РАЗДЕЛ II. БИОЛОГИЯ

Гельдыев А.А.¹, Плескановская С.А.², Тачмухаммедова А.Х.², Аннаева О.В.² Значение периваскулярной жировой ткани в патогенезе экспериментального атеросклероза

¹Международный учебно-научный центр Министерства Здравоохранения и
медицинской промышленности Туркменистана,

²Государственный медицинский университет Туркменистана имени МыратаГаррыева
(Туркменистан, Ашхабад)

doi: 10.18411/scienceconf-05-2020-06

ids: scienceconf-05-2020-06

В настоящее время проблема атеросклероза признана одной из самых актуальных в медицине. Атеросклероз и его осложнения продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности. Одним из основных факторов риска развития заболевания является нарушение липидного обмена в организме, в частности гиперлипидемии и дислипидотеинемии. Тем не менее, учитывая неуклонный рост заболеваемости атеросклерозом и частоту его осложнений, все большее внимание уделяется другим причинам и предрасполагающим факторам. В частности, за последнее время накопились сведения о роли периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ) в патогенезе данного заболевания [1].

ПВЖТ окружает большинство крупных кровеносных сосудов и играет важную роль в сосудистом гомеостазе. Традиционно считалось, что ПВЖТ просто обеспечивает структурную поддержку кровеносных сосудов, однако за последние два десятилетия она была признана физиологически и метаболически активной эндокринной тканью с важными эффектами на сосудистую функцию и развитие заболеваний. Так, недавние исследования показали, что ПВЖТ влияет на вазодилатацию и вазоконстрикцию, что, в свою очередь, приводит к изменению тонуса и диаметра сосудов [3, 5].

Как и у жировой ткани других локализаций, объем ПВЖТ увеличивается при ожирении. В результате в ПВЖТ запускаются процессы гипоксии, усиливается инфильтрация ткани иммунными клетками (моноциты, лимфоциты и гранулоциты), стимулируется продукция провоспалительных адипокинов, цитокинов и хемокинов. Воспаление распространяется на стенку сосуда, вызывая локальную эндотелиальную дисфункцию, в конечном счете, способствуя развитию атеросклероза. Более того, защитные антисократительные свойства ПВЖТ, которые присутствуют в физиологическом состоянии, отсутствуют у пациентов с ожирением [6]. Учитывая эти уникальные особенности ПВЖТ, возрастает интерес к пониманию ее роли в развитии сосудистой патологии.

Цель работы. Исследовать характер и значение патоморфологических изменений периваскулярной жировой ткани, среднего и наружного слоев стенки аорты в формировании атеросклеротического процесса у крыс с экспериментальной гиперлипидемией (атеросклерозом).

Материал и методы исследования. Исследование выполнено на крысах-самцах линии Wistar массой тела 180-220 грамм (в среднем 290,7±21,0 гр). Животных содержали в стандартных условиях вивария Международного учебно-научного центра Министерства Здравоохранения и медицинской промышленности Туркменистана. Использование животных в эксперименте проводили в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах в научных или иных целях».

Моделирование атеросклероза осуществлено согласно патенту RU 2033646 (дата публикации 20.04.1995г.), в качестве атерогенного агента было использовано свиное

сало. Было выделено 2 группы по 7 голов в каждой. Животные I группы (экспериментальной) получали свиное сало *ad libidum*, животные II группы (контрольной) находились на стандартном рационе питания, принятого в вивариях.

На 8 сутки от начала скармливания свиного сала животных иммобилизовали в камере Когана в вертикальном положении в течение 2-2,5 часов. Затем для ослабления работы сердца и замедления скорости кровотока животным внутри-брюшинно четырехкратно с интервалом в 15 минут вводили обзидан из расчета 1 мг на 100 г массы тела. Животным контрольной группы во время иммобилизации внутрибрюшинно вводили 0,9% раствор хлорида натрия в эквивалентном объеме и с соответствующими временными промежутками. Животных выводили из эксперимента с соблюдением правил эвтаназии под нембуталовым наркозом.

После вскрытия грудной клетки извлекали аорту с прилежащей периваскулярной жировой тканью, из 8 участков аорты забирали материал для проведения морфологических исследований. Проводку материала, приготовление препаратов, их фиксацию и окраску гематоксилином-эозином осуществляли общепринятым методом. Гистоморфометрическое исследование проведено с использованием морфометрической сетки Автандилова (увеличения $\times 120$ и $\times 390$) и Image-Pro® Plus системы. Определяли толщину среднего и адвентициального слоев стенки аорты и периваскулярной жировой ткани, площадь патоморфологических изменений (деструктивных и/или дистрофических, воспалительных, отека), подсчитывали количество ксантомных клеток и мелких сосудов. Математическая обработка полученных данных выполнена при помощи программы SPSS (USA). Статистически достоверными считались значения $p < 0,05$ и ниже.

Результаты работы и их обсуждение. Морфологические исследования тканей аорты ни у одного животного контрольной группы не выявили образования атеросклеротических бляшек. В то же время, у 5-х животных опытной группы на свежесамороженных срезах аорты, окрашенных суданом III, выявлены характерные атеросклеротические бляшки. У 2-х животных этой же группы, несмотря на отсутствие характерных атеросклеротических бляшек в аорте, выявлено утолщение интимы и отложение в ней липидов.

Гистоморфометрическое исследование тканей среднего и адвентициального слоев стенки аорты и прилежащей к ней периваскулярной жировой ткани осуществляли на окрашенных гематоксилином и эозином препаратах. Данные гистоморфометрии представлены в таблице. Было установлено, что толщина среднего, адвентициального слоя стенки аорты и толщина слоя периваскулярной жировой ткани у животных экспериментальной группы имеют четкую тенденцию к увеличению (различия математически не достоверны ($p > 0,05$)). Вместе с тем площадь деструктивных (дистрофических) изменений в среднем и отечных изменений в адвентициальном слое стенки аорты достоверно увеличены против контрольной группы животных ($p < 0,01$ в обоих случаях).

Таблица.

Гистоморфометрические показатели тканей стенки аорты и прилежащей к ней периваскулярной жировой ткани

№	Показатели	I группа, М±m	II группа, М±m	p-
1	Толщина среднего слоя стенки аорты, мкм	191,7±18,6	188,5±16,3	n.s.
2	Площадь деструктивных (дистрофических) изменений в среднем слое стенки аорты, мкм ²	296,8±44,6	78,8±11,7	p<0,01
3	Толщина адвентициального слоя стенки аорты, мкм	171,9±52,4	127,3±37,1	n.s.
4	Площадь отечных изменений в адвентициальном слое стенки аорты, мкм ²	586,4±60,9	248,2±31,6	p<0,01
5	Толщина слоя периваскулярной жировой ткани, мкм	362,2±40,1	349,3±29,5	n.s.
6	Площадь дистрофических изменений в периваскулярной жировой ткани, мкм ²	1408,3±284,7	523,9±85,1	p<0,05

7	Количество клеток по типу ксантомных в периваскулярной жировой ткани, в 1 мм ²	76,4±9,2	16,9±2,1	p<0,01
8	Площадь воспалительных изменений в периваскулярной жировой ткани, мкм ²	256,2±41,6	20,3±3,8	p<0,01
9	Количество мелких сосудов в периваскулярной жировой ткани (ангиогенез), в 1 мм ²	3,4±0,4	2,6±0,2	p<0,05

Изменения в периваскулярной жировой ткани в группе животных, получавших свиное сало, так же существенно отличались от группы контроля (таблица). Площадь дистрофических и воспалительных изменений, количество мелких сосудов и ксантомных клеток в периваскулярной достоверно повышено против контрольной группы (p<0,05 ; 0,01, 0,05 и 0,01 соответственно). Морфометрические изменения в периваскулярной жировой ткани животных экспериментальной группы указывают на асептическую воспалительную реакцию, а так же глубокие дистрофические и некробиотические изменения в ней.

ПВЖТ является полноценным фрагментом сосудистой стенки. ПВЖТ оказывает благотворное влияние на функцию сосуда в физиологических условиях, поскольку она оказывает вазодилатирующее действие и улучшает буферную способность жирных кислот. Отсутствие анатомического барьера между нею и другими сосудистыми структурами способствует доступу медиаторов (например, адипокинов и цитокинов), высвобождаемых из ПВЖТ, к стенке кровеносного сосуда [1]. При ожирении же это депо жировой ткани синтезирует повышенное количество провоспалительных адипокинов, которые, воздействуя непосредственно на сосудистую стенку, способствуют развитию атеросклероза. При этом важно подчеркнуть, что при увеличении ее объема (т.е. при гиперпластическом процессе) в ней развиваются определенные, патофизиологические изменения, в результате чего жировая ткань теряет антиконстрикторный эффект. Дальнейшее развитие патологических процессов в жировой ткани приводит к эндотелиальной дисфункции и апоптозу адипоцитов с последующей инфильтрацией сосудистой стенки воспалительными клетками и фиброзу [2].

Результаты нашей работы говорят о том, что даже без значительного увеличения объема ПВЖТ, развитие в ней глубокой дистрофии и выраженного воспаления оказываются достаточными для развития атеросклеротического процесса в аорте. Это отчасти согласуется с данными о ремоделировании жировой ткани, которое способно вызвать системное хроническое воспаление, в основе которого лежит сдвиг фенотипа адипоцитов из защитного профиля в производство провоспалительных, прооксидантных и профибротических адипокинов, таких как лептин, резистин и висфатин, которые считаются специфическими для периваскулярного жирового депо [4].

Интересным является также и то, что несмотря на значительное преобладание в ПВЖТ животных экспериментальной группы воспалительных изменений, разница в количестве мелких сосудов в периваскулярной жировой ткани (ангиогенез) была достоверной, но не такой большой (p<0,05). Это можно объяснить тем, что при компьютерной морфометрии в расчет принимаются все сосуды, включая *vasa vasorum*. Кроме того, снижение количества мелких сосудов в жировой ткани обусловило развитие в ней глубоких дистрофических, частично некробиотических изменений. Вполне возможно, что ангиогенез в жировой ткани не «успевал» за гиперплазией адипоцитов.

Заключение. Результаты проведенного исследования указывают на важную роль ПВЖТ в патогенезе экспериментального атеросклеротического процесса у лабораторных животных, в частности крыс. Скорее всего, решающим фактором в развитии атеросклероза и образовании бляшек в этом случае является не увеличение объема ПВЖТ, а выявленные нами патологические изменения в ней в виде глубокой

дистрофии и выраженного воспаления. По-видимому, на этом фоне изменяется фенотип жировой ткани, который приводит к ее ремоделированию. Возможно, что в наших экспериментах определяющим звеном развития атеросклеротических изменений в аорте крыс явилось использование свиного сала, которое обладает более мощными атерогенными свойствами по сравнению с другими видами животного жира.

В целом, полученные результаты свидетельствуют о возможности использования скормливания крысам свиного сала *ad libitum* в качестве удобной экспериментальной модели алиментарного атеросклероза, позволяющей изучать атеросклеротический процесс на всех уровнях - патогенеза, клиники, лечения и профилактики.

1. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А. и др. Роль периваскулярной жировой ткани в развитии атеросклеротических и неатеросклеротических заболеваний // Медицинская иммунология. – 2019. - Т.21, №4. - С.633-642.
2. AntonopoulosA.S., SannaF., Sabharwal N. et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat //Sci.Transl Med. – 2017. – Vol.9 (398). – P.1-13.
3. Gao Y.J., Takemori K., Su L.Y. et al. Perivascular adipose tissue promotes vasoconstriction: the role of superoxide anion //Cardiovasc Res. – 2006. - Vol. 71. – P.363-373.
4. Goossens G.H., Bizzarri A., Venteclef N. et al. Increased adipose tissue oxygen tension in obese compared with lean men is accompanied by insulin resistance, impaired adipose tissue capillarization, and inflammation // Circulation. – 2011. – Vol.124. – P.67-76.
5. Lohn M., Dubrovskaya G., Lauterbach B. et al. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor // FASEB J: Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. – 2002. - Vol.16. – P.1057-1063.
6. Mauro C.R., Ilonzo G., Nguyen B.T. et al. Attenuated adiposopathy in perivascular adipose tissue compared with subcutaneous human adipose tissue // Am J Surg. – 2013. - Vol.206. – P.241-244.