

УДК 616-092.9

## Комплекс биохимических нарушений на фоне дислипопропротеидемии в эксперименте

Лепехова С.А., Иноземцев П.О., Коробейникова Л.В., Гурепка Т.А., Апарцин К.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Иркутский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук.  
664033, Иркутск, ул. Лермонтова, д. 134

*Выполнение трансляционных исследований по профилактике развития органной недостаточности является актуальной проблемой в условиях пандемии коронавируса, так как продолжает нарастать число пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями после перенесенной коронавирусной инфекции.*

**Цель работы:** изучение комплекса биохимических нарушений при атерогенной диете в эксперименте, с оценкой сроков стабильных изменений для использования в трансляционных исследованиях.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено с использованием кроликов породы «Шиншилла» в возрасте не менее 6 месяцев, которым моделировали дислипопропротеидемию атерогенной диетой. Выбранные маркеры биохимических нарушений оценивали в сыворотке крови (концентрацию общего белка, альбумина, триацилглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП) в динамике исследования до 21 суток.

**Результаты:** Нами установлено, что уже на 4-е сутки экспериментальной дислипопропротеидемии в крови экспериментальных животных возрастают показатели липидного обмена, достигая максимальных значений на 21-е сутки. При этом показатели белкового обмена, наоборот, существенно снижаются.

**Заключение:** Выявленный в эксперименте комплекс биохимических нарушений крови подтверждает изменения, характерные для ранних проявлений атеросклероза в клинике. Это позволяет использовать модель дислипопропротеидемии в сроки до 21 суток атерогенной диеты у кроликов для оценки ранних событий комплекса биохимических нарушений в доклинических этапах трансляционных исследований новых препаратов, в разработке новых технологий ранней диагностики, профилактики и лечения нарушений липидного обмена.

**Ключевые слова:** трансляционные исследования; дислипопропротеидемия; белково-синтетическая функция.

**Для цитирования:** Лепехова С.А., Иноземцев П.О., Коробейникова Л.В., Гурепка Т.А., Апарцин К.А. Комплекс биохимических нарушений на фоне дислипопропротеидемии в эксперименте. *Патогенез*. 2022; 20(2): 55-58.

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2022.02.55-58

**Для корреспонденции:** Иноземцев Павел Олегович, e-mail p.inozemcev@rambler.ru

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

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

**Поступила:** 19.05.2022

## A complex of biochemical disorders associated with experimental dyslipoproteinemia

Lepekhova S.A.<sup>1</sup>, Inozemtsev P.O.<sup>1</sup>, Korobeynikova L.V.<sup>1</sup>, Gurepka T.A.<sup>1</sup>, Apartsin K.A.<sup>1</sup>

Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.  
Lermontov St. 134, Irkutsk 664033, Russian Federation

*Translational studies on preventing the development of organ failure are relevant in the context of the COVID-19 pandemic as the number of patients developing cardiovascular diseases after COVID-19 has been growing.*

**Aim:** To study the complex of biochemical disorders induced by an atherogenic diet in experiment and the timing of stable change development for the use in translational studies.

**Materials and methods.** The study was performed on Chinchilla rabbits aged at least 6 months with dyslipoproteinemia induced by an atherogenic diet. Serum concentrations of selected markers of biochemical disorders (total protein, albumin, triglycerides, total cholesterol, VLDL cholesterol, LDL, HDL) were measured during the study for up to 21 days.

**Results:** Already on the 4th day of experimental dyslipoproteinemia, serum indexes of lipid metabolism were increased and reached maximum values on the 21st day. At the same time, indexes of protein metabolism, on the contrary, were significantly reduced.

**Conclusion:** The complex of biochemical disorders identified in the study is consistent with the change's characteristic of early manifestations of clinical atherosclerosis. This allows using the rabbit model of dyslipoproteinemia induced by the atherogenic diet for up to 21 days for evaluating early events in the complex of biochemical disorders in preclinical translational studies of new drugs and in the development of new technologies for early diagnosis, prevention and treatment of lipid metabolism disorders.

**Key words:** translational studies; dyslipoproteinemia; protein-synthetic function.

**For citation:** Lepekhova S.A., Inozemtsev P.O., Korobeynikova L.V., Gurepka T.A., Apartsin K.A. [A complex of biochemical disorders associated with experimental dyslipoproteinemia]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2022; 20(2): 55-58 (in Russian).

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2022.02.55-58

**For correspondence:** Inozemtsev Pavel Olegovich, e-mail: p.inozemcev@rambler.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

**Received:** 19.05.2022

## Введение

Выполнение трансляционных исследований по профилактике развития органной недостаточности является актуальной проблемой в условиях пандемии коронавируса, так как продолжает нарастать число пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) после перенесенной коронавирусной инфекции [1–4]. В рамках пандемии у пациентов с ССЗ отмечается необратимое нарушение функции органов и систем организма, как после перенесенной коронавирусной инфекции [5], так и вследствие режима ограничений, когда ухудшаются возможности оказания плановой помощи [6].

Для развития трансляционных исследований в области создания новых эффективных препаратов для коррекции печеночной недостаточности на фоне нарушения липидного обмена высокой актуальностью обладает характеристика начальных этапов формирования органной недостаточности в комплексе с оценкой изменений показателей липидного и белкового обмена. Характеристика нарушений функции органов мишеней на ранних сроках развития дислипидемии представляет высокий интерес для трансляционных исследований в разработке технологий диагностики, профилактики и лечения данных процессов [7, 8].

**Цель работы:** изучение комплекса биохимических нарушений при атерогенной диете в эксперименте, с оценкой сроков стабильных изменений для использования в трансляционных исследованиях.

## Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в отделе медико-биологических исследований и технологий ИИЦ СО РАН, с использованием кроликов породы «Шиншилла» в возрасте не менее 6 месяцев, весом 2,0–2,5 кг. Все работы выполнялись в соответствии с правилами лабораторной практики (GLP), приказ № 708н от 23 августа 2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики»; правилами гуманного обращения с животными, которые регламентированы «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных Приказом МЗ СССР № 742 от 13.11.84 г. «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и № 48 от 23.01.85 г. «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных», а также основывались на положениях Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации от 1964 г., дополненной в 1975, 1983 и 1989 гг. Протокол исследования утверждён Комитетом по биомедицинской этике ИИЦ СО РАН.

У всех животных моделировали дислипидемию атерогенной диетой. Животные были разделены на две группы (для каждой группы  $n = 6$ ): модель дислипидемии (ежедневная атерогенная диета: 350 мг хо-

лестерина на 1 кг веса животного), и группа контроля (норма) – здоровые животные на стандартной диете вивария. В таблице данных (норма), приведена медиана, полученная при обсчете данных всех данных здоровых животных (включая исходные, 4-е, 6-е, 21-е сутки). Срок эксперимента составил 21 сутки. Забор крови выполняли в утренние часы, натощак, в динамике исследования на 4-е, 6-е, 21-е сутки из ушной вены, хронически.

Выбранные маркеры белкового и липидного спектра оценивали в сыворотке крови (концентрацию общего белка, альбумина, триацилглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП) с использованием биохимического анализатора Beckman synhron 4 (Beckman coulter, США) с использованием наборов реагентов «Human Diagnostics GmbH» (Германия).

Все экспериментальные данные исследований были статистически обработаны с использованием программы Statistica 10.0 (лицензия № AXAR402G263414FA-V), представлены в виде медианы с нижним и верхним квартилями (25-й и 75-й процентиля). Определение значимости различий, полученных данных ( $p$ ) в сравниваемых выборках, проведено с использованием непараметрических методов (критерий Манна-Уитни ( $U$ ), критерий Вилкоксона ( $W$ )) [9].

## Результаты исследования и обсуждения

Показано, что уже на 4-е сутки атерогенной диеты в крови экспериментальных животных происходят существенные изменения (табл. 1).

Уровень холестерина увеличивался в динамике исследования, с максимальными показателями на 21-е сутки (28,9 ммоль/л), что значимо выше суммарных результатов группы контроля (2,5 ммоль/л;  $p_U = 0,0001$ ). Увеличение содержания общего холестерина в сыворотке экспериментальных животных происходило преимущественно за счет возрастания концентрации холестерина ЛПНП до 20,4 ммоль/л, что также значительно выше контроля ( $p_U = 0,0001$ ). Уровень триглицеридов, косвенно отражающий содержание холестерина ЛПОНП в крови, также возрастал в динамике исследования, с максимальным значением на 6-е сутки.

Нами показано, что за время наблюдения уровень общего белка плавно снижался, и к 21-м суткам стал значимо ниже, чем у контрольных животных. Динамика уровня альбумина была схожа с изменением содержания общего белка.

Таким образом, нами установлено, что уже на 4-е сутки моделированной дислипидемии в крови экспериментальных животных формируется выраженный дисбаланс, с многократным увеличением показателей липидного обмена, достигающих максимальных значений на 21-е сутки, тогда как показатели белкового обмена, наоборот, снижались.

Динамика биохимических показателей в сыворотке крови на фоне экспериментальной дислиппротеидемии (данные представлены в виде медианы и квартилей)

Показатель	Норма	4-е сутки	6-е сутки	21-е сутки
Холестерин	2,5 (2,0; 2,7)	9,2* $\diamond$ (8,4; 10,8)	15,5* $\diamond$ (14,8; 16,1)	28,9* $\diamond$ (26,8; 29,7)
Хс ЛПНП	0,5 (0,3; 0,6)	6,2* $\diamond$ (5,2; 7,1)	12,5* $\diamond$ (12,3; 13,3)	20,4 * $\diamond$ (19,8; 23,1)
Хс ЛПОНП	0,6 (0,4; 0,7)	1,1* $\diamond$ (0,8; 1,6)	1,4* (0,8; 2,2)	1,2* (0,8; 1,9)
ТАГ	1,1 (0,9; 1,4)	2,4* $\diamond$ (1,6; 3,6)	3,7* (2,2; 4,9)	2,5* (1,8; 3,8)
Хс ЛПВП	0,6 (0,5; 0,7)	1,1* $\diamond$ (0,9; 1,2)	1,2* (1,1; 1,5)	1,3* (1,1; 1,5)
Общий белок	46,0 (44,0; 53,0)	51,0 (47,0; 59,0)	44,0 (40,0; 50,0)	40,0* (34,0; 43,0)
Альбумин	19,0 (15,0; 22,0)	21,0 (19,0; 23,0)	18,0 (11,0; 21,0)	11,0* (9,0; 14,0)

Примечания: значимость различий определена по критерию  $U$  (Манна-Уитни),  $W$  (Вилкоксона); \* - значимость различий показателя по сравнению с контролем ( $P_U \leq 0,05$ );  $\diamond$  - значимость различий по сравнению с предыдущим значением показателя ( $P_W \leq 0,05$ ).

## Заключение (выводы)

Выявленный в эксперименте комплекс биохимических нарушений крови при атерогенной диете в эксперименте был зафиксирован у 100% животных и соответствует общепринятым закономерностям течения алиментарной модели гиперхолестеринемии (45-е сутки), что позволяет использовать данные сроки с 4-х до 21-х суток атерогенной диеты у кроликов в качестве модели ранних событий атерогенеза для доклинического этапа трансляционных исследований новых препаратов, новых технологий ранней диагностики, профилактики и лечения нарушений липидного обмена.

## Список литературы

1. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7): 831–840. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286
2. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation.* 2020; 142(1): 68–78. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
3. Mai F., Del Pinto R., Ferri C. COVID-19 and cardiovascular diseases. *J. Cardiol.* 2020; 76(5): 453–458. DOI: 10.1016/j.jcc.2020.07.013
4. Hessami A., Shamshirian A., Heydari K., Pourali F., Alizadeh-Navaei R., Moosazadeh M., Abrotan S., Shojaie L., Sedighi S., Shamshirian D., Rezaei N. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 2021; 46: 382–391. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.10.022
5. Dariya B., Nagaraju G.P. Understanding novel COVID-19: Its impact on organ failure and risk assessment for diabetic and cancer patients. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 53: 43–52. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.001
6. Fersia O., Bryant S., Nicholson R., McMeeken K., Brown C., Donaldson B., Jardine A., Grierson V., Whalen V., Mackay A. The impact of the COVID-19 pandemic on cardiology services. *Open Heart.* 2020; 7(2): e001359. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001359
7. Hung C.C., Tsai J.C., Kuo H.T., Chang J.M., Hwang S.J., Chen H.C. Dyslipoproteinemia and impairment of renal function in diabetic kidney disease: an analysis of animal studies, observational studies, and clinical trials. *Rev. Diabet. Stud.* 2013 Summer-Fall; 10(2–3): 110–120. DOI: 10.1900/RDS.2013.10.110

8. Липина О.В., Фалько О.В., Прокопюк О.С., Волина В.В. Влияние полиэтиленоксида на липоидоз при экспериментальном атеросклерозе у кроликов. *Патогенез.* 2016; 14(3): 38–41.
9. Спрейс И. Ф., Алферова М. А., Михалевич И. М., Рожкова Н. Ю. Основы прикладной статистики (использование Excel и Statistica в медицинских исследованиях): учеб. пособие. Иркутск: RIO GIUVa, 2006. 71 с.

## References

1. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7): 831–840. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286
2. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation.* 2020; 142(1): 68–78. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
3. Mai F., Del Pinto R., Ferri C. COVID-19 and cardiovascular diseases. *J. Cardiol.* 2020; 76(5): 453–458. DOI: 10.1016/j.jcc.2020.07.013
4. Hessami A., Shamshirian A., Heydari K., Pourali F., Alizadeh-Navaei R., Moosazadeh M., Abrotan S., Shojaie L., Sedighi S., Shamshirian D., Rezaei N. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.* 2021; 46: 382–391. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.10.022
5. Dariya B., Nagaraju G.P. Understanding novel COVID-19: Its impact on organ failure and risk assessment for diabetic and cancer patients. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 53: 43–52. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.001
6. Fersia O., Bryant S., Nicholson R., McMeeken K., Brown C., Donaldson B., Jardine A., Grierson V., Whalen V., Mackay A. The impact of the COVID-19 pandemic on cardiology services. *Open Heart.* 2020; 7(2): e001359. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001359
7. Hung C.C., Tsai J.C., Kuo H.T., Chang J.M., Hwang S.J., Chen H.C. Dyslipoproteinemia and impairment of renal function in diabetic kidney disease: an analysis of animal studies, observational studies, and clinical trials. *Rev. Diabet. Stud.* 2013 Summer-Fall; 10(2–3): 110–120. DOI: 10.1900/RDS.2013.10.110
8. Lipina O.V., Falko O.V., Prokopyuk O.S., Volina V.V. [The effect of polyethylene oxide on lipoidosis in experimental atherosclerosis in rabbits]. *Pathogenesis [Pathogenesis]*. 2016; 14(3): 38–41. (in Russian)
9. Sprays I.F., Alferova M.A., Mikhalevich I.M., Rozhkova N.Y. [Fundamentals of applied statistics (using Excel and Statistica in medical research): studies. Stipend]. Irkutsk: RIO GIUV, 2006. 71 p. (in Russian)

---

**Сведения об авторах:**

*Лепехова Светлана Александровна* — доктор биологических наук, заведующая отделом медико-биологических исследований и технологий Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Иркутский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук; <https://orcid.org/0000-0002-7961-4421>

*Иноземцев Павел Олегович* — кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник отдела медико-биологических исследований и технологий Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Иркутский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук; <https://orcid.org/0000-0002-6623-0998>

*Коробейникова Лилия Викторовна* — младший научный сотрудник отделом медико-биологических исследований и технологий Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Иркутский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук; <https://orcid.org/0000-0003-2642-121X>

*Гурепка Татьяна Аркадьевна* — младший научный сотрудник отделом медико-биологических исследований и технологий Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Иркутский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук; <https://orcid.org/0000-0001-7982-3728>

*Апарцин Константин Анатольевич* — доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Иркутский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук; <https://orcid.org/000-0003-0577-9001>