

© Коллектив авторов, 2017  
УДК 616-092

Титов В.Н.<sup>1</sup>, Котловский М.Ю.<sup>2</sup>, Якименко А.В.<sup>2</sup>, Курдюк Е.В.<sup>2</sup>, Якимович И.Ю.<sup>3</sup>,  
Гришанова А.Ю.<sup>4</sup>, Аксютин Н.В.<sup>2</sup>, Котловский Ю.В.<sup>2</sup>, Дыгай А.М.<sup>5</sup>

## **Модель экзогенной гиперхолестеринемии у крыс и жирные кислоты плазмы крови; видовые особенности липопротеинов, статины и $\omega$ -3 полиеновые кислоты**

<sup>1</sup> — ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, 121552, г. Москва, Россия, ул. 3-я Черепковская, д.15-а

<sup>2</sup> — ГБОУ ВПО «Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск, Россия

<sup>3</sup> — ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск, Россия

<sup>4</sup> — Институт молекулярной биологии и биофизики СО РАН, г. Новосибирск, Россия

<sup>5</sup> — ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАН

Цель работы — оценка в динамике содержания индивидуальных жирных кислот (ЖК) в плазме крови и спирта холестерина (ХС) в тканях крыс при моделировании экзогенной гиперхолестеринемии и становлении синдрома атеросклероза. Среди липопротеинов плазмы (ЛП) крови у крыс 60% составляют ЛП высокой плотности и по ~20% ЛП низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП). Скармливание крысам холестерина (ХС, 2,5 г/сут.) в течение 2 мес. значимо не увеличивало в плазме крови содержание спирта ХС, триглицеридов (спирта глицерина); несущественно возрастало и содержание ХС в ЛП; статистически значимо возрастало содержание ХС в ЛПОНП. Крысы слабо реагируют на увеличение в пище количества ХС, а при действии ПНЖК увеличивают секрецию гепатоцитами ЛПОНП, но не ЛПНП. Ни ХС, ни симвастатин статистически значимо не повышали содержание в плазме крови миристиновой насыщенной жирной кислоты (НЖК), содержание пальмитиновой НЖК увеличивалось незначительно; статистически значимо возрастало содержание  $\omega$ -3 полиеновых ЖК (ПНЖК). Холестерин не изменял содержания олеиновой мононенасыщенной МЖК, но при приеме статинов оно статистически значимо увеличивалось при действии ПНЖК. Отношение пальмитат/олеат в контроле составляет 2,01 и оно уменьшается до 1,43 при действии  $\omega$ -3 ПНЖК. Омега-3 ПНЖК в 2 раза увеличивали в плазме крови содержание Докоза. Содержание С20:3 ненасыщенной ЖК повышается при действии статинов, но значимо это только при действии  $\omega$ -3 ПНЖК. Выраженные различия в филогенезе становления системы ЛП у кроликов и крыс — есть причина слабого влияния экзогенной гиперхолестеринемии и действия статинов у крыс, в отличие от кроликов. Плейотропное действие проявляют филогенетически ранние, гуморальные медиаторы эйкозаноиды. Действуя по единому алгоритму, гиполипидемические препараты, блокируя синтез печеночного ХС в ЛПОНП, нормализуют поглощение клетками ПНЖК в ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза. Поглощенные клетками ПНЖК и проявляют свойственное им биологическое, физиологичное, многостороннее, плейотропное действие *in vivo*.

**Ключевые слова:** крысы, жирные кислоты, статины, пальмитат, олеат, плейотропное действие.

**Для цитирования:** Титов В.Н., Котловский М.Ю., Якименко А.В., Курдюк Е.В., Якимович И.Ю., Гришанова А.Ю., Аксютин Н.В., Котловский Ю.В., Дыгай А.М. Модель экзогенной гиперхолестеринемии у крыс и жирные кислоты плазмы крови; видовые особенности липопротеинов, статины и  $\omega$ -3 полиеновые кислоты. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(1): 27–36.

**Для корреспонденции:** Титов Владимир Николаевич, доктор мед. наук, проф., руководитель лаб. клинической биохимии липопротеинов Института клинической кардиологии ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, e-mail: vn\_titov@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.02.2015

Titov V.N.<sup>1</sup>, Kotlovsky M.Yu.<sup>2</sup>, Yakimenko A.V.<sup>2</sup>, Kurdoyak E.V.<sup>2</sup>, Yakimovish I.Yu.<sup>3</sup>, Grishanova A.Yu.<sup>4</sup>, Aksutin N.V.<sup>2</sup>, Kotlovsky Yu.V.<sup>2</sup>, Dygai A.M.<sup>5</sup>

## ***A rat model of exogenous hypercholesterolemia and blood plasma fatty acids; species specific features of lipoproteins, effects of statins and $\omega$ -3 polyenic fatty acids***

<sup>1</sup> — Russian Cardiology Research-and-Production Center, Ministry of Health, Moscow

<sup>2</sup> — V.F. Voyno-Yasenetsky State Medical University, Krasnoyarsk

<sup>3</sup> — Siberian State Medical University, Tomsk

<sup>4</sup> — Institute of Molecular Biology and Biophysics, Novosibirsk

<sup>5</sup> — Institute of Pharmacology, Tomsk

In rats, high density lipoproteins (HDL) account for 60%, low density lipoproteins (LDL) and very low density lipoproteins (VLDL) for about 20% each of total plasma lipoprotein content. There was no statistically significant increase in plasma cholesterol (CL) and triglyceride (TG) contents after feeding rats a cholesterol-enriched diet (daily dose 2.5 g) for 2 months, lipoprotein CL content increased insignificantly, while increase in VLDL CL content was statistically significant. Rats weakly responded to dietary CL, the addition of polyenic FA (PFA) increasing hepatocyte secretion of VLDL but not of LDL. Neither CL nor simvastin produced any significant increase in plasma content of miristic saturated fatty acid (SFA), the content of palmitic SFA increased insignificantly, while their contents increased significantly under the effect of  $\omega$ -3 PFA. CL produced no change in the content of oleic monounsaturated FA (MFA) which increased significantly under statins and PFA. The palmitate/oleate ratio was 2.01 in the control and under the effect of  $\omega$ -3 PFA it decreased to 1.43.  $\omega$ -3 PFA produced a 2-fold increase in plasma content of Docose. Statins increased plasma content of C20:3 unsaturated FA, the increase being statistically significant only under the effect of  $\omega$ -3 PFA. Compared with rabbits, weak effects of exogenous hypercholesterolemia and statins in rats result from pronounced phylogenetic differences in the formation of lipoprotein system in these animals. Pleiotropic effects are produced by eicosanoids, phylogenetically early humoral mediators. According to a universal algorithm, hypolipidemic drugs block the synthesis of polar CL in VLDL and normalize cellular uptake of PFA via apoB-100 endocytosis. These PFA exert pleiotropic biological and physiological effects in vivo.

**Keywords:** rats, fatty acids, statins, palmitate, oleate, pleiotropic effects.

**For citation:** Titov V.N., Kotlovsky M.Yu., Yakimenko A.V., Kurdoyak E.V., Yakimovish I.Yu., Grishanova A.Yu., Aksutin N.V., Kotlovsky Yu.V., Dygai A.M. A rat model of exogenous hypercholesterolemia and blood plasma fatty acids. species specific features of lipoproteins, effects of statins and  $\omega$ -3 polyenic fatty acids. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2017; 61 (1): 27–36. (in Russ.).

**For correspondence:** Vladimir N. Titov — MD, Professor, Head of Clinical Biochemistry Laboratory of the Institute of Clinical Cardiology lipoprotein FGBU Russian Cardiology Research and Production Complex of Ministry of Health of the Russian Federation, 121552, Moscow, 3rd Cherepkovskaya; email: vn\_titov@mail.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study did not have sponsorship.

**Received** 15.02.2015

### **Введение**

Атеросклероз как нозологическую форму заболевания характеризуют почти иносказательно; определение не отражает патогенез столь распространенной в популяции Homo sapiens «метаболической пандемии». «Атеросклероз — хроническое заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, которое возникает вследствие нарушения липидного и белкового обмена и сопровождается отложением холестерина и некоторых фракций липопротеидов в интиму сосудов (?); отложения формируются в форме атероматозных бляшек ...» [1]. Несмотря на то, что со времени предложения холестериновой теории атеросклероза прошло более 100 лет, в понима-

нии патогенеза заболевания существенных сдвигов не произошло.

Это определено тем, что мы пока не осознали, что атеросклероз — это, в первую очередь, патология жирных кислот (ЖК), эссенциальных полиеновых ЖК (ПНЖК) и, во вторую, насыщенных ЖК (НЖК), главным образом, пальмитиновой НЖК + транс-форм ненасыщенных ЖК (ННЖК). Мы нечетко представляем становление в филогенезе функции липопротеинов (ЛП), системы переноса в межклеточной среде и поглощения клетками ЖК. Мы до сих пор не поняли филогенетические отличия системы ЛП у видов экспериментальных животных, и механизмы действия гиполлипидемических препаратов и ПНЖК при моделирова-

нии атеросклероза и атероматоза на разных видах животных [2]. Подобные эксперименты желательны продолжить, при этом обсуждение полученных результатов провести на основе филогенетической теории общей патологии. Наиболее интересны эксперименты на крысах; желательны понять биологические основы невыраженного влияния экзогенной гиперхолестеринемии на формирование атеросклероза, атероматоза аорты и содержание в тканях ХС, по сравнению с кроликами [3].

*Цель работы* — оценка в динамике содержания индивидуальных ЖК в плазме крови и спирта ХС в тканях крыс при моделировании экзогенной гиперхолестеринемии и становлении синдрома атеросклероза.

Определение содержания в тканях ЖК и ХС:

- а) исходно, в группе контроля;
- б) на модели экзогенной гиперхолестеринемии;
- в) при действии гипополипдемического препарата симвастина;
- г) добавления в пищу эссенциальных ПНЖК.

### Методика

Эксперименты проведены на самцах крыс Wistar в возрасте двух мес. и массой 200 г. В ходе эксперимента сформировано 5 групп по 20 животных. На протяжении 2 мес. крыс содержали в стандартных условиях вивария. Животные 1-й гр. получали сухой корм и составляли группу контроля. Крысам остальных 4-х групп в течение двух мес. в пищу добавляли одноатомный, вторичный, циклический, гидрофобный спирт холестерин (фирма Sigma, Германия) в дозе 2,5 г/сут. Крысы 2-й гр. получали только ХС, животные 3-й гр. получали симвастин (0,1 мг/сут.). Доза препаратов рассчитана на основе дозы, которую назначают пациентам с массой тела 80 кг. В 4-й гр. статины в той же дозе (0,1 мг/сут.) сочетали с  $\omega$ -3 ПНЖК (3,6 мг/24 часа). В 5-й группе крысам добавляли в пищу лишь  $\omega$ -3 ЖК в той же дозе. Через 2 мес. после 12-часового голодания, крыс декапитировали в условиях ингаляционного наркоза фторотаном.

Индивидуальные ЖК в сыворотке крови крыс определяли методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектором. Метилвые эфиры ЖК, получали методом кислотного метанолиза. Для разделения индивидуальных ЖК использовали колонку HP-5MS: длина 30 м, внутренний диаметр 0,25 мм (фирма Agilent Technologies, США). Идентификацию ЖК проводили путем сопоставления масс-спектрограмм анализируемых проб с хроматограммами, которые содержит электронная библиотека «NIST MS Search 2.0» и «AMDIS Analysis» на основании  $R_f$  (времени удерживания) стандартных образцов метилвых эфиров ЖК, фирма Supelco, Швейцария. При определении содержания общего ХС в плазме крови и тканях процедуру кислотного метилиро-

вания дополняли реакцией с N,O-бис(триметилсил)-трифтороацетамидом, фирма Sigma, Германия. Содержание рассчитывали при использовании компьютерной программы «MSD Chem Station D.02.00.275» методом «нормализации» пиков, относительно внутреннего стандартного образца и выражали в мкмоль/мл плазмы.

Насыщенные ЖК (НЖК) включали: ЖК с четным числом атомов углерода: С14:0 миристиновая, С16:0 пальмитиновая, С18:0 стеариновая, С20:0 арахидиновая, С22:0 бегеновая, С24:0 лигноцериновая, а также афизиологичные НЖК с нечетным числом атомов углерода в цепи — С15:0 пентадециловая НЖК, С17:0 маргаритиновая НЖК, С21:0 генэйкоциловая и С23:0 трикоциловая (С23:0) НЖК. Мононенасыщенные ЖК (МЖК) с одной двойной связью (ДС,  $-C=C-$ ) это:  $\omega$ -7 С16:1 пальмитолеиновая МЖК;  $\omega$ -9 С16:1 гексадеценная,  $\omega$ -9 С18:1 олеиновая НЖК, С20:1 гондоиновая, С 22:1 эруковая и С24:1 невроновая. Одновременно ненасыщенные ЖК (ННЖК) с 2-3 ДС включали:  $\omega$ -6 С18:2 линолевая,  $\omega$ -3 С18:3  $\alpha$ -линоленовая ННЖК,  $\omega$ -9 С20:3 дигомо- $\gamma$ -линоленовая и С20:2 гентаноидная. Среди ПНЖК с 4-6 ДС в цепи атомов углерода определены:  $\omega$ -3 С20:5 эйкозапентаеновая (Эйкоза),  $\omega$ -3 С22:6 докозагексаеновая (Докоза) и  $\omega$ -6 С20:4 арахидоновая (Арахид) ПНЖК. В качестве интегрального теста, который характеризует изменение содержания (перераспределение) ЖК в полярных и неполярных липидах, использовали индекс ненасыщенности (ИН) как отношение (НН ЖК/НЖК) \*100.

Статистический анализ проведен при использовании пакета прикладных программ SPSS 13.0 Windows с проверкой распределения по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Вилкобсона. Корреляционная зависимость рассчитана для всех ЖК во всех группах; данные группы сопоставляли друг с другом. Статистическую значимость различий для выборок определяли по t-критерию Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Результаты экспериментов приведены в табл. 1. Обращает на себя внимание, что, по содержанию ХС, в плазме крови крыс доминируют липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Они составляют  $\approx 60\%$  ЛП; филогенетически же более поздние ЛП низкой плотности (ЛПНП) и еще более поздние ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) плазма крови содержит в 3 раза меньше, по  $\approx 20\%$ . Высокое содержание ЛПВП — характерное отличие ЛП плазмы крови крыс от ЛП кроликов, морских свинок, приматов и человека; у этих видов в плазме крови количественно доминируют апоВ-100 ЛПНП и ЛПОНП [4]. Содержание ТГ в плазме крови крыс физиологично в 2—3 раза ниже,

чем у человека. Данные табл. 1. показывают, что скормливание ХС животным 2-й группы в течение 2 мес. не привело к существенному увеличению в плазме крови содержания ХС и ТГ, не возросло и содержание ХС в классах ЛП. Присутствия в пище высокого содержания ХС крысы как бы «не заметили»; количественные тесты оценки липидов и ЛП остались теми же, что и у контрольных животных.

В ответ на действие статинов (3-я гр.) значимо возросло содержание ТГ; как по отношению к контролю, так и к показателям крыс 2-й гр. (ХС). Столь же значимо возросло и содержание полярного ХС в ЛПОНП. Одновременное повышение содержания ТГ и полярного ХС-ЛПОНП обоснованно трактуется как увеличение секреции ЛПОНП гепатоцитами. Добавление в пищу крысам, которые получавшим статины (4-я гр.) еще и ПНЖК не изменило ни одного из тестов гиперлипемии и содержания ХС в ЛП. Скармливание крысам ПНЖК одновременно с ХС вдвое увеличивало содержание в плазме крови ТГ и неэтерифицированного ХС

в ЛПОНП. По сравнению с симвастатином, действие ПНЖК (5-я гр.) было односторонне и более выражено; масса тела животных при этом не изменилась. Крысы как бы не реагируют на увеличение в пище ХС, а при действии статинов ПНЖК увеличивают секрецию гепатоцитами только ЛПОНП, но не ЛПНП. У крыс пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП не превращаются в ЛПНП, а линолевые и линоленовые ЛПОНП, которые становятся одноименными ЛПНП, в переносе и поглощении клетками ПНЖК не участвуют.

Не отмечено изменений содержания во всех группах крыс глюкозы, альбумина, общего белка, мочевины, креатинина, активности холинэстеразы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГТП) и желчных кислот (табл. 2). При действии ПНЖК умеренно снизилась активность щелочной фосфатазы,  $\alpha$ -амилазы и содержание в плазме крови желчных кислот. Постоянная, низкая концентрация С-реактивного белка (СРБ) при определении высокочувствительным методом, во всех пяти группах крыс отражает отсутствие активации эндогенной биологиче-

Таблица 1

Тесты липемии и содержание холестерина в ЛП в контрольной и опытных группах животных (M ± m ммоль/л, n = 20)

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
Триглицериды	0,72 ± 0,03	0,74 ± 0,03	1,12 ± 0,06*****	1,07 ± 0,07*****	1,45 ± 0,10*****oo aa
ЛПВП	1,13 ± 0,04	1,22 ± 0,06	1,16 ± 0,04	1,19 ± 0,04	1,15 ± 0,04
ЛПНП	0,4 ± 0,02	0,37 ± 0,023	0,38 ± 0,02	0,32 ± 0,01*** o	0,36 ± 0,02
ЛПОНП	0,33 ± 0,02	0,34 ± 0,01*	0,52 ± 0,03*** +++	0,49 ± 0,03*** +++	0,67 ± 0,05*****oaa
Масса тела	382,5 ± 8,8	413,2 ± 9,1	418,8 ± 8,1**	406,7 ± 11,3	411,5 ± 5,8*

Примечание. Здесь и в остальных таблицах: достоверность изменений между группами: \* отличие от контрольной группы; + — отличие от группы 2; ° — отличие от группы 3; a — отличие от группы 4; \*\*\* — p<0,001, \*\* — p<0,01, \* — p<0,05

Таблица 2

Биохимические показатели в контрольной и опытных группах животных (M ± m, n = 20)

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
Глюкоза, ммоль/л	8,46 ± 0,24	6,65 ± 0,10***	8,23 ± 0,17+++	7,72 ± 0,17* +++ o	8,18 ± 0,17+++
Альбумин, г/л	35,85 ± 0,48	37,93 ± 0,41**	37,29 ± 0,53	36,45 ± 0,43+	35,55 ± 0,30+++ oo
Общий белок, г/л	60,37 ± 0,46	63,75 ± 0,52***	62,73 ± 0,42***	63,36 ± 0,65***	64,48 ± 0,61*** o
Альфа-амилаза, МЕ/л	2232,05 ± 86,679	2110,39 ± 69,18	2167,71 ± 43,99	2151,7 ± 91,471	2605,03 ± 64,03 *** +++ ooo aaa
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	151,82 ± 6,86	99,35 ± 2,63***	108,43 ± 3,87***	103,54 ± 4,37***	127,01 ± 5,87 ** +++ o aa
Мочевая кислота, мкмоль/л	76,32 ± 3,54	78,93	83,64 ± 5,17	80,45 ± 3,34	62,96 ± 1,57 ** +++ ooo aaa
Креатинин, мкмоль/л	35,22 ± 0,92	33,45	33,94 ± 0,39	32,85 ± 0,65*	32,01 ± 1,19*
Мочевина, ммоль/л	5,7 ± 0,14	4,99 ± 0,14***	5,33 ± 0,14	5,42 ± 0,14+	5,69 ± 0,10+++ o
Холинэстераза, МЕ/л	85,45 ± 6,20	81,72 ± 5,42	77,6 ± 5,89	69,39 ± 3,56*	90,41 ± 6,28aa
Желчные кислоты, мкмоль/л	2,48 ± 0,40	3,45 ± 0,56	1,32 ± 0,15* ++	1,32 ± 0,20* ++	1,56 ± 0,17* ++
ГТП	0,22 ± 0,014	0,2 ± 0,018	0,21 ± 0,01	0,25 ± 0,01+ o	0,2 ± 0,01a
СРБ	0,81 ± 0,01	0,76 ± 0,00***	0,81 ± 0,01+++	0,79 ± 0,01++	0,81 ± 0,01+++

ской реакции воспаления [5], нарушение биологической функции эндоэкологии и «замусоривания» межклеточной среды эндогенными флогогенами.

Теоретический интерес представлял анализ количества и качественного состава афизиологичных, минорных ЖК с нечетным числом атомов углерода, как и очень длинноцепочечных НЖК и МЖК — С22 и С24. И если в природе (главным образом в растениях) происходит синтез более 800 индивидуальных ЖК, *in vivo* у млекопитающих активно в метаболических реакциях участвуют не более двух десятков НЖК+МЖК+ННЖК+ПНЖК. Ни скормливание крысам ХС, ни действие статинов не изменяли концентрацию в плазме крови С14:0 миристиновой НЖК; она, в первую очередь, является промежуточным продуктом при  $\beta$ -окислении длинноцепочечных ЖК и  $\alpha$ - и  $\omega$ -окисления ЖК, в том числе с нечетным числом атомов углерода. Статистически значимо возростала концентрация миристиновой НЖК только при действии  $\omega$ -3 ПНЖК. Концентрация минорных ЖК — С20:0, С22:0 и С24:0 пристального внимания не требует. По сравнению с С16:0 пальмитиновой НЖК,  $\omega$ -9 С18:1 олеиновой МЖК, концентрация их в плазме крови на 2 порядка ниже.

Ни ХС, ни симвастатин не повышали содержание в плазме крови пальмитиновой НЖК ( $1,36 \pm 0,048$  мкмоль/л в контроле) и оно хотя и незначительно, но значимо возростало при действии только  $\omega$ -3 ПНЖК. Содержание С18:0 стеариновой НЖК, которое наполовину ниже, чем пальмитиновой НЖК ( $0,62 \pm 0,02$  мкмоль/л в контроле), во всех группах животных осталось постоянным. Более существенно увеличивалась сумма НЖК: миристиновая + пальмитиновая + стеариновая; большого же смысла в их суммировании нет.

Детальному рассмотрению подлежит  $\omega$ -6 С18:1 экзогенная и эндогенная, из глюкозы  $\omega$ -9 олеиновая МЖК. Всего две ЖК — С16:0 пальмитиновая НЖК

+ С18:1 олеиновая МЖК составляют *in vivo* более 80% всех ЖК. Скармливание крысам ХС не изменяло содержания олеиновой МЖК; при приеме статинов оно несколько возростало и статистически значимо увеличилось только при действии ПНЖК (табл. 3). Отношение олеат/пальмитат в контрольной группе крыс составляет 2,01 и оно значимо уменьшается до 1,43 при добавлении в пищу  $\omega$ -3 ПНЖК. Следовательно, только ПНЖК формирует превалирование *in vivo* кинетически более быстрых реакций метаболизма олеиновой МЖК над тоже физиологичной, но кинетически более медленно окисляемой митохондриями пальмитиновой НЖК. Окисление в митохондриях олеиновой МЖК обеспечивает более высокую производительность оргanelл, эффективную наработку АТФ в единицу времени, чем при окислении в цикле Кребса, в дыхательной цепи, в реакциях окислительного фосфорилирования пальмитиновой НЖК.

Несмотря на большие возможности крыс в синтезе ЖК и для них  $\omega$ -6 С18:2 линолевая ННЖК является, как и для всех животных, эссенциальной. Ввести в цепь атомов углерода вторую ДС могут только растения. Ни один из видов млекопитающих не в состоянии синтезировать линолевую ЖК. Однако при поглощении линолевой ННЖК кроликом или человеком, она так и остается ННЖК, этерифицированной, к примеру, в sn-2 фосфатидилохолина. И только крысы, поглотив  $\omega$ -6 С18:2 линолевую ННЖК, могут из нее синтезировать С 18:3  $\gamma$ -линоленовую ННЖК и  $\omega$ -6 С20:4 Арахид ПНЖК, которую не синтезируют растения. Для крыс эссенциальной является только линолевая НЖК. Человеку же необходима  $\omega$ -6 С20:4 Арахид, поступление которой происходит только с животной пищей. Линолевая ННЖК, концентрация которой в контрольной группе составляет  $1,18 \pm 0,05$  мкмоль/мл и далее не изменяется при поедании ХС, при действии статинов существенно возростает только в 5-й группе под влиянием ПНЖК (табл. 3).

Таблица 3

Содержание физиологичных ЖК в плазме крови в контроле и опытных группах крыс (М  $\pm$  m, мкмоль/мл; n = 20)

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
С16:0	1,36 $\pm$ 0,04	1,40 $\pm$ 0,05	1,45 $\pm$ 0,04	1,46 $\pm$ 0,05	1,74 $\pm$ 0,10****oa
С18:1(9)	12,23 $\pm$ 0,24	12,07 $\pm$ 0,35	13,59 $\pm$ 0,28****+	12,88 $\pm$ 0,39	14,50 $\pm$ 0,40 ****+aa
С18:0	0,61 $\pm$ 0,01	0,58 $\pm$ 0,02	0,50 $\pm$ 0,01****+	0,49 $\pm$ 0,01****+	0,60 $\pm$ 0,02ooaa
С18:2	1,17 $\pm$ 0,04	1,21 $\pm$ 0,05	1,48 $\pm$ 0,05****+	1,37 $\pm$ 0,05*	1,98 $\pm$ 0,09 ****+ooooaa
С18:3	0,02 $\pm$ 0,00	0,02 $\pm$ 0,001	0,02 $\pm$ 0,00	0,02 $\pm$ 0,00****+o	0,03 $\pm$ 0,02 ****+ooooaa
С20:4	1,01 $\pm$ 0,03	1,03 $\pm$ 0,05	0,90 $\pm$ 0,02**+	0,95 $\pm$ 0,02	1,06 $\pm$ 0,04ooa
С20:5	0,04 $\pm$ 0,00	0,03 $\pm$ 0,00	0,03 $\pm$ 0,00****+	0,04 $\pm$ 0,00oo	0,05 $\pm$ 0,00 ****+ooo
С22:6	0,07 $\pm$ 0,00	0,07 $\pm$ 0,01	0,073 $\pm$ 0,00	0,08 $\pm$ 0,00+o	0,15 $\pm$ 0,01 ****+aooo

Содержание в плазме крови крыс контрольной группы ω-6 С18:3 линоленовой ННЖК — (0,019 ± 0,001 мкмоль/мл) на порядок ниже, чем содержание линолевой ННЖК. На низкую концентрацию ее в плазме крови не влияет ни увеличение потребления с пищей ХС, ни действие статинов. Статистически значимое увеличение содержания ее происходит только при действии ω-3 ПНЖК — 0,035 ± 0,002 мкмоль/мл. Логичным продолжением у крыс синтеза из С18:2 → С18:3 является образование → ω-6 С20:4 Арахид ПНЖК. Содержание ее во всех группах не изменялось даже в пределах 10-20%; реакции на скормливание ХС, статинов и даже ω-3 ПНЖК не отмечено. При изменении параметров хроматографии содержание С18:3 ННЖК можно разделить на ω-3 С18:3 α-линоленовую ННЖК и ω-6 γ-линоленовую ННЖК. У крыс правомерно рассматривать сумму ω-6 линоленовая + γ-линоленовая ННЖК + Арахид ПНЖК, а у кроликов и человека нет. Линоленовая: γ-линоленовая : α-линоленовая: Арахид ЖК соотносятся как 54:1:45.

В контрольной группе крыс содержание ω-3 Эйкоза и Докоза составляет соответственно 0,040 ± 0,012 и 0,075 ± 0,004 мкмоль/мл, при отношении 37:63. При кормлении ХС и действии статинов содержание Эйкоза незначительно снижалось, но статистически значимо повышалось при действии ω-3 ПНЖК — 0,055 ± 0,003. Концентрация Докоза у контрольной группы крыс составляет 0,075 ± 0,004 и на нее не оказывают влияния ни кормление ХС, ни действие статинов. Добавление же в пищу ω-3 ПНЖК в 2 раза увеличивало в плазме крови содержание Докоза — 0,115 ± 0,011 мкмоль/мл. Столь же неправомерно оценивать и сумму ω-3 ПНЖК; ни крысы, тем более кролики и человек не могут из ω-3 С18:3 α-линоленовой ННЖК синтезировать ω-3 С20:5 Эйкоза и С22:6 Докоза ПНЖК. Значимо и повышение в плазме крови содержания ω-9 С20:3 дигомо-γ-линоленовой ННЖК. В условиях низкой «биодоступности» для клеток лигандных ЛПНП, блокаде активного поглощения и разви-

тия дефицита в клетках ω-3 и ω-6 ПНЖК, именно ее, эндогенную ω-9 ННЖК клетки используют в компенсаторном синтезе эйкозаноидов группы 1; функционально все эйкозаноиды, которые имеют одну ДС в молекуле, являются афизиологичными. Содержание С20:3 ННЖК повышается при действии статинов, но статистически значимо концентрация ее увеличивается только при действии ω-3 ПНЖК (табл. 4).

Скармливание крысам ХС не столь выражено, но значимо по сравнению с контролем, повышает его содержание в плазме крови, при этом ХС статистически значимо снижается при действии симвастина; в большей мере содержание ХС повышено под влиянием ω-3 ПНЖК. Содержание ХС более высоко в эпидидимальных адипоцитах, по сравнению с жировыми клетками сальника. Снижение содержания ХС при действии ω-3 ПНЖК в висцеральных жировых клетках сальника является более выраженным, чем в подкожных адипоцитах. Одновременно симвастин не оказывает влияния на содержание ХС в инсулинзависимых скелетных миоцитах и кардиомиоцитах.

Для понимания патогенеза атеросклероза необходимо объяснить, почему столь эффективная модель экзогенной гиперхолестеринемии у кроликов и морских свинок с развитием атероматоза интимы артерий эластического типа оказывается несостоятельной при воспроизведении ее на крысах [6]. Почему, поедая с пищей афизиологичное количество экзогенного ХС, крысы формируют гиперлипидемию в меньшей мере, чем кролики. У крыс, в отличие от кроликов, скромно проявляется и гиполипидемическое действие статинов. В клинике же статины выраженно понижают в плазме крови содержание ТГ (спирта глицерина), общего ХС, полярного спирта ХС в ЛПОНП и статистически значимо уменьшают при гиперлипидемии ХС-ЛПНП. ХС-ЛПНП — основной тест оценки методов профилактики атеросклероза и клинической эффективности действия статинов.

Природные статины являются ксенобиотиками, продуктом розовой плесени; они специфично ингибируют активность ключевого фермента синтеза спирта ХС —

Таблица 4

Содержание ХС в плазме крови, миокарде, ткани головного мозга, печени и клетках сальника (M ± m, мкмоль/г влажной ткани, n = 20)

Ткань	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
Плазма	1,67 ± 0,04	1,72 ± 0,09	1,55 ± 0,02*	1,40 ± 0,09*	1,53 ± 0,06
Миокард	3,29 ± 0,19	2,97 ± 0,21	2,69 ± 0,10*	2,28 ± 0,13 ***+o	2,85 ± 0,14aa
Головной мозг	32,96 ± 2,00	25,49 ± 1,10**	25,13 ± 0,81**	25,93 ± 1,89*	24,65 ± 1,44**
Печень	5,86 ± 0,37	7,76 ± 0,62*	5,46 ± 0,33++	5,70 ± 0,41++	4,21 ± 0,26 *****oaaa
Клетки сальника	0,86 ± 0,04	0,84 ± 0,06	0,84 ± 0,07	0,76 ± 0,06	0,48 ± 0,02 *****oaaa

$\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилглутарил-КоА-редуктазы. Проянить скромное действие экзогенной гиперхолестеринемии и статинов у крыс, мы предлагаем на основе филогенетической теории общей патологии. Мы предлагаем рассмотреть становление на ступенях филогенеза ЛП — системы переноса и поглощения клетками ЖК у разных видов животных. Ранее мы показали, что статины ингибируют *in vivo* синтез пула полярного ХС, который *in situ de novo* синтезируют гепатоциты при формировании и секреции в кровотоки ЛПОНП [7].

Согласно филогенетической теории общей патологии, формирование системы ЛП претерпело 3 этапа. Миллионы лет (1-й этап) все ЖК к клеткам переносили только в апоА-I ЛПВП в форме полярных липидов: ННЖК+ПНЖК как фосфолипиды (ФЛ), НЖК+МЖК как диглицериды; клетки поглощали все ЖК пассивно. Со временем этого стало недостаточно; в филогенезе клетки начали синтезировать изопротеины апоВ.

На 2-м этапе апоВ-100, образуя ЛПНП, стал переносить к клеткам НЖК+МЖК+ННЖК как неполярные эфиры со спиртом глицерином. Клетки стали поглощать ЖК активно, путем апоВ-100 эндоцитоза; поглощение же ПНЖК оставалось пассивным. На ступенях филогенеза и этого со временем стало недостаточно.

Реализуя единую технологию становления в филогенезе функциональных систем, клетки на 2-м этапе сформировали и активное поглощение ПНЖК в форме нового липида — эфиров со спиртом ХС. Для этого:

а) в ЛПВП произошла переэтерификация ПНЖК из полярных ФЛ в неполярные поли-ЭХС;

б) белок, переносящий полиеновые эфиры холестерина (БППЭХ), сформировал ассоциат ЛПВП + БППЭХ + ЛПОНП; в рамках его гидрофобные поли-ЭХС стали переходить из полярных липидов ЛПВП в неполярные липиды ЛПОНП → ЛПНП;

в) далее все клетки активно поглощали ПНЖК путем апоВ-100 эндоцитоза [8].

Так продолжалось миллионы лет, пока на ступенях филогенеза не началось становление биологической функции локомоции, движения за счет сокращения поперечнополосатых, скелетных миоцитов.

На 3-м этапе становления системы ЛП, обеспечение массы скелетных миоцитов большим количеством субстратов для выработки энергии — НЖК + МЖК, привело к дифференцировке апоВ-100 ЛП, образованию:

а) нового класса ЛП — ЛПОНП;

б) системы инсулина;

в) инсулинзависимых клеток.

Гепатоциты, как и прежде, формируют и секретируют в кровотоки ЛПОНП; происходит это в условиях, когда апоВ-100 разделяет пальмитиновые, оле-

иновые, линолевые и линоленовые ТГ, образуя одноименные субклассы ЛПОНП. Пальмитиновые + олеиновые ЛПОНП и линолевые + линоленовые ЛПОНП соотносятся как 100:10. Клетки стали разделять пальмитиновые + олеиновые ЛПОНП путем нового апоЕ/В-100 эндоцитоза в ЛПОНП; 90% ЛПОНП, все пальмитиновые и олеиновые ЛПОНП физиологично в ЛПНП не превращаются. Их активно при действии апоЕ (генотип е3,е3) как белка-вектора поглощают только инсулинзависимые клетки [9].

Линолевые и линоленовые ЛПОНП ( $\approx 10\%$  всех ЛПОНП) клетки, с переносимыми ими ННЖК, из ЛПОНП превращаются в ЛПНП. Происходит это при переходе в эти ЛПОНП всех ПНЖК в форме поли-ЭХС из ЛПВП при действии БППЭХ. Далее при образовании лигандных линолевых и линоленовых ЛПНП с переносимыми ими ПНЖК поглощают клетки в форме поли-ЭХС путем апоВ-100 эндоцитоза. Так у большинства видов животных в филогенезе сформировалось отдельное, активное поглощение клетками НЖК + МЖК + ННЖК путем апоЕ/В-100 эндоцитоза только инсулинзависимыми клетками и ПНЖК всеми клетками путем апоВ-100 эндоцитоза.

На поздних ступенях филогенеза у части видов животных (крысы, мыши, собаки) произошла спонтанная мутация БППЭХ-минус. Клетки при этом:

а) утратили возможность поглощать  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ПНЖК;

б) перестали синтезировать филогенетически ранние в паракринных сообществах, высокоактивные гуморальные медиаторы эйкозаноиды (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, резольвины) групп 3 и 2;

в) в клетках блокирован синтез аминокислотных фосфолипидов и нарушена функция всех интегральных протеинов плазматической мембраны.

Дефицит  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ПНЖК вынудил клетки начать компенсаторно синтез эйкозаноидов группы 1 из эндогенно синтезируемой  $\omega$ -9 С20:3 дигомо- $\gamma$ -линоленовой ННЖК. Действие афизиологичных эйкозаноидов и блокада поглощения клетками ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза составили основу патогенеза атеросклероза. Дефицит в клетках ПНЖК стал причиной вымирания большей части популяции видов животных. Однако малая часть популяций на ступенях филогенеза сумела сформировать иной вариант поглощения клетками ПНЖК.

Когда в ЛПВП накапливались поли-ЭХС, которые не могут, как ранее, перейти в линолевые + линоленовые ЛПОНП → ЛПНП, с ЛПВП, мы полагаем, функционально начал ассоциироваться апоЕ. При этом ЛПВП стали формировать кооперативный апоЕ/А-I лиганд, а клетки синтезировать и выставлять на плазматическую мембрану апоЕ/А-I рецепторы. Так на ступенях филогенеза сформировался но-

вый вариант поглощения клетками ПНЖК, в котором не участвуют ни ЛПОНП, ни ЛПНП. На ступенях филогенеза сформировались два варианта активного поглощения клетками ПНЖК:

- а) путем непрямого, апоВ-100 эндоцитоза (морские свинки, кролики, приматы и человек);
- б) апоЕ/А-I прямой эндоцитоз (крысы, мыши и собаки) (рисунок).

Для того, чтобы смоделировать атеросклероз и атероматоз у кроликов требуется заблокировать (выбить ген) апоВ-100 рецептора, как это происходит у кроликов линии Watanabe [10]. Для моделирования атеросклероза и атероматоза у крыс надо выбить ген — апоЕ [11].

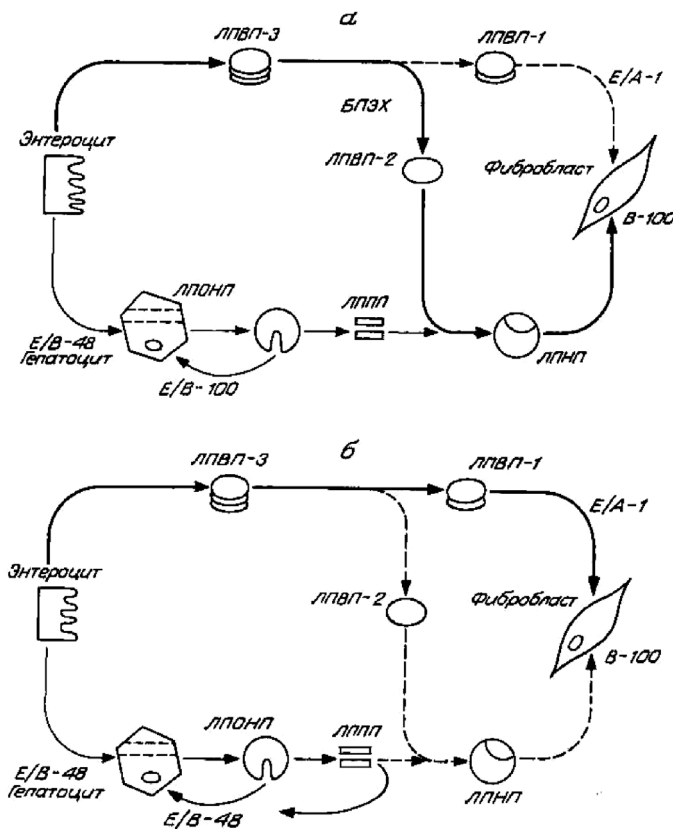
Нами показано, что locus minoris resistencia формирования гиперлипидемии, высокого уровня ТГ в плазме крови и межклеточной среде, локализован в пальмитиновых ЛПОНП. Гепатоциты секретируют в кровотоке ЛПОНП, которые не имеют активного положения лиганда (безлигандные ЛПОНП) по причине физиологичной перегрузки липопротеинов ТГ. Активация липолиза оставляет в ассоциации с апоВ-100 оптимальное количество ТГ; при этом апоВ-100 изменяет конформацию (пространственную форму) и формирует на поверхности

ЛПОНП кооперативный апоЕ/В-100 лиганд. Клетки связывают лигандные ЛПОНП одноименными рецепторами и поглощают их [12].

Фактором, который активизирует гидролиз ТГ в ЛПОНП, является преобладание секреции гепатоцитами олеиновых ЛПОНП над пальмитиновыми; это касается как доминирования экзогенной олеиновой МЖК в пище, так и синтеза в гепатоцитах ω-9 олеиновой МЖК *in situ de novo*, из экзогенных углеводов. Условиями, которые ингибируют липолиз в ЛПОНП являются:

- а) низкая активность постгепариновой ЛПЛ и (или) кофактора апоС-II [13];
- б) секреция гепатоцитами преимущественно пальмитиновых ЛПОНП из ЖК пищи [14];
- в) афизиологичный синтез пальмитиновой НЖК из углеводов пищи;
- г) повышенное содержание ХС в монослое фосфатидхолинов (ФХ) на поверхности всех ЛПОНП.

Высокое содержание ХС в полярном монослое ЛПОНП формирует, по сути, «преграду» между гидрофильным ферментом в плазме крови и — гидрофобными ТГ по другую сторону монослоя, в массе ТГ в ЛПОНП. Увеличение содержания в пище и в моно-



Схемы переноса и поглощения клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС у кроликов (а) путем опосредованного апоВ-100 эндоцитоза, а также поглощения ПНЖК у крыс (б) путем апоЕ/А-I прямого эндоцитоза вне ЛПОНП и ЛПНП. ЛПВЛ-1 — фракция ЛПВП с преобладанием ПНЖК в форме поли-ЭХС. Различие изображено пунктирными линиями.



слое ЛПОНП спирта ХС и понижение проницаемости является причиной ГЛП; статины же, ингибируя в гепатоцитах синтез ХС [15], понижают содержание ХС в моносле и отношение ХС/ФХ; это увеличивает проницаемость монослоя полярных липидов в ЛПОНП. Статины, понижая синтез полярного ХС в ЛПОНП, активируют гидролиз ТГ, формирование лигандных пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП и активное поглощение их клетками путем апоЕ/В-100 эндоцитоза. Так, гиперлипидемия при экзогенной гиперхолестеринемии и гиполлипидемическое действие статинов реализованы в одном *locus minoris resistenciae*; происходит это при повышении и понижении содержания ХС в полярном монослое липидов в ЛПОНП, при повышении и понижении отношения ХС/ФХ [16]. В этом же локусе локализовано и действие избыточного количества пальмитиновых ЛПОНП.

У животных (кролики, морские свинки), которые реализуют не прямое поглощение клетками ПНЖК (ЛПВП → ЛПНП → апоВ-100 эндоцитоз), нарушение поглощения клетками ЛПОНП, вторично всегда нарушит поглощение клетками и ПНЖК, формируя:

- а) низкую биодоступность безлигандных ЛПНП для клеток;
- б) формирование атерогенной ГЛП из избыточного количества пальмитиновых ЛПНП.

У животных же (крысы, мыши, собаки), которые реализуют прямое поглощение клетками ПНЖК (ЛПВП → апоЕ/А-1 эндоцитоз) нарушения липолиза в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП, формирование гиперлипидемии не затрагивает поглощение клетками ПНЖК; дефицит в клетках ПНЖК при этом не формируется [17]. В силу этого различия у крыс на модели экзогенной гиперхолестеринемии не удается воспроизвести ни синдром атеросклероза, ни атероматоз [18].

Наблюдения позитивного действия ПНЖК в эксперименте на разных видах животных при моделировании атерогенной ГЛП (накопление в крови пальмитиновых ЛПНП) подтверждают высказанное нами почти 20-ю годами ранее, мнение, что атеросклероз — синдром дефицита в клетках ПНЖК. Основная причина атеросклероза — не алиментарный дефицит в пище ПНЖК, хотя и это бывает, а формирование *in vivo* низкой «биодоступности» для клеток ПНЖК в безлигандных пальмитиновых, линолевых и линоленовых ЛПНП по причине физиологично высокого содержания в пище пальмитиновой НЖК и транс-форм МЖК. В клинических и эпидемиологических исследованиях показано позитивное действие  $\omega$ -3 ПНЖК в лечении ГЛП у пациентов с атеросклерозом и атероматозом интимы артерий эластического и смешанного типов [19, 20].

Основу первичной профилактики атеросклероза составляет уменьшение в пище содержания экзогенных НЖК и транс-форм МЖК, в первую очередь пальми-

тиновой НЖК. Сделать это надо на уровне популяции *Homo sapiens* во всех развитых странах мира. Низкое содержание в пище НЖК способствует и физиологичному действию инсулина, а также предотвращает развитие биологической реакции воспаления [21] и синдрома резистентности к инсулину. Основная биологическая роль инсулина — превращение всей синтезированной гепатоцитами из углеводов в цикле Кноппа-Линена пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК. Происходит это при экспрессии гормоном синтеза двух ферментов: пальмитил-КоА-элонгазы и стеарил-КоА-десатуразы-2. Они активируют синтез из пальмитиновой НЖК  $\omega$ -9 олеиновой МЖК в реакциях: пальмитиновая С16:0 НЖК → (пальмитоил-КоА-элонгаза) → стеариновая С18:0 → (стеарил-КоА-десатураза) → олеиновая С18:1 МЖК. Это основная биохимическая реакция, которую *in vivo*, мы полагаем, призван активировать инсулин.

Трудно представить, что ксенобиотики статины, чуждые для животного организма, синтетические вещества с разной структурой молекулы, проявляют *in vivo* биологическое, плейотропное действие. Проявляют его только филогенетически ранние, гуморальные медиаторы эйкозаноиды — простагландины, простагландини, тромбоксаны, лейкотриены и резольвины. Все они являются метаболитами  $\omega$ -3 С20:5 Эйкоза и  $\omega$ -6 С20:4 Арахид ПНЖК [22]. Более реально полагать, что, действуя по единому алгоритму, все гиполлипидемические препараты, реализуя действие в ЛПОНП, в *locus minoris resistenciae*, нормализуют поглощение клетками ПНЖК в форме поли-ЭХС, в линолевых и линоленовых ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза. Вот поглощенные клетками ПНЖК реально и проявляют свойственное им физиологичное, плейотропное действие *in vivo*. Основная задача профилактики атеросклероза — предотвращение формирования *in vivo* алиментарного дефицита и низкой «биодоступности» для клеток эссенциальных ПНЖК и дефицита их в клетках.

## References

1. Yu X.H., Fu Y.C., Zhang D.W., Yin K., Tang C.K. Foam cells in atherosclerosis. *Clin. Chim. Acta.* 2013; 424: 245-52.
2. Titov V.N. *Atherosclerosis as a pathology of polyene fatty acids. Biological basis of the theory of atherogenesis.* M. Fond «Klinika XXI veka». 2002; 495 p. (In Russian)
3. Okamura T., Tawa M., Geddaya A., Shimosato T, Iwasaki H, Shintaku H., Yoshida Y., Masada M., Shinozaki K., Imamura T. Effects of atorvastatin, amlodipine, and their combination on vascular dysfunction in insulin-resistant rats. *J. Pharmacol.* 2014; 124: 76-85.
4. Luscher T.F., Landmesser U., von Eckardstein A., Fogelman A.M. High-density lipoprotein: vascular protective effects, dysfunction, and potential as therapeutic target. *Circ. Res.* 2014; 114(1): 171-82.

5. Harriss W.S., Dayspring T.D., Moran T.J. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new developments and applications. *Postgrad. Med.* 2013; 125(6): 100-13.
6. Kapourchali F.R., Surendiran G. et al. Animal models of atherosclerosis. *World J. Clin. Cases.* 2014; 2(5): 126-32.
7. Titov V.N. Clinical biochemistry lipid-lowering therapy and the mechanisms of action of statins. Fatty acids, statins and diabetes. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2014; 2: 4-14. (In Russian)
8. Forrest M.J., Bloomfield D., Briscoe R.J., Brown P.N., Cumiskey A.M., Ehrhart J. et al. orcetrapib-induced blood pressure elevation is independent of CETP inhibition and is accompanied by increased circulating levels of aldosterone. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 154: 1465-73.
9. Alterburg M., Johnson L., Wilder J., Maeda N. Apolipoprotein E4 in macrophages enhances atherogenesis in a low density lipoprotein receptor-dependent manner. *J. Biol. Chem.* 2007; 282(11): 7817-24.
10. Kobayashi T., Ito T., Shiomi M. Roles of the WHHL rabbit in translational research on hypercholesterolemia and cardiovascular diseases. *J. Biomed. Biotech.* 2011; 2011: 406473.
11. Jawien J. The role of an experimental model of atherosclerosis: apoE-knockout mice in developing new drugs against atherogenesis. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012; 13(13): 2435-9.
12. Titov V.N., Vostrov I.A., Shiryayeva Yu.K., Kaba S.I. Becoming phylogeny lipoprotein, very low density and insulin. Lipotoxicity fatty acids and lipids. Positional isomers of triglycerides. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2012; 132(5): 506-26. (In Russian)
13. Overgaard M., Brasen C.L., Svaneby D., Feddersen S, Nybo M. Familial lipoprotein lipase deficiency: a case of compound heterozygosity of a novel duplication (R44Kfs\*4) and a common mutation (N291S) in the lipoprotein lipase gene. *Ann. Clin. Biochem.* 2013; 50: 374-9.
14. Yang R., Guo P., Song X., Liu F., Gao N. Hyperlipidemic guinea pig model: mechanisms of triglyceride metabolism disorder and comparison to rat. *Biol. Pharm.* 2011; 34(7): 1046-51.
15. Ye P., Cheah I.K., Halliwell B. High fat diets and pathology in the guinea pig. Atherosclerosis or liver damage. *Biophys. Acta.* 2013; 1832: 355-64.
16. Hodulova M., Sedova L., Krenova D., Liska F, Krupkova M, Kazdova L, Tremblay J, Hamet P, Kren V, Seda O. Genomic determinants of triglyceride and cholesterol distribution into lipoprotein fractions in the rat. *PLoS ONE.* 2014; 9(10): e109983.
17. Titov V.N. Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of the diseases of civilization. *Atherosclerоз. M. INFRA-M.* 2014; 237 p. (In Russian)
18. Li Y., Wang Q., Zhou J., Xu Q, Chu X, Sun T, Liu X, Cai S. Rosuvastatin attenuates atherosclerosis in rats via activation of scavenger receptor class B type I. *Eur. J. Pharmacol.* 2014; 723: 23-8.
19. Koh K.K., Quon M.J., Shin K.C., Lim S, Lee Y, Sakuma I, Lee K, Han SH, Shin EK. Significant differential effects of omega-3 fatty acids and fenofibrate in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis.* 2012; 220(2): 537-44.
20. Le Goff W. A new piece in the puzzling effect of n-3 fatty acids on atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2014; 235(2): 358-62.
21. Eguchi K., Manabe I., Oishi-Tanaka Y., Ohsugi M, Kono N, Ogata F, Yagi N, Ohto U, Kimoto M, Miyake K, Tobe K, Arai H, Kadowaki T, Nagai R. Saturated fatty acid and TLR signaling link  $\beta$  cell dysfunction and islet inflammation. *Cell. Metab.* 2012; 15: 518-533.
22. Millon A., Canet-Soulas E., Boussel L., Fayad Z, Douek P. Animal models of atherosclerosis and magnetic resonance imaging for monitoring plaque progression. *Vascular.* 2014; 22(3): 221-37.

### Сведения об авторах:

**Котловский Михаил Юрьевич**, канд. мед. наук, зав. отделом газожидкостной, жидкостной и времяпролетной масс-спектрометрии Центральной научно-исследовательской лаб. ГБОУ ВПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, e-mail: misha11443@ Rambler.ru

**Якименко Анна Владимировна**, биолог Центральной научно-исследовательской лаб. ГБОУ ВПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, e-mail: Anna-419@mail.ru

**Курдоjak Евгения Валентиновна**, биолог Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, e-mail: bolshakova\_e\_v@mail.ru

**Якимович Инесса Юрьевна**, канд. мед. наук, доцент, зав. учебной частью каф. физической культуры и здоровья, ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»

**Гришанова Алевтина Юрьевна**, доктор биол. наук, проф., руководитель лаб. биохимии чужеродных соединений НИИМББ СО РАМН, e-mail: agrish@niimbbs.ru

**Аксютинa Наталья Валерьевна**, канд. мед. наук, врач-кардиолог, «Профессорская клиника» КрасГМУ, e-mail: Aks-n-v@mail.ru

**Котловский Юрий Васильевич**, доктор мед. наук, проф., зав. центральной научно-исследовательской лабораторией ГБОУ ВПО Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, e-mail: office@krascnil.ru

**Дыгай Александр Михайлович**, засл. деятель науки РФ, акад. РАН, доктор мед. наук, профессор, директор НИИ фармакологии Томского научного центра Сибирского отделения РАН, e-mail: amd@pharm.tsu.ru