

©Коллектив авторов

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИТОПРОТЕКТОРА КРАМИЗОЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ

А.В. Лизунов^{1,3*}, И.В. Окуневич¹, А.А. Лебедев¹, Е.Р. Бычков^{1,2}, Л.Б. Пиотровский¹, П.Д. Шабанов^{1,2}

¹Институт экспериментальной медицины,
197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12; *эл.почта: izya12005@yandex.ru

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6

³Санкт-Петербургский государственный университет,
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

Синтетический препарат крамизол (производное имидазол-дикарбоновой кислоты) обладает гиполипидемическим и антиатерогенным действием. На модели алиментарной дислипидемии (ДЛП), вызванной у крыс рационом с избытком пищевого холестерина и смеси жиров, препарат крамизол снижает содержание общего холестерина и триглицеридов в крови, повышает содержание липопротеинов высокой плотности в крови, а также значительно уменьшает величину расчетного холестерина коэффицента атерогенности. По выраженности гиполипидемического действия крамизол сравним с эталонным гиполипидемическим препаратом фенофибратом. Крамизол увеличивает уровень экспрессии генов *ApoA1* и *ApoC2*, а также снижает уровень экспрессии гена *Scarb1* в печени у крыс с экспериментально индуцированной алиментарной ДЛП. Эти механизмы, возможно, являются основой его гиполипидемического действия.

Ключевые слова: крамизол; экспериментальная дислипидемия; алиментарная модель; холестерин; триглицериды; аполипопротеин A1; аполипопротеин C2; SR-B1

DOI: 10.18097/PBMC20206604326

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз (АС) — многофакторное хроническое прогрессирующее сердечно-сосудистое заболевание, поражающее артерии эластического типа, которое характеризуется отложением в интиму сосудов липопротеинов (ЛП) и доставляемого ими холестерина (ХС). Одним из главных факторов риска развития АС является дислипидемия (ДЛП) атерогенного характера — патологическое повышение в крови уровня ЛП низкой плотности (ЛПНП) и ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) [1, 2]. Из многих независимых факторов риска развития АС ДЛП относится к модифицируемым факторам [1].

Для профилактики АС и лечения ДЛП с целью улучшения качества жизни кардиологических больных необходимо раннее применение эффективных гиполипидемических и антиатеросклеротических средств. Однако, несмотря на применение в клинической практике статинов и фибратов, имеются ограничения их использования: они дороги и у них наблюдается ряд существенных побочных эффектов. Поэтому актуальным остается поиск новых и безопасных лекарственных средств, способных осуществлять коррекцию атерогенной ДЛП. В частности, есть основания для поиска подобных средств среди производных ароматических гетероциклических соединений [3].

В экспериментах *in vivo* показано, что соединение, синтезированное на основе азолов, — бензолсульфонат 1-метил-3-этил-4,5(бис-*N*-метилкарбамоил) имидазолия (крамизол) — проявляет гиполипидемические и антиатерогенные свойства, действуя на процессы

энергетического обмена в клетке [4]. Полагают, что механизмы гиполипидемического действия азолов связаны с изменением активности генов белков, которые участвуют в транспорте стеролов [5]. Антиатерогенные эффекты некоторых производных имидазола характеризуются снижением числа липидных полосок и пятен в аорте у кроликов в модели экспериментального холестерина АС [6].

Молекулярные механизмы влияния производных имидазола на работу генов, участвующих в липидном обмене, изучены недостаточно. Одним из возможных механизмов гиполипидемического и антиатерогенного действия азолов может быть их влияние на регуляторы экспрессии генов аполипопротеинов. Мы предполагаем, что через регуляцию экспрессии генов липопротеинов, азолы могут влиять на захват липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и их обратный транспорт в печень. Рассматривая вопрос об увеличении уровня ЛПВП и генов, на экспрессию которых могут непосредственно или опосредованно влиять препараты производных имидазола, необходимо выделить следующие мишени: гены аполипопротеина A1 (АпоA1), рецептора липопротеинов SR-B1 и аполипопротеина C2 (АпоC2).

Известно, что АпоA1 — переносчик липидов в русле крови, являющийся основным аполипопротеином (апо-ЛП), формирующим ЛПВП. АпоA1 связывается с рецепторами на гепатоцитах и увеличивает обратный транспорт ХС в печень [7]. АпоA1 также связан с антиоксидантными и противовоспалительными процессами за счёт участия в механизме ингибирования гена *PON3* [8]. Влияние АпоA1 на воспаление осуществляется через

ингибирование продукции IL-1 и TNF α [9]. Показано, что повышение экспрессии гена *ApoA1* в печени связано со снижением риска развития АС, что может быть обусловлено повышением уровня ЛПВП и снижением уровня холестерина в крови [7].

Установлено, что рецептор SR-B1 селективно осуществляет транспорт холестерина из ЛПВП в гепатоциты. Это определяет важную роль рецептора SR-B1 (ген *Scarb1* в геноме крысы) в метаболизме липидов, связанном с атерогенезом [10].

Что касается других апо-ЛП, то АпоС2 является одним из апо-ЛП, входящих в состав ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП. Его роль заключается также в регуляции активности липопротеинлипазы (ЛПЛ) [11].

Для оценки гипополипидемической активности новых фармакологических препаратов часто используется алиментарная модель ДЛП, которую индуцируют включением в рацион избытка пищевого ХС и смеси жиров. Длительное кормление животных на такой специальной гиперхолестеринемической диете (ГХС-диета) в течение нескольких недель (от 2 до 4 недель) позволяет создать отличающийся по степени выраженности дисбаланс липидного спектра крови — гиперхолестеринемию и гипертриглицеринемию. Одним из определяющих моментов в развитии хронической алиментарной ДЛП является повышение уровня общего ХС (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в крови опытных животных. Однако степень развития ДЛП в алиментарной модели бывает более низкой по сравнению с моделью острой гиперлипидемии, индуцированной детергентом тритоном WR-1339 (из-за видовой толерантности крыс) [6].

Целью данного исследования было выявление и оценка влияния нового производного имидазола — препарата крамизола — на липидный обмен и экспрессию гена аполипопротеина A1 (*ApoA1*), гена рецептора липопротеинов SR-B1 (*Scarb1*), гена аполипопротеина C2 (*ApoC2*) в печени крыс на экспериментальной холестериневой модели хронической гиперлипидемии.

МЕТОДИКА

В работе было использовано 36 крыс-самцов линии Wistar (масса 280-320 г), полученных из питомника лабораторных животных “Рапполово” (Ленинградская область).

В качестве корма в течение 4-х недель крысы получали ГХС диету следующего состава (в расчёте на 1 кг корма): брикеты гранулированного корма (ГОСТ Р 50258-92) — 750 г, жир свиной — 450 г,

подсолнечное масло — 100 г, сухое молоко — 500 г, холестерин пищевой — 87 г, вода — 100 г. Всего за четыре недели опытная крыса потребляла около 2000 г корма с повышенным содержанием ХС. Крысы-самцы были разделены на 4 группы: 1-ая группа — контрольная (интактные крысы) (9 особей); 2-я группа — ГХС-диета (6 особей); 3-я группа — ГХС-диета + препарат сравнения фенофибрат, перорально (100 мг/кг веса животного) (8 особей); 4-я группа — ГХС-диета + изучаемый препарат крамизол, перорально (100 мг/кг веса животного) (9 особей). Состав диеты, доза испытуемого препарата и длительность введения были определены на основании предыдущих работ по тестированию препарата [4]. В ходе эксперимента часть подопытных животных (4 особи) умерла по естественным причинам, в результате развития патологических изменений в печени.

На 30-й день производили забой крыс быстрой декапитацией с забором крови и взятием образцов ткани печени. Уровень ОХС, ТГ и ХС ЛПВП в сыворотке крови определяли с помощью ферментативных наборов фирмы “Vital Diagnostics” (Россия) по стандартной методике в соответствии с инструкцией производителя. Для оценки атерогенности крови и степени развития ДЛП рассчитывали холестериневый коэффициент атерогенности (КА): [(общий ХС – ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП].

Для оценки экспрессии генов интереса из печени крыс выделяли тотальную РНК по стандартному протоколу с помощью коммерческого реагента “Тризол” (TRIzol Reagent, “Invitrogen”, США). Концентрацию измеряли спектрофотометрически. Чистоту выделяемой РНК контролировали по отношению оптических плотностей при 260 нм и 280 нм ($D_{260}/D_{280} > 1,8$). Целостность выделенной РНК проверяли электрофорезом в агарозном 1% геле по соотношению бендов, соответствующих рибосомным 28S и 18S РНК. После выделения РНК проводили реакцию обратной транскрипции, в качестве 3'-праймеров использовали коммерческие *oligo-dT* с последующей ПЦР в реальном времени с праймерами к мРНК генов интереса. В качестве референсных генов были использованы гены домашнего хозяйства глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (*Gapdh*) и бета-актина (*Actb*). Праймеры к последовательностям генов интереса были подобраны с помощью программы Primer3. Последовательность праймеров представлена в таблице 1. Уровень мРНК генов интереса рассчитывался как $2^{-(C_{\text{интактные}} - C_{\text{образец}})}$. Для статистической обработки выравнивание производилось по среднему геометрическому двух референсных генов (*Actb* и *Gapdh*) [12].

Таблица 1. Последовательность праймеров

Ген	Праймеры		Длина продукта/п.н.
	Прямой (5'-3')	Обратный (3'-5')	
<i>Gapdh</i>	AGACAGCCGCATCTTCTTGT	CTTGCCGTGGGTAGAGTCAT	207
<i>Actb</i>	TGTCACCAACTGGGACGATA	AACACAGCCTGGATGGCTAC	195
<i>ApoA1</i>	CCTGGATGAATTCAGGAGA	TCGCTGTAGAGCCCAACTT	192
<i>ApoC2</i>	ATTGCACTCAGGTCCCAGAC	TCCCTCAGTTTCTCGTCCAC	232
<i>Scarb1</i>	GGTGCCCATCATTTACCAAC	CCCTACAGCTTGGCTTCTTG	162

МЕХАНИЗМЫ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КРАМИЗОЛА

Полученные данные подвергали компьютерной обработке с использованием стандартного пакета программ GraphPadPRISM 6.0. Для проверки нормальности распределения данных использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Последующую обработку полученных данных проводили при помощи метода однофакторного дисперсионного анализа с последующими множественными межгрупповыми сравнениями по критерию Ньюмана-Кейлса при уровне статистической значимости различий $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В наших предварительных опытах на модели алиментарного холестерина АС у кроликов было обнаружено выраженное антиатеросклеротическое действие крамизола [4]. Мы предположили, что механизм действия крамизола включает регуляцию экспрессии генов липидного обмена. Для выяснения возможного механизма действия крамизола мы использовали модель хронической алиментарной ДЛП, которая характеризуется плавным увеличением в крови концентрации проатерогенных фракций и субфракций ЛП — ЛПОНП, общего ХС и ТГ [6].

В данном исследовании было показано, что кормление крыс пищей, содержащей избыток ХС, вызывало повышение уровней ОХС на 60%,

ТГ на 100% и величину холестерина КА, отражающего степень развития ДЛП, на 360%, а также снижение уровня ЛПВП на 65% (табл. 2). Гиперлипидемия зависела от обилия липидов, ХС и жиров в диете, которую получали подопытные животные в течение месяца [6]. Следует подчеркнуть, что наряду с повышением ОХС при кормлении ГХС-диетой отмечено снижение уровня ХС антиатерогенных ЛПВП. Курсовое введение препарата сравнения фенофибрат и тестируемого препарата крамизола в течение 30 дней при кормлении ГХС-диетой, приводило к снижению повышенного уровня ОХС на 35% под действием фенофибрат и на 45% под действием крамизола (табл. 2). Важно подчеркнуть, что введение крамизола при кормлении ГХС-диетой приводило к снижению повышенного в условиях моделирования уровня ТГ на 70% (табл. 2). Введение препарата сравнения фенофибрат не привело к достоверным изменениям уровня ТГ. Введение препарата сравнения фенофибрат при кормлении ГХС-диетой также привело к повышению уровня ХС ЛПВП на 200%, а при введении крамизола — на 300% (табл. 2).

Данные по экспрессии интересующих нас генов представлены в таблице 3. При моделировании хронической холестериневой ДЛП мы не обнаружили изменения экспрессии гена *ApoA1* в печени по сравнению с интактной группой животных.

Таблица 2. Влияние крамизола на уровень липидов сыворотки крови крыс и расчётный коэффициент атерогенности в условиях экспериментальной ДЛП, вызванной холестериневой диетой

Группы животных	Группа 1 Контроль (интактные крысы) n=9	Группа 2 Гиперхолестериновая диета n=6	Группа 3 Фенофибрат + гиперхолестериновая диета n=8	Группа 4 Крамизол + гиперхолестериновая диета n=9
Общий ХС, ммоль/л	1,63±0,23	2,55±0,21*	1,68±0,12 [#]	1,43±0,15 ^{##}
ТГ, ммоль/л	0,69±0,13	1,41±0,14**	1,87±0,25	0,45±0,19 ^{##}
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,43±0,08	0,15±0,01**	0,45±0,07 ^{##}	0,65±0,11 ^{##}
КА, отн.ед.	3,63±1,18	16,61±1,79**	2,38±0,90 ^{##}	1,88±0,48 ^{##}

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, различия достоверны в сравнении с группой интактных животных; # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$, различия достоверны в сравнении с группой крыс, получавших гиперхолестериновую диету, КА — холестериневый коэффициент атерогенности. n — количество особей в группе. Данные представлены как среднее арифметическое ± стандартная ошибка среднего арифметического.

Таблица 3. Влияние крамизола на уровень экспрессии генов *ApoA1*, *Scarb1*, *ApoC2* в печени крыс при экспериментальной хронической гиперлипидемии, вызванной холестериневой диетой

Группы животных	Группа 1 Контроль (интактные крысы) n=9	Группа 2 Гиперхолестериновая диета n=6	Группа 3 Фенофибрат + гиперхолестериновая диета n=8	Группа 4 Крамизол + гиперхолестериновая диета n=9
<i>ApoA1</i> , мРНК	1,000±0,208	0,958±0,206	1,040±0,303	4,113±0,669 ^{##}
<i>Scarb1</i> , мРНК	1,000±0,173	0,741±0,071	0,410±0,117 [#]	0,265±0,027 ^{##}
<i>ApoC2</i> , мРНК	1,000±0,293	2,243±0,329*	1,236±0,298 [#]	5,740±0,870 [#]

Примечание: * — $p < 0,05$, различия достоверны по отношению к группе интактных животных; # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$, различия достоверны в сравнении с группой крыс, получавших гиперхолестериновую диету. Данные выражены в условных единицах и нормированы к уровню экспрессии генов бета-актина (*Actb*) и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (*Gapdh*) и рассчитаны в относительных единицах по отношению к средней величине экспрессии генов интереса в группах. Выравнивание производилось по среднему геометрическому двух референсных генов (*Actb* и *Gapdh*). Уровень экспрессии в группе интактных животных был принят за 1. n — количество особей в группе. Данные представлены как среднее арифметическое ± стандартная ошибка среднего арифметического.

Курсовое введение фенофибрата не изменило уровень экспрессии гена *ApoA1* по сравнению с группой животных, содержащихся на ГХС диете. В то же время, курсовое введение крамизола повышало уровень экспрессии гена *ApoA1* в печени на 400% по сравнению с группой ГХС диеты в условиях экспериментально-индуцированной хронической ДЛП.

Экспрессия гена *Scarb1* снизилась на 60% в группе крамизола и на 40% в группе фенофибрата по сравнению с группой животных, содержащихся на ГХС-диете. При этом наблюдалась тенденция к снижению экспрессии гена *Scarb1* на 20% в группе животных, содержащихся на ГХС-диете, по сравнению с группой интактного контроля.

У группы животных, содержащихся на ГХС-диете, отмечено повышение экспрессии гена *ApoC2* в печени на 100% по сравнению с интактной группой животных. Курсовое введение фенофибрата снизило уровень экспрессии гена *ApoC2* на 100% (до уровня экспрессии группы интактных животных) по сравнению с группой животных, содержащихся на ГХС-диете. В то же время курсовое введение крамизола увеличило уровень экспрессии гена *ApoC2* в печени на 250% по сравнению с группой животных, содержащихся на ГХС-диете. Необходимо отметить, что препарат сравнения фенофибрат является агонистом ядерных α -рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR- α). В результате активации PPAR- α происходит увеличение экспрессии гена фермента липопротеинлипазы (ЛПЛ) и снижение экспрессии гена *ApoC3* — ингибитора фермента ЛПЛ, за счёт чего увеличивается липолиз ЛП [13]. Следует отметить, что у грызунов PPAR- α не увеличивает синтез АпоА1 из-за мутации в гепатоцитарном энхансере гена *ApoA1*, с которым взаимодействует PPAR- α . Таким образом, можно предположить, что у человека эффект фенофибрата на экспрессию гена *ApoA1* будет выше, чем у крыс за счёт регуляции PPAR- α [14, 15]. Также необходимо отметить, что фенофибрат является активатором не только гена *ApoA1*, но и генов *ApoE* и *ApoC3* [13], что может обуславливать повышение уровня ЛПВП без увеличения уровня экспрессии *ApoA1* в нашем эксперименте. Эти эффекты фенофибрата, как одного из гиполипидемических препаратов — современных представителей группы фибратов, являются важными для снижения риска развития ДЛП в клинической практике.

Важно отметить снижение уровня *Scarb1* в группах животных, получавших крамизол или фенофибрат. Таким образом, профиль действия крамизола в плане динамики экспрессии *SR-B1* также схож с действием фенофибрата [15].

Полученные данные свидетельствуют, что возможными механизмами комплексного действия исследуемого препарата крамизола на липидный обмен являются: повышение уровня экспрессии гена *ApoA1* на уровне мРНК, снижение транспорта липидов от ЛПВП к гепатоцитам опосредуемое уменьшением уровня экспрессии гена *Scarb1* и повышение экспрессии гена *ApoC2*. Так как АпоА1

является основным липопротеином ЛПВП, повышение количества мРНК *ApoA1* способствует увеличению уровня ЛПВП в плазме крови. Это позволяет скорректировать отрицательное влияние на липидный обмен хронического повышения липидов в плазме крови при ГХС-диете (табл. 2) [7]. Понижение уровня экспрессии гена *Scarb1* ведет к понижению оттока липидов из ЛПВП в гепатоциты, что сохраняет уровень ЛПВП на высоком уровне и препятствует появлению новых частиц хиломикрон [10]. Следует отметить, что понижение уровня экспрессии гена *Scarb1* также может приводить к снижению такого антиатерогенного фактора, как клиренс ЛПВП. Однако показано, что повышение экспрессии *SR-B1* у трансгенных мышей также снижает такие строго антиатерогенные факторы, как экспрессия *ApoA1* и уровень ЛПВП, практически до нуля [16]. На примере фенофибрата можно предположить, что повышение уровня ЛПВП (в том числе за счёт повышения уровня экспрессии *ApoA1*) будет оказывать антиатерогенный эффект, несмотря на снижение уровня экспрессии *SR-B1* [15]. Поэтому вопрос о роли экспрессии *SR-B1* в гиполипидемическом и антиатерогенном эффектах препарата требует дополнительного изучения. Повышение экспрессии гена *ApoC2* может влиять на разные пути липидного обмена. АпоС2 является аполипопротеином ЛПНП; увеличение его экспрессии повышает поглощение липидов этими липопротеиновыми частицами. С другой стороны, АпоС2 активирует ЛПЛ, что способствует увеличению активности липазы и активации расщепления липидов, в том числе липидов плазмы крови [11]. Как можно заключить из полученных нами данных, это приводит к понижению уровня триглицеридов в плазме крови при введении крамизола подопытным животным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании показано, что производное имидазола — препарат крамизол — действует как средство, понижающее концентрацию ОХС и ТГ и повышающее уровень ХС антиатерогенных ЛПВП в крови при хроническом нарушении липидного обмена; его эффективность близка к таковой препарата сравнения фенофибрата. Из полученных данных можно сделать вывод, что молекулярный механизм гиполипидемического действия исследуемого крамизола связан с повышением уровня экспрессии генов *ApoA1*, *ApoC2* на уровне РНК, что приводит к улучшению нарушенного в условиях моделирования липидного профиля крови. Также молекулярный механизм гиполипидемического действия исследуемого препарата крамизола может быть связан с репрессией гена рецептора липопротеинов *Scarb1*. Предположительно, это модулирует процесс обратного транспорта ХС в печень и стабилизирует уровень хиломикрон и ЛПВП, что также улучшает нарушенный липидный профиль крови. Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о профилактическом действии препарата крамизола в условиях хронической ДЛП.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы статьи выражают особую благодарность за методическую помощь в работе к.б.н. С.В. Орлову — старшему научному сотруднику лаборатории липидного обмена отдела биохимии Института экспериментальной медицины (ИЭМ).

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено в рамках Государственного задания по теме “Фармакологический анализ действия нейротропных средств, изучение внутриклеточных мишеней и создание систем направленной доставки”, шифр 0557-2019-0004.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты проведены с соблюдением принципов гуманности (Директивы Европейского Сообщества №86/609 ЕС) и одобрены Этическим комитетом ИЭМ. Животные содержались в стандартных условиях при свободном доступе к воде и пище.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Шураев А.Ю., Ткачева О.Н., Лишута А.С. (2015) Рациональная фармакотерапия в кардиологии, **11**(3), 253-260. [Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., Vygodin V.A., Shuraev A.Y., Tkacheva O.N., Lishuta A.S. (2015) Rational Pharmacotherapy in Cardiology, **11**(3), 253-260].
2. Кобалава Ж.Д., Гуревич В.С., Галявич А.С., Каминный А.И., Капиталов В.В., Мареев В.Ю., Сусеков А.В., Шапошник И.И. (2019) Кардиология, **59**(5S), 47-57. [Kobalava J.D., Gurevich V.S., Galyavich A.M., Kaminnyy A.I., Kashtalap V.V., Mareev V.Y., Susekov A.V., Shaposhnik I.I. (2019) Kardiologiya, **59**(5S), 47-57].
3. Хныченко Л.К., Окуневич И.В., Лосев Н.А., Сапронов Н.С. (2016) Патологическая физиология и экспериментальная терапия, **60**(1), 36-39. [Khnychenko L.K., Okunevich I.V., Losev N.A., Sapronov N.S. (2016) Patologicheskaya Fisiologiya i Eksperimental'naya Terapiya, **60**(1), 36-39.]
4. Окуневич И.В., Хныченко Л.К., Сапронов Н.С., Шабанов П.Д. (2016) Изобретения. Полезные модели. Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам, 26, Патент РФ № 2598347. [Okunevich I.V., Khnychenko L.K., Sapronov N.S., Shabanov P.D. (2016) Izobreteniya. Poleznye modeli. Oficial'nyi bulleten' Federal'noy sluzhby po intellektual'noy sobstvennosty, patentam i tovarnym znakam, 26, Patent RF № 2598347].
5. Gsaller F., Hortschansky P., Furukawa T., Carr P.D., Rash B., Capilla J. (2016) PLoS Pathog **12**(12), e1006106. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006106.
6. Даутова Г.С., Косых В.А., Репин В.С., Камбург Р.А. (1994) Экспер. клин. фармакол., **57**(5), 21-24. [Dautova G.S., Kosych V.A., Repin V.C., Kamburg R.A. (1994) Experimental'naya i klinicheskaya farmakologiya, **57**(5), 21-24].
7. Mahley R.W., Innerarity T.L., Rall S.C., Jr., Weisgraber K.H. (1984) J. Lipid Res., **25**, 1277-1294.
8. Tomas M., Lattote G., Senti M., Marrugat J. (2004) Rev. Esp. Cardiol., **57**(6), 557-569.
9. Burger D., Dayer J.-M. (2002) Autoimmunity Reviews, **1**, 111-117.
10. Rhainds D., Brissette L. (2004) Int. J. Biochem. Cell Biol., **36**, 39-77.
11. Wolska A., Dunbar R.L., Freeman L.A., Uedab M., Amara M.J., Sviridova D.O., Remaley A.T. (2017) Atherosclerosis, **267**, 49-60.
12. Shavva V.S., Bogomolova A.M., Nikitin A.A., Dizhe E.B., Tanyanskiy D.A., Efremov A.M., Oleinikova G.N., Perevozchikov A.P., Orlov S.V. (2017) J. Cellular Biochem., **118**, 382-396.
13. Tenenbaum A., Fisman E.Z. (2012) Cardiovasc. Diabetol., **11**(125), 1-10.
14. Burri L., Thoresen G.H., Berge R.K. (2010) PPAR Research, ID 542359, 1-11. DOI: 10.1155/2010/542359.
15. Debin L., Silver D.L. (2005) J. Biol. Chem., **280**, 23390-23396.
16. Webb N.R., Beer M.C., Yu J., Kindy M.S., Daugherty A., Westhuyzen D.R., Beer F.C. (2002) J. Lipid Res., **43**, 1421-1428.

Поступила в редакцию: 23. 03. 2020.
После доработки: 16. 05. 2020.
Принята к печати: 19. 05. 2020.

MOLECULAR MECHANISMS OF THE CYTOPROTECTOR CRAMIZOL EFFECT
IN THE EXPERIMENTAL DYSLIPIDEMIA MODEL

A.V. Lizunov^{1,3}, I.V. Okunevich¹, A.A. Lebedev¹, E.R. Bychkov^{1,2}, L.B. Piotrovskiy¹, P.D. Shabanov^{1,2}*

¹Institute of Experimental Medicine,
12 Acad. Pavlov str., St. Petersburg, 197376 Russia,
e-mail: izya12005@yandex.ru

²Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation,
6 Acad. Lebedev str., St. Petersburg, 194100 Russia

³St Petersburg University,
7/9 Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199044 Russia

The tested drug cramizol exhibits lipid-lowering and anti-atherogenic effects. Cramizol reduces blood cholesterol and triglycerides. It also increases HDL and reduces the atherogenic index in rats with the chronic dyslipidemia model induced by a hypercholesterol diet. Cramizol is effective as a hypolipidemic agent and its efficiency is comparable with the reference drug, phenofibrate. Cramizol increases expression of the *ApoA1* and *ApoC2* genes, and also reduces expression of the *Scarb1* gene in rats with experimentally induced hyperlipidemia. These mechanisms could be the basis of its hypolipidemic and anti-atherogenic actions.

Key words: cramizol; experimental chronic dyslipidemia; cholesterol; alimentary model; triglycerides; apolipoprotein A1; apolipoprotein C2; SR-B1

Funding. The study was carried out within the framework of the State Assignment “Pharmacological analysis of the action of neurotropic drugs, the study of intracellular targets and the creation of targeted delivery systems” (project No. 0557-2019-0004).

Received: 23.03.2020, revised: 16.05.2020, accepted: 19.05.2020.