

УДК 616.13-004:31.082

С.Г. Котюжинская,

А.И. Гоженко*

Одесский национальный медицинский
университет*ГП Украинский НИИ медицины
транспорта, г. ОдессаЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ
МОДЕЛИРОВАНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА:
ПЕРСПЕКТИВЫ И ТРУДНОСТИ

Ключевые слова: атеросклероз,
экспериментальное моделирование.

Резюме. В работе рассмотрены известные на сегодня модели атеросклеротического процесса в экспериментальных животных и на клеточных культурах. Авторами предложена экспериментальная модель атеросклероза, в основу которой положено блокирование тучных клеток и гепарина, что позволило угнетать липопротеинлипазную активность крови, и в значительной степени повысить частоту и тяжесть развития атеросклероза у крыс. Проанализированы возможности и ограничения применения лабораторных животных для исследования этиологии и патогенеза атеросклероза.

Атеросклероз и его осложнения продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности в Украине и во всех развитых странах. В связи с повсеместным ростом числа сердечно-сосудистых заболеваний понимание процесса развития атеросклероза является важной задачей медико-биологических исследований.

К настоящему времени сложилось четкое представление об атеросклерозе, как мультифокальном заболевании, в основе которого лежат сложные нарушения в биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических процессах. В атерогенез вовлекается сложный комплекс взаимодействий между сосудистой стенкой, форменными элементами крови, растворенными в ней биологически активными веществами и локальным нарушением кровотока [4, 19, 21, 46].

Патогенез атеросклероза представляет собой многофакторный и динамичный процесс. До настоящего времени нет всеобъемлющей теории, объясняющей и учитывающей все его стороны. Сегодня доминируют две гипотезы развития и становления атеросклероза: липидно-инфильтрационная гипотеза и гипотеза "ответ на повреждение", которые в принципе не противоречат и во многом дополняют одна другую при объяснении различных процессов, наблюдаемых при атеросклерозе.

Изучение этиологии и патогенеза атеросклероза у человека затруднено по ряду причин: из-за бессимптомного протекания заболевания на ранних стадиях процесса, морально-этических проблем и недостаточной технологической

оснащенности, позволяющей динамично отслеживать процессы атерогенного повреждения. Эти обстоятельства и необходимость разработки новых терапевтических подходов обуславливают моделирование атеросклеротического процесса на животных.

Анализ более чем 100-летнего опыта моделирования атеросклеротического процесса у животных позволяет выделить несколько основных направлений в экспериментальном исследовании данной патологии, разработка которых была связана преимущественно с этапами становления научных взглядов на данную проблему:

- нарушение липидного обмена (гиперхолестеринемия и гиперлипидемия) в патогенезе атеросклерозе;
- роль эндотелиальной дисфункции в развитии атеросклеротического процесса;
- нарушение механизмов транспорта липидов при атеросклеротических повреждениях сосудов;
- молекулярные механизмы атерогенного повреждения клеточных популяций сосудов.

В разработке экспериментальных моделей атеросклероза наибольшее значение имели исследования русских ученых. Одним из основных методов моделирования атеросклероза явилась индуцированная гиперхолестеринемия у животных. В 1908 году А. И. Игнатовский создал классическую модель атеросклероза, показав, что при кормлении кроликов яичным желтком в течение 2-6 месяцев развивается атероматоз аорты, который, начинаясь в интима, переходит на среднюю оболочку [30]. Эти данные были подтверждены Л.М. Старокадомским

(1909) и Н. В. Стуккеем (1910).

Н. В. Веселкиным, С.С. Халатовым и Н. П. Аничковым было выяснено, что главной действующей частью желтков является холестерин. После этого для получения атеросклероза наряду с желтками стали использовать чистый холестерин (Н. И. Аничков и С.С. Халатов, 1913; А.И. Моисеев, 1925) [1]. Повышения уровня холестерина в крови у кроликов добиваются как гиперхолестериновой диетой, так и полным голоданием (Л.М. Непомнящих, 1991) [8]. Бесхолестериновая полусинтетическая диета, содержащая 8 % гидрогенизированного кокосового масла и 0,8 % ϵ -аминокапроновой кислоты, также позволяет получить эндогенную гиперхолестеринемия [9].

Ряд исследователей наблюдал более интенсивное развитие атеросклероза при сочетании кормления животных холестерином с экспериментальной гипертонией (сужение брюшной аорты; обертывание одной почки резиновой капсулой и удаление другой) [15,20].

По данным Н. И. Аничкова, более интенсивные атеросклеротические изменения можно получить у животных при кормлении их холестерином и ежедневных внутривенных инъекциях раствора адреналина в течение

22 дней. Было отмечено, что подавление функции щитовидной железы медикаментозными препаратами, усиливает эффект гиперхолестериновой диеты [8].

К. К. Маслова (1956) установила, что при кормлении кроликов холестерином в сочетании с внутривенными введениями никотина в течение 3 месяцев отложение липоидов в стенке аорты происходит в значительно большей степени, чем в тех случаях, когда кролики получают только холестерин. Это явление К. К. Маслова объясняет тем, что дистрофические изменения сосудов, вызываемые никотином, способствуют более интенсивному накоплению липоидов в их стенке [2]. Дж. Келли, М. Тейлор и

В. Хусс (1952), Н. Приор и В. Хартман (1956) указывают, что в участках дистрофических изменений стенки аорты (механическое повреждение, кратковременное замораживание) атеросклеротические изменения бывают особенно резко выражены [36]. Вместе с тем, отложение липоидов в этих местах задерживает и извращает течение восстановительных процессов в стенке сосуда.

Существенное влияние на развитие атеросклероза оказывают некоторые витамины. Показано, что у кроликов, получающих холестерин в сочетании с витамином Д (по 10000 Ед.

ежедневно в течение 3 месяцев), развитие атеросклеротических изменений усиливается и ускоряется (А. Л. Мясников, 1950). По данным Р. Баджера (1945), витамин Е в дозе 100 мг/сут. способствует более интенсивному развитию экспериментального холестеринowego атеросклероза [42].

Длительное время кролики оставались единственным видом животных, используемым для получения экспериментального атеросклероза. Это объясняется тем, что, например, у собак при кормлении даже большими количествами холестерина уровень последнего в крови поднимается незначительно и атеросклероз не развивается. Однако С. Стейнер и др. (1949) показали, что при одновременной даче собакам тиоурацила и холестерина развиваются выраженная гиперхолестеринемия и атеросклероз. Топография атеросклероза у собак в значительно большей степени, чем у кроликов, напоминает атеросклероз человека: наиболее выражены изменения в брюшной аорте, наблюдается значительный атеросклероз крупных ветвей венечных артерий сердца со значительным сужением просвета сосуда, множество бляшек заметно в артериях головного мозга [2, 11, 44]. При оценке степени выраженности экспериментального атеросклероза следует учитывать, что у старых собак и кошек нередко имеет место значительный артериосклероз. Отложения липоидов обычно бывают, незначительны, причем холестерин в них не обнаруживается [23, 25].

М. Брегдон и Д. Бойл (1952) получили атеросклероз у крыс путем внутривенных инъекций липопротеинов, полученных из сыворотки кроликов, накормленных холестерином [3, 4].

Известно, что и крысы, и мыши обычно не реагируют на алиментарный холестерин и гиперлипидемию [20, 27, 37]. Для моделирования атеросклероза у крыс и мышей применяют комбинированное воздействие: 1-4 % холестерина, 0,5 % холевой кислоты или ее соли, 0,1 % тиоурацила, 15-35 % насыщенных жирных кислот (в составе кокосового, подсолнечного, соевого масел, молочного жира или сала), сочетание с экспериментально вызванным воспалением [26, 31, 45]. Длительность содержания на таких диетах колеблется от 2 недель до 6-8 месяцев [13, 32].

Учитывая особенности обменных процессов крыс, способствующих формированию у них резистентности к жировой нагрузке, нами предложена новая экспериментальная модель атеросклероза, в основу которой положено блокирование тучных клеток и гепарина, что поз-

волило угнетать липопротеинлипазную активность крови, и в значительной степени повысить частоту и тяжесть развития атеросклероза у крыс. Наши исследования показали, что изменения уровня гепарина в крови подопытных животных при пищевой гиперлипидемии приводят к соответствующему падению функциональной активности липопротеинлипазы, что в дальнейшем обуславливает нарушения липидтранспортной системы, а именно, усиливает нарушения процессов внутриклеточного обмена холестерина с формированием стойких признаков атеросклеротического повреждения сосудов. При морфологических исследованиях в аорте и артериях опытных крыс при окраске гематоксилином и эозином наблюдались изменения архитектоники эластических волокон, отмечалось утолщение интимы, дезорганизация меди, обнаруживались скопления лейкоцитов в интимае и между медиа и адвентицией, выявлялся умеренный липоидоз интимы с зональными отеками, по сравнению с интактными крысами, что может представлять собой ранние атеросклеротические повреждения сосудов.

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 [16,48]. Кролики новозеландской линии, особенно породы Watanabe, St. Tomas, Houston RT, характеризуются генетическими дефектами, которые приводят к спонтанному развитию атеросклероза еще внутриутробно с усилением его проявлений с возрастом, что схоже с семейной гиперхолестеринемией у людей [12,23].

Благодаря сотням инбредных линий мышей с хорошо установленной генетической картой, легкости получения конгенных и рекомбинантных пород, мышинные модели чаще всего используются для изучения атеросклеротического процесса [22, 40, 41]. Наиболее выраженные повреждения артерий удается получить у апоЕ-нокаут, нокаут по рецептору ЛПНП и мышей с трансгенной экспрессией человеческого апоВ-100.

Наибольшее распространение получила модель апоЕ-нокаут [13, 14, 32], у которых на атерогенной диете развиваются бляшки, схожие с человеческими на ранних стадиях развития атеросклероза [16]. Несколько трансгенных пород крыс (с неконтролируемой экспрессией человеческого СЕТР) воспроизводят сильные атеросклеротические повреждения [10,16].

Для изучения механизмов клиренса, метаболизма и транспорта липидов, а также синтеза холестерина в развитии атеросклероза в последнее время используют культуры клеток: эндотелиоцитов, макрофагов, лимфоцитов, адипоцитов, гепатоцитов, энтероцитов и др. [17, 48, 51]. Так, использование культуры гладкомышечных клеток позволило выявить механизмы взаимодействие их с тучными клетками, макрофагами и Т-лимфоцитами при миграции из медиа в интиму и объяснить причины усугубления развития атеросклероза [38, 40]. Макрофагальная культура позволяет тестировать различные фармакологические препараты, снижающие миграцию макрофагов, окисление и накопление ими ЛПНП, продукцию цитокинов и хемокинов [24, 39, 40]. Культуры клеток, в основном, в настоящее время используется при тестировании препаратов для коррекции атеросклероза [10, 40].

Моделирование атеросклеротического процесса у животных позволило обосновать причинно-следственную связь гиперхолестеринемии и формирования липидных бляшек в сосудах и детально описать морфогенез атерогенных повреждений аорты, коронарных сосудов и миокарда [5,47]. Усиление проницаемости эндотелиальной выстилки, лейкоцитарная инфильтрация, образование пенных клеток из макрофагов в интимае крупных артерий (особенно в дуге аорты и в торакальной аорте) имеют сходство с процессом формирования липидных полосок и бляшек у человека [7,16,42,50]. Комбинирование холестериновой диеты с механическим повреждением и фармакологической стимуляцией позволяет получить у животных бляшки, схожие с таковыми в коронарных артериях людей [15, 18, 42].

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 [29,49]. Липопротеиновый профиль кроликов с преобладанием ЛПВП значительно отличается от

такового у людей (с наибольшей фракцией ЛПНП) [16]. Имеются также трудности с получением антител, необходимых для изучения механизмов воспаления у кроликов [15].

Моделирование атеросклеротического процесса у грызунов также имеет ряд недостатков. У крыс и мышей нет плазменного белка СЕТР (белок, транспортирующий эфиры холестерина), они в значительной степени резистентны к атерогенным воздействиям, фракция ЛПВП составляет у них примерно 80 % от общего плазменного холестерина [6,16]. 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 [40]. 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 [20, 27, 28], а также нарушения в системе транспорта холестерина [26,45], регистрировать накопления макрофагов в аорте в виде жировых полосок [43]. При интерпретации данных, 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.

У мышей алиментарный атеросклероз обычно не развивается. Однако, благодаря сотням инбредных линий мышей с хорошо установленной генетической картой, легкости получения конгенных и рекомбинантных пород, мышинные модели все чаще стали использоваться для изучения атеросклеротического процесса. Однако повреждений бляшек и образования тромбов у этих мышей не бывает [44]. 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 [15].

Простота генетических манипуляций у этих животных позволяет получить информацию об участии отдельных генов в развитии атеросклеротических превращений. Наибольшее количество информации получено при исследовании мышей с различными генетически-индуци-

рованными дефектами. Несмотря на очевидную ценность полученной информации, эти модели лишь частично отражают многообразие процессов, имеющих место при атеросклерозе у человека, и не могут быть полностью использованы для объяснения механизмов развития атеросклеротических поражений [14, 28,34,39]. Стоит лишь отметить, что, в отличие от артерий человека, которые характеризуются многослойной интимой, содержащей разнообразные клеточные элементы, интима артерий мышей представлена только эндотелием, располагающимся на внутренней эластической мембране и отделенной от последней лишь тонкой прослойкой соединительно-тканного матрикса, практически не содержащего клеточных элементов.

К сожалению, воспроизведение в эксперименте всей сложности взаимодействия этиологических и патогенетических механизмов атеросклероза остается недоступным для современного исследователя, прежде всего из-за видовых различий человека и экспериментальных животных. Моделирование требует также большей продолжительности, сопоставимой с длительностью процесса формирования атеросклеротических бляшек у человека, а также учета гормональных перестроек в возрастные периоды, видовых и типологических особенностей липидного обмена.

Кроме того, специфика болезней человека определяется условиями его жизни: социальная и внешняя среда, труд, вертикальное положение тела, значительная продолжительность жизни, вредные привычки, денатурализация питания и др. По этим причинам идеальная биологическая модель атеросклероза, вероятно, никогда не будет создана.

Выводы

Таким образом, моделирование атеросклеротического процесса является незаменимым подходом в современных исследованиях при изучении патогенетических механизмов, детерминирующих атерогенные повреждения органов и тканей. 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 пока не существует. Однако широкий спектр модельных животных и клеточных культур

позволяет выбрать для каждой конкретной цели исследования наиболее адекватную модель с воспроизведением того или иного звена патогенеза. В разработанных к настоящему времени экспериментальных моделях воспроизводятся важнейшие звенья патогенеза атеросклероза, в частности, дислипидемии, нарушения транспорта липидов, дисфункция эндотелия и др.

Вместе с тем, с одной стороны, значительные успехи в технике клинических исследований патогенеза атеросклероза во многом приближают их возможности к условиям эксперимента, а с другой - моделирование отдельных элементов патогенеза более предпочтительно для аналитических целей. Идеальная модель была бы, конечно, необходима для изучения патогенеза, действия и эффективности лечебных мероприятий и лекарственных препаратов. 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.

Литература. 1. Алексеева Р.И. Холестерин и атеросклероз / Р. И. Алексеева // Вопросы питания. - 1998. - № 3. - С. 44-45. 2. Анастеади В. Х. О пато- и морфогенезе атеросклероза (клинико-экспериментальные аспекты) / В. Х. Анастеади, В. А. Нагорнев // Арх. патол. - 1984. - Т. 46, № 3. - С. 10-13. 3. Клеточные механизмы атеросклероза: врожденный иммунитет и воспаление / Ю. В. Бобрышев, В. П. Карагодин, Ж. И. Ковалевская [и др.] // Фундаментальные науки и практика. - 2010. - Т. 1, № 4. - С. 140-148. 4. Климов А. Н. Методические аспекты этиологии и патогенеза атеросклероза / А. Н. Климов, В. А. Нагорнев // Кардиология. - 1993. - № 2. - С. 5-10. 5. Морфологическая характеристика миокарда кроликов при экспериментальном атеросклерозе / Л. М. Непомнящих, Е. Е. Филошина, С. В. Мишина [и др.] // Арх. патол. - 1976. - № 5. - С. 42-47. 6. Нагорнев В. А. Методология в изучении проблемы атеросклероза / В. А. Нагорнев // Мед. Академический ж. - 2005. - Т. 5, № 3. - С. 121-133. 7. Нагорнев В. А. Структурно-функциональная характеристика поверхности эндотелия аорты при экспериментальной гиперхолестеринемии / В. А. Нагорнев, Ю. В. Бобрышев // Арх. патол. - 1984. - № 1. - С. 50-57. 8. Непомнящих Л. М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце / Л. М. Непомнящих. - Новосибирск: Наука, Сибирское отделение, 1991. - 352 с. 9. Соколова Р. И. Изменения аорты при эндогенной гиперхолестеринемии у кроликов (электронно-микроскопическое исследование) / Р. И. Соколова, В. И. Метелица // Кардиология. - 1971. - № 6. - С. 72-75. 10. Транспорт бета-липопротеидов через эндотелий при экспериментальной гиперхолестеринемии (электронно-радиоавтографическое исследование) / В. А. Нагорнев, Ю. В. Бобрышев, А. В. Попов, А. Г. Виноградов // Арх. патол. - 1982. - Т. 44, № 1. - С. 10-17. 11. Факторы и механизмы развития коронарного атеросклероза / Ю. И. Рагино, А. М. Чернявский, А. М. Волков [и др.] - Новосибирск: Наука, 2011. - 168 с. 12. Южик Е. И. Медико-биологические аспекты моделирования атеросклеротического процесса / Е. И. Южик, Е. Л. Лушникова // Фундаментальные исследования. - 2012. - № 10. - С. 176-183. 13. Adietinduced hypercholesterolemic murine model to study atherogenesis without obesity and metabolic syndrome / K. Hartvigsen, C. J. Binder, L. F. Hansen [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2007. - Vol. 27. - P. 878-885. 14. A high fat/ high carbohydrate

diet induces aortic valve disease in C57BL/6J mice / M.-C. Drolet, E. Roussel, Y. Deshaies [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2006. - Vol. 47. - P. 850-855. 15. Advances in vascular medicine / D. Abraham, C. Handler, M. Dashwood, G. Coghan. - Springer-Verlag: London Limited, 2010. - 451 p. 16. Animal models for the atherosclerosis research: a review / L. Xiangdong, L. Yuanwu, Z. Hua [et al.] // Protein Cell. - 2011. - Vol. 2. - P. 189-201. 17. Baranowski M. Biological role of liver X receptors / M. Baranowski // J. Phys. Pharm. - 2008. - Vol. 59, suppl. 7. - P. 31-55. 18. Changes of blood biochemistry in the rabbit animal model in atherosclerosis research; a time or stress-effect / I. A. Dontas, K. A. Marinou, D. Iliopoulos, [et al.] // Lipids Health Dis. - 2011. - Vol. 10. - P. 139-144. 19. Chronic kidney disease-related atherosclerosis - proteomic studies of blood plasma / M. Luczak, D. Formanowicz, E. Pawliczak [et al.] // Proteome Science. - 2011. - Vol. 9. - P. 25. 20. Clandinin M. T. Dietary factors affecting the incidence of dietary fat-induced myocardial lesions / M. T. Clandinin, S. Yamashiro // J. Nutr. - 1982. - Vol. 112. - P. 825-828. 21. Cole J. E. The expression and functions of toll-like receptors in atherosclerosis / J. E. Cole, E. Georgiou, C. Monaco // Mediators of Inflammation. - 2010. - Vol. 2010. - P. 1-18. 22. Complement regulation in murine and human hypercholesterolemia and role in the control of macrophage and smooth muscle cell proliferation / F. Verdeguer, C. Castro, M. Kubicek, [et al.] // Cardiovasc. Res. - 2007. - Vol. 76. - P. 340-350. 23. Cox R. A. Cholesterol, triglycerides, and associated lipoproteins / R. A. Cox, M. R. Garcia-Palmieri // Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations. 3rd edition. - Boston: Butterworths, 1990. - P. 153-160. 24. Deletion of ABCA1 and ABCG1 impairs macrophage migration because of increased RAC1 signaling / T. A. Pagler, M. Wang, M. Mondal [et al.] // Circ. Res. - 2011. - Vol. 108. - P. 194-200. 25. Early changes in coronary artery wall structure detected by microcomputed tomography in experimental hypercholesterolemia / X. Y. Zhu, M. D. Bentley, A. R. Chade [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2007. - Vol. 293. - P. H1997-H2003. 26. 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 / A. M. Salter, R. Hayashi, M. al-Seeni [et al.] // J. Biochem. - 1991. - Vol. 276. - P. 825-832. 27. Farnworth E. R. The methionine and choline status of rat diets and their effects on nutrition and myocardial lesions / E. R. Farnworth, J. K. Kramer, A. H. Corner, B. K. Thompson // J. Nutr. - 1983. - Vol. 113. - P. 2442-2454. 28. Fisher V. W. Myocardial structural response following administration of a fatty diet to rats / V. W. Fisher // Exp. Mol. Pathol. - 1979. - Vol. 30. - P. 215-229. 29. Hypercholesterolemia causes mechanical weakening of rabbit atheroma: local collagen loss as a prerequisite of plaque rupture / M. D. Rekhter, G. W. Hicks, D. W. Brammer [et al.] // Circ. Res. - 2000. - Vol. 86. - P. 101-108. 30. Ignatowski A. C. Influence of animal food on the organism of rabbits / A. C. Ignatowski // Izv. Imp. Voenno-Med. Akad. Peter. - 1908. - Vol. 16. - P. 154-173. 31. Imaging leukocyte adhesion to the vascular endothelium at high intraluminal pressure / D. L. Michel, K. L. Andrews, K. J. Woollard [et al.] // J. Vis. Exp. - 2011. - Vol. 54. - P. 3221. 32. Imaizumi K. Diet and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / K. Imaizumi // Biosci. Biotechnol. Biochem. - 2011. - Vol. 75. - P. 1023-1035. 33. Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis / B. Schieffer, T. Selle, A. Hilfiker [et al.] // Circulation. - 2004. - Vol. 110. - P. 3493-3500. 34. In vivo visualization and attenuation of oxidized lipid accumulation in hypercholesterolemic Zebra fish / L. Fang, S. R. Green, J. S. Baek [et al.] // J. Clin. Invest. - 2011. - Vol. 121. - P. 4861-4869. 35. Innate immunity and monocyte-macrophage activation in atherosclerosis / J. Shalhoub, M. A. Falck-Hansen, A. H. Davies, Monaco C. // J. Inflamm. - 2011. - Vol. 8. - P. 9. 36. Invasive coronary imaging in animal models of atherosclerosis / N. S. van Ditzhuijzen, M. van den Heuvel, O. Sorop, [et al.] // Neth. Heart J. - 2011. - Vol. 19. - P. 442-446. 37. Lipid deposition in the aorta of adjuvant arthritic rats with hypercholesterolemia / M. Kunimoto, Y. Yamaguchi, Y. Futagawa [et al.] // Jap. J. Pharmacol. - 1986. - Vol. 42. - P. 261-267. 38. Macrophage-specific expression of class A scavenger receptors in LDL receptor-/- mice decreases atherosclerosis and changes spleen morphology / S. C. Whitman, D. L. Rateri, S. J. Szilvassy [et al.] // J. Lipid Res. - 2002. - Vol. 43. - P. 1201-1208.

39. Mechanisms of urokinase plasminogen activator (uPA)-mediated atherosclerosis: role of the uPA receptor and S100A8/A9 proteins / S. D. Farris, J. H. Hu, R. Krishnan [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 2011. - Vol. 286. - P. 22665-22677. 40. Models to study atherosclerosis: a mechanistic insight / V. Singh, R. L. Tiwari, M. Dikshit, M. K. Barthwal // *Curr. Vasc. Pharmacol.* - 2009. - Vol. 7. - P. 75-109. 41. Polyphenol-rich extract of pomegranate peel alleviates tissue inflammation and hypercholesterolemia in high-fat diet-induced obese mice: potential implication of the gut microbiota / A. M. Neyrinck, V. F. Van H²e, L. B. Bindels [et al.] // *Brit. J. Nutr.* - 2012. - P. 1-8. 42. Response of aorta connective tissue matrix to injury caused by vasopressin-induced hypertension or hypercholesterolemia / J. Drobniak, R. Dabrowski, A. Szczepanowska [et al.] // *J. Phys. Pharm.* - 2000. - Vol. 51, suppl. 3. - P. 521-533. 43. Rogers K. A. Dietary fish oil enhances monocyte adhesion and fatty streak formation in the hypercholesterolemic rat / K. A. Rogers, M. J. Karnovsky // *Am. J. Pathol.* - 1988. - Vol. 132. - P. 382-388. 44. Rupture of the atherosclerotic plaque. Does a good animal model exist? / P. Cullen, R. Baetta, S. Bellosta, [et al.] // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2003. - Vol. 23. - P. 535-542. 45. 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. 46. Santos M. J. Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis - the role of adipokines in health and in systemic inflammatory rheumatic diseases / M. J. Santos, J. E. Fonseca // *Acta Reumatol. Port.* - 2009. - Vol. 34. - P. 590-598. 47. Swine model of carotid artery atherosclerosis: experimental induction by surgical partial ligation and dietary hypercholesterolemia / A. Ishii, F. Vi²uela, Y. Murayama [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* - 2006. - Vol. 27. - P. 1893-1899. 48. Tedgui A. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathway / A. Tedgui, Z. Mallat // *Physiol. Rev.* - 2006. - Vol. 86. - P. 515-581. 49. The granulocyte colony-stimulating factor promotes atherosclerosis in high-fat diet rabbits / Z. Hu, H. Gong, M. Yang [et al.] // *Heart.* - 2011. - Vol. 97. - P. A27. 50. 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 / Y. Inoue, T. Toda., T. Igawa [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* - 1995. - Vol. 175. - P. 1-13. 51. Vrin C. L. J. From blood to gut: Direct secretion of cholesterol via transintestinal cholesterol efflux / C. L. J. Vrin // *World J. Gastroenterol.* - 2010. - Vol. 16. - P. 5953-5957. 52. Yasuda T. Update on the role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis / T. Yasuda, T. Ishida, D. J. Rader // *Circ. J.* - 2010. - Vol. 74. - P. 2263-2270.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ МОДЕЛЮВАННЯ АТЕРОСКЛЕРОЗУ: ПЕРСПЕКТИВИ ТА ТРУДНОЩІ

С.Г. Котюжинська, А.І. Гоженко

Резюме. У роботі розглянуті відомі на сьогодні моделі атеросклеротичного процесу в експериментальних тварин і

на клітинних культурах. Авторами запропонована експериментальна модель атеросклерозу, в основу якої покладено блокування тучних клітин і гепарину, що дозволило притупити ліпопротеїліазну активність крові, і в значною мірою підвищити частоту та тяжкість розвитку атеросклерозу в шурів. Проаналізовано можливості та обмеження застосування лабораторних тварин для дослідження етіології та патогенезу атеросклерозу.

Ключові слова: атеросклероз, експериментальне моделювання.

EXPERIMENTAL MODELING OF ATHEROSCLEROSIS:

PROSPECTS AND CHALLENGES

S. Kotjuzhinskaya, A. Gozhenko

Abstract. The paper discusses the known model of the atherosclerotic process in laboratory animals and cell cultures. Unfortunately, playing in the experiment all the complexity of the interaction of etiological and pathogenesis mechanisms of atherosclerosis remains inaccessible for the modern researcher, primarily due to species differences in human and experimental animals. Opportunities and limitations of laboratory animals to study etiology and pathogenesis of atherosclerosis have been analysed.

The authors suggest the experimental model of atherosclerosis, based on the blocking fat cells and heparin (protamine sulfate within 21 days against a background of the alimentary hyperlipidemia), which allowed to oppress activity of lipoprotein lipase of blood, and substantially increase the frequency and severity of atherosclerosis in rats. Today, a wide range of animal models and cell cultures allows you to choose for each specific purpose of the study the most adequate model of playback of one or another level of pathogenesis.

On one hand, significant progress in the technique of clinical research of pathogenesis of atherosclerosis largely brings their possibilities to the terms of the experiment, and on the other hand - modeling the individual elements in the pathogenesis is more preferable for analytical purposes.

Key words: atherosclerosis, experimental modeling.

Odessa National Medical University

GP "Ukrainian scientific research Institute of transport medicine", Odessa

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №1 (47). - P.178-183.

Надійшла до редакції 03.03.2014

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© С.Г. Котюжинська, А.І. Гоженко, 2014