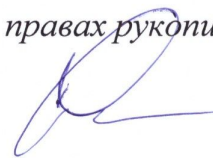


На правах рукописи



КОЛЕСНИК ЮЛИЯ АНАТОЛЬЕВНА

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

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата ветеринарных наук

Ростов – на – Дону – 2026

Работа выполнена в научно – практическом центре патологической анатомии лабораторных животных Курчатовского комплекса медицинской приматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр «Курчатowski институт»

Научный руководитель:

Булгин Дмитрий Викторович,
кандидат медицинских наук, Курчатowski комплекс медицинской приматологии НИЦ «Курчатowski институт», руководитель научно–практического центра патологической анатомии лабораторных животных

Официальные оппоненты:

Дроздова Людмила Ивановна,
доктор ветеринарных наук, профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный аграрный университет», заведующий кафедрой морфологии и экспертизы

Кобзева Наталия Дмитриевна,
доктор медицинских наук, ООО «КЛИНИКА ЕВРОДОН», врач-кардиолог

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» (г. Санкт-Петербург)

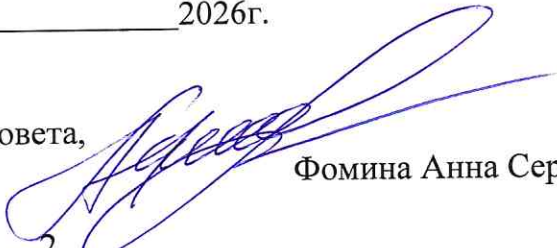
Защита состоится «20» ноября 2026 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.297.04 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донской государственный технический университет» по адресу: 344003 г. Ростов-на-Дону, пл. Гагарина, 1, ауд. 1-450.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Донской государственный технический университет» и на сайте <https://science.donstu.ru/apex/f?p=853:7:::NO:RP::>

Автореферат размещен на официальных сайтах ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ <https://vak.gisnauka.ru/> и ФГБОУ ВО «Донской государственный технический университет»: <https://science.donstu.ru/apex/f?p=853:12:::NO:RP::>, дата размещения 16.09.2026 г.

Автореферат разослан « » _____ 2026г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат биологических наук, доцент


Фомина Анна Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Атеросклероз играет основополагающую роль в развитии болезней системы кровообращения и является одной из актуальных проблем патологии человека. Патологические изменения в стенках сосудов артериального типа при атеросклерозе являются причиной инфаркта миокарда и инсульта, которые, по данным Всемирной Организации Здравоохранения (*World Health Organization*) занимают первое место в структуре инвалидизации и смертности людей в мире (Бокерия Л. А. и др., 2000, Бойцов С. А. и др., 2017, Вайсман Д. Ш. и др., 2024).

В настоящее время общепризнанными теориями развития атеросклероза являются иммуновоспалительная (иммунный ответ на антигены различной природы) и липидная (холестерин плазмы крови является критическим атерогенным фактором) (Мордовин В. Ф. и др., 2023). Следует отметить, что до середины прошлого столетия существовало более 20 различных теорий и гипотез возникновения атеросклероза (Котляров С. Н., 2024).

Для разработки новых и совершенствования уже используемых методов диагностики и лечения атеросклероза требуются адекватные животные модели (Xiangdong L. *et al.*, 2011). Идеальная животная модель атеросклероза должна иметь чётко определённый геном, обладать сходными с людьми процессами метаболизма, определяющими патофизиологию атеросклероза (Gresham G. A. *et al.*, 1965, Чаулин А. М. и др., 2020, Fan J. *et al.*, 2022, Шестаков В. А. и др., 2024).

Мышиные модели атеросклероза имеют ряд неоспоримых преимуществ:

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

Однако, несмотря на очевидные преимущества, эти модели лишь частично отражают многообразие патологических процессов, развивающихся при атеросклерозе у человека и менее пригодны для исследований в области трансляционной медицины, по сравнению с моделями атеросклероза на кроликах, свиньях или лабораторных приматах (Mitić T. *et al.*, 2025).

Доказано, что у многих видов обезьян развитие атеросклероза происходит сходным с людьми образом. Атеросклероз часто выявляется при патологоанатомических вскрытиях у обезьян, содержавшихся и погибших в неволе: зоопарках, питомниках или в лабораториях (Lindsay S. *et al.*, 1966, Wagner W. D. *et al.*, 1978, Chan J. *et al.*, 2015). Установлено, что при атеросклерозе патологические изменения вначале развиваются в дуге аорты (в последующем распространяясь на проксимальные отделы главных ветвей эпикардиальных коронарных артерий, общие сонные артерии и мозговые артерии), грудном и брюшном отделе аорты (Shelton K. A. *et al.*, 2012).

Ранее полученные данные, позволяют предположить, что обезьяны могут быть адекватными моделями для изучения патофизиологии, патоморфологии

атеросклероза при проведении трансляционных исследований (Орлов С. В и др., Колесник Ю. А. и др., 2024, Шестаков В. А. и др., 2024, Orlov S. V. et al., 2024).

Проблема исследования. Проблема распространённости атеросклероза 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 атеросклероз можно получить в эксперименте *in vivo*, привело к широкому использованию лабораторных животных (Trillo A. A. et al., 1979, Shelton K.A. et al., Cauvin A.J. et al., 2015).

Идеальной животной моделью изучения патогенеза атеросклероза 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 атеросклероза 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 атеросклероза (Emeni Veseli B. et al., 2017, Wengrofsky P. И et al., 2019).

Развитие атеросклероза у человека отличается от экспериментального атеросклероза на моделях обезьян. В краткосрочных опытах с участием лабораторных приматов экспериментальный атеросклероз развивается на фоне критической гиперхолестеринемии. В естественных условиях атеросклероз развивается при умеренно повышенных или даже близких к норме показателях холестерина, что подтверждает важность детального исследования морфологических изменений в стенке аорты при спонтанном атеросклерозе у обезьян.

Для изучения патологических изменений в аорте при атеросклерозе у обезьян необходимо детальное описание строения аорты у этих животных в норме. Однако данных о нормальном строении стенки аорты у обезьян недостаточно (Шестаков В. А. и др., 2025). Следует отметить, что в литературе до сих пор остаётся неясным вопрос о глубине поражения атеросклерозом стенки аорты у обезьян.

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

Степень разработанности темы исследования. Патоморфологические изменения в стенке грудного отдела аорты при индуцированном атеросклерозе у обезьян описаны в многочисленных исследованиях, но результаты этих исследований часто противоречивы (Vesselinovitch D. et al., 1974, Wolfe M. S. et al., 1994, Getz G. S. et al., 2012). Это обусловлено различиями в методах исследования атеросклероза. Так, наиболее часто используемый метод

исследования – скармливание животным атерогенных кормов, содержащих холестерин и последующей эвтаназией с проведением патоморфологического исследования стенки аорты (Clarkson T. B. *et al.*, 1969). Недостаточно изучены возрастные изменения в стенке грудного отдела аорты и половые различия в развитии атеросклероза у обезьян (Шестаков В.А. *и др.*, 2025).

Немногочисленные исследования по выявлению атеросклеротических изменений у взрослых животных, содержащихся в условиях неволи или выловленных в дикой природе, не учитывают различия между условиями обитания и пищевым рационом (McGil Jr *et al.*, 1960, Chawla K. K. *et al.*, 1967).

Таким образом, результаты ранее проведённых исследований патоморфологических изменений в грудном отделе аорты у обезьян при атеросклерозе 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 атеросклерозе различаются.

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

Цель исследования – выявление частоты спонтанного атеросклероза 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 атеросклероза в стенке грудного отдела аорты.

Задачи исследования:

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

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*) (Шестаков В.А. *и др.*, 2024)

Предмет исследования. Стенка грудного отдела аорты в норме и с выявленными атеросклеротическими изменениями: гистоархитектоника волокнистых структур в стенке грудного отдела аорты, характер распределения клеточных популяций.

Научная новизна работы связана с получением информации о патологических изменениях при атеросклерозе в стенке грудного отдела аорты у обезьян, содержащихся в условиях неволи.

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

Выполнен комплекс гистологических, гистохимических и микроморфометрических исследований стенки грудного отдела аорты в норме и при атеросклерозе.

Разработан протокол патоморфологического исследования стенки аорты при атеросклерозе у обезьян.

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

Полученные результаты могут быть использованы при проведении доклинических исследований *in vivo* на животных моделях атеросклероза.

Методология и методы исследования. Для исследования патоморфологических особенностей спонтанного атеросклероза грудного отдела аорты у обезьян выполнен комплекс гистологических, гистохимических и микроморфометрических исследований стенки грудного отдела аорты при атеросклерозе 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 грудного отдела аорты при атеросклерозе использованы 9 (девять) методов окраски гистологических микропрепаратов.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Макроскопически атеросклеротические изменения выявляются у исследуемых животных с 15 – летнего возраста. У макак резусов частота выявления спонтанного атеросклероза выше, чем у макак яванских и павианов гамадрилов. В возрасте от 15 до 20 лет (группа 2) частота выявления атеросклероза 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 атеросклероза у обезьян связано с видом и полом животного; чаще всего атеросклеротические 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 грудного отдела аорты около отхождения её париетальных ветвей.

4. Патоморфологические изменения в стенке грудного отдела аорты при атеросклерозе у обезьян имеют видовые особенности:

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

– у самок макак яванских чаще всего выявляются липидные пятна (61%), чем у самок других видов;

– достоверных различий в частоте выявления осложнённых изменений у макаков 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, 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.

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».

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 (Шестаков В. А. и др., 2024)

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 выполнена в научно–практическом центре патологической анатомии лабораторных животных Курчатовского комплекса медицинской приматологии НИЦ «Курчатовский институт» в период с 2019 по 2024 гг. Личный вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования. Совместно с научным руководителем разработан дизайн, сформулированы цель и задачи исследования, проведён анализ полученных данных, интерпретация результатов, их обсуждение и обобщение. Автором предложены и апробированы методики гистологической окраски микропрепаратов, проведено микроморфометрическое исследование, выполнен статистический анализ 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.

Объём и структура диссертации. Диссертационная работа имеет традиционную структуру и состоит из введения, обзора литературы, описание материалов и методов, изложение результатов исследования, их обсуждение и выводы. Текст диссертации изложен на 139 страницах, содержит 15 таблиц и иллюстрирована 102 рисунками, в том числе 3 макрофотографии, 11 графиков и 88 микрофотографий. Библиографический указатель содержит 206 источников.

Благодарности. Автор выражает благодарность ведущему научному сотруднику научно – практического центра патологической анатомии лабораторных животных Курчатовского комплекса медицинской приматологии НИЦ «Курчатовский институт», кандидату ветеринарных наук Шестакову В. А. за помощь при изучении гистологических микропрепаратов и ценные рекомендации на всех этапах подготовки диссертационной работы.

Автор также выражает благодарность сотрудникам лаборатории микроангиопатических механизмов атерогенеза СПбГУ (руководитель – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Орлов С.В.) за техническую помощь в выполнении части работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования отражены в работах 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.

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.

Материалы и методы исследования

Животные. В исследование включено 879 обезьян, умерших в возрасте от 4 до 34 лет.

Критерии включения в исследование – животные, достигшие половой зрелости, умершие от спонтанных заболеваний (Орлов СВ. *и др.*, 2024)

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

Возраст самых старых обезьян на момент проведения исследования составил:

– макак резус: самка – 34 года, самец – 26 лет;

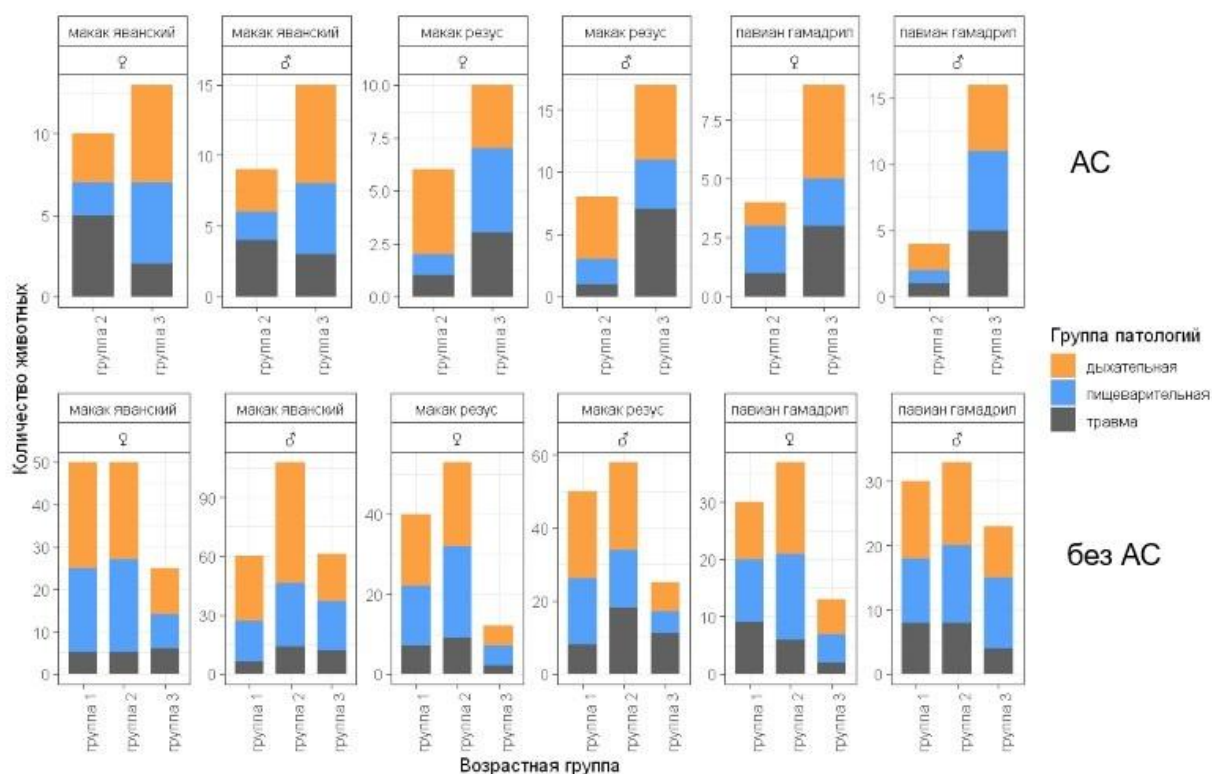
- макак яванский: самка – 31 год, самец – 26 лет;
- павиан гамадрил: самка – 34 года, самец – 21 год.

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.

Животные содержались на открытом воздухе в групповых вольерах, дополнительно оборудованном отопливаемым помещением для ночёвки и укрытия от непогоды. Условия содержания животных соответствуют стандартам, регулирующим обращение с обезьянами (Оганесян А.О. и др., 2024)

Нозологическая структура смертности животных, включённых в исследование представлена на Рисунке 1.

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 атеросклероза, 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. После полной эвисцерации органокомплекса по методу Г. В. Шора (органы шеи, грудной, брюшной и тазовой полостей удаляются единым комплексом) выделялся органокомплекс «сердце–аорта», проводилось

рассечение аорты и макроскопически исследовалась интима на предмет атеросклеротических изменений.

Гистологическое исследование материала. В работе использован разработанный нами протокол патоморфологического исследования стенки грудного отдела аорты у обезьян.

Выделенные фрагменты грудного отдела аорты фиксировали в 10% нейтральном буферном растворе формалина (pH 7,2–7,4) в течение 24 часов. Материал помещался в специальные маркированные пластиковые контейнеры с указанием номера протокола вскрытия (Шестаков *и др.*, 2025). Из полученных парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 5 мкм.

Для изготовления замороженных срезов выделенные фрагменты грудного отдела аорты фиксировали в 10% нейтральном буферном растворе формалина (pH 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*) (Шестаков *и др.*, 2025).
2. По методу Маллори (*Mallory's trichrome stain*) на выявление коллагеновых волокон (Шестаков *и др.*, 2025).
3. По методу Вейгерта (*Weigert's elastic stain*) на выявление эластических волокон (Шестаков *и др.*, 2025).
4. По методу Сидмена (*Stidmen / Alcian blue stain*) на выявление кислых гликозаминогликанов (Шестаков *и др.*, 2025).
5. По методу Микель – Кальво (*Michel–Calvo method*) на выявление основного и кислого белка (Шестаков *и др.*, 2025).
6. По методу Эйнарсона (*the Einarson gallocyanine lake staining technique*) на выявление РНК и ДНК (Шестаков *и др.*, 2025).
7. По методу фон Косса (*the von Kossa staining method*) на выявление солей кальция.
8. Смесью судан III (*Sudan III*) и судан IV (*Sudan IV*) на выявления липидов (Колесник Ю.А. и др., Шестаков и др., 2025).
9. По методу Шульца (*Schultz's method*) на выявления холестерина (Колесник Ю.А. и др., Шестаков *и др.*, 2025).

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) (Шестаков и др., 2025).

Микроморфометрическое исследование. На гистологических микропрепаратах стенки грудного отдела аорты измеряли:

1. Толщину внутренней оболочки грудного отдела аорты, мкм.
2. Толщину средней оболочки грудного отдела аорты, мкм.
3. Толщину общей стенки грудного отдела аорты, мкм.
4. Толщину комплекса интима – медиа, мкм.

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. Атеросклеротическую бляшку определяли, как локальное утолщение толщины комплекса интима–медиа, выступающая в просвет сосуда на 0,2 мм (200 мкм).

5. Количественным методом определяли число гладкомышечных клеток в интима и меди: нормального участка сосуда, в области липидного пятна, в области атеросклеротической бляшки.

Количественный анализ числа гладкомышечных клеток в стенке грудного отдела аорты проведён с использованием метода точечного счёта. 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 гладкомышечных клеток.

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 (Шестаков В. А. и др., 2025). Возможность достоверных различий между выборками проверяли методом попарного сравнения переменных с использованием критерия Стьюдента (*Student t-test*). Значимость различий частоты выявления атеросклероза 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 $p < 0,05$ (Шестаков и др., 2025).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анатомическое строение грудного отдела аорты у исследуемых видов обезьян не отличается. При выполнении исследования нами были выявлены

различия в отхождении парных задних межрёберных артерий грудного отдела аорты у обезьян. У павианов гамадрилов они расположены парно и параллельны друг другу, у макак резусов и макак яванских их расположение под углом в каудальном направлении (Рисунок 2).



Рисунок 2. Варианты отхождения парных межрёберных артерий у исследуемых видов обезьян:
а – макак яванский, **б** – павиан гамадрил,
в – макак резус (фотография соискателя).

Атеросклеротические изменения в стенке грудного отдела аорты выявлены у 121 особи, что составляет 14 % от общего числа выборки. Выявленные изменения были представлены: липидными пятнами, атеросклеротическими бляшками, осложнёнными изменениями (отложение солей кальция).

Значимость различий частоты выявления спонтанного атеросклероза между группами определяли с помощью тренд – теста Кокрана–Армитиджа. Были выявлены следующие особенности развития атеросклеротических изменений грудного отдела аорты у обезьян:

1. Во второй группе у самцов макак резусов атеросклероз выявляется чаще чем у самок ($p < 0,05$) (Рисунок 3).

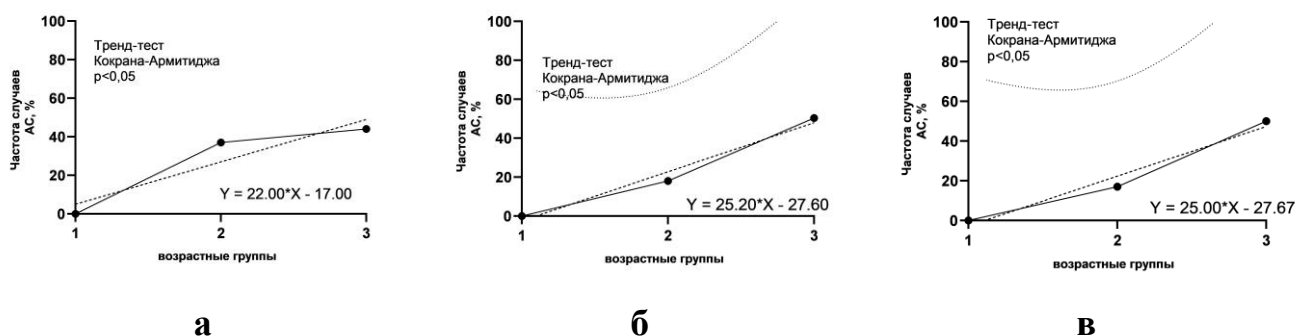
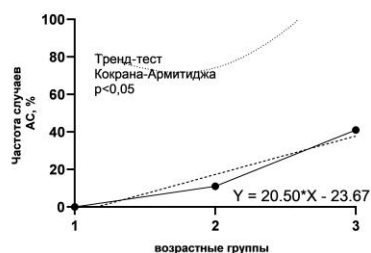
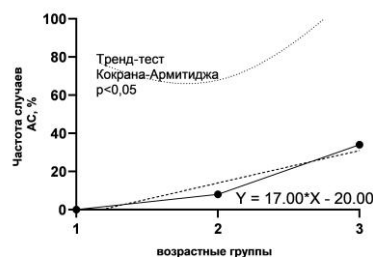


Рисунок 3. **а** – частота выявления атеросклероза у самцов макак резусов; **б** – частота выявления атеросклероза у самок у макак резусов; **в** – частота выявления атеросклероза у макак резусов без разделения по полу.

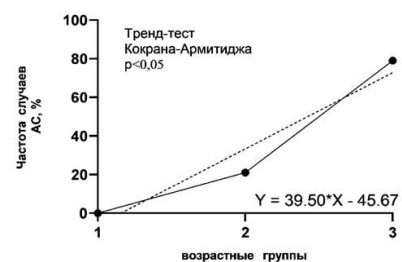
2. Частота выявления атеросклероза увеличивается с возрастом ($p < 0,05$) (Рисунок 4).



а



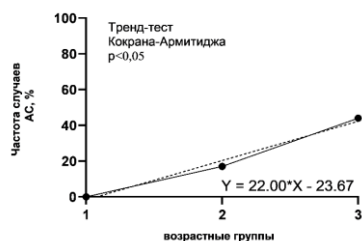
б



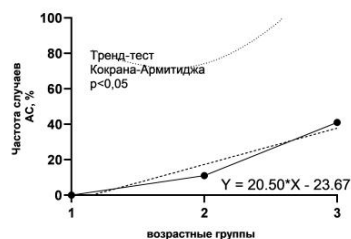
в

Рисунок 4. **а** – частота выявления атеросклероза у самцов макак яванских; **б** – частота выявления атеросклероза у самок у макак яванских; **в** – частота выявления атеросклероза у макак яванских без разделения по полу.

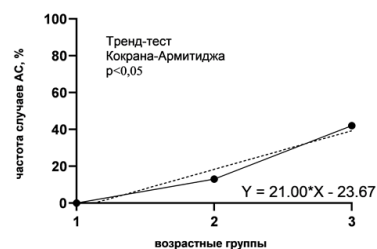
3. В третьей группе у самок всех исследуемых видов животных атеросклероз выявляется чаще, чем у самцов ($p < 0,05$) (Рисунок 5).



а



б



в

Рисунок 5. **а** – частота выявления атеросклероза у самцов павианов гамадрилов; **б** – частота выявления атеросклероза у самок у павианов гамадрилов; **в** – частота выявления атеросклероза у павианов гамадрилов без разделения по полу.

Важно отметить, что частота развития атеросклероза у всех исследуемых видов животных увеличивается с возрастом.

Одновременно проводилась оценка межвидовых различий частоты выявления атеросклероза у 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 атеросклероз выявляется чаще, чем у самок других видов ($p < 0,05$) (Рисунок 6а);
2. у самцов исследуемых видов достоверных различий в возникновении атеросклероза выявлено не было ($p > 0,05$) (Рисунок 6б);
3. межвидовых различий в частоте выявления атеросклероза (выборка без разделения по полу) достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$) (Рисунок 6в).

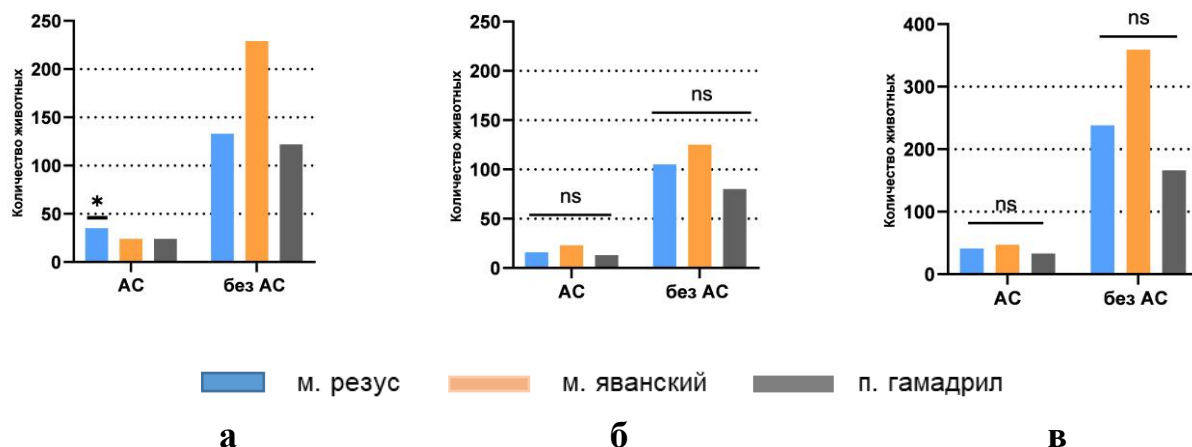


Рисунок 6. **а** – частота выявления атеросклероза у самок; **б** – частота выявления атеросклероза у самцов; **в** – частота выявления атеросклероза у исследуемых видов животных без разделения по полу. * – $p < 0,05$, ns – $p > 0,05$.

Гистологическое строение стенки грудного отдела аорты у обезьян в норме (первая группа / контроль)

При микроскопическом исследовании стенки грудного отдела аорты выявлено однотипное гистологическое строение у всех исследуемых видов обезьян. Чёткой морфологической границы между оболочками стенки грудного отдела аорты не прослеживается.

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 коллагеновыми и эластическими волокнами (Шестаков *и др.*, 2025). (Рисунок 7а, 7б, 7в).

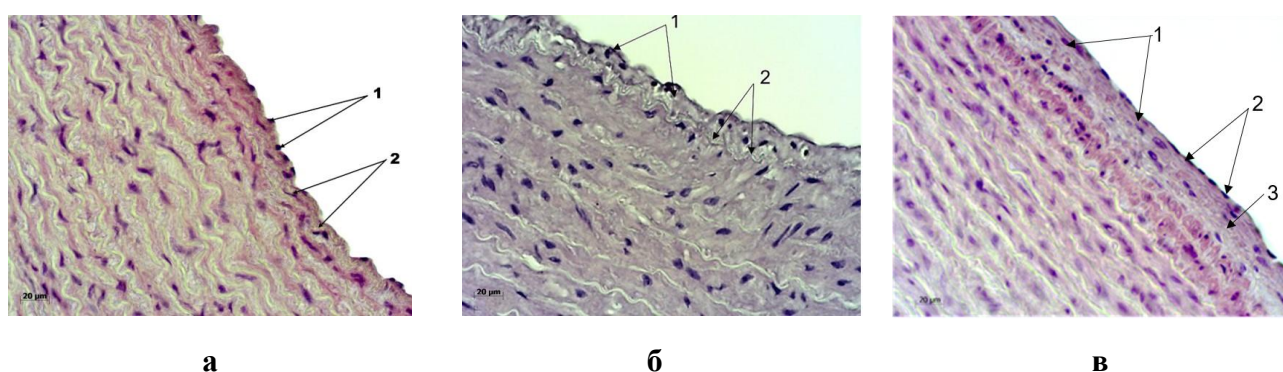


Рисунок 7. Стенка аорты, поперечное сечение. **а** – макак резус, самец, 5 лет. Ядра эндотелиоцитов веретеновидной формы (1); продольно ориентированные гладкомышечные клетки (2); **б** – макак яванский, самка, 5 лет. Ядра эндотелиоцитов круглой или вытянутой формы (1); продольно ориентированные гладкомышечные клетки (2); **в** – стенка аорты, продольное сечение. Павиан гамадрил, самец, 5 лет. Ядра эндотелиоцитов (1); продольно ориентированные гладкомышечные клетки (2); лимфатические капилляры (3). **а, б, в** - окраска гематоксилином и эозином, увеличение 400×.

Средняя оболочка (медиа) имеет толщину от 500 до 700 мкм и содержит гладкомышечные клетки, коллагеновые и эластические волокна, которые формируют единый эластический каркас вместе с другими оболочками грудного отдела аорты.

Наружная оболочка (адвентиция) содержит пучки коллагеновых и эластических волокон, ориентированных продольно или идущих по спирали. Коллагеновые волокна в адвентиции более развитые, чем эластические. Адвентиция содержит мелкие кровеносные и лимфатические сосуды (Шестаков *и др.*, 2025).

Толщина стенки грудного отдела аорты на поперечном сечении у исследуемых видов животных первой группы различна. У павианов гамадрилов толщина стенки $699,01 \pm 54,54$ мкм; у макак резусов - $560,65 \pm 48,51$ мкм; у макак яванских - $404,62 \pm 7,0$ мкм. При измерении отдельных оболочек стенки грудного отдела аорты 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 меди и между видами обусловлены видовыми анатомическими особенностями.

У обезьян первой группы выявлено накопление липидов в интиме. Достоверных меж- и внутривидовых различий выявления раннего липидоза у обезьян не установлено ($p > 0,05$) (Рисунок 8).

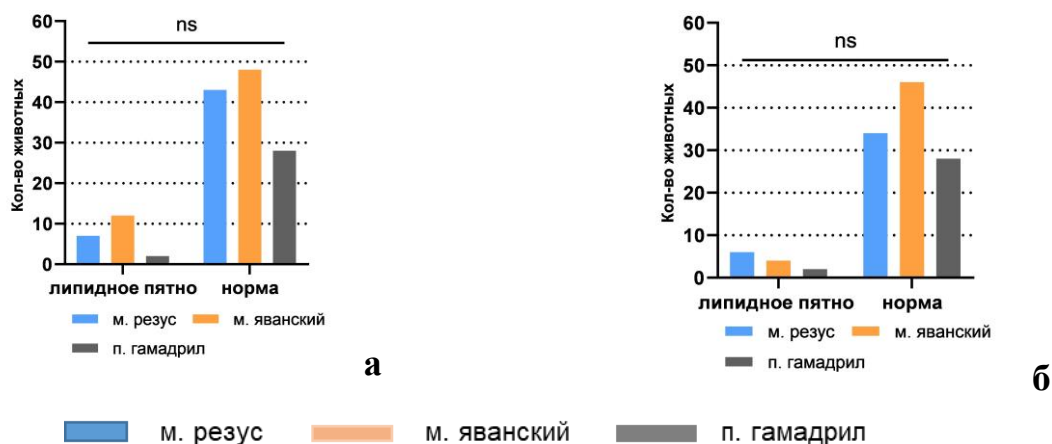


Рисунок 8. **а** – изменения в грудном отделе аорты у самок; **б** – изменения в грудном отделе аорты у самцов, ns – $p > 0,05$.

Для выявления состояния гладкой мышечной ткани выполнена количественная оценка распределения гладкомышечных клеток у самцов и самок в интиме и меди грудного отдела аорты и анализ соотношения толщины этих оболочек (Шестаков *и др.*, 2025). (Рисунок 9а, 9б, 9в).

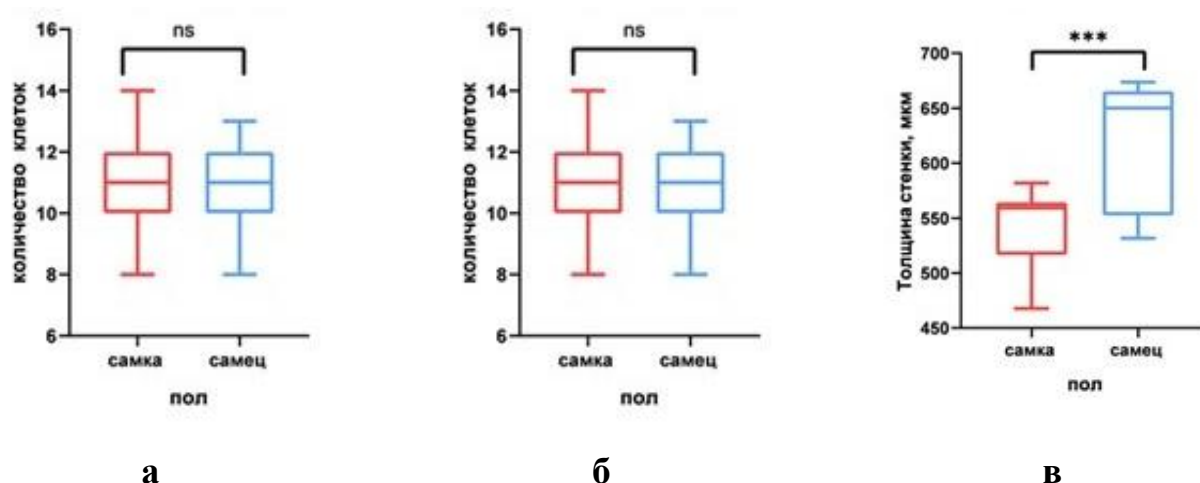


Рисунок 9. **а** – количество гладкомышечных клеток в интима грудного отдела аорты; **б** – количество гладкомышечных клеток в меди грудного отдела аорты; **в** – толщина стенки грудного отдела аорты, мкм.

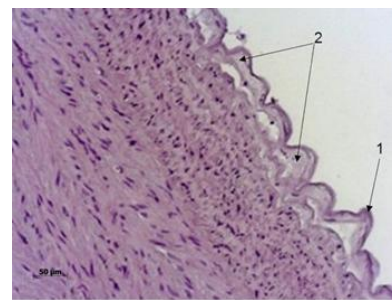
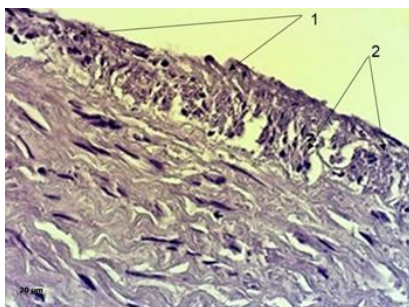
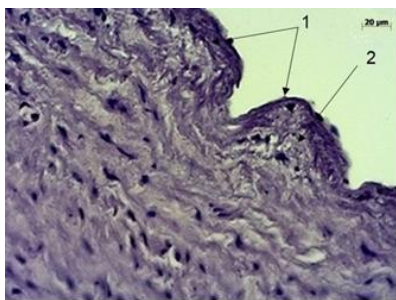
Достоверных различий между самками и самцами в количестве гладкомышечных клеток в интима и меди грудного отдела аорты не обнаружено ($p > 0,05$). У половозрелых самцов при равном количестве гладкомышечных клеток толщина стенки в грудном отделе аорты больше ($p < 0,05$). Этот показатель свидетельствует о более развитом соединительнотканном каркасе у самцов по сравнению с самками того же возраста (Шестаков *и др.*, 2025).

Строение грудного отдела аорты при спонтанном атеросклерозе у обезьян в возрасте от 15 до 20 лет (вторая группа)

При микроскопическом исследовании стенки грудного отдела аорты у животных второй группы выявлено, что атеросклеротические изменения локализуются в местах, в которых при макроскопическом исследовании обнаруживались неровности, выступающие над поверхностью интимы. Эти изменения чаще выявлялись в дорсальной части стенки грудного отдела аорты около отхождения задних межрёберных артерий (Колесник Ю.А. *и др.*, 2024). Поверхность интимы при этом может оставаться ровной или имеет незначительное возвышение. На макроскопическом уровне, в отличие от микроскопического не всегда выявляются изменения, характерные для атеросклероза.

В интима при микроскопическом исследовании выявлено нарушение дифференцировки слоёв. В этом участке отсутствуют гладкомышечные клетки. Коллагеновые и эластические волокна придают этому участку ячеистый вид (Рисунок 10, 10б, 10в).

При окраске смесью судан III и IV у всех исследуемых видов животных липиды в интима выявляются внутриклеточно. В средней оболочке накопления липидов не выявлено.



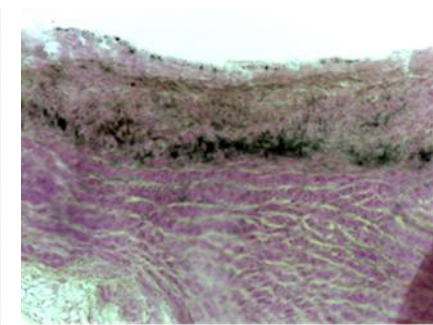
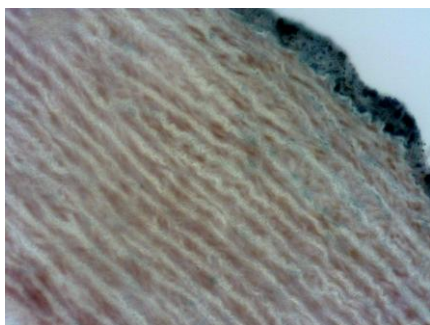
а

б

в

Рисунок 10. Стенка аорты, поперечное сечение. **а** – макак резус, самка, 16 лет. Изменение рельефа интимы и её утолщение (1); волокна различной толщины, ориентации и интенсивности окраски (2); **б** – макак яванский, самка, 16 лет. Изменение рельефа интимы и её утолщение (1); волокна различной толщины, ориентации и плотности окраски (2); **в** – павиан гамадрил, самец, 17 лет. Отсутствие эндотелия на участке наибольшего выпячивания рельефа интимы (1); встречаются участки, где отсутствуют клеточные популяции (2). **а, б** - окраска гематоксилином и эозином, увеличение 400×, **в** - окраска гематоксилином и эозином, увеличение 200×.

У макак резусов холестерин накапливался в тех же местах, что и липиды (Рисунок 11а). У павианов гамадрилов холестерин в интима характеризуется диффузным накоплением. Между интимой и медией грудного отдела аорты холестерин обнаруживался в виде полосы, толщина которой не превышала толщину интимы (Рисунок 11в). У макак яванских отсутствует накопление холестерина в интима и меди (Рисунок 11б).



а

б

в

Рисунок 11. Стенка аорты, поперечное сечение. **а** – макак резус, самец, 20 лет. Окраска по Шульцу, увеличение 200×; **б** – макак яванский, самка, 19 лет. Отсутствие накопления холестерина в интима и меди. Окраска по Шульцу, увеличение 100×; **в** – павиан гамадрил, самец, 20 лет. Между интимой и медией холестерин накапливался в виде полосы. Отдельные мелкие фрагменты в эндотелии. Окраска по Шульцу, увеличение 100×.

Толщина стенки грудного отдела аорты на поперечном сечении у исследуемых видов животных второй группы различна. У павианов гамадрилов толщина стенки $768,30 \pm 47,0$ мкм; у макак резусов - $647,81 \pm 54,64$ мкм; у макак яванских - $455,87 \pm 13,24$ мкм. Внутривидовое увеличение толщины стенки по отношению к первой группе составило 1,09 у павианов гамадрилов, 1,15 у макак резусов и 1,12 у макак яванских.

Результаты исследования стенки грудного отдела во второй группе показали, что статистически значимых межвидовых различий в возникновении атеросклеротических изменений у самок выявлено не было ($p > 0,05$). У самцов

макак резусов липидные пятна выявляются чаще, чем у самцов других видов ($p < 0,05$) (Рисунок 12).

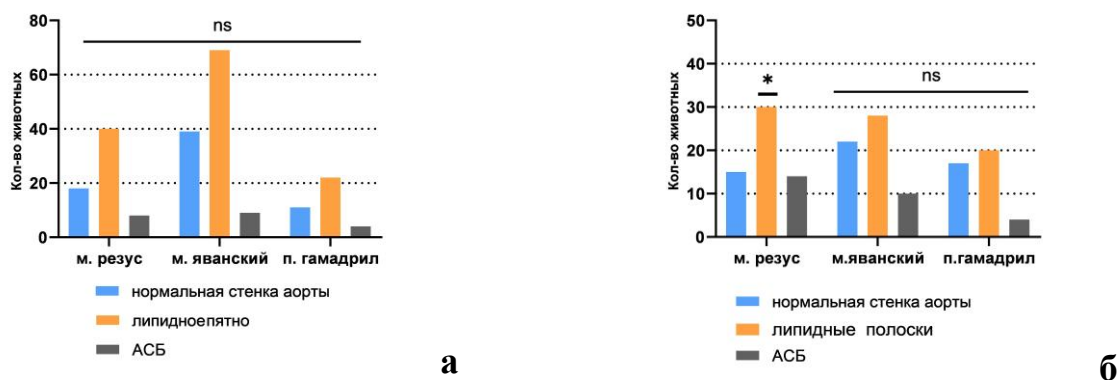


Рисунок 12. **а** – изменения в грудном отделе аорты у самок; **б** – изменения в грудном отделе аорты у самцов. ns– $p > 0,05$, *– $p < 0,05$ при сравнении между группами.

По периметру внутренней поверхности грудного отдела аорты количество клеточных популяций и особенности распределения соединительнотканых волокон различны. Для определения количественного распределения гладкомышечных клеток в различных участках стенки грудного отдела аорты проведено микроморфометрическое исследование с использованием метода точечного счёта (Рисунок 13).

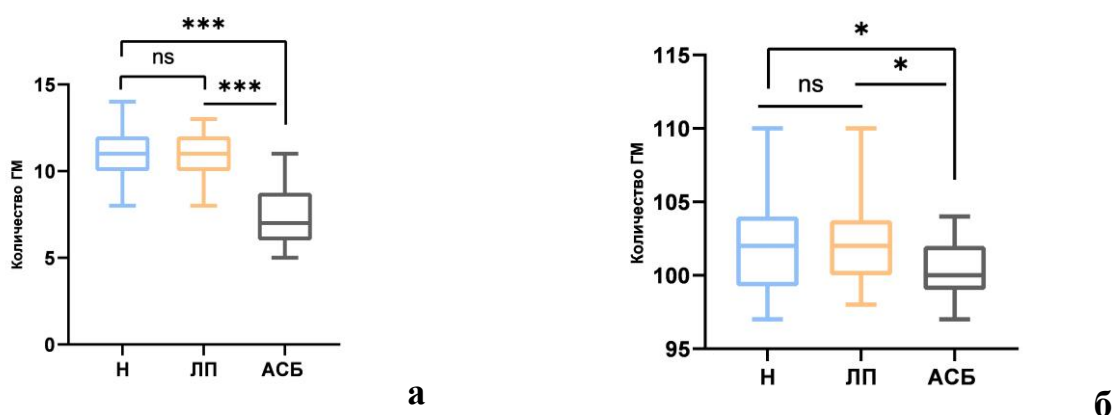


Рисунок 13. **а** – количественное распределение гладкомышечных клеток в интима грудного отдела аорты; **б** – количественное распределение гладкомышечных клеток в медию грудного отдела аорты. Н– нормальный участок сосуда, ЛП– липидное пятно, атеросклеротическая бляшка, ns– $p > 0,05$, ***– $p < 0,05$ при сравнении между группами.

Результаты исследования показали:

1. максимальное количество гладкомышечных клеток (абсолютное число) было выявлено в нормальном участке сосуда, как в интима, так и в медию;
2. достоверных различий в количестве гладкомышечных клеток в нормальном участке сосуда и в зоне липидного пятна как в интима, так и в медию у всех исследуемых животных не выявлено ($p > 0,05$);

3. число гладкомышечных клеток в интима атеросклеротической бляшки уменьшено по сравнению с нормальным участком сосуда и липидным пятном в 1,6 раза;
4. выявлены достоверные различия в количестве гладкомышечных клеток в меди атеросклеротической бляшки по сравнению с нормальным участком сосуда и липидным пятном ($p < 0,05$).

При анализе соотношения толщины стенки и количества гладкомышечных клеток в интима и меди грудного отдела аорты у животных второй группы показано, что у самцов всех видов животных при равном количестве гладкомышечных клеток (в неизменённом участке сосуда) толщина стенки грудного отдела аорты 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 (Шестаков и др., 2025).

Гистологическое строение грудного отдела аорты при спонтанном атеросклерозе у обезьян в возрасте от 21 года и старше (третья группа)

У обезьян третьей группы в аорте сохраняются участки с типичным гистологическим строением. При макроскопическом исследовании стенки грудного отдела аорты выявлены также участки интимы с множественными липидными пятнами и бугорками неопределённой формы (Рисунок 14).

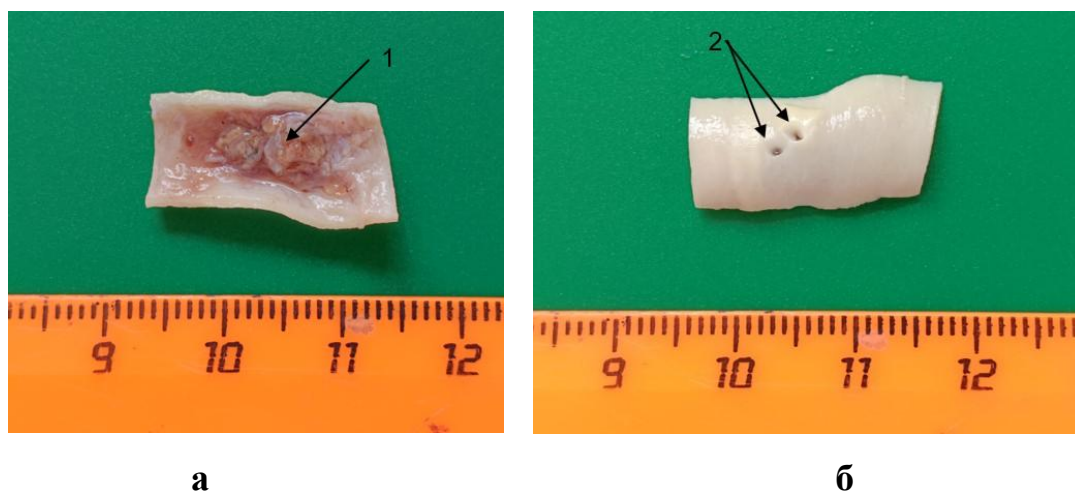


Рисунок 14. Грудной отдел аорты. Макак резус, самка, 24 года. **а** – пристеночное тромбообразование (формирование тромба) в области атеросклеротической бляшки (1); **б** – парные задние межрёберные артерии (2). (Фотография соискателя).

У макак резусов и макак яванских третьей группы архитектоника интимы изменена. Выявляются очаговые выпячивания интимы и увеличение её толщины. (Рисунок 15а, 15б).

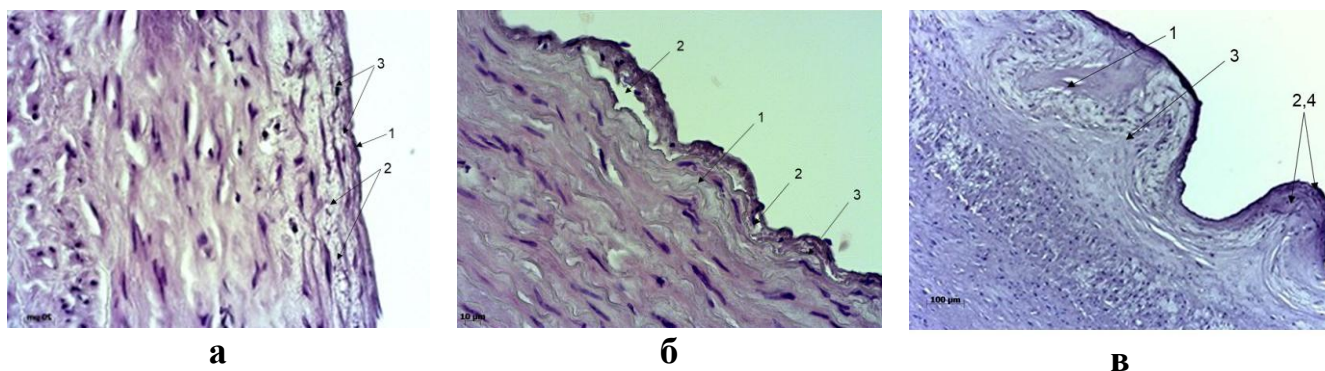


Рисунок 15. Стенка аорты, поперечное сечение. **а** - макак резус, самка, 28 лет. Очаговые нарушения строения стенки аорты. Изменение рельефа интимы (1); сеть коллагеновых и эластических волокон, формирующая ячеистый рисунок (2); гладкие миоциты в интимае (3).; Стенка аорты, поперечное сечение. **б** - макак яванский, самец, 26 лет. Нарушение архитектоники интимы и её утолщение (1); различные полости в участках интимы (2); истончение соединительно-тканых волокон (3).; Стенка аорты, продольное сечение. **в** - павиан гамадрил, самка, 34 года. Утолщение интимы (1); очаговые выпячивания интимы (2); изменение архитектоники волокон медики под выпячиванием (3); десквамация эндотелия (4). **а, б** - окраска гематоксилином и эозином, увеличение 400×, **в** - окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100×.

У макак резусов в медики происходит отложение 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 отложения солей кальция расположены на границе интимы и медики. Окраской по Шульцу выявлено диффузное распределение холестерина между соединительнотканскими волокнами медики (Рисунок 16а).

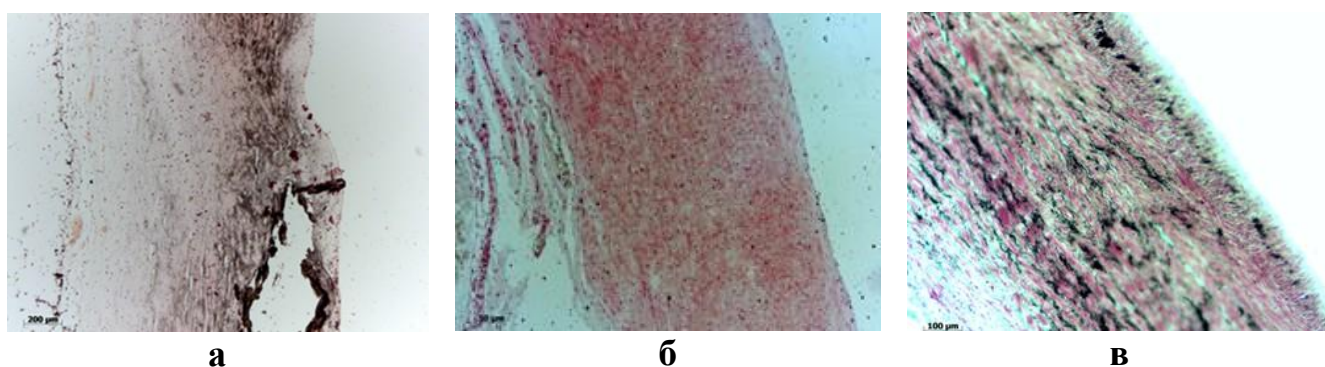


Рисунок 16. Стенка аорты, поперечное сечение. **а** - макак резус, самка, 34 года. Отложение солей кальция в медики. Окраска по фон Косса, увеличение 50×; **б** - макак яванский, самка, 24 года. Отсутствие накопления солей кальция. Окраска по фон Косса, увеличение 50×; **в** - павиан гамадрил, самка, 34 года. Накопление солей кальция в интимае и медики. Окраска по фон Косса, увеличение 100×.

У макак яванских холестерин, соли кальция в интимае и медики не выявлены (Рисунок 16б).

У павианов гамадрилов на границе с интимой грудного отдела аорты накапливаются соли кальция, преимущественно вокруг кровеносных сосудов. (Рисунок 16в).

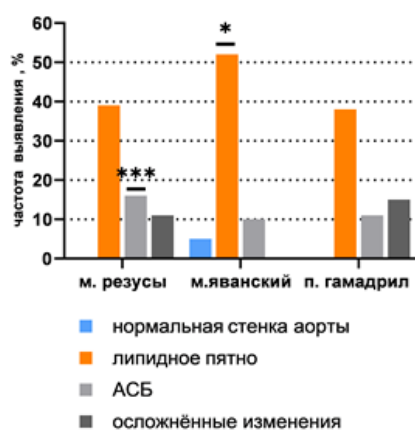
Толщина стенки грудного отдела аорты на поперечном сечении у исследуемых видов обезьян третьей группы различна. У павианов гамадрилов $841,32 \pm 65,78$ мкм, у макак резусов- $737,18 \pm 59,41$ мкм, у макак яванских $516,65 \pm 81,52$ мкм.

Результаты проведённого исследования показали:

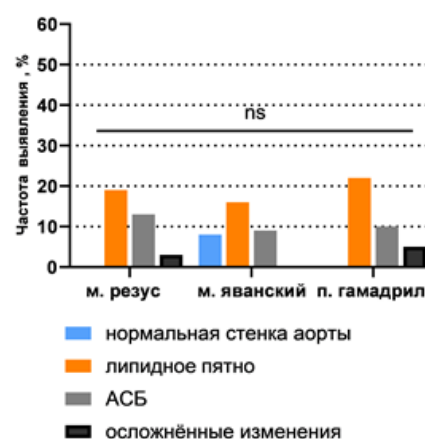
– у самок макак яванских липидные пятна выявляются чаще, чем у самок других видов ($p < 0,05$). У самцов значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$) (Рисунок);

– атеросклеротические бляшки чаще выявляются у самок макак резусов ($p < 0,05$). У самцов значимых различий не выявлено ($p > 0,05$);

– при сравнении частоты выявления осложнённых изменений у макак резусов и павианов гамадрилов достоверных различий не установлено ($p > 0,05$) (Рисунок 17).



а



б

Рисунок 17. а – изменения в грудном отделе аорты у самок; б – изменения в грудном отделе аорты у самцов. ns – $p > 0,05$, *, *** – $p < 0,05$ при сравнении между видами.

Микроморфометрическое исследование числа гладкомышечных клеток в различных участках стенки грудного отдела аорты показало:

1. максимальное число гладкомышечных клеток выявлено в нормальном участке стенки сосуда;
2. достоверных меж- и внутривидовых различий в количестве гладкомышечных клеток в интима и медиа нормального участка сосуда и в области липидного пятна не выявлено ($p > 0,05$);
3. число гладких миоцитов в области атеросклеротической бляшки 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 медиа в 1,2 раза ($p < 0,05$). Что подтверждает ранее полученные

данные о том, что с увеличением возраста толщина меди у обезьян достоверно уменьшается как у самок ($p < 0,05$), так и у самцов ($p < 0,05$) (Рисунок 18).

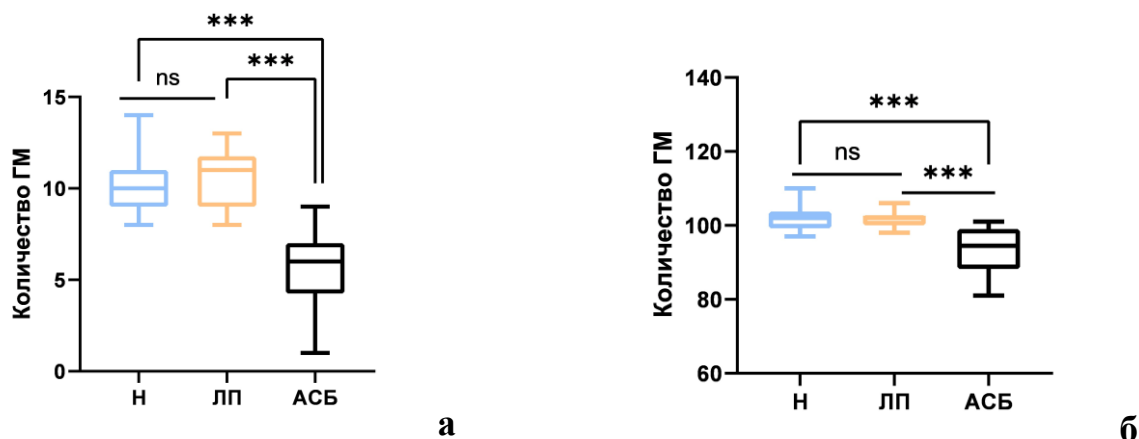


Рисунок 18. а – количественное распределение гладкомышечных клеток в интиме грудного отдела аорты.; б – количественное распределение гладкомышечных клеток в меди грудного отдела аорты. Н – нормальный участок сосуда, ЛП – липидное пятно, АСБ – атеросклеротическая бляшка. ns– $p > 0,05$, *** – $p < 0,05$ при сравнении между группами.

ВЫВОДЫ

На основании результатов проведённого исследования были сформулированы следующие выводы.

1. У обезьян, содержащихся в условиях питомника Курчатовского комплекса медицинской приматологии «НИЦ «Курчатовский институт», частота выявления спонтанного атеросклероза составляет 14 %.
2. Спонтанный атеросклероз имеет видовую предрасположенность – атеросклеротические изменения в стенке аорты чаще выявляются у макаков резусов и макаков 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 макаков 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Разработка протокола прижизненного выявления атеросклеротических изменений в стенке грудного отдела аорты у обезьян с использованием инструментально – диагностических и клинико – лабораторных методов исследования.

2. На микроскопическом уровне подтвердить или опровергнуть теорию развития атеросклероза на уровне *vasa vasorum*. Дальнейшее изучение патоморфологии спонтанного атеросклероза в стенке аорты на уровне *vasa vasorum* и внутритканевых регуляторов позволит более детально уточнить морфогенез атеросклеротических изменений.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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.
2. Шестаков В.А. Атеросклероз грудного отдела аорты у макак / В.А. Шестаков, Ю.А. Колесник, Д.А. Ильязянц [и др.] // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2024. – № 6 (110). – С. 260 – 265.
3. Орлов С.В. Низшие обезьяны как модельный объект изучения метаболического синдрома / С.В. Орлов, Ю.П. Успенский, Ю.А. Колесник [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2024. – N 23(2). – С. 151 – 161.
4. Orlov S. A complicated form of spontaneous aortic atherosclerosis in an African green monkeys (*Chlorocebus aethiops sabaeus*) male Clinical case / S. Orlov, A. Panchenko, Y. Kolesnik [et al.] // Revista Científica, FCV-LUZ. – 2024. – Vol. XXXIV. – P. Rcfcv – e34398.
5. 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/