

ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
(СПбГУ)

УДК 616.13.002.2-004.6



УТВЕРЖДАЮ

И. о. проректора по научной работе

Е.В. Лебедева

«10» декабря 2024 г.

ОТЧЕТ  
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ  
по договору на НИР № 01/1-55-105-СПбГУ от 01.11.2024

«Изучение действия Лорлатиниба на развитие экспериментального атеросклероза»  
(итоговый)

Руководитель НИР

Профессор, д.м.н., главный научн. сотр.

С. В. Орлов

Санкт-Петербург  
2024

## РЕФЕРАТ

Отчет 22 с., 6 рис., 0 табл., 11 источников литературы

**Ключевые слова:** КРОЛИКИ, МОДЕЛИРОВАНИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА, ЛОЛАТИНИБ

**Объекты исследования:** кролики с моделированным атеросклерозом

**Цель работы:** моделирование атеросклероза на кроличьей модели с изучением влияния лорлатиниба на его развитие.

**Методы исследования:** комплекс методов, включающий клинические, биохимические, морфологическое, лучевое исследования.

**Результаты.** Доказано, что при повышении уровня холестерина сыворотки (диета или побочное действие препарата лорлатиниб) у кроликов развивается атеросклероз сонных артерий и жировая дистрофия печени. В группах, получавших лорлатиниб и высокохолестериновую диету наблюдались сходные изменения сонных артерий на гистологическом уровне. При этом наличие манжеты, нарушающей кровоснабжение сосудистой стенки через *vasa vasorum*, приводило к более быстрому развитию бляшки.

## СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ГМК – гладкомышечные клетки

КТ – компьютерная томография

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

ОХ – общий холестерин

ТГ – триглицериды

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>1</b>	<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	<b>10</b>
2.1	МОДЕЛЬНЫЕ ЖИВОТНЫЕ И ИХ СОДЕРЖАНИЕ	10
2.2	ФОРМИРОВАНИЕ КРОЛИЧЬЕЙ МОДЕЛИ АТЕРОСКЛЕРОЗА	11
2.3.	ПРОТОКОЛ ХИРУРГИЧЕСКОГО ДОСТУПА	12
2.4.	МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КРОЛИЧЬЕЙ МОДЕЛИ АТЕРОСКЛЕРОЗА	12
<b>3</b>	<b>РЕЗУЛЬТАТЫ</b>	<b>15</b>
3.1	КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТА	15
3.2	ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЕЙ АТЕРОСКЛЕРОЗА НА КРОЛИКАХ	15
3.3	РЕЗУЛЬТАТЫ БИОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	15
3.4	КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ СОННЫХ АРТЕРИЙ У КРОЛИКОВ	17
3.5	ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ У КРОЛИКОВ	18
<b>4</b>	<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	<b>21</b>
<b>5</b>	<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>	<b>20</b>



## 1. ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз является чрезвычайно распространенным явлением и причиной смертельных сердечно-сосудистых осложнений – инфаркта миокарда, ишемического инсульта, синдрома Лериша и других заболеваний и состояний, в сумме являющихся ведущей причиной смертности и инвалидности в России и во всем мире [1]. К настоящему моменту установлены многочисленные факторы, провоцирующие и ускоряющие атеросклероз, выявлены цепочки биохимических реакций и клеточные механизмы, происходящие в атеросклеротической бляшке – но до сих пор не вполне ясным представляется механизм запуска этого каскада.

В литературе описываются различные гипотезы – повреждение интимы сосуда, турбулентность кровотока вследствие деформации артерий, инфекционные агенты и т.п. [2, 4, 8] Согласно гипотезе, лежащей в основе данного исследования, формирование атеросклеротической бляшки является универсальным результатом воспаления сосудистой стенки и являющимся последствием локальной ишемии вследствие нарушения перфузии *vasa vasorum*. Все известные на настоящий момент гипотезы, включая перечисленные выше, укладываются в эту концепцию.

Кролики являются типичными представителями травоядных животных, и их обычная пища содержит около 15% белка, 40-50% углеводов, 2% растительных жиров и 15-25% клетчатки по массе. Содержание холестерина в обычном рационе кроликов составляет менее 0,01%. При таком типе диеты уровни холестерина в плазме крови кроликов находятся в референтном диапазоне 30-90 мг/дл в среднем возрасте 3-16 месяцев. В плазме крови самок кроликов концентрация холестерина выше, чем у самцов кроликов. С возрастом у самцов уровень холестерина уменьшается, тогда как у самок он остается неизменным [3]. С возрастом у самцов уровень холестерина уменьшается, тогда как у самок он остается неизменным. Кроме того, уровень холестерина у самок обнаруживает более выраженную сезонную периодичность, также он ниже у беременных и кормящих животных, чем у небеременных и не кормящих. Из-за этих особенностей, которые формируются предположительно под влиянием гормонов эстрогенов, самцы кроликов используются для исследований в области атеросклероза намного чаще [6]. У кроликов, состоящих на обычной диете, примерно 40% холестерина плазмы крови находится в составе ЛПВП, а у кроликов, находящихся на холестериновой (атерогенной) диете, более 90% холестерина содержится в составе



ЛПОНП и ЛПНП [3]. Кроме того, печеночные рецепторы ЛПНП как у людей, так и у кроликов сильно снижены в соответствии с уровнем поглощения холестерина в печени. Кроме того, рецепторы ЛПОНП, которые участвуют в образовании пенистых клеток, высоко экспрессируются в макрофагах кроликов и людей. [3].

Для ускорения развития атеросклероза описаны различные модели, призванные нарушить кровоснабжение сосудистой стенки по *vasa vasorum*, что провоцирует ишемические изменения и, соответственно, воспалительный процесс в сосудистой стенке. С этой целью использовался периваскулярный воротник [5] и манжетная обработка сонной артерии [8] – для ускорения процесса использовалась высокохолестериновая диета. В обоих случаях ранние признаки атеросклероза появлялись уже на 7-е сутки [9]. Максимальное утолщение интимы происходило через 3 недели, а ежедневное введение дексаметазона (0,01–10 мг/кг внутримышечно) и тиклопидина (1–100 мг/кг внутримышечно) дозозависимо ослабляло утолщение интимы.

В 1992 г. А. Шор с соавторами впервые идентифицировали *Chlamydia pneumoniae* в ткани пораженных артерий. В дальнейшем инфекционные агенты были обнаружены в коронарных сосудах, сонных, бедренных и подколенных артериях, грудном и брюшном отделах аорты, идентифицируя широкое распространение *C. pneumoniae* в сосудистой системе. Ассоциация инфекции с атеросклерозом была подтверждена культивированием выделенных из атеросклеротически измененных сосудов культур *C. pneumoniae*, а также с помощью электронной микроскопии [2, 10, 11].

**Цель исследования:** Моделирование атеросклероза на кроличьей модели с изучением различных этиологических факторов – химиотерапевтический препарат, повышающий уровень холестерина (лорлатиниб), и высокохолестериновая диета по Аничкову-Халатову на фоне нарушение кровоснабжения сосудистой стенки

**Задачи:**

1. Воспроизведение холестериневой модели атеросклероза у кроликов Аничкова-Халатова (группа М)
2. Разработка лорлатининовой модели атеросклероза у кроликов (группа Л)

3. Сопоставление моделей с использованием лучевых и гистологических методов диагностики



## 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Модельные животные и их содержание

Экспериментальное, контролируемое исследование выполнено на базе ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России. Все исследования, проведенные в рамках настоящей НИР, были выполнены в соответствии с требованиями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), Директивы Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС о защите животных, используемых для научных целей, а также ГОСТ 33215-2014 «Правила оборудования помещений и организации процедур при работе с лабораторными животными» и ГОСТ 33216-2014 «Правила работы с лабораторными грызунами и кроликами».

В исследование включены результаты динамического наблюдения за 25 здоровыми (неинфицированными) кроликами-самцами породы "Советская шиншилла". Животные были получены из питомника животных «Рапполово» ФГУ «Национальный центр «Курчатовский институт» и содержались по одной особи в клетках из нержавеющей стали тип NYA K ( $S = 4200 \text{ см}^2$ ), оборудованными кормушками и стандартными поилками. Животные содержались в контролируемых условиях окружающей среды. Световой режим: 12 часов – свет, 12 часов – темнота. Температура поддерживалась в пределах  $+23 - +25^{\circ}\text{C}$ , относительная влажность – 50-70%. Воздухообмен поддерживался с помощью приточно-вытяжной вентиляции, стерилизация воздуха осуществлялась ежедневно путем кварцевания. Корм (согласно СОП ОЖ-Х-3v1) и вода (соответствующая СОП АБ-38v2) давались *ad libitum*.

Модельные животные до начала исследования проходили карантин (акклиматизационный период) сроком 14 дней. Во время этого периода у животных контролировали клиническое состояние путем визуального осмотра, регистрировали поведение и общее состояние, качество волосяного покрова, потребление ими кормов и воды. Ежедневно осуществляли мониторинг динамики массы тела животных, для взвешивания использовали электронные медицинские весы, модель ВМЭ-1-15М, точность взвешивания  $\pm 0,25 \text{ г}$ .

Критерии включения модельных животных в эксперимент: положительная динамика живой массы животных в период карантина 14 дней, отсутствие видимых симптомов заболевания.



## 2.2 Формирование кроличьей модели атеросклероза

В группе М модель подразумевала использование стандартного корма для кроликов, смешанного с холестерином и маслом (1% холестерина и 8% нейтрального жира по массе в соответствии с моделью Аничкова-Халатова). Стандартный и модифицированный (обмасленный) корм производился ЗАО «Госненский комбикормовый завод» (Россия) Приучение животных к корму вследствие его непривычных органолептических свойств проводилось в течение 10 дней с постепенным увеличением процентного содержания модифицированного корма в диете до полного перехода на него.

В группе Л моделирование атеросклероза производилось путем перорального введения кроликам химиотерапевтического препарата лорлатиниб 1 раз в сутки, 1,2 мг/кг. Доза выбиралась в соответствии с рекомендациями производителя для человека. *<Лорлатиниб — противоопухолевый препарат, ингибитор протеинтирозинкиназы III поколения для перорального применения. Среди осложнений препарата встречались значимое повышение уровня холестерина (у 91% испытуемых) и увеличение массы тела (у 38% испытуемых)>*

Для ускорения развития атеросклероза на одну из сонных артерий кролика накладывалась манжета протяженностью 3 см, внутренний диаметр которой был подобран таким образом, чтобы плотно облегал сосуд и сдавливать vasa vasorum в его адвентиции без сужения просвета артерии. Чтобы исключить влияние хирургической манипуляции на состояние сосуда, проводилась одинаковая билатеральная мобилизация обеих сонных артерий.

Для проверки гипотезы о том, что различные факторы могут потенцировать действия друг друга, был разработан следующий дизайн исследования:

- Группа М – справа: силиконовая манжета без стеноза, слева – ложная операция артерия, холестероловая диета (10 животных).
- группа Л – справа: силиконовая манжета без стеноза, слева – ложная операция, химиотерапевтический препарат (10 животных).
- Группа К – контрольная, без модифицирующих воздействий (5 животных)

### **2.3. Протокол хирургического доступа**

Анестезиологическое пособие: внутримышечное введение препаратов «Золетил» (золозепам + тилетамин (Вирбак СА, Франция) в дозе 25 мг/кг массы тела) и «Ксила» (Xylazinum, Interchemie Werken «deAdelaar» BV, Нидерланды) в виде 2% раствора в объеме 1,0-1,5 мл.

По достижении достаточной глубины наркоза, кролик фиксировался в положении на спине с вытянутой шеей. После обработки операционного поля антисептиком, выполнялась продольная цервикотомия протяженностью 4-5 см. Ткани шеи рассекались послойно до трахеи, после чего билатерально от последней идентифицировались и мобилизовались на протяжении 3-4 см обе сонные артерии. Силиконовая манжета с рентгенконтрастной полосой рассекалась вдоль и накладывалась на правую сонную артерию, после чего плотно фиксировалась на ней тремя отдельными узловыми швами нитью капрон 1 (Медтехника, Россия). После осмотра операционного поля и окончательного гемостаза, выполнялось послойное закрытие раны. На заключительном этапе проводилась повторная обработка операционного поля антисептиком.

Эвтаназию экспериментальных животных проводили путем введения Золетила в боковую вену уха в дозе, в 5 раз превышающей терапевтическую.

### **2.4. Методы оценки эффективности кроличьей модели атеросклероза**

#### ***2.4.1. Методика клинической оценки состояния модельных животных***

Критерии оценки состояния животных:

- Общая оценка состояния (удовлетворительное/неудовлетворительное);
- Ежедневный контроль за потреблением воды и продуктов питания;
- Еженедельный мониторинг динамики массы тела животных с использованием весов медицинских электронных настольных, модель ВМЭ-1-15М;
- Уровень физической активности (хорошая/снижена);
- Заживление операционной раны (первичным натяжением/вторичным натяжением);
- Осложнения со стороны раны (абсцессы, гематомы – есть/нет).

#### ***2.4.2. Биохимические методы исследования периферической крови***



Взятие крови осуществляли из краевой вены уха в дебюте исследования (до операции), через 2 недели, 1 месяц, 2 месяца и 3 месяца от начала эксперимента.

В сыворотке крови кроликов определяли: маркеры атеросклероза – уровень общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ); кардиомаркер – активность аспартатаминотрансферазы (АСТ); маркер поражения печени – активность аланинаминотрансферазы (АЛТ); маркер углеводного обмена – уровень глюкозы - реактивами «Beckman Coulter» на биохимическом анализаторе «Synchron CX5 PRO» («BeckmanCoulter», США). Используя уровни ОХ и ЛПВП, рассчитывали коэффициент атерогенности.

#### **2.4.3. Компьютерная томография**

Компьютерная томография с контрастным усилением выполнялась на приборе Canon Aquilion One (Canon, Токио, Япония) со следующими параметрами: толщина среза 0,5 мм, напряжение 80 kV, сила тока 80 mA, объем вводимого контрастного вещества (Омнипак, GE Healthcare, Ирландия) – 1,5 мл/кг со скоростью 1 мл/мин. Изображения, полученные в артериальную фазу, анализировались на предмет проходимости сонных артерий, наличия сужения их просветов и адекватность наложения манжетки, после чего выполнялись трехмерные реконструкции.

#### **2.4.4. Патоморфологическое исследование внутренних органов модельных животных**

Патоморфологическое исследование включало в себя аутопсию, макроскопическое исследование, взвешивание внутренних органов (сердце, перикардиальный жир, печень) для последующего расчета биометрических показателей (коэффициентов массы органов), гистологическое исследование кровеносных сосудов и внутренних органов.

При проведении аутопсии оценивали: состояние кровеносных сосудов (сонных артерий и грудной аорты, сердца и печени, а также количество висцерального жира в средостении (перикардиальный жир).

Биометрические показатели. Коэффициенты массы для сердца, печени и перикардиального жира вычисляли, исходя из соотношения массы органа и массы тела животного, и выражали в условных единицах.

$$\text{Коэффициент массы органа} = \frac{\text{масса органа (г)}}{\text{масса тела животного (г)}} \times 100$$



Осуществлен отбор материала для последующей фиксации в 10% растворе нейтрального формалина. После фиксации кусочки сосудов и органов для дальнейшего микроскопического исследования помещались в специальные пластиковые кассеты, маркировались и проходили дальнейшие этапы гистологической подготовки: проводка в спиртах возрастающей концентрации (с помощью автоматического процессора Tissue-TekVip 5Jr (Sakura, Япония)), заливка в парафин (гистологический процессор конвейерной заливки парафином «Tissue-Tek@AutoTEC»), нарезка (санный микротом «Thermoscientific» Microm HM 43) с размещением срезов на предметные стекла, депарафинизация и окраска готовых гистологических препаратов гематоксилином и эозином, суданом III. Микроскопическое исследование проводили на микроскопе NikonCis S с видеоцифровой обработкой изображений для архивации материала и дальнейшей обработки.

#### **2.4.5. Статистический анализ**

Использовали пакет прикладных программ Statistica 13.0 (StatSoftInc, USA). Определяли характер распределения выборочных данных и при отклонении от нормального распределения (по критерию Шапиро-Уилкса) рассчитывали медиану (Me), первый и третий квартили [Q1; Q3]. Достоверность различий оценивали с помощью *U*-критерия Манна–Уитни и критерия Крускала-Уоллеса.

### **3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **3.1. Клиническое течение экспериментального периода.**

Во время карантинного периода погибли три животных. В ходе самого эксперимента в первой группе было отмечено три смерти, во второй – две, в третьей – трех. Причинами смерти являлись: инфекция операционной раны у одного животного, пневмония у одного животного, диарея у двух животных из третьей группы (известное осложнение лорлатиниба). Общее время наблюдения составило 16 недель.

#### **3.2. Особенности использования различных моделей атеросклероза на кроликах**

Наибольшие сложности вызвало приучение животных к обмасленному корму с высоким содержанием жиров и холестерина. В силу отличных от обычного корма органолептических свойств животные второй группы поначалу отказывались от пищи. Приучение к экспериментальной диете заняло 10 дней и включало не только постепенное замещение обычного корма на холестеринсодержащий, но и использование добавок, стимулирующих аппетит (например, свежий укроп). Лорлатиниб вызвал диарею у 40% получавших его животных, причем у двоих с летальным исходом.

#### **3.3. Результаты биохимического исследования**

В результате проведенного исследования выявлено, что уже через 2 недели после проведенной операции у кроликов первой и четвертой групп уровень ЛПВП статистически значимо снизился по сравнению с исходными уровнями. Следует отметить, что развившаяся на этом сроке выраженная дислипотеинемия имела атерогенный характер, о чем свидетельствовал статистически значимый рост коэффициента атерогенности у кроликов первой группы по сравнению с исходными значениями (рис.1). У кроликов группы М, получавших лорлатиниб, отмечено значимое увеличение массы.



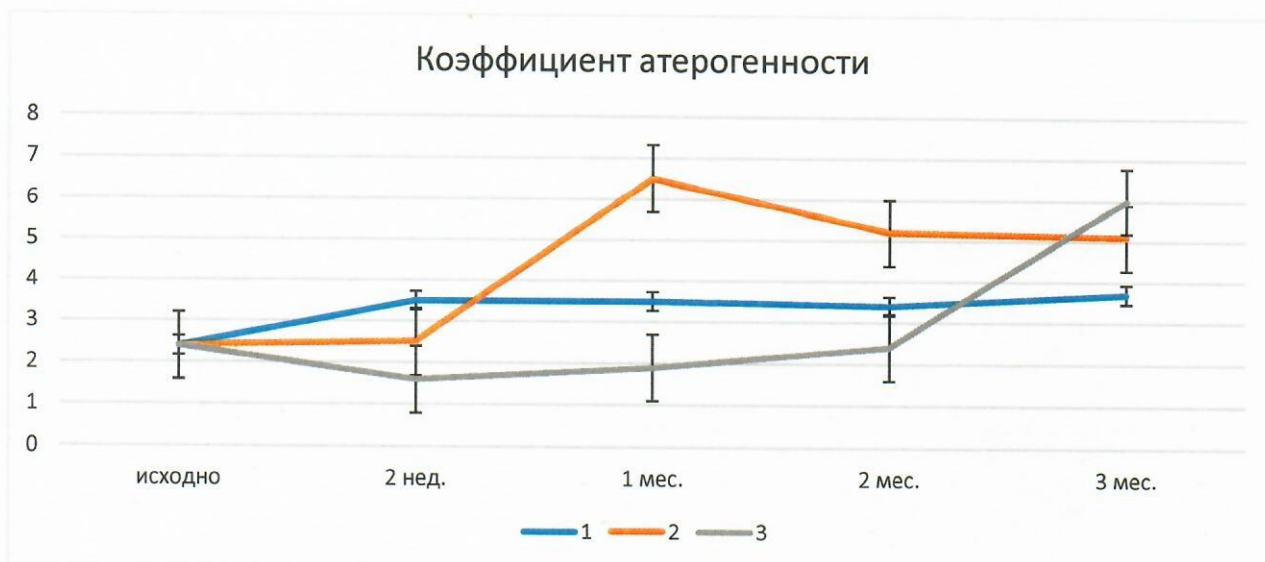


Рисунок 1. Изменение коэффициента атерогенности в анализируемых группах в зависимости от сроков наблюдения. данные представлены как медиана [межквартильный размах]; оранжевая кривая – группа М, серая -группа Л, синяя – группа К.

Обращает на себя внимание разная скорость развития дислипидемии – В группе Л она развивалась медленнее, однако к третьему месяцу эксперимента достигла тех же значений, что и в группе Л на фоне колестериновой диеты.

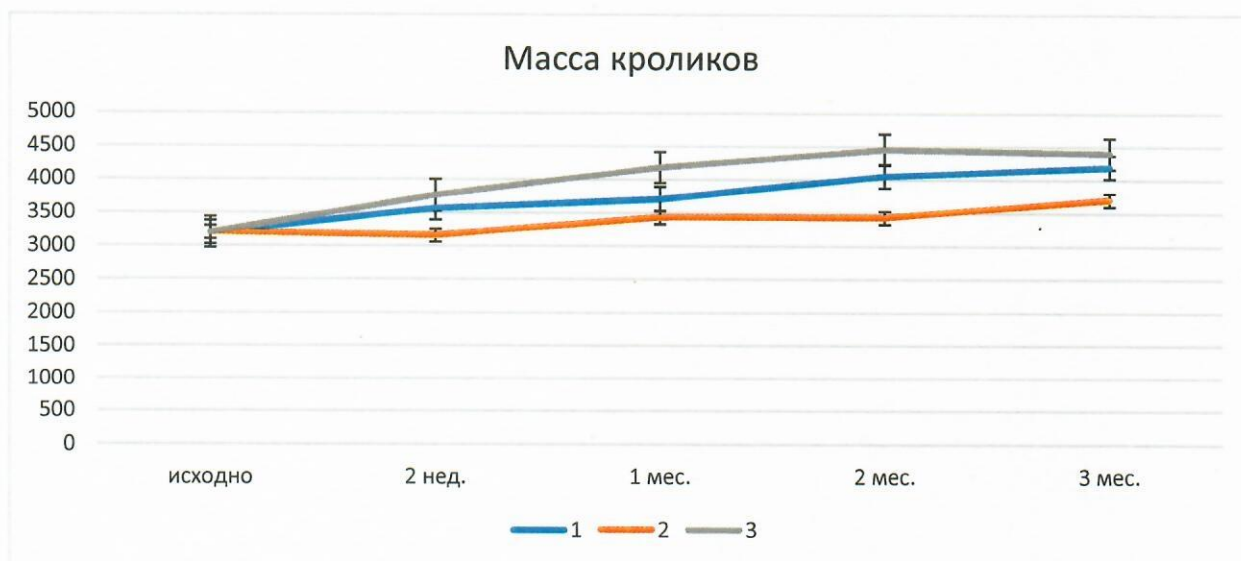


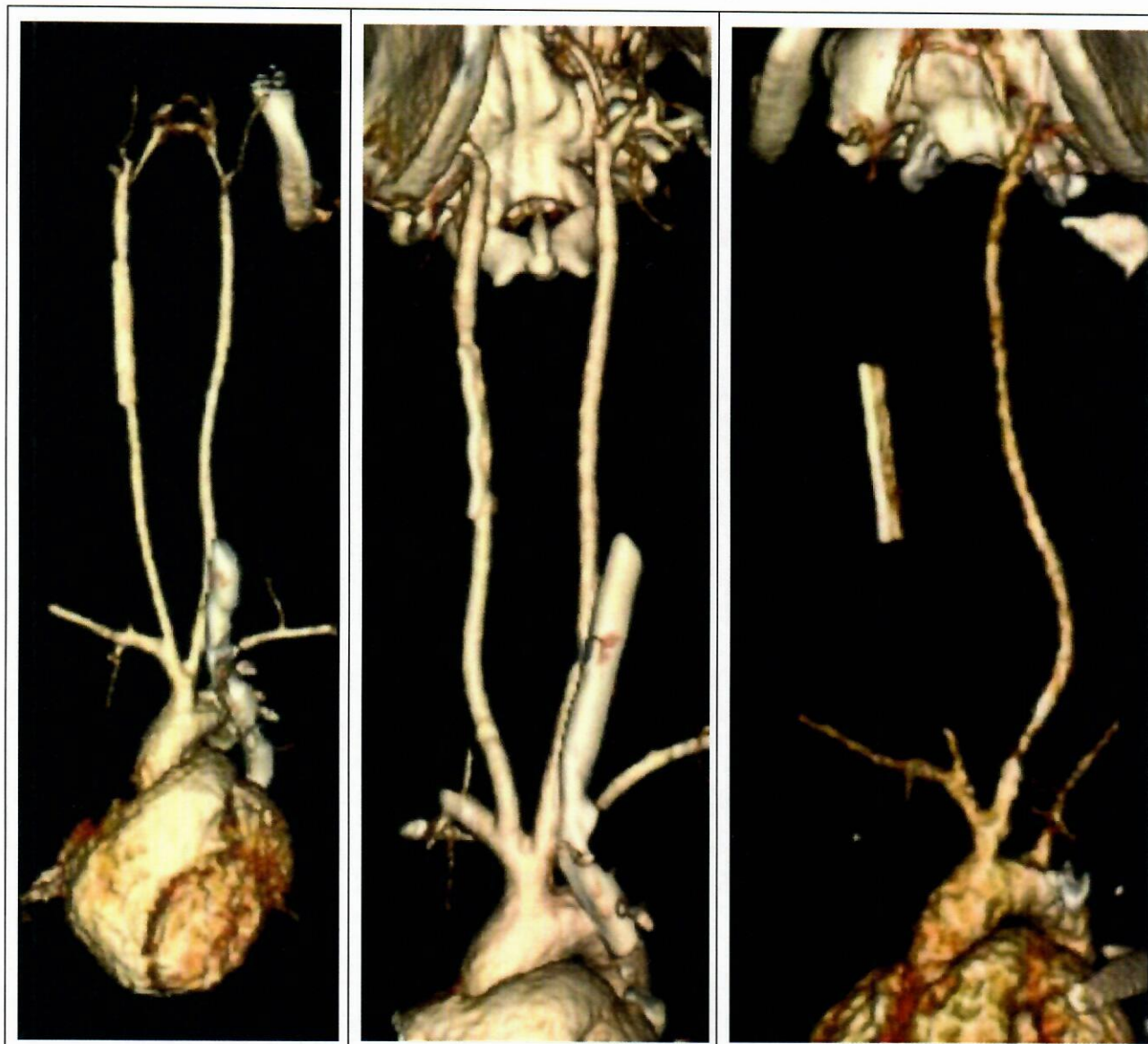
Рисунок 2. Изменение массы кроликов в анализируемых группах в зависимости от сроков наблюдения. данные представлены как медиана [межквартильный размах]; оранжевая кривая – группа М, серая -группа Л, синяя – группа К.

При анализе динамики массы тела отмечено, что кролики группы Л набирали ее быстрее, чем в группе Ми К, причем разница проявлялась уже через 2 недели от начала эксперимента.



### 3.4. Компьютерная томография сонных артерий у кроликов.

Компьютерно-томографическому исследованию перед эвтаназией подверглись все животные, участвовавшие в этом эксперименте. У одного кролика (группа М, №5) была выявлена полная окклюзия правой сонной артерии, заключенной в манжетку (без какой-либо неврологической симптоматики).



*Рисунок 3А. Пример КТ кроликов №2 (группа М) и №19 (группа Л) с и проходимыми артериями с измененными стенками внутри манжеток*

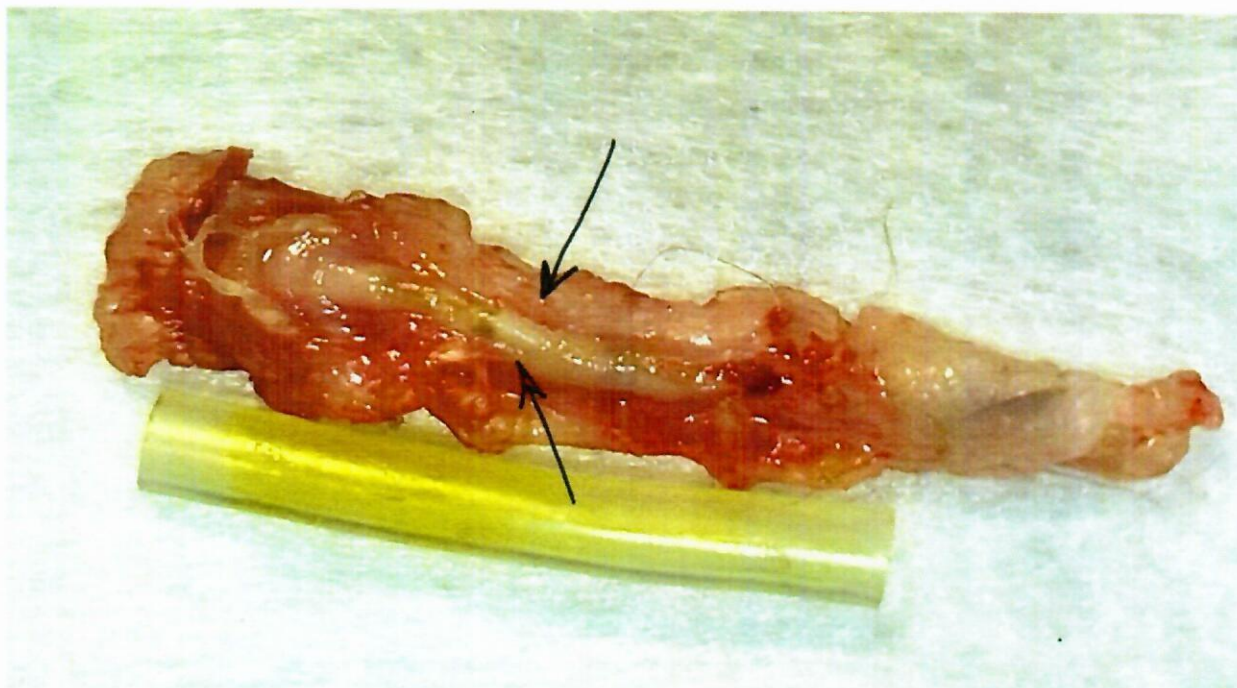
*Рисунок 3Б. Кролик №5 (группа М) с окклюзией сонной артерии после наложения манжеты.*

### 3.5. Патоморфологическое исследование сонных артерий кроликов.

Общий протокол вскрытия: Цервикостернолапаротомия, выделение сонных артерий, щитовидных желез, органокомплекса в составе легких, сердца с

перикардиальной сумкой и висцеральным жиром, грудная аорты, печени. Оценка длины аорты (см). Взвешивание (г): сердца с перикардиальным жиром; перикардиального жира; печени. Выполнена тотальная биопсия: сонных артерий; щитовидных желез; аорты; сердца; печени.

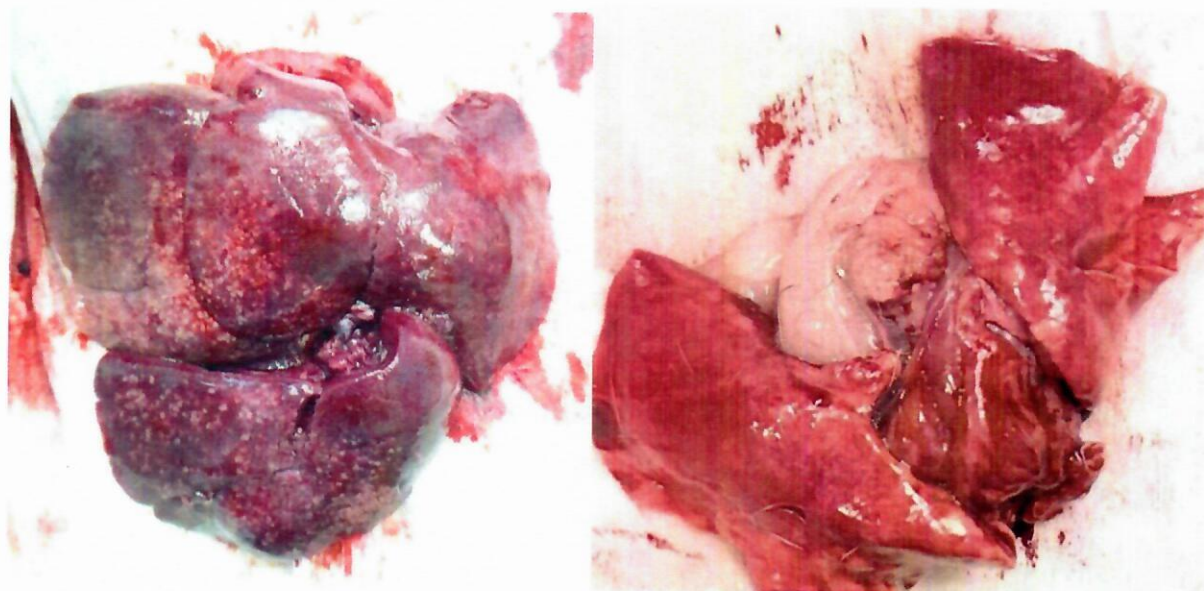
В одном случае, у кролика из группы М в стенке сонной артерии под манжетой находилась видимая невооруженным глазом сформировавшаяся атеросклеротическая бляшка (рис. 4). У остальных животных выявлялись более ранние стадии развития атеросклероза с четким преобладанием на стороне наложения манжеты.



*Рисунок 4. Кролик №5, группа М. В стенке определяется сформировавшаяся атеросклеротическая бляшка.*

У животных обеих групп обращало на себя внимание большое количество перикардиального жира (на 30% по сравнению с контрольной группой), а также выраженная зернистость увеличенной печени (на 25% по массе) с признаками жировой дистрофии при гистологическом исследовании.



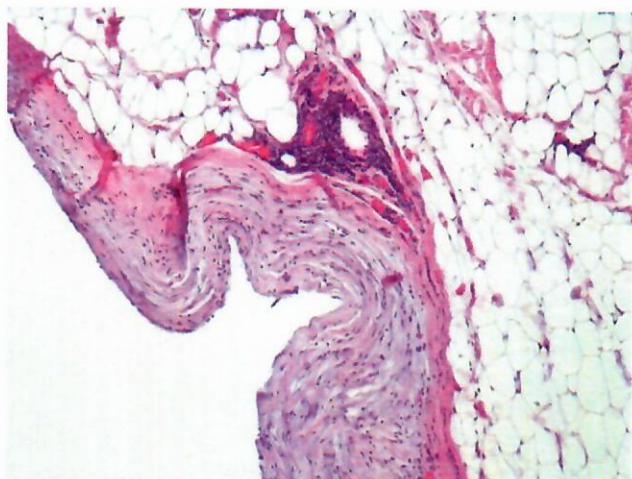


*Рисунок 5. Кролик №14, группа Л. Увеличенная печень с признаками жировой дистрофии (слева) и серечно-легочный органокомплекс с большим количеством перикардального жира (справа).*

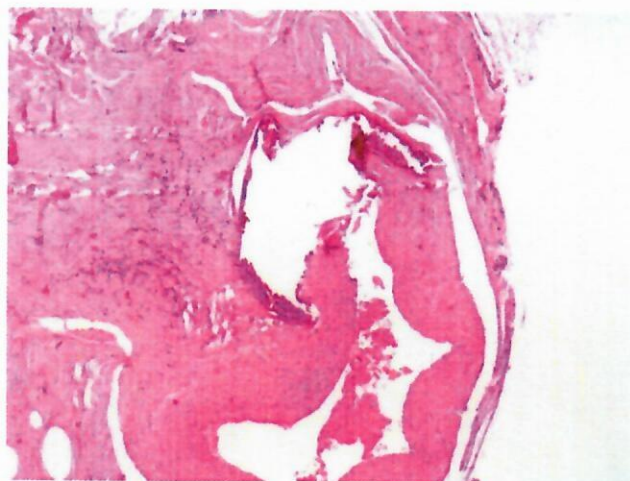
В группах Л и М животных наблюдалась неравномерная толщина и склерозирование стенки сосуда, находившегося в манжетке, по сравнению с контралатеральной артерией, в их стенке определялось меньшее число *vasa vasorum*, наблюдались воспалительные инфильтраты вокруг *vasa vasorum*, а в их просвете – стаз эритроцитов, в адвентиции присутствовал лимфоцитарный воспалительный инфильтрат различной степени выраженности, связанный с *vasa vasorum*. В интима сонной артерии в эндотелии соответственно *vasa vasorum* с выраженным воспалительным инфильтратом наблюдались дистрофические изменения эндотелия.

Далее в качестве иллюстраций ниже приведены некоторые микрофотографии, демонстрирующие вышеописанные особенности (рис. 5, 6).





*Рисунок 6. Кролик № 16, группа Л. дистрофические изменения эндотелия сонной артерии, в адвентиции группы vasa vasorum, выраженный периваскулярный инфильтрат, x100*



*Рисунок 7. Кролик № 4, группа М. Сонная артерия с манжеткой: обызвествленная бляшка в сонной артерии, x40*

#### 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из представленных выше данных можно заключить, что все изученные фактора способны индуцировать развитие атеросклеротических изменений в стенке сонных артерий у кролика. Кроме того, показано, что комбинация двух факторов приводит к ускорению этого процесса.

Выявленные закономерности выступают в поддержку гипотезы о том, что атеросклеротические изменения являются неспецифическим воспалительным процессом, являющимся универсальной реакцией сосуда на различные воздействия. Кроме того, совпадение зон дистрофии интимы и атеросклеротическими бляшками в начальных стадиях с изменениями *vasa vasorum* (воспалением или тромбозом) позволяет говорить о непосредственном участии этих анатомических образований в патогенезе атеросклероза.

Отдельно стоит упомянуть, что нам удалось разработать новую модель гиперхолестеринемии у кроликов с использованием лорлатиниба, приводящую к идентичным изменениям в магистральных артериях и печени, что и гиперхолестериновая диета. Эти данные способны оказать влияние на выбор химиотерапевтического препарата у онкологических больных при условии дальнейшего изучения механизмов и отдаленных эффектов этого состояния.



## 5. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Прянишников В.В., Юрлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия-2022: болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. Издательство ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева», 2023, 327 с.
2. Яруллина, Д. Р., Ильинская, О. Н., Силкин, Н. И., Салахов, М. Х., & Хайруллин, Р. Н. (2010). Инфекционная природа атеросклероза: факты и гипотезы. Ученые записки Казанского университета. Серия Естественные науки, 152 (1), 136-154.
3. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Дупляков Д.В. Способы моделирования атеросклероза у кроликов // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 5.;
4. Phinikaridou A, Hallock KJ, Qiao Y, Hamilton JA. A robust rabbit model of human atherosclerosis and atherothrombosis. *J Lipid Res.* 2009 May;50(5):787-97
5. 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 Jun;22(3):221-37
6. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Дупляков Д.В. Экспериментальные модели атеросклероза на кроликах. Морфологические ведомости, 2020; 28 (4), 78-87.
7. Субботина Т. И., Бантыш Б. Б. Патофизиология нарушения кровообращения и микроциркуляции: учебное пособие. Тула: Издательство ТулГУ, 2021. 153 с.
8. Hirosumi J, Nomoto A, Ohkubo Y, Sekiguchi C, Mutoh S, Yamaguchi I, Aoki H. Inflammatory responses in cuff-induced atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis.* 1987 Apr;64(2-3):243-54
9. Booth RF, Martin JF, Honey AC, Hassall DG, Beesley JE, Moncada S. Rapid development of atherosclerotic lesions in the rabbit carotid artery induced by perivascular manipulation. *Atherosclerosis.* 1989 Apr;76(2-3):257-68
10. Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH, Zhao L, Trehan S, Schwobe EP, Carlquist JF. Infection with *Chlamydia pneumoniae* accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. *Circulation.* 1998 Feb 24;97(7):633-6
11. Porrittand RA, Crother TR. *Chlamydia pneumoniae* Infection and Inflammatory Diseases. *For Immunopathol Dis Therap.* 2016; 7(3-4): 237–254