© Е.С. Левицкая, М.М. Батюшин, И.Н. Касич, М.А. Акименко, О.В. Воронова, А.А. Мокрушин, М.Д. Черкашина, И.Е. Чумакова, 2020
УДК 616.611-002-092.4-036.8 : 616.136.7.001.57

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-64-71

Е.С. Левицкая[1], М.М. Батюшин[1], И.Н. Касич[1], М.А. Акименко[1], О.В. Воронова[1], А.А. Мокрушин[2], М.Д. Черкашина[2], И.Е. Чумакова[2]*

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ АРТЕРИЙ ПОЧЕК МАЛОГО ДИАМЕТРА В МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

[1] Кафедра внутренних болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия; [2] Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Определение патогенетических механизмов ремоделирования артерий почек малого калибра при хроническом гломерулонефрите (ХГН) является актуальной задачей нефрологии, реализация которой позволит установить новые диагностические и терапевтические подходы к ведению пациентов. *ЦЕЛЬ.* Оценить влияние гемодинамических, тубулоинтерстициальных и эндотелиотропных факторов риска на вероятность ремоделирования междольковых артерий в экспериментальной модели гломерулонефрита. *МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ*. В эксперимент были включены 45 особей белых беспородных крыс, 3 из которых использованы для приготовления антигенной суспензии (АС), а 42 крысы разделены на 4 группы: по 9 особей – основные группы (с введением только АС, с введением неполного адъюванта Фрейнда, с АС и хлорида натрия, с АС и периндоприлом) и 6 крыс – контрольная группа. Формировали гломерулонефрит в основных группах эксперимента. Производили контроль систолического артериального давления (САД), уровень белка в моче, а также наличие отечного синдрома исходно, на 15-е, 30-е, 60-е сутки эксперимента. Определялись размеры междольковой артерии (МА) при морфологическом исследовании, экспрессия VEGF и TGFβ в почках. *РЕЗУЛЬТАТЫ*. Получены морфологические признаки гломерулонефрита во всех основных группах эксперимента уже на 15-е сутки. Установлено наибольшее повышение САД, белка в моче, наличие отечного синдрома в группах с введением АС и АС и хлорида натрия. Выявлена наибольшая экспрессия VEGF и TGFβ в данных группах крыс. В группе с введением АС и периндоприлом сформирована нормотензия, уровень белка был ниже, чем у крыс с введением АС с или без применения хлорида натрия, отечный синдром отсутствовал. Экспрессия VEGF и TGFβ была минимальной. При выполнении вазометрии междольковых артерий установлено ремоделирование в группах с АС и АС и хлорида натрия. В остальных группах крыс размеры междольковых артерий были сопоставимы с контрольной группой. *ЗАКЛЮЧЕНИЕ.* Установлена ведущая роль системного артериального давления в ремоделировании артерий почек малого диаметра при гломерулонефрите. Несмотря на наличие активного гломерулонефрита у крыс при формировании нормотензии, изменение структуры малых артерий не происходит.

Ключевые слова: экспериментальный гломерулонефрит, ремоделирование артерий почек малого диаметра, артериальная гипертензия

E.S. Levitskaya[1], M.M. Batiushin[1], I.N. Kasich[1], M.A. Akimenko[1], O.V. Voronova[1], A.A. Mokrushin[2], M.D. Cherkashina[2], I.E. Chumakova[2]*

PREDICTION OF REMODELING OF SMALL DIAMETER ARTERIES IN THE MODEL OF EXPERIMENTAL GLOMERULONEPHRITIS

[1] Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine No. 2, Rostov-on-Don, Russia; [2] Federal State Budgetary Institution "Information and Methodological Center for Expertise, Accounting and Analysis of Circulation of Medical Devices" of the Federal Service for Supervision in the Field of Health, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND. Determining the pathogenetic mechanisms of small-caliber renal artery remodeling in chronic glomerulonephritis (GN) is an urgent task of nephrology, the implementation of which will allow establishing new diagnostic and therapeutic approaches to patients management. *THE AIM:* To evaluate the influence of hemodynamic, tubulointerstitial, and endotheliotropic risk factors on the probability of remodeling of interlobular arteries in an experimental model of glomerulonephritis. *MATERIALS AND METHODS*. The experiment included 45 individuals of white mongrel rats, 3 of which were used to prepare an antigen suspension (AS), and 42 rats were divided into 4 groups: 9 individuals in the main groups (with the introduction of only AS, with the introduction of an incomplete Freund adjuvant, with AS and sodium chloride, with AS and perindopril) and 6 rats

*Левицкая Е.С. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет. Тел.: (863)2504200; e-mail: es.med@mail.ru. ORCID: orcid.org/0000-0001-6165-3943

*Levitskaya E.S. 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane 29. Rostov State Medical University. Phone: (863)2504200; e-mail: es.med@mail.ru. ORCID: orcid.org/0000-0001-6165-3943

in the control group. Glomerulonephritis was formed in the main groups of the experiment. Systolic blood pressure (SAD), the protein level in the urine, and the presence of edematous syndrome were monitored initially, on the 15th, 30th, and 60th day of the experiment. The size of the interlobular artery (MA) was determined by the morphological study, and the expression of VEGF and TGFβ in the kidneys. *RESULTS*. Morphological signs of glomerulonephritis were obtained in all the main groups of the experiment as early as day 15. The greatest increase in SAD, protein in the urine, the presence of edematous syndrome in groups with the introduction of AS and AS with sodium chloride was found. The highest expression of VEGF and TGFβ was found in these groups of rats. In the group with AS with perindopril, normotension was formed, the protein level was lower than in rats with AS with or without the use of sodium chloride, and there was no edematous syndrome. The expression of VEGF and TGFβ was minimal. Interlobular artery remodeling in established groups of AS an AC with sodium chloride. In the remaining groups of rats, the size of the interlobular arteries was comparable to the control group. *CONCLUSION.* The leading role of systemic blood pressure in the remodeling of small-diameter kidney arteries in glomerulonephritis has been established. Despite the presence of active glomerulonephritis in rats, the structure of small arteries does not change during the formation of normotension.

Keywords: experimental glomerulonephritis, remodeling of small-diameter kidney arteries, arterial hypertension

Для цитирования: Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Касич И.Н., Акименко М.А., Воронова О.В., Мокрушин А.А., Черкашина М.Д., Чумакова И.Е. Прогнозирование ремоделирования артерий почек малого диаметра в модели экспериментального гломерулонефрита. *Нефрология* 2020;24(5):64-71. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-64-71

For citation: Levitskaya E.S., Batiushin M.M., Kasich I.N., Akimenko M.A., Voronova O.V., Mokrushin A.A., CHerkashina M.D., CHumakova I.E. Prediction of remodeling of small diameter arteries in the model of experimental glomerulonephritis. *Nephrology* 2020;24(5):64-71 (In Russ.). doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-5-64-71

ВВЕДЕНИЕ

Хронический гломерулонефрит (ХГН) относится к социально значимым заболеваниям с высокой распространенностью и инвалидизацией [1, 2]. Несмотря на улучшение диагностических подходов и терапевтических мер при ХГН, количество пациентов со сниженным качеством жизни и неблагоприятным прогнозом увеличивается [3]. Известно, что действие первичного аутоиммунного фактора приводит к повреждению клубочка и формированию каскада патологических реакций, в результате которых возникает фиброз гломерулярного аппарата с развитием дисфункции почек. Ее наличие инициирует повреждение сосудистой стенки вследствие также системной и интрагломерулярной гипертензии, протеинурии, уремической интоксикации [4]. Повреждение сосудистой стенки носит генерализованный характер, повышая вероятность развития мультиморбидной патологии – ишемической болезни сердца и мозга, повреждения периферических артерий, хронической сердечной недостаточности с ухудшением прогноза пациентов с ХГН. Формируется повреждение и сосудов почек малого диаметра [3]. Микроциркуляторное русло имеет важное значение для нормального функционирования почек. Известно, что клубочковые и перитубулярные сосуды обуславливают адекватную работу нефрона в поддержании гомеостаза. Развитие эндотелиальной дисфункции и разных форм повреждения сосудистой стенки приводит не только к функциональной рарефикации, но на фоне адаптивного или дезадаптивного ремоделирования почечной ткани – и к структурной рарефикации микроциркуляторного русла, создавая дополнительный фактор агрессии, направленный на тубулоинтерстициальную ткань. Таким образом, замыкается порочный круг органного и сосудистого повреждения. Неясным является ведущий механизм повреждения микроциркуляторного русла при ХГН – действие аутоиммунного фактора, рарефикация сосудов или гемодинамический фактор?

Проследить морфологические изменения артериального русла малого калибра в динамике у пациентов с ХГН затруднительно по техническим и экономическим причинам, так как для этого необходимы частые повторные нефробиопсии. В связи с этим возможно использование экспериментальной модели гломерулонефрита у лабораторных животных с определением повреждающих сосудистую стенку факторов.

Целью исследования явилось оценить влияние гемодинамических, тубулоинтерстициальных и эндотелиотропных факторов риска на вероятность ремоделирования междольковых артерий в экспериментальной модели гломерулонефрита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для формирования экспериментального гломерулонефрита были использованы белые беспородные крысы мужского пола, не имеющие родственных связей, в количестве 45 особей. Возраст крыс составил 6 мес, их масса – 150–200 г. Для приготовления суспензии, обладающей антигенными свойствами и формирующей гломерулонефрит, были использованы 3 крысы.

Антигенную суспензию готовили следующим образом. Под хлороформным наркозом крыс де-

капитировали, далее отделяли почку и помещали на стерильный лоток. После выделения коркового слоя почки его измельчали и помещали в центрифужный стаканчик с добавлением 10 мл охлажденного 0,9% раствора натрия хлорида. После троекратного центрифугирования в течение 3 мин с удалением надосадочной жидкости к полученной смеси повторно добавляли 10 мл охлажденного 0,9% раствора натрия хлорида с последующим центрифугированием в течение 15 мин. Следующим этапом являлось потенцирование антигенных свойств полученной смеси при помощи добавления 10 мл полного адъюванта Фрейнда к 200 мл полученного при центрифугировании надосадочного остатка. Готовую антигенную смесь (АС) хранили в холодильнике при температуре +4 °С.

Оставшиеся 42 особи были разделены на 4 основные группы (по 9 крыс в каждой группе) и 1 контрольную (6 крыс). Контрольная группа крыс представляла собой здоровых особей на всем протяжении эксперимента.

Первой, третьей и четвертой группам крыс внутрибрюшинно вводили АС трехкратно через 1 день и однократно через 3 нед с целью формирования экспериментального гломерулонефрита антигенной субстанцией коркового вещества почек и неполного адъюванта Фрейнда. Расчет необходимого количества АС был выполнен следующим образом – на 100 г массы особи использовалось 100 мкл АС.

Третьей группе крыс дополнительно к внутрибрюшинному введению АС по схеме в воду добавлялся хлорид натрия для развития артериальной гипертензии, а четвертой группе – иАПФ (периндоприл) для контроля нормотензии. Количество введенных солевых растворов третьей группе крыс и периндоприла четвертой группе крыс контролировалось по уровню систолического артериального давления.

Вторую группу крыс составили животные, которым внутрибрюшинно вводился только неполный адьювант Фрейнда с целью создания неспецифического иммунного ответа с последующим контролем полученных результатов в первой группе животных.

Перед разделением крыс на группы у всех лабораторных животных оценивался клинико-лабораторный профиль. Регистрировались активность и поведение животных, отсутствие отеков. С помощью метаболических клеток, в которые помещались животные, производился сбор суточной мочи с последующим определением тест-полосками «Siemens» («Clinitek Microalbumin 9») наличия белка мочи. Более того выполнялась регистрация уровня систолического артериального давления (САД) на аппарата «Biopack». Интерпретация данных осуществлялась при помощи компьютерного обеспечения «Acknowledge Biopack» (рис. 1, 2). Все данные, полученные при начальном обследовании крыс, патологических изменений не выявили.

После разделения крыс на группы аналогичное обследование проводилось на 15-е, 30-е и 60-е сутки эксперимента с более частым контролем уровня САД в четвертой группе крыс для оптимального подбора дозировки периндоприла и сохранения нормотензии.

Исходно во всех группах исследования регистрировались уровни САД, соответствующие нормальным значениям (первая группа – 102,74±6,77 мм рт. ст., вторая группа – 118,9±6,58 мм рт. ст., третья группа – 117,35±6,08 мм рт. ст., четвертая группа – 117,76±5,47 мм рт. ст., контрольная группа – 120,78±2,71 мм рт. ст.).

В установленные сроки животные выводились из эксперимента по 3 крысы на каждом этапе. При этом животное декапитировали, соблюдая правила эвтаназии, выделяли почку для проведения морфологического анализа. Изменения клубочков почки, соответствующие экспериментальному гломерулонефриту, регистрировали начиная с 15-х суток эксперимента. Учитывали наличие изменений тубулоинтерстициальной ткани, а также выполняли вазометрию – измерение внешнего и внутреннего диаметров междольковой артерии (рис. 3). Более того, иммуногистохимическим методом выполнялось определение экспрессии эндотелиотропных факторов – VEGF и TGFβ в междольковых артериях и тубулоинтерстиции на 3 этапах эксперимента.

Регистрация изменений, выявленных при ИГХ, происходила согласно принятым рангам. Ранг 0 присваивали при отсутствии экспрессии VEGF и TGFβ в ткани, ранг 1 – при экспрессии 1–24%, ранг 2 – 25–49%, ранг 3 – 50–74%, ранг 4 – 75–100%.

Все животные содержались в стандартных условиях вивария, соответствующих «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях». Также с учетом данных положений формирование больших экспериментальных групп для стандартного статистического анализа полученных данных было невозможным, поэтому использовался опи-

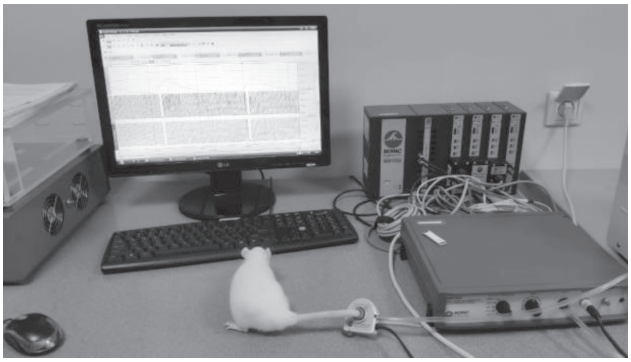

Рисунок 1. Пример измерения уровня САД у лабораторной крысы.
Figure 1. An example of measuring the level of SBP in a laboratory rat.

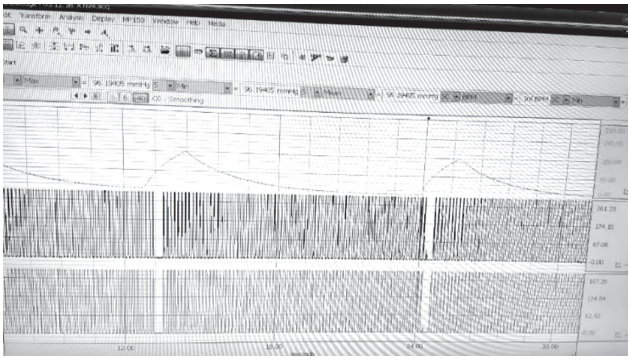

Рисунок 2. Регистрация уровня САД с помощью «Acknowledge Biopack».
Figure 2. Registration of the level of GARDEN using "Acknowledge Biopack".

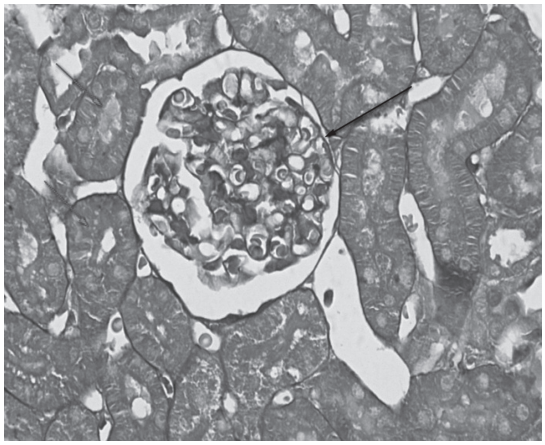

Рисунок 3. Пример морфологических изменений в почках крысы на 30-е сутки эксперимента (полнокровие сосудов коркового и мозгового веществ, очаговая мезангиальная пролиферация, гипертрофия гломерул с выраженным уменьшением мочевого пространства. В капсуле Шумлянского–Боумена визуализируются отек и гипертрофия. Признаки нарушения структуры и формы капиллярных стенок)
Figure 3. An example of morphological changes in rat kidneys on the 30th day of the experiment (plethora of cortical and cerebral vessels, focal mesangial proliferation of glomeruli hypertrophy, with marked decrease in urinary space. Edema and hypertrophy are visualized in the Shumlyansky–Bowman capsule. Signs of disturbance in the structure and shape of capillary walls)

Рисунок 4. Пример отечного синдрома у лабораторной крысы четвертой группы (наличие отеков на передних лапках)
Figure 4. An example of a reporting syndrome in a laboratory rat of the fourth group (the presence of edema on the forelegs)

▼Рисунок 5. Динамика протеинурии в экспериментальных группах. к – количество крыс
Figure 5. Dynamics of proteinuria in experimental groups

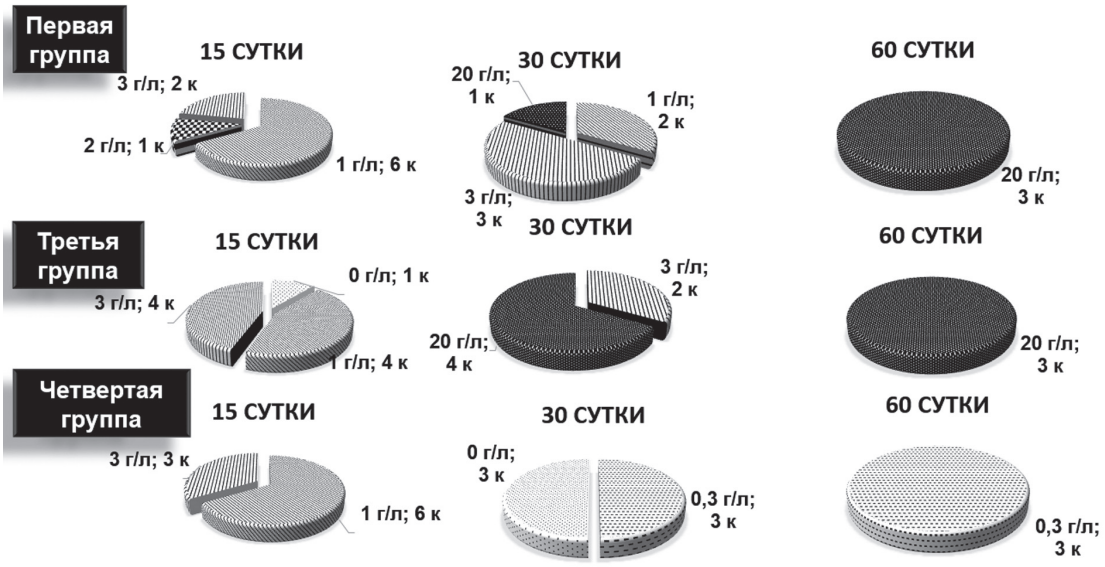

Таблица 1 / Table 1

Динамика уровней САД в экспериментальных группах лабораторных животных

Dynamics of SBP levels in experimental groups of laboratory animals

Группа	САД 15-е сутки, мм рт. ст. (n=9*/6**)	САД 30-е сутки, мм рт. ст. (n=6*/4**)	САД 60-е сутки, мм рт. ст. (n=3*/2**)
Первая	148,71±3,24	157,72±11,68	200±0
Вторая	122,19±6,45	123,7±9,56	123,27±13,98
Третья	145,96±5,02	156,23±0,95	более 200±0
Четвертая	105,48±5,56	136,38±2,44	117,87±3,65
Контроль	121,68±3,91	119,43±4,37	105,25±4,95

* Количество крыс в основных группах; ** количество крыс в контрольной группе.

Таблица 2 / Table 2

Характеристика вазометрических параметров междольковых артерий в экспериментальных группах с учетом сроков эксперимента

Characterization of the vasometric parameters of the interlobular arteries in the experimental groups, taking into account the duration of the experiment

Показатель	Группы				
	А+Г	А+Г+С	А+Г+С+П	А	Контроль
	15-е сутки эксперимента (n = 3*/2**)				
Внутр. диам., мкм	84,1±3,8	79,43±2,19	126,55±9,45	128,97±1,85	117,75±7,35
Внеш. диам., мкм	110,39±4,99	106,11±2,19	150,47±11,27	153,34±2,2	138,52±9,89
	30 сутки эксперимента (n = 3*/2**)				
Внутр. диам., мкм	56,67±2,06	46,77±3,84	128,6±7,3	121,97±15,79	133,55±11,35
Δ Внут. диам. 2-1, мкм	–27,43	–32,66	2,05	–7,0	15,8
Внеш. диам., мкм	83,31±4,16	77,28±5,96	150,66±6,5	147,65±15,45	156,92±14,17
Δ Внеш. диам. 2-1, мкм	–27,08	–28,83	0,19	–5,59	18,4
60-е сутки эксперимента (n = 3*/2**)					
Внутр. диам., мкм	31,26±1,56	20,61±6,23	123,7±6,82	134,83±4,86	135,15±9,55
Δ Внут. диам. 3-2, мкм	–25,41	–26,16	–4,9	12,86	1,6
Внеш. диам., мкм	61,33±2,12	57,59±6,73	145,14±8,03	155,44±4,8	158,48±10,82
Δ Внеш. диам. 3-2, мкм	–21,98	–19,69	–5,52	7,79	1,56

Примечание. * Количество крыс в основных группах эксперимента; ** количество крыс в контрольной группе; внутр. – внутренний; внеш. – внешний; диам. – диаметр; 1 – 15-е сутки; 2 – 30-е сутки; 3 – 60-е сутки.

сательный метод оценки. Статистический анализ с применением Statistica 10.0 использовался для вычисления средних величин (M±m) с оценкой критерия Стьюдента (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании полученных данных было отмечено, что состояние крыс в ходе эксперимента отличалось в группах исследования. Адекватное поведение и ответы на внешние раздражители были зарегистрированы в группе контроля, во второй и четвертой группах эксперимента. Тогда как крысы третьей и четвертой групп были вялыми со сниженным порогом чувствительности к внешним факторам. Отечный синдром также был установлен только в третьей и четвертой группах лабораторных животных (рис. 4).

В первой и третьей группах крыс уровень САД увеличивался на всем протяжении эксперимента, достигая максимума к 60-м суткам. Во второй и четвертой группах величины САД были сходными с контрольной группой исследования. В табл. 1 продемонстрированы средние уровни САД в экспериментальных группах согласно установленным периодам наблюдения.

Анализ динамики наличия белка в моче во второй группе эксперимента с введением только неполного адъюванта Фрейнда позволил установить, что на 15-е сутки у 7 крыс из 9 уровень белка в моче составил 0,3 г/л, у 1 из 9 крыс – 1 г/л, и у 1 из 9 крыс белок в моче отсутствовал. На 30-е сутки эксперимента у 3 из 6 крыс уровень белка составил 0,3 г/л и у 3 из 6 крыс – 3 г/л. На 60-е сутки эксперимента белок в моче у всех лабораторных животных выявлен не был.

Значительные изменения уровня белка были отмечены в первой (введение АС) и в третьей (с введением солевых растворов) группах крыс. На рис. 5 представлены диаграммы, характеризующие динамику протеинурии в первой, третьей группе крыс и с целью сравнения в четвертой группе крыс с развившимся экспериментальным гломерулонефритом и нормотензией.

Анализ полученных данных результатов вазо-

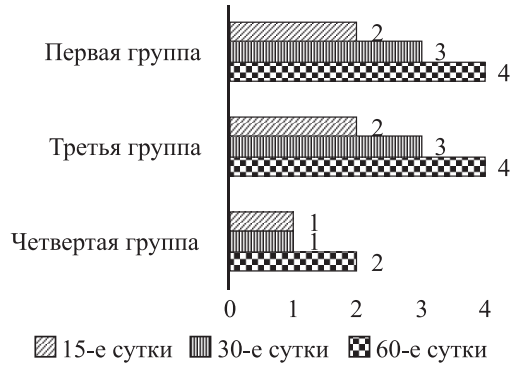

Рисунок 6. Динамика рангов экспрессии VEGF в экспериментальных группах согласно периодам наблюдения
Figure 6. Dynamics of the ranks of VEGF expression in the experimental groups according to the observation periods

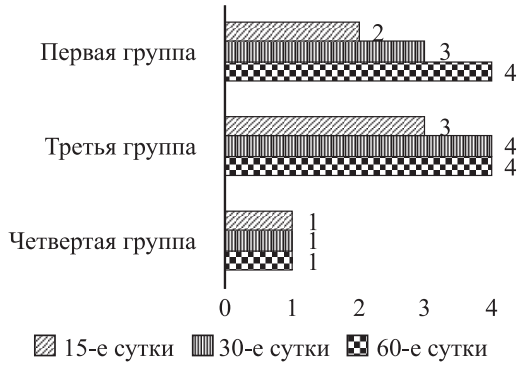

Рисунок 7. Динамика рангов экспрессии TGFβ в экспериментальных группах согласно периодам наблюдения
Figure 7. Dynamics of TGFβ expression ranks in experimental groups according to observation periods

метрии позволил установить значительные изменения в структуре междольковой артерии в первой и третьей группе крыс с нарастанием ремоделирования к концу эксперимента, тогда как во второй и четвертой группах внешний и внутренний диаметры артерий были сопоставимы с контрольной группой (табл. 2).

Необходимо отметить, что во всех основных экспериментальных группах были получены признаки гломерулонефрита. Однако в первой и третьей группах наблюдалось значительное увеличение тубулоинтерстициальных изменений соответственно срокам эксперимента. В четвертой группе крыс также происходило нарастание морфологических признаков тубулоинтерстициального повреждения, однако менее выраженные по сравнению с первой и третьей группами. Морфологические изменения гломерулярного аппарата во второй экспериментальной группе носили воспалительный характер с нивелированием признаков на 60-е сутки. Полученные данные ожидаемы и могут быть объяснены транзиторной неспецифической иммунной реакцией.

Проведение ИГХ-анализа в сосудистой и тубулоинтерстициальной тканях позволило установить, что экспрессия VEGF и TGFβ определялась во всех основных группах исследования, но с разной степенью выраженности. В контрольной группе крыс экспрессия эндотелиотропных факторов не выявлена. В первой группе крыс экспрессия в междольковой артерии и тубулоинтерстиции соответствовала рангу 1 на 15-е сутки эксперимента. В последующие сроки контроля экспрессия эндотелиотропных факторов не установлена. Необходимо отметить, что экспрессия VEGF и TGFβ происходила одинаково в междольковой артерии и тубулоинтерстиции соответственно сроку эксперимента (рис. 6, 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявление маркеров ремоделирования сосудистого русла высокоактуально в настоящее время с учетом повышения распространенности хронических неинфекционных заболеваний. Наличие структурной перестройки артериального русла при хронической патологии является, с одной стороны, признаком дезадаптивных процессов, связанных с основным заболеванием, с другой стороны – фактором, значительно усугубляющим патогенетический процесс и прогноз хронической патологии [5]. Данных, касающихся структурной перестройки артерий почек малого диаметра при хронической патологии почек (ХБП), крайне мало. В основном исследования, посвященные состоянию малого артериального русла, проводятся с помощью данных допплерографии с оценкой резистивного индекса и плотности сосудистого русла у пациентов с ХБП гипертонического генеза [6]. Также известны работы, демонстрирующие оценку изменения артерий почек малого калибра, при ишемии почек (в экспериментальных моделях) и диабетической нефропатии [3]. Во всех исследованиях авторы указывают на большую значимость адекватности функционирования малого артериального русла почек при наличии патологии тубулоинтерстициального аппарата – снижение темпов уменьшения фильтрационной функции почек, необратимых гломерулярных и интерстициальных изменений, поддержание гомеостатической функции.

Работ, посвященных морфологическому изучению ремоделирования артерий почек малого диаметра при ХГН, нет. Основываясь на возможных повреждающих факторах артерии почек малого диаметра при ХГН, нами было предположено влияние иммуноопосредованного, системного гемодинамического и тубулоинтерстициального фактора (как проявление феномена «разрежения») на

ремоделирование артерий почек малого диаметра при ХГН. В результате проведенного исследования продемонстрированы морфологические и клинические показатели экспериментального гломерулонефрита. Во всех группах крыс, которым вводился внутрибрюшинно гомогенат коркового слоя почек и неполный адъювант Фрейнда, были отмечены морфологические (тубулоинтерстициальные изменения, экспрессия тканевых и сосудистых иммунных медиаторов) и лабораторные признаки гломерулонефрита (нарастание протеинурии, формирование отечного синдрома). Повышение уровня САД регистрировалось в группах с введением антигенной смеси с или без дополнительного введения хлорида натрия с водой. В данных группах проявления экспериментального гломерулонефрита были максимальными, с тяжелыми клиническими признаками в виде отечного синдрома и нарушения поведения крыс. В группе с введением антигенной смеси, но с коррекцией периндоприлом уровня САД, выявлена менее выраженная протеинурия, однако, сохраняющаяся до конца эксперимента. ИГХ-анализ также позволил установить экспрессию VEGF и TGFβ во всех группах эксперимента с введением антигенной смеси, но с меньшими показателями в группе крыс, получавших периндоприл и сформированной нормотензией. При оценки вазометрических показателей междольковых артерий установлено, что структурные изменения происходили в группах крыс с высоким уровнем САД.

В связи с этим можно предположить, что системный гемодинамический фактор является ведущим механизмом в ремоделировании артерий почек малого диаметра при гломерулонефрите. Несмотря на наличие признаков активного гломерулонефрита (протеинурия, экспрессия иммунных медиаторов) при наличии нормотензии, созданной ингибированием тканевого и сосудистого влияния РААС, структурной перестройки артерий почек малого диаметра не происходит.

Изучение влияния аналогичных экспериментальной модели факторов на ремоделирование артерий почек малого калибра проведено нами ранее в когорте пациентов с ХГН. Установлен первостепенный вклад в структурную перестройку малого артериального русла увеличения степени и стадии АГ, уровня САД, а также тубулоинтерстициальных фиброза и воспаления [7–9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполненного эксперимента на лабораторных крысах продемонстрирована первостепенная значимость влияния системного гемодинамического фактора на ремоделирование артерий почек малого калибра, тогда как клинико-лабораторные и морфологические признаки активности гломерулонефрита влияния не показали. Установлено, что применение иАПФ (периндоприла) формирует ингибирование тканевых и сосудистых эффектов РААС у лабораторных животных. Полученные сведения могут являться основой для продолжения проведения исследований в данной области с расширением теоретических знаний о патогенетических механизмах ХГН, а также диагностических и терапевтических воздействиях.

БИБЛИОГРАФИЧЕКСКИЙ СПИСОК
REFERENCES

1. Гасанов МЗ, Батюшин ММ, Терентьев ВП и др. Особенности протеомного зеркала мочи пациентов с гломерулопатиями различного генеза. *Кубанский научный медицинский вестник* 2012;4(133):37–42

Gasanov MZ, Batiushin MM, Terent'ev VP et al. Features of the proteomic mirror of the urine of patients with glomerulopathy of various origins. *Kuban Scientific Medical Bulletin* 2012;4(133):37–42 (In Russ.)

2. Гасанов МЗ. Молекулярные аспекты патогенеза саркопении при хронической болезни почек: интегративная роль mTOR. *Нефрология* 2018;22(5):9–16. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-9-16

Gasanov MZ. Molecular aspects of the pathogenesis of sarcopenia in chronic kidney disease: the integrative role of mTOR. *Nephrology* (*Saint-Petersburg) 2*018;22(5):9–16 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-9-16

3. Chade AR. Small vessels, big role: renal microcirculation and progression of renal injury. *Hypertension* 2017;69(4):551–563. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08319

4. Provenzano M, Andreucci M, Garofalo C et al. The Association of Matrix Metalloproteinases with Chronic Kidney Disease and Peripheral Vascular Disease: A Light at the End of the Tunnel? *Biomolecules* 2020;10(1):154. doi: 10.3390/biom10010154

5. Левицкая ЕС, Батюшин ММ, Пасечник ДГ и др. Ремоделирование почечных артерий – инициатор и мишень кардиоренального континуума. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2015;14(1):90–96. doi: 10.15829/1728-8800-2015-1-90-96

Levitskaya ES, Batiushin MM, Pasechnik DG et al. Renal artery remodeling is the initiator and target of the cardiorenal continuum. *Cardiovascular therapy and prevention* 2015;14(1):90–96 (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2015-1-90-96

6. Andrikou I, Tsioufis C, Konstantinidis D et al. Renal resistive index in hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 2018;20:1739–1744. doi: 10.1111/jch.13410

7. Левицкая ЕС, Батюшин ММ, Пасечник ДГ и др. Прогнозирование ремоделирования ткани почек с учетом структурных изменений почечных артерий малого диаметра. *Нефрология* 2016;20(5):55–61

Levitskaya ES, Batiushin MM, Pasechnik DG et al. Prediction of renal tissue remodeling taking into account structural changes in small diameter renal arteries. *Nephrology* (*Saint-Petersburg)* 2016;20(5):55–61 (In Russ.)

8. Левицкая ЕС, Батюшин ММ, Чистяков ВА и др. Ремоделирование артерий почек малого диаметра в прогнозе прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2019;18(3):62–68. doi: 10.15829/1728-8800-2019-3-62-68

Levitskaya ES, Batiushin MM, CHistyakov VA et al. Remodeling of small diameter arteries in the prognosis of progression of tubulointerstitial fibrosis in chronic glomerulonephritis. *Cardiovascular therapy and prevention* 2019;18(3):62–68 (In Russ.)

9. Левицкая ЕС, Батюшин ММ, Сенельник ЕА и др. Риск ремоделирования артерий почек при первичной гломерулопатии. *Врач* 2018;29(10):63–67

Levitskaya ES, Batiushin MM, Senel'nik EA et al. The risk of renal artery remodeling in primary glomerulopathy. *Doctor* 2018;29(10):63–67 (In Russ.)

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

Сведения об авторах:
Левицкая Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2, ассистент кафедры. Тел.: 8(918)8979409; e-mail: es.med@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6165-3943

Проф. Батюшин Михаил Михайлович, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2, заведующий нефрологическим отделением. Тел.: 8(863)2014423; e-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-2733-4524

Касич Игорь Николаевич
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, студент VI курса лечебно-профилактического факультета. Тел.: 8(918)5236114; e-mail: igrkas@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0899-5957

Акименко Марина Анатольевна
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, аспирант кафедры медицинской биологии и генетики. Тел.: 8(928)1877984; e-mail: akimenkoma@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8792-6911

Воронова Ольга Владимировна
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, ассистент кафедры оперативной хирургии, клинической анатомии и топографической анатомии ФПК и ППС. Тел.: 8(863)2504188; e-mail: akimenkoma@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0542-6900

Мокрушин Александр Аркадьевич
344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Ченцова, здание 71в/63в. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, г. Ростов-на-Дону, фармаколог-биолог, магистр биологии. Тел.: 8(863)2806914; e-mail: dr.kyst@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7820-9515

Черкашина Марина Дмитриевна
344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Ченцова, здание 71в/63в. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, г. Ростов-на-Дону, старший фармаколог, специалист биологии. Тел.: 8(863)2806914; e-mail: dr.kyst@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8954-2193

Чумакова Ирина Евгеньевна
344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Ченцова, здание 71в/63в. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, г. Ростов-на-Дону, заместитель директора филиала. Тел.: 8(863)2806914; e-mail: chydik@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1974-8831

About the authors:
Ekaterina S. Levitskaya, MD, PhD
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29. Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine No. 2, assistant of the department. Phone: 8(918)8979409; e-mail: es.med@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6165-3943

Prof. Mihail M. Batiushin, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29. Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine No. 2, Professor Department, Head of the Nephrology Department. Phone: 8(863)2014423; e-mail: batjushin-m@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-2733-4524

Igor' N. Kasich
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29. Rostov State Medical University, 6th year student of the Faculty of Medicine. Phone: 8(918)5236114; e-mail: igrkas@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0899-5957

Marina A. Akimenko
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29. Rostov State Medical University, graduate student of the Department of Medical Biology and Genetics. Phone: 8(928)1877984; e-mail: akimenkoma@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8792-6911

Ol'ga V. Voronova
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane, 29. Rostov State Medical University, Assistant, Department of Operative Surgery, Clinical Anatomy and Topographic Anatomy. Phone: 8(863)2504188; e-mail: akimenkoma@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0542-6900

Aleksandr A. Mokrushin
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Chentsova Street, building 71v/63v. Federal State Budgetary Institution "Information and Methodological Center for Expertise, Accounting and Analysis of Circulation of Medical Devices" of the Federal Service for Supervision in the Field of Health, Rostov-on-Don, pharmacologist-biologist, master of biology. Phone: 8(863)2806914; e-mail: dr.kyst@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7820-9515

Marina D. Cherkashina
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Chentsova Street, building 71v/63v. Federal State Budgetary Institution "Information and Methodological Center for Expertise, Accounting and Analysis of Circulation of Medical Devices" of the Federal Service for Supervision in the Field of Health, Rostov-on-Don, Senior pharmacologist, specialist in biology. Phone: 8(863)2806914; e-mail: dr.kyst@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8954-2193

Irina E. Chumakova
Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Chentsova Street, building 71v/63v. Federal State Budgetary Institution "Information and Methodological Center for Expertise, Accounting and Analysis of Circulation of Medical Devices" of the Federal Service for Supervision in the Field of Health, Rostov-on-Don, deputy director of the branch. Phone: 8(863)2806914; e-mail: chydik@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1974-8831

Поступила в редакцию: 29.04.2020
Принята в печать: 22.07.2020
Article received: 29.04.2020
Accepted for publication: 22.07.2020