

УДК 577.29:616.13-004.6]-021.6
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-141-152>

Гиперлипидемия и атеросклероз: экспериментальные модели

Давлетова К.И., Черноловская Е.Л.

Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН)

Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8

РЕЗЮМЕ

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности во всем мире, а главным патологическим процессом, определяющим их развитие, считается атеросклероз. Многочисленные исследования показали, что высокие уровни липопротеинов низкой плотности в крови представляют собой один из наиболее значимых факторов риска развития атеросклеротического поражения артерий. Для изучения атерогенного процесса применяются различные модели как мелких, так и крупных животных, в том числе генетически модифицированных – трансгенных и нокаутированных.

Как правило, в исследованиях гиперлипидемии и атеросклероза часто используют сочетанное применение атерогенной диеты и генетических манипуляций. Ни одна из предложенных к настоящему времени моделей не является идеальной, поскольку каждая имеет свои преимущества и ограничения в воспроизведении профиля липопротеинов и степени атеросклеротического поражения сосудистой стенки. В связи с этим выбор адекватной модели важен для каждого конкретного исследования.

В настоящем обзоре приведены литературные данные о современных моделях гиперлипидемии на наиболее часто используемых лабораторных животных – мышах, крысах и кроликах.

Ключевые слова: гиперлипидемия, атеросклероз, экспериментальные модели

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках проекта базового бюджетного финансирования ИХБФМ СО РАН № 125012300659-6.

Для цитирования: Давлетова К.И., Черноловская Е.Л. Гиперлипидемия и атеросклероз: экспериментальные модели. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):141–152. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-141-152>.

Hyperlipidemia and atherosclerosis: experimental models

Davletova K.I., Chernolovskaya E.L.

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (ICBFM SB RAS)

8, Akademika Lavrentieva Av., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide, and atherosclerosis is considered as the primary pathological process responsible for their development. Numerous studies have shown that high levels of low-

✉ Давлетова Кристина Игоревна, christina.davletova@gmail.com

density lipoproteins in the blood are one of the most significant risk factors for the development of atherosclerosis. Various models using both small and large animals, including genetically modified models – transgenic and knockout animals – are used to study the atherogenic process. Studies on hyperlipidemia and atherosclerosis commonly combine an atherogenic diet with genetic manipulations. However, none of the available models is ideal, as each has its own advantages and limitations in reproducing the lipoprotein profile and the extent of atherosclerosis compared to human cases.

This review presents literature data on modern models of hyperlipidemia in the most frequently studied laboratory animals: mice, rats, and rabbits.

Keywords: hyperlipidemia, atherosclerosis, experimental models

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. This work was funded by the Russian state funded project of ICBFM SB RAS (grant number 125012300659-6).

For citation: Davletova K.I., Chernolovskaya E.L. Hyperlipidemia and atherosclerosis: experimental models. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):141–152. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-141-152>

ВВЕДЕНИЕ

Гиперлипидемия представляет собой патологическое состояние, при котором значительно повышается уровень холестерина и триглицеридов в крови [1]. Хроническое повышение уровня холестерина в крови является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, приводя к развитию атеросклероза и оказывая негативное влияние на миокард, прежде всего за счет усиления окислительного стресса, митохондриальной и эндотелиальной дисфункции, а также индукции воспаления и апоптоза [2, 3]. Гиперлипидемия классифицируется как первичная (семейная), основанная на генетических дефектах и имеющая характерный аномальный липидный профиль, и вторичная, приобретаемая в результате сопутствующих заболеваний (диабет, нефротический синдром, гипотиреоз, поражения печени и т.д.) или же являющаяся следствием повышенного потребления насыщенных жиров [1]. Клинически гиперлипидемия характеризуется увеличением в крови атерогенных липопротеинов: холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), отражающееся в нарастании общего холестерина в крови и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), увеличении триглицеридов в крови. Также важной причиной, способствующей атерогенезу, является снижение в крови антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [1, 4].

На коррекцию подобных нарушений направлено действие гиполипидемических лекарственных средств. Статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) являются препаратами первой линии для снижения уровня холестерина ЛПНП [5]. Однако, несмотря на адекватную терапию статинами, у пациентов

сохраняется значительный риск прогрессирования атеросклеротического поражения и, как следствие, вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений [6, 7]. Поэтому существует потребность в новых терапевтических агентах для эффективного снижения уровня атерогенного холестерина.

Важную роль в изучении эффективности новых гиполипидемических лекарственных средств играет экспериментальное моделирование гиперлипидемии и атеросклероза на лабораторных животных. Для этой цели используются следующие виды: мыши, крысы, хомяки, морские свинки, кролики, обезьяны, данио-рерио, мини-свиньи и свиньи сельскохозяйственных пород [1, 8, 9]. Мелкие животные, такие как мыши, крысы и кролики, часто используются из-за простоты разведения, низкой стоимости содержания и относительно короткого периода развития гиперхолестеролемии и атеросклероза [10]. Однако ни одна из современных моделей не моделирует точно липидный профиль человека или прогрессирование атеросклероза, поскольку каждая имеет свои преимущества и недостатки [4, 10, 11].

В этом обзоре суммируются современные знания о моделях гиперлипидемии и атеросклероза на мышах, крысах и кроликах. Обзор разработан на основе анализа экспериментальных и обзорных статей, представленных в базах данных PubMed, Google Scholar и eLIBRARY.ru. Ключевые термины для поиска: гиперлипидемия (hyperlipidemia), гиперхолестеролемия (hypercholesterolemia), холестерол (cholesterol), атеросклероз (atherosclerosis), экспериментальные модели (experimental models), атерогенная диета (atherogenic diet), мыши (mice), крысы (rats), кролики (rabbits), ApoE, Ldlr, APOE*3-Leiden, APOE*3-Leiden.CETP, PCSK9, Fbn1, SR-B1,

ApoB100, CETP, WHHL-кролики (WHHL rabbits), SMHL-кролики (SMHL rabbits), присутствующие в названии или аннотации. В результате поиска обнаружено 9 767 публикаций: 7 915 англоязычных и 1 852 русскоязычные. При изучении абстрактов выбраны 65 англоязычных и три русскоязычные публикации, содержащие данные экспериментальных и обзорных статей, доступных в полнотекстовой версии, которые были включены в обзор.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ

Мыши, крысы и кролики устойчивы к спонтанному развитию гиперлипидемии, но атерогенная диета и генетические манипуляции делают этих животных более восприимчивыми к развитию гиперхолестеролемии [1]. Липидный спектр сыворотки крови экспериментальных животных разных видов различается – у мышей и крыс значительная часть общего холестерина содержится в антиатерогенных ЛПВП, а у кроликов общий холестерин более равномерно распределен между фракциями ЛП [4]. Также кролики отличаются высокой активностью белка-переносчика эфиров холестерина в плазме – CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein), тогда как мыши и крысы не имеют его [12]. Однако появление технологий по созданию трансгенных и нокаутированных животных частично решает задачу воспроизведения основных особенностей заболевания человека на животных моделях [10, 11]. В целом модели гиперлипидемии и атеросклероза на животных основаны на сочетании атерогенной диеты и генетических манипуляций [13].

МЫШИНЫЕ МОДЕЛИ БЕЗ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАНИПУЛЯЦИЙ

Одним из широко применяемых способов индуцирования гиперлипидемии у мышей является длительное (3 нед для развития гиперхолестеролемии и 12 нед для формирования атеросклеротической бляшки) применение диеты, содержащей холестерин (0,5–1,25%), вместе с дополнительными веществами, например холевой кислотой (0,1–0,5%), растительным или кокосовым маслом, а также кукурузным крахмалом и сахарозой [1, 4, 14, 15]. Данная модель гиперлипидемии варьирует по соотношению ингредиентов в диете [16]. Перекармливание мышей исключительно сахарозой или фруктозой вызывает у них гипертриглицеридемию [1]. Среди инбредных линий мышей более восприимчивыми к гиперлипидемии и атеросклерозу оказались мыши линии C57BL/6 [10, 17]. Что касается пола мышей, то в исследовании гиперлипидемии и атеросклероза рекомендуется включать и самцов и самок, что связано с

влиянием половых гормонов на уровень холестерина [18]. Однако на практике большинство исследований атеросклероза проводится только на самцах мышей в возрасте 6–8 нед [18].

ГЕНЕТИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫЕ МЫШИНЫЕ МОДЕЛИ

Скорость атерогенеза может быть значительно ускорена у генетически модифицированных мышей при кормлении высокохолестероловой диетой, варианты которой представлены в табл. 1 [10, 16–18]. Большинство атерогенных диет содержат различные проценты насыщенных жиров и холестерина, с холевой кислотой или без нее. Наиболее часто применяемыми в исследованиях диетами являются диета западного типа и ее модифицированные аналоги с высоким содержанием холестерина [16–18]. Согласно литературным данным, эти диеты повышают уровень общего холестерина уже в течение 2–3 нед и приводят к образованию атеросклеротической бляшки у некоторых видов в течение 8 нед [18]. Что касается диеты Пэйгена и близкой к ней модифицированной диеты западного типа с холевой кислотой, то помимо индукции атеросклероза часто возникают тяжелая легочная гипертензия и воспалительные реакции [16–18].

Таблица 1

Наиболее широко используемые атерогенные диеты в исследованиях гиперлипидемии на мышах	
Название диеты	Состав диеты
Диета западного типа	21% жира, 0,2% холестерина, 34% сахарозы [16]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерина	4,4% жира, 1,0% холестерина [16]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерина	15,75% жира, 1,25% холестерина [16]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерина	21% жира, 1,25% холестерина, 34% сахарозы [18]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерина	21% жира, 1,25% холестерина [18]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерина	40% жира, 1,25% холестерина [10]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерина	21% жира, 1,25% холестерина, 0,5% холевой кислоты [18]
Диета с высоким содержанием сахарозы	20% жира, 65% сахарозы [18]
Диета на пальмовом масле	10% пальмового масла, 0,1% холестерина [16]
Полусинтетические диеты (с низким и высоким содержанием жиров)	2–18 % жира, 0–1,25 % холестерина [16]
Диета Пэйгена	15% жира, 1,25% холестерина, 0,5% холевой кислоты [17]

Наиболее широко используемыми мышинными моделями для изучения гиперлипидемии и атеросклероза являются мыши, нокаутные по генам аполипопротеина E (*ApoE^{-/-}*) и рецепторам ЛПНП (*Ldlr^{-/-}*) [19]. Эти две модели имеют как преимущества, так и недостатки в зависимости от целей исследования и различаются по метаболизму липидов и глюкозы, а также по другим механизмам, участвующим в атерогенезе [20]. ApoE синтезируется гепатоцитами и макрофагами и имеет ряд важных антиатерогенных функций: он является лигандом рецепторов ЛПНП и белков, связанных с ЛПНП, вследствие этого способствует захвату атерогенных частиц из кровотока [21]. Следовательно, гомозиготная делеция гена *ApoE* у мышей приводит к выраженному повышению уровней холестерина ЛПНП и ЛПОНП в крови [20, 21].

Основным недостатком полного отсутствия белка ApoE является то, что в модели доминируют высокие уровни холестерина в крови по сравнению с *Ldlr^{-/-}* мышами и, как следствие, у них развиваются тяжелые атеросклеротические поражения аорты уже через несколько недель [19]. Значительно сниженный уровень холестерина ЛПВП и изменение состава ЛПВП наблюдаются у *ApoE^{-/-}* мышей по сравнению с *Ldlr^{-/-}* мышами [10]. Другим недостатком *ApoE^{-/-}* мышей является то, что большая часть холестерина в плазме находится в составе ЛПОНП, а не ЛПНП, как у людей [21].

Таким образом, ограничением применения *ApoE^{-/-}* мышей является то, что у них липидный профиль не похож на человеческий, в отличие от *Ldlr^{-/-}* мышей [13]. Что касается *Ldlr^{-/-}* мышей, то они являются моделью, воспроизводящей семейную гиперхолестеролемию (при которой наблюдается генетическая мутация в рецепторах ЛПНП), однако ее главный недостаток – более легкая степень гиперлипидемии [1, 21]. Терапия статинами первого и второго поколения не оказывала гиполипидемического действия на *ApoE^{-/-}* и *Ldlr^{-/-}* мышей, в отличие от статинов третьего поколения, которые, в свою очередь, были эффективны только на фоне диеты, содержащей относительно малое количество холестерина (0,15%) [21].

Показано, что статины третьего поколения подавляли развитие атеросклеротической бляшки у мышей *ApoE^{-/-}* [18]. Применение эзетимиба (селективно ингибирует абсорбцию холестерина в кишечнике) эффективно снижало уровень холестерина во фракциях ЛПОНП и ЛПНП и повышало уровень холестерина ЛПВП, что приводило к уменьшению атеросклеротического поражения аорты у *ApoE^{-/-}* мышей, которых кормили рационом, содержащим 0,15% холестерина [20, 21]. Эти результаты соответствова-

ли клиническим наблюдениям у людей. Ингибитор ацил-КоА-холестерол-о-ацилтрансферазы (авасимиб) снижал уровень холестерина в крови и предотвращал развитие атеросклероза у *ApoE^{-/-}* мышей [20].

Считается, что модели *ApoE^{-/-}* и *Ldlr^{-/-}* не подходят для оценки некоторых препаратов (например, ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 – PCSK9). Это можно объяснить тем, что человеческий PCSK9 стимулирует липогенез печени и усугубляет прогрессирование атеросклероза через механизмы, зависящие от рецепторов ApoE и ЛПНП [10, 18]. Также известно, что моноклональные антитела к PCSK9 не влияли на уровень общего холестерина и степень атеросклеротического поражения у мышей *ApoE^{-/-}*, однако такое лечение снижало уровень общего холестерина и триглицеридов и ослабляло выраженность атеросклеротических поражений на другой мышинной модели – *APOE*3-Leiden.CETP* [10].

Следующей моделью оказались мыши с двойным нокаутом генов *ApoE^{-/-}/Ldlr^{-/-}*, которые представляют собой модель с более тяжелой гиперлипидемией и атеросклерозом [13]. Эта мышинная модель считается подходящей для изучения гиполипидемических лекарственных средств без необходимости атерогенной диеты [13, 21]. Что касается терапевтического воздействия, то известно, что у этих мышей ингибитор ацил-КоА-холестерол-о-ацилтрансферазы не снижал уровень холестерина в крови, однако, уменьшал степень атеросклеротического поражения аорты [21].

Трансгенные *APOE*3-Leiden* мыши (*E3L*) были получены путем введения конструкции, содержащей последовательность гена человека *APOE*3-Leiden* мышам линии C57Bl/6 [21]. Этот аполипопротеин связан с наследственной формой гиперлипидемии [13]. По сравнению с мышами *ApoE^{-/-}* и *Ldlr^{-/-}*, мыши *APOE*3-Leiden* развивают умеренную степень гиперлипидемии (у мышей *ApoE^{-/-}* гиперлипидемия выраженная, а у мышей *Ldlr^{-/-}* – слабая) [21]. Преимуществом этой модели перед *ApoE^{-/-}* мышами является отсутствие развития воспалительной реакции [13]. Было установлено, что терапия статинами оказывает гиполипидемическое и антиатеросклеротическое действие на мышей *APOE*3-Leiden* [10, 21]. Ингибитор ацил-КоА-холестерол-о-ацилтрансферазы (авасимиб) также снижал уровень холестерина и степень атеросклеротического поражения [22].

Трансгенные *APOE*3-Leiden.CETP* мыши были получены путем скрещивания *APOE*3-Leiden* мышей с мышами, экспрессирующими человеческий белок-переносчик эфиров холестерина (CETP) [21, 22]. Эта модель демонстрирует повышенный базаль-

ный уровень холестерина и похожий на человеческий профиль липопротеинов, характеризующийся сдвигом от ЛПВП к повышению содержания фракции ЛПОНП/ЛПНП [23]. Таким образом, *APOE*3-Leiden.CETP* мыши являются предпочтительной моделью для изучения липидного обмена по сравнению с мышами *ApoE^{-/-}*, *Ldlr^{-/-}*, *ApoE^{-/-}/Ldlr^{-/-}* и *APOE*3-Leiden* [22]. Кроме того, эта модель хорошо себя зарекомендовала для оценки гиполипидемического и антиатеросклеротического действия лекарственных средств. Помимо статинов, фибратов – агонистов PPAR-α (рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором альфа), эффект был показан и для ингибиторов PCSK9 [10, 24–29]. Мыши *APOE*3-Leiden.CETP* стали предпочтительным выбором для оценки эффективности моноклональных антител к PCSK9 (алирокумаб и эвинакумаб) в доклинических исследованиях [26–29].

Разработаны различные мышинные модели для изучения влияния PCSK9 на липидный обмен и атеросклеротический процесс. PCSK9 играет важную регуляторную роль в обмене холестерина за счет деградации рецептора ЛПНП [30]. Снижение уровня рецептора ЛПНП снижает метаболизм ЛПНП, что может привести к гиперхолестеролемии [30,31]. Тканью с самым высоким уровнем экспрессии PCSK9 у мышей является печень, он также высоко экспрессируется в кишечнике, а более низкие уровни экспрессии наблюдаются в почках, селезенке и аорте [31]. По сути, весь PCSK9 плазмы крови секретируется печенью [31]. Известно, что PCSK9 участвует в развитии атеросклероза, и его ингибиторы в настоящее время используются в качестве новых препаратов для снижения уровня холестерина [26–29, 31].

Так, одними из самых популярных являются модели без редактирования зародышевой линии, сверхэкспрессирующие человеческий белок PCSK9 [10]. Сверхэкспрессия PCSK9 была опосредована аденоассоциированным вирусом (*PCSK9-AAV*) и вызывала гиперлипидемию (в течение 3 нед) и атеросклероз (в течение 12 нед) у мышей в сочетании с атерогенной диетой (21% жира и 1,25% холестерина) [30, 32, 33]. Фенотипически эта мышинная модель имитирует *Ldlr^{-/-}* мышей [34]. Также была разработана трансгенная модель мыши (*hPCSK9tg*), экспрессирующая человеческий ген *PCSK9* [35]. В исследовании, сравнивающем степень поражения аорты атеросклерозом у мышей *hPCSK9tg/Ldlr^{-/-}* и *hPCSK9tg/ApoE^{-/-}*, было установлено, что у последних наблюдается большая площадь поражения и выше уровень общего холестерина и триглицеридов в крови [36]. Исследования показывают, что мыши *hPCSK9tg* хорошо подходят для скрининга различ-

ных ингибиторов PCSK9 (ПКФ8-mFc и эволокумаб) [37]. Что касается мышей с нокаутом гена *PCSK9* (*Pcsk9^{-/-}*), то у них наблюдается 2–3-кратное увеличение количества рецепторов ЛПНП в печени и очень низкие уровни холестерина ЛПНП в крови [38, 39]. У этих мышей уровни PCSK9 в плазме не определяются, однако уровни холестерина ЛПНП снижены только на 60%, что предполагает роль внепеченочно-го PCSK9 в их регуляции [31, 37].

Также были созданы мыши с мутантным геном гликопротеина фибриллина-1 и нокаутом гена апо-липопротеина E (*ApoE^{-/-}/Fbn1^{C1039G/+}*) [13]. Мутации в гене *Fbn1* приводят к синдрому Марфана, генетическому заболеванию, характеризующемуся фрагментацией эластических волокон [40]. Данная модель была разработана, прежде всего, для изучения нестабильной атеросклеротической бляшки, с ее дальнейшим разрывом и сопутствующими осложнениями [13, 40]. Оказалось, что площадь атеросклеротического поражения аорты у мышей *ApoE^{-/-}/Fbn1^{C1039G/+}* была в 3 раза больше, чем у *ApoE^{-/-}* мышей [40]. Ограничением этой модели является преждевременная смертность мышей из-за разрыва аневризмы аорты [13].

Еще одной моделью для изучения разрыва атеросклеротической бляшки являются мыши с нокаутом сквенджер-рецептора класса В типа 1 (*SR-B1*) и аполипопротеина E (*SR-B1^{-/-}/ApoE^{-/-}*) [10]. У *SR-B1^{-/-}/ApoE^{-/-}* мышей наблюдалась тяжелая степень ишемической болезни сердца и облитерирующий коронарный атеросклероз даже при стандартном рационе питания [41]. Основным ограничением этой модели является ранняя смертность в возрасте 5–8 нед [10, 41].

Трансгенные мыши, экспрессирующие ApoB100, но нокаутированные по рецептору ЛПНП (*ApoB100/Ldlr^{-/-}*), были разработаны для изучения гиперлипидемии и атеросклероза. ApoB-100 является компонентом ЛПОНП и ЛПНП и влияет на захват и последующую деградацию ЛПНП печенью [42]. Эти мыши без применения атерогенной диеты показали липидный профиль, очень похожий на человеческий, однако ограничением их применения являются сопутствующие локомоторные нарушения, благодаря чему эти мыши могут использоваться в качестве модели болезни Альцгеймера [42].

Таким образом, на данный момент оптимальными моделями для изучения гиполипидемического и антиатеросклеротического действия лекарственных средств являются трансгенные *APOE*3-Leiden.CETP* мыши. В случае изучения различных ингибиторов PCSK9 также применимы модели *PCSK9-AAV*, *hPCSK9tg*, *hPCSK9tg/Ldlr^{-/-}* и *hPCSK9tg/ApoE^{-/-}*.

ОГРАНИЧЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЫШЕЙ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ И АТЕРОСКЛЕРОЗА

Несмотря на различные генетические модификации и атерогенные диеты, мышинные модели все же имеют ряд недостатков, касающихся, прежде всего, распределения атеросклеротических бляшек и строения сосудистой стенки [10]. Так, основным местом атеросклеротического поражения у мышей является аортальный синус и безымянная артерия, в то время как у людей – коронарные и сонные артерии, а также периферические сосуды [10, 43]. У мышей, в отличие от людей, артериальная стенка состоит только из эндотелия, без соединительнотканной эластичной прослойки (субэндотелия), к тому же средняя оболочка (*tunica media*) менее толстая, а *vasa vasorum* отсутствует [44, 45]. Кроме того, тромботическое поражение в просвете сосуда может не сохраняться у мышей, поскольку фибринолитический баланс смещен в сторону лизиса [43].

МОДЕЛИ КРЫС БЕЗ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАНИПУЛЯЦИЙ

В настоящее время предложен целый ряд рационов для развития гиперлипидемии у крыс линий Wistar и Sprague Dawley, представленных в табл. 2 [4, 10, 46–49]. Примечательно, что наиболее часто

используемым протоколом для индукции гиперхолестеролемии, как и у мышей, было добавление 1,25% холестерина, 21% жира и 34% сахарозы в рацион животных в течение 2–3 нед для развития гиперлипидемии и 8–12 нед – для развития слабовыраженного атеросклеротического поражения аорты [46–49]. Также для индукции гиперлипидемии возможно внутрибрюшинное введение Твина-80 или полочсамера 407, что приводит к быстрому увеличению уровня липидов в крови, особенно триглицеридов, однако, этот уровень после однократного введения снижается уже на 5-е сут [4, 50]. Относительно развития атеросклеротической бляшки долгое время считалось, что крысы невосприимчивы к развитию атерогенной диеты [10]. С этой целью в диету стали иногда добавлять витамин D2, способствующий липидозу аорты [4].

Недостатком этой модели для исследования терапевтического действия является аномальный ответ на некоторые лекарственные препараты, например статины, при применении которых вместо уменьшения активности печеночной ГМГ-КоА-редуктазы наблюдалось ее значительное увеличение, что стало основной причиной отсутствия гиполипидемических эффектов [51]. В целом на данный момент нет убедительных доказательств, что крысы могут иметь преимущества по сравнению с мышинными моделями [10].

Таблица 2

Наиболее широко используемые атерогенные диеты в исследованиях гиперлипидемии на крысах	
Название диеты	Состав диеты
Диета западного типа	21% жира, 0,2% холестерина, 34% сахарозы [47]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерина	2% холестерина, 0,2% холевой кислоты [46]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерина	21% жира, 1,25% холестерина, 34% сахарозы [47]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерина	21% жира, 1,25% холестерина [48]
Модифицированная диета западного типа с содержанием сахарозы, холевой кислоты и пропилтиоурацила	0,5% холестерина, 0,2% холевой кислоты, 5% сахарозы, 0,05% пропилтиоурацила [46]
Диета с высоким содержанием холестерина	1% холестерина [46]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерина	3% холестерина, 0,5% холевой кислоты, 1,5% растительного масла [49]
Диета с высоким содержанием холестерина и желчной кислотой	2,43% холестерина, 0,49% желчной кислоты [46]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерина, желчной кислотой и пропилтиоурацилом	3% холестерина, 0,2% желчной кислоты, 0,5% пропилтиоурацила, 10% сала [46]
Диета с высоким содержанием жира	33,5% сала, 1,5% соевого масла [46]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерина	1% холестерина, 2% кокосового масла [46]
Диета с высоким содержанием холестерина и желчной кислотой	2% холестерина, 0,25% желчной кислоты [46]
Диета с высоким содержанием холестерина, холевой кислотой и пропилтиоурацилом	4% холестерина, 1% холевой кислоты, 0,5% пропилтиоурацила [46]
Модифицированная диета западного типа с высоким содержанием холестерина	12,5% пальмового масла, 12,5% сала, 5% холестерина, 2% желчной кислоты [46]
Диета с высоким содержанием холестерина	2% холестерина [49]

Название диеты	Состав диеты
Диета с высоким содержанием жира	60% сала [46]
Диета с высоким содержанием жира	42% жира [46]
Диета с высоким содержанием жира	33,5% сала, 1,5% соевого масла [46]
Модифицированная диета западного типа с содержанием жира и сахарозы	10% сала, 20% сахарозы, 2% холестерина, 1% желчной соли [46]
Диета с высоким содержанием холестерина	6% холестерина [46]
Диета с высоким содержанием холестерина и желчной кислотой	2% холестерина, 0,5% желчной кислоты [46]
Диета Томаса – Хартгрофта	40% масла, 5% холестерина и 5% холата [10]
Диета Пэйгена	15% жира, 1,25% холестерина, 0,5% холевой кислоты [46]
Диета с высоким содержанием жиров, витамином D и никотином	20% жира, витамин D3 300 000 МЕ/кг/день, никотин 25 мг/кг/день [4]
Диета с высоким содержанием сахарозы	20% жира, 65% сахарозы [47]

Пражская наследственная гиперхолестеролемиическая крыса (РННС) представляет собой линию крыс, полученной путем скрещивания с крысами линии Wistar, и моделирует гиперхолестеролемию на атерогенной диете [1]. У этой линии большая часть холестерина находится в ЛПОНП [1, 52]. Однако, несмотря на наличие гиперхолестеролемии, у крыс РННС не развивается атеросклероз даже после 6 мес на 2%-й холестероловой диете [51].

ГЕНЕТИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫЕ МОДЕЛИ КРЫС

В целях изучения гиперлипидемии и атеросклероза на крысах были созданы модели, аналогичные мышинным, т.е. нокаутные по гену аполипопротеина E (*ApoE^{-/-}*) и рецепторам ЛПНП (*Ldlr^{-/-}*), а также модели с двойным нокаутом генов *ApoE^{-/-}/Ldlr^{-/-}* [10]. Так, согласно исследованиям, для образования атеросклеротической бляшки *ApoE^{-/-}* и *Ldlr^{-/-}* крысам понадобилась диета с высоким содержанием жиров (42%), однако даже при этих условиях поражения аорты были незначительными [10, 53, 54]. У *ApoE^{-/-}/Ldlr^{-/-}* крыс наблюдались значительные атеросклеротические поражения аорты только после длительного периода (48 нед) [10, 54]. Также логично, что более выраженная степень гиперхолестеролемии наблюдалась у моделей с двойным нокаутом генов [55].

Таким образом, оказалось, что для формирования атеросклеротических поражений крысам *ApoE^{-/-}*, *Ldlr^{-/-}* и *ApoE^{-/-}/Ldlr^{-/-}* требуется гораздо более продолжительный период времени и диета с большим содержанием жиров по сравнению с мышами [10]. Менее распространенной моделью гиперхолестеролемии является крыса, сверхэкспрессирующая белок CETP (*hCETP^{tg}*), у которой развивались выраженные атеросклеротические поражения аорты, но была высокая смертность [1].

ОГРАНИЧЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КРЫС В ИССЛЕДОВАНИЯХ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ И АТЕРОСКЛЕРОЗА

Крысы, даже генетически модифицированные, оказались более устойчивы к развитию атеросклеротической бляшки из-за своей малой восприимчивости к эндотелиальному воспалению, вызванному гиперлипидемией [56].

МОДЕЛИ КРОЛИКОВ БЕЗ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАНИПУЛЯЦИЙ

Кролики часто используются в качестве экспериментальной животной модели для изучения атеросклеротического процесса, поскольку их метаболизм липидов больше похож на человеческий, по сравнению с мышами и крысами [4, 12, 57]. Также кролики являются высокочувствительными животными к холестероловой диете, за счет чего у них быстро развивается тяжелая гиперхолестеролемиа, приводящая к выраженному атеросклерозу аорты [12]. Однако в последнее время наблюдается тенденция к сокращению использования этой модели животных, вероятно, из-за доступности генетически модифицированных мышей [13, 58].

В настоящее время используются следующие типы моделей кроликов: кролики на атерогенной диете; кролики с наследственной гиперлипидемией Watanabe и со смешанной гиперлипидемией St. Thomas и генетически модифицированные кролики [59]. Так, у кроликов, находящихся на атерогенной диете, более 90% холестерина содержится в составе ЛПОНП и ЛПНП [12]. Поскольку в крови самок кроликов концентрация холестерина выше, чем у самцов кроликов, из-за этих особенностей самцы намного чаще используются для исследований гиперлипидемии и атеросклероза [12, 51].

Новозеландские белые кролики часто используются для изучения гиперлипидемии и атеросклероза

[13, 58]. Для этой цели были разработаны различные варианты атерогенной диеты, представленные в табл. 3 [4, 13, 58]. Однако при диете, содержащей более 1% холестерина в течение длительного периода (более 4 нед), у кроликов развиваются высокие уровни гиперхолестеролемии и выраженные атеросклеротические поражения, превышающие таковые у людей, поэтому рекомендуется диета с содержанием холестерина в диапазоне 0,3–0,5% [58]. Также рекомендуется применение растительных масел (3–8% соевого, кокосового или кукурузного) в течение 8 нед для формирования гиперлипидемии и 16 нед для образования атеросклеротической бляшки [58, 59]. Диета без холестерина, обогащенная казеином, также может вызывать гиперхолестеролемию и атеросклероз у кроликов [60]. Считается, что возможный механизм гиперхолестеролемии в данном случае связан со снижением синтеза желчных кислот и экскрецией фекальных стеролов, что приводит к повышению уровня общего холестерина и ЛПНП [60]. Стоит отметить, что у кроликов, которых кормили казеином, развивался менее выраженный атеросклероз аорты, чем у кроликов, которых кормили холестерином [58, 60].

Таблица 3

Наиболее широко используемые атерогенные диеты в исследованиях гиперлипидемии на кроликах	
Название диеты	Состав диеты
Атерогенная диета для кроликов	3–8% соевого или кукурузного масла, 0,3–0,5% холестерина [13]
Атерогенная диета для кроликов	3–8% соевого или кукурузного масла, 1,0–1,5% холестерина [58]
Диета без холестерина, обогащенная казеином	27% казеина [60]

По сравнению с гиперхолестеролемией и атеросклерозом у людей, кролики, питающиеся атерогенной диетой, демонстрируют ряд отличий. Так, основными липопротеинами являются не ЛПНП, а ЛПОНП, к тому же существуют большие различия в уровнях липидов в крови и степени атеросклеротического поражения из-за индивидуальных различий в реакции на кормление холестерином [61–63].

Кролики с наследственной гиперлипидемией Watanabe (WHHL-кролики) имеют генетическую мутацию в гене, кодирующем рецепторы ЛПНП, в результате чего они имеют высокий уровень холестерина в крови при обычном рационе питания, что напоминает семейную гиперхолестеролемию человека [63]. В экспериментальных работах по изучению гиперлипидемии и атеросклероза преимущества использования WHHL-кроликов по сравнению с использованием кроликов, получавших атерогенную диету, заключаются в следующем:

1) липидный профиль WHHL-кроликов характеризуется высоким уровнем ЛПНП и низким уровнем ЛПВП, тогда как основными липопротеинами у кроликов, состоящих на атерогенной диете, являются ЛПОНП и ЛПНП, а уровни ЛПВП обычно не изменяются;

2) гиперхолестеролемия постоянно присутствует у всех гомозиготных WHHL-кроликов на обычном рационе и вариации плазменных уровней общего холестерина и соотношения липопротеинов небольшие, по сравнению с кроликами, находящимися на специальной атерогенной диете;

3) у WHHL-кроликов атеросклеротическое поражение имеет картину, сходную с аналогичной стадией атеросклероза у человека;

4) у WHHL-кроликов нередко наблюдается коронарный атеросклероз и инфаркт миокарда, что соответствует клиническим проявлениям у людей [61, 62].

Таким образом, WHHL-кролики особенно удобны для исследований с целью разработки гиполипидемических лекарственных средств.

У кроликов со смешанной гиперлипидемией St. Thomas (SMHL-кролики) наблюдаются повышенные уровни общего холестерина, нормальные уровни ЛПНП и нормальные или повышенные уровни триглицеридов в крови на обычной диете [59, 60]. При кормлении рационом с низким содержанием холестерина у SMHL-кроликов развивается гиперлипидемия, связанная с избыточной продукцией апоВ печенью и характеризующаяся высокими уровнями ЛПНП и ЛПОНП [60]. Данная модель кроликов в исследованиях используется довольно редко [59].

При оценке влияния гиполипидемических лекарственных средств у новозеландских кроликов на атерогенной диете и WHHL-кроликов оказались эффективны такие лекарственные препараты как, статины, эзетимиб и эволокумаб [50, 59, 64–66]. Что касается фибратов (агонистов PPAR- α), то как у людей, так и у грызунов фибраты значительно снижали уровень триглицеридов в плазме, но этот эффект отсутствовал либо был слабо выражен у кроликов [60]. Ингибиторы СЕТР (торцетрапиб, далсетрапиб, анацетрапиб и эвацетрапиб) у кроликов на атерогенной диете показали сильный атеропротективный эффект и значительно повысили уровень ЛПВП [60].

Таким образом, несмотря на то, что WHHL-кролики обладают преимуществом в оценке липидного профиля и степени атеросклеротического поражения, кроликов на атерогенной диете также можно использовать для оценки гиполипидемической и антиатеросклеротической активности лекарственных средств.

ГЕНЕТИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫЕ МОДЕЛИ КРОЛИКОВ

Достижения в области генной инженерии позволили создать генетически модифицированных кроликов для изучения патофизиологических особенностей атеросклеротического процесса, что может быть полезно в изучении эффективности новых гиполипидемических лекарственных средств [41]. Так, трансгенные кролики использовались для изучения сердечно-сосудистых заболеваний и метаболизма липопротеинов в течение последних двух десятилетий [67, 68]. Однако после создания кроликов с нонаутированными генами именно они стали использоваться в качестве моделей гиперлипидемии и атеросклероза [68].

Трансгены, экспрессируемые у кроликов, в целом можно разделить на три категории: белки, которые напрямую связаны с липопротеинами, такими как apo: apoAI, apoAII, apoB-100, apoCIII, apoE; ферменты, которые участвуют в метаболизме липидов: печеночная липаза, липопротеинлипаза, белок-переносчик фосфолипидов (PLTP), каталитический полипептидный, лецитинхолестеролацилтрансфераза (LCAT); белки, которые могут участвовать в патогенезе атеросклероза: матриксная металлопротеиназа-12 (MMP-12), 15-липоксигеназа (ALOX15), С-реактивный белок и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [58, 67].

В настоящее время наиболее широко используемыми моделями для изучения гиперлипидемии и атеросклероза являются кролики, нокаутные по гену аполипопротеина E (*ApoE^{-/-}*) и рецепторам ЛПНП (*Ldlr^{-/-}*), а также модели с двойным нокаутом генов *ApoE^{-/-}/Ldlr^{-/-}* [40, 68]. Так, *ApoE^{-/-}* кролики демонстрировали легкую степень гиперлипидемии на стандартном рационе питания, а при кормлении атерогенной диетой (0,3% холестерина и 3% соевого масла) развивали выраженную гиперлипидемию (в течение 2 нед) и атеросклеротическое поражение аорты (в течение 10 нед) [13, 68]. По сравнению с WHHL-кроликами, у *ApoE^{-/-}* кроликов не изменялся уровень холестерина ЛПВП, что является недостатком этой модели [69]. *Ldlr^{-/-}* кролики в возрасте 3 мес демонстрируют 20-кратное увеличение общего холестерина в крови и 35-кратное увеличение холестерина ЛПНП по сравнению с кроликами на атерогенной диете [68]. У них также были повышены уровни триглицеридов и снижены уровни холестерина ЛПВП [68]. Кролики с двойным нокаутом генов *ApoE^{-/-}/Ldlr^{-/-}* не нуждались в атерогенной диете для развития выраженной гиперлипидемии [68, 69].

ОГРАНИЧЕНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КРОЛИКОВ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ И АТЕРОСКЛЕРОЗА

Ограничения использования кроликов связаны с анатомо-физиологическими особенностями формирования атеросклеротической бляшки. Так, у них атеросклероз развивается преимущественно в дуге и грудной части аорты, с минимальными поражениями в брюшной части, а коронарный атеросклероз обычно ограничивается левыми коронарными артериями [13]. Кроме того, кролики, особенно беспородные, могут по-разному реагировать на атерогенную диету и не развивать выраженной гиперлипидемии даже на диете с высоким содержанием холестерина [58]. Чтобы свести к минимуму различия, кроликов можно предварительно обследовать, кормя их холестероловой диетой в течение короткого периода времени, а затем отобрать только тех, кто показал высокие уровни липопротеинов в крови [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принимая во внимание постоянное увеличение продолжительности жизни и распространение диеты западного типа в популяции, лечение гиперлипидемии и профилактика атеросклеротического поражения являются актуальной задачей. В настоящее время предложено множество моделей экспериментальных животных и вариантов атерогенных диет для индукции гиперхолестеролемии.

Наиболее распространенными животными для создания гиперлипидемии и атеросклероза являются мыши, крысы и кролики. Так, модели грызунов характеризуются коротким жизненным циклом, высокой скоростью размножения и простотой исследовательских манипуляций, что делает их удобной моделью для изучения гиперхолестеролемии. Стоит отметить, что различные генетические манипуляции с грызунами позволили преодолеть существенное различие в липидных профилях человека и грызунов. С точки зрения метаболизма липопротеинов кролики превосходят мышей и крыс по своему сходству с развитием патологии у человека, однако модели гиперлипидемии и атеросклероза на них тоже имеют свои ограничения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Andreadou I., Schulz R., Badimon L., Adameova A., Kleinbongard P., Lecour S. et al. Hyperlipidaemia and cardioprotection: animal models for translational studies. *Br. J. Pharmacol.* 2020;177(23):5287–5311. DOI: 10.1111/bph.14931.
2. Andreadou I., Iliodromitis E.K., Lazou A., Gorbe A., Giricz Z., Ferdinandy P. Effect of hypercholesterolaemia on myocardial function, ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection

- by preconditioning, postconditioning and remote conditioning. *Br. J. Pharmacol.* 2017;174(12):1555–1569. DOI: 10.1111/bph.13704.
3. Qu K., Ya F., Qin X., Zhang K., He W., Dong M. et al. Mitochondrial dysfunction in vascular endothelial cells and its role in atherosclerosis. *Front. Physiol.* 2022;13:1084604. DOI: 10.3389/fphys.2022.1084604.
 4. Миронов А.Н., Бутянян Н.Д., Васильев А.Н., Верстакова О.Л., Журавлева М.В., Лепехин В.К. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств Часть первая. М.: Гриф и К, 2012:445–452.
 5. Kim K., Ginsberg H.N., Choi S.H. New, novel lipid-lowering agents for reducing cardiovascular risk: beyond statins. *Diabetes Metab. J.* 2022;46(4):517–532. DOI: 10.4093/dmj.2022.0198.
 6. Wong N.D., Zhao Y., Quek R.G.W., Blumenthal R.S., Budoff M.J., Cushman M. et al. Residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in statin-treated adults: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J. Clin. Lipidol.* 2017;11(5):1223–1233. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.06.015.
 7. Саютина Е.В., Шамуилова М.М., Буторова Л.И., Туаева Е.М., Верткин А.Л. Статинотерапия у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска: оптимальный подход. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(5):2696. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2696.
 8. Sato A., Tsukiyama T., Komeno M., Iwatani C., Tsuchiya H., Kawamoto I. et al. Generation of a familial hypercholesterolemia model in non-human primate. *Sci. Rep.* 2023;13(1):15649. DOI: 10.1038/s41598-023-42763-1.
 9. Basu D., Bornfeldt K.E. Hypertriglyceridemia and Atherosclerosis: Using Human Research to Guide Mechanistic Studies in Animal Models. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020;11:504. DOI: 10.3389/fendo.2020.00504.
 10. Zhao Y., Qu H., Wang Y., Xiao W., Zhang Y., Shi D. Small rodent models of atherosclerosis. *Biomed. Pharmacother.* 2020;129:110426. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110426.
 11. Xu S., Weng J. Familial hypercholesterolemia and atherosclerosis: animal models and therapeutic advances. *Trends. Endocrinol. Metab.* 2020;31(5):331–333. DOI: 10.1016/j.tem.2020.02.007.
 12. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Дупляков Д.В. Способы моделирования атеросклероза у кроликов. *Современные проблемы науки и образования.* 2020;(5):141. DOI: 10.17513/spno.30101.
 13. Emini Veseli B., Perrotta P., De Meyer G.R.A., Roth L., Van der Donckt C., Martinet W. et al. Animal models of atherosclerosis. *Eur. J. Pharmacol.* 2017;5(816):3–13. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.05.010.
 14. Giricz Z., Kocsos G., Rajtik T., Varga Z.V., Baranyai T., Csonka C. et al. Hypercholesterolemia downregulates autophagy in the rat heart. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):60. DOI: 10.1186/s12944-017-0455-0.
 15. Romain C., Piemontese A., Battista S., Bernini F., Ossoli A., Strazzella A. et al. Anti-Atherosclerotic effect of a polyphenol-rich ingredient, Oleactiv®, in a hypercholesterolemia-induced golden syrian hamster model. *Nutrients.* 2018;10(10):1511. DOI: 10.3390/nu10101511.
 16. Getz G.S., Reardon C.A. Animal models of atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32(5):1104–1115. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.237693.
 17. Simo O.K., Berrougui H., Fulop T., Khalil A. The susceptibility to diet-induced atherosclerosis is exacerbated with aging in C57B1/6 mice. *Biomedicines.* 2021;9(5):487. DOI: 10.3390/biomedicines9050487.
 18. Ilyas I., Little P. J., Liu Z., Xu Y., Kamato D., Berk B.C. et al. Mouse models of atherosclerosis in translational research. *Trends Pharmacol. Sci.* 2022;43(11):920–939. DOI: 10.1016/j.tips.2022.06.009.
 19. Lo Sasso G., Schlage W.K., Boué S., Veljkovic E., Peitsch M.C., Hoeng J. The Apoe(-/-) mouse model: a suitable model to study cardiovascular and respiratory diseases in the context of cigarette smoke exposure and harm reduction. *J. Transl. Med.* 2016;14(1):146. DOI: 10.1186/s12967-016-0901-1.
 20. Torikai H., Chen M.H., Jin L., He J., Angle J.F., Shi W. Atherogenesis in Apoe-/- and Ldlr-/- mice with a genetically resistant background. *Cells.* 2023;12(9):1255. DOI: 10.3390/cells12091255.
 21. Zedelaar S., Kleemann R., Verschuren L., de Vries-Van der Weij J., van der Hoorn J., Princen H.M. et al. Mouse models for atherosclerosis and pharmaceutical modifiers. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007;27(8):1706–1721. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.142570.
 22. Oppi S., Lüscher T.F., Stein S. Mouse models for atherosclerosis research-which is my line? *Front. Cardiovasc. Med.* 2019;6:46. DOI:10.3389/fcvm.2019.00046.
 23. Kong N., Xu Q., Cui W., Feng X., Gao H. PCSK9 inhibitor inclisiran for treating atherosclerosis via regulation of endothelial cell pyroptosis. *Ann. Transl. Med.* 2022;10(22):1205. DOI: 10.21037/atm-22-4652.
 24. Hoeke G., Wang Y., van Dam A.D., Mol I.M., Gart E., Klop H.G. et al. Atorvastatin accelerates clearance of lipoprotein remnants generated by activated brown fat to further reduce hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2017;267:116–126. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.030.
 25. Bijland S., Pieterman E. J., Maas A.C., van der Hoorn J.W., van Erk M.J., van Klinken J. B. et al. Fenofibrate increases very low density lipoprotein triglyceride production despite reducing plasma triglyceride levels in APOE*3-Leiden. CETP mice. *J. Biol. Chem.* 2010;285(33):25168–25175. DOI: 10.1074/jbc.M110.123992.
 26. Kühnast S., van der Hoorn J.W., Pieterman E.J., van den Hoek A.M., Sasiela W.J., Gusarova V. et al. Alirocumab inhibits atherosclerosis, improves the plaque morphology, and enhances the effects of a statin. *J. Lipid. Res.* 2014;55(10):2103–2112. DOI: 10.1194/jlr.M051326.
 27. Landlinger C., Pouwer M.G., Juno C., van der Hoorn J.W.A., Pieterman E.J., Jukema J.W. et al. The AT04A vaccine against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces total cholesterol, vascular inflammation, and atherosclerosis in APOE*3Leiden.CETP mice. *Eur. Heart. J.* 2017;38(32):2499–2507. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx260.
 28. Pouwer M.G., Pieterman E.J., Worms N., Keijzer N., Jukema J.W., Gromada J. et al. Alirocumab, evinacumab, and atorvastatin triple therapy regresses plaque lesions and improves

- lesion composition in mice. *J. Lipid. Res.* 2020;61(3):365–375. DOI: 10.1194/jlr.RA119000419.
29. Schuster S., Rubil S., Endres M., Princen H.M.G., Boeckel J.N., Winter K. et al. Anti-PCSK9 antibodies inhibit pro-atherogenic mechanisms in APOE*3Leiden.CETP mice. *Sci. Rep.* 2019;9(1):11079. DOI: 10.1038/s41598-019-47242-0.
 30. Louloudis G., Ambrosini S., Paneni F., Camici G.G., Benke D., Klohs J. Adeno-Associated virus-mediated gain-of-function mpcsk9 expression in the mouse induces hypercholesterolemia, monocytosis, neutrophilia, and a hypercoagulable state. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:718741. DOI: 10.3389/fcvm.2021.718741.
 31. Kumar S., Kang D.W., Rezvan A., Jo H. Accelerated atherosclerosis development in C57Bl6 mice by overexpressing AAV-mediated PCSK9 and partial carotid ligation. *Lab. Invest.* 2017;97(8):935–945. DOI: 10.1038/labinvest.2017.47.
 32. Keeter W.C., Carter N.M., Nadler J.L., Galkina E.V. The AAV-PCSK9 murine model of atherosclerosis and metabolic dysfunction. *Eur. Heart J. Open.* 2022;2(3):oeac028. DOI: 10.1093/ehjopen/oeac028.
 33. Goetsch C., Hutcheson J.D., Hagita S., Rogers M.A., Creager M.D., Pham T. et al. A single injection of gain-of-function mutant PCSK9 adeno-associated virus vector induces cardiovascular calcification in mice with no genetic modification. *Atherosclerosis.* 2016;251:109–118. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.011.
 34. Maxwell K.N., Breslow J.L. Adenoviral-mediated expression of PCSK9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004;101(18):7100–7105. DOI:10.1073/pnas.0402133101.
 35. Giunzioni I., Tavori H., Covarrubias R., Major A.S., Ding L., Zhang Y. et al. Local effects of human PCSK9 on the atherosclerotic lesion. *J. Pathol.* 2016;238(1):52–62. DOI: 10.1002/path.4630.
 36. Tavori H., Giunzioni I., Predazzi I. M., Plubell D., Shivinsky A., Miles J. et al. Human PCSK9 promotes hepatic lipogenesis and atherosclerosis development via apoE- and LDLR-mediated mechanisms. *Cardiovasc. Res.* 2016;110(2):268–278. DOI: 10.1093/cvr/cvw053.
 37. Essalmani R., Weider E., Marcinkiewicz J., Chamberland A., Susan-Resiga D., Roubtsova A. et al. A single domain antibody against the Cys- and His-rich domain of PCSK9 and evolocumab exhibit different inhibition mechanisms in humanized PCSK9 mice. *Biol. Chem.* 2018;399(12):1363–1374. DOI: 10.1515/hsz-2018-0194.
 38. Getz G.S., Reardon C.A. PCSK9 and lipid metabolism and atherosclerosis: animal models. *Vessel Plus.* 2021;5:17. DOI: 10.20517/2574-1209.2020.70.
 39. Zaid A., Roubtsova A., Davignon J., Seidah N., Prat A. Liver-specific PCSK9 knockout and transgenic mice. *80th Annual Scientific Session of the American-Heart-Association.* 2007;116:32–32. DOI: 10.1002/hep.22354.
 40. Van der Donckt C., Van Herck J.L., Schrijvers D.M., Vanhoutte G., Verhoye M., Blockx I. et al. Elastin fragmentation in atherosclerotic mice leads to intraplaque neovascularization, plaque rupture, myocardial infarction, stroke, and sudden death. *Eur. Heart J.* 2015;36(17):1049–1058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu041.
 41. Staršichová A. SR-B1-/-ApoE-R61h/h mice mimic human coronary heart disease. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2023;1:1–15. DOI: 10.1007/s10557-023-07475-8.
 42. Mushenkova N.V., Summerhill V.I., Silaeva Y.Y., Deykin A.V., Orekhov A.N. Modelling of atherosclerosis in genetically modified animals. *Am. J. Transl. Res.* 2019;11(8):4614–4633.
 43. Hu W., Polinsky P., Sadoun E., Rosenfeld M.E., Schwartz S.M. Atherosclerotic lesions in the common coronary arteries of ApoE knockout mice. *Cardiovasc. Pathol.* 2005;14(3):120–125. DOI: 10.1016/j.carpath.2005.02.004.
 44. Bentzon J.F., Falk E. Atherosclerotic lesions in mouse and man: is it the same disease? *Curr. Opin. Lipidol.* 2010;21(5):434–440. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32833ded6a.
 45. Lee Y.T., Lin H.Y., Chan Y.W., Li K.H., To O.T., Yan B.P. et al. Mouse models of atherosclerosis: a historical perspective and recent advances. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):12. DOI: 10.1186/s12944-016-0402-5.
 46. Cunha L.F., Ongaratto M.A., Endres M., Barschak A.G. Modeling hypercholesterolemia in rats using high cholesterol diet. *Int. J. Exp. Pathol.* 2021;102(2):74–79. DOI: 10.1111/iep.12387.
 47. Zhao H., Li Y. Upregulated MicroRNA-185-3p inhibits the development of hyperlipidemia in rats. *Kidney Blood Press Res.* 2023;48(1):35–44. DOI: 10.1159/000526643.
 48. Madariaga Y.G., Cárdenas M.B., Irsula M.T., Alfonso O.C., Cáceres B.A., Morgado E.B. Assessment of four experimental models of hyperlipidemia. *Lab. Anim. (N.Y.).* 2015;44(4):135–140. DOI: 10.1038/labam.710.
 49. Nguyen J.C., Ali S.F., Kosari S., Woodman O.L., Spencer S.J., Killcross A.S. et al. Western diet chow consumption in rats induces striatal neuronal activation while reducing dopamine levels without affecting spatial memory in the radial arm maze. *Front. Behav. Neurosci.* 2017;11:22. DOI: 10.3389/fnbeh.2017.00022.
 50. Lee U., Kwon M.H., Kang H.E. Pharmacokinetic alterations in poloxamer 407-induced hyperlipidemic rats. *Xenobiotica.* 2019;49(5):611–625. DOI: 10.1080/00498254.2018.1466212.
 51. Shiomi M., Koike T., Ito T. Contribution of the WHHL rabbit, an animal model of familial hypercholesterolemia, to elucidation of the anti-atherosclerotic effects of statins. *Atherosclerosis.* 2013;231(1):39–47. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.030.
 52. Kovář J., Tonar Z., Heczková M., Poledne R. Prague hereditary hypercholesterolemic (PHHC) rat – a model of polygenic hypercholesterolemia. *Physiol. Res.* 2009;58(2):95–100. DOI: 10.33549/physiolres.931916.
 53. Gao M., Xin G., Qiu X., Wang Y., Liu G. Establishment of a rat model with diet-induced coronary atherosclerosis. *J. Biomed. Res.* 2016;31(1):47–55. DOI: 10.7555/JBR.31.20160020.
 54. Rune I., Rolin B., Lykkesfeldt J., Nielsen D.S., Krych Ł., Kanter J.E. et al. Long-term Western diet fed apolipoprotein E-deficient rats exhibit only modest early atherosclerotic characteristics. *Sci. Rep.* 2018;8(1):5416. DOI: 10.1038/s41598-018-23835-z.
 55. Zhao Y., Yang Y., Xing R., Cui X., Xiao Y., Xie L. et al. Hyperlipidemia induces typical atherosclerosis development in Ldlr and Apoe deficient rats. *Atherosclerosis.* 2018;271:26–35. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.015.

56. Wei S., Zhang Y., Su L., He K., Wang Q., Zhang Y. et al. Apolipoprotein E-deficient rats develop atherosclerotic plaques in partially ligated carotid arteries. *Atherosclerosis*. 2015;243(2):589–592. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.093.
57. Fan J., Niimi M., Chen Y., Suzuki R., Liu E. Use of Rabbit Models to Study Atherosclerosis. *Methods Mol. Biol.* 2022;2419:413–431. DOI: 10.1007/978-1-0716-1924-7_25.
58. Fan J., Kitajima S., Watanabe T., Xu J., Zhang J., Liu E. et al. Rabbit models for the study of human atherosclerosis: from pathophysiological mechanisms to translational medicine. *Pharmacol. Ther.* 2015;146:104–119. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.09.009.
59. 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):131–141. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2016.05.001.
60. Niimi M., Chen Y., Yan H., Wang Y., Koike T., Fan J. hyperlipidemic rabbit models for anti-atherosclerotic drug development. *Applied Sciences*. 2020;10(23):8681. DOI: 10.3390/app10238681.
61. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Дупляков Д.В. Экспериментальные модели атеросклероза на кроликах. *Морфологические ведомости*. 2020;28(4):78–87. DOI: 10.20340/mv-mn.2020.28(4):461.
62. Fan J., Chen Y., Yan H., Liu B., Wang Y., Zhang J. et al. Genomic and transcriptomic analysis of hypercholesterolemic rabbits: progress and perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(11):3512. DOI: 10.3390/ijms19113512.
63. Shiomi M. The History of the WHHL rabbit, an animal model of familial hypercholesterolemia (i) – contribution to the elucidation of the pathophysiology of human hypercholesterolemia and coronary heart disease. *J. Atheroscler. Thromb.* 2020;27(2):105–118. DOI: 10.5551/jat.RV17038-1.
64. Elseweidy M.M., Elswefy S.E., Younis N.N., Tarek S. Contribution of aorta glycosaminoglycans and PCSK9 to hyperlipidemia in experimental rabbits: the role of 10-dehydrogingerone as effective modulator. *Mol. Biol. Rep.* 2019;46(4):3921–3928. DOI: 10.1007/s11033-019-04836-1.
65. Saud A.H., Ali N.A.J., Gali F.Y., Hadi N.R. The effect of evolocumab alone and in combination with atorvastatin on lipid profile. *Wiad Lek.* 2021;74(12):3184–3187. DOI: 10.36740/WLek202112111.
66. Saud A., Ali N., Gali F., Qassam H., Hadi N.R. The effect of evolocumab alone and in combination with atorvastatin on atherosclerosis progression and TLRs expression. *J. Med. Life.* 2023;16(5):759–765. DOI: 10.25122/jml-2021-0210.
67. Fan J., Watanabe T. Cholesterol-fed and transgenic rabbit models for the study of atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* 2000;7(1):26–32. DOI: 10.5551/jat1994.7.26.
68. Fan J., Chen Y., Yan H., Niimi M., Wang Y., Liang J. Principles and Applications of rabbit models for atherosclerosis research. *J. Atheroscler. Thromb.* 2018;25(3):213–220. DOI: 10.5551/jat.RV17018.
69. Niimi M., Yang D., Kitajima S., Ning B., Wang C., Li S. et al. ApoE knockout rabbits: a novel model for the study of human hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2016;245:187–193. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.002.

Информация об авторах

Давлетова Кристина Игоревна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория биохимии нуклеиновых кислот, ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск, christina.davletova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7143-6173>

Черноловская Елена Леонидовна – д-р биол. наук, гл. науч. сотрудник, лаборатория биохимии нуклеиновых кислот, ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск, elena_ch@niboch.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9689-005X>

(✉) Давлетова Кристина Игоревна, christina.davletova@gmail.com

Поступила в редакцию 28.11.2024;
одобрена после рецензирования 24.12.2024;
принята к публикации 26.12.2024