

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РОЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА НА ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЯХ

© С.Н. Котляров, А.А. Котлярова

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия

Системное воспаление вносит весомый вклад в патогенез атеросклероза и является предметом многочисленных исследований. Работы, направленные на анализ механизмов развития атеросклероза, нередко включают эксперименты на животных. Характеристика, обоснование и выбор адекватной модели является первоочередной задачей каждого подобного исследования.

Цель. Оценка особенностей липидного обмена и системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в развитии атеросклероза на моделях животных.

Материалы и методы. Проведен анализ перекрестных связей видоспецифических особенностей липидного обмена и иммунного ответа и биоинформационный анализ различий Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) у мышей, крыс и кроликов в сравнении с человеком. Поиск и анализ аминокислотных последовательностей рецептора TLR4 человека, мыши, крысы и кролика выполнен в международной базе данных GenBank Национального Центра Биотехнологической Информации (NCBI) и базе The Universal Protein Resource (UniProt). Множественное выравнивание аминокислотных последовательностей рецептора проведено в программе Clustal Omega, версия 1.2.4. Реконструкция и визуализация молекулярных филогенетических деревьев выполнены с помощью программы MEGA7 по методу ближайших соседей (англ.: Neighbor-Joining) и методу максимальной экономии (англ.: Maximum Parsimony).

Результаты. Показаны видоспецифические различия особенностей липидного обмена и врожденного иммунного ответа у человека, мышей и кроликов, которые необходимо учитывать при анализе результатов исследований.

Заключение. Участвующие в патогенезе атеросклероза при ХОБЛ нарушения липидного обмена и системное воспаление, опосредованное врожденной иммунной системой, имеют видоспецифические особенности, которые необходимо учитывать при анализе результатов исследований.

Ключевые слова: атеросклероз; системное воспаление; ХОБЛ; липопротеины; врожденная иммунная система.

ROLE OF LIPID METABOLISM AND SYSTEMIC INFLAMMATION IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS IN ANIMAL MODELS

S.N. Kotlyarov, A.A. Kotlyarova

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Systemic inflammation makes a significant contribution to the pathogenesis of atherosclerosis and has been the subject of numerous studies. Works aiming to analyze the mechanisms of

atherosclerosis development often include experiments on animals. A primary task of such research is the characterization, justification, and selection of an adequate model.

Aim. To evaluate the peculiarities of lipid metabolism and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the development of atherosclerosis in animal models.

Materials and Methods. Analyses of cross-links between species-specific peculiarities of lipid metabolism and the immune response, as well as a bioinformatic analysis of differences in Toll-like receptor 4 (TLR4) in mice, rats, and rabbits in comparison with its human homolog, were carried out. A search for and analysis of the amino acid sequences of human, mouse, rat, and rabbit TLR4 was performed in the International database GenBank of National Center of Biotechnical Information and in The Universal Protein Resource (UniProt) database. Multiple alignments of the TLR4 amino acid sequences were implemented in the Clustal Omega program, version 1.2.4. Reconstruction and visualization of molecular phylogenetic trees were performed using the MEGA7 program according to the Neighbor-Joining and Maximum Parsimony methods.

Results. Species-specific differences of the peculiarities of lipid metabolism and the innate immune response in humans, mice, and rabbits were shown that must be taken into account in analyses of study results.

Conclusion. Disorders in lipid metabolism and systemic inflammation mediated by the innate immune system participating in the pathogenesis of atherosclerosis in COPD possess species-specific differences that should be taken into account in analyses of study results.

Keywords: *atherosclerosis; systemic inflammation; COPD; lipoproteins; innate immune system.*

Атеросклероз (АС) является глобальной проблемой современного человечества, ассоциирован со снижением продолжительности и качества жизни, экономическим и социальным бременем [1]. При этом, исследование механизмов развития АС до настоящего времени остается актуальной задачей. В непростой истории изучения АС сформировалось несколько парадигм, определяющих современные представления о данном патологическом процессе.

Ключевая роль в его развитии отводится нарушениям липидного обмена, на коррекцию которых во многом направлены основные клинические усилия. Кроме того, результаты многочисленных исследований свидетельствуют о важной роли нарушений иммунного статуса в патогенезе АС. Действительно, макрофаги, являющиеся частью врожденной иммунной системы, вносят весомый вклад в развитие и прогрессирование заболевания, и накопление «пенистых» макрофагов в интима артерий – необходимое его звено.

Причины инициализации данного процесса являются предметом многочисленных

дискуссий, в т.ч. касаются роли коморбидных заболеваний, например хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), поэтому представляют интерес работы, посвященные анализу системного воспаления при ХОБЛ и его участия в патогенезе АС.

Исследования роли системного воспаления, врожденной иммунной системы в патогенезе АС требуют выбора адекватных моделей.

В последние годы улучшилось понимание связей нарушений липидного обмена и врожденного звена иммунной системы в развитии и прогрессировании АС, причем иммунной системе в патогенезе АС на сегодня отводится главенствующая роль. Так, она выступает также связующим звеном в коморбидном течении ХОБЛ и АС.

Считается, что врожденная иммунная система для детекции стандартных молекулярных структур (паттернов), специфичных для больших групп патогенов, в т.ч. вирусов, бактерий, грибов, паразитов и простейших опирается на большое семейство рецепторов распознавания образов (англ.: *pattern-recognition receptors, PRR*), к

числу которых относятся Toll-подобные рецепторы (англ.: *Toll-like receptor*, TLR) макрофагов. Они представляют собой семейство трансмембранных рецепторов I типа и играют важную роль в инициализации воспаления при АС и ХОБЛ. В соответствии с современными представлениями TLR4, представитель большой группы Toll-подобных рецепторов отвечает за распознавание грамотрицательных бактерий (в частности, липополисахарида (ЛПС) их клеточной стенки) и является механизмом, обеспечивающим специфичность для врожденной иммунной системы. Кроме того, TLR4 могут стимулироваться компонентами табачного дыма и насыщенными жирными кислотами, что подчеркивает их важную роль в патогенезе рассматриваемых заболеваний.

Учитывая значимую роль врожденной иммунной системы в патогенезе АС и ХОБЛ, нельзя не отметить и видоспецифические отличия, которые сформировались из-за различных патогенов, с которыми сталкиваются люди и модельные животные.

Цель – оценка особенностей липидного обмена и системного воспаления при ХОБЛ в развитии атеросклероза на моделях животных.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели был проведен анализ перекрестных связей видоспецифических особенностей липидного обмена и иммунного ответа, а также проведен биоинформационный анализ различий рецептора врожденного иммунитета TLR4 у мышей, крыс и кроликов в сравнении с человеком. Поиск и анализ аминокислотных последовательностей рецептора TLR4 человека, мыши, крысы и кролика выполнен в международной базе данных GenBank Национального Центра Биотехнологической Информации (NCBI) и базе The Universal Protein Resource (UniProt).

Множественное выравнивание аминокислотных последовательностей рецептора проведено в программе Clustal Omega, версия 1.2.4. Clustal – это серия широко используемых компьютерных

программ, применяемых в биоинформатике для множественного выравнивания последовательностей. Clustal Omega является одной из наиболее современных версий программы, и позволяет выравнивать множество последовательностей, обладая при этом достаточной эффективностью.

Реконструкция и визуализация молекулярных филогенетических деревьев выполнены с помощью программы MEGA7 по методу ближайших соседей (англ.: Neighbor-Joining, NJ) и методу максимальной экономии (англ.: Maximum Parsimony, MP). MEGA7 – это программное обеспечение молекулярно-эволюционного генетического анализа, которое содержит множество сложных методов и инструментов для филогеномики и филумедицины.

Статистическая поддержка для каждого узла дерева была обеспечена путем выполнения 1000 повторов bootstrap анализа. Для вычисления эволюционных расстояний использовался метод коррекции Пуассона.

Результаты и их обсуждение

Результаты вычислений показали, что наиболее сходной аминокислотной последовательностью TLR4 с таковой у человека обладает кролик (рис. 1). Полученные данные свидетельствуют об идентичности аминокислот TLR4 рецептора человека рецепторам крысы, мыши, и кролика примерно на 67, 68 и 73% соответственно, что может лежать в основе видоспецифических особенностей иммунного ответа. Полученные сведения подтверждаются данными о том, что ответы человека и мыши на активацию TLR имеют некоторые сходства, но также и глубокие различия [2,3]. Сходство аминокислот между последовательностями TLR4 мыши и человека составляет 62% во внеклеточном домене, 70% в трансмембранном домене и 83% в цитоплазматическом домене, тогда как белки MD-2 мыши и человека имеют сходство аминокислот примерно на 57% [3-6]. Во внеклеточном домене TLR4 крысы и люди имеют общее сходство аминокислот 61% [3,6]. Указанные различия TLR4 и MD-2 могут лежать в основе видоспецифического распознавания лигандов.

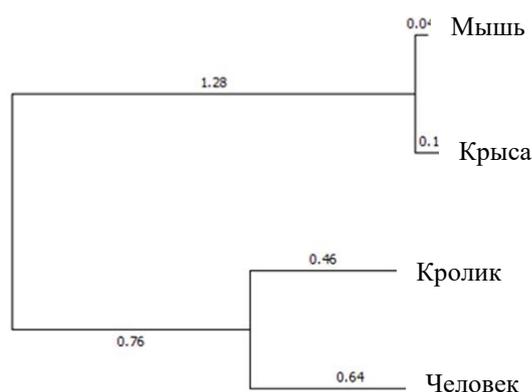
TLR4_HUMAN	GNSFQENFLPDIFTELRLNLTFLDLSQCQLEQLSPTAFNSLSSLQVLNMSHNNFFSLDTFP	539
TLR4_MOUSE	GNSFKDNTLSNVFANTTNLTFLDLSKCQLEQISWGVFDTLHRLQLLNMSHNNLLFLDSSH	537
TLR4_RAT	GNSFKDNTLSNVFTNTTNLTFLDLSKCQLEQISRGVFDTLYRLQLLNMSHNNLLFLDPSH	537
G1SH24_RABIT	GNAFQDNRLNIFTEMTSLTTLDLSSCQLEQVYQGAFESLPRLES LNMSHNNLLVLDTLT	540
	:*:*:* * :*:*: . *****.*****: .*::* *: *****: **	
TLR4_HUMAN	YKCLNSLQVLDYSLNHIMTSKKQELQHFPSLAFNLNTQNDFACTCEHQSFLOWIKDQRQ	599
TLR4_MOUSE	YNQLYSLSTLDCSFNRIETSK-GILQHFPKSLAFFNLTNNSVACICEHQKFLQWVKEQKQ	596
TLR4_RAT	YKQLYSLRTLDCSFNRIETSK-GILQHFPKSLAVFNLTNNSVACICEYQNFLQWVKDQKM	596
G1SH24_RABIT	YKCLYSLQVLDLSFNHIGNITEPGQQHFPSNLTLLHLTKNAFVCDCEHQIFMQWIKDQRR	600
	*: * ** .** *:*:* . . *****.*:*:***: ** *:*:* *:*:*:*:*:	
TLR4_HUMAN	LLVEVERMECATPSDKQGMVLS-LNITCQMNKTIIGVSVLSVLVVSVAVLVYKIFYFHL	658
TLR4_MOUSE	FLVNVEQMTCATPVMNNTSLVLDLFDNNSTCYMYKTIISVSVSVIVVSTVAFLIYHFYFHL	656
TLR4_RAT	FLVNVEQMKCASPIDMKASLVLDFTNSTCYIYKTIISVSVSVLVVATVAFLIYHFYFHL	656
G1SH24_RABIT	LLVEVEQMVCIPTPN---MPVLSFTNATCQISKTIISVSVFVSVLVVSAVAVLVYKIFYFPL	657
	:**:*:*:* * * :* * : ** . * ** : *****.*****.*****: .*:*:***:*** *	
TLR4_HUMAN	MLLAGCIKYGRGENIYDAFVIYSSQDEDWVRNELVKNLEEGVPPFQLCLHYRDFIPGVAI	718
TLR4_MOUSE	ILIAGCKKYSRGESIYDAFVIYSSQNEDEWVRNELVKNLEEGVPRFHLCLHYRDFIPGVAI	716
TLR4_RAT	ILIAGCKKYSRGESIYDAFVIYSSQNEDEWVRNELVKNLEEGVPRFQLCLHYRDFIPGVAI	716
G1SH24_RABIT	MLLVGRRKYGRGESVYDAFVIYSSQDEDWVRNELVKNLEEGVPPFRLCLHYRDFIPGVAI	717
	:*:*.* ** .***.:*****:*****:***** *:******	
TLR4_HUMAN	AANIIHEGFHKSARKVIVVVSQHFIQSRWCIFEYEIAQTWQFLSSRAGIIFIVLQKVEKTL	778
TLR4_MOUSE	AANIIQEGFHKSARKVIVVVSQRHFIQSRWCIFEYEIAQTWQFLSSRSGIIFIVLEKVEKSL	776
TLR4_RAT	AANIIQEGFHKSARKVIVVVSQRHFIQSRWCIFEYEIAQTWQFLSSRSGIIFIVLEKVEKSL	776
G1SH24_RABIT	AANIIQEGFHKSARKVIVVVSQHFIQSRWCIFEYEIAQTWQFLSSHAGIIFIVLQKVEKSL	777
	*****:*****:*****:*****:*****:*****:*****:*****:*	
TLR4_HUMAN	LRQQVELYRLLSRNTYLEWEDSVLGRHIFWRRLRKALLDGKSWNPEGTVGTGCNWQEATS	838
TLR4_MOUSE	LRQQVELYRLLSRNTYLEWEDNPLGRHIFWRRLKNALLDGKASNPEQTAEQEETAT---	833
TLR4_RAT	LRQQVELYRLLSRNTYLEWEDNALGRHIFWRRLKALLDGKALNPDETSEEEQEATT---	833
G1SH24_RABIT	LRQRVELYRLLSRNTYLEWEDTVLGRHIFWRRLRKALLDGKTLSPGMARAENNQEAMT	837
	:**. *****:*****: *:* :	
TLR4_HUMAN	I- 839	
TLR4_MOUSE	WT 835	
TLR4_RAT	LT 835	
G1SH24_RABIT	LI 839	

Организм	Max Score	Query Cover	E value	Ident,%
Кролик	1211	100%	0.0	72,89%
Мышь	1087	98%	0.0	67,60%
Крыса	1094	100%	0.0	66,55%

Примечания: «*» – идентичные аминокислотные остатки; «>» – очень сходные по физико-химическим свойствам аминокислоты (консервативные замены); «.» – просто сходные по физико-химическим свойствам аминокислоты (полуконсервативные замены); « » (пробел) – отсутствие сходства; «-» – вставки, автоматически добавленные программой для оптимального выравнивания; Max Score – максимальный вес, Query Cover – отражает, какой % длины исходной последовательности выровнялся с находкой, E value – отражает, насколько случайно полученное выравнивание, Ident – процент совпавших аминокислотных остатков

Рис. 1. Выравнивание аминокислотных последовательностей TLR4 человека, мыши, крысы, кролика (белок-содержащий домен TIR).

Выполнено в программе CLUSTAL O версия 1.2.4. Таблица идентичности аминокислотных последовательностей построена с использованием инструмента BLAST® (Basic Local Alignment Search Tool).



Примечания: дерево построено в масштабе, с длинами ветвей в тех же единицах, что и у эволюционных расстояний, используемых для определения филогенетического дерева. Эволюционные расстояния были рассчитаны с использованием метода поправки Пуассона и выражены в единицах количества аминокислотных замен на сайт. В анализе участвовали 4 аминокислотные последовательности. Все позиции, содержащие пробелы и пропущенные данные, были исключены. Эволюционный анализ был проведен в MEGA7

Рис. 2. Филогенетическое дерево TLR4 человека, мыши, крысы, кролика (белок-содержащий домен TIR). Выполнено с использованием метода Neighbor-Joining

Таким образом, цитоплазматический домен TLR4 гораздо более консервативен, чем внеклеточный домен, что вероятно, обусловлено тем, что его функция заключается в трансдукции сигнала молекулам с консервативными структурами, тогда как внеклеточный домен адаптирован к рецепции структур, определяемых разными экологическими нишами людей и грызунов [6]. Например, люди и кролики проявляют интенсивную реакцию на низкие концентрации ЛПС, тогда как большинство грызунов относительно более устойчивы [5]. Данные отличия следует учитывать так как известно, что компоненты табачного дыма способны активировать TLR4 рецептор и его нисходящие сигнальные пути.

В 2009 г. J. Vasl, et al. сообщили о дополнительных функциональных различиях между человеческим и мышинным компонентом MD-2 рецепторного комплекса CD14/TLR4/MD2, распознающего ЛПС. Различия включают способность человеческого, но не мышинного MD-2 секретироваться и функционировать как внеклеточный эндотоксин-связывающий белок с TLR4 или без него [3,8].

K. Schroder, et al. описали различия в регуляции генов макрофагов человека и мыши после стимуляции ЛПС [2,3]. Хотя гены-мишени TLR4 быстрее индуцируются в макрофагах человека, чем в макрофагах мыши, после воздействия ЛПС несколько регуляторов отрицательной обратной связи пути TLR4 индуцируются быстрее и в большей степени в макрофагах мыши. Эта усиленная регуляция отрицательной обратной связи может дополнительно снижать первичный ответ на ЛПС в макрофагах мыши, тем самым способствуя более низкой чувствительности к эндотоксину у мышей по сравнению с людьми. Это явление, называемое *толерантностью к ЛПС*, в основном связано с потерей поверхностной экспрессии TLR4. Предварительная обработка ЛПС макрофагов мыши подавляет выработку воспалительных цитокинов в зависимости от времени и дозы и значительно снижает активность NF-κB [3]. Так, ЛПС увеличивает экспрессию TLR4 в макрофагах и моноцитах человека, тогда как в перитонеальных макрофагах и нейтрофилах мыши, напротив, экспрессия TLR4 снижается после воздей-

ствия ЛПС и остается неизменной в мышечных моноцитах [3].

Известно, что существующие типичные модели животных, используемые в исследованиях АС, помимо описанных отличий имеют ряд недостатков, связанных со значительными различиями липидного обмена как от людей, так и друг от друга, а также его связей с врожденной иммунной системой. Например, мыши очень устойчивы к АС из-за видоспецифических особенностей метаболизма липопротеинов. Так, у человека наиболее распространенным подтипом аполипопротеинов В (АpoВ) является АpoВ-100, который синтезируется только в печени и является главным компонентом аполипопротеина в липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинах промежуточной плотности (ЛППП) и липопротеинах низкой плотности (ЛПНП). Изоформа АpoВ-48 синтезируется в кишечнике и находится в хиломикронах, обеспечивая перенос липидов из кишечника в мышечную, жировую и другие ткани. Однако, некоторые грызуны, такие как крысы и мыши, могут синтезировать АpoВ-48 также в печени, поэтому у мышей большинство (около 70%) всех ЛПНП, продуцируемых в печени, переносят АpoВ-48, в отличие от АpoВ-100 у человека. АpoВ-48, основной компонент кишечных хиломикронов, обладает ускоренным обменом в плазме, по сравнению с белком АpoВ-100. Это приводит к более быстрому клиренсу атерогенных АpoВ – содержащих липопротеинов печенью.

Другое отличие липидного метаболизма заключается в том, что у грызунов (мышей и крыс), в отличие от человека, а также приматов, кроликов и хомяков, в плазме крови отсутствует белок СЕТР (англ.: *cholesteryl ester transfer protein*), переносящий эфиры холестерина с ЛПВП на содержащие АpoВ ЛПНП и ЛПОНП [9,10]. Следовательно, мыши дикого типа, имеют естественно низкий уровень ЛПНП и высокий ЛПВП, в которых переносится до 90% холестерина и имеют низкую восприимчивость к развитию АС [11,12]. Трансгенные

мышь, экспрессирующие СЕТР человека, имеют повышенный обратный транспорт холестерина, вероятно, из-за усиленного, зависящего от рецептора ЛПНП, клиренса липопротеинов АpoВ в печени. Они также демонстрируют увеличенную постпрандиальную триглицеридемию, повышенное поглощение печенью ЛПС и повышенную выживаемость при эндотоксемии [13].

Таким образом, участие в липидном гомеостазе не единственная функция СЕТР. Полученные в последние годы сведения улучшили наше понимание связей СЕТР с воспалительным ответом. Экспериментальные данные убедительно свидетельствуют о том, что СЕТР в макрофагах, а также в печени предотвращает взаимодействие ЛПС с TLR4, тем самым уменьшая воспалительную реакцию [14]. Он играет также полезную роль в снижении воспалительного ответа на бактериальные эндотоксины посредством удаления ЛПС. Противовоспалительная функция СЕТР осуществляется благодаря его принадлежности к семейству белков, включающих липополисахарид-связывающий белок (англ.: *lipopolysaccharide binding protein*, LBP) и бактерицидный белок, повышающий проницаемость (англ.: *bactericidal permeability increasing protein*, BPI) [14-17]. СЕТР имеет структурную гомологию с LBP, который участвует во врожденном иммунном ответе, связываясь с ЛПС, вызывая воспалительный ответ, опосредованный рецептором TLR4, и, в конечном итоге, приводит к активации фактора транскрипции NF-κB [17,18]. Таким образом, благодаря СЕТР, ЛПС связывается с циркулирующими ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП, что делает его недоступным для стимуляции врожденной иммунной системы [12,19-21]. Хотя СЕТР обладает слабой способностью связывать ЛПС по сравнению с LBP или BPI, он ассоциирован с устойчивостью к сепсису [12,22]. Мыши, трансгенные по СЕТР человека, имеют более низкую смертность после введения ЛПС по сравнению с мышами дикого типа [12,14].

Есть несколько свидетельств, подтверждающих, что ЛПС удаляется из кро-

вотока в основном печенью, хотя точные механизмы остаются неопределенными. Механизм элиминации ЛПС включает участие СЕТР, облегчающего перенос ЛПС из ЛПВП в ЛПНП [12], и опосредованное ЛПНП-рецептором поглощение ЛПС-ассоциированных липопротеинов печенью [12,17,23]. Поглощение печеночными клетками ЛПВП рецептором SR-B1 также участвует в клиренсе ЛПС [12]. Клетки Купфера поглощают большую часть свободного ЛПС, а также инактивируют ЛПС путем деацилирования ацилксиацилгидролазой [17,24].

СЕТР снижается как у хомяков, так и у трансгенных по СЕТР человека мышей в ответ на ЛПС [12]. Это согласуется с результатами небольшого исследования на людях, в котором сообщалось о связи повышенной смертности с величиной снижения СЕТР у госпитализированных пациентов с сепсисом [12,14]. Дефицит СЕТР является генетическим заболеванием, которое приводит к чрезвычайно высокому уровню холестерина ЛПВП. Однако, это не приводит к ожидаемому увеличению продолжительности жизни. Так, ингибитор СЕТР дальцетрапид повышает уровни ЛПВП, но не снижает риск повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с недавно перенесенным острым коронарным синдромом [25], а торцетрапид увеличивает инфекционную и онкологическую заболеваемость [17,26].

Кроме того, грызуны имеют и другие особенности метаболизма липопротеинов: высокий уровень циркулирующих липаз и специфичного белка – переносчика фосфолипидов (англ.: *specific phospholipid transfer protein*, PLTP), что также объясняет их устойчивость к АС. У мышей, нокаутных по PLTP, наблюдается увеличение смертности, связанной с эндотоксинами, задержка поглощения ЛПС липопротеинами и снижение клиренса ЛПС [12,27].

Таким образом, *мыши и крысы дикого типа являются млекопитающими с преимущественно высоким уровнем ЛПВП, тогда как люди, так и кролики являются мле-*

копитающими с высоким уровнем ЛПНП. Тем не менее, определенные различия между кроликами и людьми с точки зрения метаболизма липопротеинов также существуют.

Известно, что кролики обладают примерно вдвое большей активностью СЕТР в плазме, чем люди [11,12], и они очень чувствительны к вызванному диетой АС [12,28], риск которого снижается путем ингибирования СЕТР [12,29]. Учитывая участие СЕТР во врожденном иммунном ответе, логично предположить отличие в ЛПС стимуляции кроликов от человека. Кроме того, плазма кролика не содержит АроА-II [30,31], важного белкового компонента ЛПВП у людей, хотя в геноме кролика существует аналогичный ген АроА-II, но до сих пор неясно, является ли он действительно функциональным или псевдогеном [31].

АроА-II является вторым по распространенности белковым компонентом ЛПВП человека и широко представлен также у грызунов, но либо отсутствует, либо экспрессируется на низких уровнях у кроликов [32-34]. У людей, мышей и крыс АроА-II синтезируется главным образом печенью и в значительно меньшей степени – кишечником [34,35]. Однако, аминокислотные последовательности мышинового и человеческого АроА-II различаются примерно на 40%, и они оказывают противоположное влияние на метаболизм липопротеинов при экспрессии у трансгенных мышей [34]. Некоторые исследования предполагают, что повышение уровня АроА-II может быть проатерогенным за счет снижения обратного транспорта холестерина и уменьшения защиты от окислительной модификации ЛПНП [34,36]. Однако, эксперименты с экспрессией человеческого АроА-II у кроликов показали выраженный антиатерогенный эффект, возможный механизм которого может быть объяснен противовоспалительной активностью АроА-II [37]. Эти данные противоречат известным сведениям о том, что мышинные АроА-II ЛПВП потенциально могут быть провоспалительными. Указанные различия могут быть обусловлены отли-

чиями в структуре мышиноного и человеческого АроА-II [37]. Роль АроА-II в атерогенезе может демонстрировать и тот факт, что ЛПВП стимулирует эндотелиальную синтазу оксида азота (англ.: *endothelial nitric oxide synthase*, eNOS) в культивируемых эндотелиальных клетках. При этом, антитела только против АроА-I, но не АроА-II, ингибируют вызванную ЛПВП активацию eNOS. В данной связи можно предположить, что в отличие от АроА-I, АроА-II не участвуют в активации eNOS [34].

Следует также отметить, что активность липазы печени кролика примерно в 10 раз ниже, чем активность липазы у крысы [31,38]. Предполагается, что эти различия ответственны за высокую восприимчивость кроликов быстрому развитию АС на холестериновой диете.

Кроме описанных различий, в плазме человека существует специфический липопротеин, похожий на ЛПНП, называемый липопротеином (а) (Lp (a)), который образуется через дисульфатную связь между АроВ-100 и Аро (а). Хотя Lp (a) обычно не присутствует в плазме кроликов и мышей, исследования трансгенных мышей показали, что АроВ-100 кролика, но не АроВ-100 мыши [31,39], могут связываться с Аро (а) человека с образованием Lp (a), которые усиливают развитие АС [31,40].

Кроме того, рецепторы ЛПОНП, которые участвуют в образовании пенистых клеток, высоко экспрессируются в макрофагах именно кроликов и людей, но не у

мышей [31,41].

Следует отметить отличия в синтезе оксида азота (NO) мышинными и человеческими макрофагами. Известно, что NO, продуцируемый индуцибельной NO-синтазой (англ.: *inducible NO-synthase*, iNOS; син.: NOS-2), является важным компонентом опосредованной макрофагами иммунной защиты от многочисленных патогенов. Мышиные макрофаги продуцируют NO при стимуляции классическими индукторами iNOS – интерфероном гамма (англ.: *interferon gamma*, IFN- γ) и ЛПС, тогда как при сходных условиях человеческие макрофаги продуцируют низкие уровни или вообще не образуют NO. Хотя человеческие макрофаги могут экспрессировать мРНК и белок iNOS при активации, *вопрос о том, обладают ли они полным механизмом, необходимым для синтеза NO, остается спорным* [42,43]. Теоретически, отсутствие высокой активности синтеза NO *in vitro* может не коррелировать с данными, полученными *in vivo* во время воспалительных процессов, т.е. *следует осторожно переносить экспериментальные данные, полученные на грызунах* [42,43].

Заключение

Таким образом, липидный обмен и системное воспаление, опосредованное врожденной иммунной системой, участвующее в патогенезе атеросклероза при ХОБЛ, имеют свои видоспецифические особенности, которые необходимо учитывать при анализе результатов исследований.

Литература

1. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Чобанян А.А. Перспективы прогнозирования течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №2. С. 274-282. doi:10.23888/HMJ 201972274-282
2. Schroder K., Irvine K.M., Taylor M.S., et al. Conservation and divergence in toll-like receptor 4-regulated gene expression in primary human versus mouse macrophages // Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2012. Vol. 109, №16. P. E944-E953. doi:10.1073/pnas.1110156109
3. Vaure C., Liu Y. A comparative review of toll-like receptor 4 expression and functionality in different animal species // Frontiers in Immunology. 2014. Vol. 5. P. 316. doi:10.3389/fimmu.2014.00316
4. Bagheri M., Zahmatkesh A. Evolution and species-specific conservation of toll-like receptors in terrestrial vertebrates // International Reviews of Immunology. 2018. Vol. 37, №5. P. 217-228. doi:10.1080/08830185.2018.1506780
5. Liu G., Zhang H., Zhao C., et al. Evolutionary History of the Toll-Like Receptor Gene Family across Vertebrates // Genome Biology and Evolution. 2020. Vol. 12, №1. P. 3615-3634. doi:10.1093/gbe/evz266

6. Kajikawa O., Frevert C.W., Lin S.-M., et al. Gene expression of toll-like receptor-2, toll-like receptor-4, and MD2 is differentially regulated in rabbits with *Escherichia coli* pneumonia // *Gene*. 2005. Vol. 344. P. 193-202. doi:10.1016/j.gene.2004.09.032
7. Hajjar A.M., Ernst R.K., Tsai J.H., et al. Human toll-like receptor 4 recognizes host-specific LPS modifications // *Nature Immunology*. 2002. Vol. 3, №4. P. 354-391. doi:10.1038/ni777
8. Vasl J., Oblak A., Gioannini T.L., et al. Novel roles of lysines 122, 125, and 58 in functional differences between human and murine MD-2 // *Journal of Immunology*. 2009. Vol. 183, №8. P. 5138-5145. doi:10.4049/jimmunol.0901544
9. Dusuel A., Deckert V., Pais DE Barros J.-P., et al. Human CETP lacks lipopolysaccharide transfer activity, but worsens inflammation and sepsis outcomes in mice // *Journal of Lipid Research*. 2021. Vol. 62. P. 100011. doi:10.1194/jlr.RA120000704
10. Tall A.R., Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity // *Nature Reviews Immunology*. 2015. Vol. 15. P. 104-116. doi:10.1038/nri3793
11. Niimi M., Chen Y., Yan H., et al. Hyperlipidemic Rabbit Models for Anti-Atherosclerotic Drug Development // *Applied Sciences*. 2020. Vol. 10. P. 8681. doi:10.3390/app10238681
12. Shrestha S., Wu B.J., Guiney L., et al. Cholesteryl ester transfer protein and its inhibitors // *Journal of Lipid Research*. 2018. Vol. 59, №5. P. 772-783. doi:10.1194/jlr.R082735
13. Azzam K.M., Fessler M.B. Crosstalk between reverse cholesterol transport and innate immunity // *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*. 2012. Vol. 23, №4. P. 169-178. doi:10.1016/j.tem.2012.02.001
14. Venancio T.M., Machado R.M., Castoldi A., et al. CETP Lowers TLR4 Expression Which Attenuates the Inflammatory Response Induced by LPS and Polymicrobial Sepsis // *Mediators of Inflammation*. 2016. Vol. 2016. P. 1784014. doi:10.1155/2016/1784014
15. Blauw L.L., Wang Y., van Dijk K.W., et al. A Novel Role for CETP as Immunological Gatekeeper: Raising HDL to Cure Sepsis? // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2020. Vol. 31, №5. P. 334-343. doi:10.1016/j.tem.2020.01.003
16. Zhang J., Niimi M., Yang D., et al. Deficiency of Cholesteryl Ester Transfer Protein Protects Against Atherosclerosis in Rabbits // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017. Vol. 37, №6. P. 1068-1075. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309114
17. Grion C.M.C., Cardoso L.T.Q., Perazolo T.F., et al. Lipoproteins and CETP levels as risk factors for severe sepsis in hospitalized patients // *European Journal of Clinical Investigation*. 2010. Vol. 40, №4. P. 330-338. doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02269.x
18. Ciesielska A., Matyjek M., Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling // *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020. doi:10.1007/s0018-020-03656-y
19. Minniti M.E., Pedrelli M., Vedin L.-L., et al. Insights From Liver-Humanized Mice on Cholesterol Lipoprotein Metabolism and LXR-Agonist Pharmacodynamics in Humans // *Hepatology*. 2020. Vol. 72, №2. P. 656-670. doi:10.1002/hep.31052
20. Shrestha S., Wu B.J., Guiney L., et al. Cholesteryl ester transfer protein and its inhibitors // *Journal of Lipid Research*. 2018. Vol. 59, №5. P. 772-783. doi:10.1194/jlr.R082735
21. Dixit S.M., Ahsan M., Senapati S. Steering the Lipid Transfer To Unravel the Mechanism of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition // *Biochemistry*. 2019. Vol. 58, №36. P. 3789-3801. doi:10.1021/acs.biochem.9b00301
22. Trinder M., Genga K.R., Kong H.J., et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein Influences High-Density Lipoprotein Levels and Survival in Sepsis // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019. Vol. 199, №7. P. 854-862. doi:10.1164/rccm.201806-1157OC
23. Topchiy E., Cirstea M., Kong H.J., et al. Lipopolysaccharide Is Cleared from the Circulation by Hepatocytes via the Low Density Lipoprotein Receptor // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, №5. P. e0155030. doi:10.1371/journal.pone.0155030
24. Munford R.S., Weiss J.P., Lu M. Biochemical transformation of bacterial lipopolysaccharides by acyloxyacyl hydrolase reduces host injury and promotes recovery // *Journal of Biological Chemistry*. 2020. Vol. 295, №51. P. 17842-17851. doi:10.1074/jbc.REV120.015254
25. Schwartz G.G., Olsson A.G., Abt M., et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome // *The New England Journal of Medicine*. 2012. Vol. 367, №22. P. 2089-2099. doi:10.1056/NEJMoa1206797
26. Quintão E.C.R. The controversy over the use of cholesteryl ester transfer protein inhibitors: is there some light at the end of the tunnel? // *European Journal of Clinical Investigation*. 2016. Vol. 46, №6. P. 581-589. doi:10.1111/eci.12626
27. Gautier T., Klein A., Deckert V., et al. Effect of plasma phospholipid transfer protein deficiency on lethal endotoxemia in mice // *Journal of Biological Chemistry*. 2008. Vol. 283, №27. P. 18702-18710. doi:10.1074/jbc.M802802200
28. Poznyak A.V., Silaeva, Y.Y., Orekhov A.N., et al. Animal models of human atherosclerosis: current progress // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2020. Vol. 53, №6. P. e9557. doi:10.1590/1414-431x20209557
29. Morehouse L.A., Sugarman E.D., Bourassa P.-A., et al. Inhibition of CETP activity by torcetrapib reduces susceptibility to diet-induced atherosclerosis in New Zealand White rabbits // *Journal of Lipid Research*. 2007. Vol. 48, №6. P. 1263-1272. doi:10.1194/jlr.M600332-JLR200

30. Fan J., Chen Y., Yan H., et al. Principles and Applications of Rabbit Models for Atherosclerosis Research // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2018. Vol. 25, №3. P. 213-220. doi:10.5551/jat.RV17018
31. Fan J., Kitajima S., Watanabe T., et al. Rabbit models for the study of human atherosclerosis: from pathophysiological mechanisms to translational medicine // *Pharmacology & Therapeutics*. 2015. Vol. 146. P. 104-119. doi:10.1016/j.pharmthera.2014.09.009
32. Koike T., Kitajima S., Yu Y., et al. Expression of human apoAII in transgenic rabbits leads to dyslipidemia: a new model for combined hyperlipidemia // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2009. Vol. 29, №12. P. 2047-2053. doi:10.1161/ATVBAHA.109.190264
33. Liu J.-Q., Li W.-X., Zheng J.-J., et al. Gain and loss events in the evolution of the apolipoprotein family in vertebrata // *BMC Evolutionary Biology*. 2019. Vol. 19, №1. P. 209. doi:10.1186/s12862-019-1519-8
34. Blanco-Vaca F., Escolà-Gil C.J., Martín-Campos J.M., et al. Role of apoA-II in lipid metabolism and atherosclerosis: advances in the study of an enigmatic protein // *Journal of Lipid Research*. 2001. Vol. 42, №11. P. 1727-1739.
35. Koike T., Koike Y., Yang D., et al. Human apolipoprotein A-II reduces atherosclerosis in knock-in rabbits // *Atherosclerosis*. 2021. Vol. 316. P. 32-40. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.028
36. Escolà-Gil J.C., Marzal-Casacuberta À., Julve-Gil J., et al. Human apolipoprotein A-II is a pro-atherogenic molecule when it is expressed in transgenic mice at a level similar to that in humans: evidence of a potentially relevant species-specific interaction with diet // *Journal of Lipid Research*. 1998. Vol. 39, №2. P. 457-462.
37. Wang Y., Niimi M., Nishijima K., et al. Human apolipoprotein A-II protects against diet-induced atherosclerosis in transgenic rabbits // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013. Vol. 33, №2. P. 224-231. doi:10.1161/ATVBAHA.112.300445
38. Niimi M., Chen Y., Yan H., et al. Hyperlipidemic Rabbit Models for Anti-Atherosclerotic Drug Development // *Applied Sciences*. 2020. Vol. 10, №23. P. 8681. doi:10.3390/app10238681
39. Chiesa G., Hobbs H.H., Koschinsky M.L., et al. Reconstitution of Lipoprotein(a) by Infusion of Human Low Density Lipoprotein into Transgenic Mice Expressing Human Apolipoprotein(a) // *The Journal of Biological Chemistry*. 1992. Vol. 267, №34. P. 24369-24374.
40. Fan J.L., Shimoyamada H., Hj S., et al. Transgenic Rabbits Expressing Human Apolipoprotein(a) Develop More Extensive Atherosclerotic Lesions in Response to a Cholesterol-Rich Diet // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2001. Vol. 21, №1. P. 88-94. doi:10.1161/01.ATV.21.1.88
41. Takahashi S., Ito T., Zenimaru Y., et al. Species differences of macrophage very low-density-lipoprotein (VLDL) receptor protein expression // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2011. Vol. 407, №4. P. 656-662. doi:10.1016/j.bbrc.2011.03.069
42. Muijsers R.B., ten Hacken N.H., van Ark I., et al. L-Arginine is not the limiting factor for nitric oxide synthesis by human alveolar macrophages in vitro // *European Respiratory Journal*. 2001. Vol. 18, №4. P. 667-671. doi:10.1183/09031936.01.00101301
43. Schneemann M., Schoedon G. Species differences in macrophage NO production are important // *Nature Immunology*. 2002. Vol. 3, №2. P. 102. doi:10.1038/ni0202-102a

References

1. Kalinin RE, Suchkov IA, Chobanyan AA. Prospects for forecasting the course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(2):274-82. (In Russ). doi:10.23888/HMJ201972274-282
2. Schroder K, Irvine KM, Taylor MS, et al. Conservation and divergence in toll-like receptor 4-regulated gene expression in primary human versus mouse macrophages. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012; 109(16):E944-53. doi:10.1073/pnas.1110156109
3. Vaure C, Liu Y. A comparative review of toll-like receptor 4 expression and functionality in different animal species. *Frontiers in Immunology*. 2014;5: 316. doi:10.3389/fimmu.2014.00316
4. Bagheri M, Zahmatkesh A. Evolution and species-specific conservation of toll-like receptors in terrestrial vertebrates. *International Reviews of Immunology*. 2018;37(5):217-28. doi:10.1080/08830185.2018.1506780
5. Liu G, Zhang H, Zhao C, et al. Evolutionary History of the Toll-Like Receptor Gene Family across Vertebrates. *Genome Biology and Evolution*. 2020;12(1):3615-34. doi:10.1093/gbe/evz266
6. Kajikawa O, Frevert CW, Lin S-M, et al. Gene expression of toll-like receptor-2, toll-like receptor-4, and MD2 is differentially regulated in rabbits with *Escherichia coli* pneumonia. *Gene*. 2005;344:193-202. doi:10.1016/j.gene.2004.09.032
7. Hajjar AM, Ernst RK, Tsai JH, et al. Human toll-like receptor 4 recognizes host-specific LPS modifications. *Nature Immunology*. 2002;3(4):354-91. doi:10.1038/ni777
8. Vasl J, Oblak A, Gioannini TL, et al. Novel roles of lysines 122, 125, and 58 in functional differences between human and murine MD-2. *Journal of Immunology*. 2009;183(8):5138-45. doi:10.4049/jimmunol.0901544
9. Dusuel A, Deckert V, Pais DE Barros J-P, et al. Human CETP lacks lipopolysaccharide transfer activity, but worsens inflammation and sepsis outcomes in mice. *Journal of Lipid Research*. 2021; 62:100011. doi:10.1194/jlr.RA120000704

10. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2015;15:104-16. doi:10.1038/nri3793
11. Niimi M, Chen Y, Yan H, et al. Hyperlipidemic Rabbit Models for Anti-Atherosclerotic Drug Development. *Applied Sciences*. 2020;10:8681. doi:10.3390/app10238681
12. Shrestha S, Wu BJ, Guiney L, et al. Cholesteryl ester transfer protein and its inhibitors. *Journal of Lipid Research*. 2018;59(5):772-83. doi:10.1194/jlr.R082735
13. Azzam KM, Fessler MB. Crosstalk between reverse cholesterol transport and innate immunity. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*. 2012;23(4):169-78. doi:10.1016/j.tem.2012.02.001
14. Venancio TM, Machado RM, Castoldi A, et al. CETP Lowers TLR4 Expression Which Attenuates the Inflammatory Response Induced by LPS and Polymicrobial Sepsis. *Mediators of Inflammation*. 2016;2016:1784014. doi:10.1155/2016/1784014
15. Blauw LL, Wang Y, van Dijk KW, et al. A Novel Role for CETP as Immunological Gatekeeper: Raising HDL to Cure Sepsis? *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2020;31(5):334-43. doi:10.1016/j.tem.2020.01.003
16. Zhang J, Niimi M, Yang D, et al. Deficiency of Cholesteryl Ester Transfer Protein Protects Against Atherosclerosis in Rabbits. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017;37(6):1068-75. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309114
17. Grion CMC, Cardoso LTQ, Perazolo TF, et al. Lipoproteins and CETP levels as risk factors for severe sepsis in hospitalized patients. *European Journal of Clinical Investigation*. 2010;40(4):330-8. doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02269.x
18. Ciesielska A, Matyjek M, Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020. doi:10.1007/s00018-020-03656-y
19. Minniti ME, Pedrelli M, Vedin L-L, et al. Insights From Liver-Humanized Mice on Cholesterol Lipoprotein Metabolism and LXR-Agonist Pharmacodynamics in Humans. *Hepatology*. 2020;72(2):656-70. doi:10.1002/hep.31052
20. Shrestha S, Wu BJ, Guiney L, et al. Cholesteryl ester transfer protein and its inhibitors. *Journal of Lipid Research*. 2018;59(5):772-83. doi:10.1194/jlr.R082735
21. Dixit SM, Ahsan M, Senapati S. Steering the Lipid Transfer To Unravel the Mechanism of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition. *Biochemistry*. 2019;58(36):3789-801. doi:10.1021/acs.biochem.9b00301
22. Trinder M, Genga KR, Kong HJ, et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein Influences High-Density Lipoprotein Levels and Survival in Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;199(7):854-62. doi:10.1164/rccm.201806-1157OC
23. Topchiy E, Cirstea M, Kong HJ, et al. Lipopolysaccharide Is Cleared from the Circulation by Hepatocytes via the Low Density Lipoprotein Receptor. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155030. doi:10.1371/journal.pone.0155030
24. Munford RS, Weiss JP, Lu M. Biochemical transformation of bacterial lipopolysaccharides by acyl-xyacyl hydrolase reduces host injury and promotes recovery. *Journal of Biological Chemistry*. 2020;295(51):17842-51. doi:10.1074/jbc.REV120.015254
25. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2012;367(22):2089-99. doi:10.1056/NEJMoa1206797
26. Quintão ECR. The controversy over the use of cholesteryl ester transfer protein inhibitors: is there some light at the end of the tunnel? *European Journal of Clinical Investigation*. 2016;46(6):581-9. doi:10.1111/eci.12626
27. Gautier T, Klein A, Deckert V, et al. Effect of plasma phospholipid transfer protein deficiency on lethal endotoxemia in mice. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(27):18702-10. doi:10.1074/jbc.M802802200
28. Poznyak AV, Silaeva, YY, Orekhov AN, et al. Animal models of human atherosclerosis: current progress. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2020;53(6):e9557. doi:10.1590/1414-431x20209557
29. Morehouse LA, Sugarman ED, Bourassa P-A, et al. Inhibition of CETP activity by torcetrapib reduces susceptibility to diet-induced atherosclerosis in New Zealand White rabbits. *Journal of Lipid Research*. 2007;48(6):1263-72. doi:10.1194/jlr.M600332-JLR200
30. Fan J, Chen Y, Yan H, et al. Principles and Applications of Rabbit Models for Atherosclerosis Research. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2018;25(3):213-20. doi:10.5551/jat.RV17018
31. Fan J, Kitajima S, Watanabe T, et al. Rabbit models for the study of human atherosclerosis: from pathophysiological mechanisms to translational medicine. *Pharmacology & Therapeutics*. 2015. Vol. 146. P. 104-19. doi:10.1016/j.pharmthera.2014.09.009
32. Koike T, Kitajima S, Yu Y, et al. Expression of human apoAII in transgenic rabbits leads to dyslipidemia: a new model for combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2009;29(12):2047-53. doi:10.1161/ATVBAHA.109.190264
33. Liu J-Q, Li W-X, Zheng J-J, et al. Gain and loss events in the evolution of the apolipoprotein family in vertebrata. *BMC Evolutionary Biology*. 2019;19(1):209. doi:10.1186/s12862-019-1519-8
34. Blanco-Vaca F, Escolà-Gil CJ, Martín-Campos JM, et al. Role of apoA-II in lipid metabolism and atherosclerosis: advances in the study of an enigmatic protein. *Journal of Lipid Research*. 2001;42(11):1727-39.
35. Koike T, Koike Y, Yang D, et al. Human apolipoprotein A-II reduces atherosclerosis in knock-in rabbits. *Atherosclerosis*. 2021;316:32-40. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.028

36. Escolà-Gil JC, Marzal-Casacuberta À, Julve-Gil J, et al. Human apolipoprotein A-II is a pro-atherogenic molecule when it is expressed in transgenic mice at a level similar to that in humans: evidence of a potentially relevant species-specific interaction with diet. *Journal of Lipid Research*. 1998;39(2):457-62.
37. Wang Y, Niimi M, Nishijima K, et al. Human apolipoprotein A-II protects against diet-induced atherosclerosis in transgenic rabbits. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013;33(2):224-31. doi:10.1161/ATVBAHA.112.300445
38. Niimi M, Chen Y, Yan H, et al. Hyperlipidemic Rabbit Models for Anti-Atherosclerotic Drug Development. *Applied Sciences*. 2020;10(23):8681. doi:10.3390/app10238681
39. Chiesa G, Hobbs HH, Koschinsky ML, et al. Reconstitution of Lipoprotein(a) by Infusion of Human Low Density Lipoprotein into Transgenic Mice Expressing Human Apolipoprotein(a). *The Journal of Biological Chemistry*. 1992;267(34):24369-74.
40. Fan JL, Shimoyamada H, Hj S, et al. Transgenic Rabbits Expressing Human Apolipoprotein(a) Develop More Extensive Atherosclerotic Lesions in Response to a Cholesterol-Rich Diet. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2001;21(1):88-94. doi:10.1161/01.ATV.21.1.88
41. Takahashi S, Ito T, Zenimaru Y, et al. Species differences of macrophage very low-density-lipoprotein (VLDL) receptor protein expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2011;407(4):656-62. doi:10.1016/j.bbrc.2011.03.069
42. Muijsers RB, ten Hacken NH, van Ark I, et al. L-Arginine is not the limiting factor for nitric oxide synthesis by human alveolar macrophages in vitro. *European Respiratory Journal*. 2001;18(4):667-71. doi:10.1183/09031936.01.00101301
43. Schneemann M, Schoedon G. Species differences in macrophage NO production are important. *Nature Immunology*. 2002;3(2):102. doi:10.1038/ni0202-102a

Дополнительная информация [Additional Info]

Источник финансирования. Бюджет ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. [Financing of study. Budget of Ryazan State Medical University.]

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить, в связи с публикацией данной статьи. [Conflict of interests. The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

Участие авторов. Котляров С.Н. – концепция, сбор и перевод материала, написание текста, редактирование. Котлярова А.А. – сбор и перевод материала, редактирование. [Participation of authors. S.N. Kotlyarov – concept, collection and translation of material, writing the text, editing. A.A. Kotlyarova – collection and translation of material, editing.]

Информация об авторах [Authors Info]

***Котляров Станислав Николаевич** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой сестринского дела, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [Stanislav N. Kotlyarov – MD, PhD, Head of the Nurse Department, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]
SPIN: 3341-9391, ORCID ID: 0000-0002-7083-2692, Researcher ID: Q-3633-2017. E-mail: SKMR1@yandex.ru

Котлярова Анна Анатольевна – к.б.н., ассистент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО, ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия. [Anna A. Kotlyarova – PhD in Biological Sciences, Assistant of the Department of Pharmacology with the Course of Pharmacy of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.]
SPIN: 9353-0139, ORCID ID: 0000-0002-0676-7558, Researcher ID: K-7882-2018.

Цитировать: Котляров С.Н., Котлярова А.А. Сравнительная оценка роли липидного обмена и системного воспаления в развитии атеросклероза на животных моделях // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2021. Т. 29, №1. С. 134-146. doi:10.23888/PAVLOVJ2021291134-146

To cite this article: Kotlyarov SN, Kotlyarova AA. Role of lipid metabolism and systemic inflammation in the development of atherosclerosis in animal models. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(1):134-46. doi:10.23888/PAVLOVJ2021291134-146

Поступила/Received: 16.06.2020
Принята в печать/Accepted: 01.03.2021