

Выбор вида и линии животных для оценки гиполипидемических лекарственных средств

М. Н. Макарова, В. Г. Макаров, С. В. Ходько

ЗАО «НПО «Дом фармации», г. Санкт-Петербург

Абстракт

*До настоящего времени отсутствуют эффективные средства, позволяющие остановить развитие атеросклероза, являющегося основной причиной ишемических заболеваний сердечно-сосудистой системы — главной причины смертности людей. Создание антиатерогенных и гиполипидемических средств возможно только в процессе углубленных доклинических исследований на экспериментальных животных. Модели атеросклероза должны быть близки по патогенезу к атеросклерозу человека и отвечать следующим критериям: сходство природы экспериментальных нарушений с таковыми у человека; сходство липидного профиля плазмы крови и обмена веществ с метаболизмом в организме человека; скорость разведения животных и развития атеросклеротических нарушений; расходы на приобретение и содержание животных; возможность выполнения манипуляций и визуализации нарушений *in vivo* и ряду других.*

В обзоре рассмотрены современные подходы к моделированию атеросклероза на различных видах и линиях животных. Анализ литературы позволил предположить возможность использования моделей атеросклероза на таких редко используемых для этих целей видах животных, как морские свинки, чилийские белки дегу и хомяки, которые отвечают многим из вышеперечисленных критериев. Показано также, что для изучения механизмов развития атеросклероза, в том числе и на молекулярном уровне, оптимально подходят различные линии генетически измененных грызунов, в частности, мыши. Однако для исследования новых лекарственных антиатерогенных и гиполипидемических препаратов необходимы более крупные животные (морские свинки, чилийские белки дегу и хомяки), подходящие для длительных динамических наблюдений, требующих регулярного отбора крови. В связи с тем, что до сих пор не существует единой модели атеросклероза на животных, которая удовлетворяла бы всем необходимым критериям, следует, по-видимому, в доклинических исследованиях использовать как мелких животных (морских свинок, хомяков, чилийских белок дегу) для предварительного экспресс-тестирования, так и крупных (кроликов, карликовых свиней) для подтверждения эффективности фармакологических препаратов.

Ключевые слова: атеросклероз, экспериментальные модели, виды животных.

The choice of species and lines of animals for evaluation of lipid-lowering medicines

M. N. Makarova, V. G. Makarov, S. V. Khodko

Research-and-manufacturing company "Home of pharmacy" Closed Joint-Stock Company, Saint Petersburg, Russia

Abstract

*To date there are no effective means to stop the development of atherosclerosis, the major cause of ischemic cardiovascular diseases, a leading cause of death for people. The creation of anti-atherogenic and lipid-lowering drugs is possible only in the process of in-depth preclinical studies on experimental animals. Models of atherosclerosis should be similar in pathogenesis to atherosclerosis person and meet the following criteria: the similarity of the experimental nature of the violations with those; the similarity of the lipid profile of blood plasma and metabolism with the metabolism in the human body; rate of breeding animals and the development of atherosclerotic disorders; the cost of purchasing and maintaining animals; the ability to perform manipulation and visualization of disturbances *in vivo* and a number of others.*

The review considers current approaches to the modeling of atherosclerosis in various species and lines of animals. Analysis of the literature suggests the possibility of using models of atherosclerosis such rarely used for these purposes, the types of animals like Guinea pigs, degus and hamsters that meet many of these criteria. It is also shown that for studying the mechanisms of atherosclerosis, including at the molecular level, optimally match the different lines of genetically changed rodents, in particular mice. However, for the study of new drugs anti-atherogenic and lipid-lowering drugs requires larger animals (Guinea pigs, degus and hamsters), suitable for long-term dynamic observation, which requires regular blood sampling. Due to the fact that so far there is no single model of atherosclerosis in animals, which would satisfy all the required criteria, should, apparently, in preclinical studies to use as small animals (guinea pigs, hamsters, degus) for preliminary rapid tests, and large (rabbits, dwarf pigs) to confirm the effectiveness of pharmacological drugs.

Keywords: *atherosclerosis, experimental model, animal species.*

Введение

Атеросклероз – хроническое, системное заболевание крупных и средних артерий, характеризующееся отложением в сосудах атерогенных липопротеинов с последующим разрастанием соединительной ткани, образованием бляшек и их кальцификацией [1, 2, 3]. В патогенезе атеросклероза важное значение имеют воспаление и нарушение окислительно-восстановительных процессов в стенке сосудов [1, 4, 5]. Атеросклероз является основной причиной развития ишемических заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые, в свою очередь, определяют смертность большей части населения мира [2]. Поэтому поиск средств для профилактики и лечения атеросклероза, в том числе и для обратного развития процесса, является чрезвычайно актуальным.

Для поиска эффективных методов лечения и диагностики атеросклероза необходимы качественные экспериментальные модели заболевания, максимально близкие по этиологии и патогенезу к атеросклерозу человека. У большинства диких видов животных (грызуны, кролики и др.), наиболее часто используемых в экспериментальных исследованиях, трудно вызвать атеросклероз в связи с высоким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и других особенностей липидного обмена [6]. В свою очередь близкие к человеку по липидному профилю свиньи и приматы дороги и сложны в обслуживании; кроме того, требуется довольно много времени для развития у них атеросклеротических нарушений. За последние 2,5 десятилетия методами генной инженерии созданы линии некоторых животных (в основном мышей), высоковосприимчивых к атеросклерозу [6, 7]. Однако и генетически модифицированные мыши имеют ряд недостатков, не позволяющих использовать их для длительных исследований и регулярного отбора крови в связи с малыми размерами самих животных и их кровеносных сосудов. Следует также отметить, что результаты доклинической оценки лекарственных препаратов и биологически активных добавок (БАД) на животных не всегда коррелируют с результатами клини-

ческих наблюдений на людях [8]. Поэтому важно использовать модели атеросклероза, наиболее близкие по патогенезу к атеросклерозу человека.

Основные виды и линии животных, используемые для моделирования атеросклероза

Модели на животных обеспечивают для исследователей возможности как экспериментальной оценки механизмов болезней, так и разработки и тестирования новых методов лечения [9]. Кроме того, в экспериментальных моделях легко управлять воздействием различных внешних факторов, в том числе и питанием [10]. В настоящее время с прогрессом в понимании болезней человека возникает необходимость создания экспериментальных моделей, максимально близких к изучаемым болезням человека [9].

Не только шимпанзе имеют около 99% ДНК человека, но и у мышей до 98% ДНК близки человеческому [10]. Однако основные природные линии различных животных (мышей, крыс, кроликов и др.), в силу особенностей липидного обмена, мало восприимчивы к атеросклерозу. Поэтому для моделирования атеросклероза и сопутствующих заболеваний путем генной инженерии выводят животных с нарушениями липидного обмена, сходными с таковыми у человека, что позволяет вызывать у них атеросклероз, близкий по механизмам развития с человеческим [6, 10, 11]. Одним из таких методов генной инженерии является удаление генов, ответственных за устойчивость животных к атеросклерозу, например гена рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – LDL-receptor-knockout или гена аполипопротеина E – apo E [6].

Преимущества и недостатки моделей атеросклероза на разных группах животных отражены в табл. 1. При этом большинство исследователей утверждает, что наиболее часто используемыми для исследований в области атеросклероза являются грызуны и кролики [12]. Причем среди грызунов чаще всего используются мыши, а следом за моделями на мышах и кроликах по частоте применения идут модели на свиньях (чаще карликовых свиньях) и приматах [13].

Таблица 1. Преимущества и недостатки моделей атеросклероза на разных группах животных [7, 10, 12–18]

Вид животных	Преимущества	Недостатки
Кролики	Природные ЛПНП-рецептор-дефицитные линии (породы), природные гипертриглицеридемийные линии, достаточно крупные для длительных физиологических исследований, легкие в уходе и содержании, понятны многим исследователям, хорошая реакция на пищевой холестерин, наличие трансгенных линий, относительная дешевизна, выраженная активность БПЭ-ХС, примерно равные количества циркулирующего ХС ЛПВП и ЛПНП	Растительные, места расположения бляшек (дуга и нисходящая часть грудного отдела аорты) отличаются от таковых у человека (брюшной отдел аорты), необходим очень высокий уровень холестерина в плазме, чтобы вызвать атеросклероз, отсутствуют выраженные поражения и спонтанный атеросклероз, низкая активность печеночной липазы приводит к токсическому воздействию на печень при длительном кормлении холестерином
Мыши	Дешевые, хорошо задаваемая генетика, легкое разведение, короткое время генерации (развития), быстрое возникновение атеросклероза, простота в уходе и содержании, наличие нескольких трансгенных линий (пород), низкая стоимость проведения фармакологических исследований	Высокая устойчивость к атерогенезу, высокий уровень ХС-ЛПВП, отсутствие активности БПЭ-ХС, редкое образование бляшек в коронарных сосудах, редкое их разрушение (отрыв) и тромбоз, отсутствие неоваскуляризации внутри бляшки и кровотечений из них, малый размер тела лимитирует частый отбор крови и работу с кровеносными сосудами. Большинство этих недостатков преодолены у мышей линии ApoE ^{-/-} -Fbn1C1039G ^{+/-} , но только не малые размеры
Крысы	Простота обслуживания и содержания, несколько линий крыс с наследственной гиперлипидемией (некоторые из которых связаны с атерогенезом) и трансгенных крыс с выраженной активностью БПЭ-ХС, способного вызывать атеросклероз, аналогичный человеческому	У стандартных линий – высокая устойчивость к атерогенезу, высокий уровень ЛПВП, отсутствие активности БПЭ-ХС у большинства линий
Хомяки	Наличие активного БПЭ-ХС в плазме крови, значительная часть холестерина плазмы переносится ЛПНП аналогично человеку, чувствительны к высокому содержанию жиров в рационе, возможно развитие гиперхолестеринемии и раннего атеросклероза с жировыми слоями и сложными бляшками после различной длительности воздействия рациона, просты в обслуживании	Противоречивые и плохо воспроизводимые результаты поражения аорты
Морские свинки	Преобладание ХС ЛПНП в плазме крови, наличие БПЭ-ХС, липопротеинлипазы и ЛХАТ, выраженное атерогенное воспаление с повышением уровня цитокинов в аорте	Отсутствие существенных атеросклеротических нарушений, антитела, участвующие в атерогенном воспалении, редко доступны, не очень хорошая хирургическая модель, необходимо постоянное обогащение рациона витамином С, выраженным антиоксидантом, вмешивающимся в атерогенез
Чилийская белка дегу	Удобные в обслуживании и содержании, достаточный размер для отбора крови в динамике, довольно высокая активность БПЭ-ХС, сравнимая с таковой у человека, отсутствие apo B48, как и у хомяков и морских свинок	Недостаточно исследований в разных условиях эксперимента и данных научной литературы, бляшки расположены в грудном отделе аорты (у человека – в брюшном), нет инбредных линий

Птицы	Наличие восприимчивых к атеросклерозу пород, расположение и прогрессирование нарушений схожи с таковыми у людей, низкая стоимость и простота обслуживания, достаточные размеры, хороший ответ на холестерин корма, короткое время развития и относительно долгая продолжительность жизни	Не млекопитающие, отсутствие apo E, B48 и формирования хиломикрон, липидный профиль и метаболизм отличны от человеческого, связь атеросклероза с вирусной инфекцией, значительные изменения метаболизма липопротеинов во время яйцекладки
Собаки	Некоторое физиолого-анатомическое сходство с людьми, четко выраженный липидный профиль, сходство с людьми по гематологическим и метаболическим показателям, идеальный размер	Устойчивые к атеросклерозу виды, высокий уровень ХС ЛПВП, дорогие, нет существенных атеросклеротических поражений, плохой ответ на холестерин рациона, этические проблемы, спонтанные бактериемии и вирусные инфекции
Свиньи	Физиолого-анатомическое сходство с людьми, восприимчивы к спонтанному атеросклерозу (на обычном рационе питания), особенно брюшной аорты, сходное с человеком строение и характер расположения бляшек в коронарных и подвздошно-бедренных артериях, васкуляризация бляшек, наличие миниатюрных (карликовых) свиней, удобных для исследований, липопротеин-мутантные породы, высокая предрасположенность к развитию атеросклеротических бляшек сонных артерий, крупные сосуды	Необходимость в рационах с высоким содержанием холестерина (4–5%), длительный срок кормления гиперхолестериновым рационом, очень низкий исходный уровень холестерина, редкость тромбоза из-за отрыва бляшки, трудности в уходе, а также высокие расходы на обслуживание
Приматы	Самые близкие виды к человеку, всеядный тип питания, некоторые виды хорошо реагируют на холестерин рациона, а у некоторых видов отмечается спонтанная ранняя стадия атеросклероза, коронарный атеросклероз, семейная недостаточность ЛПНП-рецепторов	Высокая продолжительность жизни, что диктует необходимость длительных исследований, тяжелые хронические заболевания почек как результат воздействия экспериментального атеросклероза (выражающиеся в высоком риске преждевременной смерти), вариативность мест поражения, ограниченная доступность и дороговизна, сложность в обслуживании и содержании, этические проблемы

Примечание: БПЭ-ХС – белок, переносящий эфиры холестерина; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛХАТ – лецитинхолестеринацилтрансфераза; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

Таким образом, как видно из табл. 1, наибольшее число преимуществ имеется у моделей атеросклероза на генетически модифицированных мышах. Однако разведение и содержание генетически модифицированных мышей довольно дорого, кроме того, анализ динамики показателей в длительном эксперименте, в связи с малым количеством крови, требует промежуточных забоев, то есть большого количества животных. Последнее еще больше удорожает исследования на таких мышах. Что касается аутбредных животных, то следует отметить модели на кроликах, морских свинках, хомяках, чилийских белках дегу, свиньях и обезьянах, у которых также имеется много положительных моментов, в том числе возможность оценки показателей в динамике, не убивая животных. В свою очередь, модели атеросклероза на собаках и птицах имеют значительное количество недостатков и ограни-

чений, в связи с чем они широко не используются [19]. Ниже разберем более подробно перспективы использования основных видов животных для экспериментального моделирования атеросклероза.

Судить о полезности той или иной модели атеросклероза на животных можно на основании следующих критериев [7, 15, 20]: 1) природа экспериментальных нарушений и их сходство с нарушениями у человека; 2) сходство липидного профиля плазмы крови и обмена веществ с метаболизмом в организме человека; 3) время, необходимое для разведения животных и развития атеросклеротических нарушений; 4) расходы на приобретение и содержание животных; 5) возможность выполнения манипуляций и визуализации нарушений *in vivo*; 6) возможность проведения классических и молекулярно-генетических исследований; 7) должны быть хорошо описаны в широкой научной литературе;

8) наличие и доступность инбредных линий для уменьшения вариабельности показателей. Кроме того, по мнению J. C. Russell и S. D. Proctor [21], важными являются также достаточно большие размеры животных для проведения физиологических и метаболических исследований в динамике, а также возможность развития терминальных стадий заболевания, сопоставимые с возникающими у людей.

Мыши по своей природе устойчивы к атеросклерозу. Это связано с тем, что проатерогенный холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) у них быстро разрушается в плазме крови, а атерозащитного холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) значительно больше, чем ХС-ЛПНП [7, 22] (табл. 2). Из этой таблицы видно, что липидный профиль у мышей существенно

Таблица 2. Липидный профиль лабораторных животных и человека [7, 15]

Вид животных	ЛПНП (%)	ЛПОНП (%)	ЛПВП (%)
Мышь	20	10	70
Крыса	10	10	80
Кролик	35–40	10	45–50
Морская свинка	70	10	20
Хомяк	48	3	49
Чилийская белка дегу	30	10	60
Свинья	60	2	38
Человек	63	12	25

Примечание: ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

отличается от такового у людей, у которых до 75% холестерина плазмы крови переносят липопротеины низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП) [20]. Следует отметить, что мыши в течение многих лет не использовались в качестве модели из-за высокой смертности на рационе с очень высоким содержанием жира (30%), холестерина (5%) и холевой кислоты (2%), который только и был способен вызвать у них атеросклероз [20]. Исключением являются мыши линии C57BL/6, у которых атеросклероз развивается на рационе с менее высоким содержанием жира и холестерина. В частности, при использовании рациона, содержащего 1,25% холестерина, 0,5% холевой кислоты и 15% жира, различным исследователям удавалось получить и увеличение уровня общего холестерина за счет ЛПНП, и формирование атеросклеротических бляшек у этой породы мышей [12].

Современные модели атеросклероза на мышах с генетическими модификациями метаболизма липопротеинов и использованием различных изменений рациона питания позволили получить информацию о формировании атеросклероза, образовании и прогрессировании бляшек и др. [7]. Как отмечают многие исследователи [6, 23], наибольший прогресс в изучении атеросклероза был достигнут именно благодаря моделям на мышах. Однако сложность отбора достаточных количеств крови для биохимических исследований в связи с малыми размерами животных и их кровеносных сосудов, а также то, что атеросклеротические

бляшки у мышей обычно ограничиваются аортой и аортальным синусом с очень редким поражением коронарных артерий [22], и ряд других недостатков (см. табл. 1) создают существенные трудности при оценке эффективности лекарственных средств.

Крысы еще более мышей устойчивы к атеросклерозу, в том числе и за счет самого высокого уровня ЛПВП и низкого ЛПНП, по сравнению с другими животными (табл. 2). Кроме того, у крыс гораздо сложнее, чем у мышей, получить генно-модифицированные линии, которые были бы восприимчивы к атеросклерозу. На сегодняшний день сообщается только о трех линиях мутантных крыс, подверженных атеросклерозу, – LDL-receptor-knockout (LDL-R, или ЛПНП-R), JCR: LA-cp (крысы с ожирением и отсутствием рецепторов лептина) и гипертензивные солечувствительные крысы линии Дахл (Dahl), трансгенные по CETP, из которых только у последних может развиваться атеросклероз коронарных артерий [22]. У крыс линий LDL-R, а также JCR: LA-cp, склонных к гипертриглицеридемии, отмечен лишь атеросклероз аорты. Путем скрещивания спонтанно гипертензивных крыс и крыс линии Спраг-Дуули созданы крысы, страдающие ожирением, гиперлипидемией и гипертензией. Как указывает R. P. Priyadharsini [7], эти линии крысы могут быть полезны для изучения гиперхолестеринемии при гипертензии.

S. D. Sithu с соавт. [6] установили у LDL-R-крыс существенное повышение в плазме крови общего холестерина и триглицеридов. При этом авторы

отмечают, что на рационе западного типа – РЗТ (описание рациона западного типа см. ниже) у LDL-receptor-knockout-крыс атеросклеротическое поражение дуги аорты и брюшного отдела аорты развивается только после 34–52 недель кормления этим рационом, в то время как на обычном рационе даже через 64 недели никаких нарушений не выявлено. Исследователи делают вывод о том, что LDL-R-крысы могут быть полезной моделью для изучения ожирения, инсулинорезистентности ранних стадий атеросклероза.

У **морских свинок** наиболее близкий к человеческому профиль липопротеинов плазмы крови с преобладанием холестерина ЛПНП (табл. 2), сходное с человеком отсутствие синтеза витамина С и необходимость его поступления с пищей, а также множество других преимуществ [24]. Однако они очень редко используются в качестве моделей атеросклероза в связи с трудностью развития у них атеросклеротических поражений (бляшек) даже при очень длительном кормлении атерогенными рационами [24]. Вместе с тем морские свинки могут быть одним из лучших видов животных для оценки влияния лекарственных средств на нарушения липидного профиля.

Как указывают M. Jove с соавт. [8], для того чтобы вызвать атеросклероз, в частности диет-индуцированный, у **хомяков** не требуется выводить специальные породы с генетическими мутациями липидного обмена. Как видно из табл. 2, у них, так же как и у человека, превалирует холестерин ЛПНП. Поэтому у хомяков на РЗТ развиваются дислипидемия и атеросклеротические бляшки, близкие по многим параметрам к человеческим [8].

Практически нет моделей атеросклероза на чилийских белках дегу, и хотя у них, так же и у всех грызунов, в структуре липопротеинов превалируют ЛПВП (60%), а ЛПНП составляют 30% (10% приходится на ЛПОНП), но по многим другим параметрам липидного метаболизма, как указывают R. Nomán с соавт. [15] на основании собственных исследований, чилийские белки дегу близки к человеку. Так, они установили, что реакция на холестерин пищи у них выражается в 4–5-кратном увеличении холестерина плазмы крови в основном за счет ХС-ЛПНП и ЛПОНП, а также в развитии обширного атеросклероза аорты. Кроме того, как показали исследователи, активность БПЭ-ХС плазмы крови у чилийских белок дегу сходна с таковой у человека. Указанное выше, вместе с гораздо большими размерами чилийских белок дегу, по сравнению с мышами, удобством ухода и размножения, указывает на высокий потенциал их использования в качестве полезной модели для исследований в области атеросклероза.

Кролики по структуре липидного профиля занимают промежуточное положение между мышами, крысами и человеком (табл. 2), но, так же как и большинство грызунов, не склонны к атеросклерозу. Несмотря на это, они представ-

ляют довольно удобные модели для изучения метаболизма липопротеинов, так как имеют высокий уровень абсорбции пищевого холестерина, высокую активность БПЭ-ХС и аро-В-содержащие липопротеины, а также довольно большие размеры. У природной линии новозеландского белого кролика, часто используемой для создания атеросклероза, хорошо изучено влияние липопротеинов различной плотности на атеросклероз [7, 14]. Однако новозеландским белым кроликам свойственна высокая биологическая вариативность в отношении индивидуального ответа на пищевой холестерин, при этом морфология повреждения (атеросклеротического) у них значительно варьирует в зависимости от содержания холестерина в пище. Этот вид не подвержен риску атеросклероза в связи с низким уровнем холестерина в плазме крови (50 мг/дл) при нахождении на стандартном рационе питания. Для того чтобы вызвать повреждение сосудов у этих кроликов, как правило, требуется кормление рационом с высоким содержанием холестерина (от 0,2 до 2%). Это способствует повышению уровня холестерина в плазме примерно в 8 раз и приводит к образованию пенных клеток, богатых жиром, в основном в области дуги аорты и грудной аорты. При этом на рационе, содержащем 1% и более холестерина, кроме атеросклероза аорты, развивается множество побочных нарушений в других органах, в том числе со стороны печени (выраженная гепатотоксичность), что увеличивает смертность животных [14, 25]. Вместе с тем для развития сложных атеросклеротических бляшек с липидным ядром в окружении гладкомышечных клеток требуется длительное кормление холестерином – от шести месяцев до нескольких лет, поэтому для предупреждения негативных последствий содержание холестерина в рационе не должно превышать 0,3–0,5% [25]. J. Fan с соавт. [25] для длительных исследований рекомендуют рацион, обогащенный 0,3–0,5% холестерина и 3% соевого или кукурузного масла, на котором уже через 4 недели уровень холестерина в крови поднимается до 800 мг%.

В связи с вредным побочным действием высокожирового рациона и холестерина для моделирования спонтанного атеросклероза были созданы генетически модифицированные кролики, в частности кролик Ватанаби с наследственной гиперхолестеринемией. Преимущество этой модели (только гомозиготной) заключается в том, что морфология бляшек и липидный обмен у них во многом аналогичны тем, которые наблюдаются у человека [26]. Причем атеросклероз развивается у них на обычном растительном рационе в среднем в 9-месячном возрасте. Кроме того, у кроликов Ватанаби, так же как и среди людей, отмечены половые различия в предрасположенности к атеросклерозу: самцы более склонны к коронарному атеросклерозу [14]. Второй генетически модифицированной породой являются кролики больницы Сент-Томас, которые имеют высокие уровни ЛПОНП и ЛПНП из-за наследственной

дис-бета-липопротеинемии; они так же, как и кролики Ватанаби, рекомендуются для доклинических исследований противоатеросклеротических препаратов [7, 26].

Оптимальной среди **свиней** является модель на карликовых свиньях, в особенности на генетически модифицированных юкатанских, у которых атеросклероз может быть вызван без применения холестерина, что позволяет избежать ее токсических и воспалительных побочных эффектов. Кроме того, у генетически модифицированных, в частности LDLR-нокаутных, карликовых свиней отмечается увеличение концентрации ЛПНП на фоне высокожирового рациона, который приводит к развитию атеросклеротических поражений уже через 6–11 месяцев, что, однако, гораздо дольше, чем у мышей и других грызунов. Следует также отметить, что места расположения атеросклеротических бляшек (грудной и брюшной отделы аорты, подвздошно-бедренные и коронарные артерии) сходны с таковыми у людей [14]. Как указывают Y. T. Lee с соавт. [14], для ускорения развития атеросклероза у свиней используют сочетание атерогенного рациона с искусственным, чаще механическим (эндоваскулярное введение и раздувание баллона, частичное лигирование сосуда и др.), повреждением сосудов. Ускоренные модели рекомендуются для исследования осложнений атеросклероза, в том числе отрыва бляшки, ишемического реперфузионного повреждения, артериального тромбоза и рестеноза после ангиопластики, а также динамики изменений на фоне различных методов лечения [14]. Развитие генных технологий позволило создать породы карликовых свиней, не менее близких по физиологии к человеку, чем обезьяны (см. ниже), но гораздо более удобных в плане ухода, стоимости и других критериев. Так, в настоящее время созданы линии юкатанских карликовых свиней с нарушением гена рецепторов ЛПНП, у которых даже на стандартном рационе с нормальным содержанием жира и без обогащения холестерином развиваются гиперхолестеринемия и атеросклероз [27]. В свою очередь совсем недавно в Японии созданы породы карликовых свиней, которые весят всего 7 кг [22]. При этом, кроме значительного уменьшения в размерах, у таких пород существенно (за три месяца) ускоряется развитие коронарной атеросклеротической окклюзии на атерогенной диете. К этим модифицированным породам относятся LDL-R-дефицитные карликовые свиньи Rapasz, карликовые свиньи с метаболическим синдромом Ossabaw, японские микромини-свиньи, а также карликовые свиньи с пропротеиновой конвертазой субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9).

Модели атеросклероза на **обезьянах** наиболее адекватны, так как обезьяны более других видов животных близки по генетическим параметрам к человеку. Используются в основном обезьяны макак-резус. Комплексные атеросклеротические поражения коронарных артерий у этих видов обезьян,

сходные с человеческими, успешно вызываются с помощью рационов с высоким содержанием жира и холестерина. Регрессия коронарного атеросклероза при возврате к диете с низким содержанием жиров была впервые показана именно на модели с макаками. При этом переход на низкожировой рацион сопровождался уменьшением содержания холестерина в бляшках и уменьшением количества пенных клеток, а также содержания липидов в них. Макаки использовались в связи с их более высокой чувствительностью к высокому содержанию жиров [14]. Основные недостатки моделей на обезьянах отражены в табл. 1.

Заключение

Таким образом, модели атеросклероза на животных имеют важное значение для изучения патогенеза атеросклероза и тестирования новых лекарств, способных остановить прогрессирование и способствовать регрессу поражений. И если для изучения механизмов развития атеросклероза, в том числе и на молекулярном уровне, оптимально подходят различные линии генетически измененных мышей, то для исследования новых лекарственных антиатерогенных и гиполипидемических препаратов необходимы более крупные животные (морские свинки, чилийские белки дегу и хомяки), удобные в плане длительных динамических наблюдений, требующих регулярного отбора крови.

Следует отметить, что до сих пор не существует единой модели атеросклероза на животных, которая удовлетворяла бы всем необходимым критериям. Вместе с тем имеются исследования, свидетельствующие об отсутствии лечебного эффекта в наблюдениях на людях препаратов, показавших выраженное лечебное действие на животных. Поэтому в доклинических исследованиях следует использовать как минимум две группы животных: мелких животных (морских свинок, хомяков, чилийских белок дегу) для предварительного экспресс-тестирования, а крупных (кроликов, карликовых свиней) для более точной оценки эффективности фармакологических препаратов.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Список литературы

1. *Cardiology. National leadership: brief edition / ed. JuN Belenkov, RG Oganov. – M.: GEOTAR-Media, 2012. – P. 463–73. Russian (Кардиология. Национальное руководство: краткое издание / под ред. ЮН Беленкова, РГ Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 463–73).*
2. *Sergienko IV, Ansheles AA, Kukbarchuk VV. Atherosclerosis and dyslipidemia: modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment / Publ. house ООО «PatiSS». – M.: 2017. – 140 p. Russian (Сергиенко ИВ, Аншелец АА, Кухарчук ВВ. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения / – Изд-во ООО «ПатиСС». – М.: 2017. – 140 с).*
3. *Smoljanskijj BL, Li fljanskijj VG. Health food. Pocket guide / M.: ZAO «OLMA Media Group», 2010. – P. 394–419. Russian (Смолянский БЛ, Ли флянскй ВГ. Лечебное питание. Карманный справочник / – М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2010. – С. 394–419).*
4. *Osaka M, Ito S, Honda M, Inomata Y, Egashira K, Yoshida M. Critical role of the C5a-activated neutrophils in high-fat diet-induced vascular inflammation. Sci. Rep. 2016;6:21391. doi: 10.1038/srep21391.*
5. *Salvayre R, Negre-Salvayre A, Camare C. Oxidative theory of atherosclerosis and antioxidants. Biochimie. 2016;125:281–96. doi: 10.1016/j.biochi.2015.12.014.*
6. *Sitbu SD, Malovicbko MV, Riggs KA, Wickramasinghe NS, Winner MG, Agarwal A, Hamed-Berair RE, Kalani A, Riggs DW, Bhatnagar A, Srivastava S. Atherogenesis and metabolic dysregulation in LDL receptor-knockout rats. JCI Insight. 2017;2(9). pii: 86442. doi: 10.1172/jci.insight.86442.*
7. *Priyadbarsini RP. Animal models to evaluate antiatherosclerotic drugs. Fundam Clin Pharmacol. 2015;29(4): 329–40. doi: 10.1111/fcp.12130. Epub 2015 Jun 29.*
8. *Jové M, Pamplona R, Prat J, Arola L, Portero-Otín M. Atherosclerosis prevention by nutritional factors: A meta-analysis in small animal models. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013;23(2):84–93. doi: 10.1016/j.numecd.2012.09.006.*
9. *Arends MJ, White ES, Whitelaw CB. Animal and cellular models of human disease. J Pathol. 2016;238(2):137–40. doi: 10.1002/path.4662.*
10. *Leong XF, Ng CY, Jaarin K. Animal Models in Cardiovascular Research: Hypertension and Atherosclerosis. BioMed Res Int. 2015;2015:528757. doi: 10.1155/2015/528757.*
11. *Maeda N, Givens RC, Reddick L. Cardiovascular Disease: Mouse Models of Atherosclerosis. – In: Fox JG, Davison MT, Quimby FW, Barthold SW, Newcomer CE, Smith AL, et al. The Mouse in Biomedical Research, 2nd Edition, Vol. III. Academic Press, Elsevier, San Diego, London, 2007:535–60.*
12. *Li X, Yuanwu L, Hua Z, Liming R, Qiuyan L, Ning L. Animal models for the atherosclerosis research: a review. Protein Cell. 2011;2(3):189–201. doi: 10.1007/s13238-011-1016-3.*
13. *Emini Veseli B, Perrotta P, De Meyer GRA, Roth L, Van der Donckt C, Martinet W, De Meyer GRY. Animal models of atherosclerosis. Eur J Pharmacol. 2017, May 5. pii: S0014-2999(17)30320-5. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.05.010. [Epub ahead of print].*
14. *Lee YT, Laxton V, Lin HY, Chan YWF, Fitzgerald-Smith S, To TLO, Yan BP, Liu T, Tse G. Animal models of atherosclerosis (Review). Biomed Rep. 2017;6(3):259–266. doi: 10.3892/br.2017.843.*
15. *Homan R, Hanselman JC, Bak-Mueller S, Washburn M, Lester P, Jensen HE, Pinkosky SL, Castle C, Taylor B. Atherosclerosis in Octodon degus (degu) as a model for human disease. Atherosclerosis. 2010;212(1):48–54. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.004.*
16. *Getz GS, Reardon CA. Animal Models of Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32(5):1104–15. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.237693.*
17. *Lee YT, Lin HY, Chan YW, Li KH, To OT, Yan BP, Liu T, Li G, Wong WT, Keung W, Tse G. Mouse models of atherosclerosis: a historical perspective and recent advances. Lipids Health Dis. – 2017;16(1):12. doi: 10.1186/s12944-016-0402-5.*
18. *Vilabur G, Padro T, Badimon L. Atherosclerosis and Thrombosis: Insights from Large Animal Models. J Biomed Biotechnol. 2011;2011:907575. doi: 10.1155/2011/907575.*
19. *Kapourchali FR, Surendiran G, Chen L, Uitz E, Babadori B, Moghadasian MH. Animal models of atherosclerosis. World J Clin Cases. 2014;2(5):126–32. doi: 10.12998/wjcc.v2i5.126.*
20. *Jawie J, Nasta ek P, Korbut R. Mouse models of experimental atherosclerosis. J Physiol Pharmacol. 2004;55(3):503–17.*
21. *Russell JC, Proctor SD. Small animal models of cardiovascular disease: tools for the study of the roles of metabolic syndrome, dyslipidemia, and atherosclerosis. Cardiovasc Pathol. 2006;15(6):318–30. doi:10.1016/j.carpath.2006.09.001.*
22. *Liao J, Huang W, Liu G. Animal models of coronary heart disease. J Biomed Res. 2017 31(1):3–10. doi: 10.7555/JBR.30.20150051.*



23. Chen YC, Peter K. Determining the characteristics of human atherosclerosis: A difficult but indispensable task providing the direction and proof of concept for pioneering atherosclerosis research in animal models. *Atherosclerosis*. 2014;241(2):595-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.009.
 24. Ye P, Cheah IK, Halliwell B. High fat diets and pathology in the guinea pig. *Atherosclerosis or liver damage?* *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(2):355-64. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.11.008.
 25. Fan J, Kitajima S, Watanabe T, Xu J, Zhang J, Liu E, Chen YE. Rabbit models for the study of human atherosclerosis: from pathophysiological mechanisms to translational medicine. *Pharmacol Ther*. 2015;146:104-19. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.09.009.
 26. Baumgartner C, Brandl J, Münch G, Ungerer M. Rabbit models to study atherosclerosis and its complications - Transgenic vascular protein expression in vivo. *Prog Biophys Mol Biol*. 2016;121(2):131-41. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2016.05.001.
 27. Bürger C, Weber C, Lutgens E, Gerdes N. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins-focus on CD40 signaling, PCSK9, and novel animal models. *Curr Opin Lipidol*. - 2015;26(3):245-6. doi: 10.1097/MOL.0000000000000185.
-