

© О.Н.Береснева, М.М.Парастаева, Н.В.Швед, Г.Т.Иванова, А.Г.Кучер, И.Г.Каюков, А.В.Смирнов, 2015
УДК [616.61-089.87:616.127.001.57]-092.4

*О.Н. Береснева¹, М.М. Парастаева¹, Н.В. Швед³, Г.Т. Иванова²,
А.Г. Кучер⁴, И.Г. Каюков¹, А.В. Смирнов^{1,4}*

КОМБИНИРОВАННОЕ ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА И СОКРАЩЕНИЯ МАССЫ ДЕЙСТВУЮЩИХ НЕФРОНОВ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У КРЫС

¹Лаборатория клинической физиологии почек Научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ²лаборатория клинической и экспериментальной кардиологии Института физиологии им. И.П.Павлова РАН, ³кафедра патологической анатомии, ⁴кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

*O.N. Beresneva¹, M.M. Parastaeva¹, N.V. Shved³, G.T. Ivanova²,
A.G. Kucher⁴, I.G. Kayukov¹, A.V. Smirnov^{1,4}*

THE COMBINED INFLUENCE OF AGE AND REDUCE THE WEIGHT OF EXISTING NEPHRONS ON MYOCARDIAL REMODELING IN RATS

¹Laboratory of clinical physiology Nephrology Research Institute Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, ²laboratory of clinical and experimental cardiology Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, ³department of pathological anatomy and ⁴department of propedeutics of internal diseases Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить особенности ремоделирования миокарда у крыс Wistar через длительное время (4 мес) после экспериментального уменьшения количества функционирующих нефронов (4 мес жизни крысы – примерно 10–12 лет жизни человека). **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследованы самцы крыс Wistar, подвергнутые 5/6 нефрэктомии (НЭ; n=9). Контролем (К) служили ложнооперированные (ЛО; n=8) животные. Через 4 мес после НЭ у животных измеряли артериальное давление (АД, мм рт. ст.) и определяли содержание креатинина (Cr, ммоль/л), мочевины (Ur, ммоль/л), общего кальция (Ca, ммоль/л), неорганического фосфора (Pi, ммоль/л), триглицеридов (Tg, ммоль/л) в сыворотке крови. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИМЛЖ) рассчитывали как отношение: масса ЛЖ/масса тела (мг/г). Морфологические изменения в миокарде оценивали с помощью количественной морфометрии в программе VideoTest 5.2. В каждом препарате проводилось исследование нескольких полей зрения. Число измерений каждого морфометрического показателя обозначено как N. Для статистической обработки использован t-критерий Стьюдента для непарных сравнений. Результаты исследования представлены как средняя±ошибка средней. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В группе животных с НЭ Cr (0,072±0,009), Ur (17,8±2,0), Tg (2,04±0,07), АД (165,0±5,0), ИМЛЖ (2,72±0,11) были значимо выше, чем в контроле (0,030±0,004; p<0,01), (5,4±0,8; p<0,001), (0,52±0,05; p<0,001); (130,0±5,0; p<0,01); (2,35±0,09, p<0,01) соответственно. У крыс с НЭ Ca 2,07±0,09 оказался достоверно ниже, чем у ЛО животных (2,35±0,15; p<0,05), а P – значимо выше (2,62±0,010 vs 2,05±0,05; p<0,01 соответственно). Толщина кардиомиоцитов (14,19±0,08 мкм, N=1433), площадь ядер кардиомиоцитов (30,1±0,65 мкм², N=359) и площадь фиброза (6231±113,8 мкм², N=359) у крыс с НЭ были достоверно выше, чем в контроле (11,77±0,08 мкм, N=1520; 28,06±0,58 мкм², N=300; 2773±45,9 мкм², N=300) соответственно, p<0,001 во всех случаях. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Через 4 мес после экспериментального уменьшения количества почечной ткани у крыс выявляется существенное ремоделирование миокарда как за счет увеличения толщины кардиомиоцитов, так и площади, занятой соединительной тканью. Однако вклад уремии и возраста в развитие данных изменений нуждается в дальнейшем уточнении.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, возраст, гипертрофия миокарда, кардиомиоциты, экспериментальная почечная недостаточность.

ABSTRACT

THE AIM: to evaluate myocardial remodeling features in Wistar rats after long time (4 month) of experimental nephrectomy (4 month of rat life is about 10–12 years of human life). **MATERIAL AND METHODS.** Male Wistar rats after 5/6 nephrectomy were studied (NE; n=9). Sham operated rats (SO; n=8) used as control (C). Animals were taken out of the experiment four month after NE or sham operation. Blood pressure (BP, mm Hg) was measured, serum concentrations of creatinine (Cr, mmol/l), urea (Ur, mmol/l), total calcium (Ca, mmol/l), inorganic phosphorous (Pi, mmol/l) and triglycerides (Tg, mmol/l) were determined. Left ventricular mass index (LVMI) was calculated as the ratio: ventricular mass/body mass (mg/g). Morphological changes of the myocardium were evaluated by quantitative morphometry using the system VideoTest 5.2 In each preparation measurements were carried out in several fields of view. The number of measurements of each parameter is indicated as N. Results are presented

Каюков И.Г. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корп. 54. Тел.: (812) 346-39-26; факс: (812)-2349191. E-mail: kvaka55@mail.ru

as mean $\pm$ SE. Unpaired Student t-test was used. **RESULTS.** In NE group Cr (0.072 $\pm$ 0.009), Ur (17.8 $\pm$ 2.0), Tg (2.04 $\pm$ 0.07), BP (165.0 $\pm$ 5.0), LVMI (2.72 $\pm$ 0.11) were significantly higher than in control group (0.030 $\pm$ 0.004), p<0.01; 5.4 $\pm$ 0.8, p<0.001; 0.52 $\pm$ 0.05, p<0.001; 130.0 $\pm$ 5.0, p<0.01; 2.35 $\pm$ 0.09, p<0.01, respectively). Ca in NE was significantly lower, than in SO rats (2.07 $\pm$ 0.09 vs 2.35 $\pm$ 0.09, respectively; p<0.01) and Pi – significantly higher (2.62 $\pm$ 0.010 vs 2.05 $\pm$ 0.05; p<0.01, respectively). Thickness of cardiomyocytes (14.19 $\pm$ 0.08, μ m, N=1433), area of the nucleus of cardiomyocytes (30.1 $\pm$ 0.65, μ m², N=359) and area of fibrosis (6231 $\pm$ 113.8, μ m², N=359) in NE rats were significantly higher than in control group (11.77 $\pm$ 0.08, μ m, N=1520); (28.06 $\pm$ 0.58, μ m², N=300); (2773 $\pm$ 45.9, μ m², N=300), respectively, p<0.001 in all cases. **CONCLUSION.** 4 months after kidney tissue mass reduction in rats revealed severe myocardial remodeling expressed both hypertrophy and fibrosis. However, the exact contribution of uremia and age in myocardial remodeling needs further investigation.

Key words: cardio-vascular system, age, myocardial hypertrophy, cardiomyocytes, experimental renal failure.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с хронической дисфункцией почек (хроническая болезнь почек – ХБП), особенно в терминальной стадии, характеризуются повышенным риском смертности от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1–3]. При этом ХБП рассматривается в качестве независимого фактора риска ССО, даже при умеренном снижении массы действующих нефронов (ранние стадии ХБП) [1, 2]. Среди больных с ХБП риск сердечно-сосудистой смертности в 10–100 раз больше, чем у здоровых лиц [4]. Структурные и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы, например, эндотелиальная дисфункция, изменения комплайенса артерий, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и кальцификация сосудов, способствуют развитию ССО. Традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, такие как артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия и сахарный диабет не полностью объясняют высокие кардиоваскулярную заболеваемость и смертность в условиях уменьшения количества функционирующих нефронов [5, 6]. Несмотря на то, что существует четкая обратная пропорциональная зависимость между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и сердечно-сосудистой заболеваемостью, механизмы, которые приводят к росту инцидентных и летальных случаев ССО при дисфункции, почек остаются недостаточно изученными [6].

Старение также оказывает выраженное влияние на сердце и артериальную систему, приводя к увеличению кардиоваскулярной заболеваемости, включая атеросклероз, гипертензию, инфаркт миокарда и инсульт [7]. К 2030 году примерно 20% населения достигнет возраста 65 лет и старше. В этой возрастной группе сердечно-сосудистая болезнь (ССБ) приведет к 40% всех случаев смерти, став ее ведущей причиной. Кроме того, затраты на лечения сердечно-сосудистых заболеваний возрастут к этому времени в три раза [8]. АГ выявляется, примерно, у 80% жителей западных сообществ старше 80 лет. Она в основном характеризуется подъемом систолического АД при нормальном или

даже сниженном диастолическом давлении. Нарастание пульсового АД в таком случае отражает усиление артериальной жесткости [9, 10]. В целом, иллюстрациями старения сердечно-сосудистой системы служат такие патологические изменения, как гипертрофия, нарушения диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), снижение систолической обратной мощности ЛЖ, нарастание жесткости артерий и повреждение функции эндотелия. При этом признается, что старение сердечно-сосудистой системы характеризуется специфическими морфологическими и функциональными чертами, отличающимися от изменений, возникающих при кардиоваскулярной патологии, например атеросклерозе [7, 11, 12].

В свою очередь, продолжительность жизни многих пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), постоянно получающих лечение диализом, может достигать нескольких десятилетий. При этом медиана ожидаемой продолжительности жизни у пациентов, начинающих заместительную почечную терапию в возрасте 25–29 лет составляет 18,5 лет [13].

С другой стороны – просматриваются четкие аналогии между влиянием возраста и почечной дисфункции на состояние структуры и функции центральных эластических артерий и сердца. В связи с этим изменения, возникающие в сердечно-сосудистой системе, при снижении функции почек в какой-то мере можно рассматривать как модель ускоренного старения данной системы [14].

Точный вклад в развитие ремоделирования миокарда собственно возраста, сердечно-сосудистых заболеваний и обстоятельств, ассоциированных с ХБП, остается неизвестным. Найти ответ на данный вопрос в рамках клинических исследований практически невозможно. Более ясную картину может дать использование различных экспериментальных моделей, в том числе основанных на уменьшении массы функционирующей паренхимы почек. Однако большинство исследований состояния сердца на таких моделях выполнено через сравнительно короткие сроки после индук-

ции почечной недостаточности (2 мес или менее). В связи этим мы сочли целесообразным оценить изменения структуры миокарда у крыс через 4 мес после удаления 5/6 почечной ткани (5/6 нефрэктомия – 5/6 НЭ), учитывая, что данный срок продолжительности жизни крысы эквивалентен 10–12 годам продолжительности жизни человека. При этом особое внимание мы сосредоточили на выяснении вопроса: за счет чего происходит ремоделирование миокарда при длительных сроках существования почечной дисфункции – увеличения выраженности интерстициального фиброза/накопления экстрацеллюлярного матрикса или собственно гипертрофии кардиомиоцитов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на взрослых самцах крыс линии Wistar (питомник Рапполово), содержащихся в виварии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. С целью создания модели почечной недостаточности была выполнена поэтапная с интервалом в одну неделю резекция 5/6 почечной ткани [15,16]. В качестве наркоза использовали тиопентал-натрия (50 мг/кг внутримышечно). Для сохранения надпочечников почки перед резекцией декапсулировали. Контролем служили ложнопериовариованные (ЛО) крысы.

В период эксперимента животные получали стандартный лабораторный корм, содержащий 20,16% полноценного белка животного происхождения, 1,03% кальция, 75,3% углеводов. Срок наблюдения составил 4 мес после нефрэктомии (НЭ) или ложной операции.

Регистрация артериального давления. Перед операцией и за сутки до окончания эксперимента у бодрствующих крыс осуществляли измерение системного АД манжеточным методом и подсчитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС) за 1 мин. Для этого животному, помещенному в индивидуальную камеру, на хвост надевали окклюзионную манжетку, соединенную с электроманометром «ENEMA» (Швеция). Уровень АД у животного соответствовал величине давления в манжетке в момент прекращения пульсовых колебаний. Электрограмму и кривую давления регистрировали на самописце при скорости протяжки ленты 10 мм/с. Для каждой крысы выполняли 4–5 замеров АД и рассчитывали среднее значение трех последних измерений.

В момент выведения из эксперимента у животных осуществляли забор крови для последующего определения уровней мочевины, креатинина, неорганического фосфора, общего кальция, триглицери-

дов. Содержание в сыворотке крови исследуемых показателей определяли с помощью стандартных лабораторных автоанализаторов. Степень гипертрофии миокарда левого желудочка оценивали по индексу массы (ИММЛЖ), определяемому как соотношение массы органа к массе животного (мг/г) [17].

Гистологические исследования. Для гистологического исследования фрагменты миокарда каждого животного фиксировались незамедлительно после получения образцов ткани в 4% забуференном PBS растворе ПФА, pH 7,4, в течение 24 ч при комнатной температуре. После стандартной обработки тканевых фрагментов (обезжизнение и пропитка) из парафиновых блоков были приготовлены серийные срезы толщиной 4–5 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Изучение патоморфологических изменений проводили светооптически. Выраженность патогистологических изменений оценивали с помощью количественной морфометрии в программе Video Test 5.2. В препарате каждого животного анализировали 10 полей зрения. В поле зрения производили не менее 15 измерений для каждого исследуемого показателя.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Результаты исследований представлены как средняя±ошибка средней ($X \pm m$). Значимость различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при значении $p < 0,05$. Исследование выполнено в соответствии с международными стандартами по работе с экспериментальными животными.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных, подвергнутых 5/6 НЭ, через 4 мес после уменьшения количества функционирующих нефронов было выявлено увеличение концентраций мочевины, креатинина, триглицеридов в сыворотке крови (табл. 1). Уровень неорганического фосфора в сыворотке крови у крыс с НЭ существенно превышал показатель контрольной группы, а уровень общего кальция снижался.

Исследование также показало, что у животных после НЭ происходит существенный рост среднего АД, в то время как значимых изменений ЧСС не наблюдалось (см. табл. 1). Кроме того, к 4 мес после резекции 5/6 почечной ткани у крыс было выявлено значительное увеличение массы миокарда ЛЖ относительно контроля (табл. 2).

Светооптическое исследование выявило увеличение толщины кардиомиоцитов у животных с НЭ

Таблица 1

Артериальное давление, частота сердечных сокращений, биохимические показатели сыворотки крови у контрольных животных и крыс с нефрэктомией ($X \pm m$)

Показатель	Контроль (n=9)	Нефрэктомия (n=8)
Исходное АД, мм рт. ст.	125,0 $\pm$ 5,0	125,0 $\pm$ 5,0
Исходная ЧСС, уд/мин	370,0 $\pm$ 20,0	364,0 $\pm$ 17,0
АД, 4 мес, мм рт. ст.	130,0 $\pm$ 5,0	165,0 $\pm$ 5,0*
ЧСС, 4 мес, уд/мин	375,0 $\pm$ 15,0	388,0 $\pm$ 20,0
Мочевина, ммоль/л	5,4 $\pm$ 0,8	17,8 $\pm$ 2,0**
Креатинин, ммоль/л	0,030 $\pm$ 0,004	0,072 $\pm$ 0,009*
Общий кальций, ммоль/л	2,35 $\pm$ 0,15	2,07 $\pm$ 0,09***
Неорганический фосфор, ммоль/л	2,05 $\pm$ 0,05	2,62 $\pm$ 0,010*
Триглицериды, ммоль/л	0,52 $\pm$ 0,05	2,04 $\pm$ 0,07**

Различия достоверны относительно контрольной группы: * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,05$.

Таблица 2

Морфометрические характеристики миокарда крыс через 4 мес после нефрэктомии в сравнении с контрольной группой ($X \pm m$)

Показатели	4 мес	
	Контроль	Нефрэктомия
Толщина кардиомиоцитов, мкм	11,77 $\pm$ 0,08 (N=1520)	14,19 $\pm$ 0,08** (N=1433)
Площадь ядер кардиомиоцитов, мкм ²	28,06 $\pm$ 0,58 (N=300)	30,1 $\pm$ 0,65** (N=359)
Площадь склероза, мкм ²	2773 $\pm$ 45,9 (N=300)	6231 $\pm$ 1138** (N=359)
ИММЛЖ, мг/г	2,35 $\pm$ 0,09 (n=9)	2,72 $\pm$ 0,11* (n=8)

* $p \leq 0,05$ по сравнению с животными контрольной группы; ** $p \leq 0,01$ по сравнению с животными контрольной группы; N – число измерений морфометрического параметра.

(на 30%) по сравнению с контрольными крысами (различия достоверны при $p \leq 0,05$). Миокард контрольной крысы представлен на рис. 1.

Через 4 мес после НЭ у крыс количество ядер в одном кардиомиоците достигало пяти, что сопровождалось экструзией ядер в межклеточное пространство. Наблюдались признаки ядерного полиморфизма: в одной мышечной клетке можно было встретить ядра различного размера с неправильными контурами. Ядрышки визуализировались нечетко ввиду конденсации хроматина (рис. 2). При длительных сроках экспериментальной почечной недостаточности в цитоплазме кардиомиоцитов также нарастали дистрофические изменения: глыбчатый распад миофибрилл, миоцитоллизис, разволокнение, фрагментация кардиомиоцитов (рис. 3).

Исследование в поляризованном свете выяви-

ло неспецифические контрактурные изменения в цитоплазме крыс через 4 мес после НЭ (рис. 4).

Площадь, занятая соединительной тканью, была значительно выше у крыс с экспериментальным уменьшением почечной ткани по сравнению с контрольной группой (см. табл. 2).

Разрастания соединительной ткани носили диффузный характер и были наиболее выражены вокруг сосудов, что сопровождалось гипертрофией гладких миоцитов стенок сосудов (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные нами исследования подтвердили, что крысам с экспериментальной почечной недостаточностью, как и с ХБП у человека, свойственно развитие гипертриглицеридемии – одного из факторов риска развития кардиоваскулярных осложнений (атеросклероза), которые являются одной из главных причин летальности пациентов с ХБП. Следует учитывать, что атеросклероз приводит и к поражению сосудов почек, чем усугубляет как нарушение функции данного органа, так и дислипидемию [18].

У животных опытной группы наблюдался существенный рост среднего АД, в то время как значимых изменений ЧСС не отмечалось (см. табл. 1). Последний показатель в настоящее время начинает приобретать важное значение, поскольку показано, что тахикардия ассоциируется с нарастанием риска кардиоваскулярной смертности [19]. Однако наши данные, скорее, согласуются со сведениями о том, что модуляция частоты сердечных сокращений (ЧСС) подвержена влиянию возраста. Это проявляется в снижении как вариабельности этого параметра, так и его максимального значения [20]. На ЧСС при старении влияет не только потеря клеток синоатриального узла, ответственного за контроль частоты сердцебиения, но также структурные изменения, включая фиброз и гипертрофию, которые замедляют распространение электрического импульса в сердце [7]. Не исключено, что полученные нами данные в отношении ЧСС могут быть результатом воздействия не только сокращения массы действующих нефронов, но и возрастных изменений у экспериментальных животных.

В настоящем исследовании у крыс с НЭ выявлено значительное повышение уровня неорганического фосфора в сыворотке крови. Известно, что задержка фосфора и возникновение гиперфосфатемии, как и гипокальцемия, приводят к развитию вторичного гиперпаратиреоза. Гиперпаратиреоз, в свою очередь, не только усугубляет нарушение гомеостаза кальция, вызывая кальцификацию

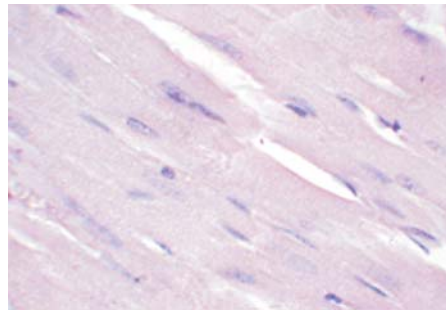


Рис. 1. Контроль 4 мес. Нормальная структура миокарда крыс: центрально расположенные ядра в кардиомиоцитах. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200.

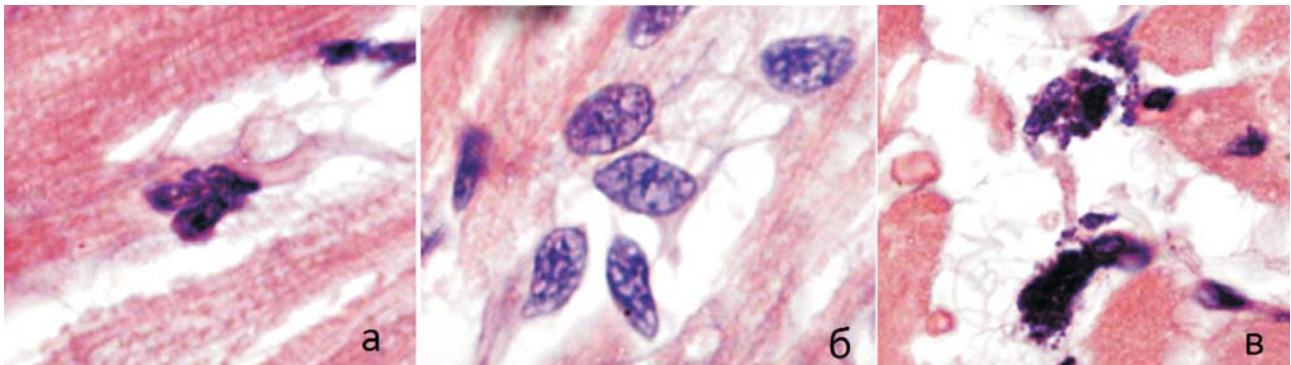


Рис. 2. Изменения ядер кардиомиоцитов у крыс через 4 мес после нефрэктомии. а – полиморфизм ядер и увеличение их количества в кардиомиоцитах; б – экструзия ядер в межклеточное пространство; в – конденсация хроматина и деструкция ядер. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 1000.

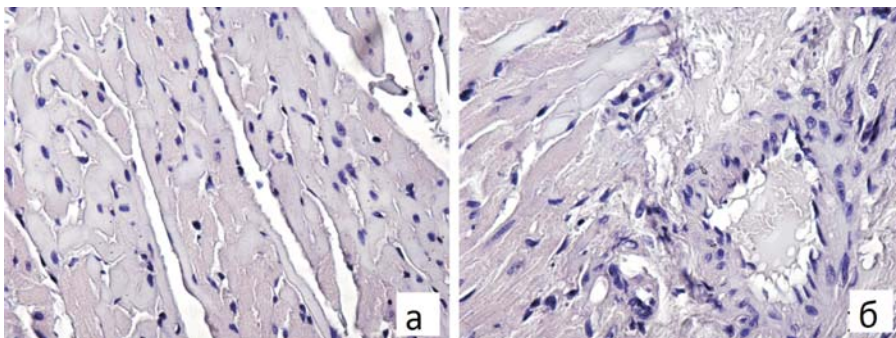


Рис. 3. Изменения миокарда у крыс через 4 мес после нефрэктомии. а – гомогенизация цитоплазмы и полиморфизм ядер кардиомиоцитов; б – повреждение кардиомиоцитов вокруг мелких и крупных артерий. Периваскулярный склероз. Разволокнение соединительной ткани вокруг сосудов. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200.

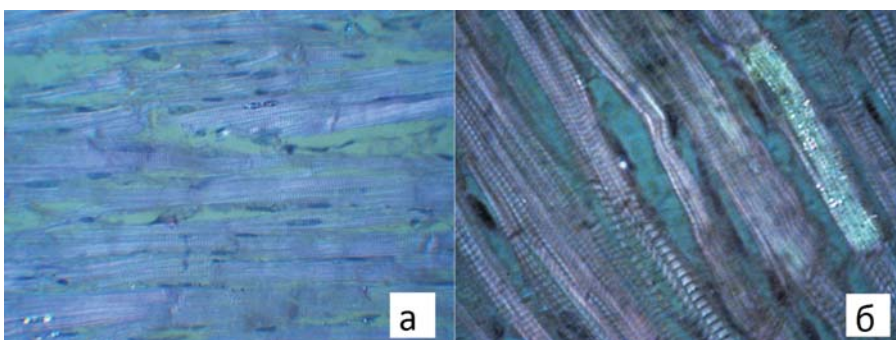


Рис. 4. Контрактурные изменения кардиомиоцитов у крыс через 4 мес после НЭ. Поляризационная микроскопия. Ув.: а – 200; б – 400.

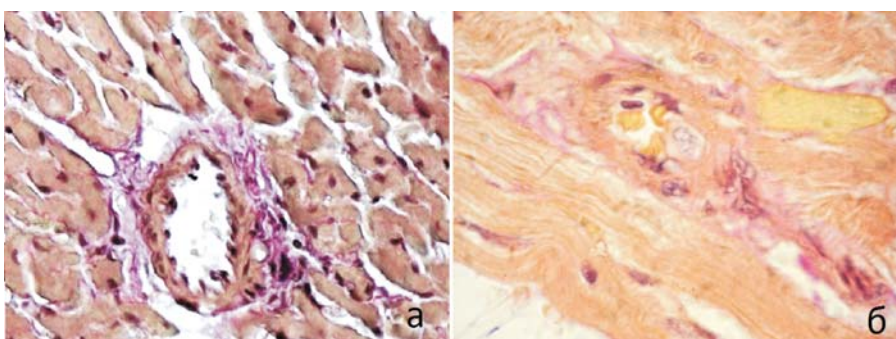


Рис. 5. Периваскулярный склероз в миокарде у крыс контрольной группы (а) и через 4 мес после нефрэктомии (б). Окраска по Ван-Гизону. Ув. 400.

тканей, но и способствует развитию гипертензии, дислипидемии, гипертрофии ЛЖ, диффузного интерстициального фиброза, нарушений систолической и диастолической функции ЛЖ, кальцификации структур сердца и сосудов. Повышение уровня паратгормона в данной ситуации влияет на функциональную активность сосудов и сократимость миокарда, увеличивает содержание кальция в кардиомиоцитах, ЧСС и уменьшает продолжительность жизни кардиомиоцитов [21–23]. Сведения о том, что возраст, сам по себе, ассоциируется с большими уровнями ПТГ, противоречивы. Однако сравнительно недавние исследования показали, что у пожилых людей по сравнению с молодыми требуются более высокие сывороточные концентрации 25(ОН)D для подавления компенсаторного гиперпаратиреоидизма [24–26].

Возможно также, что повреждающее действие изменений кальций-фосфорного гомеостаза на сердечно-сосудистую систему на фоне хронического уменьшения массы функционирующей паренхимы почек реализуется за счет фактора роста фибробластов-23 и корцепторного протеина данного фосфатурического гормона- α Klotho [5, 27–29]. Существенна и другая сторона медали. Klotho был раскрыт как ген, мутации которого у определенных линий мышей характеризуются фенотипами несколько ускоренного старения и укороченной продолжительности жизни [30]. С другой стороны – сверхэкспрессия Klotho продлевает жизнь [31]. Какую патогенетическую роль могут играть Klotho-ассоциированные механизмы при сочетании возрастных изменений и почечной дисфункции неясно. Однако данный вопрос, безусловно, нуждается в изучении.

В нашем исследовании выявлено значительное увеличение массы миокарда ЛЖ у крыс на длительных сроках после НЭ. Развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) на экспериментальных моделях ХБП у животных и у людей с ранними стадиями этой патологии подтверждалось во многих исследованиях [32–34]. Кроме того, у животных с НЭ было документировано относительное уменьшение числа сосудов (на единицу объема миокарда) по сравнению с интактными крысами [35].

На начальных этапах ХБП увеличение массы ЛЖ рассматривают в качестве компенсаторного процесса, заключающегося в ремоделировании миокарда в ответ на перегрузку ЛЖ и направленного на поддержание насосной функции сердца. При старении, в частности, увеличение жесткости артерий также индуцирует компенсаторные механизмы в миокарде, включая гипертрофию ЛЖ и

пролиферацию фибробластов, проводящих далее к снижению сердечного выброса и разрастанию соединительной ткани [11,12].

Вентрикулярная гипертрофия является результатом увеличения размеров отдельных кардиомиоцитов и может быть либо физиологической, которая обратима (например вследствие физической нагрузки), или патологической (на основе заболеваний), необратимой [36]. В нашем случае выявлено увеличение толщины кардиомиоцитов у животных с НЭ (см. рис. 1). Имели место признаки ядерного полиморфизма (см. рис. 2), а в цитоплазме кардиомиоцитов нарастали дистрофические изменения (см. рис. 3). Отмечены также неспецифические контрактурные изменения в цитоплазме крыс опытной группы (см. рис. 4). Все это может считаться проявлениями не только гипертрофии кардиомиоцитов, но и формирования в них выраженных дистрофических изменений.

У крыс с НЭ выявлялось значительное увеличение площади, занятой соединительной тканью, по сравнению с животными контрольной группы (см. табл. 2). При этом разрастания соединительной ткани были более выражены вокруг сосудов и сопровождались гипертрофией миоцитов стенок сосудов (см. рис. 5). Такой вариант ремоделирования миокарда характерен для животных с экспериментальным уменьшением числа действующих нефронов [32, 37, 38], но может быть проявлением и старения сердца [7]. Однако надежно оценить вклад того или другого на основе полученных нами результатов не представляется возможным. Для этого нужны дополнительные исследования.

Артериальная гипертензия, частота и выраженность которой нарастают как при снижении функции почек, так и при старении [39], традиционно рассматривается в качестве важного фактора развития гипертрофии миокарда и, в более общем виде, ремоделирования сердца. Мы также зарегистрировали отчетливый рост АД у крыс с НЭ (см. табл. 1). Однако накапливаются данные, позволяющие предполагать, что значение гипертензии в формировании миокардиальной гипертрофии несколько переоценено. Так, K. Tyralla и соавт. [40] нашли, что применение эналаприла у крыс с субтотальной НЭ препятствует не только росту АД, но и ремоделированию миокарда. Напротив, назначение комбинации фуросемид/дигидралазин, несмотря на сравнимый с эналаприлом антигипертензивный эффект, существенно не влияло на выраженность интерстициального фиброза миокарда. В нашем недавнем исследовании было обнаружено, что содержание интактных крыс линии Wistar на

высокосолевого рациона (8% хлорида натрия) не приводило к росту АД, но вызывало морфологические изменения в миокарде, очень напоминающие наблюдающиеся при снижении функции почек или старении [41]. Все это свидетельствует о том, что увеличение массы миокарда в данных ситуациях имеет комплексную природу и может быть связано не только с АГ, но и с влиянием таких факторов, как фосфорно-кальциевые нарушения, эндотелин, ренин-ангиотензиновая система, альдостерон, катехоламины и др. [40, 42–44]. Точную роль данных причин в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при почечной дисфункции, старении и сочетании этих условий еще предстоит раскрыть.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Через длительный срок (4 мес) после экспериментального уменьшения массы почечной ткани у крыс выявляются существенные изменения состояния сердечно-сосудистой системы. Отмечаются значительный рост АД и массы миокарда ЛЖ. Ремоделирование миокарда у животных с НЭ происходит как за счет увеличения толщины кардиомиоцитов, гипертрофии гладких миоцитов стенок сосудов, так и площади, занятой соединительной тканью. Полученные данные в комплексе с анализом сведений из доступной литературы позволяют полагать, что снижение функции почек и возраст оказывают сходное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы. Однако уточнение вклада почечной дисфункции и старения в ремоделирование сердца при их совместном воздействии требует еще очень многих исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351(13): 1296–1305
2. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int* 2005; 68(1): 228–236
3. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7–15 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kajukov IG. Kardiorrenal'nyj kontinuum: patogeneticheskie osnovy preventivnoj nefrologii. *Nefrologija* 2005; 9(3): 7–15]
4. Foley RN, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: clinical outcome and risk factors. *Adv Renal Replace Ther* 1997; 4: 234–248
5. Jimbo R, Shimomura T. Cardiovascular Risk Factors and Chronic Kidney Disease-FGF23: A Key Molecule in the Cardiovascular Disease. *Int J Hypertens* 2014;
6. McCullough PA, Kellum JA, Haase M et al. Pathophysiology of the cardiorenal syndromes: executive summary from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 2013; 182: 82–98
7. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res* 2012; 110(8): 1097–1108
8. Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 13–28;
9. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 933–944
10. Muller M, Smulders YM, de Leeuw PW, Stehouwer CD. Treatment of hypertension in the oldest old: a critical role for frailty? *Hypertension* 2014; 63(3): 433–441
11. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises, part I: aging arteries: a «set up» for vascular disease. *Circulation* 2003; 107: 139–146;
12. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises, part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation* 2003; 107: 346–354
13. Pruthi R, Steenkamp R, Feest T. Renal Registry 16th annual report: chapter 8 survival and cause of death of UK adult patients on renal replacement therapy in 2012: national and centre-specific analyses. *Nephron Clin Pract* 2013; 125(1–4): 139–169.
14. Amann K, Ritz E. Cardiovascular abnormalities in ageing and in uraemia-only analogy or shared pathomechanisms? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 Suppl 7: 6–11
15. Ormrod D, Miller T. Experimental uremia description of a model producing varying degrees of stable uremia. *Nephron* 1980; 26: 249–254
16. Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ и др. Роль кетостерола в нефропротекции и кардиопротекции при экспериментальной уремии. *Нефрология* 2006; 10(1): 56–61 [Beresneva ON, Parastayeva MM, Ivanova GT i dr. Rol' ketosterila v nefroprotekcii i kardioprotekcii pri jeksperimental'noj uremii. *Nefrologija* 2006; 10(1): 56–61]
17. Okoshi K, Ribeiro H, Okoshi M et al. Improved systolic ventricular function with normal myocardial mechanics in compensated cardiac hypertrophy. *Jpn Heart J* 2004; 45(4): 647–656
18. Løhr M, Jensen A, Eriksen L. et al. Age and metabolic risk factors associated with oxidatively damaged DNA in human peripheral blood mononuclear cells. *Oncotarget* 2015; 20(6–5): 2641–2653
19. Арутюнов АГ, Драгунов ДО, Арутюнов ГП и др. Влияние основных факторов риска у пациентов на прогноз при декомпенсации сердечной недостаточности. *Кардиология* 2014; 54(12): 37–43 [Arutjunov AG, Dragunov DO, Arutjunov GP i dr. Vlijanie osnovnyh faktorov riska u pacientov na prognoz pri dekompensacii serdechnoj nedostatochnosti. *Kardiologija* 2014; 54(12): 37–43]
20. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR et al. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 2004; 93: 381–385
21. Барабанова ВВ, Береснева ОН. Является ли паратиреоидный гормон основным повреждающим фактором сосудов печени при экспериментальной почечной недостаточности. *Нефрология* 1998; 2(1): 99–104 [Barabanova VV, Beresneva ON. Javljajetsja li paratireoidnyj gormon osnovnym povrezhdajushhim faktorom sosudov pecheni pri jeksperimental'noj pochechnoj nedostatochnosti. *Nefrologija* 1998; 2(1): 99–104]
22. Барабанова ТА, Пенчул НА. Миокард, паратиреоидный гормон и хроническая почечная недостаточность. *Нефрология* 1998; 2: 88–94 [Barabanova TA, Penchul NA. Miokard, paratireoidnyj gormon i hronicheskaja pochechnaja nedostatochnost'. *Nefrologija* 1998; 2: 88–94]
23. Amann K, Ritz E. Cardiac structure and function in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 102–106
24. Kim G, Won Oh K, Jang E et al. Relationship between Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Bone Mineral Density in Elderly Koreans. *J Korean Med Sci* 2012; 27(6): 636–643
25. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713–716
26. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC et al. Es-

timation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:18–28

27. Kovesdy CP, Bleyer AJ, Molnar MZ et al. Blood pressure and mortality in U.S. veterans with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013; 159(4):233–242

28. Mall G, Rambašek M, Neumeister A et al. Interstitial fibrosis in experimental uremia – implications for cardiac compliance. *Kidney Int* 1988; 33: 804–811

29. Добронравов ВА, Богданова ЕО, Семенова НЮ и др. Почечная экспрессия белка «Klotho», фактор роста фибробластов 23 и паратиреоидный гормон при экспериментальном моделировании ранних стадий хронического повреждения почек. *Нефрология* 2014; 18(2): 72–78 [Dobronravov VA, Bogdanova EO, Semenova NJu i dr. Pochechnaja jekspressija belka Klotho, faktor rosta fibroblastov 23 i paratireoidnyj gormon pri jeksperimental'nom modelirovanii rannih stadij hronicheskogo povrezhdenija почек. *Nefrologija* 2014; 18(2): 72–78]

30. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse Klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390:45–51

31. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science* 2005; 309:1829–1833

32. Rambašek M, Ritz E, Mall G et al. Myocardial hypertrophy in rats with renal insufficiency. *Kidney Int* 1985; 28: 775–782

33. Иванова ГТ, Кучер АГ, Береснева ОН и др. Оценка в эксперименте нефропротективного и кардиопротективного эффектов длительного применения малобелковой диеты, включающей кетостерил. *Нефрология* 2011; 15(4): 70–74 [Ivanova GT, Kucher AG, Beresneva ON i dr. Ocenka v jeksperimente nefroprotektivnogo i kardioprotektivnogo jeffektov dlitel'nogo primenenija malobelkovej diety, vključajushhej ketosteril. *Nefrologija* 2011; 15(4): 70–74]

34. Карабаева АЖ, Парастаева ММ, Береснева ОН и др. Влияние спиронолактона на течение экспериментальной хронической почечной недостаточности и гипертрофию миокарда у крыс Wistar. *Нефрология* 2008; 12(1): 64–68 [Karabaeva AZh, Parastaeva MM, Beresneva ON i dr. Vlijanie spironolaktona na techenie jeksperimental'noj hronicheskoy pochechnoj nedostochnosti i gipertrofiju miokarda u krysy Wistar. *Nefrologija* 2008; 12(1): 64–68]

35. Amann K, Neuss R, Ritz E et al. Changes of vascular ar-

chitecture independent of blood pressure in experimental uremia. *Am J Hypertens* 1995; 8(4): 409–417

36. Akazawa H, Komuro I. Roles of cardiac transcription factors in cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2003; 92: 1079–1088

37. Bongartz LG, Braam B, Gaillard CA et al. Target organ cross talk in cardiorenal syndrome: animal models. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 303(9): F1253–1263

38. Mall G, Rambašek M, Neumeister A et al. Myocardial interstitial fibrosis in experimental uremia – implications for cardiac compliance. *Kidney Int* 1988; 33: 804–811

39. Maruyama Y. Aging and arterial-cardiac interactions in the elderly. *Int J Cardiol* 2012; 155(1): 14–19

40. Tyralla K, Adamczak M, Benz K et al. High-dose enalapril treatment reverses myocardial fibrosis in experimental uremic cardiomyopathy. *PLoS One* 2011; 6(1): e15287

41. Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ и др. Изменения сердечно-сосудистой системы у крыс, сопряженные с высоким потреблением хлорида натрия. *Артериальная гипертензия* 2015, 20(5): 384–390 [Beresneva ON, Parastaeva MM, Ivanova GT i dr. Izmenenija serdechno-sosudistoj sistemy u krysy, sopryazhennye s vysokim potrebleniem hlorida natrija. *Arterial'naja gipertenzija* 2015, 20(5): 384–390]

42. Opie LH. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Ed. D. Zipes, P. Libby, R.O. Bonow. Pennsylvania: Elsevier Saunders 2005: 457–490

43. Xiang W, Kong J, Chen S, Li Y. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the system and cardiac rennin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: 125–132

44. Brewster UC, Setaro JF, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system: Cardiorenal effects and elderly cohort. The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2214–2220

Работа поддержана грантом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Поступила в редакцию: 15.01.2015 г.
Принята в печать: 14.05.2015 г.