

## ВЛИЯНИЕ ПОЛОКСАМЕРА 407 НА ФРАКЦИОННЫЙ И СУБФРАКЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИПОПРОТЕИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ МЫШЕЙ

Виктория Михайловна ЛОГИНОВА<sup>1</sup>, Федор Васильевич ТУЗИКОВ<sup>2,3</sup>,  
Наталья Александровна ТУЗИКОВА<sup>2,3</sup>, Елена Евгеньевна ФИЛЮШИНА<sup>1</sup>,  
Наталья Геннадьевна САВЧЕНКО<sup>1</sup>, Наталья Тихоновна ЯСАКОВА<sup>4</sup>,  
Илона Анатольевна ГОНЧАРОВА<sup>5</sup>, Татьяна Александровна КОРОЛЕНКО<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ физиологии СО РАМН  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 4

<sup>2</sup>Институт катализа СО РАН  
630090, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 5

<sup>3</sup>Новосибирский государственный университет  
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

<sup>4</sup>ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава  
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

<sup>5</sup>Городская клиническая инфекционная больница № 1  
630099, г. Новосибирск, ул. Семьи Шамшиных, 40

Исследованы биологические свойства неионного детергента полуксамера 407 (F-127, Pluronic F-127), используемого в фармацевтической промышленности как наноносителя лекарственных веществ. Состав различных фракций липопротеинов (ЛП) определяли методом малоуглового рентгеновского рассеяния. Показано, что в дозе 1000 мг/кг однократно у мышей препарат вызывал гиперлипемиию спустя 24–48 ч после однократного введения, которая уменьшалась спустя 5 сут. Через 24 ч, 48 ч и 4 сут. обнаружено увеличение содержания в крови холестерина атерогенных липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и их субфракций ЛПОНП<sub>1–2</sub> и ЛПОНП<sub>3–5</sub>, атерогенных липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и промежуточной плотности (ХС ЛППП), а также выраженное в меньшей степени повышение концентрации антиатерогенных ЛП высокой плотности (ХС ЛПВП) (только спустя 24 и 48 ч). Морфологически в печени обнаружено возрастание числа макрофагов, переполненных липидами (24 ч), которое резко уменьшается спустя 5 сут. В периферической крови спустя 12 сут. после однократного введения полуксамера увеличено количество моноцитов при отсутствии достоверных изменений числа лимфоцитов и полиморфноядерных лейкоцитов. По аналогии с Тритоном WR 1339 у полуксамера 407 можно полагать наличие лизосомотропных свойств, т. е. способности избирательно накапливаться в лизосомах совместно с аккумуляцией липидов в клетках печени, прежде всего в макрофагах. Введение полуксамера 407 мышам может использоваться как модель гиперлипидемии для изучения механизма действия гиполлипидемических препаратов. Представленные изменения ЛП на модели, вызванной введением полуксамера 407, сходны с аналогичными при дислипидемии человека 2a/2b, 3 типов.

**Ключевые слова:** полуксамер 407, гиперлипемия, липопротеины, макрофаги, печень, лизосомотропизм.

Неионный детергент полуксамер 407 (F-127, Pluronic F-127), подобно другим поверхностно-активным соединениям, встраивается в липидные бислои (биомембран), увеличивая их проницаемость, и используется в фармацевтической промышленности как наноноситель лекарственных веществ [1]. Полуксамер 407, взаимодействуя с лекарственными соединениями, делает невозможным их доставку в клетки, что используется путем фагоцитоза

для пролонгации действия препаратов [2]. Показано, что полуксамер 407 вызывает выраженную липемиию у ряда экспериментальных животных.

Липемия является одним из важнейших факторов риска развития атеросклероза и ряда сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [3]. Новая модель липемии, воспроизводимая у экспериментальных животных при введении полуксамера 407, используется для изучения механизма разви-

Логинова В.М. — аспирант, e-mail: loginovavica@mail.ru

Тузиков Ф.В. — д.б.н., e-mail: tuzikov@catalysis.ru

Тузикова Н.А. — н.с., e-mail: tuzikov@catalysis.ru

Филюшина Е.Е. — к.м.н., ст.н.с., e-mail: eefil@physiol.ru

Савченко Н.Г. — мл.н.с., e-mail: natan6@rambler.ru

Ясакова Н.Т. — д.б.н., проф., e-mail: jasakova@mail.ru

Гончарова И.А. — к.м.н., e-mail: ilona\_g@ngs.ru

Короленко Т.А. — д.м.н., проф., e-mail: t.a.korolenko@physiol.ru

тия атеросклероза [4, 5]. Преимуществами данной модели являются простота воспроизведения, низкая токсичность полуксамера 407, дозозависимый эффект при воспроизведении различной степени выраженности липемии у экспериментальных животных [6–8]. Остаются неясными соотношения различных фракций и подфракций липопротеинов, особенно ЛПНП (ответственных за отрицательный проатерогенный эффект) и ЛПВП (с защитным антиатерогенным эффектом) при экспериментальной гиперлипемии. Более полное изучение модели гиперлипемии, вызываемой полуксамером 407, представляет определенный интерес в связи с тестированием новых гиполипидемических препаратов.

Цель работы – оценить фракционный состав и содержание субфракций ЛП сыворотки крови у мышей при развитии липемии, вызываемой с помощью однократного введения животным полуксамера 407.

#### Материал и методы

Использовали мышей СВА/С57BL, полученных из вивария Института цитологии и генетики СО РАН. Полуксамер 407 (Pluronic F-127, Sigma, США) вводили мышам однократно внутривенно в дозе 1 г/кг [9]. Полуксамер 407 – полимер неионного происхождения, блок сополимеров полиоксиэтилен – полиоксипропилен с молекулярной массой 9840–14600 Да и общей формулой:  $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$ , где  $a = 100$ ,  $b = 65$  [1]. Забой животных производили спустя 3 ч, а также через 24, 48 ч (максимальное развитие гиперлипемии), 4, 5, 7, 12, 14 сут. после однократного введения (постепенное восстановление показателей). Сыворотку крови получали после центрифугирования образцов при 3000 g в течение 15 мин при 4 °С (Eppendorf 5415 R, Германия). Пробы хранили при –70 °С, концентрацию холестерина и триглицеридов определяли с помощью коммерческих наборов (BioCon, Германия) на биохимическом анализаторе Abbott (США). Состав различных ЛП фракций определяли методом малоуглового рентгеновского рассеяния с использованием дифрактометра фирмы Siemens (Германия), как описано ранее [10]. Исследование проведено на базе Института катализа СО РАН и Новосибирского государственного университета.

Для морфологического исследования образцы ткани печени фиксировали в смеси 2% параформальдегида и 2,5% глутаральдегида на 0,1 М фосфатном буфере, дофиксировали в 1% растворе четырехоксида осмия и заключали в эпон-аралдит по общепринятой схеме. Полутонкие, толщиной 1 мкм, срезы ткани готовили на ультрамикротоме LKB-V (Швеция). На полутонких срезах, окрашенных толудиновым синим, под световым микроскопом определяли численную плотность макрофагов (число клеток на 1 мм<sup>2</sup>). Исследованию подвергали не менее 50 полей зрения при увеличении микроскопа Star × 400. Измерения клеток проводили с помо-

щью программы Motic Images 2000. Количественные данные обрабатывали по программе Statistica, о достоверности различий судили по t-критерию Стьюдента. Различия принимали за достоверные при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

В наших исследованиях обнаружено, что относительная масса печени и селезенки увеличена спустя 24, 48 ч после введения полуксамера 407 (в эти же сроки развивалась гиперлипемия), а также через 12 и 14 сут. (табл. 1), когда отмечены признаки развития гранулемы в печени, выраженные при повторном введении полуксамера 407 при воспроизведении модели атеросклероза у мышей [5, 7, 11].

Показано, что спустя 1 сут. после введения полуксамера в печени заметно расширены синусоиды, численная плотность макрофагов увеличена относительно контроля почти в 2 раза (соответственно  $2002,6 \pm 36,58$  и  $1277,4 \pm 36,86$ ). Резко возросла гетерогенность макрофагов по размерам. Среди макрофагов выявлялись очень крупные клетки, площадь поперечного сечения которых превышала 90–100 мкм<sup>2</sup>. Доля их в популяции макрофагов составляла около 40 %. Такие клетки заполнены гранулами, что придает их цитоплазме пенистый вид.

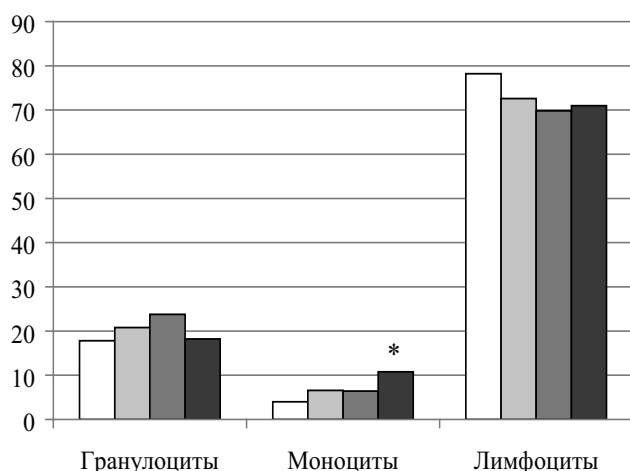
Спустя 5 сут. в печени, по данным морфометрии, удельная численная плотность макрофагов снижена не только по сравнению с предыдущим

Таблица 1

Изменение относительной массы печени (%) и селезенки (%) у мышей СВА/С57BL при однократном введении полуксамера 407

Группы и число мышей	Печень	Селезенка
Контроль (интактные) (n = 29)	$5,2 \pm 0,16$	$0,45 \pm 0,023$
Полуксамер, 24 ч (n = 8)	$5,2 \pm 0,16$	$0,49 \pm 0,040$
Полуксамер, 48 ч (n = 8)	$6,8 \pm 0,26^{***}$	$0,77 \pm 0,040^{***}$
Полуксамер, 4 сут. (n = 11)	$5,3 \pm 0,22$	$0,50 \pm 0,04$
Полуксамер, 5 сут. (n = 5)	$6,0 \pm 0,46$	$0,48 \pm 0,060$
Полуксамер, 7 сут. (n = 5)	$5,2 \pm 0,10$	$0,47 \pm 0,040$
Полуксамер, 12 сут. (n = 9)	$6,2 \pm 0,24^{***}$	$0,70 \pm 0,03^{***}$
Полуксамер, 14 сут. (n = 10)	$6,3 \pm 0,18^{***}$	$0,7 \pm 0,05^{***}$

Примечание: здесь, в табл. 2, 3 и на рис. отличие от соответствующего показателя интактных животных достоверно: \* – при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ , \*\*\* – при  $p < 0,001$ .



**Рис.** Влияние полосамера 407 на содержание форменных элементов периферической крови мышей (%).  
□ — интактные, ▒ — полосамер 407 24 ч, ■ — полосамер 407 48 ч, ▓ — полосамер 407 12 дней

показателем, но и по отношению к контролю, составляя  $844,6 \pm 28,74$ . По-прежнему выявляются крупные макрофаги с «пенистой» цитоплазмой, но доля их значительно уменьшена. Известно, что частицы модифицированных ЛПНП предпочтительно захватываются с помощью специфических рецепторов макрофагами, которые трансформируются в пенистые клетки при гиперлипемии. В гепатоцитах отмечены признаки набухания, внутриклеточного отека. Печеночные клетки в большинстве своем имеют рыхлую цитоплазму, размеры их несколько увеличены, отдельные клетки достигают  $150 \text{ мкм}^2$ .

Через 12 сут. после введения полосамера 407 в периферической крови отмечено увеличение числа моноцитов (рис.).

**Таблица 2**

Влияние полосамера 407 на концентрацию общего холестерина и триглицеридов (ммоль/л) в сыворотке мышей

Группы и число мышей	Содержание холестерина	Содержание триглицеридов
Контроль (интактные) (n = 7)	$3,7 \pm 0,18$	$1,9 \pm 0,28$
Полосамер, 24 ч (n = 7)	$57,3 \pm 19,63^{**}$	$57,5 \pm 9,68^{***}$
Полосамер, 48 ч (n = 7)	$20,37 \pm 2,59^{***}$	$5,8 \pm 0,93^{**}$
Полосамер, 4 сут. (n = 6)	$15,1 \pm 1,28^{***}$	$12,5 \pm 1,91^{***}$
Полосамер, 5 сут. (n = 4)	$2,8 \pm 0,15^{**}$	$2,5 \pm 0,33$
Полосамер, 7 сут. (n = 5)	$3,0 \pm 0,19^{**}$	$1,6 \pm 0,19$

Концентрация общего холестерина была повышена в 20 раз через 24 ч, в 10 раз спустя 48 ч и в 3 раза спустя 4 сут. после введения полосамера 407, концентрация триглицеридов — соответственно в 30, в 6 и в 3 раза (табл. 2). Следует отметить, что в последующие сроки содержание холестерина было ниже, чем у интактных мышей (спустя 5 и 7 сут.), а концентрация триглицеридов не отличалась от показателей интактных животных (табл. 2). Таким образом, введение полосамера 407 мышам воспроизводит признаки триглицеридемии и гиперхолестеринемии на 24 и 48 ч с последующей нормализацией к 5 сут.

#### Действие полосамера 407 на фракционный и субфракционный состав ЛП

На всех исследованных сроках, спустя 24 ч, 48 ч и 4 сут., отмечено значительное (почти шестикратное) увеличение общей концентрации ХС ЛП (табл. 3). Наиболее резко, более чем в 50 раз, через 24 ч после введения полосамера 407 повышалось содержание проатерогенной фракции ХС ЛПНП (табл. 3) и ее обеих субфракций — ХС ЛПОНП<sub>1-2</sub> и ХС ЛПОНП<sub>3-5</sub> (табл. 3). Общий ХС ЛПНП увеличен в 2,5 раз, а ЛПВП — в 4 раза только спустя 24 ч, с дальнейшим снижением до значений у интактных животных. Среди субфракций ХС ЛПНП концентрация ХС ЛППП была повышена более значительно (в 20 раз — спустя 24 ч, и в 15 раз — через 4 сут.), чем содержание субфракций ХС ЛПНП<sub>1-3</sub> (табл. 3), которая, в свою очередь, возрастала спустя 24 ч в 1,5 раза и на 4 сут. — в 5 раз. Обнаружено умеренное увеличение концентрации антиатерогенной фракции ХС ЛПВП (в 4 раза) только спустя 24 ч за счет субфракции ХС ЛПВП<sub>2</sub> (табл. 3).

Согласно классификации Otvos и соавт., ЛП разделяют на четыре основных класса (ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП и хиломикроны) или семь субфракций (ЛПВП<sub>3</sub>, ЛПВП<sub>2</sub>, ЛПНП, ЛППП, ЛПОНП<sub>3-5</sub>, ЛПОНП<sub>1-2</sub>, хиломикроны) [12]. Значительная часть ХС плазмы крови (около 60–70 % от общего ХС) содержится в основной атерогенной фракции липопротеинов ЛПНП [13]. В настоящее время разработан ряд новых методов для идентификации атерогенных ЛПНП и их подфракций без препаративного выделения последних. Среди этих методов используется микрометод аналитического центрифугирования [14]. Получил распространение достаточно трудоемкий и дорогостоящий метод ядерно-магнитного резонанса, позволяющий исследовать ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП [12]. В настоящей работе использовался метод малоуглового рентгеновского рассеяния, позволяющий оценить концентрацию ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП и их субфракций: ЛПОНП<sub>1-2</sub>, ЛПОНП<sub>3-5</sub>, ЛПНП, ЛППП, ЛПВП<sub>2</sub>, ЛПВП<sub>3</sub> [10]. Его преимуществом является использование меньшего объема биологического материала (сыворотки крови) и высокая скорость обработки результатов, отсутствие необходимости постоянной калибровки при оценке образцов, что

Таблица 3

Концентрация холестерина, фракций и субфракций ЛП (мг/дл) в сыворотке крови мышей при введении полоксамера 407 (1000 мг/кг)

Фракции, субфракции ЛП	Контроль (интактные) (n = 10)	Полоксамер 407, 24 ч (n = 10)	Полоксамер 407, 48 ч (n = 8)	Полоксамер 407, 4 сут. (n = 5)
Общий ХС ЛП	107,4 ± 8,84	662,9 ± 82,40***	599,7 ± 104,11**	727,2 ± 87,2***
ХС ЛПОНП	6,5 ± 1,85	345,8 ± 46,90***	271,3 ± 73,02**	134,4 ± 46,23**
ХС ЛПОНП <sub>1-2</sub>	0,3 ± 0,07	16,7 ± 2,13***	12,8 ± 4,70**	8,9 ± 4,11
ХС ЛПОНП <sub>3-5</sub>	6,0 ± 1,71	329,1 ± 45,54***	258,5 ± 70,44**	125,5 ± 42,43**
ХС ЛПНП	43,1 ± 7,67	106,9 ± 24,15**	201,0 ± 34,38***	247,3 ± 31,52***
ХС ЛППП	1,9 ± 1,61	40,3 ± 11,13**	54,9 ± 27,45	34,9 ± 13,32*
ХС ЛПНП <sub>1-3</sub>	41,2 ± 8,61	66,6 ± 25,54	146,1 ± 32,68**	212,4 ± 35,56**
ХС ЛПВП	57,9 ± 9,75	210,2 ± 48,36**	127,4 ± 41,93	45,4 ± 13,30
ХС ЛПВП <sub>2</sub>	43,1 ± 10,02	166,5 ± 38,70**	91,9 ± 47,31	16,9 ± 8,55
ХС ЛПВП <sub>3</sub>	14,7 ± 3,55	43,7 ± 20,21	35,5 ± 8,94	28,5 ± 9,23

позволяет использовать метод для клинических лабораторных исследований.

Нами показано, что гиперлипидемия, вызываемая полоксамером 407, у мышей характеризовалась значительным подъемом как общего содержания липопротеинов, так и их фракций, преимущественно фракции ЛПОНП, которая увеличена наиболее резко (это повышение обусловлено возрастанием концентрации обеих ее субфракций, ЛПОНП<sub>3-5</sub> и ЛПОНП<sub>1-2</sub>), а также атерогенной фракции ЛПНП за счет субфракции ЛППП. Наименее выражено изменение повышения концентрации антиатерогенной фракции ЛПВП. Резкое увеличение содержания атерогенных фракций ЛП, ЛПНП и ЛПОНП при незначительных изменениях антиатерогенной фракции ЛПВП подтверждает гипотезу о развитии атеросклероза у мышей.

Полоксамер 407, как и другие полоксамеры, широко используется в фармакологии как эмульгатор, наноноситель различных лекарственных препаратов, усиливающий их лечебный эффект. Например, отмечен положительный терапевтический эффект при лечении саркомы-180 (асцитной опухоли) у мышей при комплексном использовании митомицина С и геля полоксамера 407 для

инъекций внутрибрюшинно [15]. При очевидных преимуществах модели воспроизведения липемии с помощью тритона WR 1339 некоторые авторы отмечают как недостаток свойство детергента повреждать клеточные мембраны, особенно при повторном использовании высоких доз. В связи с этим с 1995 года для воспроизведения липемии предложен новый препарат, полоксамер 407, аналогичный по структуре тритону, но не повреждающий клеточные мембраны [11]. Как известно, при действии различных ионных и неионных детергентов на клеточные мембраны они связываются с холестерином, который образует токсичные для клеток перекисные соединения, при этом активируются рецепторы активации пролиферации пероксисом. Достоинством полоксамера 407 является отсутствие данного отрицательного эффекта [5].

Механизм развития липемии при введении полоксамера 407 мышам исследован в ряде работ [16]. Представлены данные, что она связана с подавлением гидролиза триглицеридов за счет ингибирования липопротеинлипазы; повышение содержания холестерина и триглицеридов ЛП в сыворотке крови мышей наблюдали через 24 часа после введения полоксамера 407 [4, 17].

Развитие липемии может быть связано с изменением активности липаз; у млекопитающих это липопротеинлипаза, липаза печени и липаза эндотелия [18]. Механизм гиперлипидемии у мышей при остром воздействии полуксамера 407 включает ингибирование липопротеиновой липазы [19]. Увеличение синтеза холестерина клетками печени обусловлено активизацией рецепторов, влияющих на уровень ЛПНП. Полуксамер 407 ингибирует липопротеинлипазу, что является решающим в транспорте липопротеинов, и, как следствие этого, отмечается повышение уровня ХС ЛП в сыворотке [11].

Модель гиперлипидемии, индуцируемой у мышей и крыс, в настоящее время является наиболее удобной из-за небольших размеров этих лабораторных животных [7]. Описанная в работе модель перспективна для изучения механизмов развития атеросклероза при воспроизведении хронической гиперлипидемии и атеросклероза при длительном введении полуксамера 407 мышам.

#### Заключение

Введение мышам полуксамера 407 (1000 мг/кг, однократно) воспроизводит модель гиперлипидемии, которая выражена в значительной степени в сравнении с аналогичными нарушениями у человека. У животных развиваются признаки триглицеридемии и гиперхолестеринемии на 24 и 48 ч с последующей нормализацией показателей к 5 сут. наблюдений, значительно увеличивается концентрация проатерогенных фракций и субфракций ХС ЛП. Модель гиперлипидемии, вызываемая полуксамером 407, перспективна для изучения роли изменения фракционного и субфракционного состава липопротеинов в патогенезе атеросклероза, а также для тестирования гиполлипидемических препаратов – статинов и фибратов.

#### Список литературы

1. Аблакова Ю.Р., Миргородская А.Б., Захарова Л.Я. и др. Самоорганизующиеся каталитические системы на основе биосовместимых амфифильных соединений // Структура и динамика молекулярных систем. 2008. 380–383.
2. Ablakova Yu.R., Mirgorodskaya A.B., Zakharova L.Ya. et al. Self-organizing catalytic systems on the basis of biocompatible amphiphilic compounds // Structure and dynamics of molecular systems. 2008. 3(A). 380–383.
3. Gotto A.M.Jr., Farmer J.A. Drug insight: the role of statins in combination with ezetimibe to lower LDL cholesterol. // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. 2006. 3. (12). 664–672.
4. Johnston T.P., Palmer W.K. Mechanism of poloxamer 407 – induced hypertriglyceridemia in the rat // Biochem. Pharmacol. 1993. 46. 1037–1042.
5. Johnston T.P., Waxman D.J. The induction of atherogenic dyslipidemia in poloxamer 407-treated mice is not mediated through PPAR $\alpha$  // J. Pharm. Pharmacol. 2008. 60. (6). 753–759.
6. Tanaka H., Ishida T., Johnston T.P. et al. Role of endothelial lipase in plasma HDL levels in a murine model of hypertriglyceridemia // J. Atheroscler. Thromb. 2009. 16. (4). 327–338.
7. Johnston T.P., Li Y., Jamal A.S. et al. Poloxamer 407-induced atherosclerosis in mice appears to be due to lipid derangements and not due to its direct effects on endothelial cells and macrophages // Mediators Inflamm. 2003. 12. (3). 147–155.
8. Kuzman D., Fon Tacer K., Cerne M. et al. Modulation of hepatic transcriptome in the poloxamer P-407 hyperlipidemia mouse model // Acta Chim. Slov. 2009. 56. 262–269.
9. Palmer W.K., Emeson E.E., Johnston T.P. Poloxamer 407-induced atherogenesis in the C57BL/6 mouse // Atherosclerosis. 1998. 136. 115–123.
10. Tuzikov F.V., Tuzikova N.A., Galimov R.V. et al. General model to describe the structure and dynamic balance between different human serum lipoproteins and its practical application // Med. Sci. Monit. 2002. 8. (6). 79–88.
11. Millar J.S., Cromley D.A., McCoy M.G. et al. Determining hepatic triglyceride production in mice: comparison of poloxamer 407 with Triton WR 1339 // J. Lipid Res. 2005. 46. (9). 2023–2028.
12. Otvos J.D. Measurement of lipoprotein subclass profiles by nuclear magnetic resonance spectroscopy // Clin. Lab. 2002. 48(3–4):171–180.
13. Anderson L. Candidate-based proteomics in the search for biomarkers of cardiovascular disease // J. Physiol. 2005. 563. (1). 23–60.
14. Bozoky Z., Fulop L., Kohidai L. A short run new analytical ultracentrifugal micromethod for determining low-density lipoprotein subfractions using Schlieren refractometry // Eur. Biophys. J. 2001. 29. 621–627.
15. Miyazaki S., Ohkawa Y., Takada M. et al. Antitumor effect of pluronic F-127 gel containing mitomycin C on sarcoma-180 ascites tumor in mice // Chem. Pharm. Bull. 1992. 40. (8). 2224–2226.
16. Johnston T.P. The P-407 induced murine model of dose-controlled hyperlipidemia and atherogenesis // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2004. 43. 595–606.
17. Leon C., Wasan K.M., Johnston T.P. et al. Acute P-407 administration to mice causes hypercholesterolemia by inducing cholesterol synthesis and down-regulation low-density lipoprotein receptor expression // Pharm. Res. 2006. 23. (7). 1597–1607.
18. Brown R.J., Rader D.J. Lipases as modulators of atherosclerosis in murine models // Curr. Drug Targets. 2007. 8. 1307–1319.
19. Dumortier G., Grossiord J.L., Agnely F. et al. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics // Pharm. Res. 2006. 23. (12). 2709–2728.

## INFLUENCE OF POLOXAMER 407 ON FRACTIONAL AND SUBFRACTIONAL COMPOSITION OF SERUM LIPOPROTEINS OF MICE

Viktoriya Mikhailovna LOGINOVA<sup>1</sup>, Fedor Vasilyevich TUZIKOV<sup>2,3</sup>, Natalya Aleksandrovna TUZIKOVA<sup>2,3</sup>, Elena Evgenyevna Filyushina<sup>1</sup>, Natalya Gennadyevna SAVCHENKO<sup>1</sup>, Natalya Tikhonovna JASAKOVA<sup>4</sup>, Ilona Anatolyevna GONCHAROVA<sup>5</sup>, Tatyana Aleksandrovna KOROLENKO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Physiology SB RAMS  
630117, Novosibirsk, Timakov sr., 4*

<sup>2</sup>*Institute of Catalysis SB RAS  
630090, Novosibirsk, Lavrentjev av., 5*

<sup>3</sup>*Novosibirsk State University  
630090, Novosibirsk, Pirogov st., 2*

<sup>4</sup>*Novosibirsk State Medical University  
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52*

<sup>5</sup>*Clinical Infectious Hospital № 1  
630099, Novosibirsk, Semyi Shamshinyh st., 40*

---

Nonionic detergent poloxamer 407 (Pluronic F-127) is suggested to be used in pharmaceutical industry as nanoparticles for delivering of medicinal substances. The composition of lipoproteins (LPs) has been determined with a small-angle X-ray scattering method. It has been shown, that poloxamer 407 caused hyperlipidemia in mice 24–48 hrs after a single administration in a dose of 1 g/kg, which had a tendency to decrease after 4 days. After 24 hrs, 48 hrs, and 4 days the increase in blood concentration of cholesterol of atherogenic very low density lipoproteins (C VLDL) and their subfractions C VLDL<sub>1-2</sub> and C VLDL<sub>3-5</sub>, atherogenic low density lipoproteins (C LDL) and immediate density lipoproteins (C IDL) as well as the less expressed concentration of antiatherogenic high density lipoproteins (C HDL) (only afterward 24 and 48 hrs) have been revealed. Morphometric study of liver cells revealed the increase in number of the macrophages overloaded by lipids (24 h), which acutely decreased after 5 days. In peripheral blood the number of monocytes increased at the 12th day after the poloxamer single administration in the absence of reliable changes of lymphocytes and polymorphonuclear leucocytes number. By analogy with Triton WR 1339 it may be assumed that poloxamer 407 has lysosomotropic properties i.e. ability to be accumulated selectively in lysosomes together with accumulation of lipids in liver cells mainly in macrophages. The poloxamer 407 administration into mice can be used as a model of hyperlipidemia for the investigation on hypolipidemic medications mechanism of action. Presented LPs changes on the poloxamer 407-induced model of hyperlipidemia in mice are similar to 2a/2b or 3 type of dyslipidemia in humans. Mouse models of hyperlipidemia and atherosclerosis are useful in study of the role of «individual» LPs and their fractions and subfractions in hyperlipidemia and atherosclerosis development as well as testing new lipid-lowering drugs.

---

**Key words:** poloxamer P-407, lipemia, lipoprotein fractions and subfractions, liver macrophages, lysosomotropic action.

*Loginova V.M. — post-graduate student, e-mail: loginovavica@mail.ru*

*Tuzikov F.V. — doctor of biological sciences, e-mail: tuzikov@catalysis.ru*

*Tuzikova N.A. — researcher, e-mail: tuzikov@catalysis.ru*

*Filyushina E.E. — candidate of medical sciences, senior researcher, e-mail: eefil@physiol.ru*

*Savchenko N.G. — junior researcher, e-mail: natan6@rambler.ru*

*Jasakova N.T. — doctor of biological sciences, professor, e-mail: jasakova@mail.ru*

*Goncharova I.A. — candidate of medical sciences, e-mail: ilona\_g@ngs.ru*

*Korolenko T.A. — doctor of medical sciences, professor, e-mail: t.a.korolenko@physiol.ru*