

СПОСОБЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У КРОЛИКОВ

Чаулин А.М.^{1,2}, Григорьева Ю.В.¹, Суворова Г.Н.¹, Дупляков Д.В.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;

²ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Моделирование патологических состояний на лабораторных животных играет важную роль в изучении патофизиологии и патоморфологии различных заболеваний человека и последующей разработке и совершенствовании методов диагностики и лечения. Кролики были первыми животными, использованными для моделирования атеросклероза более 100 лет назад отечественными учеными Аничковым и Игнатовским. К настоящему времени для изучения атеросклероза были разработаны несколько типов моделей атеросклероза с использованием кроликов: кролики, содержащиеся на холестериновой диете, наследственные гиперлипидемические кролики Ватанабэ, трансгенные кролики, «нокаутированные» кролики. Данные модели позволили сделать ряд важнейших открытий в области сердечно-сосудистых заболеваний и продолжают широко использоваться для изучения и уточнения патофизиологии и патоморфологии атеросклероза. Одним из главных факторов, ограничивающих использование животных для исследований в области трансляционной медицины, являются различия в метаболизме липидов. Кролики обладают практически сходными с людьми особенностями обмена липидов, что позволяет их использовать для трансляционных исследований сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящем обзоре (1 часть статьи) описаны исторические аспекты использования способов моделирования атеросклероза у кроликов и отмечены важнейшие открытия, сделанные при помощи них. Также описываются особенности обмена липидов у кроликов и рассматриваются способы моделирования атеросклероза при помощи атерогенных (гиперхолестериновых) диет.

Ключевые слова: атеросклероз, холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, экспериментальные модели, кролики, метаболизм липидов, морфология, патофизиология, трансляционная медицина.

METHODS FOR MODELING ATHEROSCLEROSIS IN RABBITS

Chaulin A.M.^{1,2}, Grigorieva Yu.V.¹, Suvorova G.N.¹, Duplyakov D.V.^{1,2}

¹FGBOU HE "Samara state medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com;

²GBUZ "Samara regional clinical cardiology dispensary", Samara, e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Modeling of pathological conditions in laboratory animals plays an important role in the study of the pathophysiology and pathomorphology of various human diseases and the subsequent development and improvement of methods of diagnosis and treatment. Rabbits were the very first animals used to model atherosclerosis more than 100 years ago by Russian scientists Anichkov and Ignatovsky. To date, several types of models of atherosclerosis have been developed for the study of atherosclerosis using rabbits: rabbits contained on a cholesterol diet, hereditary hyperlipidemic Watanabe rabbits, transgenic rabbits, "knockout" rabbits. These models have made a number of important discoveries in the field of cardiovascular diseases and continue to be widely used to study and Refine the pathophysiology and pathomorphology of atherosclerosis. One of the main factors limiting the use of animals for research in translational medicine is differences in lipid metabolism. Rabbits have almost similar features of lipid metabolism to humans, which allows them to be used for translational research of cardiovascular diseases. This review (part 1 of the article) describes the historical aspects of the use of methods for modeling atherosclerosis in rabbits and highlights the most important discoveries made using them. It also describes the features of lipid metabolism in rabbits and considers ways to model atherosclerosis using atherogenic (hypercholesterol) diets.

Keywords: Atherosclerosis, cholesterol, low-density lipoproteins, high-density lipoproteins, experimental models, rabbits, lipid metabolism, morphology, pathophysiology, translational medicine.

Атеросклеротическое поражение сосудов является ведущей причиной сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе инфаркта миокарда и инсульта, которые

продолжают оставаться основными причинами смертности во всем мире. Данное обстоятельство создает необходимость непрерывных дальнейших исследований для улучшения лечебно-диагностических стратегий при ССЗ [1-4]. Атеросклероз медленно развивается на всех этапах жизни человека, и в его патогенезе участвует множество различных факторов и механизмов. Для изучения патофизиологии и патоморфологии атеросклероза, а также для разработки методов диагностики и лечения важное значение имеет использование соответствующих экспериментальных (доклинических) моделей. В целом идеальные модели атеросклероза у животных должны обладать несколькими важными характеристиками: легкое приобретение и обслуживание; небольшие затраты; надлежащий размер, которые позволят проводить необходимые манипуляции; идеальная модель должна иметь четко определенный генетический фон и обладать сходными с людьми особенностями обмена липидов и другими факторами, определяющими патофизиологию атеросклероза [5; 6]. Идеальной модели атеросклероза, соответствующей всем этим требованиям, не существует, поэтому для изучения различных аспектов атеросклероза было предложено немало различных экспериментальных моделей с использованием большого количества различных животных [7]. Кролики были самыми первыми животными, использованными для моделирования атеросклероза, и считаются одной из лучших моделей для изучения патофизиологии, патоморфологии атеросклероза и проведения трансляционных исследований.

Краткие исторические аспекты разработки моделей и исследования атеросклероза с использованием кроликов

История разработки экспериментальных моделей и исследований в области атеросклероза весьма насыщена. Первый эксперимент по исследованию атеросклероза на кроликах был проведен более 100 лет назад. В 1908 году русский врач Игнатовский кормил кроликов пищей, обогащенной животными белками (молоком, мясом и яйцами), и наблюдал поражения интимы с большим скоплением крупных липидных клеток (теперь называемых пенистыми клетками) в аорте [8]. Несколько годами позже российский экспериментальный патолог Аничков использовал холестерин, растворенный в растительном масле, чтобы вызвать атеросклероз аорты у кроликов и клинические проявления, подобные тем, которые наблюдались у людей; на основании полученных результатов предположил причинную роль холестерина в развитии атеросклероза [9; 10]. Однако поначалу данная липидная гипотеза не была принята другими исследователями, поскольку результаты исследования, полученные на кроликах, не были воспроизводимыми, т.е. у некоторых других животных холестериновая диета не вызвала атеросклероза [11]. В последующем благодаря открытиям в области физиологии и биохимии были обнаружены значительные межвидовые

особенности обмена липидов. Так, например, объяснением повышенной устойчивости мышей к атеросклерозу служит необычайно высокая концентрация липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови, и поэтому холестериновая диета Аничкова не вызывала у них атеросклеротических поражений, подобных тем, что наблюдались у кроликов и людей.

В настоящее время достигнут консенсус в отношении того, что как у людей, так и у экспериментальных животных избыточное поступление холестерина является одним из главных факторов, ведущих к развитию атеросклероза. Исследования на животных моделях предоставили первые экспериментальные доказательства и основу для установления «липидной гипотезы» атеросклероза [9]. Моделирование атеросклероза на кроликах широко использовалось для выяснения многих аспектов патоморфологии и патофизиологии атеросклероза человека наряду с разработкой терапевтических средств. В связи с этим следует особо отметить несколько важных вех в истории изучения атеросклероза, которые основаны на крупных новаторских достижениях и знаниях для понимания молекулярных и клеточных механизмов атеросклероза, представленных моделями атеросклероза с использованием кроликов. Экспериментальные (доклинические) модели животных являются крайне важными для трансляционной медицины; открытие новых регуляторных молекул, в частности PCSK-9, сортилина и др., изучение их роли в патофизиологии атеросклероза, а также разработка новых гиполипидемических препаратов преимущественно базируются на сведениях, полученных из экспериментальных исследований с использованием животных [9-12].

R. Mahley с соавт. одними из первых показали, что основные липопротеины, которые повышаются у кроликов в ответ на холестериновую диету, представляют собой ремнантные (остаточные) липопротеины печеночного происхождения, называемые бета-липопротеинами очень низкой плотности (β -ЛПОНП), и именно эти липопротеины являются атерогенными, поскольку они богаты холестерином и могут индуцировать превращение макрофагов в пенистые клетки [13]. Watanabe et al. продемонстрировали, что на ранних стадиях атеросклеротического поражения аорты у кроликов, которым давали холестериновую диету, начальным клеточным событием является миграция моноцитов во внутреннюю оболочку сосудов (интиму), насыщение моноцитов липидами и превращение их в пенистые клетки [14]. Позднее G. Hansson и соавт. обнаружили, что, помимо моноцитов, в области атеросклеротического поражения у кроликов, получающих холестериновый рацион, также присутствуют Т-лимфоциты, что явилось первым доказательством участия иммунного ответа в патогенезе атеросклероза [15]. В последующем благодаря усилиям исследователей были обнаружены молекулы адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1) в эндотелиальных клетках аорты, экспрессия которых может усиливаться атерогенными липопротеинами (β -

ЛПОНП, ЛПНП) и усиливать адгезию (прикрепление) моноцитов к эндотелиальным клеткам. Таким образом, они предоставили первые 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 [16]. Исследователи S. Yla-Herttuala и соавт. продемонстрировали, что в стенке артерий кроликов, которых кормили холестериновой диетой, происходит окисление β -ЛПОНП и ЛПНП, а это, в свою очередь, является важным триггером для активации моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) [17] и экспрессии макрофагального колониестимулирующего фактора во время прогрессирования поражения [18]. Именно на кролике впервые было изучено влияние липопротеинов разного размера на атеросклероз. Например, было отмечено, что при моделировании сахарного диабета (аллоксан-индуцированный сахарный диабет типа I) ингибировалось развитие атеросклероза у кроликов на холестериновой диете [19]. Впоследствии было установлено, что это обусловлено тем, что в плазме кроликов, страдающих диабетом, накапливаются крупные липопротеины, богатые триглицеридами (диаметром > 75 нм), которые не могли проникнуть в стенку артерии [20]. Рассмотренные выше исследования с использованием кроликов, наряду с другими моделями на животных, заложили основу для современной теории атеросклероза: плазменный холестерин является критическим атерогенным фактором (липидная теория развития атеросклероза), а воспалительные клетки, такие как моноциты/макрофаги и Т-лимфоциты (воспалительная гипотеза), а также VCAM-1 и MCP-1 являются ключевыми клеточными и молекулярными компонентами для инициации и прогрессирования атеросклероза [21].

Огромную роль в изучении атеросклероза сыграли наследственные гиперлипидемические кролики Ватанабэ (Watanabe heritable hyperlipidemic, WHHL-кролики) – экспериментальная модель атеросклероза, разработанная японским ученым Yoshio Watanabe [14; 21]. WHHL-кролики позволили сделать важный вклад в установление точной причины семейной гиперхолестеринемии – тяжелого наследственного заболевания, резистентного ко всем гиполипидемическим препаратам и зачастую приводившее к смерти в детском и молодом возрасте от сердечно-сосудистых катастроф (острого инфаркта миокарда, инсульта). Браун и Гольдштейн, обнаружившие генетические мутации, приводившие к дефициту рецепторов липопротеинов низкой плотности (рЛПНП) при семейной гиперхолестеринемии, за свое открытие были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине [22; 23].

Модели атеросклероза с использованием кроликов стали реже использоваться после разработки генетических мышинных моделей благодаря относительной легкости

генетических манипуляций (нокаут генов рецептора апопротеина E, рЛПНП) и относительно короткому времени, необходимому для развития атеросклероза в условиях дефицита рецепторов апопротеина E и рЛПНП [24]. Несмотря на это, моделирование атеросклероза с использованием кроликов необходимо в области трансляционной медицины для диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Это обстоятельство демонстрируется данными исследований по изучению гиполипидемического действия статинов. Японский ученый A. Endo, открывший статины, поначалу не смог доказать, что компактин (статиновый препарат первого поколения) был эффективным для снижения уровня холестерина в плазме крови у крыс и мышей, независимо от выраженного ингибирования синтеза холестерина в печени [25; 26]. Позже было обнаружено, что грызуны (мыши и крысы) отличаются от людей и кроликов по многим аспектам метаболизма липидов, которые подробнее обсуждаются нами ниже. Например, около 70% холестерина у людей происходит из синтеза *in vivo*, а остальная часть поступает с пищей, тогда как, у грызунов, напротив, большая часть холестерина экзогенного происхождения, а наименьшая синтезируется в организме [25]. В плазме крови мышей и крыс преобладающим липопротеином является ЛПВП, тогда как у людей и кроликов – ЛПНП. Способность мышей и крыс образовывать желчную кислоту из холестерина и, соответственно, способствовать снижению холестерина, значительно выше, чем у человека и кроликов [24; 25]. Представленные выше данные свидетельствуют о том, что, несмотря на всю простоту, легкость в обращении и недорогое содержание, мышинные модели атеросклероза менее пригодны для исследований в области трансляционной медицины, нежели моделирование атеросклероза на кроликах. В дальнейшей части статьи мы описываем особенности липидного обмена кроликов, их сходства и различия с обменом липидов у людей, а также отдельно рассматриваем конкретные экспериментальные модели атеросклероза с использованием кроликов.

Особенности обмена липидов у кроликов

Кролики являются типичными представителями травоядных животных, и их обычная пища содержит около 15% белка, 40-50% углеводов, 2% растительных жиров и 15-25% клетчатки по массе. Содержание холестерина в обычном рационе кроликов составляет менее 0,01%. При таком типе диеты уровни холестерина в плазме крови кроликов находятся в референтном диапазоне 30-90 мг/дл в среднем возрасте 3-16 месяцев [27]. В плазме крови самок кроликов концентрация холестерина выше, чем у самцов кроликов. С возрастом у самцов уровень холестерина уменьшается, тогда как у самок он остается неизменным. Кроме того, уровни холестерина показывают гораздо сильную сезонную изменчивость у самок, чем у самцов, и ниже у беременных и кормящих самок, чем у небеременных, не кормящих самок. Из-за этих особенностей, которые формируются предположительно под влиянием гормонов

эстрогенов, самцы кроликов намного чаще используются для исследований в области атеросклероза по сравнению с кроликами противоположного пола [25; 28].

Многие особенности липидного обмена у кроликов делают их весьма подходящими животными для исследований в области трансляционной медицины. Знание этих особенностей важно для исследователей, которые выбирают кроликов, а не другие модели для каких-либо конкретных экспериментов. Холестерин является гидрофобной молекулой и поэтому в плазме крови находится в комплексе с различными белками (апопротеинами или аполипопротеинами) – липопротеины. Липопротеины плазмы крови включают несколько основных типов: хиломикроны, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, ЛППП, состав и свойства которых значительно отличаются. Клинически важные межвидовые особенности метаболизма липидов заключаются в различии строения и функционирования липопротеинов, что определяет устойчивость или предрасположенность к атеросклерозу у различных животных. Метаболизм липидов у кроликов значительно отличается от такового у мышей и крыс, у которых преобладающим липопротеином в плазме является ЛПВП. У кроликов, состоящих на обычной диете, примерно 40% холестерина плазмы крови находится в составе ЛПВП, а у кроликов, находящихся на холестериневой (атерогенной) диете, более 90% холестерина содержится в составе ЛПОНП и ЛПНП [28; 29].

Кролики обладают высокой активностью белка-переносчика эфиров холестерина в плазме (СЕТР), важного регулятора метаболизма холестерина, тогда как мыши и крысы не имеют СЕТР в плазме [29]. Так же как и у людей, активность редактирования мРНК апопротеина В (апо В) в печени минимальна или отсутствует, поэтому апоВ-48 кролика присутствует только в хиломикронах, полученных из кишечника, но не в ЛПОНП и ЛПНП, синтезированных в печени. У мышей апоВ-48 также продуцируется в печени, поэтому мышинные ЛПОНП и ЛПНП содержат апоВ-48 в дополнение к апоВ-100. Хотя физиологическое значение различий между видами с точки зрения апоВ-48-содержащих ЛПОНП и ЛПНП у грызунов не известно, сообщается, что апоВ-48-содержащие частицы катаболизируются быстрее, чем апоВ-100-содержащие частицы [30], что может частично объяснить, почему большинство мышей дикого типа устойчивы к атерогенной диете.

В плазме человека существует специфический липопротеин, похожий на ЛПНП, называемый липопротеином альфа – ЛП(а), который образуется через дисульфатную связь между апоВ-100 и апопротеином альфа (апо(а)). Хотя ЛП(а) обычно не присутствует ни в плазме кролика, ни в мышцах, исследования на трансгенных животных показали, что апоВ-100 кролика, могут связываться с апо(а) человека с образованием частицы ЛП(а), которые усиливают развитие атеросклероза [31; 32]. В отличие от кроликов, частицы апоВ-100 мышей не могут соединяться с апо(а) человека и образовывать ЛП(а) [33]. Кроме того,

печеночные рецепторы ЛПНП как у людей, так и у кроликов сильно снижены в соответствии с уровнем поглощения холестерина в печени. Кроме того, рецепторы ЛПОНП, которые участвуют в образовании пенистых клеток, высоко экспрессируются в макрофагах кроликов и людей, но не у мышей [34]. Вследствие этого сходства между кроликами и людьми кролики стали первой моделью для таких исследований в области трансляционной медицины, как тестирования многих гиполипидемических препаратов, таких как статины [24; 25], фибраты [35] и пробукол [36]. Кроме того, антиатерогенные эффекты инфузионных частиц ЛПВП впервые были доказаны на модели атеросклероза у кроликов [37]. Тем не менее существуют определенные различия между кроликами и людьми с точки зрения метаболизма липопротеинов. Плазма кролика не содержит аполипопротеин АII (апоАII), важный белковый компонент ЛПВП у людей; следовательно, их ЛПВП содержат только апоAI [38]. Помимо этого, активность липазы печени кролика низкая, что связано с низким уровнем экспрессии транскрипта (матричной РНК) липазы в печени. Есть предположения, что эти различия ответственны за более высокую восприимчивость кроликов к диете, богатой холестерином и, соответственно, более быстрое развитие атеросклероза в этой модели [39; 40]. Для дальнейшего уточнения данных аспектов необходимы экспериментальные исследования с использованием трансгенных технологий.

Кролики, содержащиеся на холестериновой диете

Как упоминалось нами выше, кролики высокочувствительны к холестериновой диете, и у них быстро развивается тяжелая гиперхолестеринемия, приводящая к выраженному атеросклерозу аорты. Поэтому кроликов, содержащихся на холестериновой диете, широко используют для изучения патофизиологии и патоморфологии атеросклероза [41]. Было предложено много различных вариантов холестериновой диеты. Когда кроликов кормят рационом, содержащим около 2% холестерина, у них происходит быстрое повышение уровня холестерина до высоких значений – 2000 мг/дл и выше. Этот ответ может быть также усилен путем добавления в рацион дополнительного жира, причем насыщенные жиры увеличивают как уровень холестерина в плазме, так и степень поражения аорты. Диета, богатая холестерином, приводит к повышению уровня в плазме богатых холестериновыми эфирами β -липопротеинов очень низкой плотности (β -ЛПОНП), полученных из печени и кишечника из-за относительно эффективного всасывания пищевого холестерина, ограниченного преобразования холестерина в желчные кислоты в печени и подавления экспрессии печеночных рецепторов липопротеинов [27; 28].

Морфологические признаки атеросклероза, проявляющиеся у кроликов, получающих холестериновую диету, включают адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам интимы и миграцию моноцитов в подэндотелиальный слой аорты, что можно

наблюдать под микроскопом уже через несколько недель после содержания кроликов на холестериновой диете [14; 15]. Значительные поражения аорты могут быть визуализированы посредством окрашивания красителем Суданом IV после кормления кроликов холестерином в течение примерно 12 недель. Зона атеросклеротического поражения, окрашивающаяся Суданом IV (суданофильная зона), начинается от дуги аорты и распространяется на грудной отдел и реже абдоминальный отделы аорты [24; 25]. В течение 12 недель кормления холестериновой диетой в аорте кроликов встречаются различные типы поражений. Одним из основных поражений являются жирные полосы, которые, как и при атеросклерозе человека, состоят из пенистых клеток (макрофагов, перегруженных холестерином), сосудистых гладких мышечных клеток и элементов внеклеточного матрикса. Нередко наблюдаются так называемые прогрессирующие (осложненные) поражения в зависимости от диеты и продолжительности кормления холестерином. При таких прогрессирующих поражениях отмечается отложение солей кальция или кальцификация. Бывают фиброзные поражения, которые почти полностью состоят из гладкомышечных клеток и внеклеточного матрикса с небольшим количеством макрофагов, но такого рода поражение редко встречается у кроликов, которых кормят холестерином. Следует отметить, что различные типы атеросклеротического поражения могут наблюдаться у одного и того же кролика, в то время как некоторые поражения могут быть преобладающими в зависимости от уровня холестерина в плазме, продолжительности холестериновой диеты и расположения в аорте [25].

В целом гиперхолестериновые (атерогенные) диеты состоят из 0,3-2% холестерина и 4-8% жира по массе. Однако на диете, содержащей более 1% холестерина в течение длительного периода (более месяца), кролики страдают от чрезвычайно «высокой» гиперхолестеринемии, и у них отмечается массивное накопление липидов во многих органах, в дополнение к аорте. В таком случае модель атеросклероза кроликов, получающих холестерин, часто критикуют, поскольку при столь высоком уровне холестерина развиваются нехарактерные для атеросклероза человека атеросклеротические поражения. Такой высокий уровень холестерина в плазме (более 2000 мг/дл или 51,8 ммоль/л) практически никогда не наблюдается у людей с гиперхолестеринемией, за исключением редких гомозиготных случаев семейной гиперхолестеринемии. Так, атеросклеротические поражения у кроликов, которых кормят рационами, содержащими более 1% холестерина, почти полностью состоят из пенистых клеток, что редко встречается у людей. Поэтому в настоящее время общепринято считать оптимальной атерогенную диету с содержанием 0,3-0,5% холестерина, которая приводит к менее выраженной гиперхолестеринемии

(концентрация холестерина в плазме крови доходит в среднем до 1000 мг/дл или 25,9 ммоль/л) без ущерба для общего здоровья животного [24; 25].

Существует важная связь между пищевым холестерином и жиром в развитии атеросклероза у кроликов. Холестериновая диета без дополнительного жира обычно приводит к развитию более тяжелого атеросклероза, чем у кроликов, питающихся диетой, которая содержит как холестерин, так и жир. По-видимому, без добавления дополнительного пищевого жира происходит мобилизация запасов эндогенного жира, которые являются более насыщенными, чем обычные диетические жиры. Насыщенные жиры являются более атерогенными, чем ненасыщенные жиры. Ряд исследователей рекомендуют использовать диету, содержащую 0,3-0,5% холестерина и 3% жира (соевого или кукурузного масла), в течение 16 недель. Средний уровень холестерина в плазме крови у этих кроликов составляет около 800 мг/дл через 4 недели [33]. Хотя питание на холестериновой диете может привести к образованию жировых полос и прогрессирующих поражений в аорте кроликов, разрывов у них атеросклеротических бляшек, которые характерны для человека, не наблюдается [25; 26]. Предположительно это может быть связано с тем, что период кормления холестериновой пищей недостаточен, либо могут потребоваться другие дополнительные факторы для индуцирования данного осложнения у кроликов.

В дополнение к гиперхолестериновым диетам и WHHL-кроликам относительно недавно были разработаны генетические модели при помощи современных технологий редактирования генома [40-45]. Их преимущество заключается в возможности изучения роли конкретных генов и механизмов в патофизиологии атеросклероза, но существенным недостатком является необходимость использования дорогостоящего оборудования. Более подробно данные модели мы обсуждаем во второй части нашей статьи.

Выводы. Моделирование атеросклероза у лабораторных кроликов является важным научно-исследовательским направлением для дальнейшего изучения и уточнения патофизиологических и патоморфологических механизмов, лежащих в основе атеросклероза. В историческом плане благодаря моделированию атеросклероза на кроликах были получены важнейшие сведения о многих аспектах патогенеза атеросклероза и действии гиполипидемических препаратов. Среди существующих способов моделирования атеросклероза у кроликов, использование атерогенных (гиперхолестериновых) диет является наиболее простым и удобным, недорогим и широкодоступным способом.

Список сокращений в тексте статьи:

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания,
ЛПВП – липопротеины высокой плотности,
ЛПНП – липопротеины низкой плотности,

рЛПНП – рецепторы липопротеинов низкой плотности,
WHHL-кролики – наследственные гиперлипидемические кролики Ватанабэ,
β-ЛПОНП – бета-липопротеины очень низкой плотности,
МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1,
СЕТР – белок-переносчик эфиров холестерина,
ЛП (а) – липопротеин альфа,
апо (а) – аполипопротеин альфа,
апоАII – аполипопротеин АII,
апо В – аполипопротеин В.

Список литературы

1. Магрук М.А., Мосикян А.А., Бабенко А.Ю. Биомаркеры, ассоциированные с атерогенезом: актуальный статус и перспективные направления // Российский кардиологический журнал. 2019. Т. 24, № 12. С. 148-152.
2. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 13-23.
3. Чаулин А.М., Карсян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека // Кардиология. 2019. Т. 59, № 11. С. 66-75.
4. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы) // Медицина в Кузбассе. 2020. №2. С. 34-41.
5. Vesselinovich D. Animal models and the study of atherosclerosis. Arch Pathol Lab Med. 1988. vol. 112. no. 10. P. 1011-1017.
6. Fan J., Watanabe T. Cholesterol-fed and transgenic rabbit models for the study of atherosclerosis. J. Atheroscler Thromb. 2000. vol. 7. no. 1. P. 26-32.
7. Moghadasian M.H. Experimental atherosclerosis: a historical overview. Life Sci. 2002. vol. 70. no. 8. P. 855-865.
8. Buja L.M. Nikolai N. Anitschkow and the lipid hypothesis of atherosclerosis. Cardiovasc. Pathol. 2014. vol. 23. no. 3. P. 183-184.
9. Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part I. J. Lipid Res. 2004. vol. 45. no. 9. P. 1583-1593.
10. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 45-57.

11. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 2 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 4. С. 24-35.
12. Biscetti F., Bonadia N., Santini F., Angelini F., Nardella E., Pitocco D., Santoliquido A., Filipponi M., Landolfi R., Flex A. Sortilin levels are associated with peripheral arterial disease in type 2 diabetic subjects. *Cardiovasc Diabetol.* 2019. vol. 18. no. 1. P. 5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30634965>.
13. Mahley R.W., Innerarity T.L., Brown M.S., Ho Y.K., Goldstein J.L. Cholesteryl ester synthesis in macrophages: stimulation by beta-very low density lipoproteins from cholesterol-fed animals of several species. *J. Lipid Res.* 1980. vol. 21. no. 8. P. 970-980.
14. Watanabe T., Hirata M., Yoshikawa Y., Nagafuchi Y., Toyoshima H., Watanabe T. Role of macrophages in atherosclerosis. Sequential observations of cholesterol-induced rabbit aortic lesion by the immunoperoxidase technique using monoclonal antimacrophage antibody. *Lab Invest.* 1985, vol. 53. no. 1. P. 80-90.
15. Hansson G.K., Seifert P.S., Olsson G., Bondjers G. Immunohistochemical detection of macrophages and T lymphocytes in atherosclerotic lesions of cholesterol-fed rabbits. *Arterioscler Thromb.* 1991. vol. 11. no. 3. P. 745-750.
16. Cybulsky M.I., Gimbrone M.A.Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science.* 1991. vol. 251. no. 4995. P. 788-791.
17. Yla-Herttuala S., Lipton B.A., Rosenfeld M.E., Särkioja T., Yoshimura T., Leonard E.J., Witztum J.L., Steinberg D. Expression of monocyte chemoattractant protein 1 in macrophage-rich areas of human and rabbit atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991. vol. 88. no. 12. P. 5252-5256.
18. Rosenfeld M.E., Yla-Herttuala S., Lipton B.A., Ord V.A., Witztum J.L., Steinberg D. Macrophage colony-stimulating factor mRNA and protein in atherosclerotic lesions of rabbits and humans. *Am J Pathol.* 1992. vol. 140. no. 2. P. 291-300.
19. Duff G.L., Mc M.G. The effect of alloxan diabetes on experimental cholesterol atherosclerosis in the rabbit. *J Exp Med.* 1949. vol. 89. no. 6. P. 611-630.
20. Sandesara P.B., Virani S.S., Fazio S., Shapiro M.D. The Forgotten Lipids: Triglycerides, Remnant Cholesterol, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Endocr Rev.* 2019. vol. 40. no. 2. P. 537-557.
21. Moore K.J., Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell.* 2011. vol. 145. no. 3. P. 341-355.

22. Goldstein J.L., Kita T., Brown M.S. Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis. Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1983. vol. 309. no. 5. P. 288-296.
23. Чаулин А.М., Александров А.Г., Александрова О.С., Дупляков Д.В. Роль пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (pcsk9) в патофизиологии атеросклероза // *Медицина в Кузбассе.* 2019. Т. 18, № 4. С. 5-15.
24. Getz G.S., Reardon C.A. Animal models of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012. vol. 32. no. 5. P. 1104-1115.
25. Shiomi M., Koike T., Ito T. Contribution of the WHHL rabbit, an animal model of familial hypercholesterolemia, to elucidation of the anti-atherosclerotic effects of statins. *Atherosclerosis.* 2013, vol. 231. no. 1. P.39-47.
26. Nair P. Brown and Goldstein: the cholesterol chronicles. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013. vol. 110. no. 37. P. 14829-14832.
27. Taylor J.M., Fan J. Transgenic rabbit models for the study of atherosclerosis. *Front Biosci.* 1997. vol. 2. P. 298-308.
28. Roberts D.C.K., West C.E., Redgrave T.G., Smith J.B. Plasma cholesterol concentration in normal and cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis.* 1974. vol. 19. no. 3. P. 369-380.
29. Tall A.R. Plasma cholesteryl ester transfer protein. *J. Lipid Res.* 1993. vol. 34. no. 8. P. 1255-1274.
30. Yan H., Niimi M., Matsuhisa F., Zhou H., Kitajima S., Chen Y., Wang C., Yang X., Yao J., Yang D., Zhang J., Murakami M., Nakajima K., Wang Y., Liu E., Liang J., Chen Y.E., Fan J. Apolipoprotein CIII Deficiency Protects Against Atherosclerosis in Knockout Rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020: ATVBAHA120314368. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32757647>.
31. Yeang C., Cotter B., Tsimikas S. Experimental Animal Models Evaluating the Causal Role of Lipoprotein(a) in Atherosclerosis and Aortic Stenosis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016. vol. 30. no. 1. P. 75-85. Fan J., Araki M., Wu L., Challah M., Shimoyamada H., Lawn R.M., Kakuta H., Shikama H., Watanabe T. Assembly of lipoprotein (a) in transgenic rabbits expressing human apolipoprotein (a). *Biochem Biophys Res Commun.* 1999. vol. 255. no. 3. P. 639-644.
32. Ding Y., Wang Y., Zhu H., Fan J., Yu L., Liu G., Liu E. Hypertriglyceridemia and delayed clearance of fat load in transgenic rabbits expressing human apolipoprotein CIII. *Transgenic Res.* 2011. vol. 20. no. 4. P. 867-75.
33. Chiesa G., Hobbs H.H., Koschinsky M.L., Lawn R.M., Maika S.D., Hammer R.E. Reconstitution of lipoprotein(a) by infusion of human low density lipoprotein into transgenic mice expressing human apolipoprotein(a). *J. Biol. Chem.* 1992. vol. 267. no. 34. P. 24369-24374.

34. Takahashi S., Ito T., Zenimaru Y., Suzuki J., Miyamori I., Takahashi M., Takahashi M., Ishida T., Ishida T., Hirata K., Yamamoto T. T., Iwasaki T., Hattori H., Shiomi M. Species differences of macrophage very low-density-lipoprotein (VLDL) receptor protein expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011. vol. 407. no. 4. P. 656-662.
35. Corti R., Osende J., Hutter R., Viles-Gonzalez J.F., Zafar U., Valdivieso C., Mizsei G., Fallon J.T., Fuster V., Badimon J.J. Fenofibrate induces plaque regression in hypercholesterolemic atherosclerotic rabbits: in vivo demonstration by high-resolution MRI. *Atherosclerosis.* 2007. vol. 190. no. 1. P. 106-113.
36. Wang Y.Y., Li H., Wang X.H., Yuan M., Li G.P. Probuocol inhibits MMP-9 expression through regulating miR-497 in HUVECs and apoE knockout mice. *Thromb Res.* 2016. vol. 140. P. 51-58. doi:10.1016/j.thromres.2016.02.012
37. Badimon J.J., Badimon L., Fuster V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest.* 1990. vol. 85. no. 4. P. 1234-1241.
38. Koike T., Kitajima S., Yu Y., Li Y., Nishijima K., Liu E., Sun H., Waqar A.B., Shibata N., Inoue T., Wang Y., Zhang B., Kobayashi J., Morimoto M., Saku K., Watanabe T., Fan J. Expression of human apoAII in transgenic rabbits leads to dyslipidemia: a new model for combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2010. vol. 29. no. 12. P. 2047-2053.
39. Fan J., Wang J., Bensadoun A., Lauer S.J., Dang Q., Mahley R.W., Taylor J.M. Overexpression of hepatic lipase in transgenic rabbits leads to a marked reduction of plasma high density lipoproteins and intermediate density lipoproteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. vol. 91. no. 18. P. 8724-8728.
40. Wang C., Nishijima K., Kitajima S., Niimi M., Yan H., Chen Y., Ning B., Matsuhisa F., Liu E., Zhang J., Chen Y.E., Fan J. Increased Hepatic Expression of Endothelial Lipase Inhibits Cholesterol Diet-Induced Hypercholesterolemia and Atherosclerosis in Transgenic Rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017. vol. 37. no. 7. P. 1282-1289.
41. Balastegui M.T., Ramos-Plá J.J., Ferrer-Puchol M.D. Cryoplasty versus angioplasty in the treatment of arterial restenosis in an experimental model of atherosclerosis in rabbits. *Cryobiology.* 2015;70(2):95-100. DOI:10.1016/j.cryobiol.2015.01.003.
42. Mushenkova N.V., Summerhill V.I., Silaeva Y.Y., Deykin A.V., Orekhov A.N. Modelling of atherosclerosis in genetically modified animals. *Am. J. Transl. Res.* 2019. vol. 11. no. 8. P. 4614-4633.
43. Thompson G.R. Atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits and in homozygous and heterozygous LDL receptor-deficient humans. *Atherosclerosis.* 2018. vol. 276. P. 148-154.

44. Wacker B.K., Dronadula N., Bi L., Stamatikos A., Dichek D.A. Apo A-I (Apolipoprotein A-I) Vascular Gene Therapy Provides Durable Protection Against Atherosclerosis in Hyperlipidemic Rabbits. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018. vol. 38. no. 1. P. 206-217.
45. Wacker B.K., Bi L., Dichek D.A. In Vivo Gene Transfer to the Rabbit Common Carotid Artery Endothelium. *J. Vis. Exp.* 2018. vol. 135: 56982. DOI: 10.3791/56982.