

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.127

МикроРНК-21 и ремоделирование миокарда при сокращении массы действующих нефронов

О. Н. Береснева¹, М. И. Зарайский¹, А. Н. Куликов¹,
М. М. Парастаева¹, Г. Т. Иванова², С. В. Оковитый³,
О. В. Галкина¹, А. Г. Кучер¹, И. Г. Каюков¹

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Каюков Иван Глебович,
ГБОУ ВПО ПСПбГМУ
им. И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54, Санкт-Петербург, Россия, 197022.
Тел.: 8(812)346–39–26.
E-mail: kvaka55@mail.ru

Статья поступила в редакцию
23.05.18 и принята к печати 06.04.19.

Резюме

В настоящее время сведения о роли микроРНК-21 в развитии повреждений сердца и почек и их взаимодействии остаются неполными. Поэтому **цель** данной работы — оценить значение изменений экспрессии микроРНК-21 в ткани миокарда в развитии ремоделирования сердца при хроническом сокращении массы действующих нефронов в эксперименте. **Материалы и методы.** Крысы стока Wistar были разделены на две группы. В первую (контроль) вошло девять ложнооперированных животных. Во вторую (n = 9) — крысы с поэтапной резекцией 5/6 почечной ткани. Через 4 месяца после операции было измерено артериальное давление (АД), выполнено эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование сердца и определен уровень относительной экспрессии микроРНК-21 в ткани миокарда. **Результаты.** У крыс с экспериментальным уменьшением массы функционирующих нефронов зарегистрировано увеличение уровня АД, экспрессии микроРНК-21 в миокарде и толщины межжелудочковой перегородки (по данным ЭхоКГ). В этой же группе отмечено уменьшение конечного систолического размера левого желудочка и систолической экскурсии кольца митрального клапана. **Заключение.** Данные, полученные в настоящем исследовании, указывают на потенциальную роль микроРНК-21 в развитии концентрического ремоделирования левого желудочка при сокращении числа функционирующих нефронов. Своеобразие этого ремоделирования миокарда заключается в преобладании собственно гипертрофии миокарда над фиброзными изменениями. Тем не менее конкретные механизмы участия данной микроРНК в патогенезе перестройки сердца в такой ситуации требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: сокращение числа функционирующих нефронов, микроРНК-21, ремоделирование миокарда, эксперимент

Для цитирования: Береснева О. Н., Зарайский М. И., Куликов А. Н., Парастаева М. М., Иванова Г. Т., Оковитый С. В., Галкина О. В., Кучер А. Г., Каюков И. Г. МикроРНК-21 и ремоделирование миокарда при сокращении массы действующих нефронов. Артериальная гипертензия. 2019;25(2):191–199. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-2-191-199

MicroRNA-21 and myocardial remodeling with the reduction of the nephron mass

O. N. Beresneva¹, M. I. Zaraisky¹, A. N. Kulikov¹,
M. M. Parastaeva¹, G. T. Ivanova², S. V. Okovity³,
O. V. Galkina¹, A. G. Kucher¹, I. G. Kayukov¹

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

² Institute of Physiology named after I. P. Pavlov,
St Petersburg, Russia

³ St Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ivan G. Kayukov,
First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg,
17/54 L. Tolstoy street, St Petersburg,
197022 Russia.
Phone: 8(812)346-39-26.
E-mail kvaka55@mail.ru

Received 23 May 2018;
accepted 6 April 2019.

Abstract

Background and objective. Currently, the role of miRNA-21 in the development of heart and kidney damage and their interaction remains unclear. Therefore, the aim of this work is to assess the impact of changes in the expression of microRNA-21 in myocardial tissue in the development of cardiac remodeling with chronic reduction in the mass of active nephrons in the experiment. **Design and methods.** Wistar drain rats were divided into two groups. The first (control) group included nine falsely operated animals. The second (n = 9) group included rats with step-by-step resection of 5/6 renal tissue. After 4 months after surgery, blood pressure (BP) was measured, heart ultrasound (echocardiography, EchoCG) was performed and the level of relative expression of microRNA-21 in myocardial tissue was determined. **Results.** The rats with an experimental decrease in the mass of functioning nephrons, showed significantly higher levels of BP, microRNA-21 expression in the myocardium and the thickness of the interventricular septum (according to EchoCG). They also demonstrated smaller end-systolic dimension of the left ventricle and systolic motion of the mitral valve ring. **Conclusions.** Our data indicate the potential role of miRNA-21 in the development of concentric left ventricular remodeling while reducing the number of functioning nephrons. This remodeling is characterized by the prevalence of myocardial hypertrophy over fibrosis. However, the specific mechanisms linking microRNA in the pathogenesis of heart remodeling require further research.

Key words: nephron number reduction, microRNA-21, myocardial remodeling, experiment

For citation: Beresneva ON, Zaraisky MI, Kulikov AN, Parastaeva MM, Ivanova GT, Okovity SV, Galkina OV, Kucher AG, Kayukov IG. MicroRNA-21 and myocardial remodeling with the reduction of the nephron mass. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(2):191-199. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-2-191-199

Введение

МикроРНК (миРНК) представляют собой короткие последовательности рибонуклеиновой кислоты (РНК), состоящие из 18–25 нуклеотидов. К середине 2017 года у людей было описано 2588 миРНК [1], которые действуют как негативные регуляторы экспрессии генов, ингибируя трансляцию мРНК или способствуя ее деградации. В ряде исследований получены данные, указывающие на ключевую роль миРНК в различных патофизиологических процессах. Например, известно, что некоторые миРНК

взаимодействуют и модулируют различные компоненты программы развития фиброза. Среди всех микроРНК миРНК-21 является одной из наиболее изученных. Многие ее мишени имеют отношение к фиброзу и особенно связаны с модуляцией сигнального пути TGF-β1/Smad. Данный путь, как было продемонстрировано, играет центральную роль в инициации и развитии фиброза в нескольких органах, в том числе сердце [2] и почках [3–6].

В настоящее время не вызывает сомнений наличие теснейшей взаимосвязи между состоянием

почек и сердечно-сосудистой системы, получившей отражение в концепции кардиоренального континуума [7], частными проявлениями которого могут считаться всем хорошо известные кардиоренальные синдромы [8]. Появившиеся в настоящее время данные позволяют обратить внимание на возможное значение миРНК-21 в повреждении сердца при кардиоренальном синдроме типа 4 (хронический ренокардиальный синдром — изменения сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек, ХБП) [9]. Тем не менее сведения о роли миРНК-21 в развитии повреждений сердца и почек и их взаимодействии остаются противоречивыми. В связи с этим мы попытались сопоставить изменение экспрессии миРНК-21 в миокарде крыс, подвергнутых хроническому уменьшению массы действующих нефронов, с проявлениями ремоделирования сердца, оцененного с помощью эхокардиографического исследования.

Материалы и методы

Экспериментальные группы и методика создания модели

Исследование выполнено на самцах крыс стока Wistar (питомник «Колтуши» РАН). Крысы включались в эксперимент в возрасте 2,5–3,0 месяца и имели массу тела 210–240 г. Животные были разделены на две группы. В первую (контроль) группу вошло девять ложноперирированных крыс; во вторую — девять животных (крысы с нефрэктомией, НЭ), у которых с целью создания модели почечной недостаточности была выполнена поэтапная с интервалом в одну неделю резекция 5/6 почечной ткани. Современные принципы подобных вмешательств описаны во множестве источников, и методики выполнения таких операций у разных авторов отличаются лишь незначительными деталями [10–13]. Наш протокол таких хирургических вмешательств также неоднократно описывался [14, 15]. Формирование модели почечной недостаточности проводили следующим образом: на первом этапе удаляли 2/3 массы левой почки. На втором этапе удаляли всю правую почку. Для доступа к почкам использовали заднепоясничный разрез. С целью сохранения надпочечников почки перед резекцией декапсулировали. В качестве наркоза использовали ксилазин (0,05 мл) в сочетании с тилетамин/золазепамом (0,3 мл). Контрольным животным «ложную» операцию также выполняли в два этапа с интервалом в одну неделю: в операционную рану почки извлекали на 4–5 минут и без повреждения помещали обратно.

Такая модель до настоящего времени является «золотым стандартом» для изучения самых разных

аспектов ХБП [11–13, 16, 17]. Популярность, адекватность, а в ряде случаев и безальтернативность модели 5/6 НЭ обусловлена рядом обстоятельств. Во-первых, данная модель доступна и относительно проста в выполнении. Во-вторых, 5/6 НЭ в общепринятом исполнении является моделью именно хронического повреждения почек (ХБП), поскольку оно формируется не одномоментно, а, как правило, с недельным интервалом. При этом неделя жизни крысы соответствует примерно полугоду жизни человека. Последний срок, к сожалению, очень часто вполне достаточен для того, чтобы при многих заболеваниях почек сформировалась выраженная почечная дисфункция. В-третьих, само по себе хирургическое вмешательство, причем двукратное, неизбежно приводит к локальной и системной активации провоспалительных и профибротических цитокинов — ситуация весьма сходная с картиной, наблюдаемой при «естественной» патологии почек у людей. В-четвертых, дальнейшее длительное существование организма в условиях резкого сокращения массы действующих нефронов после его индукции сопровождается развитием гемодинамических, метаболических и иммунных сдвигов (системная и гломерулярная гипертензия, нарушения липидного обмена или кальций-фосфорного гомеостаза, хроническое воспаление и так далее), почти идентичных появляющимся при прогрессировании ХБП у человека. В силу всего изложенного выше мы сочли модель 5/6 НЭ полностью соответствующей целям настоящего исследования.

Срок наблюдения в обеих группах составил 4 месяца после оперативного вмешательства. В период эксперимента животные получали стандартный лабораторный корм, содержащий 20,16% полноценного белка животного происхождения, 1,03% кальция, 75,3% углеводов. Доступ к воде был свободным.

Регистрация артериального давления

За сутки до окончания эксперимента у бодрствующих крыс осуществляли измерение систолического артериального давления (АД) на хвосте манжеточным методом. Для этого животному, помещенному в индивидуальную камеру, на хвост надевали окклюзионную манжетку, соединенную с электроманометром ENEMA (Швеция). Уровень АД крысы соответствовал величине давления в манжетке в момент прекращения пульсовых колебаний. Электрограмму и кривую давления регистрировали на самописце при скорости протяжки ленты 10 мм/с. У каждого животного производили 4–5 замеров АД и рассчитывали среднее значение трех последних измерений.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполняли наркотизированным крысам сосудистым линейным датчиком высокого разрешения с частотой 13 МГц на ультразвуковой системе MyLabTouchSL 3116 (Esaote, Италия). Наркоз создавали внутривенным введением хлоралгидрата (SigmaAldrich GmbH) в дозе 350 мг/кг. Животных размещали на подогреваемом столике в положении на спине. Шерсть над областью сердца предварительно удаляли с помощью средства для депиляции с целью максимального контакта геля и ультразвукового датчика с кожей. ЭхоКГ проводили в В-режиме (двухмерное сканирование) и М-режиме (одномерное сканирование). Измеряли: конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ, мм); конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ, мм); толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм); толщину задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ, мм); передне-задний размер правого желудочка (ПЖ, мм); передне-задний размер левого предсердия (ЛП, мм); величину систолической экскурсии кольца митрального клапана (СЭКМК, мм); величину систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (СЭКТК, мм), частоту сердечных сокращений (ЧСС, мин⁻¹). По итогам измерений рассчитывали:

Фракцию укорочения левого желудочка (ФУ ЛЖ, %):

$$\text{ФУ ЛЖ} = [(\text{КДР ЛЖ} - \text{КСР ЛЖ}) / \text{КДР ЛЖ}] \times 100\% \quad (1);$$

Фракцию выброса левого желудочка методом Тейхольца (ФВ_Т ЛЖ, %):

$$\text{ФВ}_T \text{ ЛЖ} = [(7 / (2,4 + \text{КДР ЛЖ})) \times \text{КДР ЛЖ}^3 - (7 / (2,4 + \text{КСР ЛЖ})) \times \text{КСР ЛЖ}^3] / ((7 / (2,4 + \text{КДР ЛЖ})) \times \text{КДР ЛЖ}^3) \times 100\% \quad (2);$$

Относительную толщину стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ, ед) двумя методами:

$$\text{ОТС ЛЖ 1} = (\text{ТЗС ЛЖ} \times 2) / \text{КДР ЛЖ} \quad (3);$$

$$\text{ОТС ЛЖ 2} = (\text{ТЗС ЛЖ} + \text{ТМЖП}) / \text{КДР ЛЖ} \quad (4);$$

Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г) по формуле:

$$\text{ММЛЖ} = [0,8 \times \{1,04 \times [(\text{КДР ЛЖ} + \text{ТМЖП} + \text{ТЗС})^3 - \text{КДР ЛЖ}^3]\} + 0,6] / 1000 \quad (5).$$

Биохимические исследования

Перед выведением из эксперимента у крыс, помещенных в индивидуальные метаболические камеры, проводили сбор мочи в течение суток (V). Во время выведения из эксперимента у животных производили забор крови. С помощью стандартных лабораторных автоанализаторов в сыворотке крови измеряли концентрации мочевины (SUr), креатинина, ведущих ионов, альбумина (SAlb) и общего

холестерина (SChol); в моче — уровень альбумина (UAlb).

Методика определения уровня экспрессии микроРНК-21 (миРНК-21) в миокарде заключалась в выделении тотальной РНК с помощью фенольного реактива (Trizagent-LS) и последующей ее экстракцией хлороформом. Реакция обратной транскрипции для приготовления «копийной» ДНК проводилась по технологии «Stem Loop» отдельно для микроРНК-21 (праймер 5-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCG CACTGGATACGACTCAAC-3) и U6, которая рассматривалась как ген сравнения (праймер 5-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGG TATTC GCACTGGATACGACAAAAATATG-3). Полимеразная цепная реакция (ПЦР) осуществлялась в присутствии интеркалирующего красителя SybrGreen для реализации протокола учета результатов в режиме реального времени. В качестве праймеров в ПЦР использовались: для микроРНК-21 — прямой 5-GCCCGTAGCTTATCAGA CTGATG-3 и обратный 5-GTGCAGGGTCCGAGGT-3 и для U6 — прямой 5-GCGCGTCGTGAAGCGTTC-3 и обратный 5-GTGCAGGGTCCGAG GT-3. При расчетах применялась полуколичественная оценка уровня экспрессии микроРНК-21 (в ОЕ) по протоколу 2^{-ΔΔCt} при лабораторном референте (0,09). Исследование относительного уровня экспрессии миРНК-21 выполнялось у пяти крыс из первой группы и у такого же числа животных в контроле.

Все результаты представлены как: медиана [интерквартильный размах] (Me [IQR]). Для статистического анализа применяли критерий Манна-Уитни. Расчеты проводили в пакете прикладных компьютерных программ STATISTICA 10. Межгрупповые различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследования проведены в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ 3-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 года № 708 н «Об утверждении Правил лабораторной практики» при одобрении Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России.

Результаты

У животных с НЭ через 4 месяца имело место развитие полиурии и альбуминурии (табл.), нарастание в сыворотке крови концентраций мочевины и общего холестерина (табл.). Уровень альбумина в сыворотке крови у крыс с НЭ снижался. Другие

**НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
И ХАРАКТЕРИСТИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ**

Показатель	Контроль	Нефрэктомия	p
	Me [IQR]	Me [IQR]	
V, мл/сут	3,90 [3,30–4,30]	11,30 [8,90–12,40]	0,0013
SUr, ммоль/л	6,34 [6,02–6,64]	15,53 [14,91–16,17]	0,0005
OХс, ммоль/л	1,60 [1,48–1,80]	2,40 [1,98–2,67]	0,0024
SAlb, г/л	39,65 [36,15–46,28]	35,90 [31,30–37,30]	0,0304
UAlb, мг/л	14,75 [0,00–20,51]	163,13 [128,89–202,63]	0,0003

Примечание: V — объем мочи за сутки; SUr — концентрации мочевины в сыворотке крови; SAlb — концентрация альбумина в сыворотке крови; SChol — концентрация общего холестерина в сыворотке крови; UAlb — уровень альбумина в моче.

изученные биохимические показатели и характеристики функционального состояния почек в группах сравнения существенно не различались.

Резекция 5/6 почечной паренхимы приводила к значимому нарастанию относительного уровня экспрессии миРНК-21 в ткани миокарда (рис. 1 А) по сравнению с контролем. Эти изменения сопровождалась нарастанием толщины межжелудочковой перегородки и уменьшением КСР ЛЖ и систолической экскурсии кольца митрального клапана (рис. 1 Б, В, Г) у крыс с НЭ. ОТС ЛЖ, рассчитанная по второму способу, имела тенденцию к нарастанию у опытных животных по сравнению с контрольными (рис. 1 Д), хотя данный тренд не достигал принятого уровня статистической значимости. Остальные изученные эхокардиографические показатели в группах сравнения значимо не различались. Уровни систолического АД у животных с НЭ были существенно выше, чем у контрольных (рис. 1 Е).

Обсуждение

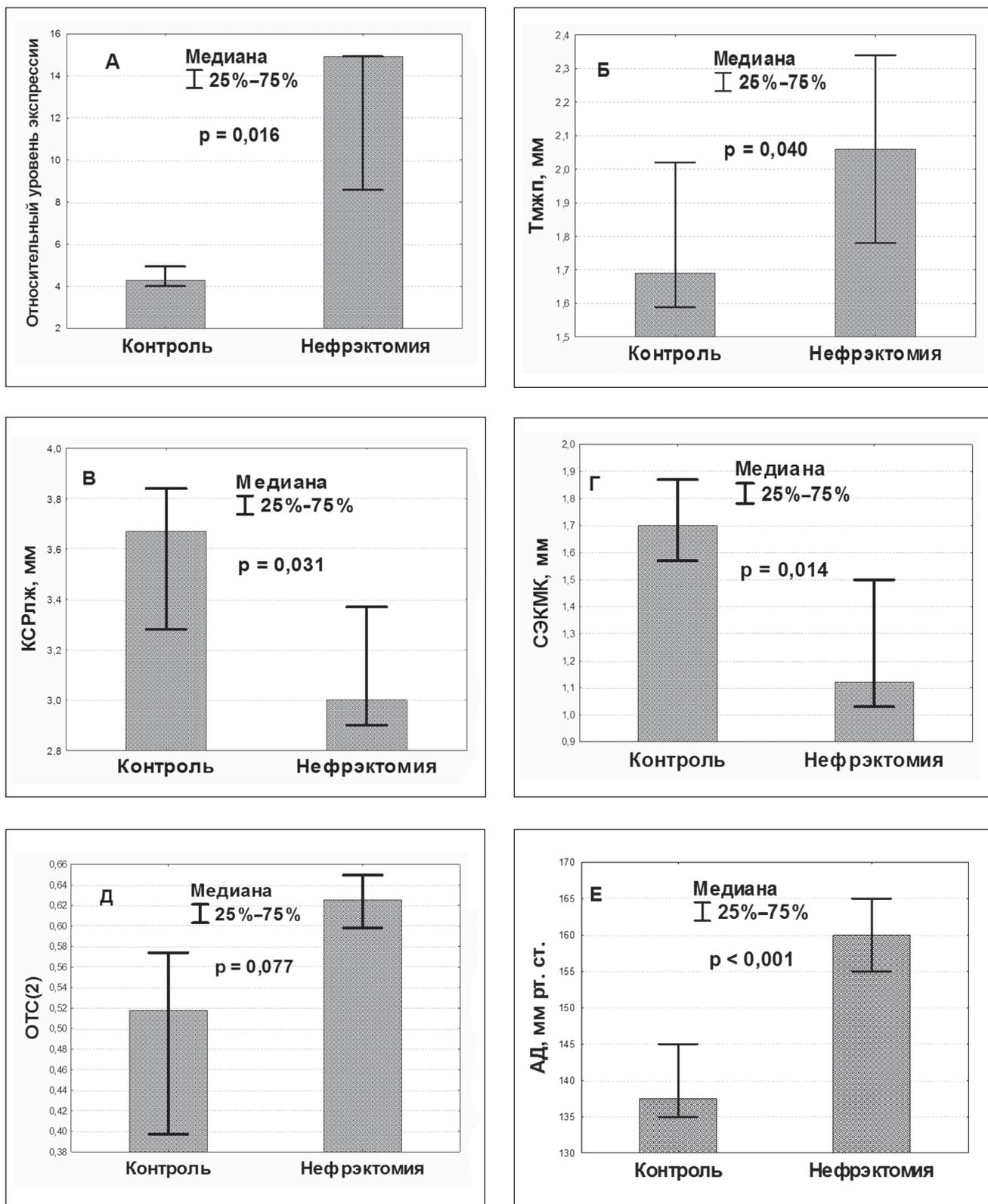
Согласно полученным данным, сокращение массы паренхимы почек у экспериментальных животных приводило к развитию закономерных функциональных и метаболических проявлений ХБП: полиурии, азотемии, гиперлипидемии, гипоальбуминемии и альбуминурии (табл.). Отмечен и значительный рост систолического АД у НЭ-крыс (рис. 1 Е). Все это сопровождалось отчетливыми изменениями ряда эхокардиографических показателей, часть из которых можно рассматривать как результат развития концентрического ремоделирования — начальной стадии гипертрофии левого желудочка (увеличение ОТС ЛЖ 2 и ТМЖП), часть — как проявление сниженной сократимости ЛЖ (снижение СЭКМК) (рис. 1 Б, В, Г, Д). Труднее трактовать снижение КСР ЛЖ. Менее вероятно, что это признак увеличения сократимости левого желудочка, поскольку значимых изменений ФВт ЛЖ или ФУ ЛЖ не произошло, а СЭКМК даже ухудши-

лась, более вероятно, вследствие концентрического ремоделирования левого желудочка с уменьшением размеров его полости, вызванным утолщением стенок.

Относительный уровень экспрессии миРНК-21 в ткани миокарда у животных с НЭ был значимо выше, чем у контрольных крыс.

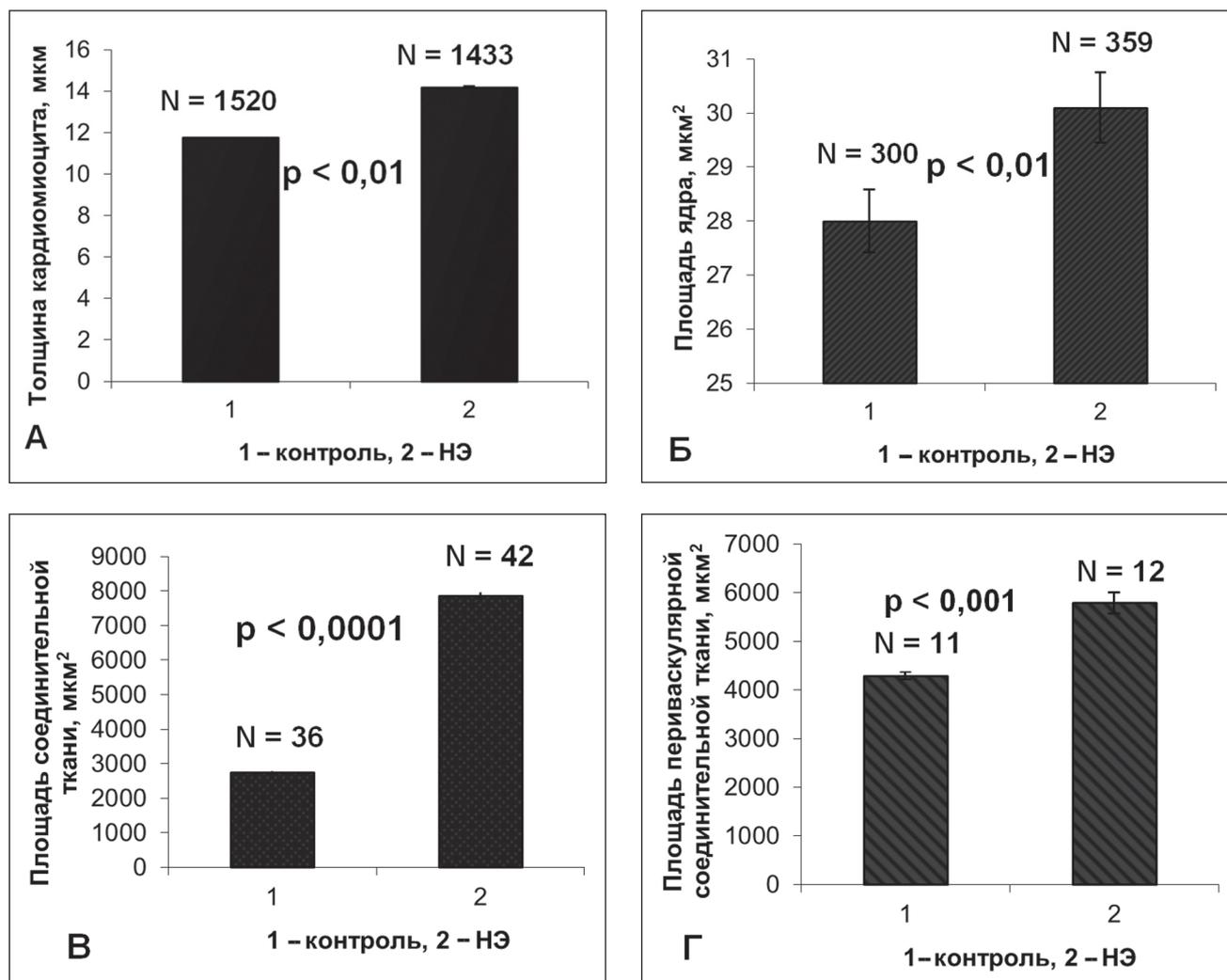
Часть полученных нами данных в какой-то мере согласуется с результатами S. Chupra и соавторов (2018) [9]. Можно полагать, что и наши, и их результаты указывают на развитие концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка у крыс, подвергнутых 5/6 НЭ. Однако если рассматривать конкретные эхокардиографические показатели, то совпадений между исследованиями окажется меньше. Как наши данные, так и результаты зарубежных коллег могут указывать на рост относительной толщины стенки левого желудочка (рис. 1 Д). В то же время мы наблюдали отчетливое снижение КСР ЛЖ у крыс с резецированными почками (рис. 1 В), тогда как в работе S. Chupra и соавторов (2018) [9] этот параметр возростал. Причины таких расхождений не вполне ясны, но одним из объяснений могут быть различные сроки наблюдений, которые в нашей работе превышали длительность эксперимента американских авторов более чем в два раза. Возможно, этим же можно объяснить выраженный рост систолического АД у нефрэктомированных животных к концу эксперимента (16 недель) в нашем исследовании и незначительное нарастание этого параметра в работе американских коллег на седьмой неделе после НЭ. Тем не менее и в нашей работе, и в исследовании S. Chupra и соавторов (2018) [9] зарегистрирован отчетливый рост относительной экспрессии миРНК-21 в ткани миокарда. Интересно, что согласно результатам этой же зарубежной работы, рост экспрессии данной микроРНК сопровождался развитием незначительного фиброза в основном вокруг мелких артерий миокарда и существенным нарастанием средней площади кардио-

Рисунок 1. Уровень экспрессии микроРНК-21 в миокарде, эхокардиографические показатели и уровни артериального давления в группах сравнения



Примечание: А. Относительный уровень экспрессии микроРНК-21 в миокарде; В. Толщина межжелудочковой перегородки (Б), конечный систолический размер левого желудочка; Г. Систолическая экскурсия кольца митрального клапана; Д. Относительная толщина стенки; Е. Уровни систолического артериального давления (Е). ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка; СЭКМК — величина систолической экскурсии кольца митрального клапана; ОТС — относительная толщина стенки; АД — артериальное давление.

Рисунок 2. Морфологические изменения миокарда крыс через 4 месяца после 5/6 нефрэктомии



Примечание: А — толщина кардиомиоцита; Б — площадь ядра кардиомиоцита; В — площадь соединительной ткани в миокарде; Г — площадь периваскулярной соединительной ткани в миокарде. Среднее \pm ошибка средней. N: А, Б — число измерений; В — число исследованных полей зрения; Г — число исследованных сосудов. Адаптировано из: А, Б — О. Н. Береснева и соавторы (2015) [18], В, Г — И. Г. Каюков и соавторы (2015) [19].

миоцита. В настоящей нашей работе морфологические исследования ткани миокарда не выполнялись, но результаты наших предыдущих исследований на крысах с четырехмесячной НЭ вполне согласуются с данными S. Churra и соавторов (2018) [9]. Мы также выявляли преимущественное развитие фиброза в периваскулярных областях миокарда при нарастании толщины кардиомиоцитов и площади их ядер (рис. 2) [18, 19].

В таком контексте и наши данные, и результаты цитируемой выше работы американских авторов могут наводить на мысль о том, что ремоделирование миокарда в ответ на уменьшение массы функционирующих нефронов первоначально, как и следовало ожидать, проявляется в гипертрофии и, возможно, гиперплазии миокарда. Позже начинает формироваться фиброз. Однако развитие фиброза миокарда у крыс с 5/6 НЭ не отменяет ги-

пертрофию. С определенного этапа эти процессы протекают параллельно [20]. При этом не исключено, что в процессах миокардиальной гипертрофии в какой-то мере участвует миРНК-21. Последнее подтверждается тем, что ингибция миРНК-21 существенно не уменьшала выраженность соединительной ткани, но снижала степень гипертрофии кардиомиоцитов у крыс с 5/6 НЭ [9]. Возможно, что влияние миРНК-21 на ремоделирование миокарда при сокращении массы функционирующих нефронов частично опосредуется через подавление рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом альфа (peroxisome proliferator-activated receptor alpha — PPAR α), которые играют важную роль в метаболизме жирных кислот, или пролиферацию фибробластов через CADM1/STAT3 путь [9, 21–26].

Заключение

Таким образом, данные, полученные в настоящем исследовании, в комплексе с результатами других авторов указывают на потенциальную роль миРНК-21 в развитии концентрического ремоделирования левого желудочка при сокращении числа функционирующих нефронов. Тем не менее конкретные механизмы участия данной микроРНК в патогенезе перестройки мышцы сердца в такой ситуации требуют дальнейших исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Ichii O, Horino T. MicroRNAs associated with the development of kidney diseases in humans and animals. *J Toxicol Pathol.* 2018;31(1):23–34. doi:10.1293/tox.2017-0051
2. Yuan J, Chen H, Ge D, Xu Y, Xu H, Yang Y et al. Mir-21 promotes cardiac fibrosis after myocardial infarction via targeting Smad7. *Cell Physiol Biochem.* 2017;42(6):2207–2219. doi:10.1159/000479995
3. Камышова Е. С., Бобкова И. Н. МикроРНК при хроническом гломерулонефрите: перспективные биомаркеры для диагностики и оценки прогноза. *Терапевтический архив.* 2017;89(6):89–96. [Kamyshova ES, Bobkova IN. MicroRNA in chronic glomerulonephritis: promising biomarkers for diagnosis and evaluation of prognosis. *Ther Arch.* 2017;89(6):89–96. In Russian].
4. Камышова Е. С., Бобкова И. Н., Кутырина И. М. Современные представления о роли микроРНК при диабетической нефропатии: потенциальные биомаркеры и мишени таргетной терапии. *Сахарный диабет.* 2017;20(1):42–50. [Kamyshova ES, Bobkova IN, Kutyrina IM. Current understanding of the role of microRNAs in diabetic nephropathy: potential biomarkers and targets for targeted therapy. *Saharnyy Diabet = Diabetes.* 2017;20(1):42–50. In Russian].
5. Loboda A, Sobczak M, Jozkowicz A, Dulak J. TGF- β 1/Smads and miR-21 in Renal Fibrosis and Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:8319283. doi:10.1155/2016/8319283
6. Zhong X, Chung AC, Chen HY, Meng XM, Lan HY. Smad3-mediated upregulation of miR-21 promotes renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(9):1668–1681.
7. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Каюков И. Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология.* 2005;9(3):7–15. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kayukov IG. Cardiorenal continuum: pathogenetic foundations of preventive nephrology. *Nefrologiya = Nephrology.* 2005;9(3):7–15. In Russian].
8. Lullo L, Bellasi A, Barbera V, Russo D, Russo L, Di Iorio B et al. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1–5: an up-to-date. *Di Indian Heart J.* 2017;69(2):255–265. doi:10.1016/j.ihj.2017.01.005
9. Chuppa S, Liang M, Liu P, Liu Y, Casati M, Cowley A et al. MicroRNA-21 regulates peroxisome proliferator-activated receptor alpha, a molecular mechanism of cardiac pathology in cardiorenal syndrome type 4. *Kidney Int.* 2018;93(2):375–389. doi:10.1016/j.kint.2017.05.014
10. Griffin KA, Picken M, Bidani AK. Method of renal mass reduction is a critical modulator of subsequent hypertension and glomerular injury. *J Am Soc Nephrol.* 1994;4(12):2023–2031.
11. Yacov N, Feldman B, Volkov A, Ishai E, Breitbart E, Mendel I. Treatment with lecinoxoids attenuates focal and segmental glomerulosclerosis development in nephrectomized rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018. 124(2):131–143. doi:10.1111/bcpt.13114
12. Maquigussa E, Paterno JC, de Oliveira Pokorny GH, da Silva Perez M, Varela VA, da Silva Novaes A et al. Klotho and PPAR gamma activation mediate the renoprotective effect of losartan in the 5/6 nephrectomy model. *Front Physiol.* 2018;9:1033. doi:10.3389/fphys.2018.01033
13. Lu J, Liu X, Liao Y, Wang D, Chen J, Li S. Jian-Pi-Yi-Shen formula regulates inflammatory cytokines production in 5/6 nephrectomized rats via suppression of NF- κ B activation. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;2018:7203547. doi:10.1155/2018/7203547.eCollection 2018
14. Карабаева А. Ж., Есаян А. М., Каюков И. Г., Парастаева М. М., Береснева О. Н., Котенко Л. В. и др. Влияние спиронолактона на гипертрофию миокарда левого желудочка у крыс Вистар с экспериментальной уреимией. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2008;145(6):659–662. [Karabaeva AZh, Yesayan AM, Kayukov IG, Parastaeva MM, Beresneva ON, Kotenko LV et al. Effect of spironolactone on left ventricular myocardial hypertrophy in Wistar rats with experimental uremia. *Bulleten Eksperimentalnoy Biologii i Mediciny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2008;145(6):659–662. In Russian].
15. Береснева О. Н., Парастаева М. М., Иванова Г. Т., Зубина И. М., Кучер А. Г., Каюков И. Г. Оценка кардиопротективного действия малобелковой соевой диеты и уровень неорганических анионов сыворотки крови у спонтанно-гипертензивных крыс с нефрэктомией. *Нефрология.* 2007;11(3):70–76. [Beresneva ON, Parastaeva MM, Ivanova GT, Zubina IM, Kucher AG, Kayukov IG. Assessment of cardioprotective action low protein a soybean diet and level of inorganic anions of blood serum at spontaneous-hypertensive rats with a nephrectomy. *Nefrologiya = Nephrology.* 2007;11(3):70–76. In Russian].
16. Shobeiri N, Adams MA, Holden RM. Vascular calcification in animal models of CKD: A review. *Am J Nephrol.* 2010;31(6):471–481. doi:10.1159/000299794
17. Claramunt D, Gil-Peña H, Fuente R, Hernández-Frías O, Santos F. Animal models of pediatric chronic kidney disease. Is adenine intake an appropriate model? *Nefrologia.* 2015;35(6):517–522. doi:10.1016/j.nefro.2015.08.004
18. Береснева О. Н., Парастаева М. М., Швед Н. В., Иванова Г. Т., Кучер А. Г., Каюков И. Г. и др. Комбинированное влияние возраста и сокращения массы действующих нефронов на ремоделирование миокарда у крыс. *Нефрология.* 2015;19(4):100–107. [Beresneva ON, Parastaeva MM, Shved NV, Ivanova GT, Kucher AG, Kayukov IG et al. Combined effect of age and reduction in the mass of active nephrons on myocardial remodeling in rats. *Nefrologiya = Nephrology.* 2015;19(4):100–107. In Russian].
19. Каюков И. Г., Береснева О. Н., Парастаева М. М., Швед Н. В., Иванова Г. Т., Кучер А. Г. Влияние возраста и сокращения массы действующих нефронов на состояние миокарда и коронарного русла у молодых крыс. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2015;14(4):66–73. [Kayukov IG, Beresneva ON, Parastaeva MM, Shved NV, Ivanova GT, Kucher AG. Influence of age and reduction of the weight of active nephrons on the state of the myocardium and coronary bed in young rats. *Regionarnoe Kровоobraschenie i Mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2015;14(4):66–73. In Russian].
20. Dionísio LM, Luvizoto MJ, Gribner C, Carneiro D, Carvalho V, Robes F et al. Biomarkers of cardiorenal syndrome in uremic cardiomyopathy animal model. *J Bras Nefrol.* 2018;40(2):105–111. doi:10.1590/2175-8239-JBN-3878

21. Chen C, Lu C, Qian Y, Li H, Tan Y, Cai L et al. Urinary miR-21 as a potential biomarker of hypertensive kidney injury and fibrosis. *Sci Rep.* 2017;7(1):17737. doi:10.1038/s41598-017-18175-3

22. Zhou TB, Jiang ZP. Role of miR-21 and its signaling pathways in renal diseases. *J Recept Signal Transduct Res.* 2014;34(5):335–337. doi:10.3109/10799893.2014.896382

23. Chung AC, Lan HY. MicroRNAs in renal fibrosis. *Front Physiol.* 2015;6:50. doi:10.3389/fphys.2015.00050

24. Lv W, Fan F, Wang Y, Gonzalez-Fernandez E, Wang C, Yang L et al. Therapeutic potential of microRNAs for the treatment of renal fibrosis and CKD. *Physiol Genomics.* 2018;50(1):20–34. doi:10.1152/physiolgenomics.00039

25. Cao W, Shi P, Ge JJ. miR-21 enhances cardiac fibrotic remodeling and fibroblast proliferation via CADM1/STAT3 pathway. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):88. doi:10.1186/s12872-017-0520-7

26. Topkara VK, Mann DL. Role of microRNAs in cardiac remodeling and heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2011;25(2):171–182. doi:10.1007/s10557-011-6289-5

Информация об авторах

Береснева Ольга Николаевна — старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии почек Научно-исследовательского института нефрологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Зарайский Михаил Игоревич — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Куликов Александр Николаевич — руководитель отдела клинической физиологии и функциональной диагностики Научно-клинического исследовательского центра ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Парастаева Марина Магрезовна — старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии почек Научно-исследовательского института нефрологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Иванова Галина Тажимовна — старший научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН;

Оковитый Сергей Владимирович — заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;

Галкина Ольга Владимировна — заведующая лабораторией биохимического гомеостаза Научно-исследовательского института нефрологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Кучер Анатолий Григорьевич — заместитель директора Научно-клинического исследовательского центра ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Каюков Иван Глебович — заведующий лабораторией клинической физиологии почек Научно-исследовательского института нефрологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information

Olga N. Beresneva, Senior Researcher, Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Mikhail I. Zaraiski, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course of Molecular Medicine, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Aleksandr N. Kulikov, Head, Research and Clinical Research Center, Department of Clinical Physiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Marina M. Parastaeva, Senior Researcher, Institute of Nephrology Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, Institute of Nephrology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Galina T. Ivanova, Senior Researcher, Laboratory of Physiology of Cardiovascular and Lymphatic Systems, Institute of Physiology named after I. P. Pavlov;

Sergey V. Okovityi, Head, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University;

Olga V. Galkina, Head, Laboratory of Biochemical Homeostasis, the Institute of Nephrology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Anatoly G. Kucher, Vice-director, Scientific Research Clinical Center, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Ivan G. Kayukov, Head, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, Institute of Nephrology, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.