

© М.Х. Хасун, Г.Т. Иванова, М.М. Парастаева, Е.О. Богданова, А.Ш. Румянцев, А.Г. Кучер, С.А. Орлова, О.Н. Береснева, 2024
УДК [616.61-089.87 : 612.014.463] : 616.127.001.57-092.4

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-94-103

EDN: ТТКОСР

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОСОЛЕВОГО РАЦИОНА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У КРЫС ЛИНИИ WISTAR ПОСЛЕ НЕФРЭКТОМИИ $\frac{3}{4}$

*Мохамад Халедович Хасун^{1✉}, Галина Тажимовна Иванова²,
Марина Магрезовна Парастаева³, Евдокия Олеговна Богданова⁴,
Александр Шаликович Румянцев⁵, Анатолий Григорьевич Кучер⁶,
Светлана Александровна Орлова⁷, Ольга Николаевна Береснева⁸*

^{1,5,6,7} Кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

² лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия;

^{3,4,8} научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

¹ nefrolog2013@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5722-8693>

² ivanovagt@infran.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0188-5173>

³ marina_parastaeva@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4526-8671>

⁴ eudokiabogdanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1969-1959>

⁵ rash.56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

⁶ prof.kucher@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>

⁷ orlova_s_2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0515-2575>

⁸ beresnevaolga@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7532-2405>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Диетическая коррекция является важным этапом в лечении хронической болезни почек (ХБП). Однако в настоящее время влияние рациона с повышенным содержанием поваренной соли на состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с ранними стадиями ХБП изучено недостаточно. **ЦЕЛЬ:** оценить динамику артериального давления (АД) и изменения в миокарде крыс Wistar с ранней стадией дисфункции почек, получавших рацион с повышенным содержанием соли длительное время. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследование выполнено на самцах крыс стока Wistar. Контрольную группу составили ложнооперированные животные (ЛО-группа), получавшие стандартный рацион (0,34 % поваренной соли), вторую – крысы, подвергнутые нефрэктомии (НЭ) $\frac{3}{4}$ паренхимы почек, получавшие стандартную диету (НЭ-группа), третью – крысы, подвергнутые $\frac{3}{4}$ НЭ, получавшие высокосолевой рацион (4% поваренной соли, НЭ+ВСД). Через 4 мес у крыс оценивали АД, уровни мочевины, креатинина, натрия в сыворотке крови, суточный диурез, содержание альбумина в моче, индексы массы миокарда (ИММ) и миокарда левого желудочка (ИМЛЖ), выполняли гистологическое исследование миокарда. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У крыс с дисфункцией почек выявлен рост АД, наиболее выраженный в группе НЭ+ВСД. У крыс данной группы также возрастала экскреция альбумина, а в миокарде объем соединительной ткани, диаметр артерий, толщина адвентиции и меди сосудов относительно показателей крыс с НЭ, получавших стандартный рацион. ИМЛЖ у крыс НЭ+ВСД был выше на 16,4%, а ИММ – на 10,9%, чем у животных с НЭ на стандартной диете. По содержанию мочевины и креатинина в сыворотке крови группы с НЭ между собой не различались, хотя эти показатели были выше, чем у ЛО-крыс. По уровню сывороточного натрия различий между группами не выявлено. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Длительное потребление рациона с повышенным содержанием поваренной соли способствует развитию начальных стадий ХБП у крыс Wistar, росту АД и ремоделированию миокарда, которое проявляется формированием не только гипертрофии, но и фиброза.

Ключевые слова: дисфункция почек, экспериментальное исследование, высокосолевая диета, артериальное давление, миокард, фиброз, ремоделирование

Для цитирования: Хасун М.Х., Иванова Г.Т., Парастаева М.М., Богданова Е.О., Румянцев А.Ш., Кучер А.Г., Орлова С.А., Береснева О.Н. Влияние высокосолевого рациона на ремоделирование миокарда у крыс линии Wistar после нефрэктомии $\frac{3}{4}$. *Нефрология* 2024;28(2):94-103. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-94-103. EDN: ТТКОСР

MYOCARDIAL REMODELING IN WISTAR RATS WITH RENAL DYSFUNCTION FED A HIGH-SALT DIET

*Mohamad H. Khasun^{1✉}, Galina T. Ivanova², Marina M. Parastaeva³,
Evdokia O. Bogdanova⁴, Alexander Sh. Rumyantsev⁵, Anatoly G. Kucher⁶,
Svetlana A. Orlova⁷, Olga N. Beresneva⁸*

^{1,5,6,7} Department of Propaedeutics of Internal Diseases with Clinic, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia;

² Laboratory of Physiology of Cardiovascular and Lymphatic Systems, I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia;

^{3,4,8} Scientific Research Institute of Nephrology First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia;

⁵ Department of Faculty Therapy, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

¹ nefrolog2013@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5722-8693>

² ivanovagt@infran.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0188-5173>

³ marina_parastaeva@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4526-8671>

⁴ eudokiabogdanova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1969-1959>

⁵ rash.56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

⁶ prof.kucher@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>

⁷ orlova_s_2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0515-2575>

⁸ beresnevaolga@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7532-2405>

ABSTRACT

BACKGROUND. Dietary adjustment is an important point in the treatment of chronic kidney disease (CKD). However, at present, the effect of a diet with a high NaCl content on the state of the cardiovascular system in patients with early stages of CKD has not been sufficiently studied. **The AIM:** to evaluate blood pressure levels and changes in the myocardium of Wistar rats with early stage renal dysfunction fed a high-salt diet for a long time. **MATERIALS AND METHODS:** The study was performed on male Wistar rats. The control group consisted of sham-operated animals (LO-group), receiving a standard diet (0.34 % NaCl), the second – rats subjected to resection of $\frac{3}{4}$ of the kidney parenchyma, receiving a standard diet (NE-group), the third – rats, subjected to $\frac{3}{4}$ NE, receiving high sodium diet (4 % NaCl, NE+HSD). After 4 months, the rats were assessed for blood pressure (BP), levels of urea, creatinine, sodium in the blood serum, daily diuresis, albumin content in the urine, myocardial mass index (IMM) and left ventricular myocardial mass index (IMLV), and a histological examination of the myocardium was performed. **RESULTS:** In rats with kidney dysfunction, an increase in blood pressure was detected, most pronounced in the NE+HSD group. In rats of this group, albumin excretion, connective tissue volume, arterial diameter, thickness of the adventitia and media of myocardial vessels increased relative to the indicators of rats with NE receiving a standard diet. IMLV in NE+HSD rats was higher by 16.4 %, and IMM by 10.9 % than in animals with NE on a standard diet. The groups with NE did not differ from each other in the content of urea and creatinine in the blood serum, although these indicators were higher than in LO animals. There were no differences between groups in serum sodium levels. **CONCLUSION:** Prolonged consumption of a diet with a high content of table salt contributes to the development of the initial stages of CKD in Wistar rats, promotes blood pressure growth and myocardial remodeling, manifested primarily in the progression of cardiomyocyte hypertrophy and myocardial fibrosis.

Keywords: kidney dysfunction, experiment, high-salt diet, blood pressure, myocardial remodeling

For citation: Khasun M.H., Ivanova G.T., Parastaeva M.M., Bogdanova E.O., Rumyantsev A.Sh., Kucher A.G., Orlova S.A., Beresneva O.N.. Myocardial remodeling in wistar rats with renal dysfunction fed a high-salt diet. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(2):94-103. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-2-94-103. EDN: TKKOC

ВВЕДЕНИЕ

Модификация диеты является важным компонентом лечения и направлена на замедление прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). Адекватная коррекция рациона питания позволяет снизить негативное влияние факторов риска, связанных не только с патологией собственно почек, но и коморбидной, в первую очередь, сердечно-сосудистой. Повышение артериального давления (АД) и ассоциированная с ней гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) считаются важными модифицирующими механизмами, определяющими ренокардиальные взаимоотношения [1, 2].

Высокое потребление поваренной соли, особенно в сочетании с повышенной чувствительностью ней при ХБП, является не только одним из важных механизмов развития и прогрессирования артериальной гипертензии, но и может оказывать самостоятельное (не обусловленное величиной АД) негативное влияние на почки, в частности, способствуя высокой активности канальцево-

клубочковой обратной связи, и как следствие – задержке натрия и жидкости [3, 4]. Имеются сведения о том, что высокое потребление соли сопровождается увеличением соотношения ангиотензинпревращающего фермента 1-го и 2-го типов [5]. Усиление этого эффекта в экспериментальных работах после односторонней нефрэктомии приводило к развитию гиперфильтрации и протеинурии, активации провоспалительных цитокинов и оксидативного стресса [6;7].

Е.Е. McMahon и соавт. показали, что уменьшение потребления поваренной соли значительно снижает уровень АД, регистрируемый при суточном мониторинговании, внеклеточный объем жидкости, альбуминурию и протеинурию у пациентов с ХБП 3–4 стадий [8]. Эффекты в отношении АД и внеклеточного объема жидкости были более выраженными, чем у пациентов без ХБП. L. Vogt и соавт. сообщили о том, у пациентов с гломерулопатиями ограничение потребления поваренной соли (в пересчете на натрий (<90 ммоль/сут) при-

водило к снижению протеинурии, сопоставимом с применением лозартана в дозе 100 мг/сут день. Добавление гидрохлоротиазида к низкосолевой диете и лозартану сопровождалось более выраженным снижением протеинурии, не ассоциированным с величиной АД [9]. Однако роль потребления соли в патофизиологии протеинурии до конца не выявлена.

ХБП характеризуется повышенной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что способствует задержке натрия, повышению АД, нарушению внутрисердечной гемодинамики и активации профибротических механизмов [10–13]. Изменения в миокарде отмечаются уже на ранних стадиях ХБП [14]. В этот период их обычно связывают с артериальной гипертензией. При расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) более 60 мл/мин/1,73 м², по крайней мере у пациентов без первичной патологии почек, должного внимания на важность диетических ограничений не обращается. В связи с этим целью работы было охарактеризовать влияние высокосолевой диеты на величину АД и морфологические изменения в миокарде у крыс Wistar на модели ХБП в виде нефрэктомии (НЭ) $\frac{3}{4}$.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 30 взрослых самцах крыс стока Wistar с начальной массой 190–230 г (Центр коллективного пользования «Биоколлекция» Института физиологии им. И.П. Павлова РАН). Все манипуляции с животными проводили в соответствии с принципами Базельской декларации при одобрении этической комиссией Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (протоколы №06/03 от 06 марта 2023 г. и №03/27 от 27 марта 2023 г.) и этического комитета СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Животных содержали в стандартных условиях вивария Института физиологии им. И.П. Павлова РАН по 5 особей в каждой клетке, доступ к воде и корму был свободным. Для проведения эксперимента крысы были случайным образом распределены на 3 равные группы. В первую, контрольную группу, вошли животные, подвергнутые ложной операции (ЛО-группа), получавшие стандартный рацион (0,34 % поваренной соли), во вторую – крысы, подвергнутые НЭ $\frac{3}{4}$ паренхимы почек, получавшие стандартную диету (НЭ-группа), в третью – крысы, подвергнутые НЭ $\frac{3}{4}$, получавшие высоконатриевый рацион (4 % поваренной соли, НЭ+ВСД). Длительность эксперимента составила 4 мес.

Моделирование ранних стадий дисфункции почек осуществляли резекцией $\frac{3}{4}$ массы почечной

паренхимы (НЭ $\frac{3}{4}$). Операцию проводили в два этапа с интервалом в 7 дней. Во время оперативного вмешательства применяли в качестве наркоза 20 мг/кг Золетила100 («Valdepharm», Франция) и 0,05 мл ксилазина (АО «Интерхеми веркен «Де Аделаар Эсти», Эстония). На первом этапе удаляли полюса левой почки ($\frac{1}{2}$ часть почки), через неделю на втором этапе удаляли правую почку целиком. Для сохранения надпочечников почки перед резекцией декапсулировали. «Ложную» операцию также выполняли под наркозом в два этапа. Во время ее проведения почки вынимали из операционной раны (на 5–7 мин) и без резекции помещали обратно.

Систолическое артериальное давление (САД) измеряли на хвосте у бодрствующих крыс манжеточным методом, используя электроманометр «ELEMA» (Швеция). Регистрацию АД выполняли перед началом эксперимента, а также перед выведением животных из эксперимента на сроке 4 мес. Во время измерения САД на всех сроках наблюдения производили также запись частоты сердечных сокращений (ЧСС).

За 4 дня до завершения эксперимента крыс помещали на 24 ч в индивидуальные метаболические камеры для сбора мочи, оценивали суточный диурез в условиях пищевой и водной депривации и отбирали пробы мочи для последующего анализа. В моче определяли содержание альбумина иммунотурбидиметрическим методом и рассчитывали его суточную экскрецию.

Эвтаназию животных осуществляли декапацией, после которой проводили сбор крови для биохимического анализа, а также выделяли и взвешивали сердце и миокард левого желудочка. Рассчитывали индекс массы миокарда (ИММ) и индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ) как отношение массы сердца или ЛЖ к массе тела животного (мг/г).

Кровь центрифугировали при 1000 g в течение 30 мин, после чего отбирали образцы сыворотки для последующего биохимического анализа. Концентрации креатинина, мочевины, натрия в сыворотке крови, а также содержание альбумина в моче определяли с помощью реагентов фирмы «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (Россия) на биохимическом автоматическом анализаторе «СА-90» («Furuno», Япония).

Образцы ткани миокарда, взятые сразу после эвтаназии животных, фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина (рН 7,4) для последующего гистологического исследования. Обезживание и пропитывание парафином проводили по стандартизированной методике в автоматиче-

ском гистологическом процессоре «Excelsior AS» («Thermo», США) в готовом растворе «IsoPREP» («Биовитрум», Россия) и парафиновой среде «HISTOMIX» («Биовитрум», Россия). Срезы толщиной 1,5–2 мкм изготавливали с использованием ротационного микротомы «НМ 325» («Thermo», США). Затем срезы депарафинировали, дегидратировали, окрашивали трихромом по Массону. Микроскопическое исследование выполняли на микроскопе «AXIO LAB.A1» («Carl Zeiss», ФРГ) при увеличении $\times 200$ и $\times 400$. Выраженность морфологических изменений оценивали методом количественной морфометрии в программе «Видео Тест-Морфология 5.2» (ООО «Видеотест», РФ). В каждом препарате анализировали 10 полей зрения. Измерение параметров стенки внутрикардиальных артерий проводили в программе анализа изображений «Pannogamic Viewer 1.15.4» (рисунки 1).

Методы статистического анализа с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica v. 10.0» («StatSoft, Inc.», США) включали оценку медианы и квартилей [25%–75%] изучаемых показателей или среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Статистическую значимость межгрупповых различий определяли с помощью критерия Манна–Уитни и t-критерия Стьюдента. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены показатели азотистого обмена в группах сравнения на момент завершения эксперимента. Очевидно, что НЭ $\frac{3}{4}$ сопровождалась снижением клиренса креатинина в среднем 2 раза. При этом существенных различий по данным показателям между группой НЭ $\frac{3}{4}$ на стандартной и высокосолевого диете выявлено не было.

САД в группе ЛО не менялось: исходно 120 [120; 125] мм рт. ст., через 4 мес – 120 [120; 125]

мм рт. ст., $p=0,527$. В группе с НЭ на стандартной диете отмечено повышение САД со 120 [120; 125] мм рт. ст. до 135,0 [132,5; 137,5] мм рт. ст., $p=0,011$. В группе с НЭ+ВСД рост уровня САД был более выражен – до 140 [140; 148] мм рт. ст., ($p=0,001$ относительно ЛО-группы). Таким образом, группы крыс с дисфункцией почек на ранней стадии, хотя и имели более высокие уровни мочевины и креатинина в сыворотке крови относительно ЛО-группы, но между собой по этим показателям значимо не различались. По содержанию сывороточного натрия различий между всеми исследуемыми группами на данном сроке эксперимента выявлено не было.

Суточный диурез был выше у животных с НЭ (НЭ – 11,4 [8,5; 12,8] мл, НЭ+ВСД – 14,1 [10,3; 15,2] мл) по сравнению с контрольной ЛО-группой (7,8 [7,6; 8,5] мл, $p=0,004$ и $p=0,0001$ соответственно). Между собой по данному показателю крысы с НЭ значимо не различались ($p=0,24$). Экскреция альбумина резко возрастала у крыс НЭ $\frac{3}{4}$ +ВСД, 212,5 [154,5; 270,6] мг/г) не только относительно ЛО-группы – 4,4 [1,9; 5,9] мг/г, $p=0,0001$, но и животных после НЭ $\frac{3}{4}$ на стандартной диете – 72,5 [61,7; 92,9] мг/г, $p=0,0001$.

Через 4 мес на фоне снижения массы действующих нефронов ИМЛЖ и ИММ не изменялись значимо у крыс после НЭ $\frac{3}{4}$ на стандартной диете относительно показателей контрольной ЛО-группы. В группе крыс НЭ $\frac{3}{4}$ + ВСД отмечалось увеличение ИМЛЖ в среднем на 16,4% по сравнению с НЭ-группой на стандартной диете. Аналогичные результаты были получены и при расчете ИММ. У крыс с НЭ $\frac{3}{4}$ + ВСД этот показатель был больше на 10,9%, чем у животных НЭ-группы на стандартном рационе. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Гистологическое исследование и количественная морфометрия

При гистологическом исследовании у крыс НЭ $\frac{3}{4}$ выявлены гипертрофия кардиомиоцитов и нарастание признаков дистрофических изменений

Таблица 1 / Table 1

Концентрация креатинина и мочевины в сыворотке крови, клиренс креатинина при завершении эксперимента

Serum creatinine and urea concentrations, creatinine clearance at the end of the experiment

Показатель	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	Клиренс креатинина, мл/мин
Ложнооперированные на стандартной диете	32,5 [29,0; 36,0]	4,7 [4,5; 5,4]	204 [166; 223]
Нефрэктомия $\frac{3}{4}$ на стандартной диете	69,0 [64,0; 74,0]	10,0 [9,1; 10,9]	85 [82; 121]
Нефрэктомия $\frac{3}{4}$ + содержание поваренной соли в рационе 4%	64,5 [44,0; 7,0]4,0]	8,6 [7,9; 9,6]	86 [70; 92]
p	1/2=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,406	1/2=0,0001 1/3=0,0001 2/3=0,512	1/2=0,0004 1/3=0,0001 2/3=0,161

(зернистость в отдельных участках цитоплазмы) в них (рисунок 2).

При сравнении с группой ЛО ($12,85 \pm 0,71$ мкм) отмечалось увеличение толщины кардиомиоцитов в группах НЭ $\frac{3}{4}$ на стандартной диете ($14,4 \pm 1,13$ мкм) и НЭ $\frac{3}{4}$ + ВСД ($15,5 \pm 3,17$ мкм). Кроме того, в последних двух группах НЭ выявлено увеличением объема соединительной ткани в строме миокарда (см. рисунок 2). В обеих группах с НЭ склеротические изменения были достаточно выражены – площадь отложений коллагена от площади миокарда составила $10,5 \pm 5,2\%$ в группе НЭ

Таблица 1 / Table 1

Индексы массы миокарда (ИММ) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИМЛЖ) у крыс в эксперименте

Myocardial mass indices (IMM) and left ventricular myocardial mass indices (ILVM) in rats fed diets with different salt contents

Экспериментальная группа	ИМЛЖ, мг/г	ИММ, мг/г
Ложнооперированные на стандартной диете	2,08 [2,05; 2,32]	2,93 [2,70; 3,15]
Нефрэктомия $\frac{3}{4}$ на стандартной диете	2,14 [2,08; 2,20]	2,84 [2,70; 3,03]
Нефрэктомия $\frac{3}{4}$ + содержание поваренной соли в рационе 4%	2,29 [2,11; 2,53]	3,03 [2,88; 3,35]
p	$\frac{1}{2}=0,159$ $\frac{1}{3}=0,008$ $\frac{2}{3}=0,037$	$\frac{1}{2}=0,560$ $\frac{1}{3}=0,021$ $\frac{2}{3}=0,048$

$\frac{3}{4}$ на стандартной диете и $13,6 \pm 7,1\%$ – в группе НЭ $\frac{3}{4}$ +ВСД, получавшей диету с высоким содержанием соли, что было значимо больше, чем у животных контрольной группы ($0,61 \pm 0,24\%$), $p=0,0001$.

У крыс с НЭ присутствовали признаки ранних изменений стенки внутримиекардиальных артерий, проявлявшиеся как дистрофические изменения гладкомышечных клеток меди и периваскулярный фиброз (рисунок 3).

Оценка абсолютных значений показала, что диаметр артерий был выше у животных после НЭ и с высоким потреблением соли (135 ± 38 мкм) по сравнению с контролем (104 ± 14 мкм, $p=0,009$). Диаметр артерий у животных с НЭ и нормальным содержанием соли в диете (112 ± 21 мкм) значимо не отличался от контроля ($p=0,27$). Количественная оценка толщины слоев стенки артерий миокарда не показала достоверного отличия отношения интимы, меди или адвентиции к диаметру сосуда между группами исследования ($p=0,28$). Различий индекса Керногана (толщина стенки сосуда/диаметр просвета сосуда) между исследуемыми группами также выявлено не было ($p=0,12$). Тем не менее, абсолютные значения толщины адвентиции и меди в группе с НЭ $\frac{3}{4}$ +ВСД (адвентиция: 24 ± 5 мкм, медиа: 19 ± 3 мкм) были выше по

сравнению с ЛО (адвентиция: 17 ± 3 мкм, медиа: 13 ± 2 мкм, $p=0,005$) (рисунок 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что высокосолевой рацион усугубляет рост АД у крыс уже на ранней стадии дисфункции почек. Артериальная гипертензия считается одним из важных факторов риска ХБП [15]. Однако на начальных стадиях ее развития корреляции между величиной АД и рСКФ обычно не находят. В значительной мере это связано с тем, что повышение системного АД сопровождается увеличением внутриклубочкового давления с развитием гиперфилтрации. Полагаем, что именно по этой причине мы также подобной взаимосвязи не нашли

В настоящее время выдвинуты различные теории относительно негативной роли поваренной соли в развитии артериальной гипертензии и прогрессировании ХБП. Установлено, что для пациентов с ХБП характерна соль-чувствительная артериальная гипертензия, при которой гипергидратация возникает вторично вслед за увеличением реабсорбции натрия.

В наших экспериментах у крыс после НЭ, потреблявших высокосолевой рацион, существенно повышалась экскреция альбумина. Альбуминурия была выше не только относительно ЛО-животных, но и по сравнению с группой НЭ $\frac{3}{4}$ на стандартной диете. Имеющиеся в литературе клинические данные подтверждают гипотезу о том, что поваренная соль способствует гиперфилтрации, приводя к повреждению почек, альбуминурии и протеинурии, а ее ограничение в рационе оказывает благоприятный эффект на эти показатели [15–17]. Также показано, что протеинурия – фактор риска как прогрессирования ХБП, так и сердечно-сосудистых заболеваний у людей с нарушением функции почек – снижается при ограничении потребления поваренной соли независимо от величины АД [18]. Интересно, что и у здоровых добровольцев с избыточной массой тела ограничение натрия в рационе способствует снижению альбуминурии без заметного влияния на АД [19].

Через 4 мес после НЭ $\frac{3}{4}$ у крыс на стандартной диете наблюдалось увеличение ИММ и ИМЛЖ. Потребление рациона с повышенным содержанием соли приводило к более выраженным изменениям данных показателей. На гистологическом уровне это проявлялась, прежде всего, в развитии гипертрофии кардиомиоцитов и миокардиального фиброза. Известно, что поваренная соль влияет на выработку провоспалительного цитокина TGF- β , который участвует

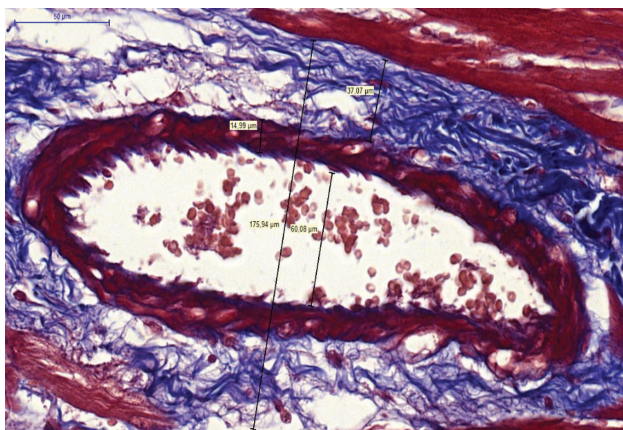
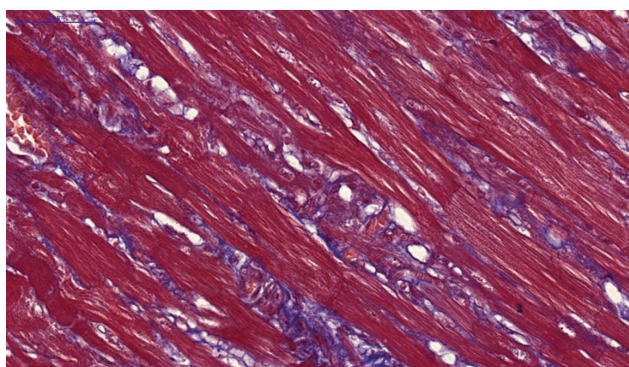
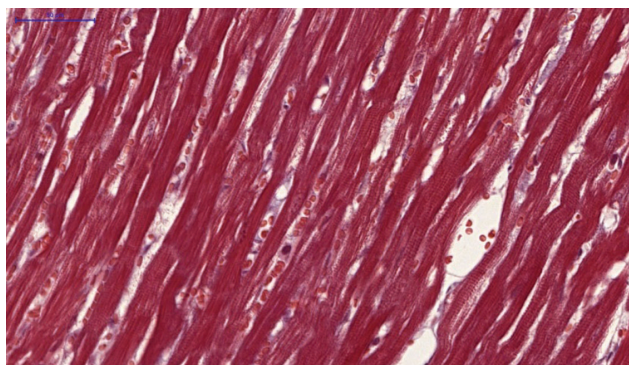


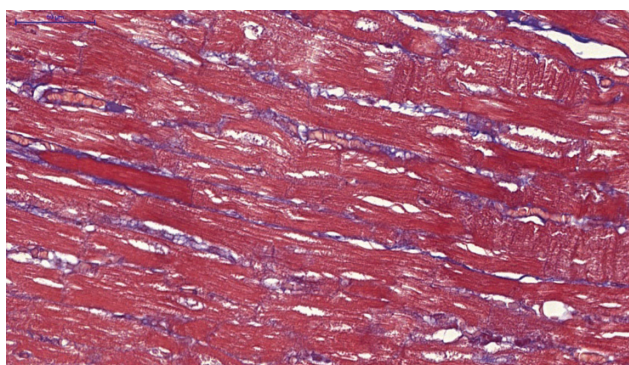
Рисунок 1. Репрезентативные микрофотографии измерения параметров стенки внутримиекардиальных артерий (окраска трихром по Массону) у крысы с НЭ в программе анализа изображений «Pannoramic Viewer 1.15.4». Figure 1. Representative microphotographs of measurements of wall parameters of intramyocardial arteries (Masson's trichrome stain) in a rat with NE in the image analysis program «Pannoramic Viewer 1.15.4».



А



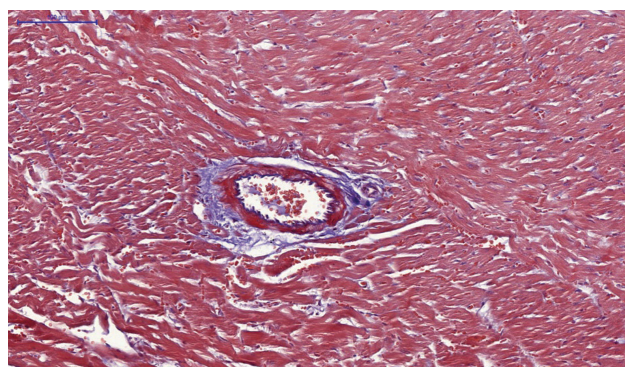
Б



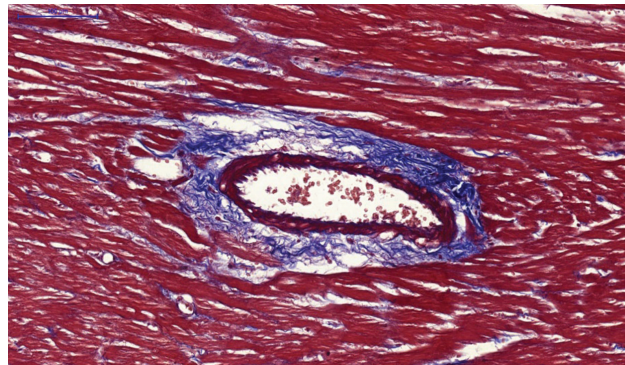
В

Рисунок 2. Репрезентативные микрофотографии миокарда левого желудочка, окраска по Массону с анилиновым синим, ув. 400; А – ЛО-крысы, Б – НЭ $\frac{3}{4}$ на стандартной диете, В – НЭ $\frac{3}{4}$ +ВСД.

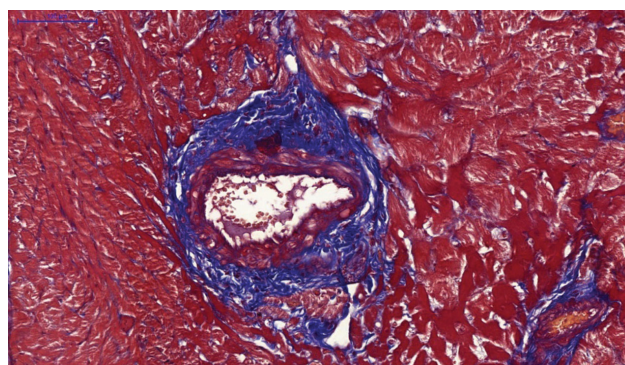
Figure 2. Representative microphotographs of the myocardium of the left ventricle, Masson staining with aniline blue, uv. 400; А – sham-operated rats, Б – nephrectomy 3/4 on a normal diet, В – nephrectomy 3/4 on a high salt diet.



А



Б



В

Рисунок 3. Репрезентативные микрофотографии внутримиекардиальных артерий левого желудочка, окраска по Массону с анилиновым синим, ув. 200; А – ЛО, Б – НЭ $\frac{3}{4}$ на стандартной диете, В – НЭ $\frac{3}{4}$ +ВСД.

Figure 3. Representative microphotographs of intramyocardial arteries of the left ventricle, Masson staining with aniline blue, uv. 200; А – sham-operated rats, Б – nephrectomy 3/4 on a normal diet, В – nephrectomy 3/4 on a high salt diet.

в развитии фиброза как почек, так и миокарда [14]. Наши предыдущие исследования показали, что применение диеты с очень высоким (8 %) содержанием хлорида натрия, несмотря на отсутствие роста АД, приводит к увеличению уровня экспрессии в миокарде крыс с интактными почками нуклеарного фактора транскрипции κB и микроРНК-21, которые также способствуют прогрессированию миокардиального фиброза [20, 21]. Функциональные изменения в миокарде и увеличение уровня экспрессии микроРНК-21 в моче мы наблюдали так же и у яванских макаков, длительно (12 мес) потреблявших высокосолевой рацион [22, 23]. Причиной отсутствия повышения АД в экспериментах на животных с интактными почками, возможно, является способность почек значительно увеличивать экскрецию натрия [20]. Однако даже в случаях отсутствия роста АД при высоком потреблении поваренной соли в миокарде крыс выявляются гипертрофия и периваскулярный фиброз [24]. Эти данные позволяют предполагать наличие механизма прямого воздействия хлорида натрия на мышцу сердца у крыс, который реализуется за счет активации пролиферативных, профибротических цитокинов. Сигнальные пути этих цитокинов могут контролироваться, в частности, изменением экспрессии нуклеарных факторов транскрипции. Следует отметить, что повышенное потребление соли способствует не только ремоделированию миокарда, но и приводит к изменению структуры стенок сосудов (за счет активации синтеза коллагена) [25] и развитию эндотелиальной дисфункции [26]. Кроме того, полагают, что накопление соли в коже и мышцах также связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек [27].

Негативное воздействие повышенного потребления поваренной соли на почки и миокард при ХБП обусловлено различными механизмами. Избыток натрия увеличивает осмоляльность сыворотки, способствуя высвобождению вазопрессина, который запускает каскад метаболических реакций, включая активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Это усугубляет почечную дисфункцию, протеинурию [28, 29] и ГЛЖ [30] у пациентов с ХБП. Альдостерон усиливает реабсорбцию натрия и воды в дистальных канальцах, эффективно повышая АД [31]. Существуют данные о роли поваренной соли в усилении протеинурического и профибротического эффектов альдостерона [11, 32], эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудов [32]. Помимо активации системной РААС, в различных

тканях, включая сердце, наблюдается локальная экспрессия РААС [33]. Экспериментальные и клинические исследования показали, что и ангиотензин II, и альдостерон вызывают развитие ГЛЖ и фиброза миокарда как у экспериментальных животных, так и у людей [34]. С одной стороны, ангиотензин II и альдостерон повышают уровень FGF23 в сыворотке крови у грызунов, а ангиотензин II усиливает, хотя и в меньшей степени по сравнению с костями, специфическую для сердца экспрессию FGF23 у мышей дикого типа [35]. С другой стороны – FGF23 активирует РААС путем ингибирования почечной экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 типа [37]. Лежащие в основе этого процесса молекулярные механизмы еще неизвестны. Однако существует предположение, согласно которому FGF23-индуцированная активация локальной РААС может способствовать гипертрофии и патологии сердца при ХБП [38].

Таким образом, поскольку потребление соли является независимым предиктором сердечно-сосудистых и почечных событий у пациентов с ХБП, снижение потребления соли может иметь важное значение для замедления прогрессирования патологических изменений в миокарде и почках, особенно на ранних стадиях дисфункции почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На начальных этапах ХБП в модели с НЭ $\frac{3}{4}$ длительное потребление рациона с повышенным содержанием поваренной соли способствует ремоделированию миокарда за счет увеличения АД и влияния нагрузки натрием. При этом отмечается развитие не только ожидаемой гипертрофии миокарда, но и его фиброза. Регуляция потребления соли может иметь большие перспективы в качестве модифицируемого фактора риска для снижения сердечно-сосудистых осложнений при прогрессировании ХБП у людей, начиная с самых ранних стадий заболевания.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Работа поддержана средствами Госзадания № НИОКТР 121061700145-2 Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова и средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН (№ 1021062411787-0-3.1.8).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Borrelli S, Provenzano M, Gagliardi I et al. Sodium intake and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci* 2020;21(13):4744. doi: 10.3390/ijms21134744

2. Georgianos PI, Agarwal R. Hypertension in chronic kidney disease-treatment standard 2023. *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38:2694–2703. doi: 10.1093/ndt/gfad118
3. Schrauben SJ, Apple BJ, Chang AR. Modifiable lifestyle behaviors and CKD progression: a narrative review. *Kidney* 2022; 3(4):752–778. doi: 10.34067/KID.000312202
4. Емельянова ЮП, Кузнецов АП, Мозекильде Э, Лаугсен ЯЛ. Динамика связанных нефронов и режим широкополосной синхронизации. *Нелинейная динамика* 2012; 8(5):875–896. Yemelyanova YuP, Kuznetsov AP, Mozekilde E, Laugesen YaL. Dynamics of coupled nephrons and broadband synchronization mode. *Nonlinear dynamics* 2012; 8(5):875–896 (In Russ.)
5. Sama IE, Ravera A, Santema BT et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J* 2020;41(19):1810–1817. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa373
6. Bernardi S, Toffoli B, Zennaro C et al. High-salt diet increases glomerular ACE/ACE2 ratio leading to oxidative stress and kidney damage. *Nephrol Dial Transplant* 2011;27(5):1793–1800. doi: 10.1093/ndt/gfr600
7. Habibi J, Hayden MR, Ferrario CM et al. Salt loading promotes kidney injury via fibrosis in young female Ren2 rats. *Cardio-renal Med* 2014;4(1):43–52. doi: 10.1159/000360866
8. McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD et al. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;6(6):CD010070. doi: 10.1002/14651858.CD010070.pub3
9. Vogt L, Waanders F, Boomsma F et al. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol* 2008;19: 999–1007. doi: 10.1681/ASN.2007060693
10. Chang AR, Löser M, Malhotra R et al. Blood pressure goals in patients with CKD: a review of evidence and guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(1):161–169. doi: 10.2215/CJN.07440618
11. Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN et al. Relation of dietary salt and aldosterone to urinary protein excretion in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2008;51(2):339–344. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100701
12. Shibata S, Nagase M, Yoshida S et al. Podocyte as the target for aldosterone: roles of oxidative stress and Sgk1. *Hypertension* 2007;49(2):355–364. doi: 10.1161/01.HYP.0000255636.11931.a2
13. Nagase M, Shibata S, Yoshida S et al. Podocyte injury underlies the glomerulopathy of Dahl salt-hypertensive rats and is reversed by aldosterone blocker. *Hypertension* 2006;47(6):1084–1093. doi: 10.1161/01.HYP.0000222003.28517.99
14. Romero-González G, González A, López B et al. Heart failure in chronic kidney disease: the emerging role of myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37(5):817–824. doi: 10.1093/ndt/gfaa284
15. Spahia N, Rroji M, Idrizi A et al. Sodium and water dynamics in the progression of chronic kidney disease: mechanisms and clinical significance. *Int Urol Nephrol* 2024;Jan 10. doi: 10.1007/s11255-023-03903-8
16. Shi H, Su X, Li C et al. Effect of a low-salt diet on chronic kidney disease outcomes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2022;12:e050843. doi: 10.1136/bmjopen-2021-050843
17. Garofalo C, Borrelli S, Provenzano M et al. Dietary salt restriction in chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrients* 2018;6:732. doi: 10.3390/nu10060732
18. Nerbass FB, Calice-Silva V, Pecoits-Filho R. Sodium intake and blood pressure in patients with chronic kidney disease: a salty relationship. *Blood Purification* 2018;45(1–3):166–172. doi: 10.1159/000485154
19. Krikken JA, Lely AT, Bakker SJ et al. The effect of a shift in sodium intake on renal hemodynamics is determined by body mass index in healthy young men. *Kidney Int* 2007;71(3):260–265. doi: 10.1038/sj.ki.500201
20. Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ и др. Изменения сердечно-сосудистой системы у крыс, сопряженные с высоким потреблением хлорида натрия. *Артериальная гипертензия* 2014;20(5):384–390. doi: 10.18705/1607-419X-2014-20-5-384-390
21. Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ и др. Постгенотипные и структурные изменения в миокарде крыс Wistar, получавших рацион с высоким содержанием соли. *Вопросы питания* 2023;92(6):73–82. doi: 10.33029/0042-8833-2023-92-6-73-82
22. Орлов СВ, Береснева ОН, Зарайский МИ и др. Изменения экспрессии микроРНК в моче яванских макак (*Macaca fascicularis*) при высоком потреблении поваренной соли. *Вопросы питания* 2021;90:94–102. doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-4-94-102
23. Куликов АН, Береснева ОН, Иванова ГТ и др. Кардиопротективное действие соевого белка при высокосолевого диете у яванских макак. *Рос Физиол Ж им. И.М. Сеченова* 2023;109(6):771–787. doi: 10.31857/S0869813923060055
24. Куликов АН, Береснева ОН, Парастаева ММ и др. Протеины сои противодействуют ремоделированию сердца у крыс Wistar, получающих рацион с высоким содержанием хлорида натрия. *Нефрология* 2019;23(6):92–99. doi: 10.36485/1561-6274-2019-236-92-99
25. Kayukov IG, Beresneva ON, Parastaeva MM et al. Soybean proteins counteract heart remodeling in wistar rats fed a high sodium chloride diet. *Nephrology* 2019;23(6):92–99. doi: 10.36485/1561-6274-2019-236-92-99
26. Guers JJ, Farquhar WB, Edwards DG et al. Voluntary wheel running attenuates salt-induced vascular stiffness independent of blood pressure. *Am J Hypertens* 2019;32(12):1162–1169. doi: 10.1093/ajh/hpz128
27. Boegehold MA. The effect of high salt intake on endothelial function: reduced vascular nitric oxide in the absence of hypertension. *J Vasc Res* 2013;50(6):458–467. doi: 10.1159/000355270
28. Qian Q. Salt, water and nephron: mechanisms of action and link to hypertension and chronic kidney disease. *Nephrology* 2018;23 (Suppl 4):44–49. doi: 10.1111/nep.13465
29. Gaudal NA, Hubeck-Gaudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020;12. Art. No: CD004022. doi: 10.1002/14651858.CD004022.pub5
30. Remuzzi G, Perico N, Macia M et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;Suppl.: S57–S65. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.09911.x
31. Glasscock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(Suppl. 1):S79–S91. doi: 10.2215/CJN.04860709
32. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med* 2019; 33:363–382. doi: 10.1111/jvim.15454
33. Fujiwara S, Kotani K, Brantley PJ et al. Dietary salt re-

duction in rural patients with albuminuria using family and community support: the Mima study. *Asia Pac Fam Med* 2010;9(1):6. doi: 10.1186/1447-056X-9-6

33. Duprez DA. Aldosterone and the vasculature: mechanisms mediating resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9(1 Suppl 1):13–18. doi: 10.1111/j.1524-6175.2007.06367.x

34. Paul M, Poyan MA, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006;86:747–803. doi: 10.1152/physrev.00036.2005

35. Pi M, Ye R, Han X et al. Cardiovascular interactions between fibroblast growth factor-23 and angiotensin II. *Sci Rep* 2018; 8:12398. doi: 10.1038/s41598-018-30098-1

36. Catena C, Colussi G, Brosolo G et al. Aldosterone and left ventricular remodeling. *Horm Metab Res* 2015;47:981–986. doi: 10.1055/s-0035-1565055

37. Patel VB, Zhong J-C, Grant MB et al. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ Res* 2016;118:1313–1326. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307708

38. Leifheit-Nestler M, Kirchhoff F, Nespor J et al. Fibroblast growth factor 23 is induced by an activated renin-angiotensin-aldosterone system in cardiac myocytes and promotes the pro-fibrotic crosstalk between cardiac myocytes and fibroblasts. *Nephrol Dial Transpl* 2018;33:1722–1734. doi: 10.1093/ndt/gfy006

Сведения об авторах:

Доц. Мохамад Х. Хасун, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: nefrolog2013@mail.ru ORCID 0000-0002-5722-8693

Ведущий научный сотрудник Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем. Тел.: 8 (812) 328-07-01, E-mail: ivanovagt@infran.ru ORCID: 0000-0003-0188-5173

Старший научный сотрудник Парастаева Марина Магрезовна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: marina_parastaeva@list.ru. ORCID: 0000-0002-4526-8671

Научный сотрудник Богданова Евдокия Олеговна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. E-mail: eudokiabogdanova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1969-1959

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук
199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутрен-

них болезней. Тел.: +7(911)2677413. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-104

Проф. Кучер Анатолий Григорьевич, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 346-39-26. E-mail: prof.kucher@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5616-3488

Доц. Орлова Светлана Александровна, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 338-69-19, E-mail: orlova_s_2001@mail.ru; ORCID 0000-0003-0515-2575

Старший научный сотрудник Береснева Ольга Николаевна, канд. биол. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: beresnevaolga@list.ru ORCID: 0000-0002-7532-2405

About the authors:

Associate Professor Mohamad H. Hasun, MD, PhD
197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstogo str., 17, building 54. The First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlova, Department of Propaedeutics of Internal Diseases. Tel.: (812) 346-39-26, E-mail: nefrolog2013@mail.ru ORCID 0000-0002-5722-8693

Leading researcher Galina T. Ivanova, PhD
199034, Russia, St. Petersburg, nab. Makarova, 6. Federal State Budgetary Institution of Science I. P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Laboratory of Physiology of Cardiovascular and Lymphatic Systems. Tel.: 8 (812) 328-07-01, E-mail: ivanovagt@infran.ru ORCID: 0000-0003-0188-5173

Senior Researcher Marina M. Parastaeva, PhD
197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstogo str., 17, building 54. The First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlova, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Renal Physiology. Tel.: (812) 346-39-26, E-mail: marina_parastaeva@list.ru . ORCID: 0000-0002-4526-8671

Researcher Evdokia O. Bogdanova, MD, PhD
197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstogo str., 17, building 54. The First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlova, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Biochemical Homeostasis. E-mail: eudokiabogdanova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1969-1959

Prof. Alexander Sh. Rumyantsev, MD, PhD, MedSci
199106, Russia, St. Petersburg, 21st line V.O., 8a. St. Petersburg State University, Department of Faculty Therapy. Tel.: +7 (812) 326-03-26. 6-8 Lva Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. The first St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlova, Department of Propaedeutics of Internal Diseases. Tel.: +7(911)2677413. E-mail: rash.56@mail.ru . ORCID: 0000-0002-9455-104

Prof. Anatoly G. Kucher, MD, PhD, MedSci
197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstogo str., 17, building 54. The First St. Petersburg State Medical University named after

Academician I.P. Pavlova, Department of Propaedeutics of Internal Diseases. Tel.: (812) 346-39-26. E-mail: Prof.kucher@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5616-3488

Associate Professor Svetlana A. Orlova, MD, PhD
197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstogo str., 17, building 54.
The First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlova, Department of Propaedeutics of Internal Diseases. Tel.: (812) 338-69-19, E-mail: orlova_s_2001@mail.ru ; ORCID 0000-0003-0515-2575

Senior Researcher Olga N. Beresneva, PhD
197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstogo str., 17, building 54.
The First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlova, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Renal Physiology. Tel.: (812) 346-39-26, E-mail beresnevaolga@list.ru ORCID: 0000-0002-7532-2405

Вклад авторов: М.Х.Х. – концепция исследования, сбор и анализ данных, написание исходного варианта текста; Г.Т.И. – проведение эксперимента, сбор и обработка данных; М.М.П. – проведение эксперимента, сбор и обработка данных, написание исходного варианта текста; Е.О.Б. – проведение гистологического исследования; А.Ш.Р. – статистический анализ данных; А.Г.К. – анализ данных, редактирование

статьи; С.А.О. – анализ лабораторных данных; О.Н.Б. – концепция и дизайн исследования, проведение эксперимента, сбор и анализ данных, написание и окончательное редактирование статьи.

Contribution of the authors: M.H.H. – the concept of research, data collection and analysis, writing the original version of the text; G.T.I. – conducting an experiment, collecting and processing data; M.M.P. – conducting an experiment, collecting and processing data, writing the original text; E.O.B. – conducting a histological study; A.Sh.R. – statistical data analysis; A.G.K. – data analysis, editing the text of the manuscript; S.A.O. – analysis laboratory data; O.N.B. – the concept and design of the study, conducting the experiment, collecting and analyzing data, writing and final editing of the text of the manuscript.

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

Статья поступила в редакцию 15.03.2024;
одобрена после рецензирования 15.05.2024;
принята к публикации 27.05.2024
The article was submitted 15.03.2024;
approved after reviewing 15.05.2024;
accepted for publication 27.05.2024