

Для цитирования: Артюшина, Ю.Ю. Офтальмологические поражения при наследственной гиперлипидемии у декоративного домашнего кролика / Ю.Ю. Артюшина // Российский ветеринарный журнал. — 2022. — № 3-4. — С. 37-52. DOI: 10.32416/2500-4379-2022-3-4-37-52
For citation: Artiushina J.Yu., Hereditary hyperlipidemia ocular lesions in a decorative domestic rabbit, Rossijskij veterinarnyj zhurnal (Russian veterinary journal), 2022, No. 3-4, pp. 37-52. DOI: 10.32416/2500-4379-2022-3-4-37-52

УДК 619:617.7
DOI 10.32416/2500-4379-2022-3-4-37-52
RAR

Офтальмологические поражения при наследственной гиперлипидемии у декоративного домашнего кролика

Ю.Ю. Артюшина, кандидат ветеринарных наук, ветеринарный врач-офтальмолог (dobro450@mail.ru).

Центр ветеринарной офтальмологии доктора Шилкина А.Г. (129323, Москва, ул. Снежная, д.13 корп.1) (eyevet.ru).

У животных, как и у человека, существенную часть патологий органа зрения составляют функциональные или морфологические изменения, связанные с общими или системными заболеваниями. Выявленные при офтальмологическом исследовании отклонения от нормы в ряде случаев служат симптомами общего патологического процесса и могут способствовать установлению диагноза. В статье рассмотрен клинический случай развития патологических изменений органа зрения у декоративного домашнего кролика (*Oryctolagus cuniculus domesticus*), сопровождающих наследственное нарушение обмена холестерина в его организме: хронического липогранулематозного конъюнктивита, липоидной дистрофии роговицы, массивной инфильтрации холестерина фиброзной стромы склеры, заднего полюса глазного яблока, гипертрофии жировой клетчатки орбиты. Наблюдаемые патологические процессы в структурах глаз и их придаточного аппарата отличались особой тяжестью проявлений. В статье представлены данные МРТ и фото гистологических препаратов патологически измененных тканей. Клинического описания офтальмологических отклонений при наследственной гиперлипидемии кроликов с тяжестью течения, как в приведенном в статье случае, в доступных научных литературных источниках не представлено.

Ключевые слова: WHHL-кролик, атеросклероз, гиперхолестеринемия, рецепторы ЛПНП, пенные клетки, хронический липогранулематозный конъюнктивит, липоидная дистрофия роговицы.

Hereditary hyperlipidemia ocular lesions in a decorative domestic rabbit

J.Yu. Artiushina, PhD in Veterinary Sc., veterinary ophthalmologist (dobro450@mail.ru).

Ophthalmology veterinary center of DVM Shilkin A.G. (13/1, Snezhnaya str., Moscow, 129323).

In animals, as in humans, a significant part of the functional or morphological ophthalmic pathologies are associated with general or systemic diseases. Abnormalities detected during ophthalmological examination, in some cases, are symptoms of a general pathological process and can contribute to the diagnosis. The article discusses the clinical case of the eye pathological changes development in a decorative domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus domesticus*) accompanying a cholesterol metabolism hereditary disorder: chronic lipogranulomatous conjunctivitis, lipid degeneration of the cornea, massive cholesterol infiltration of the sclera fibrous stroma and eyeball posterior pole, hypertrophy of the orbit fatty cellular tissue. The observed pathological processes in the eyes and their adnexal structures were manifested severely. The article presents MRI data and photographs of histological preparations of pathologically altered tissues. A clinical description of severe ophthalmic abnormalities in rabbit with hereditary hyperlipidemia as in our article, is not presented in the available scientific literature.

Keywords: WHHL-rabbit, atherosclerosis, hypercholesterolemia, LDL receptor deficiency, foam cells, chronic lipogranulomatous conjunctivitis, lipid keratopathy.

Сокращения: ВГД — внутриглазное давление, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, β-ЛПОНП — бета-липопротеины очень низкой плотности, МРТ — магнитно-резонансная томография, УЗИ — ультразвуковое исследование, FH — family hypercholesterolemias (семейная гиперхолестеринемия), Hb — hemoglobin (гемоглобин), FLAIR — Fluid attenuation inversion recovery (последовательность инверсии-восстановления с длинным T1 при выполнении МРТ), Hct — hematocrit (гематокрит), MCH — mean cell hemoglobin (среднее содержание

гемоглобина в эритроците), MCHC — mean cell hemoglobin concentration (средняя концентрация гемоглобина в эритроците), MCV — mean cell volume (средний объем эритроцита), PLT — platelets (тромбоциты), RBC — red blood cells (эритроциты), RDW — red cell distribution width (ширина распространения эритроцитов по объему), STIR — short tau inversion recovery (инверсия — восстановление спинного эха при выполнении МРТ), WBC — white blood cells (лейкоциты), WHHL-rabbit — Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit (наследственная гиперлипидемия кроликов Ватанабэ).

Введение

В истории развития медицины животные часто становились экспериментальными моделями для изучения различных физиологических и патологических процессов с научной целью.

Атеросклеротическое поражение сосудов является ведущим фактором сердечно-сосудистых заболеваний человека, в том числе инфаркта миокарда и инсульта, которые остаются основными причинами смертности во всем мире. В медицине человека для изучения патофизиологии и патоморфологии атеросклероза, а также для разработки методов диагностики и лечения важное значение имел выбор экспериментальных животных-моделей в доклинических исследованиях. Идеальная экспериментальная биологическая модель должна обладать определенным генетическим фоном, сходными с людьми особенностями обмена липидов и другими факторами, определяющими патофизиологию атеросклероза. Кролики были самой первой и считаются одной из лучших биологических моделей для изучения патофизиологии, патоморфологии атеросклероза и для трансляционных исследований.

Первый эксперимент по исследованию атеросклероза на кроликах был проведен в начале XX века профессором А.И. Игнатовским. Кроликам скармливали пищу, обогащенную животными белками, и наблюдали специфические поражения интимы аорты с большим скоплением крупных липидных клеток, называемых в современной медицине пенстыми клетками.

В середине XX века патоморфолог, академик Н.Н. Аничков создал теорию о ведущем значении липидов, главным образом, холестерина, в морфо- и патогенезе атеросклероза. Это достижение всемирно признано одним из 10 важнейших открытий в медицине. Ученый впервые продемонстрировал, что в основе атеросклеротических поражений лежит инфильтрация липидов (холестерина) в стенку сосуда. Н.Н. Аничков использовал холестерин, растворенный в растительном масле, чтобы потенцировать развитие атеросклероза аорты у кроликов и клинические проявления, подобные тем, которые наблюдались у людей. Однако результаты исследований, полученные на кроликах, в дальнейшем не удавалось воспроизвести у животных других видов, например мышей, у которых холестериновая диета не вызвала атеросклероза. В последующем, благодаря открытиям в области физиологии и биохимии, были обнаружены значительные межвидовые особенности обмена липидов. Исследования на животных-моделях предоставили первые экспериментальные доказательства и позволили создать основу «липидной гипотезы» атеросклероза. Моделирование атеросклероза на кроликах широко использовали для выяснения многих аспектов патоморфологии и патофизиологии атеросклероза человека наряду с разработкой терапевтических средств.

В 1980-х годах R.W. Mahley с соавт. в своих исследованиях продемонстрировали, что липопротеины, количество которых повышается в крови кроликов в ответ на холестериновую диету, представляют собой ремнантные (остаточные) липопротеины печеночного происхождения, называемые β-ЛПОНП. Именно эти липопротеины, богатые холестерином, — атерогенны и индуцируют превращение макрофагов в специфические пенстые клетки.

В тот же период, японский ученый Yoshio Watanabe и его коллеги (Kobe University, Япония) установили, что на ранних стадиях атеросклеротического поражения аорты у кроликов, которых содержали на холестериновой диете, первым этапом патологического процесса является миграция моноцитов во внутреннюю оболочку сосудов (интиму), насыщение моноцитов липидами и превращение их в специфические пенстые клетки. Макрофаги, присутствующие в стенках сосудов, поглощают избыток липопротеинов, однако не могут их «переварить». Вследствие избытка липидов иммунные клетки становятся менее активными; такие измененные клетки называют пенстыми (ксантомными) клетками. Пенстые клетки начинают выделять провоспалительные цитокины, способствуя воспалению, и в итоге гибнут. В результате в патологический очаг, состоящий из холестерина, соединительнотканых белков, кальция и пр., добавляются измененные макрофаги, провоцирующие воспаление и накопление соединительной ткани (рис. 1). Результаты этого исследования были многократно подтверждены и расширены благодаря дальнейшим фундаментальными исследованиями атерогенеза, генов, ответственных за накопление внутриклеточного холестерина и провоспалительный ответ макрофагов, проведенными современными учеными из Японии, США, Германии, а также России [1, 2, 8].

Позднее было доказано, что помимо моноцитов в области атеросклеротического поражения у кроликов, получающих холестериновый рацион, также присутствуют Т-лимфоциты, что подтвердило участие иммунного ответа в патогенезе атеросклероза [8].

Таким образом были сформулированы фундаментальные доказательства того, что дисфункция эндотелиальных клеток, индуцированная атерогенными липопротеинами, играет важную роль в адгезии моноцитов к эндотелию сосудов и миграции в интиму во время атерогенеза. Исследования с использованием кроликов заложили основы современной теории атеросклероза: плазменный холестерин представляет собой критический атерогенный фактор (липидная теория развития атеросклероза), а воспалительные клетки, такие как моноциты/макрофаги и Т-лимфоциты — ключевые клеточные и молекулярные компоненты для инициации и прогрессирования атеросклероза (воспалительная гипотеза) [8].

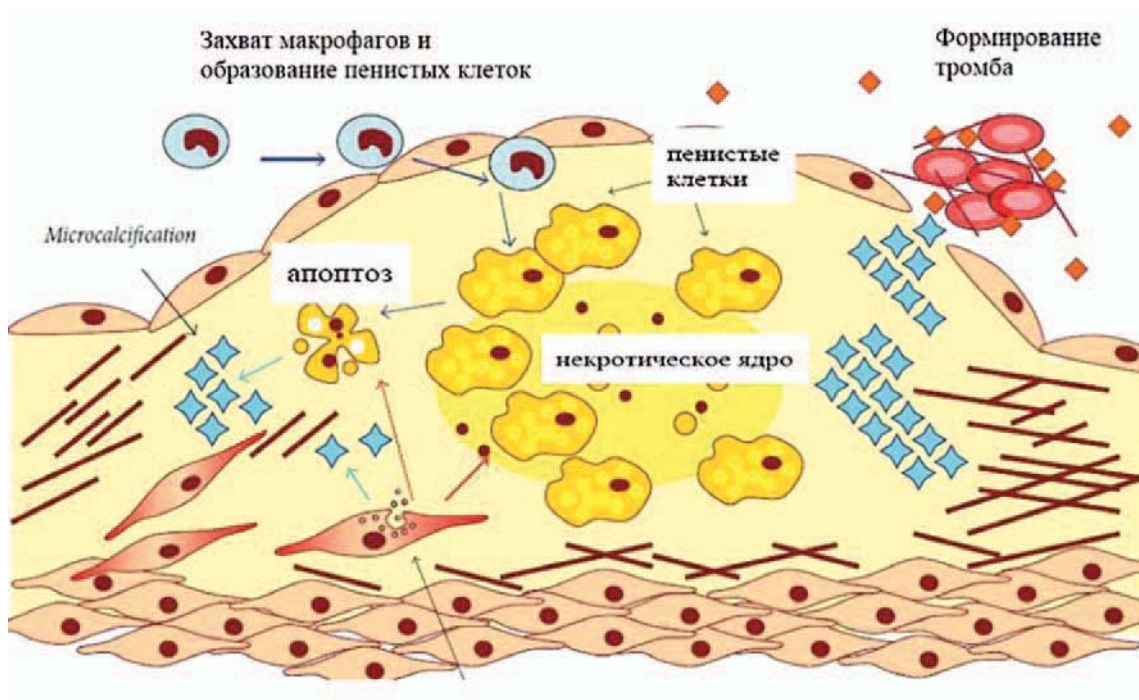


Рис. 1. Схема процесса накопления внутриклеточного холестерина [2]
Intracellular cholesterol accumulation scheme [2]

Значительную роль в изучении атеросклероза и FH у человека сыграли кролики, имеющие генетически наследуемую гиперлипидемию, так называемые «кролики Watanabe» (WHHL-кролики). Этих животных, выведенных японским ученым Yoshio Watanabe, используют как модель для изучения атеросклероза (рис. 2).

WHHL-кролики позволили сделать важный вклад в установление точной этиологии FH — тяжелого наследственного заболевания человека, резистентного ко всем гиполипидемическим препаратам и зачастую приводившее к смерти в детском и молодом возрасте от сердечно-сосудистых катастроф (острого инфаркта миокарда, инсульта).

В 1973 году Yoshio Watanabe обнаружил самца японского белого кролика с повышенным уровнем липидов в сыворотке крови, несмотря на то, что животное получало стандартный рацион питания. Гиперлипидемия кролика характеризовалась резко повышенными уровнями сывороточного холестерина, фосфолипидов и триглицеридов. Ученый установил, что данная гиперлипидемия представляет собой наследуемый рецессивный признак, и использовал селективные стратегии инбридинга для разработки породной линии WHHL-кроликов, которая является первой биологической моделью животных с наследственной эндогенной гиперхолестеринемией [13, 16]. У гомозиготных WHHL-кроликов гиперхолестеринемия обусловлена дефицитом рецепторов ЛПНП, а метаболизм липопротеинов в их организме схож с метаболизмом в организме человека. Как и люди, больные гомозиготной формой FH, WHHL-кролики имеют выраженный дефицит рецепторов ЛПНП в печени, надпочечниках, лимфатических узлах и



Рис. 2. Доктор Yoshio Watanabe
Dr. Yoshio Watanabe

селезенке, повышенную концентрацию холестерина ЛПНП и сниженную концентрацию ЛПВП в плазме крови, а также высокую концентрацию в плазме аполипопротеина Е (белка, участвующего в транспорте липидов между различными клетками и тканями организма) [9, 10, 14].

По данным исследований, у WHHL-кроликов спонтанный атеросклероз развивается к 3...5-месячному возрасту, прогрессируя до умеренной и тяжелой формы атеросклероза аорты к 12...16 мес. Атеросклеротические поражения наиболее выражены в грудной аорте, коронарных артериях, брюшной аорте и прилегающих к ней сосудах (рис. 3) [4]. Примерно у 60 % WHHL-кроликов формируются отложения холестерина в коже [7]. Отложения холестерина (дермальные ксантомы) в подкожной клетчатке кожи WHHL-кроликов (рис. 4) — обычное явление у животных в возрасте около 1 года; эти поражения состоят из специфических гистиоцитарных пенящихся клеток [4]. Отложения холестерина наблюдают также во многих тканях, включая структуры глаз (рис. 5) [6, 11]. Клиническая картина и последующее патологическое прогрессирование гиперлипидемии у WHHL-кроликов сходно с таковыми у людей, страдающих FH [10].

Множество открытий в изучении патогенеза и разработке лечения атеросклероза было сделано только благодаря использованию WHHL-кроликов. Ученые M.S. Brown и J.L. Goldstein, проводя исследования на WHHL-кроликах, доказали связь между активностью рецепторов ЛПНП и атеросклерозом [10], были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1985 году. WHHL-кроликов широко использовали и в области трансляционной медицины, при разработке и тестировании многих гиполипидемических препаратов, таких как статины [13].



Рис. 3. Фото аорты и бифуркации аорты WHHL-кролика с большим количеством атеросклеротических бляшек [4]
Photo of the aorta and aortic bifurcation with a large number of atherosclerotic plaques in a WHHL-rabbit [4]



Рис. 4. Ксантоматоз кожи у WHHL-кролика [4]
Skin xanthomas in a WHHL-rabbit [4]



Рис. 5. Отложение липидов на периферии роговицы WHHL-кролика. «Arcus cornea» — роговичная дуга [4]
Lipids deposition on the cornea periphery in a WHHL-rabbit. «Arcus cornea» — corneal arch [4]

Описание клинического случая

Данные анамнеза. В «Центр ветеринарной офтальмологии доктора Шилкина А.Г.» (г. Москва) обратились владельцы декоративного домашнего кролика (*Oryctolagus cuniculus domesticus*) для проведения специализированного офтальмологического обследования животного.

Жалобы владельцев животного на отклонения в состоянии питомца: в течение 3-х недель постепенное развитие двустороннего блефароспазма, слезотечение, появление гиперемии и отека кожи век. Также у кролика отмечалось длительное присутствие значительного количества слизистого отделяемого из глазных щелей, объем выделений медленно, но прогрессирующе увеличивался в течение прошедших 4-х месяцев. Отклонений в общем состоянии животного владельцы не наблюдали.

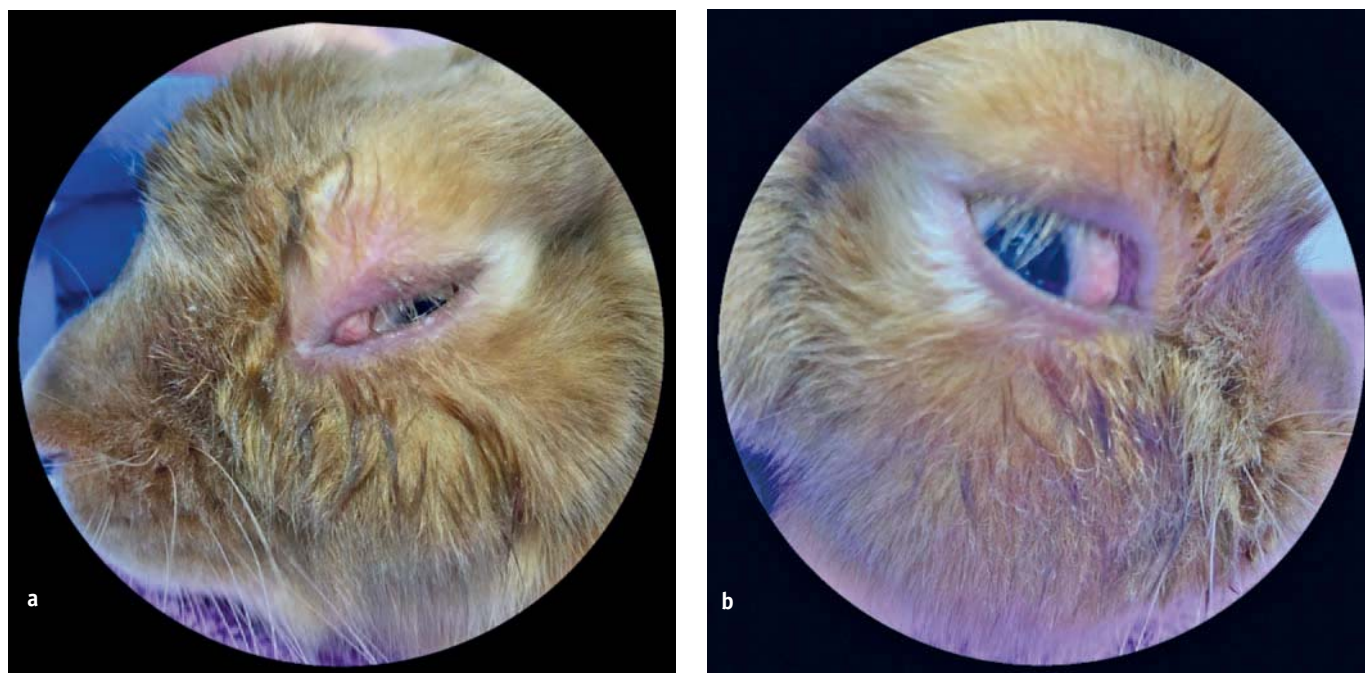


Рис. 6. Внешний вид левого (а) и правого (b) глаза кролика при первичном обращении на прием к ветеринарному врачу
The rabbit's left (a) and right (b) eyes appearance at the first visit to the veterinarian

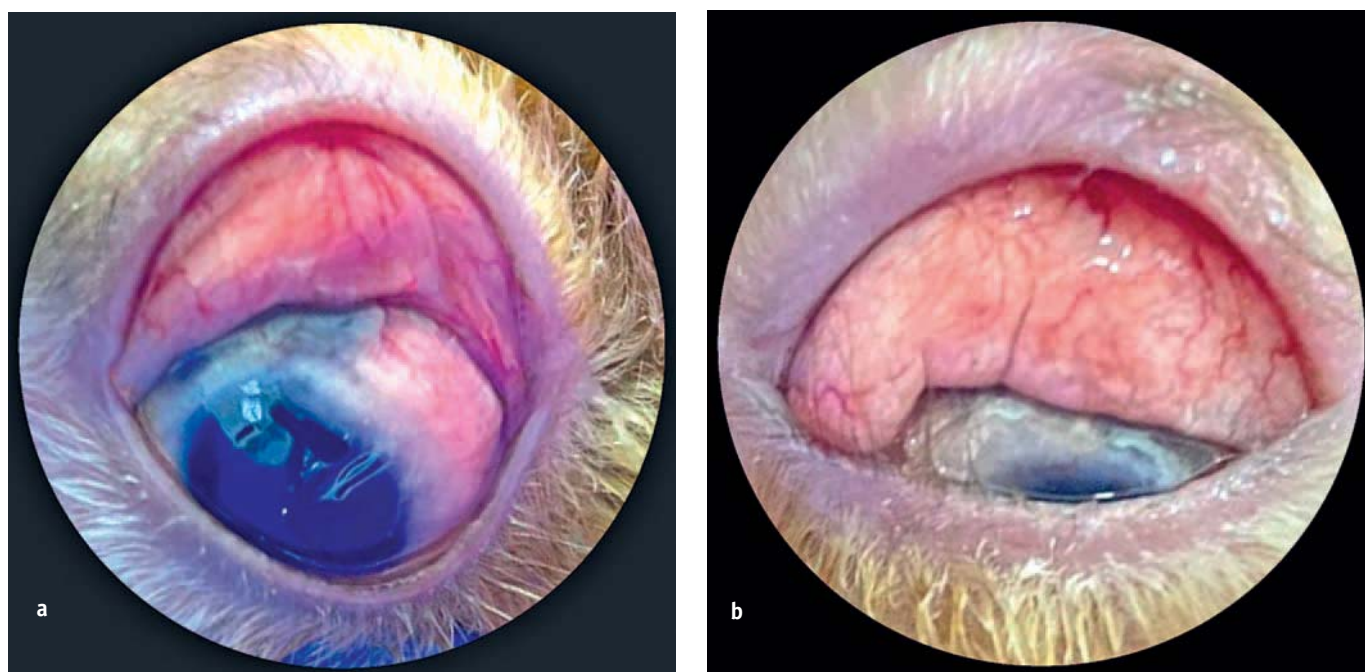


Рис. 7. Внешний вид конъюнктивы глаз кролика (а, b)
Appearance of the rabbit's eyes conjunctiva (a, b)

Возраст домашнего декоративного кролика на момент первичного обращения на прием ветеринарного врача составлял 1 год. Самка кролика (интактная), ранее не вакцинирована, не дегельминтизирована, от эктопаразитов не обрабатывалась. Содержание животного клеточное, наполнитель в клетке — древесный гранулированный и сено. Рацион: сено и коммерческий полнорационный кром для кроликов с высоким содержанием клетчатки («Little One Rabbits»).

За две недели до обращения в «Центр ветеринарной офтальмологии доктора Шилкина А.Г.» животное было осмотрено ветеринарным врачом — специалистом по лечению экзотических животных-компаньонов. Клиническое состояние животного было признано удовлетворительным. На приеме, учитывая длительность наблюдаемых отклонений со стороны глаз и атипичный вид слизистых оболочек глаз (рис. 6...8), врачом была проведена инцизионная биопсия конъюнктивы. Для уточнения офтальмо-

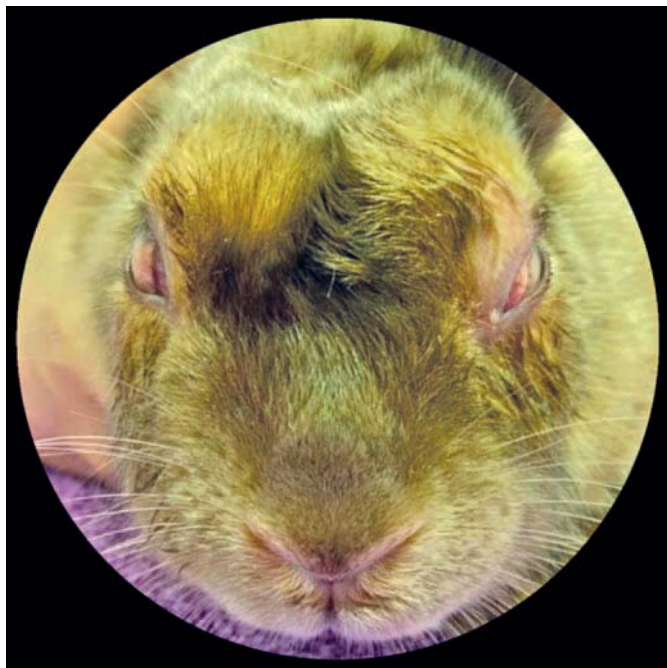


Рис. 8. Фронтальный вид морды кролика в начале патологических изменений. Хорошо различимы симметричные изменения мягких тканей в области орбит и век
The rabbit's muzzle (frontal view) at the beginning of pathological changes. Symmetrical changes in orbits area soft tissues and eyelids are clearly visible

логического диагноза и дальнейшей специализированной терапии животное направлено на врачебный прием к автору данной публикации.

Исследования пациента. В период клинического наблюдения за динамикой развития патологических изменений органа зрения животному многократно выполняли комплексное офтальмологическое обследование. При осмотре глаз с помощью бинокулярного налобного осветителя оценивали положение глазных яблок в орбите, положение и состояние тканей век, наличие патологических выделений в конъюнктивальных мешках. Выполняли тест Ширмера. Далее, портативной щелевой лампой («Shin Nippon», Япония; «KOWA SL17», Япония) выполняли биомикроскопию в затемненном помещении, осматривали видимую часть склеры, покрывающую ее конъюнктиву, роговицу, оценивали состояние передней камеры глаза, радужной оболочки, хрусталика. ВГД определяли рикошетным методом с помощью электронного ветеринарного тонометра («Tonovet», Isare). Витальный тест с флуоресцеином применяли в виде инстилляции в конъюнктивальный мешок 1%-го раствора натриевой соли флуоресцеина, после чего излишки красителя смывали 1...2 мл физиологического раствора. Роговицу исследовали в кобальтовом фильтре щелевой лампы. Состояние заднего сегмента глаз исследовали методом прямой офтальмоскопии. При развитии тотальной непрозрачности роговиц глаза, в динамическом наблюдении, чтобы исключить отслоение сетчатки, выполняли УЗИ с использованием офтальмологического высокочастотного датчика (Accutome, USA).

Дополнительное обследование пациента в ходе общих диагностических мероприятий включало в себя инцизионную биопсию конъюнктивы, общий клинический и биохимический анализы крови, лабораторный анализ на миксоматоз кроликов, УЗИ органов брюшной полости, МРТ головного мозга. После эвтаназии животного в терминальный период заболевания была выполнена аутопсия и гистологическое исследование тканей глаз.

На первичном офтальмологическом осмотре декоративного домашнего кролика Status Localis: кожа и волос в области век целостны, увлажнены слизистым отделяемым из глазных щелей. Присутствовала выраженная асимметрия структур мордочки: значительно проминировали веки и окружающие их ткани, билатерально (рис. 9). Кожа век гиперемирована, смыкание век полное, однако ретропульсия левого глазного яблока в орбиту затруднена. Патологические изменения наблюдались двусторонние, но с разной степенью выраженности (рис. 10). Отклонения были более выражены у левого глаза. Отмечались умеренный блефароспазм и эпифора. Гиперемия и диффузная инфильтрация конъюнктивы веществом беловато-жемчужного цвета, уплотнение и утолщение складок конъюнктивы наблюдалось двусторонне. Роговицы имели значительные участки беловато-жемчужных помутнений и слабо выраженную в зонах помутнения, поверхностную васкуляризацию. Помутнение роговиц располагалось неравномерно, более — на периферии и в медиальных зонах, вблизи третьих век, и далее распространялось вдоль лимба. Центральная зона роговицы правого глаза оставались оптически прозрачной, роговица



Рис. 9. Фронтальный вид морды кролика на первом офтальмологическом осмотре. Симметричные изменения мягких тканей в области орбит и век
The rabbit's muzzle (frontal view) at the first ophthalmological examination. Symmetrical changes in orbits area soft tissues and eyelids



Рис. 10. Видимые патологические изменения кожи век, конъюнктивы и роговиц кролика на первом офтальмологическом осмотре
Visible eyelids, conjunctiva and cornea pathological changes at the first ophthalmological examination

левого глаза была полностью непрозрачна, инфильтрирована веществом беловато-жемчужного цвета. Флуоресцеин тест — «отрицательный», двусторонне. Тест Ширмера составлял у правого глаза 12мм/мин; левого глаза 15мм/мин (среднее значение теста Ширмера у кроликов $5,3 \pm 2,9$ мм/мин). Тонометрия ВГД правого глаза 15 мм рт.ст.; левого глаза 35мм рт.ст. (среднее значение ВГД у кроликов 13...23 мм рт. ст.). Прозрачность водянистой влаги передней камеры правого глаза не была изменена, радужная оболочка, стекловидное тело, сетчатка — без видимых отклонений. При проведении УЗИ левого глаза и содержимого орбиты, граничащего с задним отрезком глазного яблока, отмечалась значительная диффузная гиперэхогенность тканевых структур.

Предварительным диагнозом, основанном на результате уже имеющегося цитологического исследования тканей конъюнктивы (забор материала инцизионной биопсии был проведен ранее ветеринаром — специалистом по лечению экзотических животных-компаньонов) был пиогранулематозный конъюнктивит. Дополнительно, ветеринарным специалистом-патоморфологом было рекомендовано исключить инфекционные причины воспалительного процесса.

Лечение. Учитывая данные офтальмологического осмотра и результаты инцизионной биопсии, была назначена системная терапия ветеринарным препаратом энрофлоксацина 2,5%-го раствора в дозе 0,2мл/кг, подкожно, 1 раз в день, курсом 14 дней. Местная терапия пораженных глаз: в левый глаз, учитывая имеющуюся офтальмогипертензию — инстилляцией раствора глазных капель дорзоламида гидрохлорида 20 мг/мл 3 раза в сутки; в оба

глаза: раствором моксифлоксацина 0,5 %, раствором непафенака 0,1 % и декспантенол гель глазной 5 %, с кратностью инстилляций 3 раза в день, с длительностью курса местной медикаментозной терапии — до контрольного клинического осмотра состояния глаз на фоне терапии через 10...14 дней.

При повторном клиническом осмотре кролика установлено, что на фоне проводимой терапии предполагаемого пиогранулематозного конъюнктивита значительной положительной динамики в коррекции воспалительных отклонений не достигнуто. Положительная динамика отмечалась в лекарственной коррекции офтальмогипертензии левого глаза: ВГД левого глаза 15 мм рт.ст., ВГД правого глаза 15 мм рт.ст. Наблюдалось дальнейшее прогрессирование патологических изменений в тканях век и конъюнктивы (рис. 11, 12).

Была проведена коррекция местной терапии: в левый глаз продолжены инстилляцией раствора глазных капель дорзоламида гидрохлорида 20 мг/мл, по 1 капли 3 раза в сутки; в оба глаза: инстилляцией раствора непафенака 0,1 % и декспантенол гель глазной 5 %, с кратностью инстилляций 3 раза в день. На кожу век дополнительно применяли дексаметазон и гентамицин в виде глазной мази 300 мкг + 3 мг/г, 2 раза в день. Длительность курса местной медикаментозной терапии — до получения результатов дополнительных диагностических исследований и контрольного офтальмологического осмотра.

Дополнительные диагностические исследования. Были рекомендованы: лабораторное исследование для исключения миксоматоза кроликов путем выполнения полимеразной цепной реакции, биохимический и клинический анализы крови, УЗИ органов



Рис. 11. Фото видимых патологических изменений век, конъюнктивы и роговицы кролика на повторном офтальмологическом осмотре
Photo of visible conjunctiva and cornea pathological changes at the ophthalmological re-examination



Рис. 12. Прогрессирование патологических изменений век и мягких тканей в области орбит у кролика
Pathological progression in a rabbit's eyelids and orbit area soft tissues

брюшной полости; по возможности — выполнение МРТ головного мозга.

Результаты исследования на миксоматоз. Миксоматозная инфекция кроликов (*Mухота spp.*) не обнаружена.

Результаты гематологических исследований. Клинический анализ крови: без значительных отклонений (табл. 1, 2).

Биохимический анализ крови: диагностирована выраженная гиперхолестеринемия 25,1 mmol/L (диапазон значений физиологической нормы холестерина в сыворотке крови кроликов: 0,88...7,079 mmol/L),

повышение содержания общего белка, альбумина, активности щелочной фосфатазы, снижение уровня мочевины (табл. 3).

1. Результаты клинического анализа крови кролика
Results of rabbit's clinical blood test

Показатель	Значение	Физиологическая норма
RBC, 10 ¹² /L	5,8	4...8
Hgb, g/L	124	80...175
Hct, %	38	30...50
MCV, fL	67	58...75
MCH, pg	21	17,5...23,5
MCHC, g/L	323	290...370
RDW, %	18	13,6...21,7
WBC, 10 ⁹ /L	8,4	5...12
PLT, 10 ⁹ /L	781	290...650

2. Лейкоцитарная формула крови кролика
Results of rabbit's blood differential test

Показатель	Значение	Физиологическая норма
Эозинофилы, %	2	0...5
Эозинофилы, 10 ⁹ /L	0	0,06...1,23
Моноциты, %	10	2...10
Моноциты, 10 ⁹ /L	0,84	0,16...1,12
Лимфоциты, %	47	25...60
Лимфоциты, 10 ⁹ /L	3,948	1,05...5,1
Базофилы, %	2	2...8
Базофилы, 10 ⁹ /L	0,168	...0,1
Гетерофилы, %	41	35-55
Гетерофилы, 10 ⁹ /L	3,444	-

3. Результаты биохимического анализа крови кролика Results of rabbit's blood chemistry panel

Показатель	Значение	Физиологическая норма
Общий белок, g/L (Total Protein)	91	54...83
Альбумин, g/L (Albumin)	52	24...46
Глобулин, g/L (Globulin)	39	24...40
Мочевина, mmol/L (Urea)	3,6	13...29
Креатинин, $\mu\text{mol/L}$ (Creatinine)	90	44,2...221
Аланинаминотрансфераза, U/L (ALT)	97	48...80
Щелочная фосфатаза, U/L (Alkaline phosphatase)	136	4...70
Глюкоза, mmol/L (Glucose)	9,9	6,6...13,7
Холестерин, mmol/L (Chol. Total)	25,1	0,88...7,07
Кальций, mmol/L (Calcium)	4,9	2...3,7
Фосфор неорганический, mmol/L (Phosphorus)	1,03	0,7...2,2
Гаммаглутаминтрансфераза, U/L (Gamma-Glutamil Transferase)	20	0...14

Результаты УЗИ органов брюшной полости.

Были выявлены признаки умеренной гепатомегалии; локального изменения стенки желудка с потерей ее слоистости (характерно как для выраженного воспаления с гиперплазией, так и для неопластического процесса); гипоплазии правого надпочечника.

Результаты МРТ головного мозга. На полученных магнитно-резонансных томограммах в веществе головного мозга очаговых поражений не определялось. Структуры мозжечка, ствола, мозолистого тела нормального МР-сигнала. Внешние ликворные пространства не расширены. Хиазмальная цистерна не расширена, хиазма интактна, не отклонена. Отмечено утолщение верхних и нижних век до 0,9 см, более выраженное слева. МР-сигнал от век был изменен (гиперинтенсивный по T2-взвешенному изображению FLAIR и STIR, изоинтенсивный по T1-взвешенному изображению), со значимым масс-эффектом. После введения парамагнитного контрастного вещества отмечено его значимое диффузное накопление в описываемой области (рис. 13, 14).

Результаты гистологического исследования конъюнктивы века. Учитывая выявленную у данного пациента выраженную гиперхолестеринемию и активно прогрессирующую отрицательную динамику офтальмологических отклонений, было принято решение о дополнительном исследовании уже имеющегося готового препарата инцизионной биопсии конъюнктивы у ветеринарного врача-патолога экспертного уровня.

В срезах (окраска гематоксилин-эозином) представлена конъюнктив (рис. 15): толщу субэпителиальной фиброзной стромы заполняет и расширяет диффузный воспалительный инфильтрат, состоящий из большого количества макрофагов с резко вакуолизированной цитоплазмой с оптически прозрачными вакуолями различного диаметра, в том числе многоядерных. Многоочагово представлены в небольшом-умеренном количестве полиморфноядерные гранулированные лейкоциты (гетерофилы наиболее вероятно), которые также инфильтрируют многослойный эпителий. Представлены расширенные

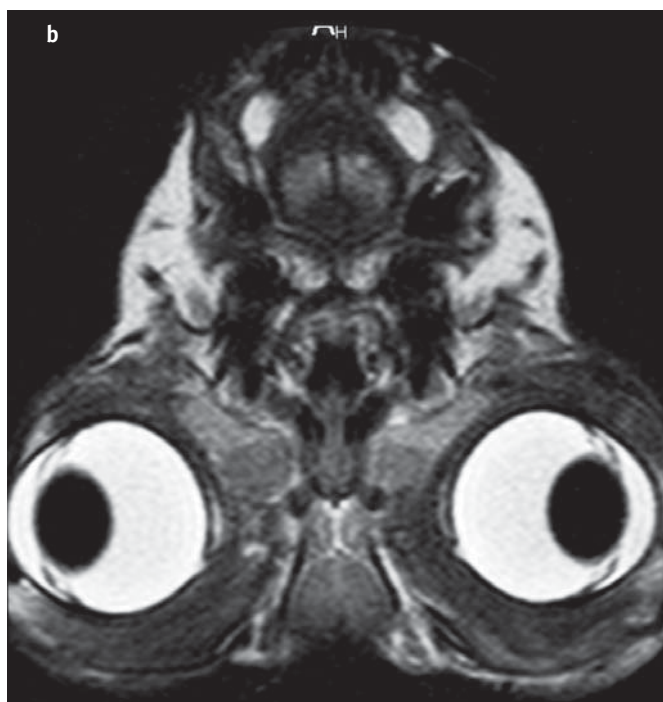


Рис. 13. Фото МР-томограмм головного мозга и черепа декоративного кролика (а, б). Аксиальный срез
Photo of rabbit's brain and skull MRI (a, b). Axial cuts

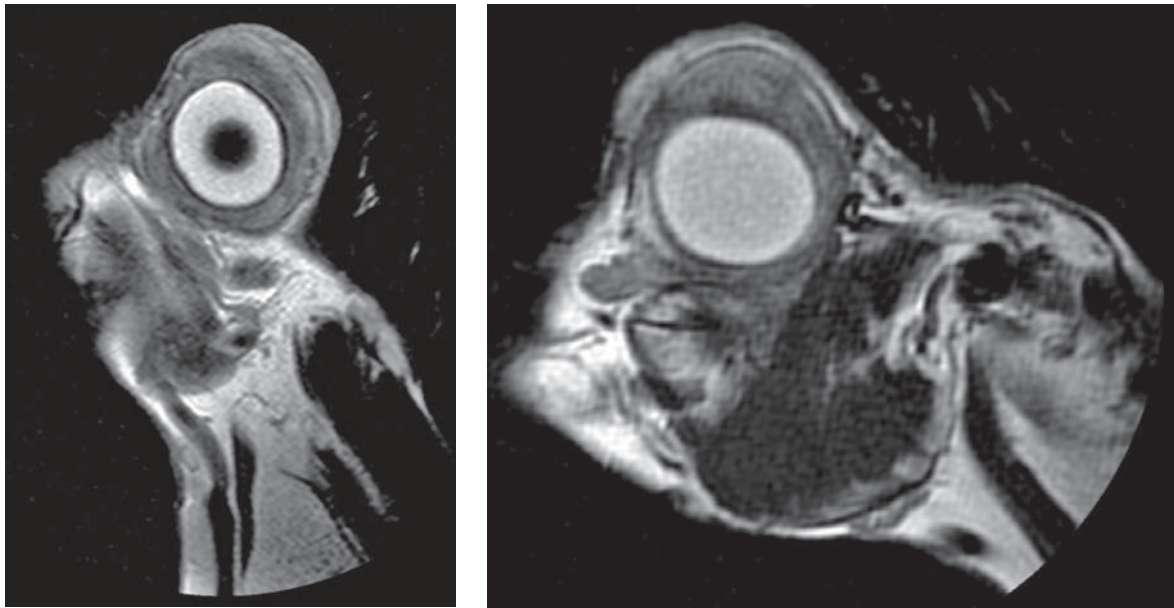


Рис. 14. Фото МР-томограмм головного мозга и черепа (а, б) декоративного кролика. Сагиттальный срез
Photo of rabbit's brain and skull MRI results (a, b). Sagittal cuts

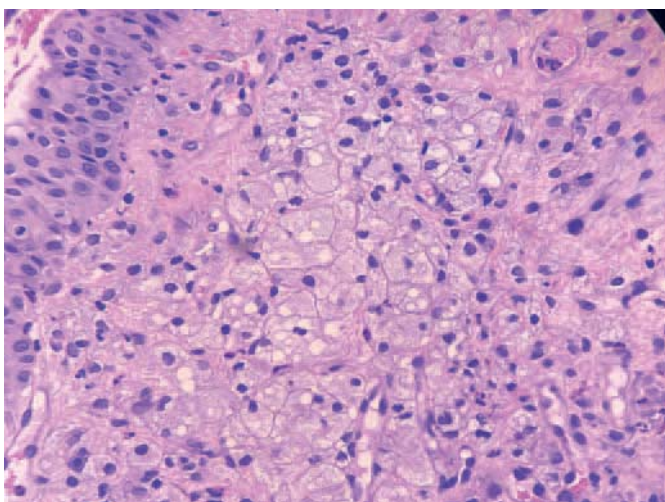


Рис. 15. Гистологический препарат среза конъюнктивы декоративного домашнего кролика с признаками выраженного хронического липогранулематозного воспаления (окраска гематоксилин-эозином; x 40 объектив, x 10 окуляр (x400))
Pathologic findings in the rabbit's conjunctiva. Signs of severe chronic lipogranulomatous inflammation. Hematoxylin and eosin stain; bar, x 40 lens, x 10 eyepiece (x400)

лимфатические сосуды (отек), отмечается слабая гиперплазия и дисплазия покрывающего эпителия. Диагноз: выраженный хронический липогранулематозный конъюнктивит.

Комментарий: в материале представлены находки, которые с учетом клинических симптомов и гистологических находок согласуются с гиперлипидемией с учетом морфологических изменений.

Суммируя и анализируя результаты биохимического исследования крови, наблюдаемых офтальмологических отклонений, данные МРТ головного мозга, гистологического заключения ветеринарного патолога-эксперта, диагноз пациента был определен как наследственная гиперлипидемия кроликов, осложненная тяжелым течением хронического

липогранулематозного конъюнктивита, двусторонней липоидной дистрофии роговицы и вторичной офтальмогипертензией.

Учитывая необратимый характер наследственной системной патологии у кролика, в последующие 2 месяца жизни животному обеспечивалась паллиативная симптоматическая терапия, облегчающая симптомы прогрессирующих офтальмологических изменений (нарастающей лагофтальмии, хронического кератита, имеющейся офтальмогипертензии): в левый глаз продолжались инстилляциии раствора глазных капель дорзоламида гидрохлорида 20 мг/мл, по 1 капле 3 раза в сутки; в оба глаза: инстилляция глазных капель пиклоксидина 0,05 %, 2 раза в день, курсами по 7...8 дней (при необходимости) и длительное применение декспантенола глазного геля 5%, с кратностью инстилляций 3-4 раза в день. Гигиену кожи век по необходимости осуществляли водным раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%. Ретроспектива патологических изменений структур глаз в динамике до их терминального состояния представлены на фото (рис. 16...18).

В течение 3-х месяцев с момента первого офтальмологического обследования наблюдали быстро нарастающую отрицательную прогрессию патологических изменений придаточного аппарата и структур глаз, сопровождающих тяжелую наследственную гиперлипидемию. За все время наблюдения кролика как офтальмологического пациента общее состояние животного оставалось стабильным: активность была умеренно снижена, аппетит, жажда, диурез, дефекация без изменений. Однако острое возникновение неврологических нарушений, вероятно связанных с ишемией артериальной системы, обеспечивающей питание жизненно важных структур головного мозга, заставило владельцев прибегнуть к эвтаназии питомца. В дальнейшем, была выполнена аутопсия, измененные структуры глаз и их



Рис. 16. Фото правого (а) и левого (б) глаз кролика спустя 2 месяца от начала выраженных патологических изменений
Right (a) and left (b) rabbit's eyes 2 months after the appearance of significant pathological changes



Рис. 17. Фото правого и левого глаз кролика спустя 3 месяца от начала выраженных патологических изменений (терминальное состояние)
Right and left rabbit's eyes 3 months after the appearance of significant pathological changes (terminal stage of the disease)

придаточного аппарата (рис. 19, 20) декоративного домашнего кролика были изъяты для дальнейшего гистологического исследования.

Результаты гистологического исследования более измененных структур глаз. Гистологическое исследование **роговицы** (рис. 21): в толще роговицы субэпителиально представлены резко вспененные макрофаги. Подлежащая строма содержит большое количество оптически прозрачных линейных структур (кристаллов холестерина). Многоочагово представлены инфильтраты из гетерофилов, окружающих клеточный детрит

Роговица имеет инфильтраты из резко вспененных макрофагов с большим количеством оптически прозрачных линейных структур (кристаллов холестерина), и меньшего количества гетерофилов. **Радужная оболочка** слабо расширена за счет отека и небольшого количества мононуклеаров (рис. 22).

В гистологическом препарате **века** кролика (толща века покрытая кожей и шерстью) (рис. 23), отмечается слабая гиперплазия эпидермиса и гиперкератоз. В толще дермы располагается воспалительный инфильтрат из обильного количества резко вспененных макрофагов, разделенных оптически прозрачными



Рис. 18. Внешний вид патологических изменений век и мягких тканей в области орбит у кролика (терминальное состояние)
Eyelids and soft tissues pathological changes in the orbit area in a rabbit (terminal stage of the disease)

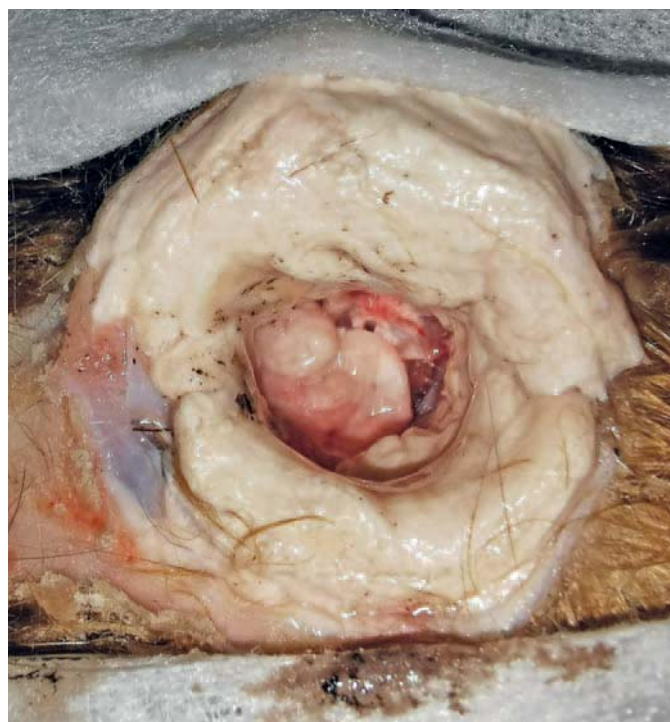


Рис. 20. Внешний вид полости глазницы (глазное яблоко удалено) при аутопсии. Присутствует значительное увеличение объема орбитальной жировой клетчатки. Аутопсия кролика
The orbit cavity (eyeball removed). Presence of a significant increase in orbital fatty tissue volume. Rabbit autopsy



Рис. 19. Внешний вид полости глазницы (веки удалены) и находящегося в ней глазного яблока. Аутопсия кролика
The orbit cavity (eyelids removed) and the eyeball located in it. Rabbit autopsy

линейными структурами (кристаллами холестерина). Субконъюнктивально, в небольшом количестве наблюдаются гранулемы из макрофагов. Инфильтрация значительная, более выражена в толще кожи, в сравнении с конъюнктивой.

В гистологическом препарате **толщи фиброзной стромы склеры** заднего полюса глазного яблока кролика (рис. 24) наблюдается замещающий ткани высоко клеточный инфильтрат из пенистых макрофагов, разделенных оптически прозрачными линейными структурами (кристаллами холестерина), окружающий зрительный нерв (без инвазии) и расслаивающий поперечнополосатые мышечные волокна. В его толще многоочагово представлено минеральное вещество и небольшое количество гетерофилов.

Обсуждение

Сравнивая клиническое течение заболевания и тяжесть патологических изменений структур глаз у наблюдаемого нами декоративного домашнего кролика с данными, представленными в литературных источниках, можно сделать вывод о редкой инцидентности такого процесса, как у домашних декоративных, так и у лабораторных животных. Клинического описания тяжелых офтальмологических отклонений как у представленного нами в данной статье животного, наблюдаемых при наследственной гиперлипидемии кроликов, в доступных литературных источниках нет.

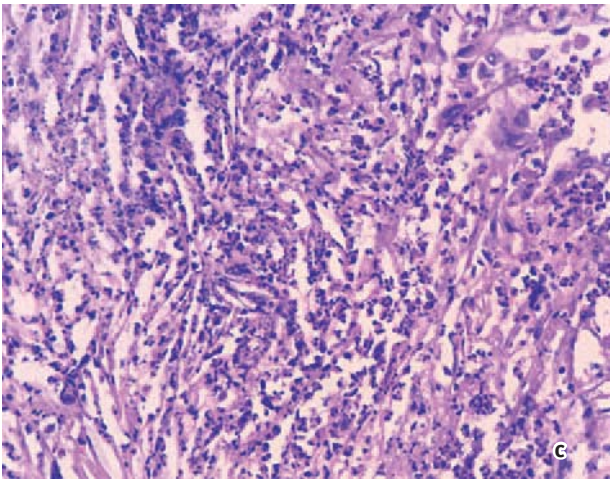
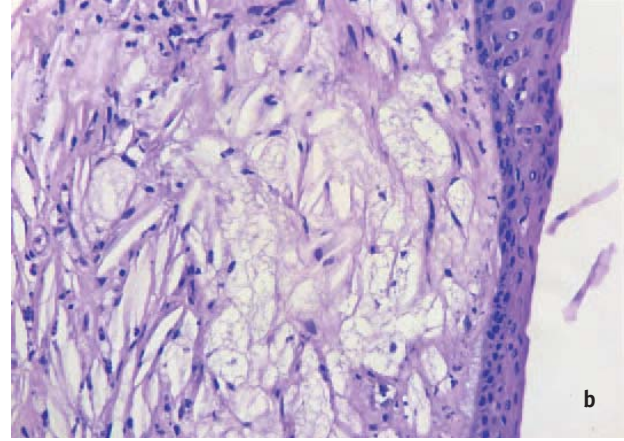
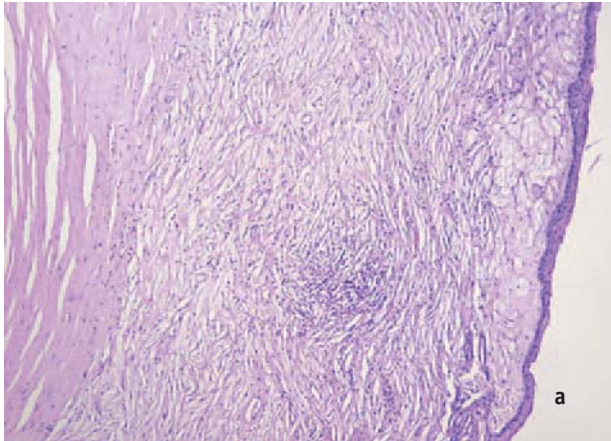


Рис. 21. Гистологические препараты с патологическими изменениями в роговице кролика (окраска гематоксилин-эозином): а — объектив x10, окуляр x10 (x100); б, с — x 40 объективов, x 10 окуляр (x400)

Pathologic findings in the cornea of rabbit. Hematoxylin and eosin stain: bar. а — lens x10, eyepiece x10 (x100); б, с — lens x40, eyepiece x10 (x400)

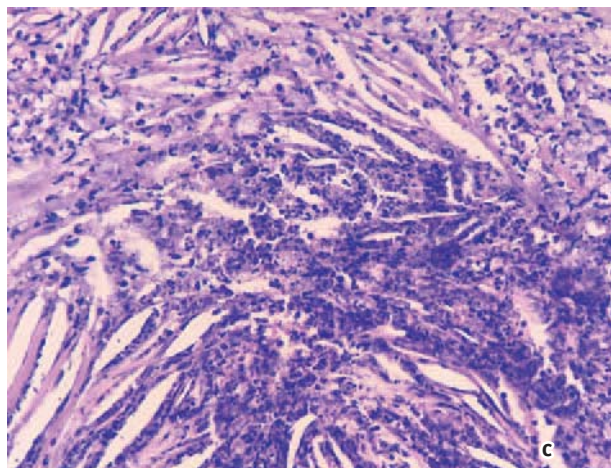
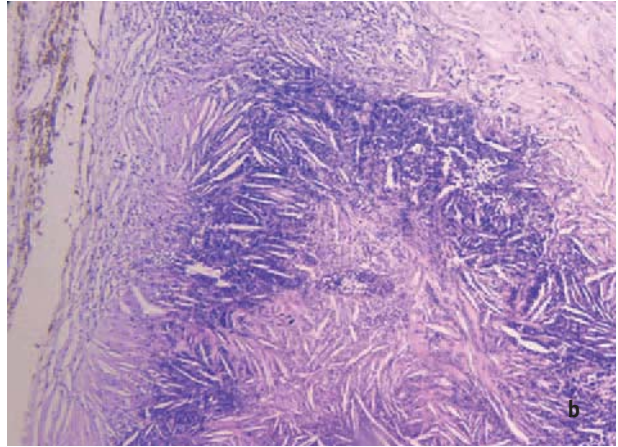
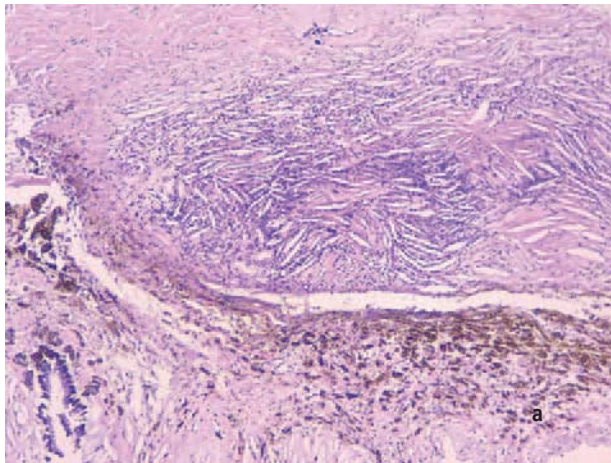


Рис. 22. Гистологический препарат с патологическими изменениями: а, б — в радужной оболочке глаза кролика (окраска гематоксилин-эозином), объектив x10, окуляр x10 (x100) (а); объектив x40, окуляр x10 (x400) (б); с — в роговице кролика (окраска гематоксилин-эозином), объектив x40, окуляр x10 (x400)

Pathologic findings: а, б — in the iris of the rabbit's eye. Hematoxylin and eosin stain; bar, lens x10, eyepiece x10 (x100) (а), lens x40, eyepiece x10 (x400) (б), с — pathologic findings in the cornea of rabbit. Hematoxylin and eosin stain; bar, lens x40, eyepiece x10 (x400)

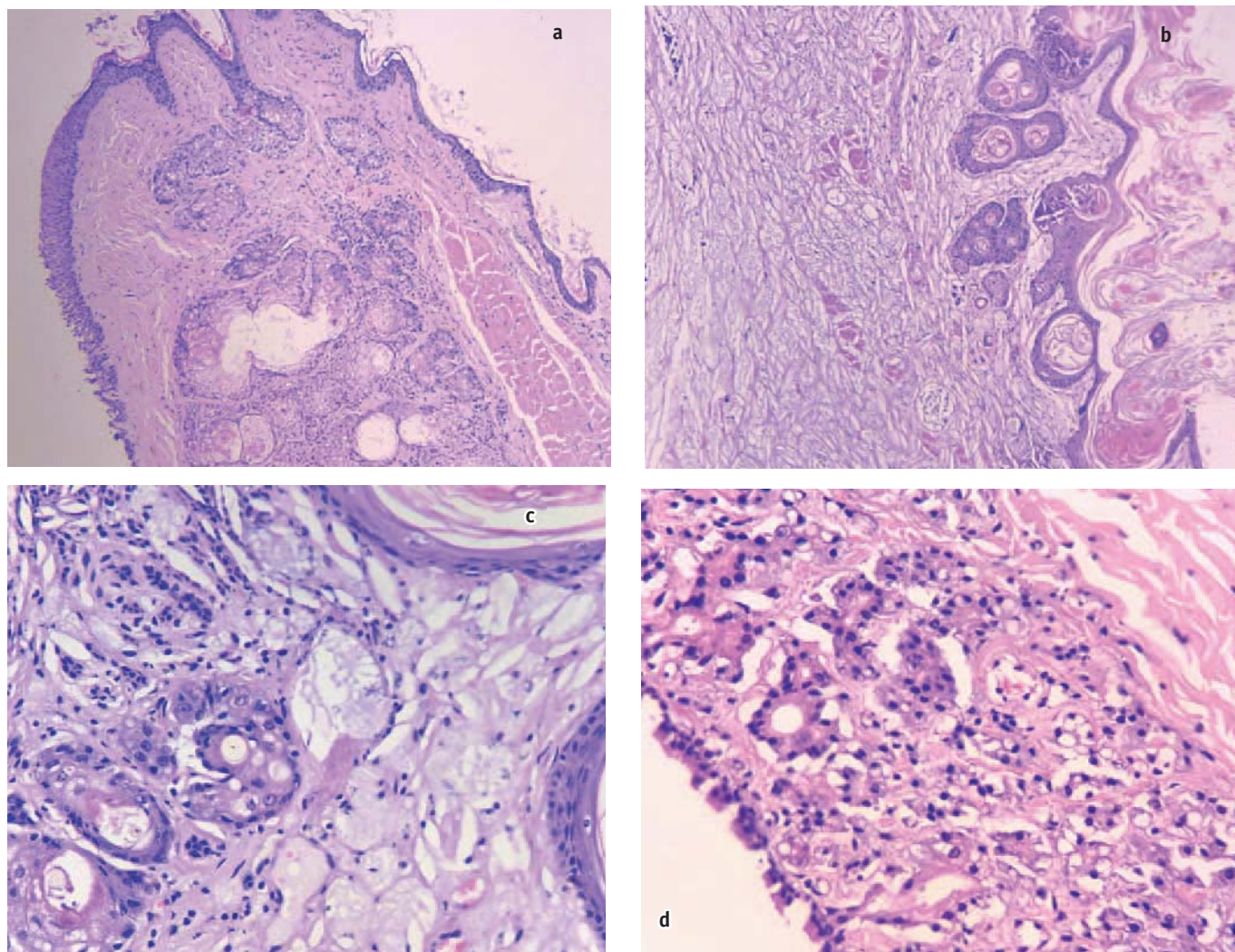


Рис. 23. Гистологический препарат с патологическими изменениями в тканях века кролика (окраска гематоксилин-эозином): а, б — объектив x10, окуляр x10 (x100); с, d — объектив x40, окуляр x10 (x400)
Pathologic findings in the rabbit's eyelid. Hematoxylin and eosin stain; bar a, b — lens x10, eyepiece x10 (x100), c, d — lens x40, eyepiece x10 (x400)

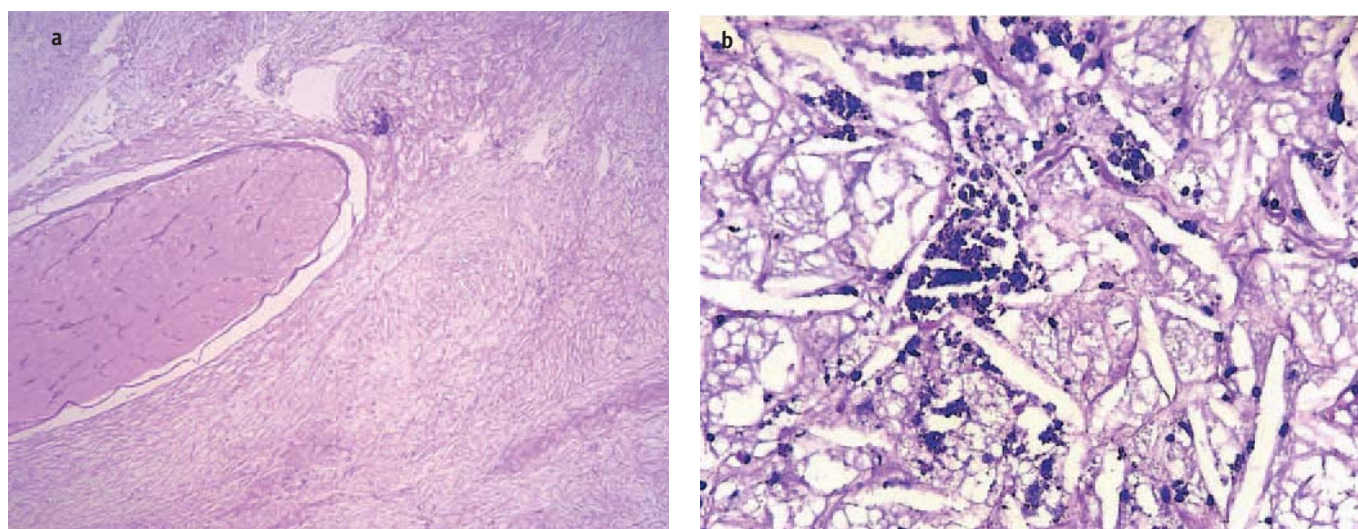


Рис. 24. Гистологические изменения фиброзной стромы склеры заднего полюса глазного яблока кролика. (окраска гематоксилин-эозином): а — объектив x10, окуляр x10 (x100). б — объектив 40, окуляр x10 (x400)
Pathologic findings in the sclera fibrous stroma of the rabbit's eyeball posterior pole. Hematoxylin and eosin stain; bar a — lens x10, eyepiece x10 (x100), b — lens x40, eyepiece x10 (x400)

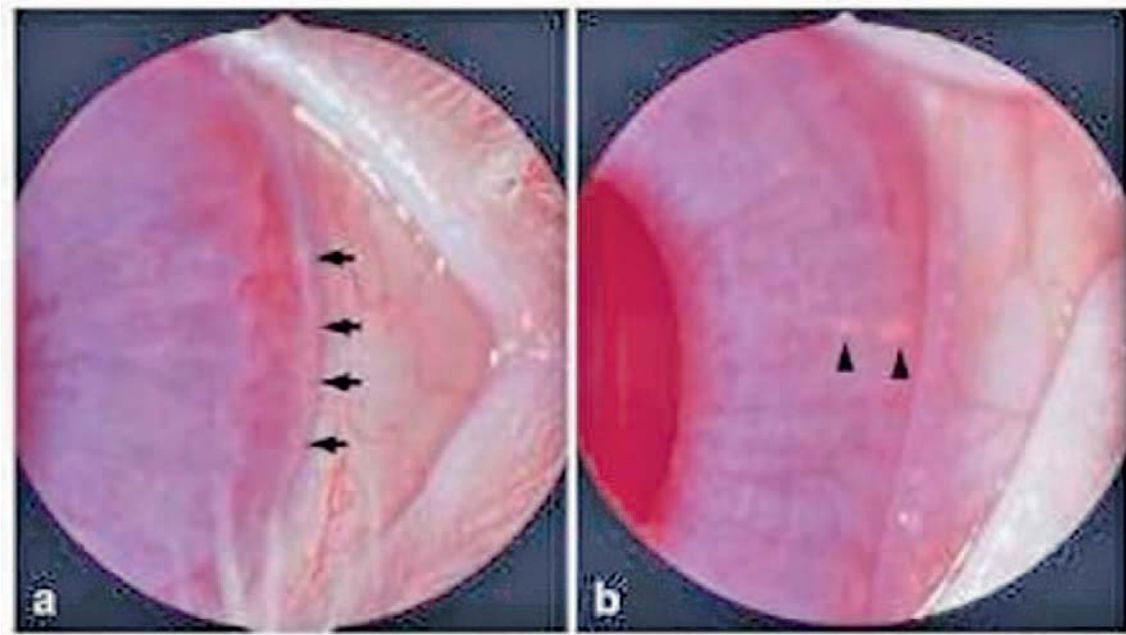


Рис. 25. Видимые при офтальмоскопии желтовато-белые отложения холестерина в зоне лимба (а) и в ткани радужной оболочки (б). (Zoe Reed, DVM, Resident Eye Care for Animals Arizona-Maricopa «Ophthalmic disease of small exotic mammals» presentation slide) Yellowish-white cholesterol deposits in the limbus zone (a) and iris tissue (b) visible during ophthalmoscopy (Zoe Reed, DVM, Resident Eye Care for Animals Arizona-Maricopa «Ophthalmic disease of small exotic mammals» presentation slide)

Липоидная дистрофия роговицы (липидоз роговицы, липоидная кератопатия) — патология, сопровождаемая отложением липидов в строме роговицы, редко регистрируется у кроликов. Чаще всего сопровождается нарушениями в рационе питания животных (скармливание животных жиров) или может быть ятрогенно индуцированным состоянием в ходе научных экспериментов на лабораторных животных. По данным зарубежных литературных источников, у WHHL-кроликов, имеющих генетически измененный метаболизм холестерина в организме, при офтальмоскопии наблюдались видимые желтовато-белые отложения холестерина в зоне перехода роговицы в склеру, а также отложение холестерина в радужной оболочке (рис. 25). При гистологическом исследовании выявлялись множественные очаги некроза и клеточной инфильтрации, пенистые макрофаги, агрегированные в строме роговицы (рис. 26), радужной оболочке и ресничном теле. Обнаруживались специфические игольчатые включения, характерные для отложения кристаллов холестерина. Подобные изменения у WHHL-кроликов интерпретируются как липоидная кератопатия. Кроме того, большое скопление пенистых макрофагов выявлялось у таких животных во всей сосудистой оболочке и склере, по ходу кровеносных сосудов. Перечисленные изменения не представлялось возможным визуализировать при офтальмоскопии, но их выраженность свидетельствует о раннем начале липидоза именно в этих тканях [15].

По данным доступных литературных источников, не отмечалось значительных изменений в тканях конъюнктивы век и жировой ткани орбиты у WHHL-кроликов, таким образом тяжесть патологического

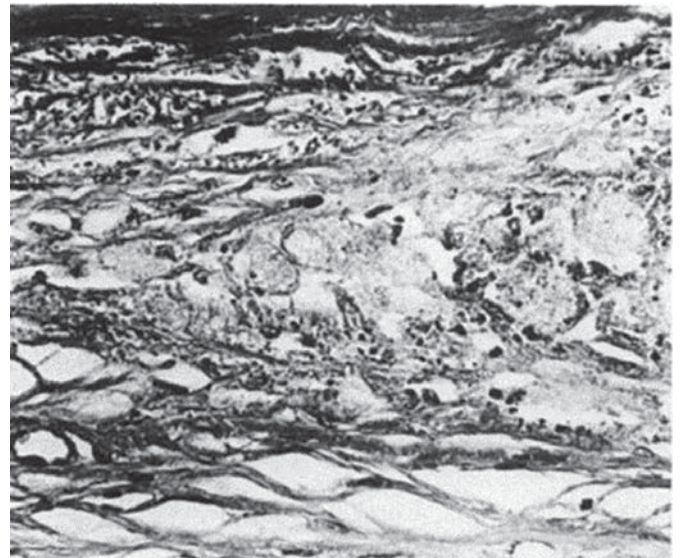


Рис. 26. Гистологический препарат патологически измененной роговицы кролика с признаками некроза и клеточной инфильтрации в строме роговицы. Отмечается присутствие макрофагов с объемной пенистой цитоплазмой (окрашивание Суданом черным Б) [6] Section of affected rabbit's cornea showing necrosis and cell infiltrates. Note macrophages with voluminous foamy cytoplasm [6]

процесса в конъюнктиве, роговице, орбитальной жировой клетчатке у клинически наблюдаемого нами пациента-кролика во много раз превосходит описанные отклонения.

В жировой ткани глазницы, наряду с основными клетками-адипоцитами, присутствуют клетки стромально-сосудистой фракции, включающие фибробласты, иммунные клетки, в частности, макрофаги. Благодаря макрофагам данная разновидность

жировой ткани способна активно участвовать в воспалительных заболеваниях орбиты [3]. Учитывая тенденцию превращения макрофагов в специфические пенные клетки при гиперхолестеринемии, становится объяснимым патологическое увеличение объема орбитальной жировой клетчатки у клинически наблюдаемого нами пациента.

По данным мировой ветеринарной литературы, специфическая терапия липоидной кератопатии, вызванной наследственной гиперлипидемией у WHHL-кроликов, отсутствует, выполнять суперфициальную кератэктомию в лечебных целях при данной патологии бессмысленно. Некоторые авторы [12] предпринимали попытки корректировать уровень гиперхолестеринемии у WHHL-кроликов и снижать интенсивность развития тяжелых осложнений путем применения гиполипидемического средства из группы статинов — аторвастатина в дозе 2,5 мг/кг массы тела животного, ежедневно, длительно. Однако больные животные обычно погибают в возрасте около 1 года от тяжелых системных осложнений атеросклероза.

Благодарности (с организациями)

Автор выражает благодарность ветеринарному врачу, кандидату биологических наук, ведущему морфологу LABOKLIN Россия — Ксении Валерьевне Лисицкой за помощь в проведении патоморфологических исследований.

Конфликт интересов

Автор статьи не имеет финансовых или личных отношений с другими лицами или организациями, которые могли бы повлиять на достоверность или содержание этой работы.

References

1. Nikiforov N., Zhelankin A., Bukrinskij M., Makeev V., Foks K., Krut X., Orehov A. Genes associated with cholesterol accumulation in macrophages (transcriptome analysis), *Atherosclerosis*, 2017, Vol 263, pp. 177.
2. Chistyakova D.A., Mel`nichenko A.A., Myasoedova V.A., Grechko A.V., Orehov A.N. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis, *Journal of Molecular Medicine*, 2017, No. 95(11), pp. 1153-1165.
3. Shilkin G.A., Gemonov V.V., Andrejcev A.N., Ivanova Z.G., Kalinnikov Yu.Yu., Shilkin A.G., *E`mbriogenez i funkcii retrobul` barnoj kletchatki i ee svyaz` s klinicheskoj*

oftal`mologiej. Aktual`ny`e voprosy` detskoj oftal`mologii [Embryogenesis and functions of retrobulbar fiber and its relation to clinical ophthalmology. Topical issues of pediatric ophthalmology, Conference scientific articles], Moscow, 1990, pp. 154-160. (In russ.)

4. Burkholder T.H., Linton G., Hoyt Robert F.Jr., Young R. *The rabbit as an experimental model. The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents*, Edited by: Mark A. Suchow, Klara A. Stevens and Ronald P. Wilson, Academic Press, Elsevier Inc., 2012, pp. 529-560.
5. Fallon M.T., Reinhard M.K., Darif C.A., Schoeb T.R., Diagnostic exercise: eye lesions in a rabbit, *Lab Anim Sci.*, 1988, No. 38, pp. 612-613.
6. Garibaldi B.A., Goad M.E. Lipid keratopathy in the Watanabe (WHHL) rabbit, *Vet Pathol.*, 1988, No. 25, pp. 173-174.
7. Getz G.S., Readson C.A. *Animal models for the study of human disease*, Second edition, Academic Press, Elsevier Inc., 2017, pp.205-217,
8. Hansson G.K., Inflammation and atherosclerosis: the end of a controversy, *Circulation*, 2017 Nov, Vol. 14, No. 136(20), pp. 1875-1877.
9. Havel R.J., Yamada N., Shames D.M., Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. Animal model for familial hypercholesterolemia, *Atherosclerosis*, 1989 Jan-Feb., No. 9, pp. 133-8.
10. Kita T., Goldstein J.L., Brown M.S., Watanabe Y., Hornick C.A., Havel R.J. Hepatic uptake of chylomicron remnants in WHHL rabbits: a mechanism genetically distinct from the low density lipoprotein receptor. *Proc. Natl. Acad. of Sci. USA*, 1982 June, Vol. 79. No. 11, pp. 3623-3627.
11. Mami Kouchi, Yoshinaka Ueda, Hiroshi Horie, Kohji Tanaka. Ocular lesions in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits, *Vet Ophthalmol.*, 2006 May-Jun, No. 9(3), pp. 145-148.
12. Reid L, Bakker-Arkema R, Black D., The Effect of Atorvastatin on the Human Lens After 52 Weeks of Treatment, *J Cardiovasc Pharmacol Ther.*, 1998 Jan, No. 3(1), pp. 71-76.
13. Shiomi M., Ito T., The Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) rabbit, its characteristics and history of development: a tribute to the late Dr. Yoshio Watanabe. *Atherosclerosis*, 2009 Nov; No. 207(1), pp. 1-7.
14. Shiomi Masashi, The history of the WHHL rabbit, an animal model of familial hypercholesterolemia (II)- contribution to the development and validation of the therapeutics for hypercholesterolemia and atherosclerosis, *J Atheroscler Thromb.*, 2020 Feb, Vol. 1, pp. 27(2), pp. 119-131.
15. Stock E.L., Mendelsohn A.D., Lo G.G., Ghosh S., O'Grady R.B., Lipid keratopathy in rabbits. An animal model system, *Arch Ophthalmol.*, 1985 May, No. 103(5), pp. 726-730.
16. Watanabe Yoshio, Serial inbreeding of rabbits with hereditary hyperlipidemia (WHHL-rabbit). Incidence and development of atherosclerosis and xanthoma, *Atherosclerosis*, 1980, Vol. 36, No. June 01, pp. 261-268.