть гендерные различия [20,21].

Индукция АС у лабораторных животных основано на ускоренном образовании бляшек с помощью различных подходов:

- диета с высоким содержанием холестерина;
- модификация генов, участвующих в метаболизме липопротеинов.

Мыши, кролики, свиньи и обезьяны остаются наиболее распространёнными моделями для изучения АС. У каждой из моделей есть как преимущества, так и ограничения [147,148,149,150].

У лошадей спорадически регистрировалась кальцификация крупных артерий, патогенез которых до сих пор неизвестен. Проведённые исследования предполагают, что это регулируемый процесс биоминерализации. В исследовании *Teeter M.* изучались распространённость, распределение и тяжесть сосудистой кальцификации у чистокровных скаковых лошадей. Кальцификация средней оболочки легочной артерии обнаружена у 82% лошадей. Поражения представляли собой белые или желтоватые, твердые и зернистые бляшки различного размера. При микроскопическом исследовании ЭВ в средней оболочке артерии были истончены, фрагментированы и кальцифицированы, окружены плотной

коллагеновой матрицей. Элементный анализ показал отчетливые пики кальция и фосфора, соответствующие минералу гидроксиапатиту. Несмотря на морфологическое сходство кальцификации у людей и лошадей, причины её возникновения могут быть разные [151]. В отличие от людей, кальцификация средней оболочки артерий у лошадей возникает в относительно раннем возрасте. У людей кальцификация средней оболочки артерий может наблюдаться в аорте, а также в коронарных, сонных, почечных и подвздошных артериях, тогда как у лошадей наиболее часто поражаются легочные артерии. Сообщалось о кальцификации и фиброзе легочной артерии лошадей, что может быть связано с физическими нагрузками, а не с возрастом, как у человека [152].

Спонтанный АС также обнаруживается у свиней. У крыс, мышей и собак АС и диффузный липидоз развивается только после диеты с высоким содержанием холестерина и гипотиреозом [153]. Описаны случаи спонтанного АС коронарных артерий у собак, но патогенез этих поражений неизвестен [154,155,156].

Спонтанный АС у собак выявляется редко, и обычно у старых животных. Патогенез может быть связан с гиперхолестеринемией, вторичной по отношению к эндокринопатиям, таким как гипотиреоз, гиперкортицизм и сахарный диабет [157]. Его развитию также могут способствовать разные факторы, о чём свидетельствует обнаружение АС при нормальном уровне холестерина в сыворотке крови и отсутствия выявляемой эндокринопатии [158]. В других исследованиях установлено, что необходимым условием для развития АС считается гипотиреоз. Сообщалось, что у собак с гипотиреозом и у тех, кого кормили холестерином, развивалась гиперхолестеринемия, характеризующаяся повышением уровня ЛПНП в плазме крови, богатой холестерином, и, наконец, АС. Однако у собак с удаленной щитовидной железой при кормлении пищей, богатой холестерином, не всегда развивается это заболевание [159].

При рентгенографическом исследовании выявлялись обширные очаги кальцификации брюшной аорты, лёгочных сосудов и ГОА. Предполагается, что это может быть связано с панкреатитом и особенностями породы животных. Так,

у собак породы миниатюрный шнауцер уровень С – реактивного белка значительно выше, чем у собак других пород. Возможно, высокие концентрации С – реактивного белка могли способствовать развитию спонтанного АС [160].

Первые попытки индуцирования АС у обезьян в середине XX века путём скармливания только одного холестерина были безуспешными. Только при использовании диеты с пониженным содержанием серосодержащих аминокислот (метионина и цистеина) в рационе, исследователям удалось воспроизвести изменения в артериальной стенке, похожие на АС у человека [161,9].

Работы по изучению экспериментального АС позволили выявить различия в восприимчивости к АС как среди обезьян Нового света, так и среди некоторых видов обезьян Старого света. Согласно полученным данным, обезьян можно разделить на гипер – и гиповосприимчивых. Например, у самцов макак резусов изменения чаще выявляются в области бифуркации передней нисходящей и огибающей ветвей левой коронарной артерии, у макак яванских изменения чаще выявляются в коронарных артериях, у африканских зелёных мартышек (*Chlorocebus sabaeus*) наиболее выраженные изменения локализуются в БОА [162,163,22,23,24].

Согласно данным других исследователей, наиболее восприимчивы к развитию АС макаки яванские. Авторы показали, что при кормлении их пищей с высоким содержанием жира, выявляется более выраженное утолщение интимы и большее количество липидов в стенке артериальных сосудов, чем у макак резусов. У павианов гамадрилов изменения были незначительными и варьировались у отдельных животных в исследовании [164].

Кроме того, обезьяны имеют меж– и внутривидовые особенности изменений в биохимическом составе крови при использовании высокохолестериновой диеты, что проявляется различием уровня холестерина в плазме крови. У африканских зелёных мартышек концентрация холестерина в плазме крови составляет 275 мг/дл, в то время как у макак яванских и макак резусов — 307 и 467 мг/дл [13]. Гиперхолестеринемия, вызванная диетой, у павианов гамадрилов аналогична таковой у людей [165,15].

Самыми первым видом среди обезьян Нового света, которых использовали для изучения АС был белолобый капуцин (*Cebus albifrons*). У животных этого вида выражены возрастные и половые различия в реакции на пищевой холестерин [166].

Макаки резусы были одними из первых видов среди обезьян Старого Света, которых использовали для изучения АС [15]. Ранее опубликованные данные описывают различные степени выраженности изменений в артериях при индуцированном АС у макак резусов – от незначительных до осложнённых, включая накопление солей кальция не только в интимае, но и в меди. Начальные изменения в артериальной стенке при АС образуются в аорте, причем поражается главным образом ГОА, позже процесс затрагивает подвздошные, сонные и проксимальные сегменты коронарных артерий, еще позднее поражаются сосуды Виллизиева круга, брыжеечные, чревные, селезёночные и бедренные артерии [25]. Кроме того, у макак резусов после длительного содержания на атерогенной диете возникают изменения в коронарных артериях и сонных артериях, которые впоследствии приводят к развитию инфаркта миокарда [167].

Модель АС на обезьянах с клиническими и патоморфологическими изменениями, характерными для человека, была получена на макаках резусах группой американских исследователей, которые использовали атерогенную диету, состоящую из сливочного масла и холестерина, что привело к стойкой гиперхолестеринемии. Авторы выявили у животных изъязвление АСБ, отложение в них солей кальция и гибель животных от инфаркта миокарда, развившегося на фоне выраженного поражения венечных артерий сердца после четырёх лет пребывания на описанной диете [25].

Позже было описано ещё несколько случаев инфаркта миокарда у самцов макак резусов, получавших атерогенную диету. Авторами выявлено тромбообразование коронарных артерий у 10 макак резусов и двух макак яванских, которые находились на диете в течение 16 месяцев [168].

Было проведено исследование, где изучалось влияние холестерина, витамина D и никотиновой кислоты на возникновение АС в аорте, коронарных

артериях и артериях нижних конечностей у макак резусов как при комбинированном, так и при раздельном использовании. Результаты показали, что изолированный приём этих веществ в период от 14 до 62 недель приводит к начальным проявлениям АС. У животных, получавших комбинацию этих веществ выявлялись наиболее выраженные АС изменения [169]. Замечено, что при снижении потребления холестерина происходит регресс АСБ, который проявляется уменьшением содержания липидов в липидном ядре [170].

Изменения в сосудах при экспериментальном АС были исследованы в Институте экспериментальной патологии и терапии АМН СССР [171]. В эксперименте продолжительностью шесть лет были включены 21 обезьяна видов макак резус и павиан гамадрил разного пола и возраста. Авторы провели макро– и микроморфометрическое исследование аорты и её крупных ветвей. Показано, что мелкие фрагменты липидов располагались внеклеточно, непосредственно под эндотелием и по ходу ВЭМ. Наиболее выраженные изменения характеризовались резким утолщением интимы, скоплением липидов и отложением солей кальция. Также отмечены изменения ЭВ в виде их фрагментации и лизиса. На основании полученных данных, авторы предположили, что наиболее резистентными к развитию АС являются павианы гамадрилы [171]. Следует отметить, что павианы, как и люди, демонстрируют разнообразие патоморфологических изменений сосудистой стенки при АС (выявляются липидные пятна, АСБ, осложненные поражения) [172,173].

Другое исследование дает наиболее полную картину морфологических изменений при индуцированном АС у павианов. Исследование макро– и микроскопических особенностей АС изменений в стенке аорты и коронарных сосудов у павианов в результате 49–месячного содержания на атерогенной диете выявили, что несмотря на умеренное повышение уровня холестерина в сыворотке крови, образовывались лишь липидные пятна и фиброзные бляшки [174].

Павианы были использованы в исследовании американских учёных для изучения роли соединительной ткани в патогенезе АС. В аорте с АС изменениями определяли содержание коллагена, эластина и кислых гликозаминогликанов

(КГАК). Авторами показано, что у павиана было самое высокое содержание КГАК. Проведённые исследования свидетельствуют о том, что наиболее адекватной животной моделью для изучения этиологии и патогенеза АС являются павианы [175].

1.5. Спонтанный атеросклероз у обезьян

Сведения о спонтанном АС немногочисленны. АС–изменения выявлялись у взрослых животных, содержащихся в неволе, а также у выловленных в дикой природе [176,177,178,179].

В исследовании спонтанного АС у обезьян, проведенного американскими учёными, были изучены коронарные артерии, ГОА и БОА от 67 обезьян 17 видов. Исследование выявило АС – изменения почти у всех обезьян, что подтверждает возможность спонтанного возникновения этого заболевания. Авторы описали фиброз интимы и отложения липидов, преимущественно в аорте и в коронарных артериях, при этом частота выявления АС увеличивались с возрастом [11].

В исследовании спонтанного АС у обезьян – ревунов (*Alouatta caraya*) были включены 131 самца и 99 самок. Изучались аорта, подвздошные и коронарные артерии на предмет выявления АС – изменений. Показано, что у ревунов с возрастом увеличивается толщина интимы и частота выявления АС. Установлены половые различия в выраженности АС – изменений у самцов по сравнению с самками [180].

Было проведено морфологическое исследование поражений аорты и коронарных артерий при спонтанном АС у макаков резусов. Спонтанный АС был выявлен у 10 из 55 (18%) взрослых обезьян: у семи животных выявлены липидные пятна, АСБ – у двух обезьян и один случай диффузного утолщения интимы с умеренным накоплением КГАК [11].

АС – изменения, возникающие у обезьян спонтанно, выявляются у животных, содержащихся продолжительное время в питомниках, где условия их жизни (рацион питания, ограниченность пространства) отличаются от естественных [181]. Влияние хронического стресса на прогрессирование АС доказано у человека, собак и кроликов [182,183,184,].

Обезьяны создают стабильные социальные группы и зависят от связей внутри группы и доминирования. Стресс, вызванный низким социальным статусом, приводит к подавлению функции яичников [186,187,188]. Показано, что у самок макак яванских наиболее выраженные морфологические изменения при АС выявляются у подчинённых (низкоранговых) особей. По мнению ряда авторов, это связано с субклиническим подавлением функции яичников и дефицитом эстрогена [182]. Важно отметить, что исследования с использованием самок обезьян доказали, что ингибирующее действие эстрогенов на АС снижается с наступлением менопаузы [189,190]. У самок обезьян менструальный цикл аналогичен таковому у женщин и менопауза у них наступает естественным образом после 24 лет [191,192,193,194].

Проведённые исследования по изучению взаимосвязи между общим ожирением и АС у самок макак яванских не выявили чёткой зависимости между этими процессами, но представили данные что именно распределение жира является фактором, определяющим прогрессирование АС [181].

Заключение по обзору литературы.

Многочисленные научные публикации свидетельствуют о возможности возникновения спонтанного АС у обезьян и, следовательно, о ценности обезьян для экспериментальных исследований по этой проблеме.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Животные

Исследование выполнено на материале, полученном при проведении рутинных патологоанатомических исследований (аутопсий) обезьян, содержащихся в условиях питомника Курчатовского комплекса медицинской приматологии «НИЦ «Курчатовский институт» и умерших от спонтанных заболеваний (не связанных с экспериментальным воздействием) за период 2019–2024 гг. В исследование включено 879 обезьян, умерших в возрасте от 4 до 34 лет (Рисунок 4).

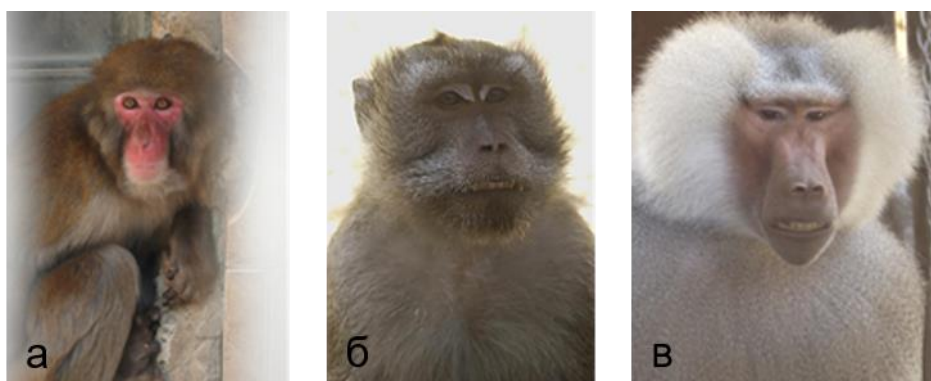


Рисунок 4. Фотографии видов обезьян, использованных в исследовании: а – макак резус, б – макак яванский, в – павиан гамадрил (фотография соискателя).

Животные содержались на открытом воздухе в групповых вольерах, дополнительно оборудованными отапливаемыми помещениями для ночёвки и укрытия от непогоды. Условия содержания животных соответствуют стандартам, регулирующим обращение с обезьянами:

– межгосударственный стандарт ГОСТ 33215–2014 «Руководство по

содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» [195];

– межгосударственный стандарт ГОСТ 34566–2019 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия» [196];

– приказ «НИЦ «Курчатовский институт» от 30.04.2026 г. «Об утверждении рационов питания обезьян в Курчатовском комплексе медицинской приматологии»;

– животным, через стационарную систему поения обеспечивается доступ к водопроводной воде *ad libitum*, соответствующей требованиям СанПиН 2.1.4.1074–01, ГН 2.1.5.1315–03, ГН 2.1.5.2280–07 [197,198,199, 200].

Структура корма для исследуемых видов животных приведена в Таблице 2.

Таблица 2 – Структура корма для различных весовых категорий обезьян

Наименование кормов	Среднесуточные нормы, грамм				
	Весовые категории обезьян				
	I (2 кг)	II (2–5 кг)	III (5–8 кг)	IV (8–12 кг)	V (от 12 кг)
Комбикорм	200	320	400	570	650
Флодоовощная продукция	250	320	400	500	600
Хлеб	50	50	50	50	50

Состав комбикорма для макак яванских представлен в Таблице 3.

Таблица – 3 Состав комбикорма для макак яванских

Ингредиенты	Количество в 100 гр. корма, (%)
Пшеница 1–4 класса	22,1
Кукуруза 1–2 класса	10,0
Молоко сухое обезжиренное	14,0
Жмых подсолнечный	10,0
Жмых соевый	16,0

Продолжение таблицы 3

Глютен кукурузный	14,0
Сахар	6,0
Масло растительное	0,3
Премикс	3,6
Витамин С стабилизированный	0,6
Трикальций фосфат	3,0
Соль поваренная	0,4
ВСЕГО:	100,0

Состав комбикорма для макак резусов и павианов гамадрилов представлен в Таблице 4.

Таблица – 4. Состав комбикорма для макак резусов и павианов гамадрилов

Ингредиенты	Количество в 100 гр. корма, (%)
Пшеница 1–4 класса	25,1
Кукуруза 1–2 класса	10,0
Молоко сухое обезжиренное	8,0
Жмых подсолнечный	10,0
Жмых соевый	16,0
Глютен кукурузный	17,0
Сахар	6,0
Масло растительное	0,3
Премикс	3,6
Витамин С стабилизированный	0,6
Трикальций фосфат	3,0
Соль поваренная	0,4
ВСЕГО:	100,0

Количество углеводов В рацион обезьян включены: овощи не менее 45 % от общего количества, фрукты – не менее 45 % от общего количества.

Критерии включения в исследование – животные, достигшие половой зрелости, умершие от спонтанных заболеваний.

Критерии исключения – инфекционные заболевания, онкологические заболевания, беременность, животные, участвовавшие в эксперименте.

Нозологическая структура смертности животных, включённых в исследование представлена на Рисунке 5.

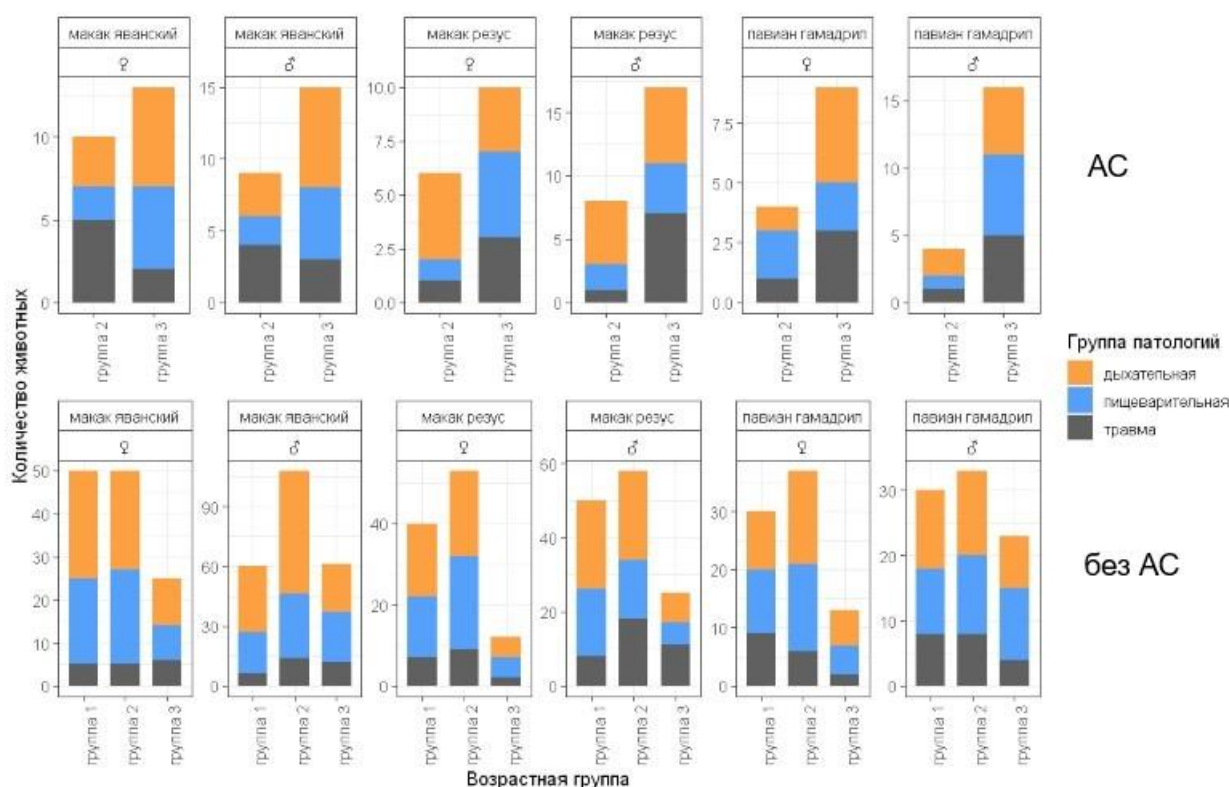


Рисунок 5. Нозологическая структура смертности обезьян, включённых в исследование

Анализ нозологической структуры смертности показал, что у макак яванских доминируют болезни органов дыхания (пневмонии). У макак резусов наблюдается половой диморфизм: у самок преобладают болезни органов пищеварения (хронические гастроэнтероколиты), у самцов – травмы. Среди самок третьей группы, как и у животных без АС, основную долю составляют болезни органов дыхательной и пищеварительной систем. Кроме того, травмы являются причиной смерти, характерной для самцов макак резусов и павианов гамадрилов.

Вскрытия погибших особей проводились не позднее 24 часов от момента поступления в прозектуру ККМП. После полной эвисцерации органокомплекса по методу Г. В. Шора (органы шеи, грудной, брюшной и тазовой полостей удаляются единым комплексом) [201] выделялся органокомплекс «сердце–аорта», проводилось рассечение аорты и макроскопически исследовалась интима ГОА на предмет АС – изменений (Рисунок 6).

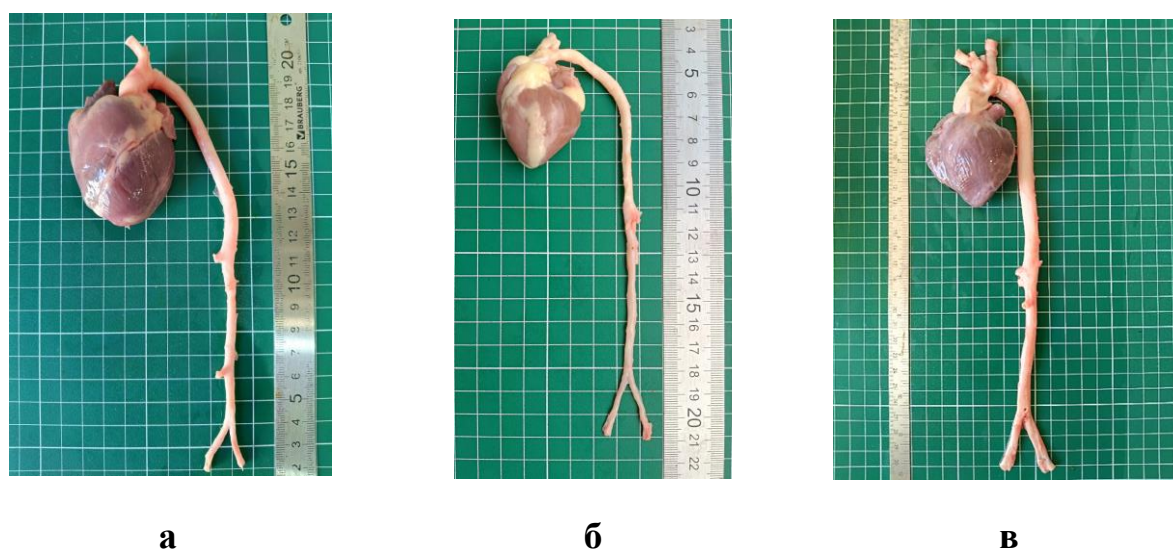


Рисунок 6. Органокомплекс «сердце–аорта».

(а) – макак резус, самец, 7 лет; (б) – макак яванский, самка, 18 лет,
(в) – павиан гамадрил, самка, 23 года
(фотография соискателя).

2.2. Гистологическое исследование

В работе использован разработанный нами протокол патоморфологического исследования стенки ГОА у обезьян с использованием стандартной гистологической обработки материала и последующей заливкой в парафиновую среду; изготовление замороженных срезов для проведения гистохимических исследований.

Выделенные фрагменты ГОА фиксировали в 10% нейтральном буферном растворе формалина (рН 7,2–7,4) в течение 24 часов. Материал помещался в специальные маркированные пластиковые контейнеры с указанием номера протокола вскрытия. Из полученных парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 5 мкм.

Для изготовления замороженных срезов выделенные фрагменты ГОА фиксировали в 10% нейтральном буферном растворе формалина (рН 7,2–7,4) в течение 24 часов. Из полученного материала изготавливали срезы толщиной 40–50 мкм.

Срезы окрашивали перечисленными ниже методами.

1. Гематоксилином и эозином (*Hematoxylin and Eosin stain*). Этот метод необходим для оценки общей геометрии среза аорты, состояния эндотелия, выявления зон альтерации и признаков патологического неоангиогенеза (прорастания капилляров из *vasa vasorum* в интиму). Результат окраски: ядра всех клеток – синего цвета различной интенсивности; саркоплазма мышечных волокон и цитоплазма эритроцитов – ярко красные, соединительная ткань красная (различной интенсивности) [202].
2. По методу Маллори (*Mallory's trichrome stain*) на выявление КВ. Этот метод окраски критически важен для верификации плотности КВ. Результат окраски: КВ тёмно-синие, гладкая мышечная ткань оранжевая [202].
3. По методу Вейгерта (*Weigert's elastic stain*) на выявление ЭВ. Состояние ВЭМ определяет эластичность стенки ГОА. Метод Вейгерта позволяет зафиксировать изменения в ЭВ, что напрямую коррелирует с риском формирования аневризм аорты. Результат окраски: контрастно окрашиваются только ЭВ (серо – синие) [202].
4. По методу Сидмена (*Alcian blue stain*) на выявление КГАК. Этот метод окраски позволяет уловить самую раннюю, долипидную стадию АС ГОА у обезьян — мукоидное набухание. Накопление КГАК (бирюзовое окрашивание) служит маркером биомеханической нестабильности основного вещества и указывает на зоны накопления липидов. Результат окраски: ядра всех клеток

тёмно– синего цвета, КГАК сине–зелёного цвета [202].

5. По методу Микель–Кальво (*Michel–Calvo method*) на выявление основного и кислого белка. Результат окраски: основные белки различных оттенков синего цвета; кислые белки красного, зелёного и жёлтого цвета [203].

6. По методу Эйнарсона (*the Einarson gallocyaninlake staining technique*) на выявление РНК и ДНК галлоцианин–хромовыми квасцами для количественного определения числа клеточных элементов в интима и меди нормального участка сосуда и при АС. Результат окраски: нуклеиновые кислоты серо–синие [202].

7. По методу фон Косса (*the von Kossa staining method*) на выявление солей кальция в стенке ГОА у обезьян. Возможно накопление в виде мелкоочагового обызвествления (микрокальцификаты в интима) и плотной петрификации (в меди). Результат окраски: кальций чёрный, ядра красные, фон розовый [201].

8. Смесью судан III (*Sudan III*) и судан IV (*Sudan IV*) для визуализации и топографической локализации липидов в стенке аорты. Результат окраски: липиды – разного оттенка от оранжевого до оранжево–красного, ядра синие [203].

9. По методу Шульца (*Schultz's method*) с целью дифференциальной диагностики накопления липидов и верификации непосредственно холестерина в стенке аорты выполнялась гистохимическая окраска замороженных срезов. Результат окраски: холестерин синий или пурпурный, который постепенно переходит в зелёный и в тёмно–коричневый цвет [203].

Для изготовления гистологических микропрепаратов использовали установку для обработки гистологических тканей STP 120 («*Thermo Fisher Scientific, Великобритания*»), станцию для заливки биологических тканей парафином HistoStar («*Thermo Scientific, Великобритания*»), микротом ротационный HM 340E («*Thermo Scientific, Великобритания*») и аппарат для автоматического окрашивания гистологических препаратов Prokrasin («*Biovitrum, Россия*»).

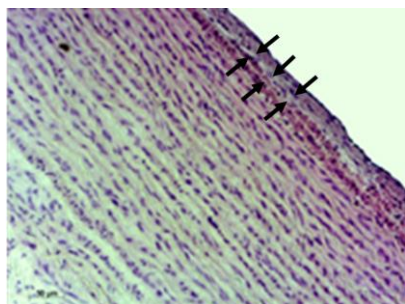
Для получения замороженных срезов использовали охладитель микротомы ОМТ–2802Е (ООО «*КБ ТЕХНОМ*», Россия) и санный микротом (ООО «*СПЕКТРО ЛАБ*», Россия).

Обзорный морфологический анализ выполнен на биологическом микроскопе для лабораторных исследований AXIO LAB.A1 (*Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия*). Для микрофотографирования использовалась цифровая камера AxioCam 105 color (*Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия*) с программным обеспечением AxioVs40x64 V 4.9.1.0 (*Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия*).

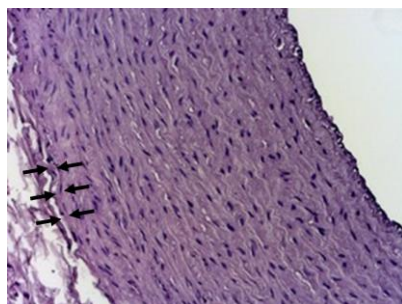
2.3. Микроморфометрическое исследование

На микропрепаратах стенки ГОА измеряли:

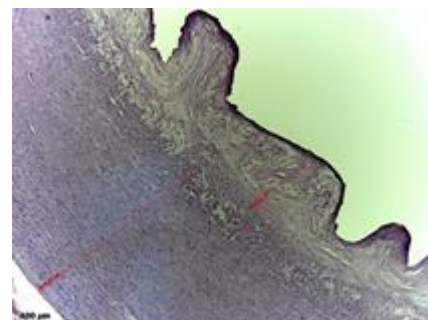
1. Толщину внутренней оболочки ГОА, мкм
2. Толщину средней оболочки ГОА, мкм.
3. Толщину стенки грудной аорты, мкм.
4. ТКИМ, мкм. (Рисунок 7).



а



б



в

Рисунок 7. Стенка аорты, поперечное сечение.

(а)– павиан гамадрил, самец, 5 лет. Граница между интимой и медией. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200 ×;

(б) – макак яванский, самка, 6 лет. Граница между медией и адвентицией. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200×;

(в)– павиан гамадрил, самка, 34 года. АСБ. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 50×.

Границей между интимой и медией считали первый пучок гладких миоцитов, расположенный на поперечном срезе аорты циркулярно. Между

адвентицией и медией – поверхность первого пучка гладких миоцитов, обращенную в просвет сосуда. АСБ определяли, как локальное утолщение ТКИМ, выступающее в просвет сосуда на 0,2 мм [98, 100].

5. Количественным методом определяли число ГМК в интима и медиі нормального участка сосуда, в области липидного пятна, в области АСБ.

Микроморфометрическое исследование числа ГМК в стенке ГОА проведено с использованием метода точечного счёта [106]. С помощью квадратно–сетчатой окулярной вставки с 289 точками, в 40 полях зрения при увеличении окуляра – 10 ×, увеличении объектива – 40 ×, собственном увеличении бинокулярной насадки – 1,0× (общее увеличение – 400×) вычислялась абсолютное число ГМК на гистологических препаратах, окрашенных по методу Эйнарсона (Рисунок 8).

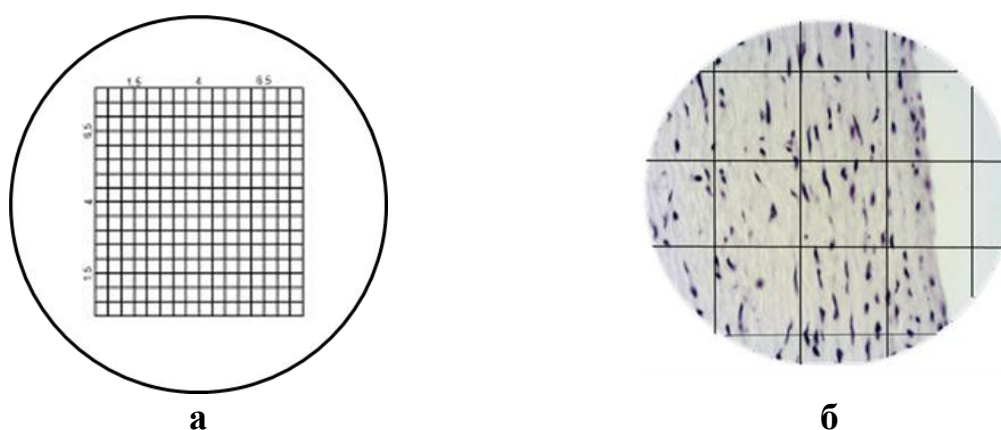


Рисунок. 8. (а) – Квадратно–сетчатая окулярная вставка; (б) – квадратно – сетчатая окулярная вставка на гистологическом препарате, окрашенном по методу Эйнарсона.

2.4. Статистическая обработка результатов

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием GraphPad Prism Version 8 (<https://www.graphpad.com/updates/prism-8-release-notes>). Проверка гипотезы о нормальном распределении количественных показателей проводилась с применением критерия Колмогорова–Смирнова.

Возможность достоверных различий между выборками проверяли методом попарного сравнения переменных с использованием критерия Стьюдента (*Student t-test*). Значимость различий частоты выявления АС между изучаемыми выборками определяли с помощью тренд-теста Кокрана–Армитиджа (*Cochran – Armitage test for trend*) и точного критерия Фишера (*Fisher's exact test*). Результаты представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Уровень статистической значимости был принят равным $p < 0,05$.

Возраст самых старых обезьян на момент проведения исследования составил:

- макак резус: самка – 34 года, самец 26 лет;
- макак яванский: самка – 31 год, самец 26 лет;
- павиан гамадрил: самка – 34 года, самец 21 год.

Известно, что сроки наступления половой зрелости у исследуемых видов обезьян различны. Данные представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Средние значения продолжительности жизни и наступления половой зрелости у исследуемых видов обезьян

Вид животного	Продолжительность жизни, лет	Возраст наступления половой зрелости, полных лет		Источник
		♀	♂	
Макак резус	40	3	5	[188]
Макак яванский	39	3	4	[188]
Павиан гамадрил	37	4	4	[188]

Самцы и самки разделены на три возрастные группы. Первая группа (контроль) представлена особями в возрасте от 4 до 6 лет, вторая – в возрасте от 15 до 20 лет, в третью группу включены обезьяны в возрасте от 21 года до 34 лет (Таблица 6).

Таблица 6 – Количество особей разного вида, пола и возраста с выявленным АС

Вид животного	Кол-во случаев	Группа 1 4–6 лет n=260		Группа 2 15–20 лет n=380		Группа 3 от 21 года до 34 лет n=239		Уровень Р
		♀	♂	♀	♂	♀	♂	
		P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆	
Макак резус n=279 ♀=158 ♂=121	АС*	0	0	8 (3%)	6 (2 %)	17 (6%)	10 (3%)	P ₃ -P ₅ <0,05 P ₄ P ₆ <0,05
	Без АС**	50 (18%)	40 (14 %)	58 (21%)	53 (19%)	25 (9%)	12 (5%)	
Макак яванский n=401 ♀=253 ♂=148	АС	0	0	9 (2%)	10 (2%)	15 (4%)	13 (3%)	P ₃ P ₅ <0,05 P ₄ P ₆ >0,05
	Без АС	60 (15%)	50 (12%)	108 (27%)	50 (13%)	61 (15%)	25 (7%)	

Продолжение таблицы 6

Павиан гамадрил n=199 ♀=106 ♂=93	АС	0	0	8 (4%)	4 (2%)	16 (8%)	9 (4%)	P ₃ P ₅ <0,05 P ₄ P ₆ >0,05
	Без АС	20 (10%)	20 (10%)	49 (25%)	37 (18%)	23 (12%)	13 (7%)	
Итого n=879 ♀ = 517 ♂=362	АС	0	0	21 (3%)	20 (2%)	48 (5%)	32 (4%)	P ₃ P ₅ <0,05 P ₄ P ₆ >0,05
	Без АС	130 (15%)	110 (12%)	219 (25%)	140 (16%)	109 (12%)	50 (6%)	

Примечание: * – количество особей с выявленным АС, ** – количество особей без выявленного АС

АС–изменения в стенке ГОА выявлены у 121 особи, что составляет 14 %. Выявленные АС – изменения соответствовали преимущественно:

- Липидным пятнам.
- АСБ.
- Осложнённым изменениям в виде накопления солей кальция.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты исследований были опубликованы нами и цитируются как Колесник Ю.А. *и др.*, 2024, Орлов С.А. *и др.*, 2024, Шестаков В.А. *и др.*, 2024, Orlov S. *et al.*, 2024, Оганесян А.О. *и др.*, 2024, Шестаков В.А. *и др.*, 2025.

Анатомическое строение ГОА у исследуемых видов обезьян не отличается. Отличия обнаружены в типах ветвления отходящих ветвей. ГОА у обезьян находится в заднем средостении. Её краниальный участок расположен спереди и слева от пищевода. Далее на уровне 4 –5 грудных позвонков аорта слева огибает пищевод и уходит на его заднюю поверхность, располагаясь вдоль позвоночного столба. До выхода из плевральной полости аорта отдаёт парные париетальные ветви; задние межреберные артерии, а также висцеральные ветви к органам заднего средостения [204,205,206].

При выполнении исследования нами были выявлены различия в отхождении парных задних межрёберных артерий ГОА у обезьян. У павианов гамадрилов они расположены парно и параллельны друг другу, у макаков резусов и макаков яванских их расположение под углом в каудальном направлении (Рисунок 9)

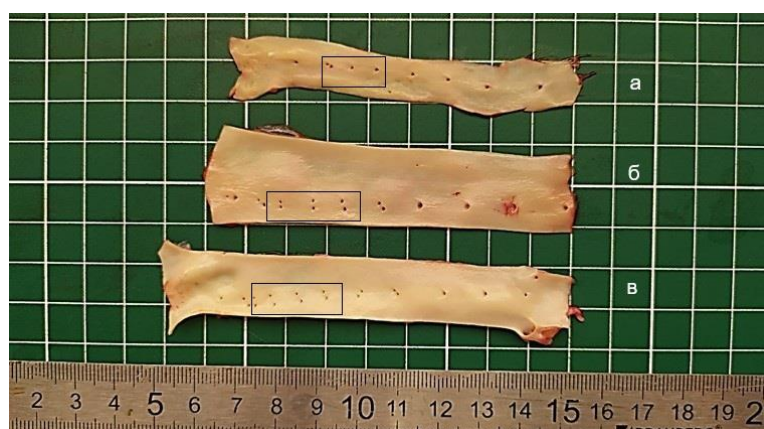


Рисунок 9. Варианты отхождения парных межрёберных артерий исследуемых видов обезьян. а – макак яванский, б – павиан гамадрил, в – макак резус (фотография соискателя)

Значимость различий частоты выявления спонтанного АС между изучаемыми выборками определяли с помощью трен-теста Кокрана–Армитиджа. Были выявлены следующие особенности развития АС-изменений ГОА у обезьян:

1. Во второй группе у самцов макак резусов АС выявляется чаще чем у самок ($p < 0,05$) (Рисунок 10).

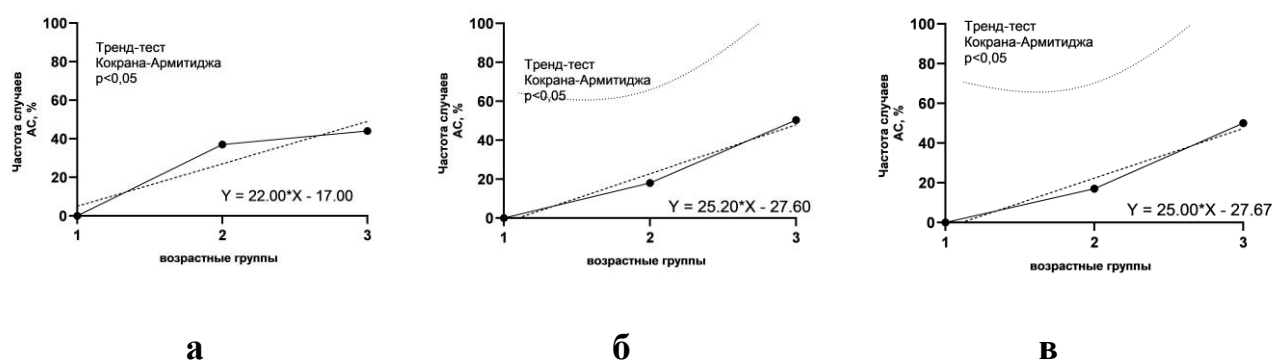


Рисунок 10. а – частота выявления АС у самцов макак резусов;

б – частота выявления АС у самок у макак резусов;

в – частота выявления АС у макак резусов без разделения по полу

2. Частота выявления АС увеличивается с возрастом ($p < 0,05$) (Рисунок 11)

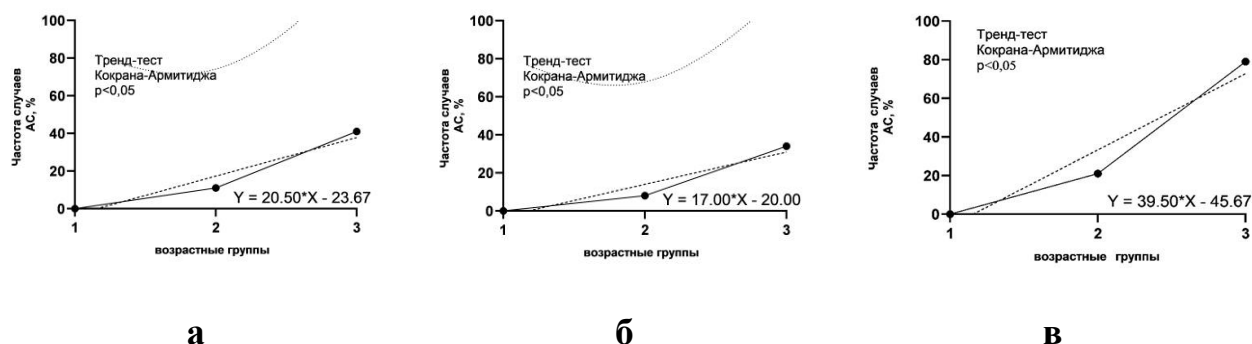


Рисунок 11. а – частота выявления АС у самцов макак яванских;

б – частота выявления АС у самок у макак яванских;

в – частота выявления АС у макак яванских без разделения по полу.

3. В третьей группе у самок всех исследуемых видов животных АС выявляется чаще, чем у самцов ($p < 0,05$) (Рисунок 12).

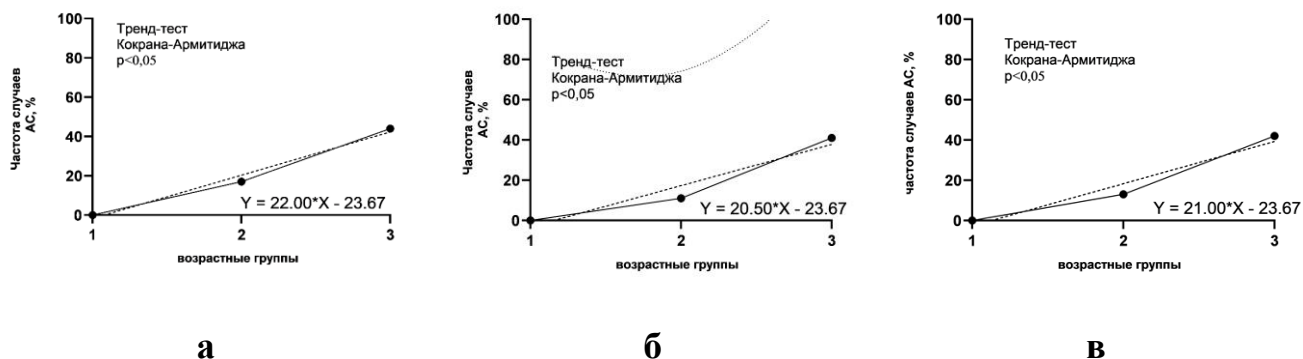


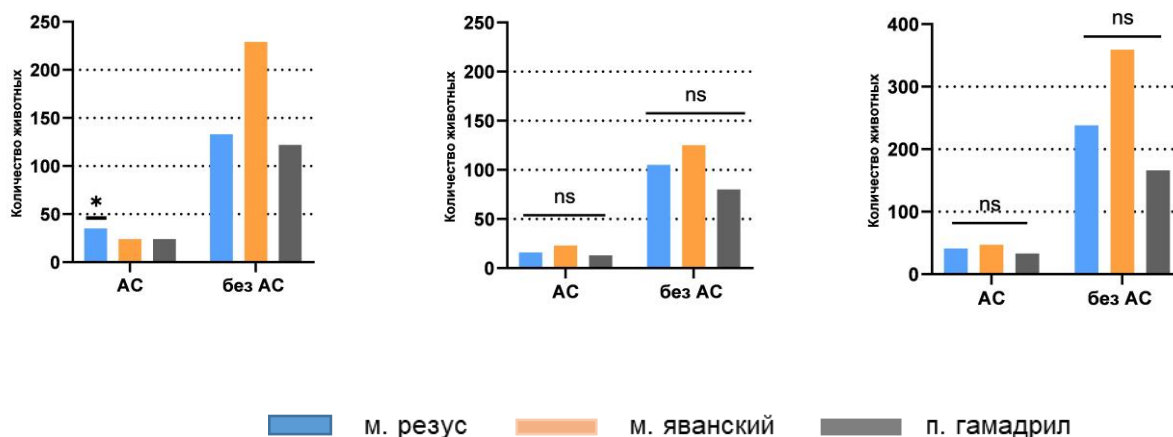
Рисунок 12. а – частота выявления АС у самцов павианов гамадрилов;
 б – частота выявления АС у самок у павианов гамадрилов;
 в – частота выявления АС у павианов гамадрилов без разделения по полу.

Важно отметить, что частота выявления АС у всех исследуемых видов животных увеличивается с возрастом.

Проводилась оценка межвидовых различий частоты выявления АС у исследуемых видов обезьян с разделением и без разделения по полу. Для оценки достоверности различий между группами применялся точный критерий Фишера.

Получены следующие результаты:

1. У самок макак резусов АС выявляется чаще, чем у самок других видов ($p < 0,05$) (Рисунок 13, а).
2. У самцов исследуемых видов достоверных различий в выявлении АС выявлено не было ($p > 0,05$) (Рисунок 13 б).
3. Межвидовых различий в частоте выявления АС (выборка без разделения по полу) установлено не было ($p > 0,05$) (Рисунок 13 в).



а

б

в

Рисунок 13. а – частота выявления АС у самок;
 б – частота выявления АС у самцов;
 в – частота выявления АС у исследуемых видов животных
 без разделения по полу. * – $p < 0,05$, ns – $p > 0,05$.

3.1. Гистологическое строение стенки ГОА у обезьян в норме (первая группа / контроль)

При микроскопическом исследовании стенки ГОА выявлено однотипное гистологическое строение у всех исследуемых видов обезьян.

Внутренняя оболочка (интима) выстлана крупными клетками (эндотелиоцитами) с ядрами полигональной или округлой формы. Эндотелий отделён от подлежащей соединительной ткани хорошо выраженной базальной мембраной, представленной длинными, интенсивно окрашенными КВ и ЭВ. ГМК ориентированы продольно или в косом направлении, окружены соединительно-тканными волокнами, фиброцитами и фибробластами (Рисунок 14,15,16).

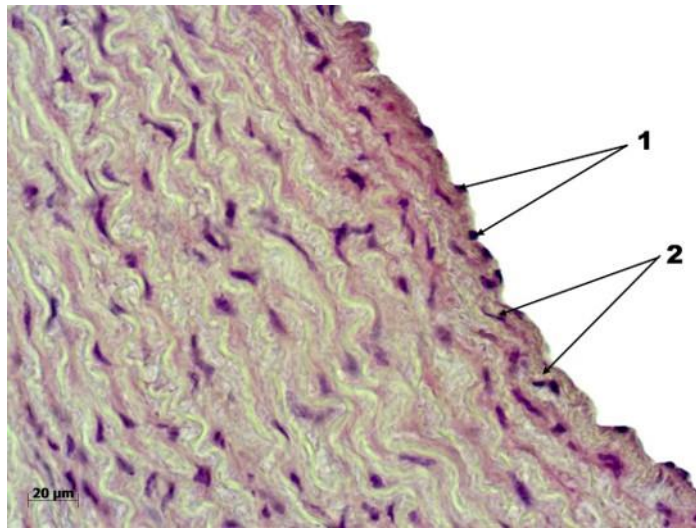


Рисунок 14. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самец, 5 лет. Ядра эндотелиоцитов веретеновидной формы (1); продольно ориентированные ГМК (2).
Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 400×.

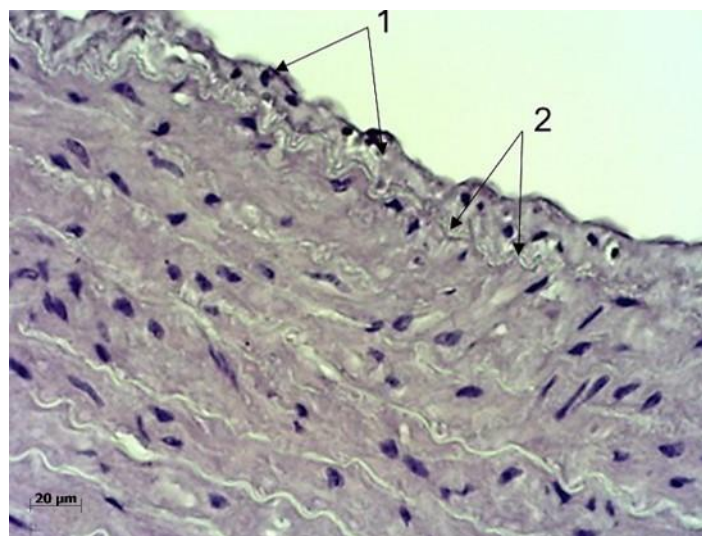


Рисунок 15. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак яванский, самка, 5 лет. Ядра эндотелиоцитов круглой или вытянутой формы (1); продольно ориентированные ГМК (2).
Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 400×.

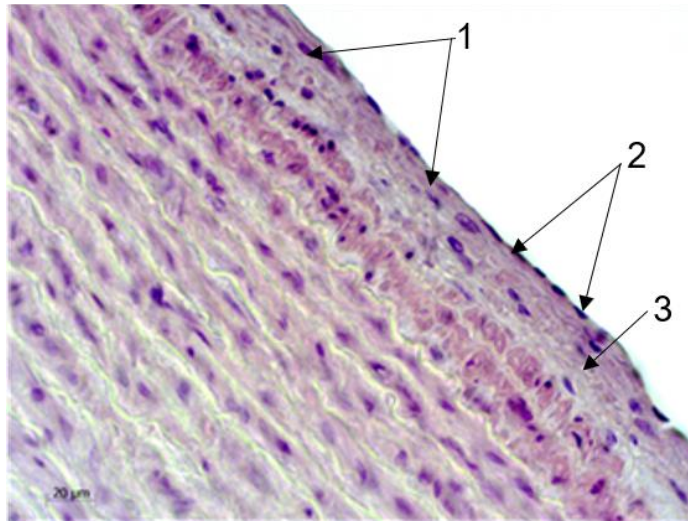


Рисунок 16. Стенка аорты, продольное сечение. Павиан гамадрил, самец, 5 лет. Ядра эндотелиоцитов (1); продольно ориентированные ГМК (2); лимфатические капилляры (3).

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 400×.

В подэндотелиальной соединительной ткани присутствуют ЭВ и КВ. КВ в интима расположены в четыре–пять слоёв и формируют отчётливый ячеистый рисунок (Рисунок 17,18,19).

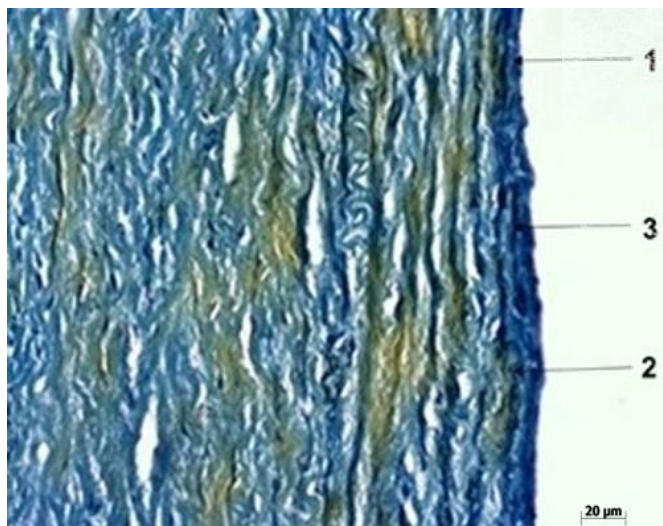


Рисунок 17. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самка, 5 лет. Базальная мембрана эндотелия (1); пучки ГМК в интима (2); пучки ГМК в меди (3). *Окраска по Маллори, увеличение 400×.*

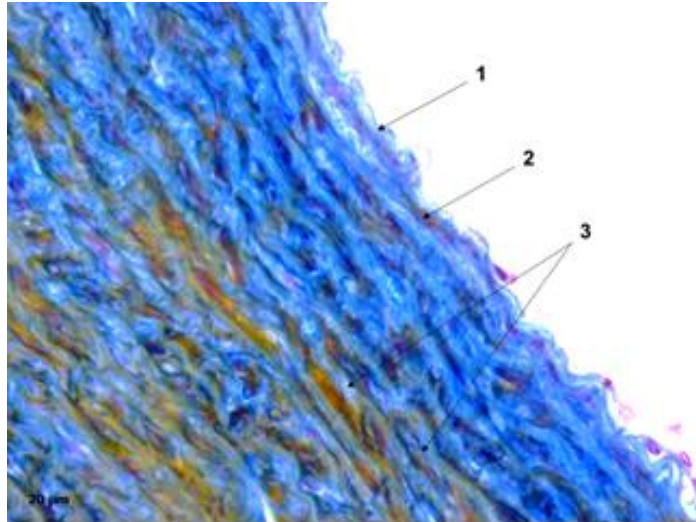


Рисунок 18. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак яванский, самец, 5 лет. Базальная мембрана эндотелия (1); пучки гладкой мышечной ткани в интимае (2); пучки гладкой мышечной ткани в меди (3).

Окраска по Маллори, увеличение 400×.

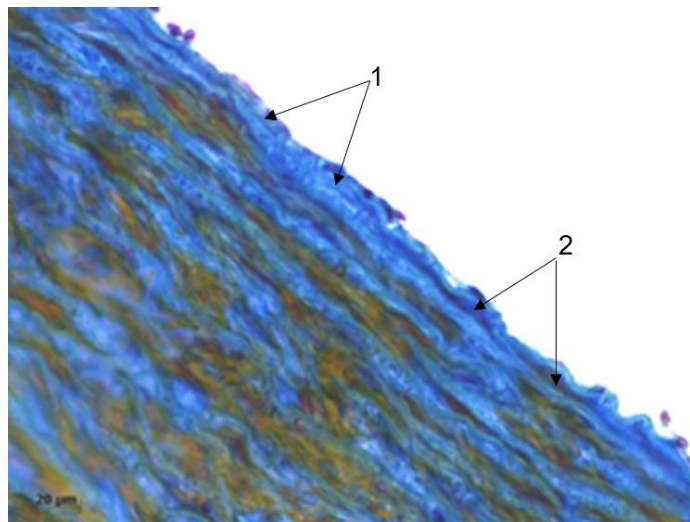


Рисунок 19. Стенка аорты, поперечное сечение. Павлиан гамадрил, самка, 6 лет. КВ в интимае (1); пучки гладкой мышечной ткани в интимае (2). Базальная мембрана эндотелия представлена КВ и ЭВ.

Окраска по Маллори, увеличение 400×.

Наиболее плотные ЭВ расположены в интимае. ВЭМ имеет характерное волокнистое строение (Рисунок 20,21,22).

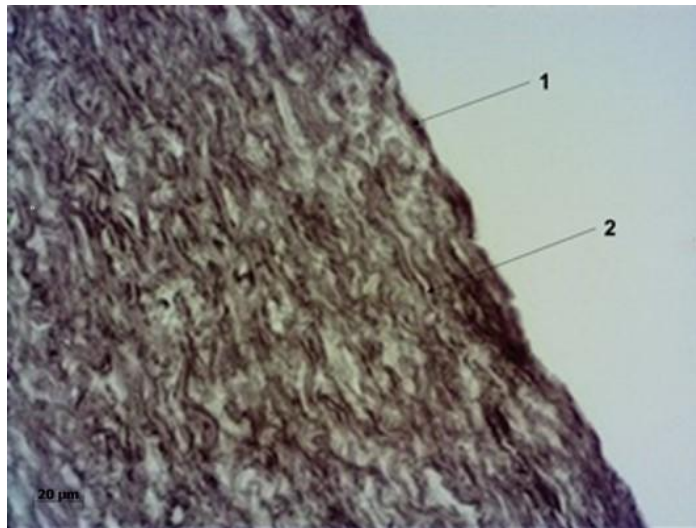


Рисунок 20. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самка, 5 лет. Базальная мембрана эндотелия (1); ВЭМ (2).
Окраска по Вейгерту, увеличение 400×.

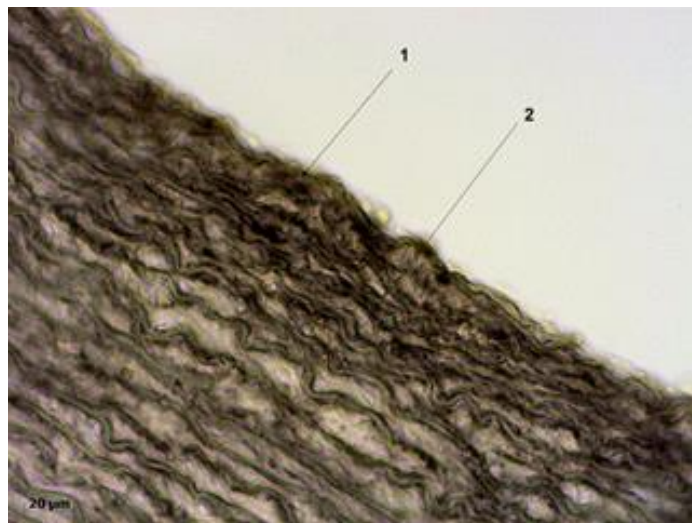


Рисунок 21. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак яванский, самец, 5 лет. Базальная мембрана эндотелия (1); ВЭМ (2). В интима ЭВ более плотные, отчётливо выявляется их волнистость.
Окраска по Вейгерту, увеличение 400×.

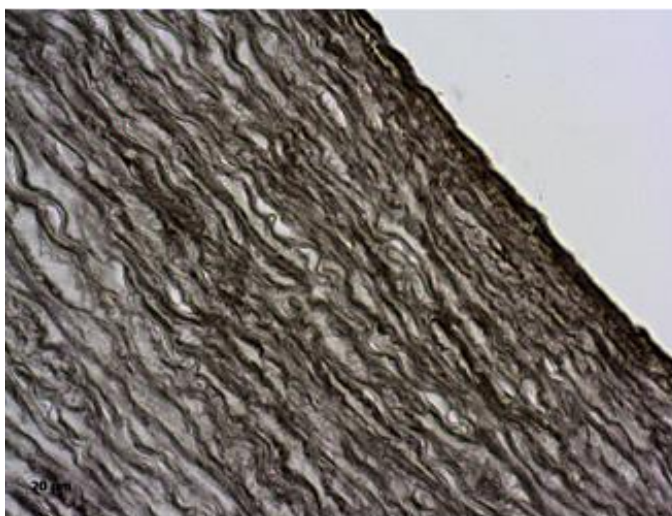


Рисунок 22. Стенка аорты, поперечное сечение. Павиан гамадрил, самка, 6 лет. Базальная мембрана эндотелия представлена КВ и ЭВ.
Окраска по Вейгерту, увеличение 400×.

Ядра клеток и соединительно-тканые волокна расположены в два слоя. Первый находится под эндотелием, а второй на расстоянии от 15 до 20 мкм от эндотелия. Сосуды микроциркуляторного русла диаметром от 5 до 15 мкм. Лимфатические капилляры в интима и непосредственно под ней ориентированы почти перпендикулярно к поверхности эндотелия.

В межклеточном веществе внутренней оболочки аорты выявляется большое количество КГАК., которые у всех исследуемых видов животных обнаруживаются только в волокнистых структурах. Наибольшее их количество находится во ВЭМ, базальной мембране эндотелия и непосредственно под интимой (Рисунок 23,24,25).

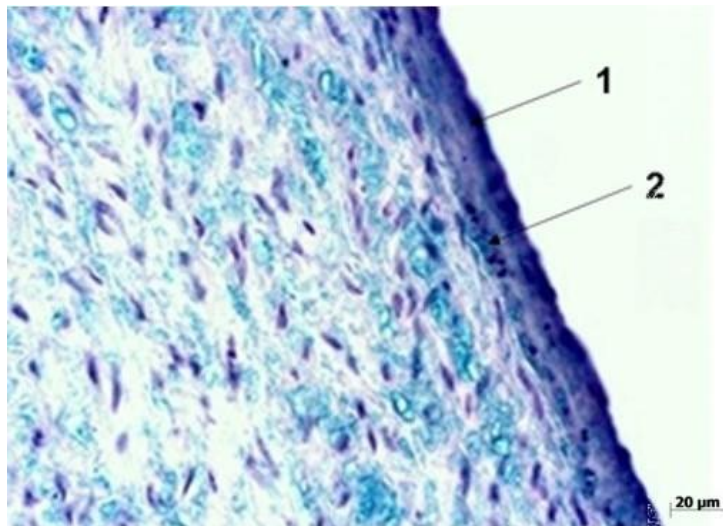


Рисунок 23. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самец, 6 лет. Накопление КГАК в базальной мембране эндотелия (1); накопление КГАК во ВЭМ (2). Окраска по Сиддмену, увеличение 400×.

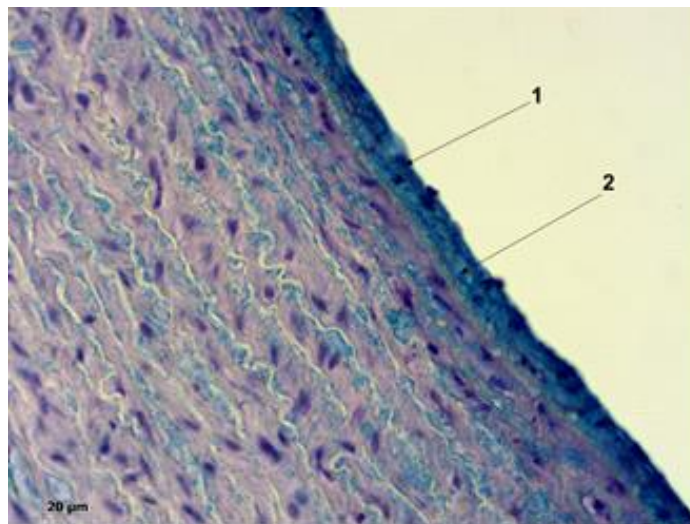


Рисунок 24. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак яванский, самка, 5 лет. Накопление КГАК в базальной мембране эндотелия (1); накопление КГАК во ВЭМ (2). КГАК обнаруживаются только в волокнистых структурах.

Окраска по Сиддмену, увеличение 400×.

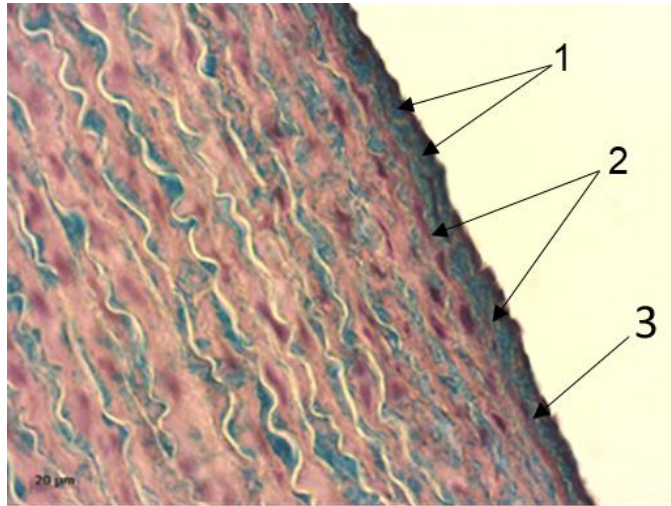


Рисунок 25. Стенка аорты, поперечное сечение. Павиан гамадрил, самка, 5 лет. Накопление КГАК в базальной мембране эндотелия (1); накопление КГАК во ВЭМ (2); неравномерное накопление КГАК в интимае (3). Окраска по Стивидмену, увеличение 400×.

Основные белки накапливаются преимущественно в саркоплазме ГМК (Рисунок 26,27,28).

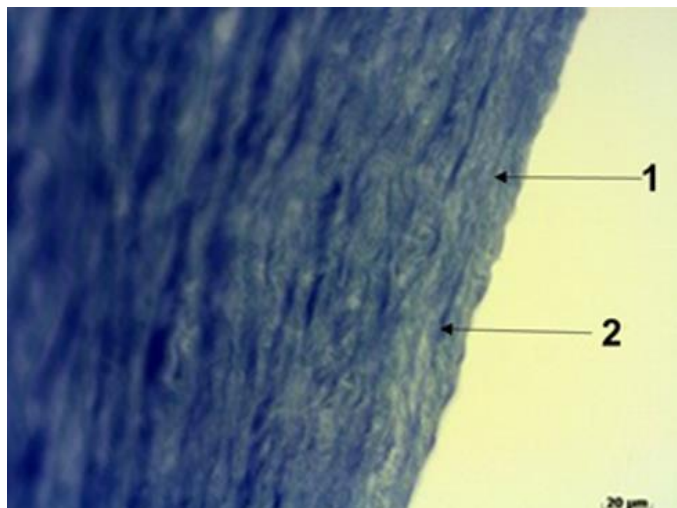


Рисунок 26. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус самец, 6 лет. Накопление белка в интимае (1); накопление белка в саркоплазме ГМК (2). Окраска по Микель–Кальво, увеличение 400×.

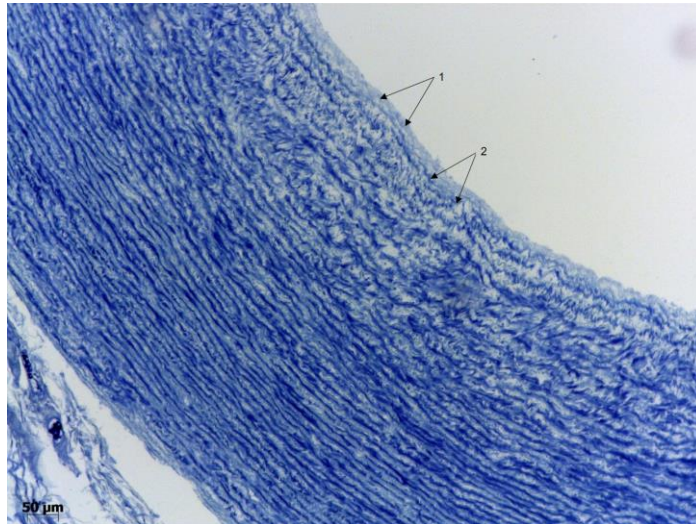


Рисунок 27. Стенка аорты, поперечное сечение.

Макак яванский, самка, 5 лет. Накопление белков в базальной мембране эндотелия (1); накопление белков в саркоплазме ГМК (2).

Окраска по Микель–Кальво, увеличение 100×.

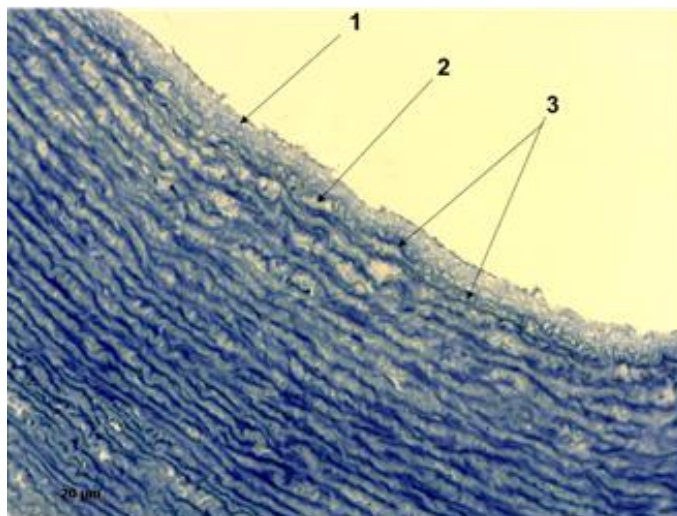


Рисунок 28. Стенка аорты, поперечное сечение.

Павиан гамадрил, самка, 5 лет.

Накопление белков в базальной мембране эндотелия (1); накопление белков во ВЭМ (2); накопление белков в саркоплазме ГМК (3). В отдельных ГМК накапливаются кислые белки (красное окрашивание).

Окраска по Микель–Кальво, увеличение 200×.

Липиды и холестерин накапливаются внутриклеточно в виде мелких фрагментов (Рисунок 29–34).

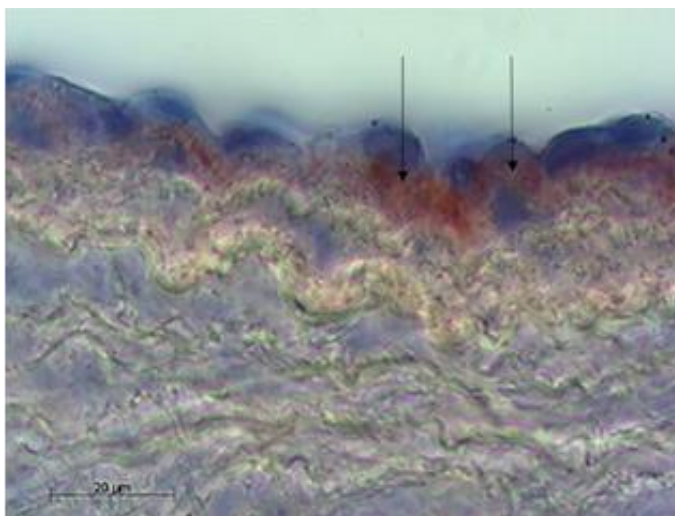


Рисунок 29. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак яванский, самка, 5 лет. Накопление липидов в интимае.
Окраска смесью судан sudan III + sudan IV, увеличение 1000×.

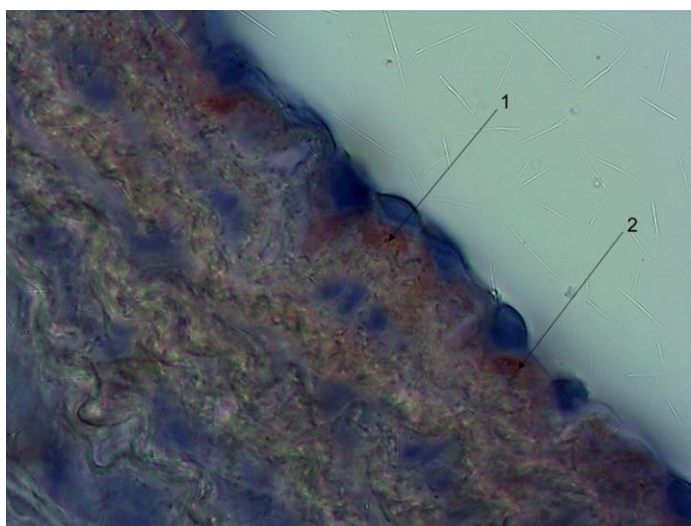


Рисунок 30. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак яванский, самка, 6 лет. Липиды накапливаются внутриклеточно в виде мелких фрагментов. *Окраска смесью судан III + IV, увеличение 1000×.*

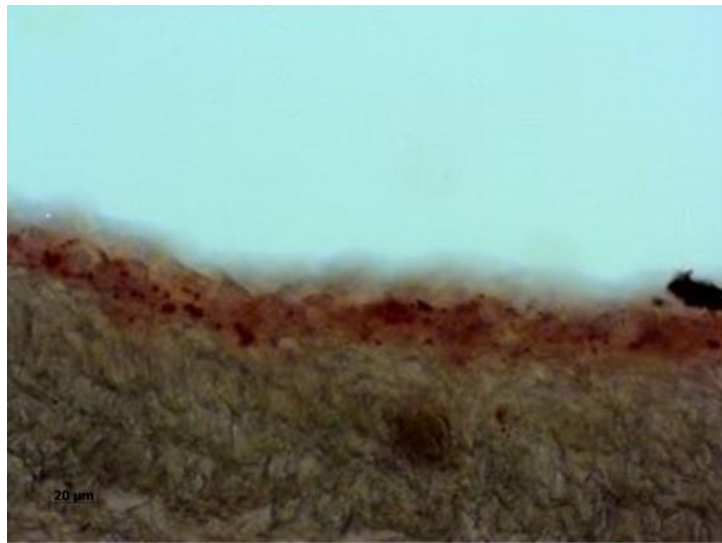


Рисунок 31. Стенка аорты, поперечное сечение. Павлиан гамадрил, самка, 6 лет. Накопление липидов в интима в виде мелких фрагментов.
Окраска смесью судан III + IV, увеличение 400×.

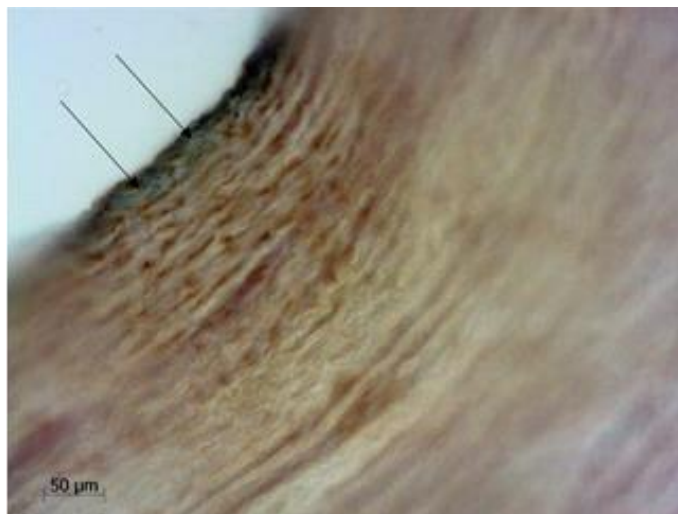


Рисунок 32. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак яванский, самка, 5 лет. Накопление холестерина в интима.
Окраска по Шульцу, увеличение 200×.

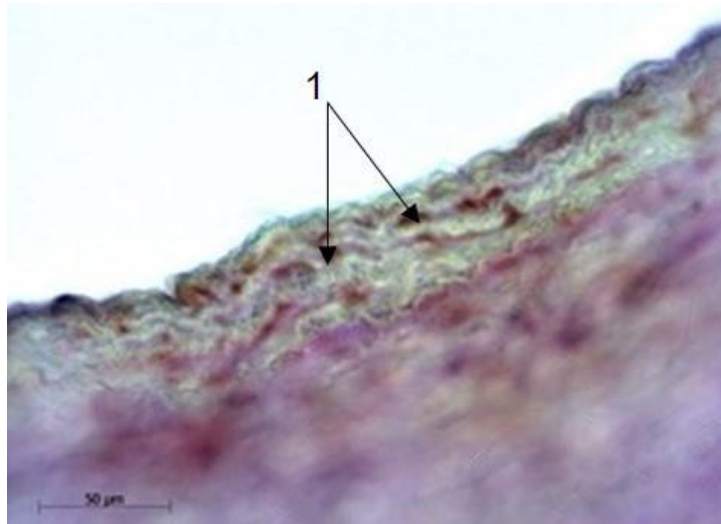


Рисунок 33. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак яванский, самец, 6 лет. Холестерин в стенке ГОА выявляется внутриклеточно в виде мелких фрагментов.

Окраска по Шульцу, увеличение 400×.

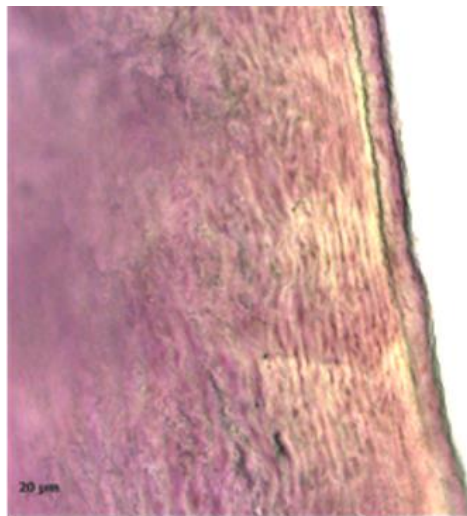


Рисунок 34. Стенка аорты, поперечное сечение. Павиан гамадрил, самец, 6 лет. Накопление холестерина в интима ГОА.

Окраска по Шульцу, увеличение 400×.

Средняя оболочка (медиа) имеет толщину от 500 до 700 мкм и содержит ГМК, КВ и ЭВ, которые формируют единый эластический каркас вместе с другими оболочками ГОА.

ГМК ориентированы циркулярно, формируют пучки гладкомышечных волокон и в комбинации с волокнами соединительной ткани образуют волнистый рисунок, который в направлении к адвентиции растягивается (Рисунок 35).

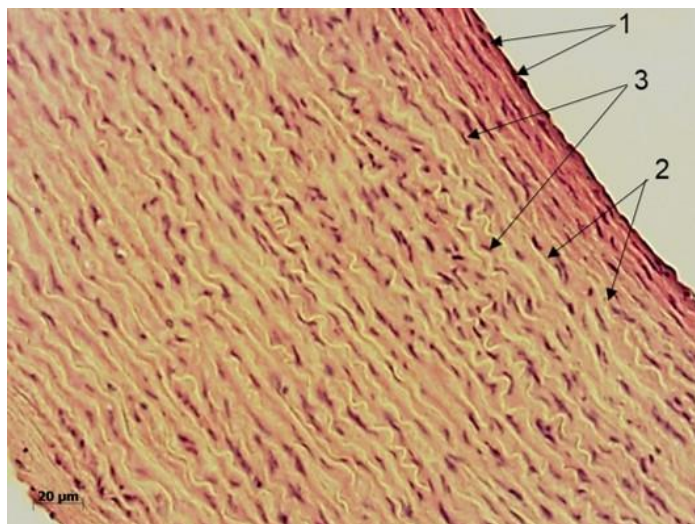


Рисунок 35. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самец, 6 лет. ГМК под эндотелием (1); волокна соединительной ткани (2); ГМК в меди (3).

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200×.

Между пучками волокон ГМК расположены тонкие КВ. ЭВ, расположенные в центральной части меди менее чёткие, по сравнению с участками, прилежащими непосредственно к интима и к адвентиции. (Рисунок 36,37).

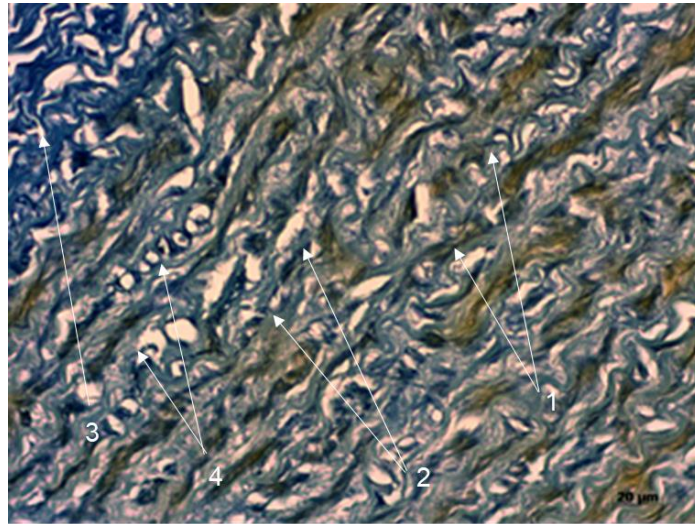


Рисунок 36. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самка, 5 лет. Пучки КВ в меди (1); КВ в пучках мышечной ткани (2); КВ в адвентиции (3); кровеносные сосуды (4).
Окраска по Маллори, увеличение 400×.

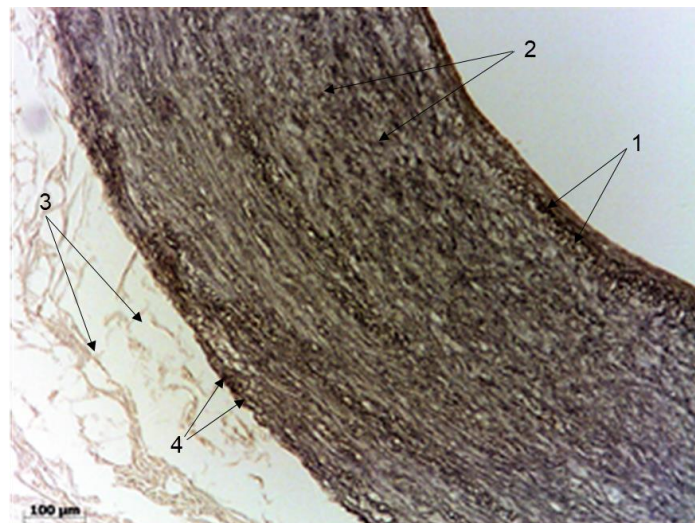


Рисунок 37. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак яванский, самец, 5 лет. ВЭМ (1); ЭВ в меди (2); ЭВ в адвентиции (3); наружная эластическая мембрана (4).
Окраска по Вейгерту, увеличение 100×.

Накопления кислых белков в структурах меди не выявлено. Основные белки накапливаются преимущественно в саркоплазме ГМК (Рисунок 38).

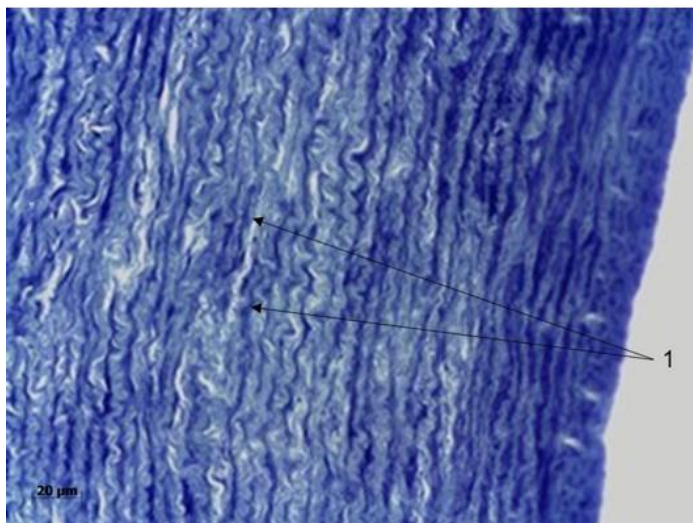


Рисунок 38. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самец, 6 лет. Накопление белков в меди (1). Основные белки накапливаются преимущественно в саркоплазме ГМК.

Окраска по Микель–Кальво, увеличение 200×.

Важно отметить, что у всех исследуемых видов животных количество и локализация основных белков в стенке ГОА имеет особенность: дорсальная часть стенки сосуда окрашивается более интенсивно, чем вентральная

КГАК в меди (накапливаются между пучками ГМК и волокон соединительной ткани (Рисунок 39).

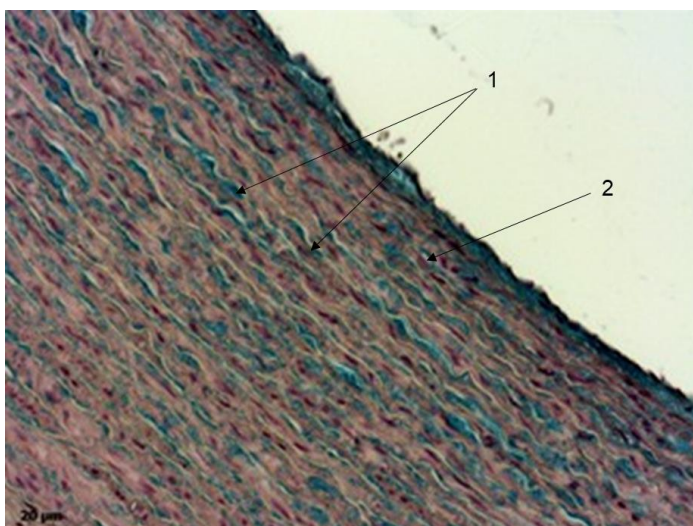


Рисунок 39. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самка, 5 лет. Накопление КГАК в меди (обнаруживаются между пучками ГМК и волокон соединительной ткани) (1); накопление КГАК около лимфатических сосудов (2). *Окраска по Стивидмену, увеличение 400×.*

Наружная оболочка (адвентиция) содержит пучки КВ и ЭВ, ориентированных продольно или идущих по спирали. КВ в адвентиции больше, чем ЭВ. Адвентиция содержит мелкие кровеносные и лимфатические сосуды.

При окраске по методу Микель–Кальво эритроциты в просветах *vasa vasorum* приобретают тёмно–красный цвет, что свидетельствует о наличии в них кислых белков (Рисунок 40).

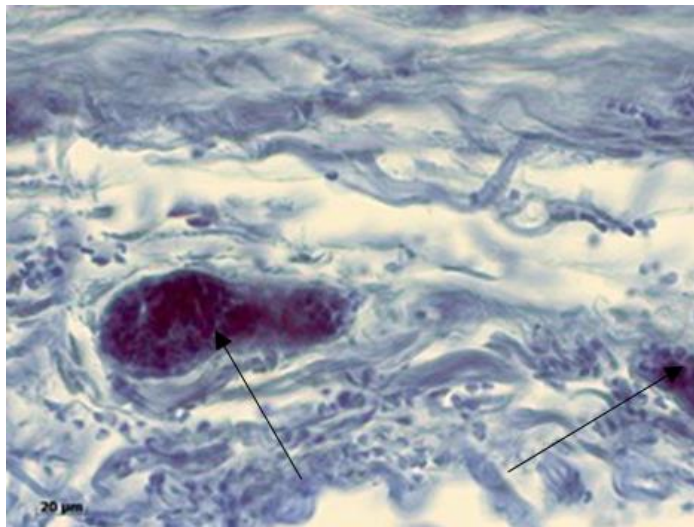


Рисунок 40. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самец, 6 лет. Накопление белков в просветах кровеносных сосудов (1). Белки всех структур адвентиции основные. Эритроциты в просветах *vasa vasorum* окрашены в тёмно–красный цвет, что свидетельствует о наличии в них кислых белков.

Окраска по Микель–Кальво, увеличение 400×.

Толщина стенки ГОА на поперечном сечении у исследуемых видов животных различна. Чёткой морфологической границы между оболочками стенки ГОА не прослеживается (Таблица 7).

Таблица 7– Толщина стенки ГОА у обезьян первой возрастной группы (без разделения по полу), ($M \pm SD$).

Вид животного	макак резус	макак яванский	павиан гамадрил	Уровень Р
	P ₁	P ₂	P ₃	
Толщина интимы, мкм	19,17 ± 2,03	14,26 ± 1,15	20,92 ± 2,37	P _{1,2} < 0,05 P _{1,3} > 0,05 P _{2,3} < 0,05
Толщина медики, мкм	533,07 ± 30,47	377,05 ± 7,84	674,19 ± 52,96	P _{1,2} < 0,05 P _{1,3} < 0,05 P _{2,3} < 0,05
ТКИМ, мкм	554,12 ± 30,18	392,46 ± 6,93	695,26 ± 50,17	P _{1,2} < 0,05 P _{1,3} < 0,05 P _{2,3} < 0,05
Толщина стенки, мкм	560,65 ± 48,51	404,62 ± 7,0	699,01 ± 54,54	P _{1,2} < 0,05 P _{2,3} < 0,05 P _{1,3} < 0,05

При измерении толщины стенки ГОА в первой группе выявлены следующие особенности:

1. отсутствие достоверно значимых различий в толщине интимы между макаками резусами и павианами гамадрилами ($p > 0,05$);
2. у макак яванских толщина интимы достоверно меньше, чем у других исследуемых видов ($p < 0,05$);
3. значительные различия в толщине интимы и медики между видами обусловлены видовыми анатомическими особенностями. Данные представлены на Рисунке 41.

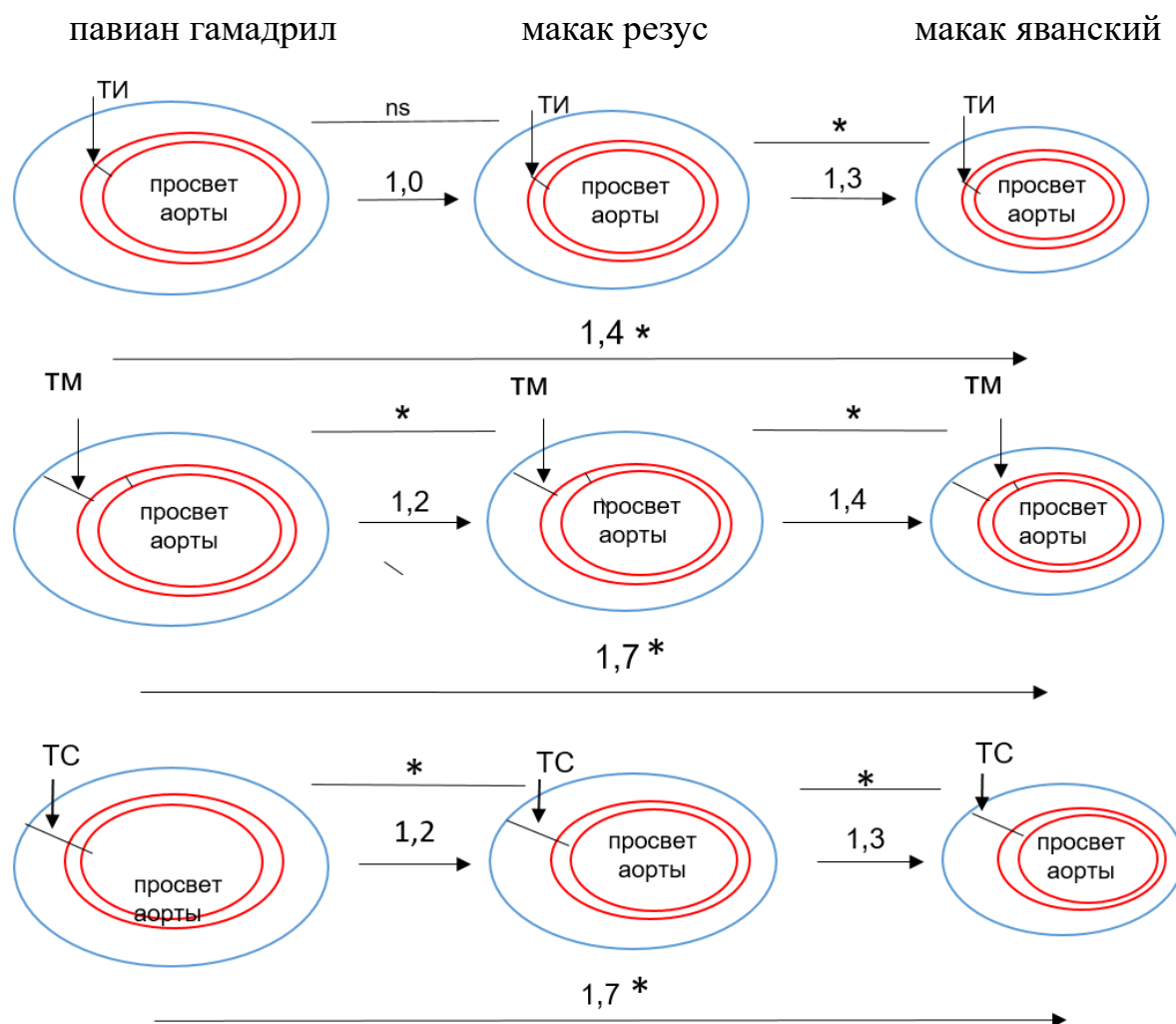


Рисунок 41. Межвидовые различия в толщине интимы, меди и общей толщине стенки ГОА у обезьян исследуемых видов.

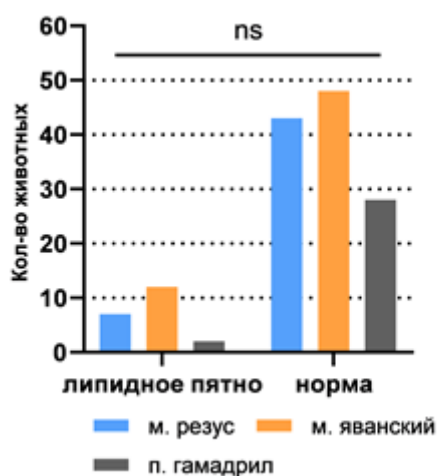
ТИ – толщина интимы, ТМ – толщина меди, ТС – общая толщина стенки. ns – $p > 0,05$, * – $p < 0,05$ при сравнении между группами.

У обезьян первой группы выявлено накопление липидов в интимае. Видовые и половые особенности внутриклеточного накопления липидов в стенке ГОА представлены в Таблице 8.

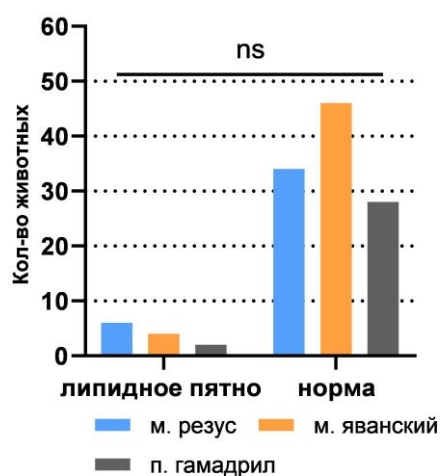
Таблица 8 – Результаты морфологических исследований ГОА в первой группе.

Вид обезьяны n=260	макак резус n=90		макак яванский n=110		павиан гамадрил n=60		Уровень Р
	♀ n=50	♂ n=40	♀ n=60	♂ n=50	♀ n=30	♂ n=30	
	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆	
Норма	43 (86%)	34 (85%)	48 (90%)	46 (92%)	28 (94%)	28 (94%)	P _{1,3,5} >0,05 P _{2,4,6} >0,05
Липидное пятно	7 (14%)	6 (15%)	12 (20%)	4 (8%)	2 (6%)	2 (6%)	P _{1,3,5} >0,05 P _{2,4,6} >0,05
АСБ	0	0	0	0	0	0	
Осложненные изменения	0	0	0	0	0	0	

Достоверных меж- и внутривидовых различий выявления раннего липидоза у обезьян первой группы не установлено ($p > 0,05$) (Рисунок 42).



а



б

Рисунок 42. а – морфологические изменения в ГОА у самок;
б – морфологические изменения в ГОА у самцов. ns – $p > 0,05$.

Для выявления состояния гладкой мышечной ткани выполнена количественная оценка распределения ГМК у самцов и самок в интима и меди ГОА и анализ соотношения толщины этих оболочек. Данные представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Количество ГМК в интима и меди у обезьян первой группы, ($M \pm SD$).

Вид обезьяны n =380	Среднее количество ГМК в 40 полях зрения						Уровень Р
	макак резус n =125		макак яванский n =177		павиан гамадрил n =78		
	♀ n=66	♂ n=59	♀ n=117	♂ n=60	♀ n=37	♂ n=41	
	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆	
Норма (интима)	11,0 ±1,65	10,7 ± 1,26	9,7 ±1,1	9,4 ± 1,3	11,6 ± 1,8	10,9 ± 2,12	P _{1,3,5} >0,05 P _{2,4,6} >0,05
Норма (медиа)	101,8±2,95	101,7±2,43	98,1±1,86	99,7±4,1	107,1±3,2	104,9±0,85	P _{1,3,5} >0,05 P _{2,4,6} >0,05

Достоверных различий между самками и самцами в количестве ГМК в интима и меди ГОА не обнаружено ($p > 0,05$). У половозрелых самцов при равном количестве ГМК толщина стенки ГОА больше ($p < 0,05$). Этот показатель свидетельствует о более развитом соединительнотканном каркасе у самцов по сравнению с самками того же возраста (Рисунок 43).

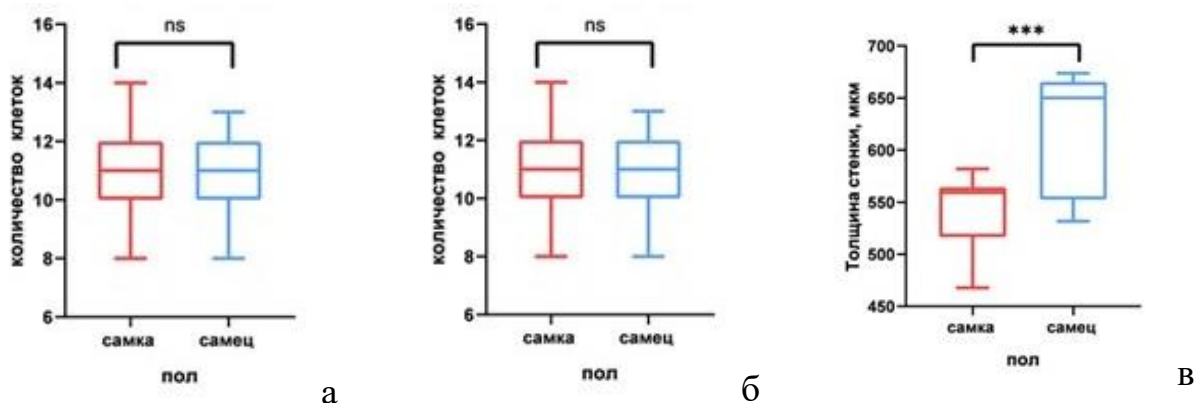


Рисунок 43. а – количество ГМК в интима ГОА; б – количество ГМК в меди ГОА; в – толщина стенки ГОА, мкм .

Выводы по первой группе.

1. Наиболее тонкая интима у обезьян исследуемых видов наблюдается у макак яванских ($p < 0,05$).
2. Толщина интимы у макак резусов и павианов гамадрилов одинаковая ($p > 0,05$).
3. У всех исследуемых видов животных наиболее толстой является дорсальная часть ГОА, непосредственно прилегающая к позвоночному столбу.
4. У самцов более развит соединительнотканый каркас по сравнению с самками того же возраста.
5. Отсутствует упорядоченность в распределении сосудов микроциркуляционного русла и лимфатических капилляров в стенке ГОА (капилляры и *vasa vasorum*).

3.2. Строение ГОА при спонтанном атеросклерозе у обезьян в возрасте от 15 до 20 лет (вторая группа).

При микроскопическом исследовании стенки ГОА у животных второй группы выявлено, что АС – изменения локализуются в местах, в которых при

макроскопическом исследовании обнаруживались неровности, выступающие над поверхностью интимы. Эти изменения чаще выявлялись в дорсальной части стенки ГОА около отхождения задних межрёберных артерий. Поверхность интимы при этом может оставаться ровной или имеет незначительное возвышение. На макроскопическом уровне, в отличие от микроскопического не всегда выявляются изменения, характерные для АС. (Рисунок 44).



Рисунок 44. ГОА. Макак резус, самка, 20 лет.
Липидные пятна на интиме
(фотография соискателя)

У всех исследуемых животных в интиме выявлялись очаговые выпячивания интимы и увеличение её толщины. Соединительнотканые волокна в этих участках имели разную интенсивность окрашивания, толщину и ориентацию (Рисунок 45).

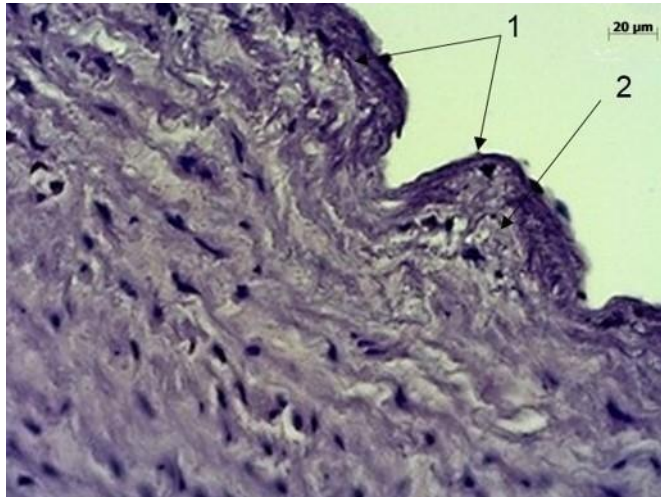


Рисунок 45. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самка, 16 лет. Изменение рельефа интимы и её утолщение (1); волокна различной толщины, ориентации и плотности окраски (2).
Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 400×.

Выявлялись различного размера полости. В полостях обнаруживались ядра ГМК, расположенные пристеночно (Рисунок 46,47).

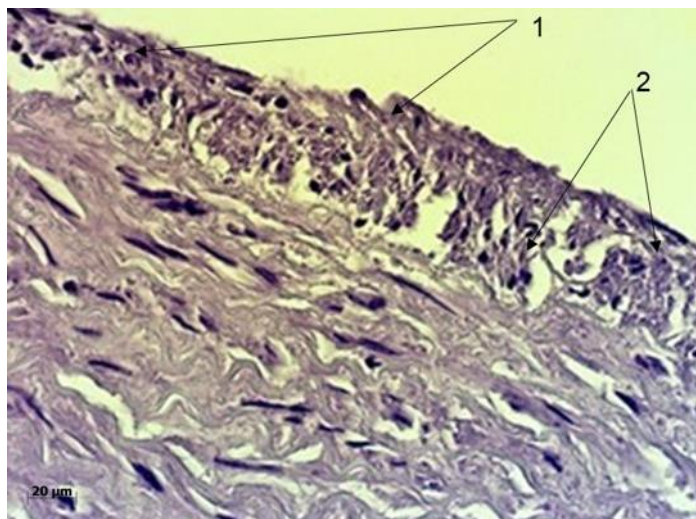


Рисунок 46. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак яванский, самка, 16 лет. Изменение рельефа интимы и её утолщение (1); волокна различной толщины, ориентации и плотности окраски (2).
Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 400×.

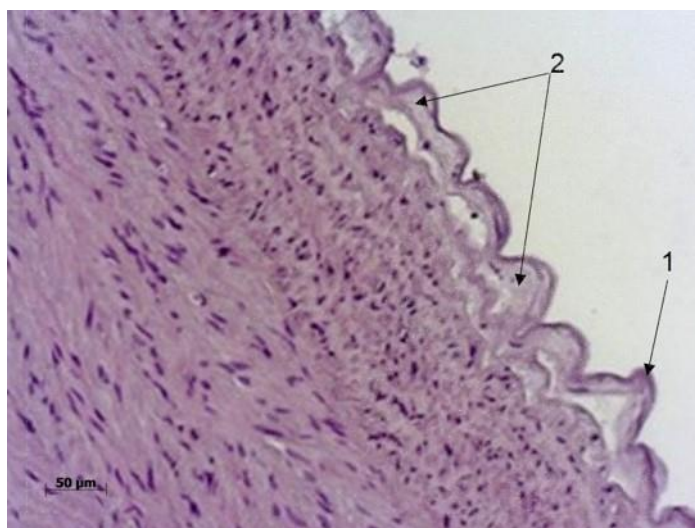


Рисунок 47. Стенка аорты, поперечное сечение. Павиан гамадрил, самец, 17 лет. Отсутствие эндотелия на участке наибольшего выпячивания рельефа интимы (1); встречаются участки, где отсутствуют клеточные популяции (2).

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 400×.

В интима при микроскопическом исследовании выявлено нарушение дифференцировки слоёв. В этом участке отсутствуют ГМК. КВ и ЭВ придаёт этому участку ячеистый вид. (Рисунок 48,49,50).

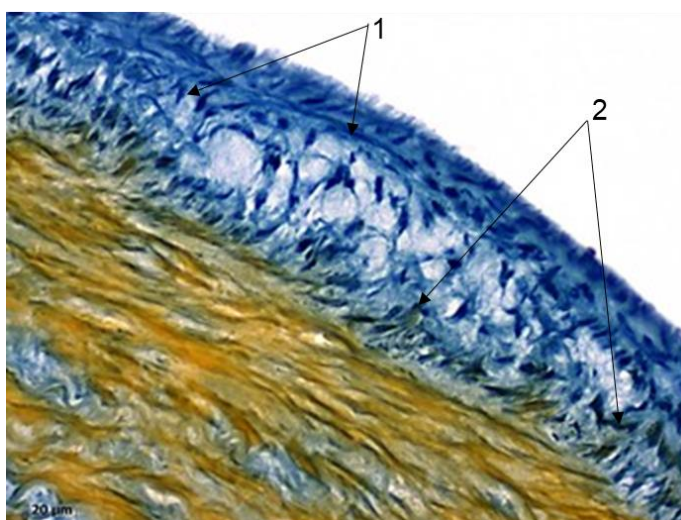


Рисунок 48. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самка, 20 лет. Нарушение архитектоники КВ (1); истончение пучков ГМК, утолщение и разрыхление КВ (2).

Окраска по Маллори, увеличение 400×.

Поверхность интимы при этом может оставаться ровной или имеет незначительное выпячивание.

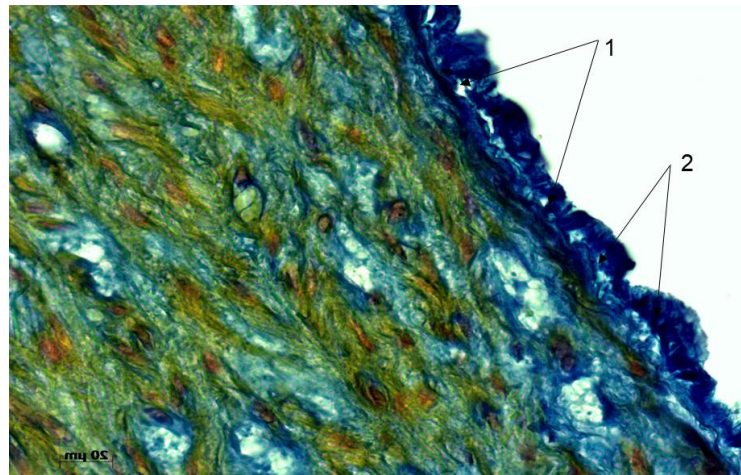


Рисунок 49. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак яванский, самка, 17 лет. Многочисленные пустоты (1); нарушение архитектоники КВ (2).

Окраска по Маллори, увеличение 400×.

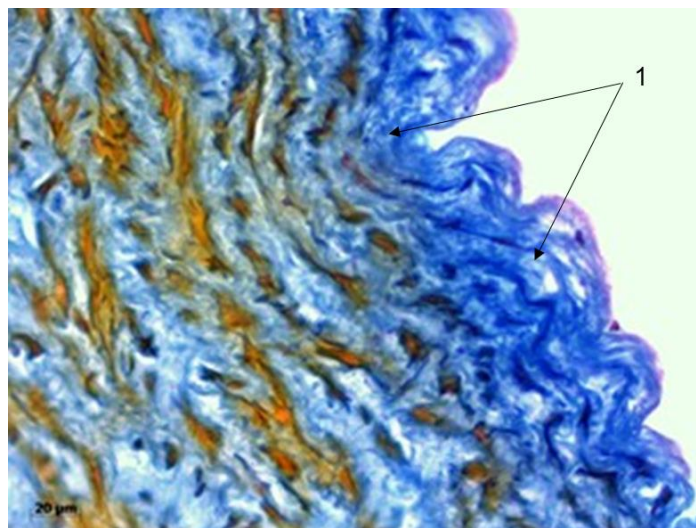


Рисунок 50. Стенка аорты, поперечное сечение. Павиан гамадрил, самка, 16 лет. Нарушение ориентации КВ (1).

Окраска по Маллори, увеличение 400×.

При окраске по методу Вейгерта выявляется нарушение архитектоники ЭВ, которое характеризуется дегенеративно–дистрофическими процессами ЭВ. Отчётливо выявляется только слой, находящийся непосредственно под

эндотелием. Нижележащие слои ЭВ утрачивают свою гистоархитектонику (Рисунок 51,52,53).

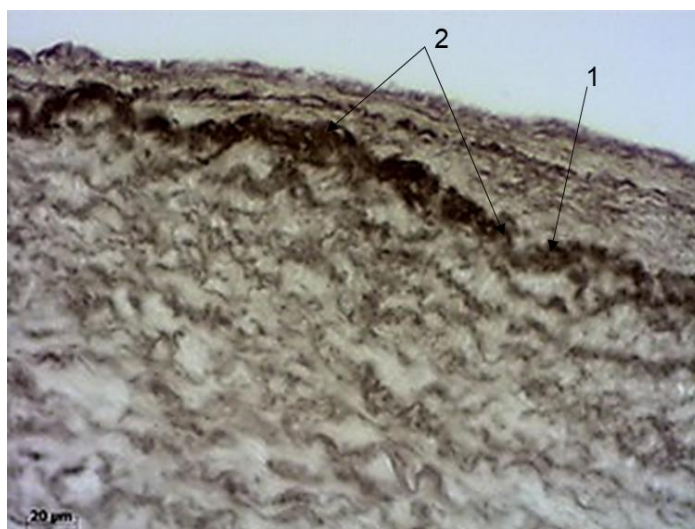


Рисунок 51. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самка, 22 года. Дегенеративно–дистрофические процессы в ЭВ (1); нарушение архитектоники ЭВ (2).
Окраска по Вейгерту. Увеличение 400×.

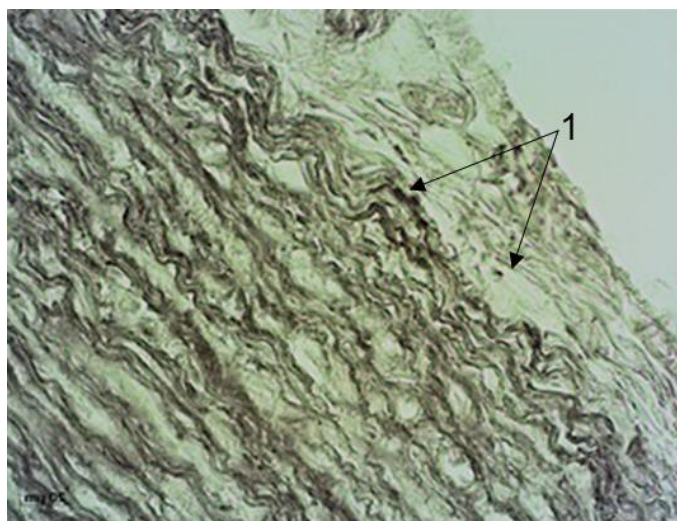


Рисунок 52. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак яванский, самка, 19 лет. Нарушение архитектоники ЭВ (1).
Окраска по Вейгерту, увеличение 400×.

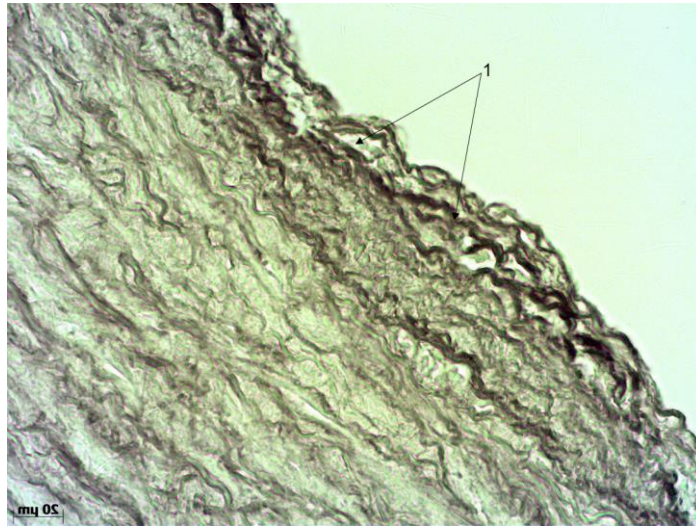


Рисунок 53. Стенка аорты, поперечное сечение. Павиан гамадрил, самка, 16 лет. Нарушение ориентации ЭВ (1).
Окраска по Вейгерту, увеличение 400×.

Субэндотелиально выявляются многочисленные полости различного размера и форм. Окружающие их соединительнотканые волокна в состоянии дегенерации. (Рисунок 54).

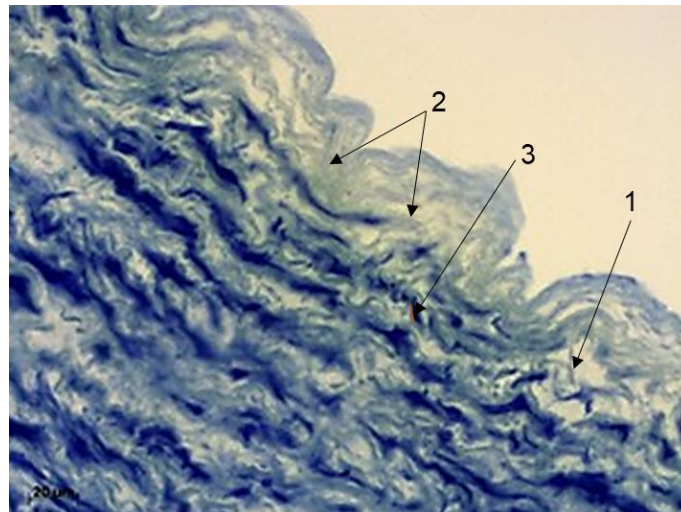


Рисунок 54. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самка, 20 лет. Многочисленные оптические пространства разных форм и размеров (1); дегенерация соединительно-тканых волокон (2); накопление кислых белков в ГМК (3).
Окраска по Микель–Кальво, увеличение 400×.

В этих полостях выявляются одиночные, реже парно расположенные ГМК, имеющие кислую реакцию. Выявленные изменения присутствуют только в интимае.

КГАК расположены непосредственно в зоне дегенеративных изменений соединительно-тканых волокон, особенно под участком выпячивания в меди (Рисунок 55).

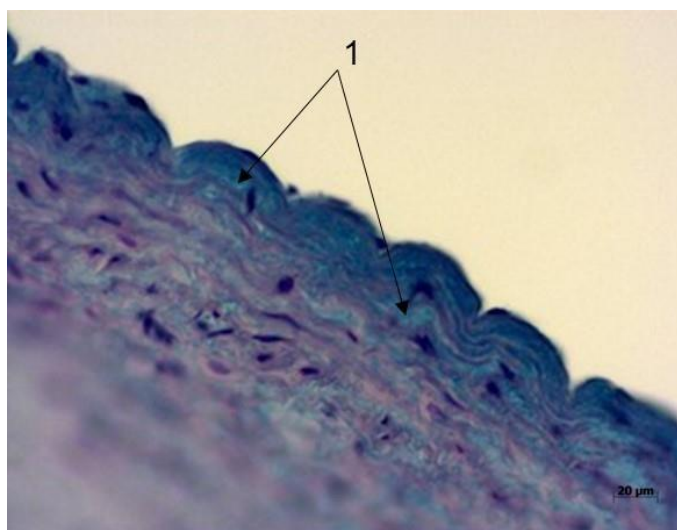


Рисунок 55. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самка, 20 лет. Отложения КГАК в зоне дегенеративных изменений соединительнотканых волокон (1).
Окраска по Сиддмену., увеличение 400×.

При окраске по Эйнарсону обнаружено, что в участках интимы с нарушенной слоистостью расположения волокон и клеток наблюдается уменьшение количества ГМК и соединительнотканых клеток (Рисунок 56).

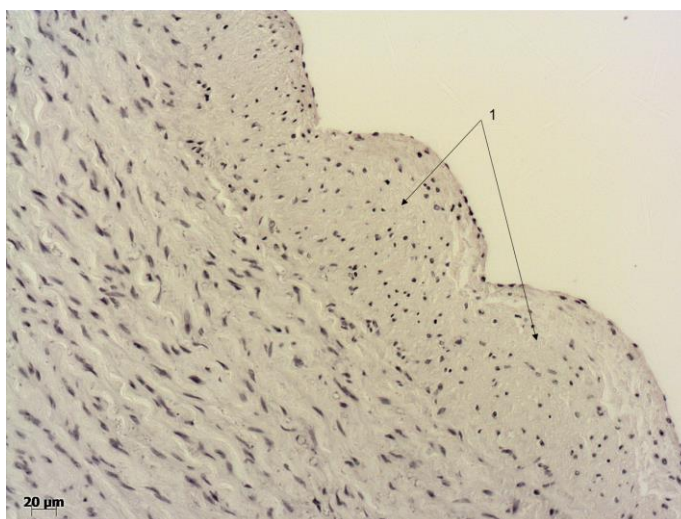


Рисунок 56. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самка, 16 лет. Уменьшение количества ГМК и соединительнотканых клеток в интимае (1). Окраска по Эйнарсону, увеличение 200×.

При окраске смесью судан III и IV у всех исследуемых видов животных липиды в интимае выявляются внутриклеточно. В средней оболочке накопления липидов не выявлено (Рисунок 57, 58, 59).

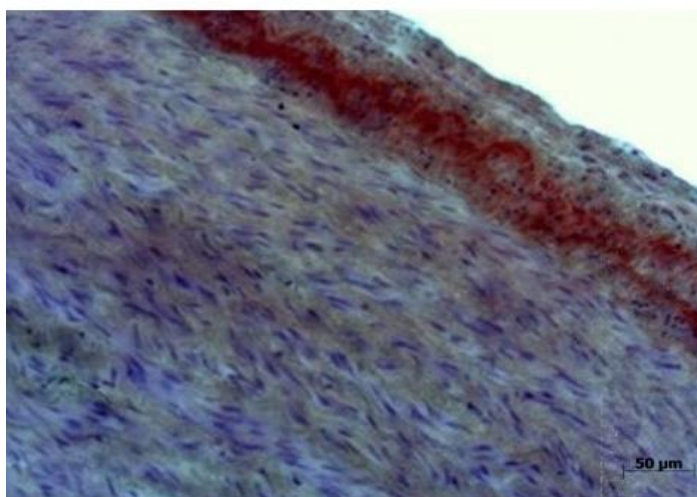


Рисунок 57. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самец, 20 лет. Липиды в интимае накапливались в виде отдельных фрагментированных полос.

Окраска смесью судан III и судан IV, увеличение 400×.

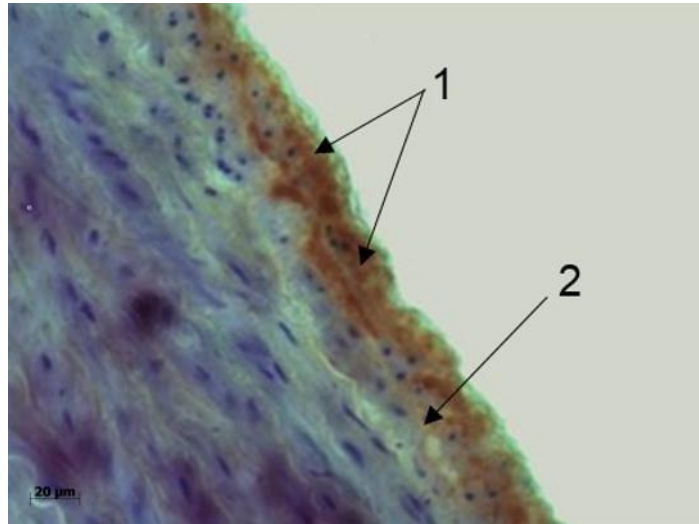


Рисунок 58. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак яванский, самка, 20 лет. Накопление липидов в интимае (1); отдельные фрагменты липидов (2). *Окраска смесью судан III и судан IV, увеличение 400×*.

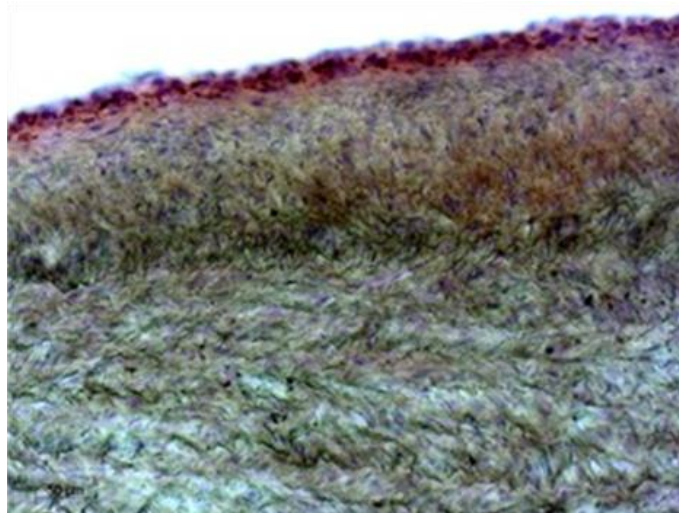


Рисунок 59. Стенка аорты, продольное сечение. Павиан гамадрил, самец, 15 лет. Липиды в интимае накапливались в виде отдельных фрагментированных полос.

Окраска смесью судан III и судан IV, увеличение 200×.

У макак резусов холестерин накапливался в тех же местах, что и липиды (Рисунок 60).

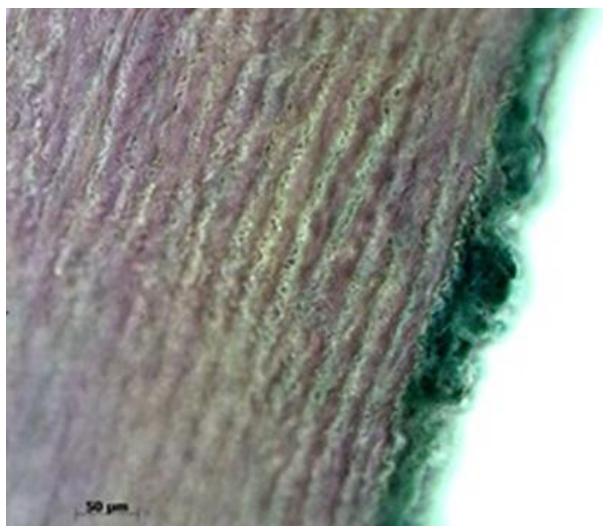


Рисунок 60. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самец, 17 лет. Холестерин в интима выявлялся в виде несплошной полоски. Окраска по Шульцу, увеличение 200×.

У павианов гамадрилов холестерин в интима характеризуется диффузным накоплением. (Рисунок 61).

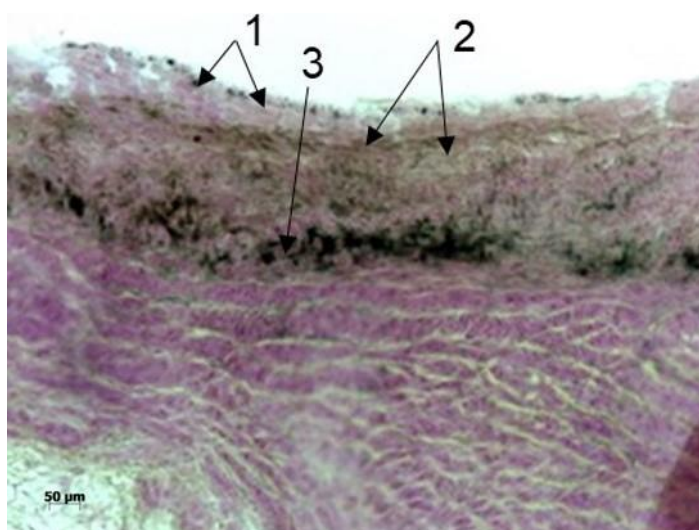


Рисунок 61. Стенка аорты, продольное сечение. Павиан гамадрил, самец, 20 лет. Между интимой и медией холестерин выявлялся в виде полоски. Отдельные мелкие фрагменты в эндотелии (1); диффузные участки холестерина в интима (2); накопление холестерина между интимой и медией (3). Окраска по Шульцу, увеличение 100×.

Между интимой и медией ГОА холестерин обнаруживался в виде полоски, толщина которой не превышала толщину интимы

У макак яванских накопления холестерина в интимае и медиі не выявлено (Рисунок 62).

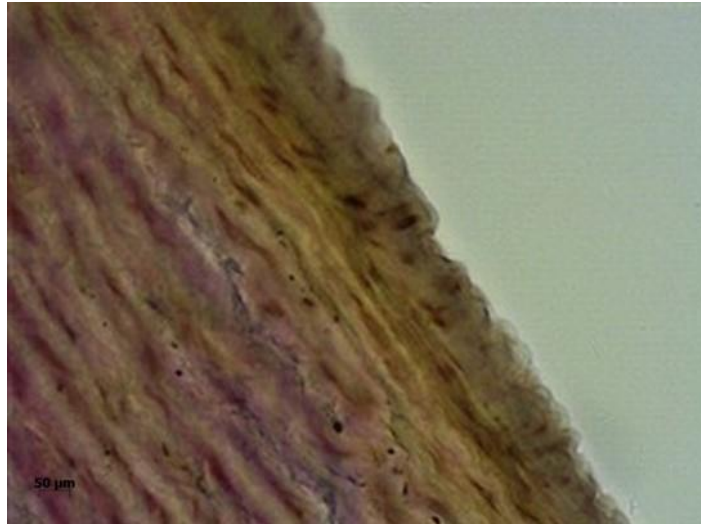


Рисунок 62. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак яванский, самка, 19 лет. Отсутствие накопления холестерина в интимае и медиі. *Окраска по Шульцу, увеличение 400×*.

Медиа сохраняет типичное гистологическое строение. Толщина медиі варьирует от 650 до 800 мкм. Пучки ГМК и волокна соединительной ткани в медиі создают волнистый рисунок, который в направлении к адвентиции растягивается. Лимфатические капилляры в медиі параллельны пучкам ГМК, КВ и ЭВ. Диаметр сосудов микроциркуляторного русла от 5 до 15 мкм. Артериолы расположены ближе к адвентиции (Рисунок 63).

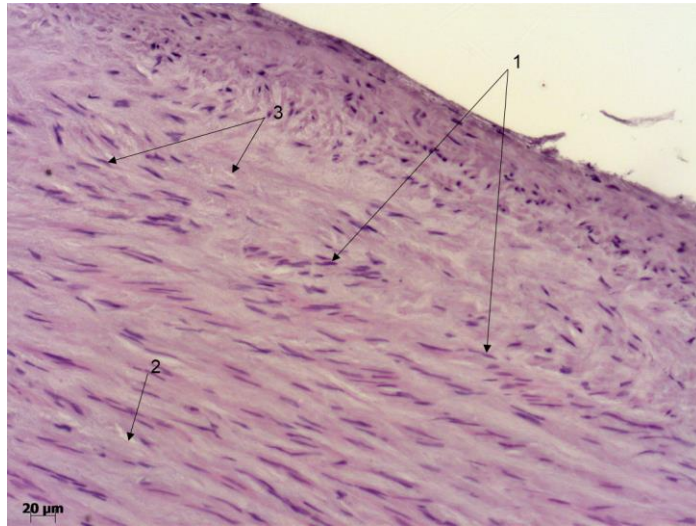


Рисунок 63. Стенка аорты, поперечное сечение. Павиан гамадрил, самец, 18 лет. Длинные пучки ГМК в меди (1); кровеносные сосуды в меди (2); лимфатические сосуды в меди (3).

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200×.

Наиболее тонкие КВ располагаются внутри пучков гладкой мышечной ткани. В центральной части меди ЭВ менее чёткие по сравнению с участками, локализованными как в сторону интимы, так и в сторону адвентиции (Рисунок 64,65).

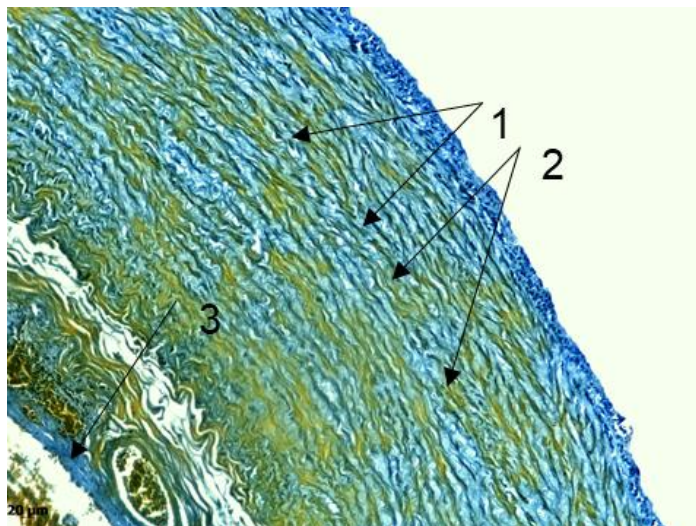


Рисунок 64. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самка, 20 лет. КВ в меди (1); пучки гладкой мышечной ткани в меди (2); КВ в адвентиции (3). Окраска по Маллори, увеличение 100×.

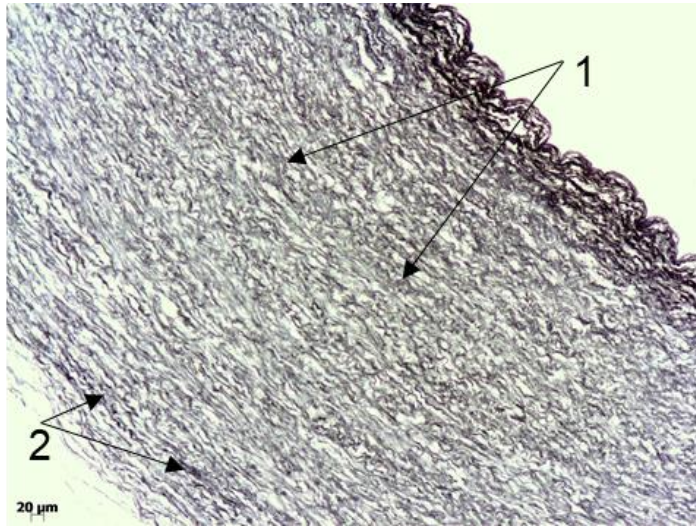


Рисунок 65. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самка, 20 лет. ЭВ в меди (1); наружная эластическая мембрана (2)
Окраска по Вейгерту, увеличение 100×.

В средней оболочке КГАГ накапливаются между пучками ГМК и волокон соединительной ткани. Участки с повышенным содержанием КГАГ в меди локализуются преимущественно около лимфатических сосудов (Рисунок 66).

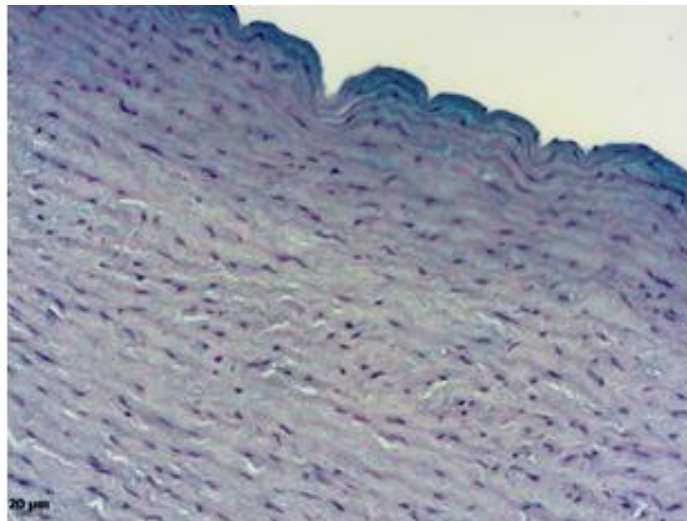


Рисунок 66. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самка, 20 лет. Накопление КГАГ в средней оболочке
Окраска по Стидмену, увеличение 200×.

Основные белки накапливаются преимущественно в саркоплазме ГМК (Рисунок 67).

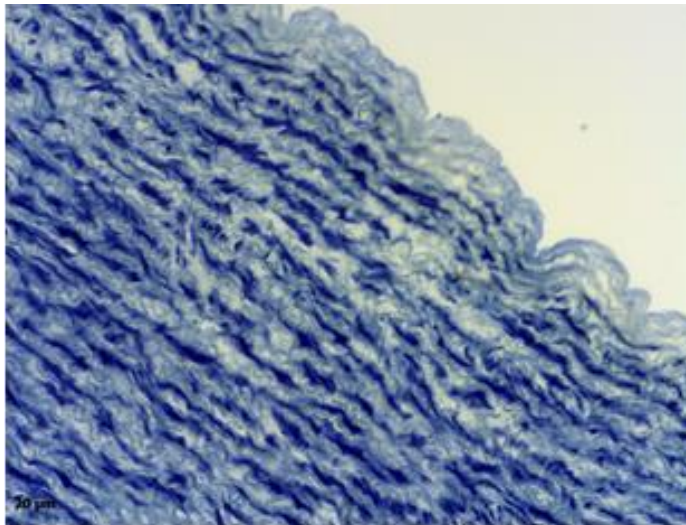


Рисунок 67. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самка, 20 лет. Распределение основных белков в средней оболочке. Окраска по Микель–Кальво, увеличение 400×.

Наружная эластическая мембрана представлена плотными, хаотично расположенными пучками ЭВ. Адвентиция отличается непостоянством толщины, ориентацией и количеством соединительнотканых волокон, наличием жировой клетчатки. Волокнистые структуры адвентиции представлены КВ, которые ориентированы хаотично (Рисунок 51).

Vasa vasorum обнаруживаются только в участках адвентиции с рыхлой периваскулярной соединительной тканью. Локализация *vasa vasorum* имеет особенности:

- они располагаются преимущественно на границе меди и адвентиции;
- *vasa vasorum* формируют группу из нескольких сосудов;
- наиболее плотно *vasa vasorum* располагаются непосредственно в местах отхождения задних межрёберных артерий.

Толщина стенки ГОА на поперечном сечении у исследуемых видов различна. В Таблице 10 представлены микроморфометрические значения толщины стенки ГОА и ее оболочек.

Таблица 10 – Толщина стенки ГОА у обезьян второй группы (без разделения по полу), ($M \pm SD$).

Вид животного n=380	макак резус n=125	макак яванский n=177	павиан гамадрил n=78	Уровень Р
	P ₁	P ₂	P ₃	
Толщина интимы, мкм	21,09 ± 2,76	15,57 ± 2,14	23,17 ± 3,50	P _{1,2} <0,05 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} <0,05
	↑ _{1,1}	↑ _{1,09}	↑ _{1,1}	
Толщина меди, мкм	625,43 ± 52,34	440,30 ± 11,83	714,15 ± 41,62	P _{1,2} <0,05 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05
	↑ _{1,17}	↑ _{1,16}	↑ _{1,05}	
ТКИМ, мкм	642,51 ± 54,64	451,75 ± 13,27	731,72 ± 44,76	P _{1,2} <0,05 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05
	↑ _{1,15}	↑ _{1,15}	↑ _{1,05}	
Толщина стенки, мкм	647,81 ± 54,64	455,87 ± 13,24	768,30 ± 47,0	P _{1,2} <0,05 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05
	↑ _{1,15}	↑ _{1,12}	↑ _{1,09}	

Примечание: Стрелками (↑) показано внутривидовое кратное увеличение параметров измерения по отношению к первой группе.

Межвидовые различия толщины интимы, меди, ТКИМ и толщины стенки у исследуемых видов обезьян представлены на Рисунке 68.

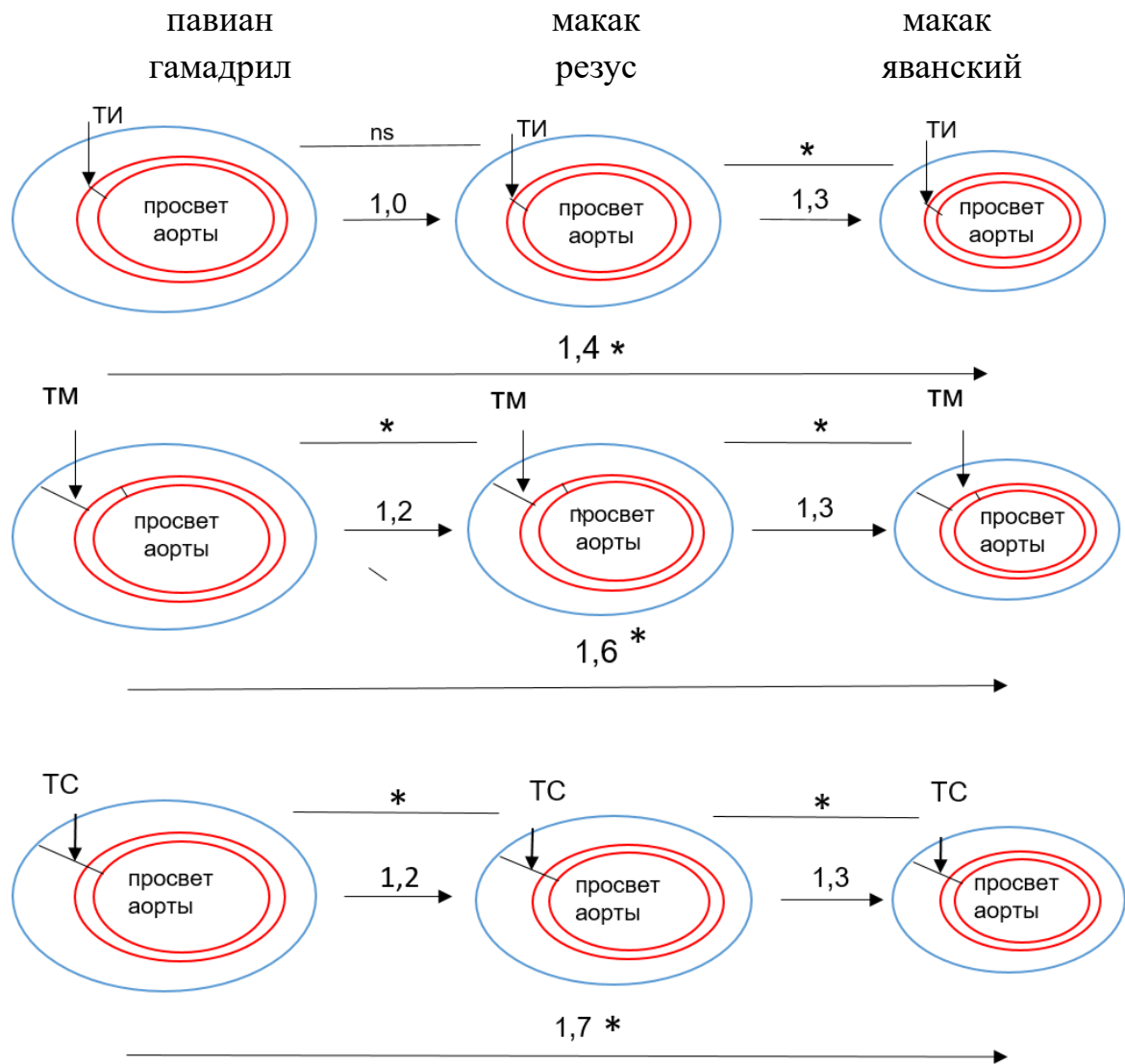


Рисунок 68. Межвидовые различия в толщине интимы, меди и толщине стенки ГОА у обезьян исследуемых видов. ТИ – толщина интимы, ТМ – толщина меди, ТС – толщина стенки. ns – $p > 0,05$, * – $p < 0,05$ при сравнении между видами.

При измерении общей толщины стенки и оболочек ГОА выявлены следующие особенности:

1. толщина интимы между макак резусами и павианами гамадрилами достоверно не отличается ($p > 0,05$);
2. наиболее выраженные внутривидовые различия отмечаются в толщине меди и общей толщине стенки ($p < 0,05$);
3. толщина стенки ГОА увеличивается с возрастом.

Результаты морфологических изменений в ГОА при АС и в норме приведены в таблице 11.

Таблица 11 – Результаты морфологических исследований ГОА во второй группе

Вид обезьяны n=380	макак резус n=125		макак яванский n=177		павиан гамадрил n=78		Уровень Р
	♀ n=66	♂ n=59	♀ n=117	♂ n=60	♀ n=37	♂ n=41	
	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆	
Норма	18 (27%)	15 (25%)	39 (33%)	22 (37 %)	11 (30%)	17 (42%)	P _{1,3} >0,05 P _{1,5} >0,05 P _{2,4} <0,05 P _{2,6} <0,05
Липидное пятно	40 (60%)	30 (51%)	69 (59%)	28 (47%)	22 (59%)	20 (49%)	P _{1,3} >0,05 P _{1,5} >0,05 P _{2,4} <0,05 P _{2,6} <0,05
АСБ	8 (13%)	14 (24%)	9 (8%)	10 (16%)	4 (11%)	4 (9%)	P _{1,3} >0,05 P _{1,5} >0,05 P _{2,4} <0,05 P _{2,6} <0,05
Осложнённые изменения	0	0	0	0	0	0	0

Статистически значимых межвидовых различий в выявлении АС изменений у самок выявлено не было ($p > 0,05$). Только у самцов макак резусов липидные пятна выявляются чаще, чем у самцов других видов ($p < 0,05$) (Рисунок 69).

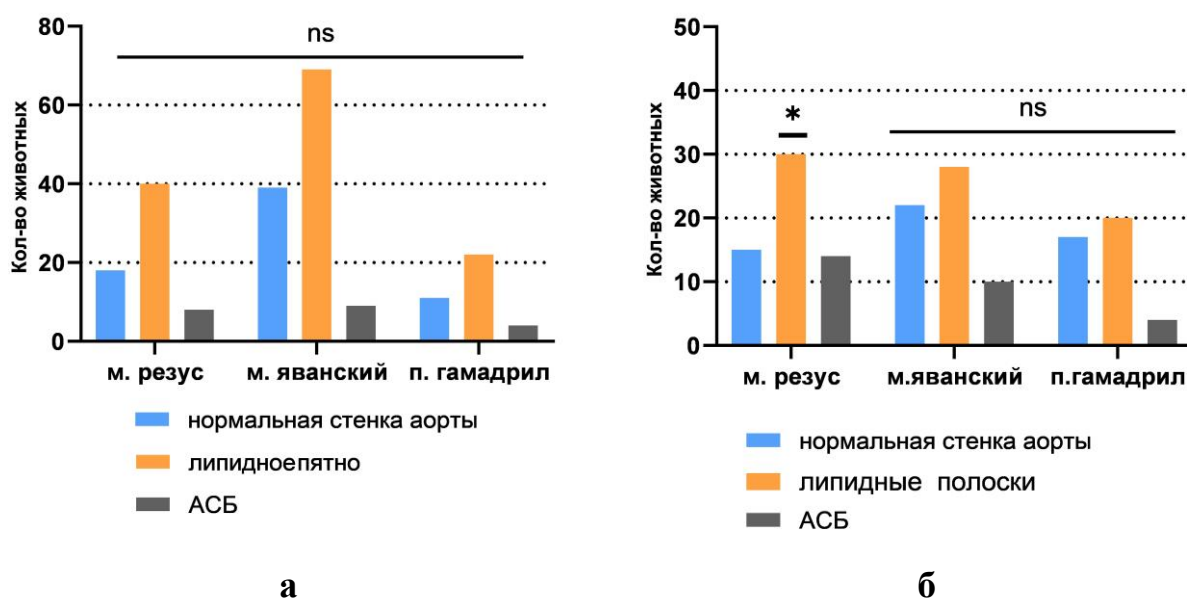


Рисунок 69. а – патоморфологические изменения в ГОА у самок;
 б – патоморфологические изменения в ГОА у самцов.
 ns – $p > 0,05$, * – $p < 0,05$ при сравнении между группами.

По периметру внутренней поверхности ГОА количество клеточных популяций и особенности распределения соединительнотканых волокон различны. Для определения количественного распределения ГМК в различных участках стенки ГОА проведено микроморфометрическое исследование с использованием метода точечного счёта (Таблица 12).

Таблица 12 –Количество ядер гладких миоцитов в стенке ГОА у обезьян второй группы, ($M \pm SD$).

Стадия АС	Среднее количество ГМК в 40 полях зрения					
	макак резус		макак яванский		павиан гамадрил	
	♀	♂	♀	♂	♀	♂
	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆
Норма (интима)	11,0±1,65	10,7±1,26	7,9±4,7	7,7±3,5	9,2±1,1	9,6±1,8

Продолжение таблицы 12

Норма (медиа)	101,8±2,95	101,7±2,43	101,4±1,89	100,7±2,16	104,2±4,1	103,7±2,5
Липидное пятно (интима)	10,4±2,4	10,2±1,4	9,9±3,6	9,8,5±5,7	10,6 ±1,4	11,7±4,1
Липидное пятно (медиа)	102,1±2,6	99,7±4,5	98,6±1,3	100,1±5,	104,2±4,1	103,7±2
АСБ (интима)	6,5±4,6	7,6±2,4	6,7±0,5	6,0±1,70	5,4±5,7	5,0±1,4
АСБ (медиа)	100,8±6,9	97,9±2,4	98,4±2,7	96,4±3,7	102,4±6,1	101,7±4

Примечание: Уровень $P_{1,3,5} > 0,05$, $P_{2,4,6} > 0,05$ в норме, в области липидного пятна и АСБ.

Результаты исследования показали:

1. максимальное количество ГМК было выявлено в нормальном участке сосуда, как в интимае, так и в меди;е;
2. достоверных различий в количестве ГМК в нормальном участке сосуда и в зоне липидного пятна как в интимае, так и в меди;е у всех исследуемых животных не выявлено ($p > 0,05$);
3. число ГМК в интимае АСБ уменьшено по сравнению с нормальным участком сосуда и липидным пятном в 1,6 раза;
4. выявлены достоверные различия в количестве ГМК в меди;е АСБ по сравнению с нормальным участком сосуда и липидным пятном ($p < 0,05$) (Рисунок 70).

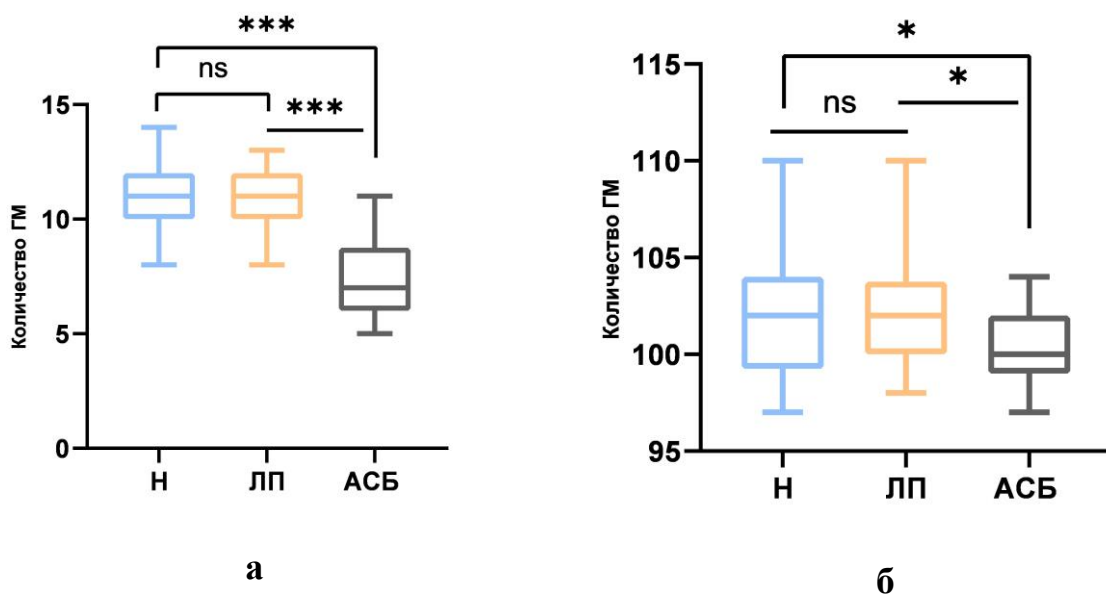


Рисунок 70. а– количественное распределение ГМК в интима ГОА; б – количественное распределение ГМК в меди ГОА. Н– нормальный участок сосуда, ЛП – липидное пятно, АСБ – атеросклеротическая бляшка. ns – $p > 0,05$, *** – $p < 0,05$ при сравнении между группами.

Для выявления возможных внутривидовых различий в строении стенки ГОА у исследуемых животных второй группы был проведён анализ соотношения толщины стенки и количества ГМК в интима и меди грудной аорты. У самцов всех видов животных при равном количестве ГМК (в неизменённом участке сосуда) толщина стенки ГОА больше, чем у самок ($P < 0,05$). Это подтверждают данные, полученные в первой группе, и свидетельствует о более развитой соединительнотканной архитектонике аорты у самцов по сравнению с самками того же возраста

Выводы (вторая группа).

В результате проведённого исследования выявлено:

1. толщина интимы между макаками резусами и павианами гамадридами достоверно не отличается ($p > 0,05$);

2. самцов макак резусов АСБ выявляются чаще, чем у самцов других видов ($p < 0,05$). У самок статистически значимых межвидовых различий в выявлении АС изменений не установлено ($p > 0,05$);
3. достоверных различий в количестве ГМК в неизменённом участке сосуда и в зоне липидного пятна в интиме и меди у всех исследуемых животных не выявлено ($p > 0,05$); число ГМК интимы и меди в области АСБ достоверно меньше по сравнению с нормальным участком сосуда и липидным пятном ($p < 0,05$);
4. у макак яванских накопления холестерина в интиме и меди не выявлено;
5. у самцов более развит соединительнотканый каркас по сравнению с самками того же возраста.

3.3. Гистологическое строение ГОА при спонтанном атеросклерозе у обезьян в возрасте от 21 года до 34 лет (третья группа)

У обезьян третьей группы структура выявлены участки с типичным гистологическим строением. Интима выстлана крупными клетками (эндотелиоцитами) с ядрами полигональной или округлой формы. Эндотелий отделён от подлежащей соединительной ткани хорошо выраженной базальной мембраной, представленной длинными, интенсивно окрашенными КВ.

В подэндотелиальной соединительной ткани присутствуют ЭВ и КВ. Наиболее плотные ЭВ расположены в интиме. ВЭМ имеет характерное волокнистое строение. КВ окна в интиме расположены в четыре–пять слоёв ГМК ориентированы продольно, окружены фибробластами и фиброцитами (Рисунок 75).

КВ и ЭВ, окружённые клеточными популяциями, образуют два слоя. Первый располагается непосредственно под эндотелием, второй на расстоянии от 15 до 20 мкм от эндотелия. Диаметр сосудов микроциркуляторного русла не превышает от 5 до 15 мкм. Лимфатические капилляры в интима и непосредственно под ней ориентированы почти перпендикулярно к поверхности эндотелия (Рисунок 71).

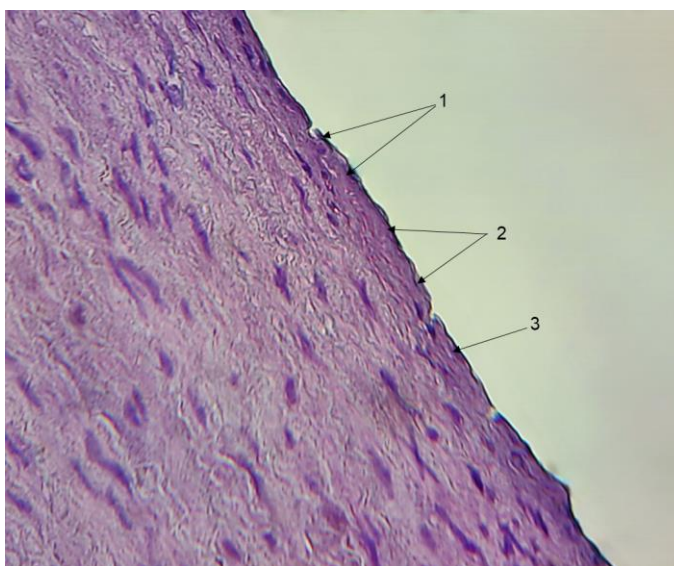


Рисунок 71. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самка, 28 лет. Нормальное гистологическое строение стенки ГОА. Эндотелиоциты (1); базальная мембрана эндотелия (2); ВЭМ (3).
Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 400×.

Медиа имеет толщину от 500 до 800 мкм и содержит ГМК, КВ и ЭВ, которые формируют единый эластический каркас вместе с другими оболочками ГОА. ГМК ориентированы циркулярно и формируют пучки гладкомышечных волокон, в комбинации с волокнами соединительной ткани образуют волнистый рисунок. ЭВ, расположенные в центральной части медики менее чёткие, по сравнению участками, прилежащими непосредственно к интима или адвентиции. Диаметр сосудов микроциркуляторного русла от 5 до 15 мкм. Артериолы расположены ближе к адвентиции.

Адвентиция содержит пучки КВ и ЭВ, ориентированных продольно или идущих по спирали. КВ более развиты в адвентиции, чем ЭВ. В адвентиции располагаются сосуды микроциркуляторного русла, мелкие кровеносные и лимфатические капилляры.

При макроскопическом исследовании стенки ГОА определяются участки интимы без характерного блеска с множественными липидными пятнами и бугорками неопределённой формы (Рисунок 72).

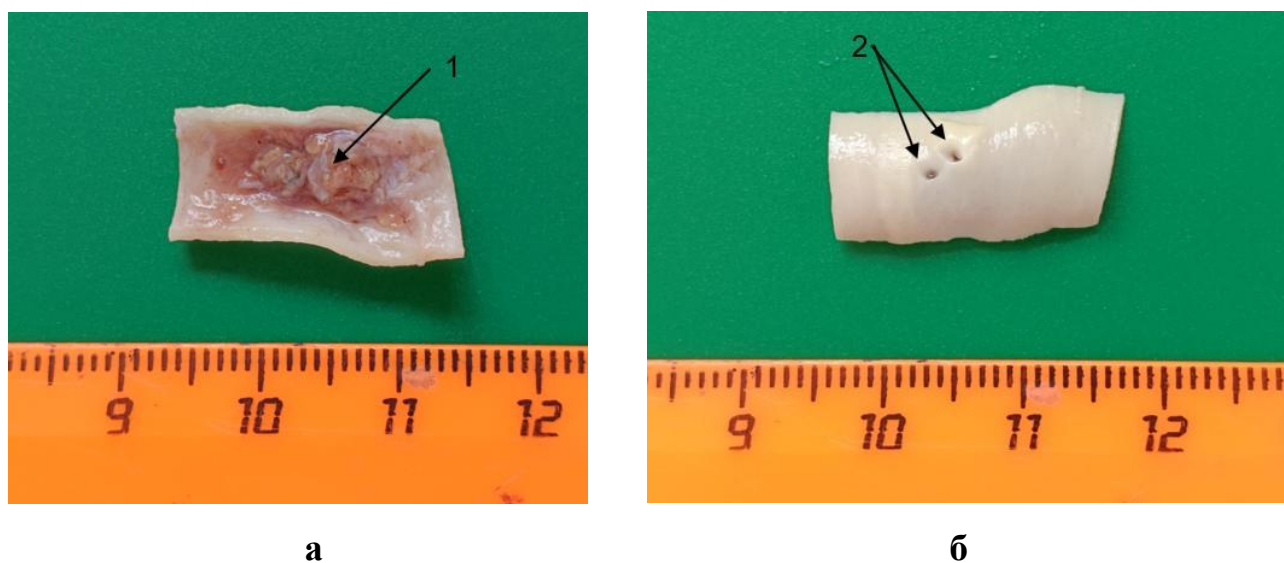


Рисунок 72. ГОА. Макак резус, самка, 24 года.

а – формирование тромба (1), б – парные задние межрёберные
артерии (2)
(фотография соискателя)

В интима у макак резусов выявлено нарушение слоистой архитектоники, происходит слияние субэндотелиальных слоёв в единую массу (Рисунок 73). В этом участке отсутствуют ГМК. КВ и ЭВ придаёт этому участку ячеистый вид. (Рисунок 74,75).

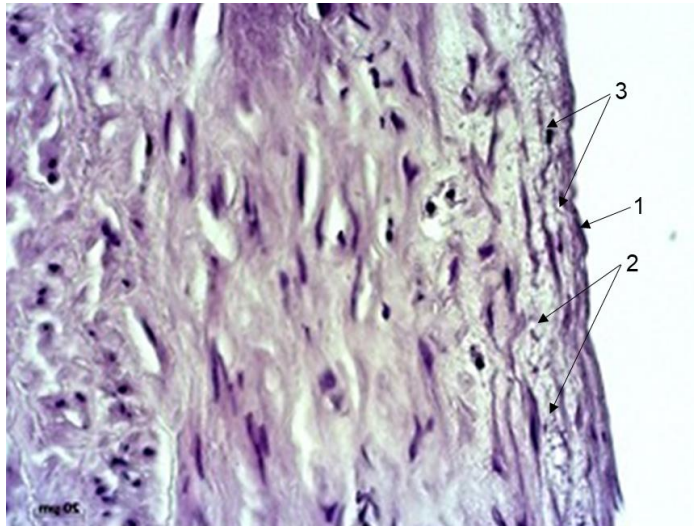


Рисунок 73. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самка, 28 лет. Очаговые нарушения строения стенки ГОА. Изменение рельефа интимы (1); сеть КВ и ЭВ, формирующая ячеистый рисунок (2); ГМ в интимае (3).

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 400×.

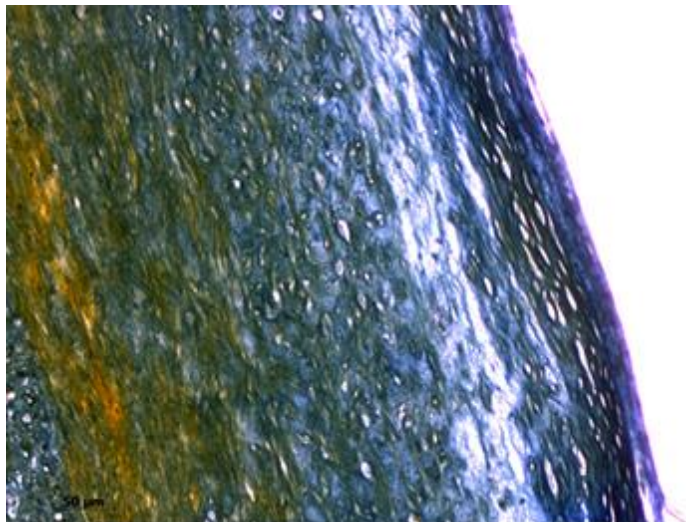


Рисунок 74. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самка, 28 лет. КВ в интимае. *Окраска по Маллори, увеличение 200×.*

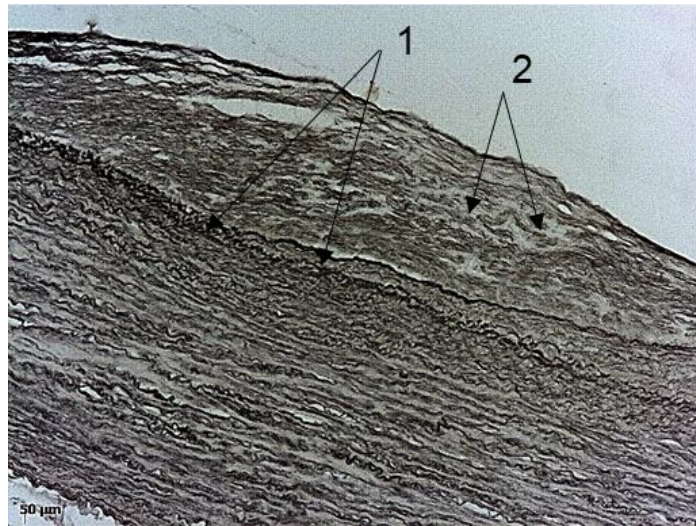


Рисунок 75. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самка, 28 лет. ВЭМ (1); нарушение архитектоники ЭВ (2).
Окраска по Вейгерту. Увеличение 200×.

Выявлено очаговое накопление КГАК н между КВ или ЭВ. В интима КГАК накапливаются преимущественно в базальной мембране эндотелия (Рисунок 76).

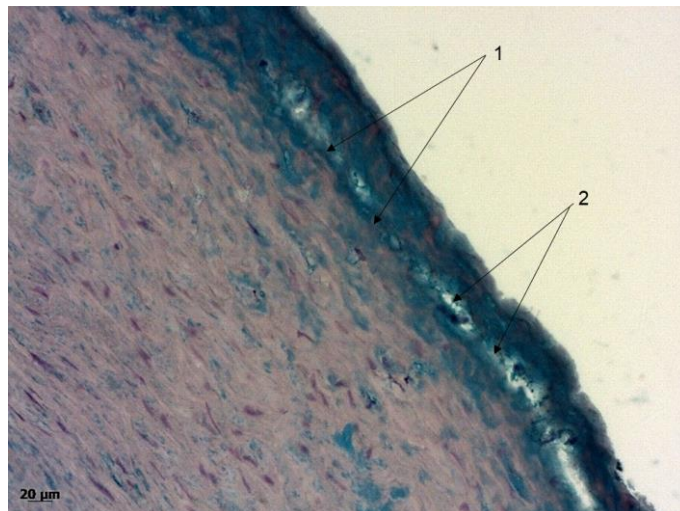


Рисунок 76. Стенка аорты, продольное сечение. Макак резус, самка, 29 лет. Накопление КГАК во ВЭМ (1); накопление КГАК в местах с нарушением архитектоники (2).
Окраска по Сиддмену, увеличение 200×.

Основные белки накапливаются в саркоплазме ГМК (Рисунок 77).

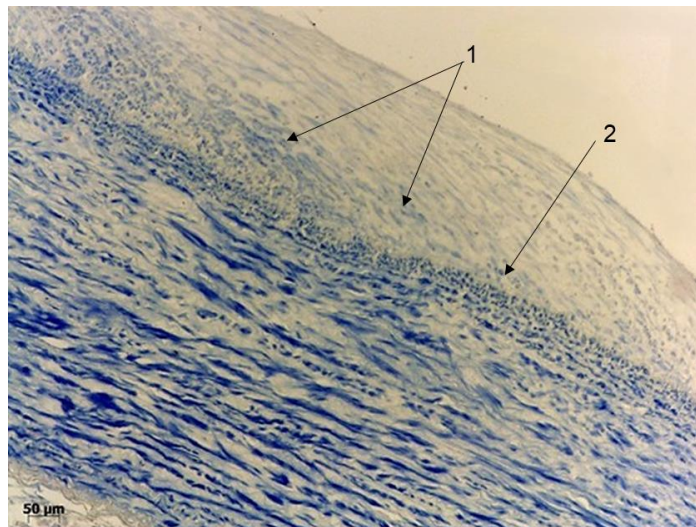


Рисунок 77. Стенка аорты, продольное сечение. Макак резус, самка, 29 лет. Накопление основного белка в саркоплазме ГМК (1); накопление кислых белков в саркоплазме ГМ (2).

Окраска по Микель – Кальво, увеличение 400×.

При окраске по методу Микель–Кальво выявлялись различного размера полости, содержащие пикнотизированные ядра или фрагменты хроматина. В этих полостях выявляются одиночные, реже парно расположенные ГМК, имеющие кислую реакцию

Окраской по методу Эйнарсона установлено уменьшение числа ГМК в интимае (Рисунок 78).

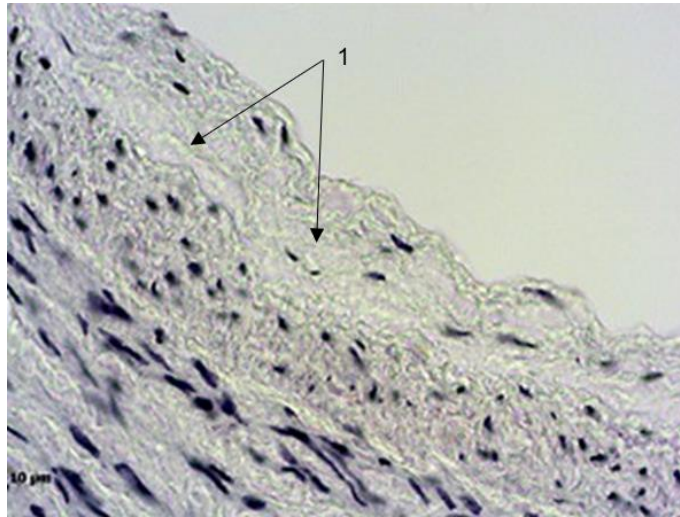


Рисунок 78. Стенка аорты, поперечное сечение Макак резус, самка, 26 лет. Участки интимы без ГМК (1).
Окраска по Эйнарсону, увеличение 400×.

Липиды в участках интимы с нарушенной архитектоникой выявлялись в виде фрагментов различного размера (Рисунок 79).

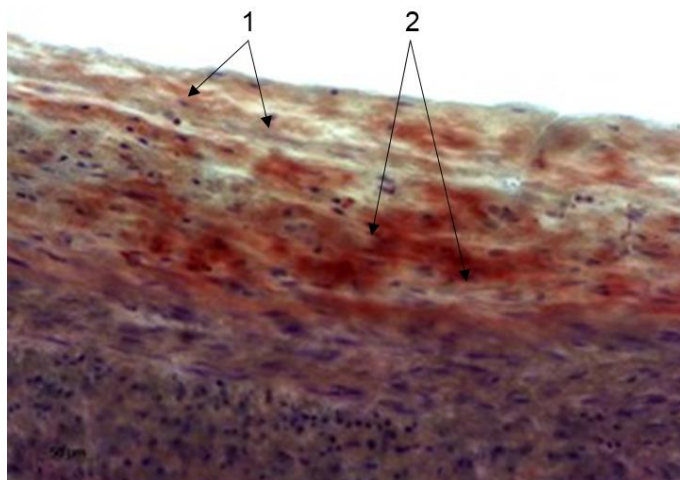


Рисунок 79. Стенка аорты, продольное сечение. Макак резус, самка, 28 лет. Мелкие фрагменты накопления липидов в интимае (1); крупные фрагменты накопления липидов в интимае (2).
Окраска смесью судан III и IV, увеличение 200×.

В медиі выявлялись отложения солей кальция в виде единичных гранул или крупных фрагментов. Мелкие отложения обнаруживаются только

внутри одного пучка миоцитов, а более крупные охватывают несколько слоёв мышечной ткани. Наиболее крупные участки накопления солей кальция расположены на границе интимы и меди (Рисунок 80,81).

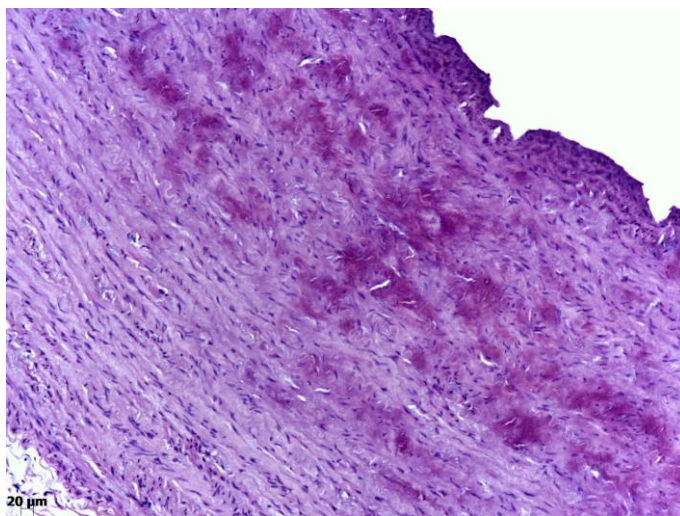


Рисунок 80. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самка, 34 года. Крупные отложения солей кальция, расположенные в слоях гладких миоцитов.

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100×.

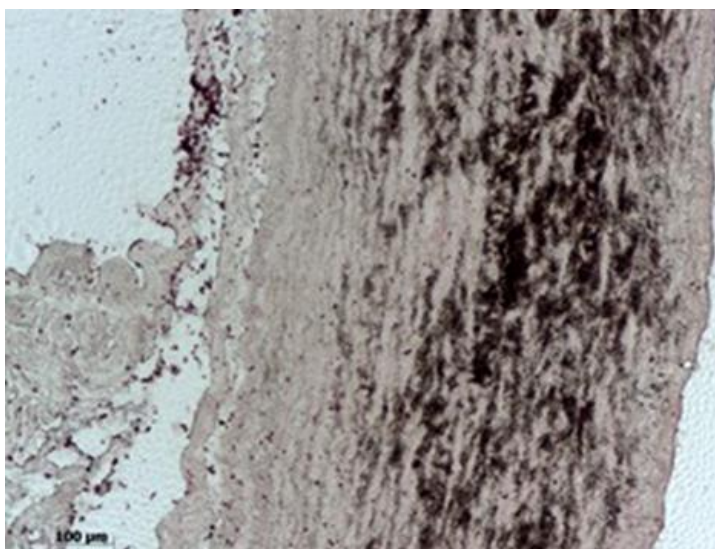


Рисунок 81. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак резус, самка, 34 года. Отложение солей кальция в меди.

Окраска по фон Косса, увеличение 100×.

Окраской по Шульцу выявлено диффузное распределение холестерина между соединительнотканскими волокнами меди (Рисунок 82).

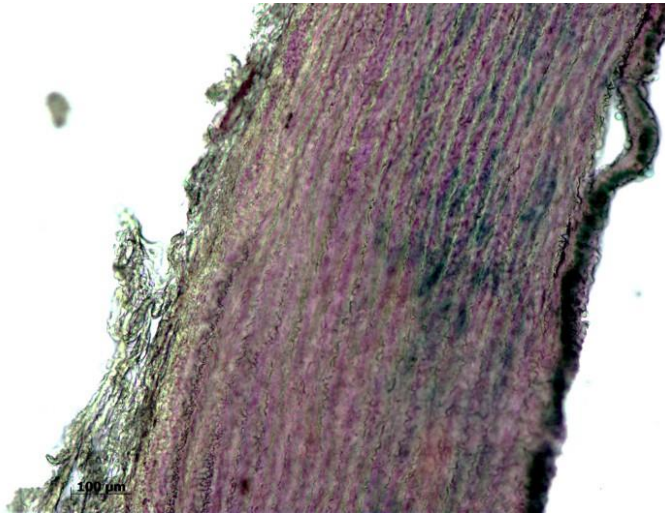


Рисунок 82. Стенка аорты, продольный срез. Макак резус, самец, 21 год. Диффузное пропитывание холестерином соединительно–тканых волокон меди. Окраска по Шульцу, увеличение 100×.

У макак яванских архитектура интимы изменена. Выявляются очаговые выпячивания интимы и увеличение её толщины (Рисунок 83).

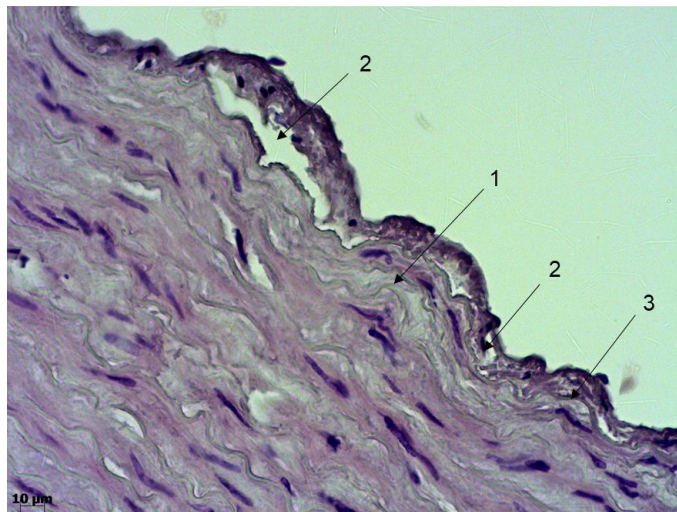


Рисунок 83. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак яванский, самец, 26 лет. Нарушение архитектуры интимы и её утолщение (1); различные полости в участках интимы (2); истончение соединительно–тканых волокон (3).

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 400×.

При микроскопическом исследовании выявлено хаотичное расположение КВ. ЭВ истончены и разрыхлены (Рисунок 84,85).

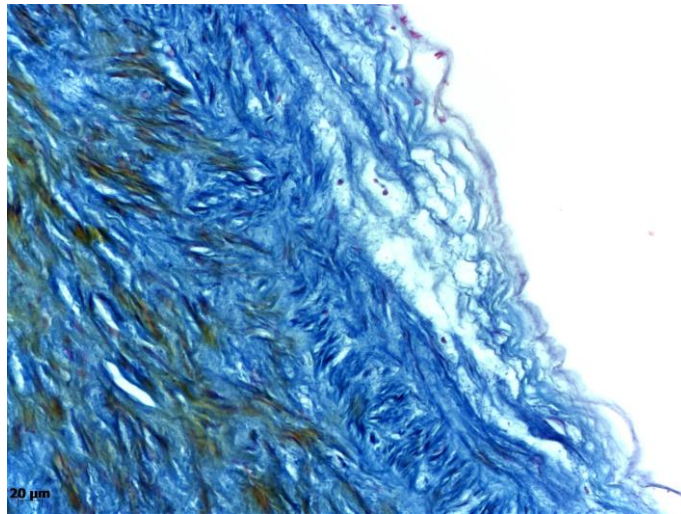


Рисунок 84. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак яванский, самка, 26 лет. Нарушение архитектоники КВ.
Окраска по Маллори, увеличение 200×.

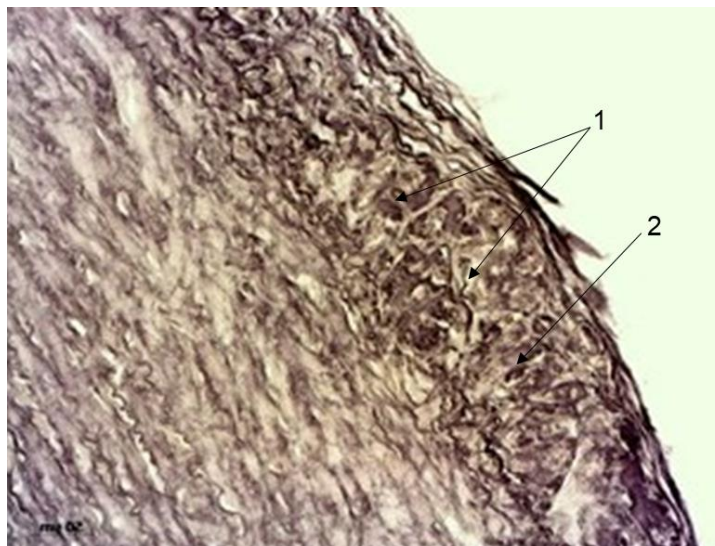


Рисунок 85. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак яванский, самец, 26 лет. Нарушение архитектоники ЭВ (1); разрыхление ЭВ (2).
Окраска по Вейгерту, увеличение 400×.

КГАК накапливаются в интима и меди (Рисунок 86) Основные белки накапливаются только в саркоплазме ГМК (Рисунок 87)

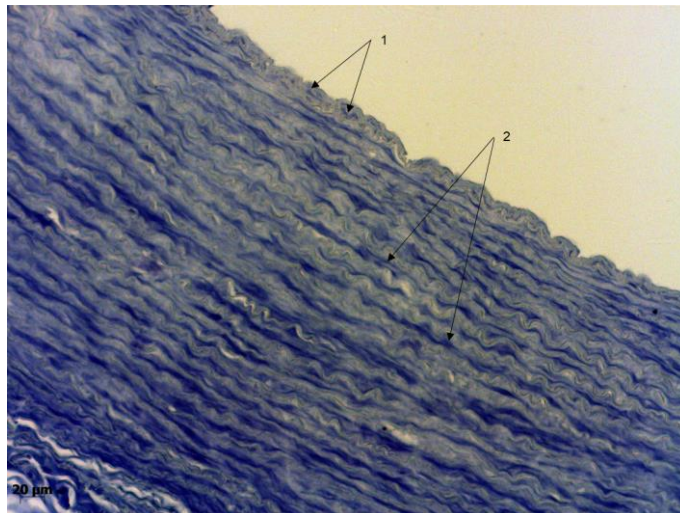


Рисунок 86. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак яванский, самка, 26 лет. Накопление основного белка в саркоплазме ГМК в интимае (1); накопление основного белка в саркоплазме ГМК в меди (2). Окраска по Микель–Кальво, увеличение 200×.

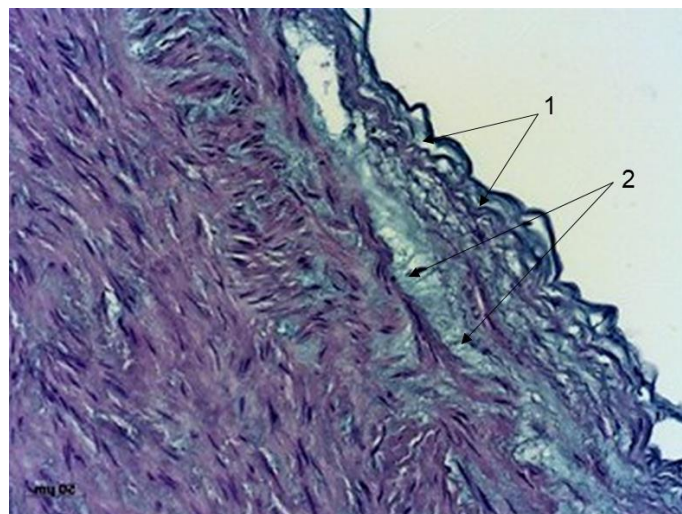


Рисунок 87. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак яванский, самка, 24 года. Накопление КГАК в интимае (1); накопление КГАК между базальной пластинкой эндотелия и ближайшим пучком ГМК в меди (2). Окраска по Стивдмену, увеличение 200×.

Окраской по методу Эйнарсона установлено, что участках интимы с нарушенной архитектоники КВ и ЭВ уменьшено число ГМК (Рисунок 88).

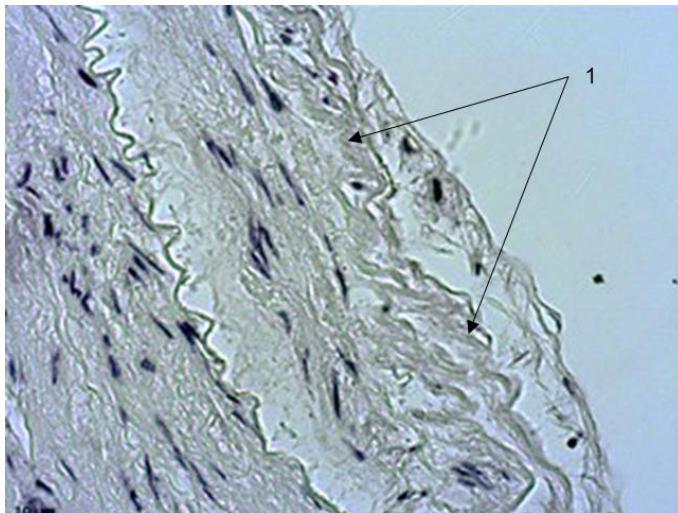


Рисунок 88. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак яванский, самец, 26 лет. Участки интимы без ГМК (1).

Окраска по Эйнарсону, увеличение 400×.

У макак яванских липиды выявляются в интима в виде мелких фрагментов. Холестерин, соли кальция в интима и меди у макак яванских не выявлены (Рисунок 89,90).

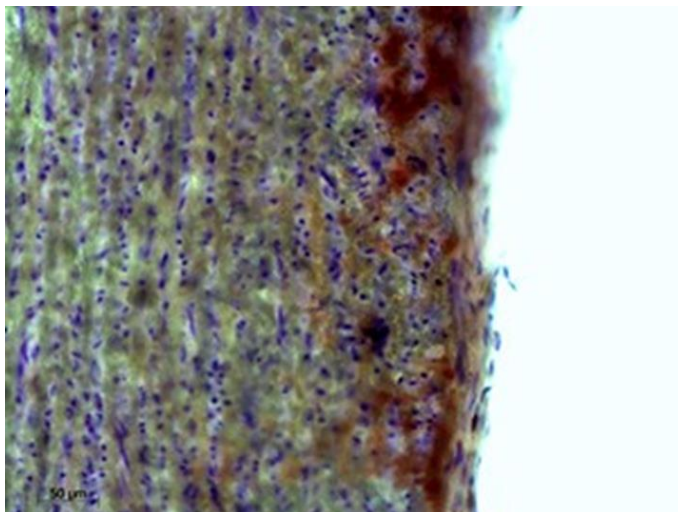


Рисунок 89. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак яванский, самка, 28 лет. Накопление липидов в стенке ГОА в виде мелких фрагментов. *Окраска смесью судан III и IV, увеличение 200×.*

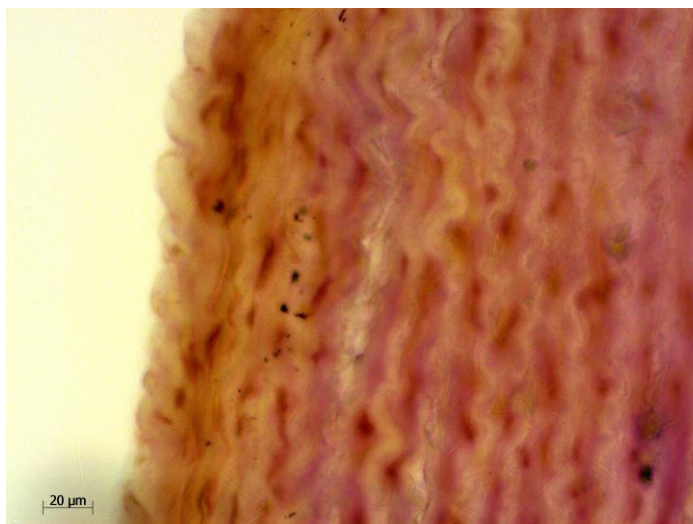


Рисунок 90. Стенка аорты, поперечное сечение. Макак яванский, самка, 28 лет. Холестерин в интима не выявлен.
Окраска по методу Шульца, увеличение 400×.

У павианов гамадрилов рельеф интимы изменён за счёт выпячиваний в просвет сосуда. Обращает на себя внимание, что в местах выпячиваний интимы также происходит выпячивание меди. В участке наибольшего выпячивания рельефа выявляется десквамация эндотелия (Рисунок 91).

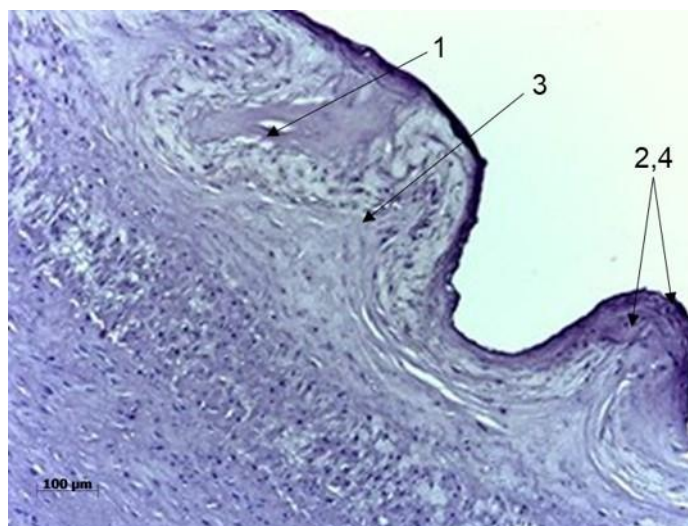


Рисунок 91. Стенка аорты, продольное сечение. Павиан гамадрил, самка, 34 года. Утолщение интимы (1); очаговые выпячивания интимы (2); изменение архитектоники волокон меди под выпячиванием (3); десквамация эндотелия (4).
Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100×.

В интима при окраске по Маллори выявлено, что под выпячиванием ткань состоит преимущественно из КВ, их направление хаотичное (Рисунок 92).

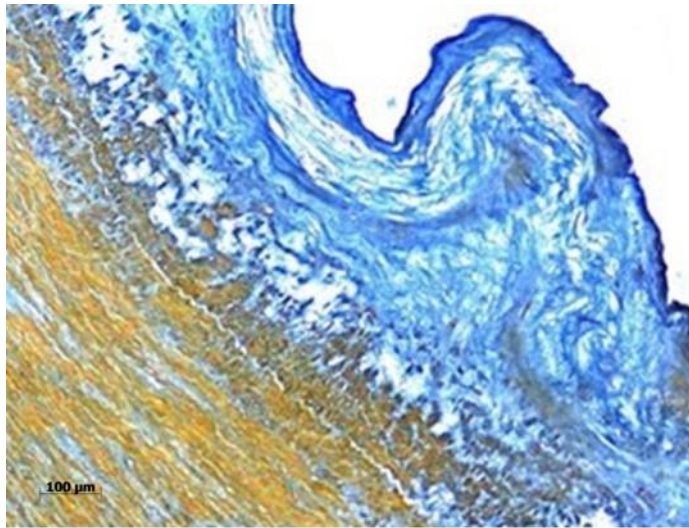


Рисунок 92. Стенка аорты, продольное сечение. Павиан гамадрил, самка, 31 год. Нарушение архитектоники КВ в интима. *Окраска по Маллори, увеличение 100×*.

При окраске по методу Вейгерта отчётливо выявляется только ВЭМ (Рисунок 93).

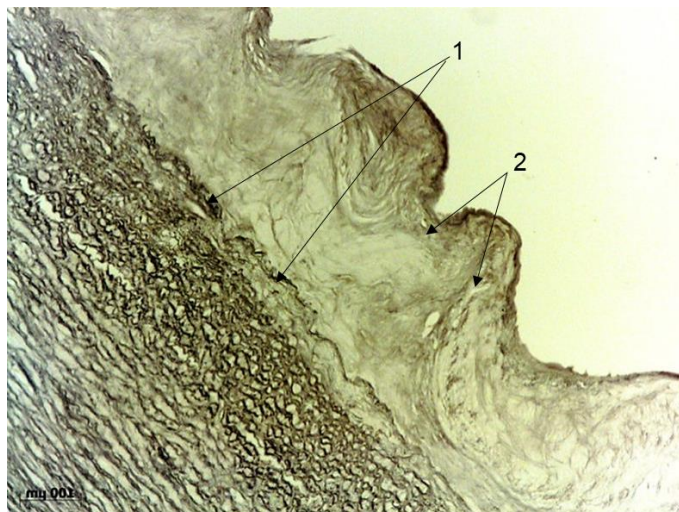


Рисунок 93. Стенка аорты, продольное сечение. Павиан гамадрил, самка, 31 год. ВЭМ (1); ЭВ в участке выпячивания (2). *Окраска по Вейгерту, увеличение 100×*.

На вершинах выпячиваний отмечается накопление КГАК. Основные белки накапливаются только в саркоплазме ГМК (Рисунок 94).

Схожие морфологические изменения были обнаружены также у макак резусов и макак яванских данной возрастной группы.

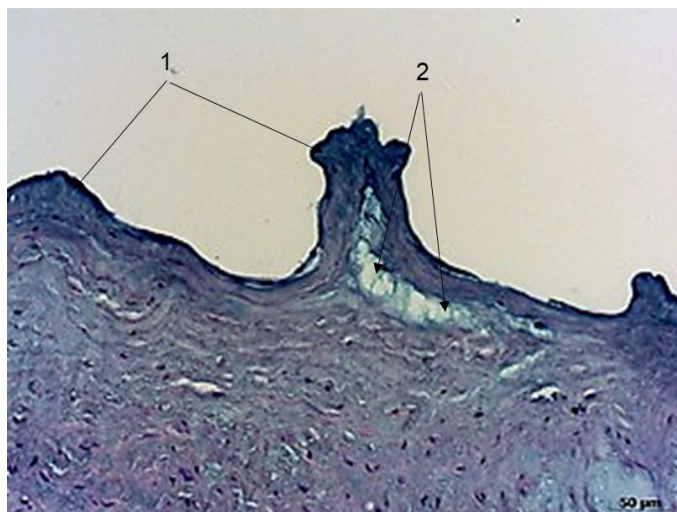


Рисунок 94. Стенка аорты, продольное сечение. Павиан гамадрил, самка, 32 года. Накопление КГАК в верхушечной части выпячивания (1); накопление КГАК в полостях (2).

Окраска по Сиддмену, увеличение 200×.

Окраской по методу Эйнарсона установлено, что участках интимы с нарушенной архитектоники КВ и ЭВ уменьшено число ГМК (Рисунок 95).

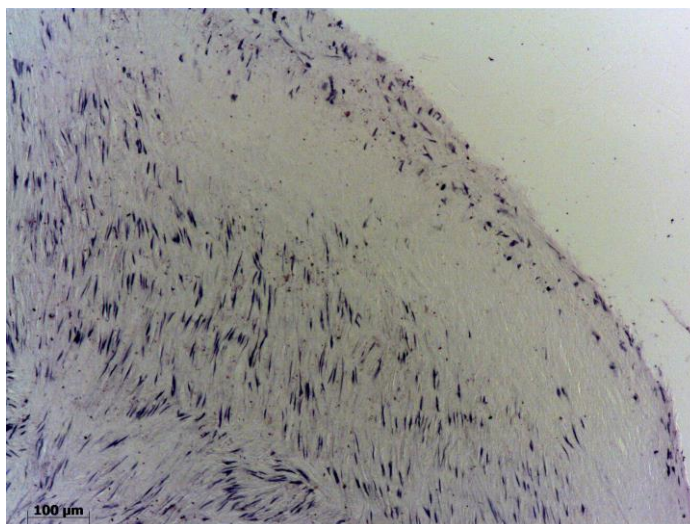


Рисунок 95. Стенка аорты, поперечное сечение Павиан гамадрил, самец, 24 года. Участки интимы без ГМК (1).

Окраска по Эйнарсону, увеличение 400×.

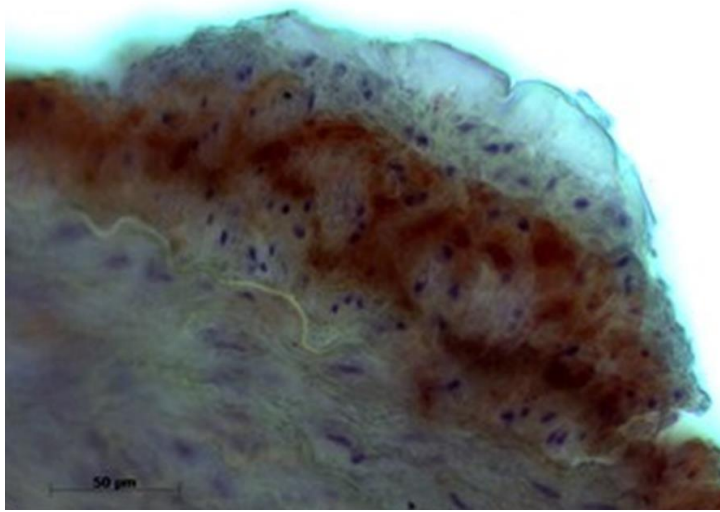


Рисунок 96. Стенка аорты, продольный срез. Павиан гамадрил, самка, 26 лет. Формирование липидного ядра.
Окраска смесью судан III и IV, увеличение 400×.

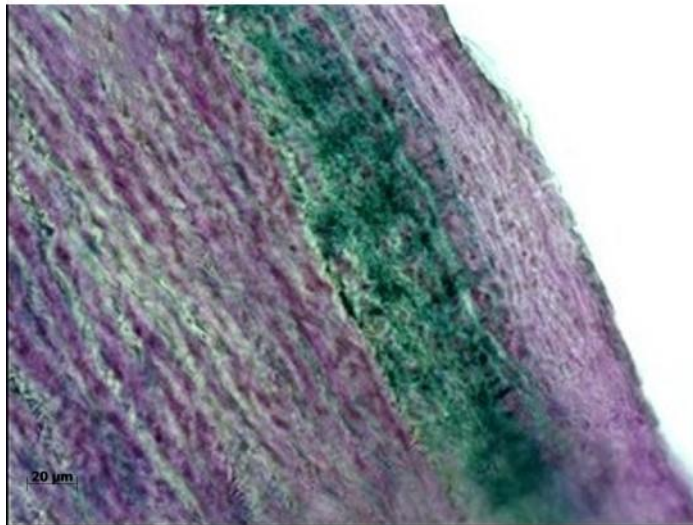


Рисунок 97. Стенка аорты, продольный срез. Павиан гамадрил, самец, 22 года. Накопление холестерина в стенке ГОА.
Окраска по Шульцу, увеличение 100×.

В меди, на границе с интимой ГОА накапливаются соли кальция, преимущественно вокруг кровеносных сосудов. (Рисунок 98,99)

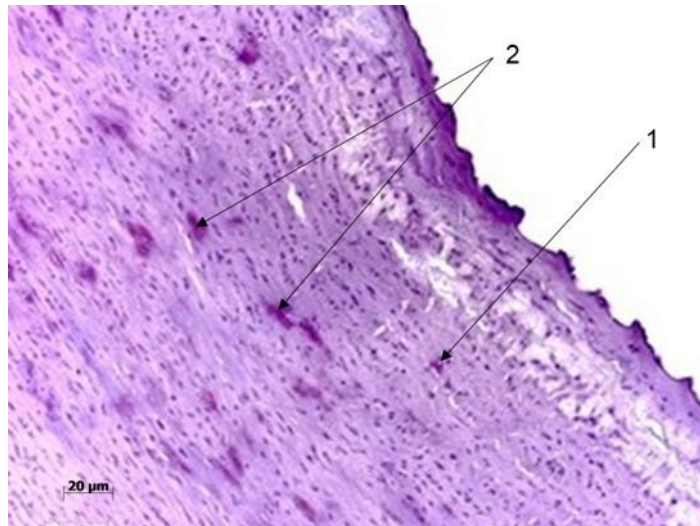


Рисунок 98. Стенка аорты, продольное сечение. Павиан гамадрил, самка, 34 года. Мелкие участки накопления солей кальция в меди (1); крупные участки накопления солей кальция в интима (2).

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100×.

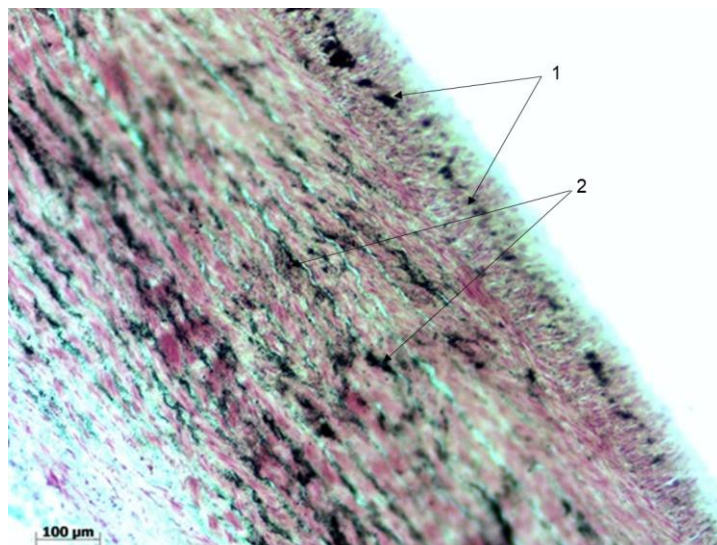


Рисунок 99. Стенка аорты, продольное сечение. Павиан гамадрил, самка, 34 года. Накопление солей кальция в интима (1); накопления солей кальция в меди (2). *Окраска по фон Косса, увеличение 100×.*

В таблице представлены результаты измерения общей толщины стенки ГОА и её оболочек (Таблица 13).

Таблица 13 – Толщина стенки ГОА у обезьян третьей группы (без разделения по полу), ($M \pm SD$).

Вид животного	Макак резус	Макак яванский	Павиан гамадрил	Уровень Р
	P ₁	P ₂	P ₃	
Толщина интимы, мкм	23,77 ± 5,47	17,39 ± 4,56	28,27 ± 9,76	P _{1,2} <0,05 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05
	↑ _{1,2}	↑ _{1,2}	↑ _{1,3}	
	↑↑ _{1,2}	↑↑ _{1,2}	↑↑ _{1,3}	
Толщина медики, мкм	702,69 ± 118,86	488,06 ± 76,42	796,64 ± 10,56	P _{1,2} <0,05 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05
	↑ _{1,3}	↑ _{1,3}	↑ _{1,2}	
	↑↑ _{1,1}	↑↑ _{1,1}	↑↑ _{1,1}	
ТКИМ, мкм	726,46 ± 121,63	505,95 ± 79,48	824,85 ± 62,61	P _{1,2} <0,05 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05
	↑ _{1,3}	↑ _{1,3}	↑ _{1,2}	
	↑↑ _{1,1}	↑↑ _{1,1}	↑↑ _{1,1}	
Толщина стенки, мкм	737,18 ± 59,41	516,65 ± 81,52	841,32 ± 65,78	P _{1,2} <0,05 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05
	↑↑ _{1,3}	↑ _{1,3}	↑ _{1,2}	
	↑↑ _{1,1}	↑↑ _{1,1}	↑↑ _{1,0}	

Примечание: ↑ показано внутривидовое кратное увеличение параметров измерения по отношению к первой группе, ↑↑ – внутривидовое кратное увеличение параметров измерения по отношению ко второй группе

Межвидовые различия толщины интимы, медики и толщины стенки у исследуемых животных третьей группы представлена на рисунке (Рисунок 100).

Выявлены следующие межвидовые особенности:

– толщина интимы, медики, ТКИМ и стенки ГОА у всех исследуемых видов животных достоверно различна ($p < 0,05$);

Таким образом, можно предположить, что рост ГОА у исследуемых видов обезьян продолжается до 21 года. Примечательно, что с увеличением возраста (старше 30 лет) толщина меди и у обезьян достоверно уменьшается как у самок ($p < 0,05$), так и у самцов ($p < 0,05$).

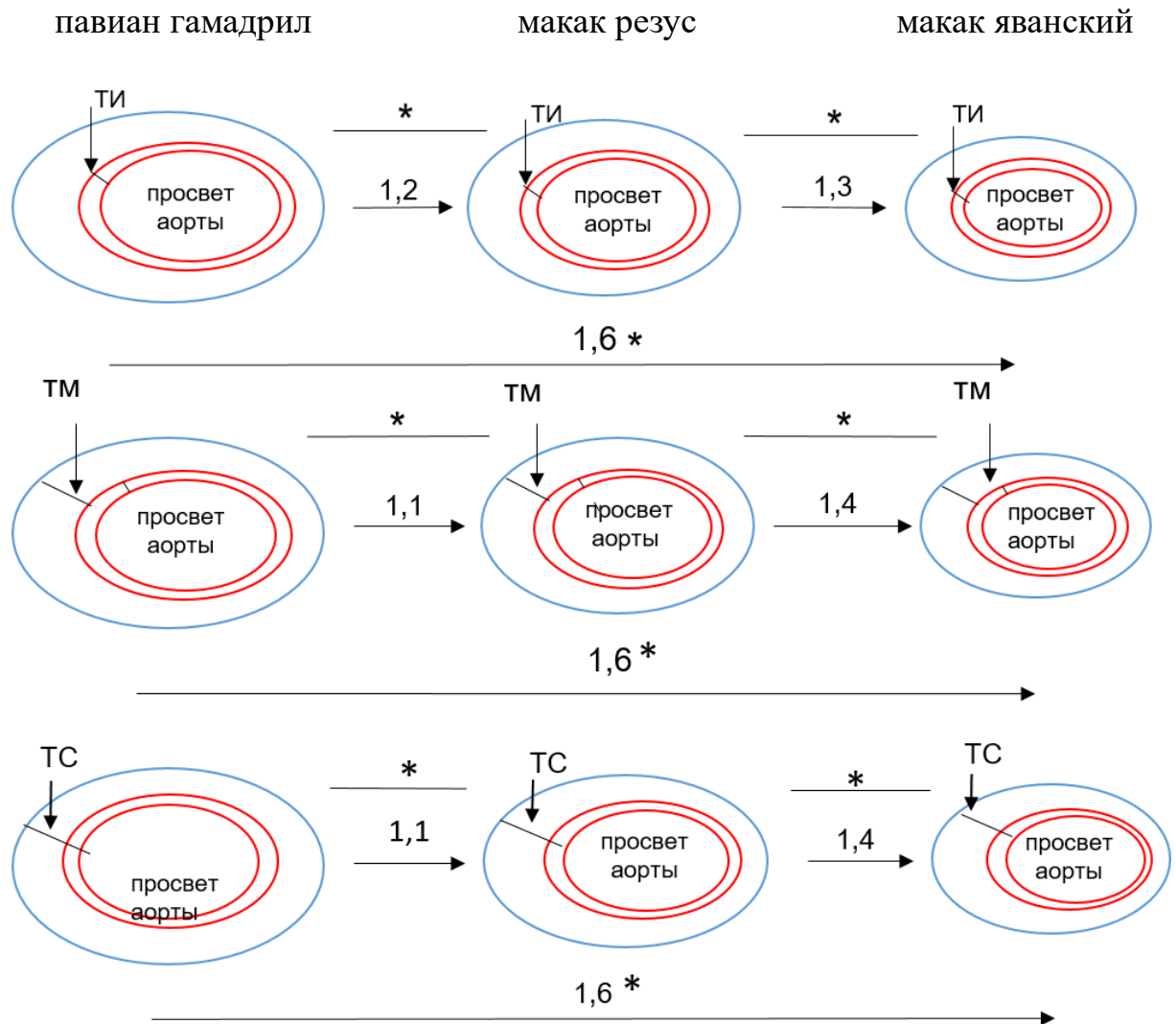


Рисунок 104. Межвидовые различия в толщине интимы, меди и толщине стенки ГОА у обезьян исследуемых видов. ТИ – толщина интимы, ТМ – толщина меди, ТС – толщина стенки.
ns – $p > 0,05$, * – $p < 0,05$ при сравнении между группами.

АС – изменения в стенке ГОА представлены в виде липидных пятен, АСБ и осложнённых изменений (Таблица 14).

Таблица 14 – Результаты морфологических исследований ГОА в третьей группе

Вид обезьяны n=239	макак резус n=64		макак яванский n=114		павиан гамадрил n=61		Уровень Р
	♀ n=42	♂ n=22	♀ n=76	♂ n=38	♀ n=39	♂ n=22	
	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆	
Норма	0	0	6 (5%)	9 (8%)	0	0	P _{3,4} >0,05
Липидное пятно	25 (39%)	12 (19%)	59 (52%)	18 (16%)	23 (38%)	13 (21%)	P _{1,3} <0,05 P _{1,5} >0,05 P _{2,4} >0,05 P _{4,6} >0,05 P _{2,6} >0,05
АСБ	10 (15%)	8 (13%)	11 (10%)	10 (9%)	7 (11%)	6 (10%)	P _{1,3} <0,05 P _{1,5} >0,05 P _{2,4} >0,05 P _{4,6} >0,05 P _{2,6} >0,05
Осложненные изменения	7 (11%)	2 (3%)	0	0	9 (15%)	3 (5%)	P _{1,5} >0,05 P _{2,6} >0,05

Результаты проведённого анализа частот развития меж– и внутривидовых различий АС–изменений в ГОА у исследуемых животных показали:

- у самок макак яванских липидные пятна выявляются чаще, чем у самок других видов ($p < 0,05$). У самцов значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$) (Рисунок);
- АСБ чаще выявляются у самок макак резусов ($p < 0,05$). У самцов значимых различий не выявлено ($p > 0,05$);
- при сравнении частоты развития осложнённых изменений у макак резусов и павианов гамадрилов достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$) (Рисунок 101).

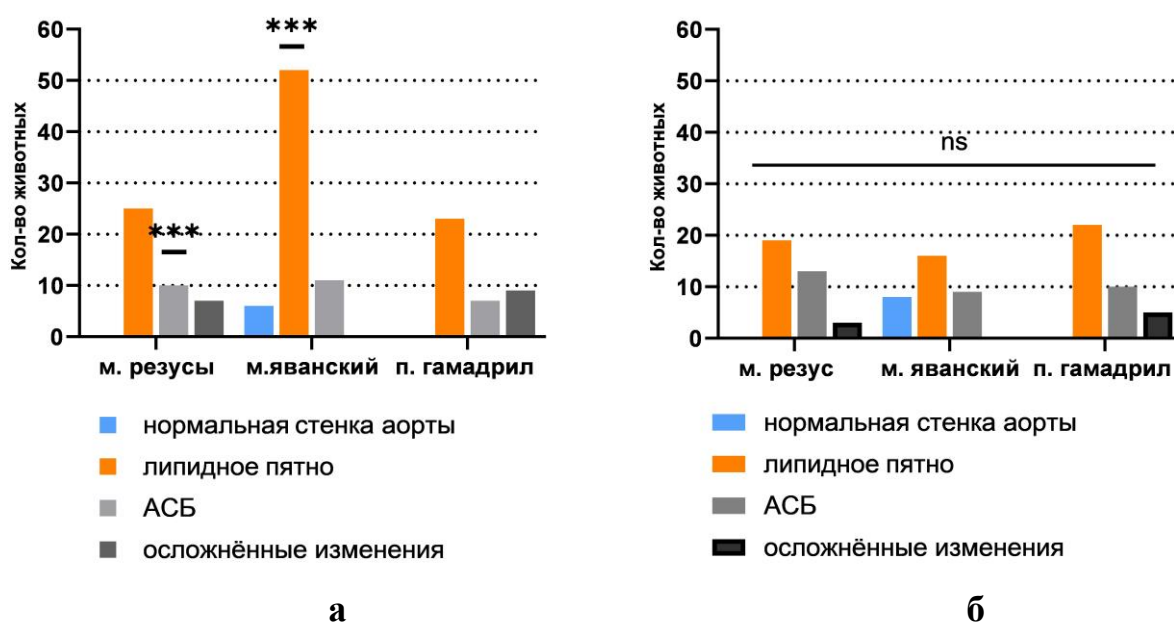


Рисунок 101. а – патоморфологические изменения в ГОА у самок;
 б – патоморфологические изменения в ГОА у самцов.
 ns – $p > 0,05$, *, *** – $p < 0,05$ при сравнении между видами.

Для определения количественного распределения ГМК в различных участках стенки ГОА проведено микроморфометрическое исследование с использованием метода точного счёта (Таблица 15).

Таблица 15 – Содержание ядер гладких миоцитов в стенке ГОА у обезьян третьей группы, ($M \pm SD$).

Изменения	Среднее количество гладкомышечных клеток в 40 полях зрения					
	макак резус		макак яванский		павиан гамадрил	
	♀	♂	♀	♂	♀	♂
	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆
Норма (интима)	11,75±1,67	10,60±1,76	9,7±2,06	9,9±2,02	10,2±1,24	10,75±1,67

Продолжение таблицы 15

Норма (медиа)	106,8±2,95	104,2±3,15	102,9±2,95	102,7±3,14	111,6±2,93	114,78±1,3
Липидное пятно (интима)	10,2±2,19	9,6±2,07	9,7±2,34	9,9±2,78	10,4±3,17	10,9±4,11
Липидное пятно (медиа)	109,2±5,05	110,2±4,51	102,6±3,1	107,7±2,87	109,1±1,83	112,5±2,6
АСБ (интима)	1,0±0,81	1,4±2,12	1,2±1,31	1,6±0,91	0,9±2,63	1,0±2,84
АСБ (медиа)	92,1±7,11	94,2±1,56	91,1±5,6	92,1±5,78	89,4±3,38	90,7±6,1

Примечание: Уровень $P_{1,3,5} > 0,05$, $P_{2,4,6} > 0,05$ в норме, в области липидного пятна и АСБ.

Микроморфометрическое исследование показало:

- максимальное число ядер гладких миоцитов выявлено в нормальном участке стенки сосуда;
- достоверных меж- и внутривидовых различий в количестве гладких миоцитов в интима и меди нормального участка сосуда и в области липидного пятна не выявлено ($p > 0,05$);
- число гладких миоцитов в области АСБ достоверно меньше, чем в области нормального участка сосуда и в области липидного пятна. Так их количество уменьшено по сравнению с нормальным участком в интима в 9,7 раз ($p < 0,05$), в меди в 1,2 раза ($p < 0,05$), что подтверждает ранее полученные данные о том, что с увеличением возраста (старше 26 лет) толщина меди у обезьян достоверно уменьшается как у самок ($p < 0,05$), так и у самцов ($p < 0,05$) (Рисунок 102)

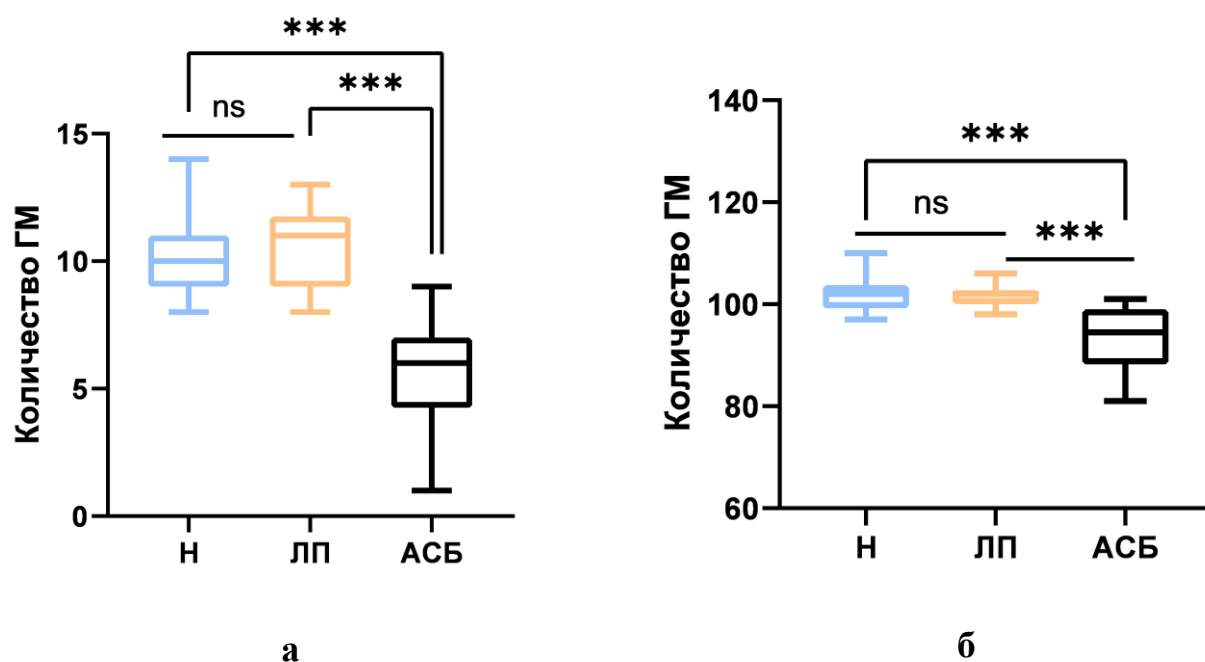


Рисунок 102. а– количественное распределение ГМК в интима ГОА.; б – количественное распределение ГМК в меди ГОА. Н– нормальный участок сосуда, ЛП – липидное пятно, АСБ – атеросклеротическая бляшка.
ns – $p > 0,05$, *** – $p < 0,05$ при сравнении между группами.

ВЫВОДЫ (третья группа)

Анализ частоты выявления различных АС изменений показал:

1. липидные пятна у самок макак яванских выявляются чаще, чем у самок других видов ($p < 0,05$), у самцов значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$);
2. АСБ чаще выявляются у самок макак резусов ($p < 0,05$). У самцов значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).
3. При сравнении частоты развития осложнённых изменений у макак резусов и павианов гамадрилов достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). Наиболее крупные скопления солей кальция расположены во внутренней $\frac{1}{2}$ меди. У макак яванских солей кальция ни в интима, ни в меди не обнаруживается.

4. В участках интимы с нарушенной архитектоникой КВ и ЭВ уменьшено количество ГМК. В участке наибольшего выпячивания рельефа интимы десквамация эндотелия.

5. В участке утолщения интимы, окрашенной по методу Эйнарсона выявлено, что в формирующейся бляшке новых клеточных элементов не обнаруживается (пролиферация не регистрируется, инфильтраты не обнаруживаются).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выполненные исследования показали, что развитие АС – изменений в ГОА возможно у обезьян без экспериментального воздействия и, следовательно, о возможности использования обезьян в доклинических и трансляционных исследованиях по изучению АС.

Для изучения нормального строения и изменений стенки аорты при АС нами проводились исследования на большом объёме патологоанатомического материала. Мы остановили свой выбор на ГОА, так как в нём из всех отделов аорты изменения выявлялись чаще всего и были наиболее выражены. При исследовании изменений в стенке ГОА при АС мы сравнивали полученные данные от обезьян разных видов, пола и возраста, а также сопоставляли характер и тяжесть АС – изменений с изменениями в гистоархитектонике (волокнуистые структуры, клеточные популяции) стенки ГОА. Существенным недостатком ранее проведённых микроскопических исследований аорты при спонтанном АС у обезьян является то, что почти все они выполнены с использованием одного метода окраски; чаще всего применялась окраска гематоксилином и эозином. Между тем, только комплексное использование различных гистологических методов окрашивания может дать более полное представление о морфологических структурах в стенке аорты и об их изменениях.

Кроме стандартного метода окрашивания гематоксилином и эозином, нами использовались дополнительные методы окрашивания, что позволило получить детальное представление о характере атеросклеротического процесса в стенке аорты. Метод Маллори (*Mallory's trichrome stain*) позволил оценить состояние КВ, метод Вейгерта (*Weigert's elastic stain*) использовался для выявления и оценки состояния ЭВ, метод Стидмена (*Alcian blue stain*) использовался для оценки накопления КГАК в стенке сосуда, метод Эйнарсона (*the Einarson gallocyanine lake staining technique*) позволил провести

подсчёт клеточных популяций, при помощи метода фон Косса (*the von Kossa staining method*) мы выявляли отложения солей кальция, смесью судан III (*Sudan III*) и судан IV (*Sudan IV*) липиды, окраской по Шульцу (*Schultz's method*) мы выявляли накопление холестерина [195].

При гистологическом исследовании места наибольшей выраженности атеросклеротического процесса на поперечных срезах обнаруживалось неравномерное утолщение внутренней оболочки по всему периметру стенки ГОА, выявлялись бляшки различного размера местами сливающихся друг с другом. Внутренняя часть бляшки, обращённая непосредственно в просвет сосуда, представлена пучками КВ, между волокнами которых находились многочисленные вытянутой формы ГМК с тёмным продолговатым ядром. В самом внутреннем слое бляшки, обращённом к просвету сосуда, обнаруживалось значительное количество идущих небольшими группами тонких ЭВ. Отчётливо удавалось проследить, что описанное разрастание соединительной ткани, составлявшее внутреннюю часть бляшки, являлось непосредственным продолжением внутренних слоёв интимы соседних с бляшкой участков.

Выявлялись различного размера полости, содержащие пикнотизированные ядра или фрагменты хроматина. При окраске по методу Микель–Кальво в этих полостях выявляются одиночные, реже парно расположенные ГМК, имеющие кислую реакцию, что свидетельствует о внеклеточной белковой дистрофии соединительнотканых волокон [196]. Капли липидов находились не только в границах бляшки, но и за её пределами во внутренней оболочке соседних с бляшкой участков. Здесь липидные капли располагались преимущественно внутриклеточно. Мелкие липидные капли встречались по ходу ВЭМ, не распространяясь кнаружи от неё.

Средняя оболочка в области бляшки была истончена, представлена пучками ЭВ, между которыми располагались ГМК и КВ.

Наружная оболочка аорты была построена преимущественно пучками КВ. Соединительнотканые волокна адвентиции непосредственно переходили в окружающую сосуд рыхлую клетчатку.

Встречаются случаи, где на поверхности внутренней оболочки макроскопически определялись лишь пятна бледно-жёлтой окраски, интима при этом выглядела совершенно неповреждённой. Эти изменения чаще выявлялись в дорсальной части стенки ГОА около отхождения задних межрёберных артерий. Однако при микроскопическом исследовании на поперечных срезах интима была равномерно утолщена по всему периметру. ВЭМ на границе между внутренней и средней оболочками ГОА обнаруживалась в виде тонких, тесно расположенных ЭВ. Липиды накапливались преимущественно внутриклеточно в самых наружных отделах внутренней оболочки. Большое количество мелких, пылевидных липидных капель располагалось непосредственно по ходу соединительнотканых волокон.

Выявленные при макроскопическом исследовании утолщения внутренней оболочки ГОА на гистологических микропрепаратах представляли собой бляшки, состоящие преимущественно из фиброзной ткани. Накопление липидов в этих бляшках отмечалось лишь в самых наружных слоях внутренней оболочки – по ходу ВЭМ и тотчас кнутри от неё. Липидные капли располагались, как правило, внеклеточно.

Основная масса утолщённой интимы состояла из разволокнённых, с расплывчатыми контурами ЭВ и КВ. В медиі отмечались неравномерное утолщение и фрагментация эластических волокон, их лизис и разволокнение, в наружной оболочке – незначительное огрубение коллагеновых волокон. АС-изменения характеризовались появлением в эндотелии и в субэндотелиальном слое холестерина и липидных капель [197].

Нами установлено, что у обезьян спонтанный АС чаще выявляется у самок. Наиболее выраженные АС – изменения обнаруживались чаще всего у старых животных. Макроскопически в аорте определялись атероматозные

бляшки, в которых на разрезе были видны творожистые массы. При гистологическом исследовании интима в этих местах была резко утолщена; она достигала половины ширины всей стенки. Отмечалось накопление холестерина, солей кальция как в интиме, так и в средней оболочке. В участках деструкции ЭВ лизированы, сохранившиеся волокна утолщены, фрагментированы.

При изучении характера атеросклеротического процесса в ГОА у обезьян отмечены некоторые морфологические особенности, на которые до сих пор не было обращено достаточно внимания. В отдельных исследованных бляшках, наряду с отложением липидов, имелись в небольшом количестве отложения гомогенных или глыбчатых белковых масс. Белки плазмы, проникая из просвета в стенку артерии вместе с липидами, иногда накапливаются в ткани бляшки. Наличие кислых КГАГ в участках формирующихся бляшек позволяет предположить о мукоидном набухании волокон соединительной ткани.

Установлено, что в атероматозных очагах бляшек ЭВ сохраняются дольше, чем КВ.

.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У обезьян в ГОА выявляются все стадии развития АС (от I до VI). Анализ многочисленных научных публикаций, посвящённых АС у человека и сопоставление с полученными нами данными, позволяют предположить, что макроскопические и микроскопические изменения в ГОА при спонтанном АС у обезьян имеют значительное сходство с таковыми у человека.

ВЫВОДЫ

1. У обезьян, содержащихся в условиях питомника Курчатовского комплекса медицинской приматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», частота выявления спонтанного атеросклероза составляет 14 %.
2. Спонтанный атеросклероз имеет видовую предрасположенность – атеросклеротические изменения в стенке аорты чаще выявляются у макак резусов и макак яванских ($p < 0,05$).
3. Спонтанный атеросклероз имеет половую предрасположенность – частота выявления атеросклероза достоверно выше у самок, чем у самцов ($p < 0,05$).
4. Самки макак резусов имеют наибольшую предрасположенность к развитию спонтанного атеросклероза и могут быть использованы в качестве адекватных животных моделей для исследований *in vivo*.
5. Проведённые гистологические исследования, позволяют сделать предположение о сходстве патоморфологических изменений в стенке аорты при атеросклерозе у обезьяны и человека.
6. Полученные результаты свидетельствуют о развитии атеросклеротических изменений в аорте у обезьян без экспериментального воздействия и, следовательно, о возможности использования обезьян в доклинических и трансляционных исследованиях по атеросклерозу.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении трансляционных исследований по АС на моделях лабораторных приматов, рекомендуется использовать макаков резусов, имеющих наибольшую предрасположенность к развитию спонтанного АС (9%) и, следовательно, более предрасположенного к развитию АС в эксперименте.
2. При проведении исследования стенки ГОА использовать разработанный протокол патоморфологического исследования стенки аорты при АС у обезьян.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Разработка протокола прижизненного выявления АС – изменений в стенке ГОА у обезьян с использованием инструментально – диагностических и клинико – лабораторных методов исследования.
2. На микроскопическом уровне подтвердить или опровергнуть теорию развития АС на уровне *vasa vasorum*. Дальнейшее изучение патоморфологии спонтанного АС в стенке аорты на уровне *vasa vasorum* и внутритканевых регуляторов позволит более детально уточнить морфогенез АС – изменений

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ –артериальная гипертензия

АС – атеросклероз

АС – изменения – атеросклеротические изменения

АСБ – атеросклеротическая бляшка

БОА – брюшной отдел аорты

ВЭМ – внутренняя эластическая мембрана

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГОВА – грудной отдел аорты

ГМК – гладкомышечные клетки

ИБС – ишемическая болезнь

КГАГ– кислые гликозаминогликаны

КВ – коллагеновые волокна

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

СД – сахарный диабет

ТКИМ– толщина комплекса интима–медиа

ЭВ –эластические волокна

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия, Л.А. Атеросклеротическое поражение восходящей аорты у больных ишемической болезнью сердца: результаты хирургического лечения / Л.А. Бокерия, И. Ю. Сигаев, И.И. Беришвили // *Анналы хирургии*. – 2000. – № 4. – С. 24–31.
2. Бойцов, С.А., Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование / С.А. Бойцов, И. В. Самородская, Н.Н. Никулина [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2017. – Т. 89. – № 9. – С. 53–59.
3. Вайсман, Д.Ш. Показатели смертности от ишемической болезни сердца в Российской Федерации и ряде регионов: особенности динамики и структуры / Д.Ш. Вайсман, Е.Н. Енина. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2024. – Т. 23. – № 7. – С. 3975.
4. Мордовин, В.Ф. Участие иммуновоспалительных процессов в патогенезе атеросклероза / В.Ф. Мордовин, И.В. Зюбанова, М.А. Манукян [и др.] // *Комплексные проблемы сердечно–сосудистых заболеваний*. – 2023. – Т. 12. – № 4S. – С. 173–183.
5. Котляров, С.Н. Место липидной теории в истории изучения атеросклероза / С.Н. Котляров // *Российский медико–биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. – 2024. – Т. 32. – № 4. С. 681–689.
6. Xiangdong, L. Animal models for the atherosclerosis research: a review / L. Xiangdong, L. Yuanwu, Z. Hua [et al.] // *Protein Cell*. – 2011. – N 2. – P. 189–201.
7. Gresham, G.A. Atherosclerosis in Primates / G.A. Gresham, A.N. Howard, J. McQueen [et al.] // *British Journal of Experimental Pathology*. – 1965. – Vol. 46. – N 1. – P. 94–103.
8. Чаулин, А.М. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной

- дисфункции (обзор литературы) / А.М. Чаулин, Ю.В. Григорьева, Д.В. Дупляков // Медицина в Кузбассе. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 34–41.
9. Fan, J. Atherosclerosis: Known and unknown / J. Fan, T. Watanabe // Pathology International. – 2022. – Vol. 72. – № 3. – P. 151–160.
 10. Mitić, T. Current status and challenges of multi–omics research using animal models of atherosclerosis / T. Mitić, A. Georgescu, N. Alexandru – Moise [et al.] // Journal of Molecular and Cellular Cardiology Plus. – 2025. – Vol. 13. – Art. 100476.
 11. Lindsay, S. Naturally occurring arteriosclerosis in nonhuman primates / S. Lindsay, I.L. Chaikoff // Journal of Atherosclerosis Research. – 1966. – Vol. 6. N 1. – P. 36–61.
 12. Wagner, W.D. Angiochemical and tissue cholesterol changes of Macaca fascicularis fed an atherogenic diet for 3 years / W. D. Wagner, R. W. St Clair, T.B. Clarkson // Experimental and Molecular Pathology. – 1978. – Vol. 28. – N 2. – P. 140–153.
 13. Chan, J. Animal Models of Diet–induced Hypercholesterolemia / J. Chan, G. M. Karere, L. A. Cox, J. L. VandeBerg // Hypercholesterolemia / ed. A. Kumar. – [Rijeka] InTech. – 2015.
 14. Jovin D.G. Manifestations of human atherosclerosis across vascular beds / D.G. Jovin, B. E. Sumpio, D.M. Greif // JVS Vascular Insights. – 2024. – Vol. 2. – P. 100089.
 15. Shelton, K.A. Nonhuman Primate Models of Atherosclerosis / K.A. Shelton, T.B. Clarkson, J.R. Kaplan // Nonhuman Primates in Biomedical Research. Elsevier. 2012. – P. 385–411.
 16. Шестаков, В.А. Атеросклероз грудного отдела аорты у макак / В.А. Шестаков, Ю.А. Колесник, Д.А. Ильязынц [и др.] // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2024. – № 6 (110). – С. 260–265.
 17. Колесник, Ю.А. Атеросклеротические изменения в стенке аорты у низших обезьян / Ю.А. Колесник, В.А. Шестаков, Д.В. Булгин // Международный вестник ветеринарии. – 2024. – № 2. – С. 242–249.

18. Trillo, A.A. Early endothelial changes in experimental primate atherosclerosis / A. A. Trillo, R. W. Prichard // *Laboratory Investigation*. – 1979. – Vol. 41. – N 4. – P. 294–302.
19. Cauvin, A.J. Advantages and Limitations of Commonly Used Nonhuman Primate Species in Research and Development of Biopharmaceuticals / A. J. Cauvin, C. Peters, F. Brennan // *The Nonhuman Primate in Nonclinical Drug Development and Safety Assessment*. – 2015. – P. 379–395.
20. Wengrofsky, P. Dyslipidemia and Its Role in the Pathogenesis of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Implications for Evaluation and Targets for Treatment of Dyslipidemia Based on Recent Guidelines / P. Wengrofsky, J. Lee, A.N. Makaryus // *Dyslipidemia*. – 2019. – N 2.
21. Emini Veseli, B. Animal models of atherosclerosis / B. Emini Veseli, P. Perrotta, G. R. A. De Meyer [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2017. – Vol. 816. – P. 3–13
22. Wolfe M.S. Dietary polyunsaturated fat decreases coronary artery atherosclerosis in a pediatric-aged population of African green monkeys / M. S. Wolfe, J. K. Sawyer, T. M. Morgan [et al.] // *Arteriosclerosis and Thrombosis: A Journal of Vascular Biology*. – 1994. – Vol. 14. – N 4. – P. 587–597.
23. Getz, G.S. Animal models of atherosclerosis / G. S. Getz, C. A. Reardon // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2012. – Vol. 32. – N 5. – P. 1104–1115.
24. Cox, L.A. Nonhuman Primates and Translational Research–Cardiovascular Disease / L. A. Cox, M. Olivier, K. Spradling–Reeves [et al.] // *ILAR Journal*. – 2017. – Vol. 58. – N 2. – P. 235–250
25. Taylor, C.B. Atherosclerosis in rhesus monkeys. Marked diet-induced hypercholesteremia with xanthomatosis and severe atherosclerosis / C. B. Taylor, D. E. Patton, G. E. Cox // *Archives of Pathology*. – 1963. – Vol. 76. – N 3. – P. 239–249.

26. McGil, Jr. Arterial lesions in the Kenya baboon / H. C. McGill Jr., J.P. Strong, R.L. Holman, N.T. Werthessen // *Circulation Research*. – 1960. – Vol. 8. – N 3. – P. 670–679.
27. Chawla, K.K. Arteriosclerosis and thrombosis in wild rhesus monkeys / K.K. Chawla, C. D.S. Murthy, R.N. Chakravarti [et al.] // *American Heart Journal*. – 1967. – Vol. 73. N 1. – P. 85–91.
28. Shively, C.A. Social inequalities in health in nonhuman primates / C.A. Shively, S.M. Day // *Neurobiology of Stress*. – 2015. – Vol. 1. – P. 156–163.
29. Cocciolone, A.J. Elastin, arterial mechanics, and cardiovascular disease / A.J. Cocciolone, J.Z. Hawes, M.C. Staiculescu [et al.] // *American Journal of Physiology–Heart and Circulatory Physiology*. – 2018. – Vol. 315, № 2. – P. H189–H205.
30. Лапин, Б.А. Перспективные направления экспериментального использования обезьян / Б.А. Лапин, И.Г. Данилова // *Вестник Российской академии наук*. – 2020. – Т. 90, № 1. – С. 40–46.
31. Калитиевский, П.Ф. Макроскопическая дифференциальная диагностика патологических процессов. – М. Медицина. 1987 – 400 с.
32. Lu, X. Chronic psychological stress induces vascular inflammation in rabbits / X.T. Lu, Y.F. Liu, L. Zhao [et al.] // *Stress*. – 2013. – Vol. 16. – N 1. – P. 87–98.
33. Lambros, S.A. Atherosclerotic Plaque Characterization Methods Based on Coronary Imaging / S.A. Lambros, I.F. Dimitrios, K.M. Lampros // *Academic Press*–2017.– P. 1–21.
34. Tucker W.D. Anatomy, Blood Vessels / W.D Tucker, Y. Arora, K. Mahajan // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2025.
35. Гистология. Под ред. В.Г. Елисеева, Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. М. Медицина. – 1983. – 592 с.
36. Соколов В.И., Чумасов Е.И. Цитология, гистология, эмбриология. – М.: «КолосС». – 2004. – 551 с.
37. Шестаков В.А. Гистоструктура стенки грудной аорты у макак резусов / В.А. Шестаков, Ю.А. Колесник, Щербак Н.В [и др.]. // *Вестник ижевской*

государственной сельскохозяйственной академии. – 2025. – №4(84). – С. 131–139

38. di Gioia, K.R.T. Thoracic aorta: anatomy and pathology / K.R.T. di Gioia, A. Ascione, R. Carletti [et al.] // *Diagnostics*. – 2023. – Vol. 13(13). – Art. 2166.

39. Wang, D. Roles of Cells from the Arterial Vessel Wall in Atherosclerosis / D. Wang, Z. Wang Z., L. Zhang [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2017. – N 1. – P. 8135934.

40. Mileva, N. Aortic Elasticity and Cardiovascular Risk Stratification: A Narrative Review on the Current Understanding / N. Mileva, T. Velikova, T. Velikov [et al.] // *Journal of Vascular Diseases*. – 2024. – V. 3. – P. 88–101.

41. Grotenhuis, H.B. Structure and function of the aorta in inherited and congenital heart disease and the role of MRI / H.B. Grotenhuis, A. de Roos // *Heart*. – 2011. – Vol. 97. – N 1. – P. 66–74.

42. Kapourchali, F.R. Animal models of atherosclerosis / F.R. Kapourchali, G. Surendiran, L. Chen [et al.] // *World Journal of Clinical Cases*. – 2014. – Vol. 2. – N 5. – P. 126–132.

43. Никель, В.В. Морфофункциональное состояние артериальных сосудов полых и паренхиматозных органов / В.В. Никель, П.А. Самотесов, В.П. Ефремова [и др.] // *Journal of Siberian Medical Sciences*. – 2015. – № 3. – С. 76.

44. Терегулов, Ю.Э. Изменения эластических свойств артерий и гемодинамические процессы / Ю.Э. Терегулов, С.Д. Маянская, Е.Т. Терегулова // *Практическая медицина*. – 2017. – № 2 (103). – С. 16–20.

45. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts) / R. Ross, J.A. Glomset // *The New England Journal of Medicine*. – 1976. – Vol. 295. – N 8. – P. 420–425.

46. Denisenko, M. Stiffness of muscular and elastic type arteries in patients with peripheral atherosclerosis / M. Denisenko, V. Genkel, A. Salashenko [et al.] // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. – 2016. – N 15. – P. 70–73.

47. Kim, S.H. Age-associated proinflammatory elastic fiber remodeling in large arteries / S.H. Kim, R.E. Monticone, K.R. McGraw [et al.] // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2021. – Vol. 196. – P. 111490.
48. Аничков, Н.Н. Атеросклероз (вопросы патологии и патогенеза. Лен.отдел Медгиза,1961. 299 с.
49. Jebari–Benslaiman, S. Pathophysiology of Atherosclerosis / S. Jebari–Benslaiman, U. Galicia–García, A. Larrea–Sebal [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – N 23(6). – P. 3346.
50. Messas, E. Arterial wall elasticity: State of the art and future prospects / E. Messas M. Pernot, M. Couade // *Diagnostic and Interventional Imaging*. – 2013. – V. 94(5). – P. 561–569.
51. Phillippi, J.A. On vasa vasorum: A history of advances in understanding the vessels of vessels / J.A. Phillippi // *Science Advances*. – 2022. – V. 8. – P. eabl6364.
52. Малахова, С.А. Патоморфология vasa vasorum при атеросклерозе / С.А. Малахова, Ю.А. Макарова, Т.А. Новицкая [и др.] // *Клиническая патофизиология*. – 2023. – Т. 29. – № 2. – С. 66–70.
53. Zhou, M. Wall shear stress and its role in atherosclerosis / M. Zhou, Y. Yu, R. Chen [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – N. 10. – P. 1083547.
54. Медведев, А.Е. О рациональной структуре кровеносных сосудов / А.Е. Медведев, В.И. Самсонов, В.М. Фомин // *Прикладная механика и техническая физика*. – 2006. – Т. 47. – № 3. – С. 24–30.
55. Dalager, S. Artery–Related Differences in Atherosclerosis Expression / S. Dalager, W.P. Paaske, I.B. Kristensen [et al.] // *Stroke*. – 2007. – N 38(10). – P. 2698–2705.
56. Fishbein, M.C. Arteriosclerosis: facts and fancy / M.C. Fishbein, G.A. Fishbein // *Cardiovascular Pathology*. – 2015. – Vol. 24. – N 6. – P. 335–342.
57. Cunnane, E.M. Mechanical properties and composition of carotid and femoral atherosclerotic plaques: A comparative study / E.M Cunnane, J.J.E

- Mulvihill, H.E. Barrett H.E. [et al.] // *Journal of Biomechanics*. – 2016. – N 49(15). – P. 3697–3704.
58. Chen, J.Y. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis / J.Y. Chen, Z.X. Ye, X.F. Wang [et al.] // *Biomed Pharmacother*. – 2018. – N 97. – P. 423–428.
59. Чаулин, А.М. Экспериментальные модели атеросклероза на кроликах / А.М. Чаулин, Ю.В. Григорьева, Г.Н. Суворова [и др.] // *Морфологические ведомости*. – 2020. – Т. 28. – № 4. – С. 78–87.
60. Мурадова, Д.М. Современные тенденции заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний взрослого населения Российской Федерации / Д.М. Мурадова, А.А. Бузилова, Д.Г. Дианова // *Sciences of Europe*. – 2020. – № 51–2 (51). – С. 41–44.
61. Minelli, S. Reflections on Atherosclerosis: Lesson from the Past and Future Research Directions / S. Minelli, P. Minelli, M.R. Montinari // *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. – 2020. – Vol. 17. – N 13. – P. 621–633.
62. Mironov, A.A. Opinion: Towards a New Paradigm of Atherosclerosis / A.A. Mironov, G.V. Beznusenko // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – N 4. – P. 2152.
63. Аронов, Д.М. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2011. – N 1. – С. 48–56.
64. Rafieian-Kopaei, M. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes / M. Rafieian-Kopaei, M. Setorki, M. Doudi [et al.] // *International Journal of Preventive Medicine*. – 2014. – Vol. 5. – N 8. – P. 927–946.
65. Xu, X. Age-related Impairment of Vascular Structure and Functions / X. Xu, B. Wang, C. Ren [et al.] // *Aging and Disease*. – 2017. – Vol. 8. – N 5. – P. 590–610.
66. Липовецкий, Б.М. Эволюция представлений о патогенезе атеросклероза за последние 100 лет / Б.М. Липовецкий // *Национальная ассоциация ученых*. – 2015. – № 7–1 (12). – С. 153–155.

67. Чагина, Е.А. Патологические факторы риска развития атеросклероза / Е.А. Чагина, Е.П. Турмова, В.Ю. Буряя // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. – 2022. – № 3–3 (66). – С. 11–14.
68. Кухарчук, В. В. "Н. Н. Аничков (1885–1964)" / В.В. Кухарчук // Атеросклероз и дислипидемии. – 2010. – № 1. – С. 58–60.
69. Юрьева, Э.А. Атеросклероз: гипотезы и теории / Э.А. Юрьева, В.С. Сухоруков, Е.С. Воздвиженская [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – N 59(3). – С. 6–16.
70. Нагорнев, В.Л. Микроциркуляция липопротеидов низкой плотности через эндотелий в норме и при атеросклерозе / Нагорнев В.Л. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2002. – Т. 1. – № 1. – С. 14–19.
71. Kumar, N. Cervical carotid and circle of willis arterial anatomy of macaque monkeys: a comparative anatomy study / N. Kumar, J.J. Lee, J.S. Perlmutter [et al.] // The Anatomical Record (Hoboken). – 2009. – N 292(7). – P. 976–84.
72. Корякина, Л.Б. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы) / Л.Б. Корякина, Ю.И. Пивоваров, Т.Е. Курильская [и др.] // Бюллетень Восточно – Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 2 (90), ч. 1. – С. 165–170.
73. Libby, P. Atherosclerosis. / P. Libby, J.E. Buring, L. Badimon [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2019. – N 5. – P 56.
74. Luca, A.C. Atherosclerosis from Newborn to Adult–Epidemiology, Pathological Aspects, and Risk Factors / A.C Luca, S.G. David, A.G. David [et al.] // Live. – 2023. – N 13(10). – P. 2056.
75. Lusis, A. J. Atherosclerosis / A.J. Lusis // Nature. – 2000. – Vol. 407. – N 6801. – P. 233–241.
76. Авалиани, В.М. Новые взгляды на механизм развития атеросклероза: обзор литературы / В.М. Авалиани, В.А. Попов, С.И. Мартюшов // Экология человека. – 2005. – № 4. – С. 24–30.

77. Poznyak, A.V. Hypertension as a risk factor for atherosclerosis: Cardiovascular risk assessment / A. V. Poznyak, N.K. Sadykhov, A.G. Kartuesov [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – Art. 959285.
78. Latapiat, V. Unraveling patient heterogeneity in complex diseases through individualized co-expression networks: a perspective / V. Latapiat, M. Saez, I. Pedroso [et al.] // *Frontiers in Genetics*. – 2023. – Vol. 14. – P.1286081.
79. Мальков, О.А. Роль кальцификации в патогенезе воспалительной реакции артериальной стенки (на примере сосудов шеи и головы взрослого населения) / О.А. Мальков // *Журнал медико-биологических исследований*. – 2021. – Т. 9. – № 4. – С. 435–443.
80. Куликов, В.А. Фремингемское исследование Сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза / В.А. Куликов // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2012. – Т. 11. – № 2. – С. 16–24.
81. Бакулин, Г.Г. Актуальные вопросы применения в клинической практике шкал кардиоваскулярного риска у пациентов с сердечно-сосудистой патологией / Г.Г. Бакулин, Е.К. Сережина, А.Г. Обрезан // *Кардиология: новости, мнения, обучение*. – 2023. – Т. 11. – № 3. – С. 43–52.
82. Patial S. Atherosclerosis: Progression, risk factors, diagnosis, treatment, probiotics and synbiotics as a new prophylactic hope / S. Patial, A. Sharma, K. Raj [et al.] // *The Microbe*. – 2024. – Vol. 5. – Art. 100212.
83. Хоролец, Е.В. Диагностическая значимость с-реактивного белка в генезе патологии сердечно-сосудистой системы / Е.В. Хоролец, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык [и др.] // *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. – 2013. – № 1. – С. 23–28.
84. Kullo, I.J. Novel risk factors for atherosclerosis / I.J. Kullo, G.T. Gau, A. J. Tajik // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2000. – Vol. 75(4). – P. 369–380.
85. Zahedi, A.S. Association of baseline and changes in adiponectin, homocysteine, high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, and interleukin-10 levels and metabolic syndrome incidence: Tehran lipid and glucose study / A. S.

Zahedi, M.S. Daneshpour, M. Akbarzadeh [et al.] // Heliyon. – 2023. – Vol. 9. – N 9. – P. e19911.

86. Курочкина, Н.С. Физиологическая и патологическая роль жировой ткани в атерогенезе / Н.С. Курочкина, И.В. Сергиенко, А.Б. Попова [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – № 3 (40). – С. 15–29.

87. Южик, Е.И. Медико–биологические аспекты моделирования атеросклеротического процесса / Е.И. Южик, Е.Л. Лушникова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 10. – Часть 2. – С. 372–377.

88. Свистунов, А.А. Патологоанатом, философ, клиницист. К 135–летию со дня рождения академика АМН СССР И.В. Давыдовского / А.А. Свистунов, М.А. Осадчук, Е.Д. Миронова // Вестник Российской академии наук. – 2022. – Т. 92. – № 10. – С.1008–1012.

89. Steiner, A. Atherosclerosis and arteriosclerosis in dogs following ingestion of cholesterol and thiouracil / A. Steiner, F.E. Kendall // Archives of pathology. – 1946. – Vol. 42. – N 4. – P. 433–444.

90. Vatner, S.F. Vascular stiffness in aging and disease / S.F. Vatner, J. Zhang, C. Vyzas [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2021. – Vol. 12. – P. 762437.

91. Смиренская, Е. Новое о причине атеросклероза / Е. Смиренская // Наука и жизнь. – 1978. – № 12. – С. 108–110.

92. Мельдеханов, Т.Т. Патогенез атеросклероза / Т.Т. Мельдеханов, С.Р. Есиргепова, Б.Т. Пиржанов [и др.] // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. – 2021. – Т. 34. – № 4. – С. 21–28.

93. Аронов, Д.М. Патогенез атеросклероза через призму нарушения функций микрососудов / Д.М. Аронов, М.Г. Бубнова, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 7. – С. 109–119.

94. Статинова, Е.А. Инфекционные агенты в развитии атеросклероза / Е. А. Статинова, Р. Я. Омельченко, А. О. Аурсалиди // Атеросклероз. – 2013. – Т. 9. – № 3. – С. 51–64

95. Libby, P. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. / P. Libby, J. Loscalzo, P.M. Ridker [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Vol. 72. – N 17. – P. 2071–2081.
96. Lusta, K.A. Hypotheses on Atherogenesis Triggering: Does the Infectious Nature of Atherosclerosis Development Have a Substruction? / K.A. Lusta, A.V. Poznyak, V.N. Sukhorukov [et al.] // Cells. – 2023. – Vol. 12. – N 5. – P. 707.
97. Сторожаков, Г.И. Оценка толщины комплекса интима–медиа при сердечно–сосудистых заболеваниях / Г.И. Сторожаков, Ю.Б. Червякова, Г.С. Верещагина [и др.] // Лечебное дело. – 2005. – № 1. – С 46–49.
98. Остроумова, О.Д. Толщина комплекса интима–медиа сонных артерий у больных АГ – возможности фиксированной комбинации Логимакс / О.Д. Остроумова, О.В. Жукова, А.Г. Ерофеева [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 8. – С. 548.
99. Бондарь, И.А. Изменения толщины комплекса интима–медиа общей сонной артерии у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией / И.А. Бондарь, А.А. Демин, О.Ю. Шабельникова [и др.] // Сахарный диабет. – 2014. – Т. 17. – № 1. – С. 41–46.
100. Кисляк, О.А. Толщина комплекса интима–медиа у подростков и лиц молодого возраста / О.А. Кисляк, Г.И. Сторожаков, Е.В. Петрова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 4. – С. 19–23.
101. Лебедев, А.В. Толщина комплекса интима–медиа у детей и подростков с высоким нормальным артериальным давлением / А.В. Лебедев, С.И. Малявская, Е.В. Соболева // Медико–фармацевтический журнал «Пульс». – 2014. – Т. 16. – № 1. – С. 22–23.
102. Карпов, Р.С. Современные проблемы атеросклероза: взгляд клинициста / Р.С. Карпов // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – № 2(1). – С. 13–28.
103. Li, J. Atheroscleritis is a more rational term for the pathological entity currently known as atherosclerosis / J. J. Li, C. H. Fang // Medical Hypotheses. – 2004. – Vol. 63. – N 1. – P. 100–102.

104. Pospelov, B.A. Morphological Changes in the Walls of Arteries of Different Basins at the Early Stages of Atherosclerosis Development / B.A. Pospelov, I.S. Murashov, A.M. Volkov [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2025. – Vol. 178. – P. 661–665.
105. Kaźmierski P. The formation of atherosclerotic plaque, its destabilisation and diagnostics / P. Kaźmierski, M. Kacperska, M. Figlus // Aktualnosci Neurologiczne. – 2014. – Vol. 14. – P. 43–53.
106. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. –М.: Медицина, 1990. – 384. – С. 217.
107. Sary, H.C. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis: A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association / H.C. Sary, B. Chandler, R.E. Dinsmore [et al.] // 1995. – Circulation. – V. 92. – N. 5. – P. 1355–1374.
108. Рагино, Ю.И. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек – патофизиологическая и гистологическая характеристика / Ю.И. Рагино, А.М. Волков, А.М. Чернявский // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 5 (103). – С. 88–95.
109. Sary, H.C. Changes in components and structure of atherosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries / H.C. Sary // Basic Research in Cardiology. – 1994. – V. 89. – N.1. – P. 17–32.
110. Yu, Y. Vascular smooth muscle cell phenotypic switching in atherosclerosis / Y. Yu, Y. Cai, F. Yang [et al.] // Heliyon. – 2024. – Vol. 10. – N. 18. – P. e37727.
111. Струков, А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия: Учебник. –4 изд., – М.: Медицина, 1995– 688 с. Стр. 271.
112. Summerhill, V.I. The Atherogenic Role of Circulating Modified Lipids in Atherosclerosis / V.I. Summerhill, A.V. Grechko, S.F. Yet [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – N 20(14). – P. 3561.
113. Sary, H.C. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on

- Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association / H.C. Sary, B. Chandler, R.E. Dinsmore. [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 1995. – N. 15(9). – P. 1512–1531.
114. Mendis, S. Atherosclerosis in children and young adults: An overview of the World Health Organization and International Society and Federation of Cardiology study on Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth study (1985–1995) / S. Mendis, P. Nordet, J.E. Fernandez–Britto [et al.] // *Prevention and Control*. – 2005. – Vol. 1. – N 1. – P. 3–15.
115. Clarkson, T.B. Effect of Age on Atherosclerosis Progression in Nonhuman Primates / T.B. Clarkson, M.R. Adams, K.W. Weingand // *Atherogenesis and Aging* Springer. – 1987. – P. 57–71.
116. Чазов, Е.И. Ранние изменения артерий при экспериментальном атеросклерозе у обезьян/ Е.И. Чазов, А.Ф. Ушкалов, А.И. Клемтовская А.И. // *Архив патологии*. – 1963. – № 11. – С. 29–36.
117. Sary, H.A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association / H. Sary, A. Chandler, S. Glagov [et al.] // *Circulation*. – 1994. – Vol. 89. – P. 2462–2478.
118. Orekhov, A. Cell proliferation in normal and atherosclerotic human aorta: proliferative splash in lipid–rich lesions / A. Orekhov, E. Andreeva, I. Mikhailova [et al.] // *Atherosclerosis*. – 1998. – N 139. – P. 41–48.
119. Falk, E. Coronary Plaque Disruption / E. Falk, P.K. Shah, V. Fuster // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – N 3. – P. 657–671.
120. Libby, P. Macrophages and atherosclerotic plaque stability / P. Libby, Y.J. Geng, M. Aikawa [et al.] // *Current Opinion in Lipidology*. – 1996. – Vol. 7. – N 5. – P. 330–335.
121. Melaku, L. The cellular biology of atherosclerosis with atherosclerotic lesion classification and biomarkers / L. Melaku, A. Dabi // *Bulletin of the National Research Centre*. – 2021. – N.45. – P. 225–247.

122. Сергиенко, И.В. Патогенез, диагностика и лечение атеросклероза: практические аспекты / И.В. Сергиенко, А.А. Аншелес // Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16. – № 1. – С. 64–72.
123. Garcia, C. The Role of Lipids in the Regulation of Immune Responses / C. Garcia, C.J. Andersen, C.N. Blesso // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15. – N 18. – P. 3899.
124. Michel, C.C. Microvascular permeability / C.C. Michel, F.E. Curry // *Physiological Reviews*. – 1999. – N.79(3). – P. 703–61.
125. Ley K. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated / K. Ley, C. Laudanna, M. Cybulsky [et al.] // *Nature Reviews Immunology*. – 2007. – N 7. – P. 678–689.
126. Nakashima, Y. Distributions of diffuse intimal thickening in human arteries: preferential expression in atherosclerosis-prone arteries from an early age / Y. Nakashima, Y. Chen, N. Kinukawa [et al.] // *Virchows Archiv: European Journal of Pathology*. – 2002. – N 441. – P. 279–288.
127. Rippe, B. Transendothelial transport: the vesicle controversy / B. Rippe, B.I. Rosengren, O. Carlsson // *Journal of Vascular Research*. – 2002. – N 39(5). – P. 375–90.
128. Титов, В.Н. Атероматоз интимы артерий — реализация биологической функции эндоекологии, биологической реакции воспаления, утилизация безлигандных пальмитиновых липопротеинов очень низкой → низкой плотности / В.Н. Титов, Б.Б. Шойбонов // *Евразийский кардиологический журнал*. – 2016. – № 2. – С. 68–78.
129. Долгинцев, М.Е. Этиология и патогенез атеросклероза: современные представления и возрастзависимые аспекты (обзор) / М.Е. Долгинцев, А.В. Полоников, И.И. Бобынцев // *Научные результаты биомедицинских исследований*. – 2025. – Т. 11. – № 2. – С. 330–375.
130. Bentzon, J.F. Mechanisms of Plaque Formation and Rupture / J.F. Bentzon, F. Otsuka, R. Virmani // *Circulation Research*. – 2014. – Vol. 114. – № 12. – P. 1852–1866.

131. Insull, W.Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment / W.Jr. Insull // The American Journal of Medicine. – 2009. – N 122. – P. 3–14.
132. Dos Santos, V.P. Arteriosclerosis, atherosclerosis, arteriolosclerosis, and Monckeberg medial calcific sclerosis: what is the difference? / V.P. Dos Santos, G. Pozzan, V. Castelli // Jornal Vascular Brasileiro. – 2021. – P. 20: e20200211.
133. Alonso–Herranz, L. Mechanisms of fibrous cap formation in atherosclerosis / L. Alonso–Herranz, J. Albarrán–Juárez, J. F. Bentzon // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2023. – Vol. 10. – Art. 1254114.
134. Mohan, J. Coronary Artery Calcification / Mohan J., Shams P., Bhatti K. // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2024. – N 8.
135. Chlorogiannis, D.D. The Predictive Value of Aortic Calcification on Computed Tomography for Major Cardiovascular Events / D. D. Chlorogiannis, S. Pargaonkar, A. Apostolos [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – Vol. 13. – N 14. – P. 4019.
136. Speer M.Y. Regulation of cardiovascular calcification / M.Y. Speer, C.M. Giachelli // Cardiovascular Pathology. – 2004. – N. 13(2). – P. 63–70.
137. Zhou, J. Biomechanical Properties of the Aortic Wall: Changes during Vascular Calcification / J. Zhou, M.R. Gummi, A. Greco [et al.] // Advances in Cardiovascular Diseases. – 2023. – N 11(1). – P. 211.
138. Shi, X. Calcification in Atherosclerotic Plaque Vulnerability: Friend or Foe? / X. Shi, J. Gao, Q. Lv [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2020. – N 5. – P.11–56.
139. Pohle, K. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors / K. Pohle, R. Mäffert, D. Ropers [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – N 16. – P. 1927–1932.
140. AlGhatrif, M. The Pressure of Aging / M. AlGhatrif, M. Wang, O.V. Fedorova [et al.] // Medical Clinics of North America. – 2017. – Vol. 101. – N. 1. – P. 81–101.

141. Henriques, J. Understanding Atherosclerosis Pathophysiology: Can Additive Manufacturing Be Helpful? / J. Henriques, A.M. Amaro, A.P. Piedade // *Polymers*. – 2023. – Vol.15. – N 3. – P. 480.
142. Stary, H. Natural history and histological classification of Atherosclerotic lesions: an update / H. Stary // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2000. – N – 20. – P. 1177–1178.
143. Virmani, R. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions / R. Virmani, F.D. Kolodgie, A.P. Burke [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2000. – N 20(5). – P.1262–1275.
144. Парфенова, Н.С. Взаимодействие тромбоцитов с другими клетками и его роль в развитии атеросклероза / Н.С. Парфенова // *Медицинский академический журнал*. – 2021. – Т. 21. – № 4. – С. 73–84
145. Persson, A. B. Vascular growth in health and disease / A.B. Persson, I.R. Buschmann // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. – 2011. – Vol. 4. – P 14.
146. Herzog, M.J. Arterial stiffness and vascular aging: mechanisms, prevention, and therapy / M.J. Herzog, P. Müller, K. Lechner [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2025. – Vol. 10. – N 282.
147. Moghadasian, M.H. Advances in Experimental Dyslipidemia and Atherosclerosis / M.H. Moghadasian, J.J. Frohlich, B.M. McManus // *Laboratory Investigation*. – 2001. – Vol. 81. – N 9. – P. 1173–1183.
148. Zhang, Y. Research methods for animal models of atherosclerosis (Review) / Y. Zhang, M. Fatima, S. Hou [et al.] // *Molecular Medicine Reports*. – 2021. – Vol. 24. – N 6. – P. 871.
149. Чаулин, А.М. Способы моделирования атеросклероза у кроликов / А.М. Чаулин, Ю.В. Григорьева, Г.Н. Суворова [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2020. – № 5.
150. Давлетова, К.И. Гиперлипидемия и атеросклероз: экспериментальные модели / К.И. Давлетова, Е.Л. Черноловская // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2025. – Т. 24. – № 2. – С. 141–152.

151. Teeter M. Pulmonary artery calcification in racehorses may be related to transient and repeated increases in arterial pressure during exercise / M. Teeter, L. Arroyo, J. Bakker [et al.] // *Bioscience Hypotheses*. – 2009. – Vol. 2. – P. 417–421.
152. Arroyo L. Arterial Calcification in Race Horses / L. Arroyo, M. Hayes, J. Delay [et al.] // *Veterinary pathology* // 2008. – N 45. – P. 617–25.
153. Hadjiisky, P. Modèles expérimentaux d'athérosclérose. Apports, limites et perspectives [Experimental models of atherosclerosis. Contribution, limits and trends] / P. Hadjiisky, M.C. Bourdillon, Y. Grosogeat // *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*. – 1991. – Vol. 84. – N 11. – P. 1593–1603.
154. Detweiler D.K. Spontaneous and induced arterial disease in the dog: pathology and pathogenesis / D.K. Detweiler // *Toxicologic Pathology*. – 1989. – N 17. – P. 94–108
155. Belevych A.E. The relationship between arrhythmogenesis and impaired contractility in heart failure: role of altered ryanodine receptor function / A.E. Belevych, D. Terentyev, R. Terentyeva [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2011. – N 90(3). – P. 493–502.
156. Cao J.M, Chen L.S, KenKnight B.H. Nerve sprouting and sudden cardiac death / J.M. Cao, L.S. Chen, B.H. KenKnight [et al.] // *Circulation Research*. – 2000. – N 86(7). – P. 816–281.
157. Korenchya L. Sudden cardiac death associated with severe atherosclerosis in a young dog / L. Korenchya, G. Leemingb, R. James // *Journal of Veterinary Cardiology*. – 2025. – N 59. – P. 1–7.
158. Hess R. Association between Diabetes Mellitus, Hypothyroidism or Hyperadrenocorticism, and Atherosclerosis in Dogs / R. Hess., P. Kass, T. Winkle // *Journal of veterinary internal medicine. American College of Veterinary Internal Medicine*. – 2003. – N 17. – P. 489–494.
159. Kagawa Y. Systemic atherosclerosis in dogs: histopathological and immunohistochemical studies of atherosclerotic lesions / Y. Kagawa, K. Hirayama, E. Uchida [et al.] // *Journal of Comparative Pathology*. – 1998 – N 118(3). P. 195–206.

160. Wong, V. (2011). Serum C-reactive protein concentrations in healthy Miniature Schnauzer dogs. *Veterinary Clinical Pathology* / V Wong, B. Snead, E. Myers [et al.] // *Veterinary Clinical Pathology*. – 2011 – N 40 – P. 380–383.
161. Mann, G.V. Experimental atherosclerosis in Cebus monkeys / G.V. Mann, S.B. Andrus, A. McNally // *Journal of Experimental Medicine*. – 1953. – N 98. – P.195–218.
162. Portman, O.W. Comparative evaluation of three species of new world monkeys for studies of dietary factors, tissue lipids, and atherogenesis / O.W. Portman, S.B. Andrus // *Journal of Nutrition*. – 1965. – Vol. 87. – N 4. – P. 429–438.
163. Vesselinovitch, D. Atherosclerosis in the rhesus monkey fed three food fats / D. Vesselinovitch, G.S. Getz, R.H. Hughes [et al.] // *Atherosclerosis*. – 1974. – Vol. 20. – N 2. – P. 303–321.
164. Mott, G.E. Dietary cholesterol and type of fat differentially affect cholesterol metabolism and atherosclerosis in baboons / G.E. Mott, E.M. Jackson, C.A. McMahan [et al.] // *Journal of Nutrition*. – 1992. – Vol. 122. – N 7. – P. 1397–1406.
165. Kushwaha, R.S. Diet, plasma lipoproteins and experimental atherosclerosis in baboons (*Papio* sp.) / R.S. Kushwaha, H.C. McGill Jr. // *Human Reproduction Update*. – 1998. – Vol. 4. – N 4. – P. 420–429.
166. Clarkson, T. B. Atherosclerosis in some species of New World monkeys / T.B. Clarkson, H.B. Lofland, B.C. Bullock [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1969. – Vol. 162. – N 1. – P. 103–109.
167. Cefalu, W.T. Aging and atherosclerosis in human and nonhuman primates / W.T. Cefalu, J.D. Wagner // *Age*. – 1997. – Vol. 20. – N 1. – P. 15–28.
168. Bond, M.G. Myocardial infarction in a large colony of nonhuman primates with coronary artery atherosclerosis / M.G. Bond, B.C. Bullock, D.A. Bellinger [et al.] // *American Journal of Pathology*. – 1980. – Vol. 101. – N 3. – P. 675–692.

169. Liu, L.B. Experimental arteriosclerosis in Rhesus monkeys induced by multiple risk factors: cholesterol, vitamin D, and nictotine / L.B. Liu, C.B. Taylor, S.K. Peng [et al.] // *Paroi Arterielle*. – 1979. – Vol. 5. – N 1. – P. 25–37.
170. Blaton, V. The nonhuman primates as models for studying human atherosclerosis: studies on the chimpanzee, the baboon and the rhesus macacus / V. Blaton, H. Peeters // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 1976. – Vol. 67. – P. 33–64.
171. Крылова, Р.И. Морфологические изменения в сосудах у обезьян (павианов и макаков) при кормлении пищей с холестерином / Р.И. Крылова, Л.А. Узунян, Г.М. Черкович // *Архив патологии*. – 1973. – Т. 35. – № 3. – С. 55–58.
172. Eggen, D.A. Cholesterol metabolism in rhesus monkey, squirrel monkey, and baboon / D.A. Eggen // *Journal of Lipid Research*. – 1974. – Vol. 15. – N. 2. – P. 139–145.
173. Karere, G.M. Histological variation of early-stage atherosclerotic lesions in baboons after prolonged challenge with high-cholesterol, high-fat diet / G.M. Karere, E.J. Dick Jr, S. Galindo Jr [et al.] // *Journal of Medical Primatology*. – 2020. – Vol. 49. – N 1. – P. 3–9.
174. Strong, J.P. Atherosclerotic lesions produced in baboons by feeding an atherogenic diet for four years / J.P. Strong, D.A. Eggen, S.K. Jirge // *Experimental and Molecular Pathology*. – 1976. – Vol. 24. – N 3. – P. 320–332.
175. Radhakrishnamurthy, B. Connective tissue composition of aortas from non-human primates: A comparative study / B. Radhakrishnamurthy, H.A. Ruiz, E.R. Dalferes Jr. [et al.] // *Atherosclerosis*. – 1978. – Vol. 29. – N 1. – P. 25–38.
176. Chakravarti, R.N. Atherosclerosis in *Macaca mulatta*: histopathological, morphometric, and histochemical studies in aorta and coronary arteries of spontaneous and induced atherosclerosis / R.N. Chakravarti, A.P. Mohan, H.S. Komal // *Experimental and Molecular Pathology*. – 1976. – Vol. 25. – № 3. – P. 390–401.

177. Hoover, G.A. Characteristics of the aortic intima in young and old cebus and squirrel monkeys / G.A. Hoover, R.J. Nicolosi, R.R. Camp [et al.] // *Arteriosclerosis*. – 1982. – Vol. 2. – N 3. – P. 252–265.
178. Nath, B. G. Study of Atherosclerotic Lesions in Non-human Primates of Assam / B.G. Nath, A. Chakraborty // *Pakistan Journal of Wildlife*. – 2010. – Vol. 1. – N 1. – P. 20–22.
179. Orlov, S. A complicated form of spontaneous aortic atherosclerosis in an African green monkeys (*Chlorocebus aethiops sabaeus*) male Clinical case / S. Orlov, A. Panchenko, V. Shestakov [et al.] // *Revista Científica, FCV-LUZ*. – 2024. – Vol. XXXIV. – P. rcfcv-e34398.
180. Malinow, M.R. Naturally occurring atherosclerosis in howler monkeys (*Alouatta caraya*) / M.R. Malinow, C.A. Maruffo // *Journal of Atherosclerosis Research*. – 1966. – Vol. 6. – N 4. – P. 368–380.
181. Орлов С.В. Низшие обезьяны как модельный объект изучения метаболического синдрома / С.В. Орлов, Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2024. – N 23(2). – С. 151–161.
182. Kaplan, J.R. The relationship between social status and atherosclerosis in male and female monkeys as revealed by meta-analysis / J.R. Kaplan, H. Chen, S. B. Manuck // *American Journal of Primatology*. – 2009. – Vol. 71. – N 9. – P. 732–741.
183. Phillips, K.A. Why primate models matter / K.A. Phillips, K.L. Bales, J.P. Capitanio [et al.] // *American Journal of Primatology*. – 2014. – Vol. 76. – N 9. – P. 801–827.
184. Омеляненко, М.Г. Психоэмоциональные нарушения и эндотелиальная дисфункция в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом / М.Г. Омеляненко, В.А. Шумакова, Н.А. Суховой [и др.] // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. – 2014. – Т. 29. – № 3. – С. 18–24.

185. Adams, M. R. Ovariectomy, social status, and atherosclerosis in cynomolgus monkeys / M.R. Adams, J.R. Kaplan, T.B. Clarkson [et al.] // *Arteriosclerosis*. – 1985. – Vol. 5. – N 2. – P. 192–200.
186. Kaplan, J.R. Social status, environment, and atherosclerosis in cynomolgus monkeys / J.R. Kaplan, S.B. Manuck, T.B. Clarkson [et al.] // *Arteriosclerosis*. – 1982. – Vol. 2. – N 5. – P. 359–368.
187. Rosengren, A. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case–control study / A. Rosengren, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364. – N 9438. – P. 953–962.
188. Poznyak, A.V. Animal models of human atherosclerosis: current progress / A.V. Poznyak, Y. Silaeva, A.N. Orekhov [et al.] // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2020. – Vol. 53. – N 6. – P. e9557.
189. Clarkson, T.B. The new conundrum: do estrogens have any cardiovascular benefits? / T.B. Clarkson // *International Journal of Fertility and Women's Medicine*. – 2002. – Vol. 47. – N 2. – P. 61–68.
190. Brenner, R. M. Molecular and functional aspects of menstruation in the macaque / R.M. Brenner, O.D. Slayden // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2012. – Vol. 13. – N 4. – P. 309–318.
191. Clarkson, T.B. Controversies about HRT—lessons from monkey models / T.B. Clarkson, S.E. Appt // *Maturitas*. – 2005. – Vol. 51. – N 1. – P. 64–74.
192. Weinbauer, G. F. Physiology and Endocrinology of the Ovarian Cycle in Macaques / G.F. Weinbauer, M. Niehoff, M. Niehaus [et al.] // *Journal of Toxicologic Pathology*. – 2008. – Vol. 36(7S). – P. 7–23.
193. Emera, D. The evolution of menstruation: a new model for genetic assimilation: explaining molecular origins of maternal responses to fetal invasiveness / D. Emera, R. Romero, G. Wagner // *BioEssays*. – 2012. – Vol. 34. – N. 1. – P. 26–35.

194. Wood, B.M. Demographic and hormonal evidence for menopause in wild chimpanzees / B.M. Wood, J.D. Negrey, J.L. Brown [et al.] // Science. – 2023 – Vol. 382 – N 6669. – P. eadd5473.
195. Межгосударственный стандарт ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур»// Информационно–правовой портал Гарант. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12057244/> (дата обращения: 22.08.2026).
196. Межгосударственный стандарт ГОСТ 34566–2019 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия» // Информационно–правовой портал Гарант. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12057244/> (дата обращения: 22.08.2026).
197. ГН 2.1.4.1074–01. Питьевая вода и водоснабжение населенных мест. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения. Санитарно–эпидемиологические правила и нормативы // Информационно–правовой портал Гарант. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12057244/> (дата обращения: 22.08.2026).
198. ГН 2.1.5.1315–03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно–питьевого и культурно–бытового водопользования. // Информационно–правовой портал Гарант. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12057244/> (дата обращения: 22.08.2026).
199. ГН 2.1.5.2280–07. Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно–питьевого и культурно–бытового водопользования. Дополнения и изменения № 1 к ГН 2.1.5.1315–03 // Информационно–правовой портал Гарант. – URL:

<https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/12057244/> (дата обращения: 22.08.2026).

200. Оганесян, А.О. Случай спонтанной остеосаркомы у самки мартышки зелёной / А.О. Оганесян, К.В. Симавонян, Ю.А. Колесник [и др.] // Международный вестник ветеринарии. – 2025. – N 1. – С. 278–286.
201. Шор, Г. В. О смерти человека: (Введение в танатологию) / Г. В. Шор. – Ленинград: КУБУЧ, 1925. – 272 с.
202. Меркулов, Г.А. Курс патологогистологической техники / Г.А. Меркулов // Л.: Медицина, 1969. – 432 с.
203. Кононский, А.И. Гистохимия / А.И. Кононский // Издательское объединение «Вища школа», 1976. – 280 с.
204. Swindler, D.R. Atlas of Primate Gross Anatomy: Baboon, Chimpanzee, and Man / D.R. Swindler, C.D. Wood. – Seattle: University of Washington Press. – 1973. – 370 p.
205. Young, J.T. Branches of the aortic arch in the cynomolgus macaque (*Macaca fascicularis*) / J.T. Young, R.E. Schmidt, E. A. Sprague // American Journal of Veterinary Research. – 1979. – Vol. 40. – N 8. – P. 1127–1130.
206. Casteleyn, C. Anatomy of the Rhesus Monkey. The Essentials for the Biomedical Researcher / C. Casteleyn, J. Bakker // Updates on Veterinary Anatomy and Physiology. – 2021. Chapter 1.