УДК 616.13-004.6:57.081/.083

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Южик Е.И., Лушникова Е.Л.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт региональной патологии и патоморфологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Новосибирск, e-mail: pathol@soramn.ru

Атеросклероз является одним из самых распространенных заболеваний человека. В основе его лежит нарушение липидного обмена, что выражается в отложении липидов в виде отдельных очагов или бляшек во внутренней оболочке артерий эластического типа, что приводит со временем к уплотнению стенок, сужению сосудов и формированию тромбов. Невозможность динамических прижизненных исследований атеросклеротического процесса у человека создает необходимость использования различных экспериментальных моделей. Цель данного обзора – систематизировать множество существующих моделей атеросклеротического процесса. Рассмотрены возможности и ограничения применения лабораторных животных для исследования этиологии, патогенеза и коррекции атеросклероза. Проанализированы видоспецифичные особенности метаболизма холестерина, липидов и специфика иммунного ответа у разных животных, которые необходимо учитывать при планировании эксперимента и интерпретации результатов.

Ключевые слова: атеросклероз, моделирование

MEDICAL-BIOLOGICAL PROBLEMS OF ATHEROSCLEROSIS MODELING

Yuzhik E.I., Lushnikova E.L.

Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS, Novosibirsk, e-mail: pathol@soramn.ru

Atherosclerosis is one of the most common diseases worldwide. It's based on abnormalities in lipid metabolism leading to emergence of fatty streaks and fibrous plaques in arterial walls. Atherosclerosis affects the entire artery tree, but mostly larger, high-pressure vessels such as the coronary, renal, femoral, cerebral, and carotid arteries. These events result in decreased vascular lumen, thrombosis, and, finally, stroke or myocardial infarction. Inability to investigate human atherosclerosis can be overcomed by the usage of animals. A number of anatomic, physiological and behavioral risk factors for atherosclerosis can be investigated by experimental modeling. In this review we have analyzed various animal models of atherosclerosis. We pointed at the similarity of different animal models of atherosclerosis and human atheromatous plaques. It is known, that findings from animal models are difficult to interpret for human, and the area of any model applying is limited. In this review we emphasized at the species-specific features and the ability to achieve human-like injures by dietary modulation and pharmacological treatment in various models.

Keywords: atherosclerosis, modeling diseases, animal models

Атеросклероз встречается не только как самостоятельный процесс, но и нередко сочетается с гипертонической болезнью, сахарным диабетом, гипотиреозом, поэтому его можно отнести к самым распространенным заболеваниям человека. Это хроническое заболевание, в основе которого лежит нарушение липидного обмена, что выражается в отложении липидов в виде отдельных очагов или бляшек во внутренней оболочке артерий преимущественно эластического типа с последующим реактивным развитием соединительной ткани, что приводит к уплотнению стенок артерий, сужению их просвета, нередко с образованием в них тромбов. Вследствие этого развиваются дистрофические, некротические и склеротические изменения в органах, снабжаемых пораженными артериями [5]. В связи с повсеместным ростом числа сердечно-сосудистых заболеваний понимание процесса развития атеросклероза является важной задачей медико-биологических исследований.

Существует множество гипотез, объясняющих возникновение атеросклероза. Большинство из них сводится к повреждению эндотелия сосудов (обусловленному действием механических, химических, инфекционных агентов), изменению липопротеинового профиля, повышенной активности иммунной системы и неопластическим изменениям в стенке сосуда [1, 10, 28, 36]. Однако общепризнанной картины патогенеза атеросклеротического процесса до сих пор нет.

Изучение этиологии, патогенеза и молекулярно-биологических механизмов развития атеросклероза у человека затруднено по ряду причин: из-за бессимптомного протекания заболевания на ранних стадиях процесса, этических проблем и недостаточной технологической оснащенности исследователей и клиницистов, не позволяющей с высокой точностью визуализировать и динамично отслеживать атерогенные повреждения. Эти обстоятельства и необходимость разработки новых терапевтических подхо-

дов обусловливают моделирование атеросклеротического процесса. Первая работа по моделированию атеросклеротического процесса была проведена А.И. Игнатовским в 1908 году [23], в ней он показал, что кормление кроликов молоком и яичным желтком вызывает у них атеросклероз. С тех пор множество моделей на животных позволили получить важную информацию о поэтапном развитии, диагностике и терапии атеросклероза. Цель данного обзора – систематизировать множество существующих моделей атеросклеротического процесса, проанализировать возможные области их применения и ограничения в интерпретации данных.

Анализ более чем 100-летнего опыта моделирования атеросклеротического процесса позволяет выделить несколько основных направлений в исследовании данной патологии, разработка которых была связана преимущественно с воспроизведением атерогенных повреждений сосудов и органов у экспериментальных животных:

1) роль атерогенной диеты в развитии гиперхолестеринемии и атеросклеротического процесса;

2) обоснование причинно-следственной связи между гиперхолестеринемией и формированием липидных бляшек в сосудах;

3) выяснение молекулярных механизмов атерогенного повреждения клеточных популяций сосудов и формирования атеросклеротических бляшек;

4) разработка лекарственных препаратов, снижающих уровень липидов в крови. В медико-биологических исследованиях используют животных как со спонтанным, так и с индуцированным развитием атеросклеротических повреждений.

Индуцированные и спонтанные модели атеросклероза. При моделировании атеросклеротического процесса наиболее часто используются кролики и мелкие грызуны (преимущественно крысы и мыши) (таблица). Кролики являются удобной моделью по нескольким характеристикам: легкость в содержании, дешевизна и доступность. Нормальный уровень холестерина в крови кроликов низкий (примерно 1,3 мМ/л), но при изменении диеты он может возрасти от двух до восьми раз за 20 дней и до 80 раз при длительных экспериментах от 6 нед. [14, 32].

Область применения различных экспериментальных объектов для моделирования атеросклеротического процесса

	Сходство с человеческим атеросклерозом и область применения моделей							Недостатки моделей
	Спонтанный атеросклероз	Диетарный атеросклероз	Ранние повреждения	Сильные повреждения	Липопротеиновый профиль	Анатомия и физиология сердца и сосудов	Участие генов	
Кролики		■	■	■				Длительная гиперхолестериновая диета гепатотоксична, массивное воспаление, отсутствие антител
Мыши		■	■				■	Отличия в размерах сосудов и гемодинамических показателях
Крысы		■	■					Отличия в размерах сосудов и гемодинамических показателях; повреждения сосудов могут быть следствием острого артериита
Морские свинки		■	■		■			Отличия в размерах сосудов и гемодинамических показателях, отсутствие антител
Птицы	■	■	■	■				Отличается метаболизм липопротеинов, вирусные инфекции
Собаки		■	■			■		Методические и этические сложности, бактериальные и вирусные инфекции
Свиньи	■	■	■		■	■		Высокая стоимость, длительность диетарных экспериментов
Обезьяны	■	■	■	■	■	■		Почечные осложнения, высокая стоимость, этические сложности и трудности в содержании
«Низшие»							■	Большие различия с человеком в уровне организации организма

Повышения уровня холестерина в крови кроликов добиваются как гиперхолестериновой диетой, так и полным голоданием [3]. Препараты, подавляющие функцию щитовидной железы, усиливают эффект гиперхолестериновой диеты [3]. Бесхолестериновая полусинтетическая диета, содержащая 8% гидрогенизированного кокосового масла и 0,8% ε-аминокапроновой кислоты, позволяет получить эндогенную гиперхолестеринемию [6]. Кролики новозеландской линии, особенно породы Watanabe, St. Tomas, HoustonRT, характеризуются генетическими дефектами, которые приводят к спонтанному развитию атеросклероза еще внутриутробно с усилением его проявлений с возрастом, что схоже с семейной гиперхолестеринемией у людей [11].

Моделирование атеросклеротического процесса у кроликов позволило обосновать причинно-следственную связь гиперхолестеринемии и формирования липидных бляшек в сосудах и детально описать морфогенез атерогенных повреждений аорты, коронарных сосудов и миокарда [4]. Усиление проницаемости эндотелиальной выстилки, лейкоцитарная инфильтрация, образование пенистых клеток из макрофагов в интиме крупных артерий (особенно в дуге аорты и в торакальной аорте) имеют сходство с процессом формирования липидных полосок и бляшек у человека [2, 15, 44]. Наличие у моноцитов крови Fc-рецепторов к IgG, по-видимому, обеспечивает миграцию последних в зону отложения липопротеинов с дальнейшей трансформацией в пенистые клетки [2]. Комбинирование холестериновой диеты с механическим баллонным повреждением и фармакологической стимуляцией позволяет получить у кроликов бляшки, схожие с таковыми в коронарных артериях людей [7, 15].

При моделировании гиперхолестериновых повреждений сосудистого русла и органов у кроликов следует учитывать, что длительная гиперхолестериновая диета для них гепатотоксична и часто приводит к их смерти до окончания эксперимента. В отличие от людей у кроликов атеросклеротический процесс сопровождается массивным системным воспалением [22, 32]. Липопротеиновый профиль кроликов с преобладанием ЛПВП значительно отличается от такового у людей (с наибольшей фракцией ЛПНП) [44]. Имеются также трудности с получением антител, необходимых для изучения механизмов воспаления у кроликов [7].

Спонтанное развитие атеросклероза можно наблюдать у обезьян [12], полученные результаты экстраполируются на человека с наименьшими поправками и спекуляциями. Эта модель позволяет получить на гиперхолестериновой диете сильные атеросклеротические повреждения аорты и ее главных ветвей, включая коронарные и церебральные сосуды, и инфаркт миокарда. Более того, среди макак-резус встречается семейная недостаточность рецептора ЛПНП [44]. Однако высокая стоимость, трудности в содержании, а также этические ограничения существенно сокращают использование обезьян в медико-биологических исследованиях. Кроме того, наблюдаемые при развитии атеросклероза у обезьян Нового мира серьезные почечные осложнения влияют на метаболизм липопротеинов и ограничивают их применение в моделировании атеросклероза.

Среди других крупных модельных животных наиболее подходящими для моделирования сердечно-сосудистой патологии являются свиньи. У этих животных морфология и электрофизиологические параметры сердечно-сосудистой системы, липопротеиновый профиль, гемодинамика, метаболизм очень схожи с таковыми у человека [44]. Кроме того, у свиней с возрастом развивается спонтанный атеросклероз, и они являются адекватной хирургической моделью для отработки новых технологий по коррекции и реконструкции поврежденных отделов сердца, сосудов и клапанов [12, 26]. Хотя эксперименты с атерогенной диетой очень длительные по времени, что создает определенные неудобства в работе [7], на свиньях возможно проведение инвазивной визуализации коронарных сосудов, что позволяет изучать развитие атеросклеротических бляшек в динамике эксперимента [13, 46].

У собак, у которых отмечается анатомическое и физиологическое сходство сердечно-сосудистой системы с таковой у человека, спонтанный атеросклероз практически не встречается. Гиперхолестериновая диета не приводит к развитию атеросклеротических повреждений [12], только диета с высоким содержанием жиров и холестерина и недостатком необходимых жирных кислот позволяет достичь нужного результата. Дополнительные ограничения в использовании собак при моделировании атеросклероза – огромный набор необходимых экспериментальных принадлежностей, этические ограничения и частые бактериальные и вирусные инфекции собак [44].

Среди мелких грызунов при моделировании гиперхолестериновых повреждений наиболее часто используются крысы и мыши. При этом и крысы, и мыши обычно не реагируют на диетарный холестерин и гиперлипидемию. Для моделирования

гиперхолестеринемии у крыс применяют комбинированное воздействие: 1–4% холестерина, 0,5% холевой кислоты или ее соли, 0,1% тиоурацила, 15–35% насыщенных жирных кислот (в составе кокосового, подсонечного, соевого масел, молочного жира или сала), сочетание с экспериментально вызванным воспалением [9, 18, 27, 34, 35]. Длительность содержания на таких диетах колеблется от 2 нед. до 6–8 мес.

У мышей диетарный атеросклероз обычно не развивается. Однако, благодаря сотням инбредных линий мышей с хорошо установленной генетической картой, легкости получения конгенных и рекомбинантных пород, мышиные модели все чаще стали использоваться для изучения атеросклеротического процесса. Для развития гиперхолестеринемии в стандартный рацион мышей добавляют до 2% холестерина, 0,5% холевой кислоты или ее соли, а также 15–20% насыщенных жирных кислот, чаще всего в составе кокосового масла, состоящего на 71% из насыщенных жирных кислот и на 19% из мононенасыщенных жирных кислот, или молочного жира (так называемая Western diet с 0,06% холестерина и 21% молочного жира) [21, 24]. Однако повреждений бляшек и образования тромбов у этих мышей не бывает [12]. Кроме того, размер сосудов и гемодинамические показатели у мышей значительно отличаются от таковых у людей, что накладывает ограничения в интерпретации экспериментальных данных применительно к пациентам [7].

Моделирование атеросклеротического процесса у грызунов имеет ряд недостатков. У крыс и мышей нет плазменного белка CETP (белок, транспортирующий эфиры холестерина), они в значительной степени резистентны к атерогенным воздействиям, фракция ЛПВП составляет у них ~80% от общего плазменного холестерина [44]. Более того, у крыс эффективнее происходит образование желчных кислот из холестерина. Повреждения сосудов у крыс, которые удается получить экспериментально, не всегда соответствуют таковым у людей и могут быть следствием острого артериита [39].

В то же время использование мелких грызунов также позволило доказать роль атерогенной диеты в развитии гиперхолестеринемии и атеросклеротического процесса. При этом удается моделировать атерогенные повреждения миокарда [9, 18, 20], а также нарушения в системе транспорта холестерина [34, 35], регистрировать накопления макрофагов в аорте в виде жировых полосок [33]. При интерпретации данных, касающихся тканевых и внутриклеточных повреждений, механизмов передачи сигналов, следует иметь в виду, что включение в атерогенную диету таких компонентов, как кокосовое масло, свиное сало, молочный жир и т.п., в большинстве случаев носит неконтролируемый характер (по качественно-количественному составу вводимых ингредиентов, их усвоению), может по-разному влиять на соотношение липопротеидов в крови экспериментальных животных. Разное качество пищевых добавок, которые трудно стандартизировать, влияет также на воспроизводимость результатов.

Среди мелких грызунов наибольшее сходство по липопротеиновому профилю с человеком проявляют морские свинки, у них присутствуют CETP, липопротеин липазы и LCAT (лецитин-холестерин ацилтрансфераза) [44]. Хотя сильно выраженных атеросклеротических повреждений у морских свинок не бывает, гиперхолестериновая диета вызывает накопление холестерина в стенке аорты, развивается атерогенное воспаление с повышением уровня цитокинов в аорте [12].

У некоторых видов птиц отмечено спонтанное развитие атеросклероза, который можно усилить гиперхолестериновой диетой [25]. Наибольшее сходство с людьми проявляется в сильных атеросклеротических повреждениях: утолщение интимы, некроз и инфаркт [12]. Однако метаболизм липопротеинов у птиц сильно отличается: у них отсутствуют АпоЕ и АпоВ48, при абсорбции жиров не образуются хиломикроны [39]. Кроме того, птицы являются носителями многих вирусов, способных вносить вклад в развитие атеросклероза. В то же время воспроизводимость выраженных атеросклеротических повреждений, сходных с человеческими бляшками, и хорошо определенная генетическая карта породы японских перепелов позволяют использовать их для изучения генов-кандидатов дислипидемии и атеросклероза [44].

Генно-инженерные модели атеросклероза и значение экспериментов in vitro. В последние десятилетия для выяснения молекулярных механизмов атерогенного повреждения клеточных популяций сосудов и формирования атеросклеротических бляшек, определения роли модификации биохимических показателей крови и различных клеточных популяций, а также разработки лекарственных препаратов, снижающих уровень липидов в крови, используют трансгенных животных и клеточные культуры.

Использование трансгенных кроликов позволило определить роль в развитии атеросклероза аполипопротеинов, липопротеинов различной плотности, а также

ферментов, участвующих в метаболизме и транспорте холестерина [39, 44]. Благодаря сотням инбредных линий мышей с хорошо установленной генетической картой, легкости получения конгенных и рекомбинантных пород, мышиные модели чаще всего используются для изучения атеросклеротического процесса [30, 39, 41]. Наиболее выраженные повреждения артерий удается получить у АпоЕ-нокаутов, нокаутов по рецептору ЛПНП и мышей с трансгенной экспрессией человеческого АпоВ-100. Наибольшее распространение получила модель АпоЕ-нокаутов [16, 21, 24], у которых на атерогенной диете развиваются бляшки, схожие с человеческими на ранних стадиях развития атеросклероза [44]. Несколько трансгенных пород крыс (с неконтролируемой экспрессией человеческого CETP) воспроизводят сильные атеросклеротические повреждения [44].

Такие организмы, как *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster*, *Danio rerio* были использованы для изучения сигнальных путей инсулина, инсулиноподобного фактора роста, влияния жирной диеты на уровень аполипопротеинов, определения различных фракций модифицированных ЛПНП в бляшках [17, 39]. Простота генетических манипуляций у этих животных позволяет получить информацию об участии отдельных генов в развитии атеросклеротических превращений.

Патогенез атеросклероза определяется взаимодействием клеток разных типов. Для изучения клиренса, метаболизма и транспорта липидов, а также синтеза холестерина используют культуры эндотелиоцитов, лейомиоцитов, макрофагов, лимфоцитов адипоцитов, гепатоцитов и энтероцитов и других клеток [8, 39, 40, 42].

Эндотелиальные клетки служат барьером между циркулирующими компонентами крови и подлежащими тканевыми структурами. Взаимодействие циркулирующих моноцитов с эндотелиальными молекулами клеточной адгезии (ICAM, VCAM, ELAM, P- и E-селектины) инициирует атеросклероз [45]. Перфузия изолированного сосуда позволяет в реальном времени фиксировать эндотелиальную адгезию лейкоцитов [29]. Эндотелиальные клетки также синтезируют тромботические, антитромботические и тромболитические агенты и могут быть использованы для тестирования фармакологических препаратов [39].

Гладкомышечные клетки синтезируют коллаген, эластин и протеогликаны, которые формируют трехмерный каркас стенок артерий. Гибель гладкомышечных клеток в ядре атеросклеротической бляшки способствует ее повреждению и дестабилизации [37]. Миграция гладкомышечных клеток из медии в интиму и взаимодействие их с тучными клетками, макрофагами и Т-лимфоцитами усугубляет развитие атеросклероза [39]. Культуру гладкомышечных клеток используют для изучения влияния различных медиаторов воспаления на продукцию молекул клеточной адгезии.

Миграция моноцитов/макрофагов в стенку артерии является начальным этапом развития атеросклероза. Следующий этап в развитии атеросклероза – превращение макрофагов в пенистые клетки при накоплении в них модифицированных ЛПНП, особенно ацетилированных и окисленных [17, 38, 43]. Макрофагальная культура позволяет тестировать различные фармакологические препараты, снижающие миграцию макрофагов, окисление и накопление ими ЛПНП, продукцию цитокинов и хемокинов [19, 31, 39].

Активированные Т-лимфоциты присутствуют на всех стадиях развития атеросклероза. Главный интерес вызывают Тх1-клетки, продуцирующие атерогенные цитокины. Тх2-клетки считаются атеропротекторными [40]. Действие натуральных киллеров, специфической популяции Т-лимфоцитов, выполняющих защитную функцию при многих аутоиммунных заболеваниях, опосредуется активацией Тх2 и Тх1-клеток. Дендритные клетки – специфические антиген-представляющие клетки, которые инициируют первичный иммунный ответ, активируя Т-лимфоциты. Эндотелиальная дисфункция способствует миграции дендритных клеток, которые участвуют как в формировании, так и в повреждении атеросклеротической бляшки [39, 40]. Продукция провоспалительных (ИНФ-γ, ИЛ-12, ИЛ-18, ИЛ-4, ФНО-α) и противовоспалительных (ИЛ-10, ТФР-β, ИЛ-5) цитокинов в культуре Т-клеток, а также при совместном культивировании с макрофагами и гладкомышечными клетками сосудов в настоящее время используется при тестировании препаратов для коррекции атеросклероза [39].

Таким образом, моделирование атеросклеротического процесса является незаменимым подходом в современных исследованиях при изучении молекулярно-генетических механизмов, детерминирующих атерогенные повреждения органов и тканей. Особое значение имеет использование модельных животных при разработке новых терапевтических схем, направленных не только на снижение уровня липидов в крови, но и на стимуляцию регенерации поврежденных сосудов и органов. Интер-

претация полученных в таких исследованиях результатов основана на общности эволюционно выработанных механизмов повреждения и регенерации клеток и тканей в ряду высших позвоночных животных, так и видовых различиях в стратегиях реагирования на разные виды экзогенных и эндогенных воздействий. Генетические манипуляции, изменение режима питания, состава рациона и применение препаратов, влияющих на обменные процессы, позволяет получить у лабораторных животных атеросклеротические повреждения, сходные с человеческими. Клеточные культуры позволяют проверять эффективность различных препаратов для коррекции атеросклероза. Идеальной модели атеросклероза человека не существует, однако широкий спектр модельных животных и клеточных культур позволяет выбрать для каждой конкретной цели исследования наиболее адекватную модель с воспроизводимыми результатами.

Список литературы

1. Климов А.Н. Причины и условия развития атеросклероза / под ред. Косицкого Г. И. Превентивная кардиология: М. «Медицина». – 1977. – С. 260–321.

2. Нагорнев В.А., Бобрышев Ю.В. Структурно-функциональная характеристика поверхности эндотелия аорты при экспериментальной гиперхолестеринемии // Арх. патологии. – 1984. – № 1. – С. 50–57.

3. Непомнящих Л.М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце. – Новосибирск: Наука. Сиб. отделение, – 1991. – 352 с.

4. Морфологическая характеристика миокарда кроликов при экспериментальном атеросклерозе / Л.М. Непомнящих, Е.Е. Филюшина, С.В. Мишина, Л.А. Семенова, Р.А. Мартынюк // Арх. патологии. – 1976. – № 5. – С. 42–47.

5. Факторы и механизмы развития коронарного атеросклероза / Ю.И. Рагино, А.М. Чернявский, А.М. Волков, И.И. Волкова, М.И. Воевода. – Новосибирск: Наука, 2011. – 168 с.

6. Соколова Р.И., Метелица В.И. Изменения аорты при эндогенной гиперхолестеринемии у кроликов (электронно-микроскопическое исследование) // Кардиология. – 1971. – № 6. – С. 72–75.

7. Abraham D., Handler C., Dashwood M., Coghlan G. Advances in vascular medicine. – Springer-Verlag: London Limited. – 2010. – 451 p.

8. Baranowski M. Biological role of liver X receptors // J. Phys. Pharm. – 2008. – Vol. 59, suppl. 7. – P. 31–55.

9. Clandinin M.T., Yamashiro S. Dietary factors affecting the incidence of dietary fat-induced myocardial lesions // J. Nutr. – 1982. – Vol. 112. – P. 825–828.

10. Cole J.E., Georgiou E., Monaco C. The expression and functions of toll-like receptors in atherosclerosis // Mediators of Inflammation. – 2010. – Vol. 2010. – P. 1–18.

11. Cox R.A., Garcia-Palmieri M.R. Cholesterol, triglycerides, and associated lipoproteins // Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations. 3rd edition. Boston: Butterworths. – 1990. – P. 153–160.

12. Cullen P., Baetta R., Bellosta S., Bernini F. et al. Rupture of the atherosclerotic plaque. Does a good animal model exist? // Atherioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23. – P. 535–542.

13. van Ditzhuijzen N.S., van den Heuvel M., Sorop O., van Duin R. W. et al. Invasive coronary imaging in animal models of atherosclerosis // Neth. Heart J. – 2011. – Vol. 19. – P. 442–446.

14. Dontas I.A., Marinou K.A., Iliopoulos D., Tsantila N. et al. Changes of blood biochemistry in the rabbit animal model in atherosclerosis research; a time or stress-effect // Lipids Health Dis. – 2011. – Vol. 10. – P. 139–144.

15. Drobnik J., Dabrowski R., Szczepanowska A. et al. Response of aorta connective tissue matrix to injury caused by vasopressin-induced hypertension or hypercholesterolemia // J. Phys. Pharm. – 2000. – Vol. 51, suppl. 3. – P. 521–533.

16. Drolet M.-C., Roussel E., Deshaies Y. et al. A high fat/high carbohydrate diet induces aortic valve disease in C57BL/6J mice // J. Am. Coll. Cardiol, – 2006. – Vol. 47. – P. 850–855.

17. Fang L., Green S.R., Baek J.S., Lee S.H. et al. In vivo visualization and attenuation of oxidized lipid accumulation in hypercholesterolemic Zebrafish // J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 121. – P. 4861–4869.

18. Farnworth E.R., Kramer J.K., Corner A.H., Thompson B.K. The methionine and choline status of rat diets and their effects on nutrition and myocardial lesions // J. Nutr. – 1983. – Vol. 113. – P. 2442–2454.

19. Farris S.D., Hu J.H., Krishnan R. et al. Mechanisms of urokinase plasminogen activator (uPA)-mediated atherosclerosis: role of the uPA receptor and S100A8/A9 proteins // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 286. – P. 22665–22677.

20. Fisher V.W. Myocardial structural response following administration of a fatty diet to rats // Exp. Mol. Pathol. – 1979. – Vol. 30. – P. 215-229.

21. Hartvigsen K., Binder C.J., Hansen L.F. et al. A diet-induced hypercholesterolemic murine model to study atherogenesis without obesity and metabolic syndrome // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – Vol. 27. – P. 878–885.

22. Hu Z., Gong H., Yang M., Niu Y. et al. The granulocyte colony-stimulating factor promotes atherosclerosis in high-fat diet rabbits // Heart. – 2011. – Vol. 97. – P. A27.

23. Ignatowski A.C. Influence of animal food on the organism of rabbits // Izv. Imp. Voyenno-Med. Akad. Peter. – 1908. – Vol. 16. – P. 154–173.

24. Imaizumi K. Diet and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // Biosci. Biothechnol. Biochem. – 2011. – Vol. 75. – P. 1023–1035.

25. Inoue Y., Toda. T., Igawa T. et al. The response of serum and hepatic lipids and the aortic wall to different levels of dietary cholesterol: a comparative study between hyperlipidemia-and-atherosclerosis-prone quail and commercially available quail // Tohoku J. Exp. Med. – 1995. – Vol. 175. – P. 1–13.

26. Ishii A., Viñuela F., Murayama Y., Yuki I. et al. Swine model of carotid artery atherosclerosis: experimental induction by surgical partial ligation and dietary hypercholesterolemia // Am. J. Neuroradiol. – 2006. – Vol. 27. – P. 1893–1899.

27. Kunimoto M., Yamaguchi Y., Futagawa Y. et al Lipid deposition in the aorta of adjuvant arthritic rats with hypercholesterolemia // Jap. J. Pharmacol. – 1986. – Vol. 42. – P. 261–267.

28. Luczak M., Formanowicz D., Pawliczak E., Wanic-Kossowska M. et al. Chronic kidney disease-related atherosclerosis – proteomic studies of blood plasma // Proteome Science. – 2011. – Vol. 9. – P. 25.

29. Michel D.L., Andrews K.L., Woollard K.J., Chin-Dusting J.P. et al. Imaging leukocyte adhesion to the vascular endothelium at high intraluminal pressure // J. Vis. Exp. – 2011. – Vol. 54. – P. e3221.

30. Neyrinck A.M., Van Hée V.F., Bindels L.B., De Backer F. et al. Polyphenol-rich extract of pomegranate peel alleviates tissue inflammation and hypercholesterolaemia in high-fat diet-induced obese mice: potential implication of the gut microbiota // Brit. J. Nutr. – 2012. – P. 1–8.

31. Pagler T.A., Wang M., Mondal M. et al. Deletion of ABCA1 and ABCG1 impairs macrophage migration because of

increased RAC1 signaling // Circ. Res. – 2011. – Vol. 108. – P. 194–200.

32. Rekhter M.D., Hicks G.W., Brammer D.W. et al. Hypercholesterolemia causes mechanical weakening of rabbit atheroma: local collagen loss as a prerequisite of plaque rupture // Circ. Res. – 2000. – Vol. 86. – P. 101–108.

33. Rogers K.A., Karnovsky M.J. Dietary fish oil enhances monocyte adhesion and fatty streak formation in the hypercholesterolemic rat // Am. J. Pathol. – 1988. – Vol. 132. – P. 382–388.

34. Salter A.M., Hayashi R., al-Seeni M., Brown N.F. et al. Effects of hypothyroidism and high-fat feeding on mRNA concentrations for the low-density-lipoprotein receptor and on acyl-CoA:cholesterol acyltransferase activities in rat liver // Biochem. J. – 1991. – Vol. 276. – P. 825–832.

35. Santillo M., Migliaro A., Mondola P., Laezza C. et al. Dietary and hypothyroid hypercholesterolemia induces hepatic apolipoprotein E expression in the rat: direct role of cholesterol // FEBS Letters. – 1999. – Vol. 463. – P. 83–86.

36. Santos M.J., Fonseca J.E. Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis – the role of adipokines in health and in systemic inflammatory rheumatic diseases // Acta Reumatol. Port. – 2009. – Vol. 34. – P. 590–598.

37. Schieffer B., Selle T., Hilfiker A. et al. Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 3493–3500.

38. Shalhoub J., Falck-Hansen M.A., Davies A.H., Monaco C. Innate immunity and monocyte-macrophage activation in atherosclerosis // J. Inflam. – 2011. – Vol. 8. – P. 9.

39. Singh V., Tiwari R.L., Dikshit M., Barthwal M.K. Models to study atherosclerosis: a mechanistic insight // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2009. – Vol. 7. – P. 75–109.

40. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathway // Physiol. Rev. – 2006. – Vol. 86. – P. 515–581.

41. Verdeguer F., Castro C., Kubicek M., Pla D. et al. Complement regulation in murine and human hypercholesterolemia and role in the control of macrophage and smooth muscle cell proliferation // Cardiovasc. Res. – 2007. – Vol. 76. – P. 340–350.

42. Vrins C.L.J. From blood to gut: Direct secretion of cholesterol via transintestinal cholesterol efflux // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16. – P. 5953–5957.

43. Whitman S.C., Rateri D.L., Szilvassy S.J. et al. Macrophage-specific expression of class A scavenger receptors in LDL receptor-/- mice decreases atherosclerosis and changes spleen morphology // J. Lipid Res. – 2002. – Vol. 43. – P. 1201–1208.

44. Xiangdong L., Yuanwu L., Hua Z., Liming R. et al. Animal models for the atherosclerosis research: a review // Protein Cell. – 2011. – Vol. 2. – P. 189–201.

45. Yasuda T., Ishida T., Rader D.J. Update on the role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis // Circ. J. – 2010. – Vol. 74. – P. 2263–2270.

46. Zhu X.Y., Bentley M.D., Chade A.R., Ritman E.L. et al. Early changes in coronary artery wall structure detected by microcomputed tomography in experimental hypercholesterolemia // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2007. – Vol. 293. – P. H1997–H2003.

References

1. Klimov A.N. *Prichiny i usloviya razvitiya ateroskleroza* [The causes and development conditions of atherosclerosis]. Moscow, Meditsina, 1977, pp. 260–321.

2. Nagornev V.A., Bobrysheva Y.V. *Arch. Pathol.*, 1984, no. XLVI, pp. 50–57.

3. Nepomnyashchikh L.M. *Morphogenesis of main general pathologie processes in Heart*. Novosibirsk, Nauka. Siberian Division, 1991. 352 p.

4. Nepomnyashchikh L.M., Filyushina E.E., Mishina S.V., Semenova L.A., Martynyuk R.A. *Arch. Pathol.*, 1976, no. 5, pp. 42–47.

5. Ragino Y.I., Chernyavskii A.M., Volkov A.M. Volkova I.I., Voevoda M.I. *Faktory i mekhanizmy razvitiya koronarnogo ateroskleroza* [The factors and mechanisms of development of coronary atherosclerosis]. Novosibirsk, Nauka, 2011. 168 p.

6. Sokolova R.I., Metelitsa V.I. *Kardiologiya,* 1971, no. 6, pp. 72–75.

7. Abraham D., Handler C., Dashwood M., Coghlan G. *Advances in vascular medicine*. Springer-Verlag: London Limited, 2010. 451 p.

8. Baranowski M. *J. Phys. Pharm*., 2008, vol. 59, suppl. 7, pp. 31–55.

9. Clandinin M.T., Yamashiro S. *J. Nutr*., 1982, vol. 112, pp. 825–828.

10. Cole J.E., Georgiou E., Monaco C. *Mediators of Inflammation*, 2010, vol. 2010:393946, available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2905957/

11. Cox R.A., Garcia-Palmieri M.R. *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations. 3rd edition*. Boston, Butterworths, 1990, pp. 153–160.

12. Cullen P., Baetta R., Bellosta S., Bernini F. et al. *Atherioscler. Thromb. Vasc. Biol*., 2003, vol. 23, pp. 535–542.

13. Van Ditzhuijzen N.S., Van den Heuvel M., Sorop O., Van Duin R.W. et al. *Neth. Heart J*., 2011, vol. 19, pp. 442–446.

14. Dontas I.A., Marinou K.A., Iliopoulos D., Tsantila N. et al. *Lipids Health Dis*., 2011, vol. 10, pp. 139–144.

15. Drobnik J., Dabrowski R., Szczepanowska A. et al. *J. Phys. Pharm*., 2000, vol. 51, suppl. 3, pp. 521–533.

16. Drolet M.-C., Roussel E., Deshaies Y. et al. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, vol. 47, pp. 850–855.

17. Fang L., Green S.R., Baek J.S., Lee S.H. et al. *J. Clin. Invest*., 2011, vol. 121, pp. 4861–4869.

18. Farnworth E.R., Kramer J.K., Corner A.H., Thompson B.K. *J. Nutr*., 1983, vol. 113, pp. 2442–2454.

19. Farris S.D., Hu J.H., Krishnan R. et al. *J. Biol. Chem*., 2011, vol. 286, pp. 22665–22677.

20. Fisher V.W. *Exp. Mol. Pathol*., 1979, vol. 30, pp. 215–229.

21. Hartvigsen K., Binder C.J., Hansen L.F. et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*., 2007, vol. 27, pp. 878–885.

22. Hu Z., Gong H., Yang M., Niu Y. et al. *Heart*., 2011, vol. 97, p. A27.

23. Ignatowski A.C. *Izv. Imp. Voyenno-Med. Akad. Peter*., 1908, vol. 16, pp. 154–173.

24. Imaizumi K. *Biosci. Biothechnol. Biochem*., 2011, vol. 75, pp. 1023–1035.

25. Inoue Y., Toda. T., Igawa T. et al. *Tohoku J. Exp. Med*., 1995, vol. 175, pp. 1–13.

26. Ishii A., Viñuela F., Murayama Y., Yuki I. et al. *AJNR Am. J. Neuroradiol*., 2006, vol. 27, pp. 1893–1899.

27. Kunimoto M., Yamaguchi Y., Futagawa Y. et al. *Jap. J. Pharmacol*., 1986, vol. 42, pp. 261–267.

28. Luczak M., Formanowicz D., Pawliczak E., Wanic-Kossowska M. et al. *Proteome Science*, 2011, vol. 9, p. 25.

29. Michel D.L., Andrews K.L., Woollard K.J., Chin-Dusting J.P. et al. *J. Vis. Exp*., 2011, vol. 54, p. E3221.

30. Neyrinck A.M., Van Hée V.F., Bindels L.B., De Backer F. et al. *Brit. J. Nutrition*., 2012, pp. 1–8.

31. Pagler T.A., Wang M., Mondal M. et al. *Circ. Res*., 2011, vol. 108, pp. 194–200.

32. Rekhter M.D., Hicks G.W., Brammer D.W. et al. *Circ. Res*., 2000, vol. 86, pp. 101–108.

33. Rogers K.A., Karnovsky M.J. *Am. J. Pathol*., 1988, vol. 132, pp. 382–388.

34. Salter A.M., Hayashi R., al-Seeni M., Brown N.F. et al. *Biochem. J*., 1991, vol. 276, pp. 825–832.

35. Santillo M., Migliaro A., Mondola P., Laezza C. et al. *FEBS Letters*, 1999, vol. 463, pp. 83–86.

36. Santos M.J., Fonseca J.E. *Acta Reumatol. Port*., 2009, vol. 34, pp. 590–598.

37. Schieffer B., Selle T., Hilfiker A. et al. *Circulation*, 2004, vol. 110, pp. 3493–3500.

38. Shalhoub J., Falck-Hansen M.A., Davies A.H., Monaco C. *J. Inflam*., 2011, vol. 8, p. 9.

39. Singh V., Tiwari R.L., Dikshit M., Barthwal M.K. *Curr. Vasc. Pharmacol*., 2009, vol. 7, pp. 75–109.

40. Tedgui A., Mallat Z. *Physiol. Rev*., 2006, vol. 86, pp. 515–581.

41. Verdeguer F., Castro C., Kubicek M., Pla D. et al. *Cardiovasc. Res*., 2007, vol. 76, pp. 340–350.

42. Vrins C.L.J. *World J. Gastroenterol*., 2010, vol. 16, pp. 5953–5957.

43. Whitman S.C., Rateri D.L., Szilvassy S.J. et al. *J. Lipid Res*., 2002, vol. 43, pp. 1201–1208.

44. Xiangdong L., Yuanwu L., Hua Z., Liming R. et al. *Protein Cell*, 2011, vol. 2, pp. 189–201.

45. Yasuda T., Ishida T., Rader D.J. *Circ. J*., 2010, vol. 74, pp. 2263–2270.

46. Zhu X.Y., Bentley M.D., Chade A.R., Ritman E.L. et al. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*., 2007, vol. 293, pp. H1997–H2003.

Рецензенты:

Селятицкая В.Г., д.б.н., профессор, зав. лабораторией эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск;

Любарский М.С., д.м.н., профессор, зав. отделом клинической морфологии и заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 02.10.2012.