

УДК 616-092.9:616.1:616.61-008.64

<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-48-58>

Е. О. БОГДАНОВА¹, А. М. САДЫКОВ¹, Г. Т. ИВАНОВА²,
И. М. ЗУБИНА¹, О. Н. БЕРЕСНЕВА¹, О. В. ГАЛКИНА¹,
В. В. ШАРОЙКО¹, В. А. ДОБРОНРАВОВ¹

Ремоделирование внутримиекардиальных артерий и миокарда как мишень ранних минерально-костных нарушений при хронической дисфункции почек: экспериментальное исследование

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И. П. Павлова
Российской академии наук»
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6
E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com

Статья поступила в редакцию 16.10.25 г.; принята к печати 14.11.25 г.

Резюме

Введение. Минерально-костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП) являются важным фактором формирования сердечно-сосудистых осложнений и смертности при ХБП. МКН-ХБП преимущественно исследованы на поздних стадиях при выраженных нарушениях обмена неорганического фосфата (Pi) и его гормональной регуляции. Вклад МКН-ХБП в ремоделирование сердечно-сосудистой системы на ранних этапах заболевания недостаточно изучен. **Цель** – исследовать молекулярные и структурные изменения миокарда и внутримиекардиальных артерий в модели ранних стадий МКН-ХБП. **Материалы и методы.** Для моделирования МКН-ХБП выполняли 3/4 нефрэктомии у спонтанно гипертензивных крыс (SHR). Контрольную группу составили ложнопериоперированные животные. Через 2 и 6 месяцев оценивали функцию почек, параметры обмена Pi, гистологию и гистоморфометрию костной ткани, миокарда и сосудов, профили экспрессии генов Pi-зависимых, прогипертрофических и профибротических сигнальных путей в миокарде. **Результаты.** Хроническое повреждение почек в полученных моделях соответствовало 1–2 стадиям ХБП у человека и сопровождалось сниженным костным обменом без повышения концентрации фактора роста фибробластов 23 и паратиреоидного гормона в сыворотке. Ремоделирование миокарда характеризовалось интерстициальным и периваскулярным фиброзом, утолщением меди внутримиекардиальных артерий, гипертрофией кардиомиоцитов и тканевой ретенцией фосфора. Изменения профилей экспрессии включали гены, ассоциированные с регуляцией клеточной дифференцировки (*Lgr4*, *Dkk1*, *Sfrp2*), васкуляризации (*Jag1*, *Fzd2*, *Ptch1*, *Vmp4*), фиброза (*Hes1*, *Jag1*, *Mapk1/3*, *Ctnnb1*), гипертрофии (*Mapk1/3*, *Hes1*, *Jag1*, *Ctnnb1*, *PPP3ca*) и обмена Pi (*Ankh*, *Mapk1/3*, *PPP3ca*). **Заключение.** Ранние этапы ремоделирования миокарда и сосудов при МКН-ХБП ассоциированы со сниженным костным обменом и накоплением фосфора в миокарде параллельно с изменениями экспрессии генов, регулирующих обмен Pi-содержащих соединений, васкуляризацию, фиброз и гипертрофию.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ремоделирование миокарда, внутримиекардиальные артерии, неорганический фосфат, ERK1/2, PiT-2, Ankh, Jagged1, Hes1, Lgr4

Для цитирования: Богданова Е. О., Садыков А. М., Иванова Г. Т., Зубина И. М., Береснева О. Н., Галкина О. В., Шаройко В. В., Добронравов В. А. Ремоделирование внутримиекардиальных артерий и миокарда как мишень ранних минерально-костных нарушений при хронической дисфункции почек: экспериментальное исследование. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2025;24(4):48–58. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-48-58>.

E. O. BOGDANOVA¹, A. M. SADYKOV¹, G. T. IVANOVA²,
I. M. ZUBINA¹, O. N. BERESNEVA¹, O. V. GALKINA¹,
V. V. SHAROYKO¹, V. A. DOBRONRAVOV¹

Remodeling of Intramyocardial Arteries and Myocardium as a Target of Early Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: an Experimental Study

¹ Pavlov University

6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

² Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences

6, Makarova embankment, Saint Petersburg, Russia, 199034

E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com

Received 16.10.25; accepted 14.11.25

Summary

Introduction. Chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD) plays a significant role in causing cardiovascular morbidity and mortality related to CKD. CKD-MBD has been studied during advanced stages when changes in inorganic phosphate (Pi) and its hormonal regulation are obvious. The initial phases of myocardial remodeling (MR) in early CKD-MBD remain poorly understood. **Aim.** To investigate the molecular and structural alterations in the myocardium and intramyocardial arteries in early-stage CKD-MBD model. **Materials and methods.** CKD-MBD was modeled using 3/4 nephrectomy in spontaneously hypertensive rats (SHR). Sham-operated rats served as a control. After 2 or 6 months, we assessed renal function, inorganic phosphate (Pi) metabolism, bone, myocardial and vascular histology and histomorphometry and gene profiles for Pi-dependent, pro-hypertrophic and pro-fibrotic signaling pathways in the myocardium. **Results.** The chronic kidney injury in the applied models corresponded to human CKD grade 1–2 and was accompanied by lower bone turnover with no increase in fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone levels. Myocardial remodeling was characterized by interstitial and perivascular fibrosis, thickening of the intramyocardial artery media, cardiomyocyte hypertrophy and tissue retention of phosphorus. The differences in the expression profiles included genes related to cell differentiation (*Lgr4*, *Dkk1*, *Sfrp2*), vascularization (*Jag1*, *Fzd2*, *Ptch1*, *Bmp4*) and fibrosis (*Hes1*, *Jag1*, *Mapk1/3*, *Ctnnb1*), hypertrophy (*Mapk1/3*, *Hes1*, *Jag1*, *Ctnnb1*, *Ppp3ca*) and Pi balance (*Ankh*, *Mapk1/3*, *Ppp3ca*). **Conclusion.** The early stages of myocardial and vascular remodeling in CKD-MBD are associated with lower bone turnover and myocardial phosphorus accumulation concurrently with altered myocardial gene expression of pathways related to Pi metabolism, vascularization, fibrosis and hypertrophy.

Keywords: chronic kidney disease, myocardial remodeling, intramyocardial arteries, inorganic phosphate, ERK1/2, PiT-2, Ankh, Jagged1, Hes1, Lgr4

For citation: Bogdanova E. O., Sadykov A. M., Ivanova G. T., Zubina I. M., Beresneva O. N., Galkina O. V., Sharoyko V. V., Dobronravov V. A. Remodeling of Intramyocardial Arteries and Myocardium as a Target of Early Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: an Experimental Study. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2025;24(4):48–58. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2025-24-4-48-58>.

Введение

Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) демонстрируют значительное повышение кардиоваскулярных рисков [1–3]. Минерально-костные нарушения при ХБП (МКН-ХБП) являются важным фактором, способствующим прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, дополняя другие связанные с ХБП механизмы [4–6].

Исследования МКН-ХБП в основном сосредоточены на поздних стадиях заболевания, когда высокие концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ), фактора роста фибробластов 23 (FGF23) и системное снижение Klotho напрямую влияют на ремоделирование сердечно-сосудистой системы и костный обмен [7–11]. Гипертрофия левого желудочка является наиболее характерным и изученным признаком сердечно-сосудистого ремоделирования при ХБП [12–14], и вероятно сопровождается интерстициальным фиброзом и изменениями микроциркуляторного русла, как было показано на поздних стадиях [15–18].

Патогенез ранних стадий МКН-ХБП до возникновения гиперпаратиреоза и повышения уровня FGF23 в сыворотке остается в значительной степени неисследованным. Понимание ранних механизмов кардиоваскулярного ремоделирования и сосудов необходимо для разработки превентивных подходов к терапии потенциально необратимых структурных изменений миокарда и сосудов на поздних стадиях МКН-ХБП.

Цель исследования – анализ молекулярных и гистологических характеристик ремоделирования миокарда и сосудов на ранних стадиях экспериментальной МКН-ХБП до повышения системных регуляторов фосфатного обмена (ПТГ, FGF23).

Материалы и методы исследования

Экспериментальные животные. Животные были получены из Института физиологии имени И. П. Павлова РАН (Санкт-Петербург, Россия). Исследование одобрено локальным этическим комитетом учреждения (протокол № 06/03 от 6 марта 2023 г.). Все

процедуры соответствовали директиве Совета Европейского сообщества (2010/63EU) и рекомендациям Национального института здравоохранения (Руководство по уходу и использованию лабораторных животных).

Взрослых самцов спонтанно гипертензивных крыс (SHR) и крыс линии Wistar Kyoto (WKY) весом 190–230 г содержали в условиях 12-часового светового/12-часового темного цикла при комнатной температуре (20–22 °C) со свободным доступом к воде и корму, содержащему 0,6 % фосфора.

Ранние стадии хронической дисфункции почек (ДП) моделировали у крыс SHR при комбинировании артериальной гипертензии (АГ) с ложной операцией (ЛО) или 3/4 нефрэктомией (НЭ). Были получены три экспериментальные группы начальных стадий хронической ДП: (I) АГ у ЛО SHR с шестимесячным сроком наблюдения (ЛО6); (II) сочетание АГ и НЭ с двухмесячным сроком наблюдения (НЭ2); (III) АГ и НЭ с шестимесячным сроком наблюдения (НЭ6) (табл. 1). Ложнооперированные крысы Wistar Kyoto (K2) и SHR (ЛО2) с двухмесячным периодом наблюдения служили контролем.

Систолическое артериальное давление измеряли за день до выведения из эксперимента методом «хвостовой манжеты» с использованием электроманометра (ELEMA, Швеция).

Образцы крови, левой почки и большеберцовой кости забирали немедленно после эвтаназии. Индекс массы миокарда (ИММ) рассчитывали как отношение массы миокарда (мг) к массе крысы (г). Накануне завершения эксперимента крыс помещали на 24 ч в индивидуальные метаболические камеры для сбора суточной мочи.

Биохимические исследования. Образцы крови и суточной мочи центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Концентрации креатинина, неорганического фосфата (Pi) измеряли с использованием соответствующих наборов реагентов на анализаторе SYNCHRON CX DELTA (Beckman Coulter, США). Рассчитывали фракционную (FEPi) и абсолютную экскрецию Pi с мочой (Pi/Cr мочи). Концентрацию альбумина в моче определяли методом иммунотурбидиметрии с использованием наборов реагентов (Vital, Санкт-Петербург, Россия) на анализаторе SA-90 (Fujuno, Нагасаки, Япония). Альбуминурию рассчитывали как отношение содержания альбумина к креатинину в моче.

Иммуноферментный анализ. Уровни интактного ПТГ и интактного FGF23 измеряли с использованием набора MILLIPLEX MAP „Rat Bone Magnetic Bead Panel 1“ (EDM Millipore Corporation, США) на анализаторе Bio-Plex 200 (BioRad, США). Концентрацию Klotho в сыворотке определяли с помощью набора α -Klotho ELISA Kit for Rat (Cloud-Clone Corp., США) и планшетного ридера Immunochem 2100 (High Technology, США).

Атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно связанной плазмой. Содержание фосфора в миокарде, костной и почечной ткани измеряли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой [19]. Содержание

фосфора в почке и миокарде рассчитывали с учетом массы органа.

ПЦР в реальном времени. Образцы диафиза большеберцовой кости и миокарда промывали фосфатно-солевым буфером и инкубировали в течение ночи при 4 °C в RNAlater (Евроген, Россия) и хранили при –80 °C. Общую РНК выделяли с использованием набора TriZ Reagent RNA Kit (Иноген, Россия). Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием набора RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Scientific, США). Мультиплексную ПЦР в реальном времени выполняли для генов интереса и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы по протоколу производителя (Синтол, Россия) на амплификаторе BioRad CFX 96 (BioRad, США). Уровень относительной экспрессии генов рассчитывали методом Δ Сt. Исследуемые гены были проанализированы с использованием базы данных Search Tool for Recurring Instances of Neighboring Genes (STRING) (<https://string-db.org/>; дата обращения: 29 августа 2025 г.).

Гистологическое исследование. Фрагменты почки, миокарда и большеберцовой кости фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине (pH 7,4) в течение 24 (почка, миокард) и 48 (кость) часов. Деминерализацию образцов кости выполняли в 10 % растворе ЭДТА (pH 7,4) в течение двух месяцев. Обезвоживание и пропитывание парафином проводили по стандартному протоколу с использованием процессора Excelsior AS (Thermo Scientific, США) в растворе IsoPREP (Биовитрум, Россия) и парафиновой среде HISTOMIX (Биовитрум, Россия). Серийные срезы толщиной 1,5–2 мкм изготавливали на ротационном микротоме HM 325 (Thermo Scientific, США), окрашивали гематоксилином и эозином, PAS (Лабико, Россия), по Массону (Биовитрум, Россия), толуидиновым синим и Fast green (Лабико, Россия), TRAP (Servicebio, Китай).

Количественная морфометрия. Для количественной морфометрии использовали программное обеспечение Orbit Image Analysis 3.64 и Pannomic Viewer 1.15.4. Площадь интерстициального фиброза (ИФ) почек, статические гистоморфометрические показатели костной ткани и гистологические изменения миокарда и внутримиекардиальных артерий измеряли два исследователя, не имевшие информации о принадлежности образцов к экспериментальным группам. Для каждого среза анализировали десять полей зрения или оцифрованное изображение всего среза. Статические параметры гистоморфометрии костной ткани измеряли в соответствии с руководством Bone Research Protocols, Methods in Molecular Biology (Histomorphometry in Rodents) [20] и рекомендациями Комитета по номенклатуре Американского общества по изучению кости и минерального обмена (American Society for Bone and Mineral Research) [21].

Статистический анализ. Для анализа данных использовали программное обеспечение SAS версии 9.4 (SAS Institute Inc., США). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [IQR]. Сравнение групп выполняли с помощью двусторон-

Характеристика групп исследования, основные показатели функции почек, сердечно-сосудистой системы и метаболизма фосфата

Table 1

Characteristics of study groups, main indices of renal function, cardiovascular system and phosphate metabolism

Группа	К2 (1)	ЛО2 (2)	ЛО6 (3)	НЭ2 (4)	НЭ6 (5)
Продолжительность эксперимента, мес	2	2	6	2	6
Количество, n	8	8	8	8	8
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	74 (69; 79) ^{3-5#}	73 (68; 77) ^{3-5‡}	83 (81; 86) ^{4,5#}	93 (91; 97) ^{5#}	107 (102; 110)
Альбумин/креатинин мочи, мг/мг	0,026 (0,017; 0,035) ^{3-5#}	0,043 (0,031; 0,065) ^{3-5‡}	0,288 (0,237; 0,336)	0,327 (0,153; 0,370)	0,543 (0,345; 1,114)
Интерстициальный фиброз почки, %	2,5 (1,6; 3,1) ^{3-5#}	1,9 (0,1; 3,3) ^{3-5#}	5,8 (3,5; 7,2) ^{5#}	6,9 (3,9; 7,7) ^{5#}	14,5 (13,2; 17,2)
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	135 (130; 142) ^{2-5#}	170 (160; 182) ^{3,4*5#}	195 (183; 200)	195 (180; 205)	208 (195; 223)
Индекс массы миокарда, мг/г	2,5 (2,1; 2,8) ^{3,4*5‡}	2,8 (2,8; 3,1) ^{5*}	3,0 (2,9; 3,4)	3,3 (2,8; 3,5)	3,4 (3,2; 3,6)
Толщина стенки миокарда, мм	2,1 (2,0; 2,2) ^{3†4*5#}	2,3 (2,2; 2,5) ^{5†}	2,5 (2,4; 2,7) ^{5*}	2,4 (2,2; 2,5) ^{5‡}	2,9 (2,8; 2,9)
Фосфор почки, мг/кг	818 (770; 877)	872 (606; 1241)	822 (637; 1024)	699 (668; 825)	734 (671; 862)
Фосфор кости, г/кг	59 (33; 63)	63 (58; 64)	63 (61; 64)	63 (55; 65)	60 (59; 64)
Фосфор миокарда, мг/кг	506 (374; 839)	629 (593; 726) ^{4*}	578 (546; 607) ^{5*}	859 (683; 920)	675 (588; 837)
Pi сыворотки, ммоль/л	1,5 (1,2; 1,60) ^{3-5#}	1,9 (1,7; 1,9) ^{5*}	1,9 (1,8; 2,0) ^{5‡}	1,6 (1,5; 1,8) ^{5*}	2,2 (2,1; 2,3)
Фракционная экскреция Pi, %	29 (23; 33) ^{4,5‡}	32 (27; 42) ^{4,5‡}	38 (32; 44) ^{4,5‡}	63 (47; 65)	56 (45; 59)
Pi/креатинин мочи, мг/мг	5,6 (4,5; 6,5) ^{2-5*}	8,9 (6,9; 10,1)	8,6 (7,9; 9,8)	10,1 (7,6; 12,7)	9,3 (8,9; 11,2)
ПТГ, пг/мл	55,1 (12,7; 112,9)	76,6 (18,4; 111,0)	45,5 (12,6; 67,1)	45,9 (21,2; 76,6)	33,5 (9,6; 84,9)
FGF 23, пг/мл	351 (290; 836)	361 (330; 1530)	468 (326; 694)	676 (330; 793)	630 (330; 953)
Klotho сыворотки, пг/мл	2698 (2413; 2831)	2916 (2520; 5374) ^{3-5*}	2043 (1676; 2663)	2304 (2074; 2524)	2259 (1428; 2696)

Примечание: Надстрочные индексы соответствуют уровню статистической значимости межгрупповых различий с обозначением номера группы сравнения; * – $p < 0,05$; † – $p < 0,01$; ‡ – $p < 0,005$; # – $p < 0,001$.

него U-критерия Манна–Уитни. Взаимосвязь между переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Модели минерально-костных нарушений при хронической болезни почек. У крыс SHR контрольной группы (ЛО2) показатели хронического повреждения почек не отличались от таковых у нормотензивных крыс WKY (К2) (табл. 1). Во всех экспериментальных группах (ЛО6, НЭ2, НЭ6) отмечали более высокие уровни сывороточного креатинина (Cr), альбуминурии, площади ИФ почки и сниженные уровни Klotho (табл. 1). В группах ЛО6, НЭ2, НЭ6

альбуминурия была выше в 6–12 раз, в то время как повышение сывороточного Cr и распространенности ИФ почек не превышало 30 % по сравнению с контрольной группой ЛО2, что указывает на соответствие полученных экспериментальных моделей ХБП С1–2 у человека.

В моделях ХБП наблюдали сниженные значения площади трабекулярной кости и количества остеоцитов (группы ЛО6, НЭ2, НЭ6), остеобластов (НЭ2, НЭ6), периметра резорбции (НЭ6) (рис. 1). Гистологические изменения сопровождалось сниженной экспрессией генов, связанных с формированием костной ткани (*Bmp4*, *Sp7*, *Ctnnb1*) (рис. 1). В совокупности эти данные свидетельствовали о сниженном костном обмене в моделях ранних стадий ХБП.

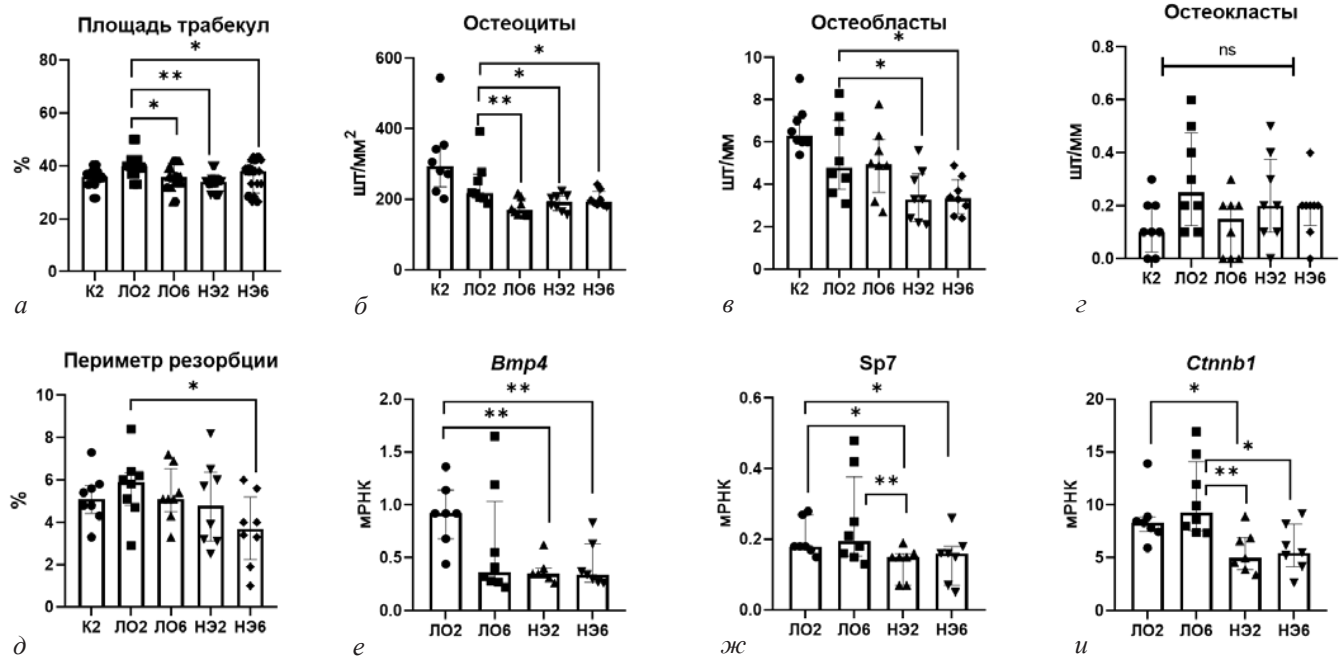


Рис. 1. Ремоделирование костной ткани в моделях ранних стадий хронической дисфункции почек по данным статической гистоморфометрии кости и анализа экспрессии генов: *a* – площадь трабекулярной костной ткани (B.Ar/T.Ar, %); *б* – количество остеоцитов в диафизарном отделе (N.Ot/T.Ar, шт/мм²); *в* – количество остеобластов в метафизарном отделе (N.Ob/V.Pm, шт/мм); *г* – количество остеокластов (N.Oc/V.Pm, шт/мм); *д* – эродированный периметр (E.Pm/V.Pm, %); *е* – относительная экспрессия генов Bmp4; *ж* – Sp7; *з* – Ctnnb1; n. s. – различия статистически незначимы ($p \geq 0,05$); ЛО – ложнооперированные крысы; НЭ – нефрэктомизированные крысы

Fig. 1. Bone remodeling in models of early-stage chronic kidney dysfunction according to static bone histomorphometry and gene expression analysis: *a* – trabecular bone area (B.Ar/T.Ar, %); *б* – number of osteocytes in the diaphyseal section (N.Ot/V.Pm, pcs/mm²); *в* – number of osteoblasts in the metaphyseal section (N.Ob/V.Pm, pcs/mm); *г* – number of osteoclasts (N.Oc/V.Pm, pcs/mm); *д* – eroded perimeter (E.Pm/V.Pm, %); *е* – relative expression of Bmp4 genes; *ж* – Sp7; *з* – Ctnnb1; n. s. – differences are not statistically significant ($p \geq 0.05$); ЛО – sham-operated rats; НЭ – nephrectomized rats

Концентрация P_i в сыворотке крови была выше в группе НЭ6 по сравнению с контролем ЛО2 и экспериментальными группами ЛО6 и НЭ2 (табл. 1). P в миокарде и уровень FER_i были выше в группах НЭ2, НЭ6 (табл. 1). Концентрация P в почке и костной ткани, абсолютная экскреция P_i с мочой, уровни ПТГ и FGF23 в сыворотке крови не различались (табл. 1).

Ремоделирование миокарда в моделях МКН-ХБП. ИММ и гистологические параметры ремоделирования миокарда и сосудов не различались между гипертензивным (ЛО2) и нормотензивным (K2) контролями (табл. 1, рис. 2). ИММ, толщина стенки левого желудочка и диаметр кардиомиоцитов были выше в группе НЭ6 (табл. 1, рис. 2, *a, e*). Площадь ИФ миокарда была выше во всех моделях ХБП со сниженным костным обменом (МКН-ХБП: ЛО6, НЭ2, НЭ6) (рис. 2, *б, ж*). Индекс Керногана был повышен в группах с нефрэктомией НЭ2 и НЭ6 (рис. 2, *д*). Толщина меди и адвентиции внутримиекардиальных артерий были выше в группах ЛО6 и НЭ6; гипертрофия миокарда в группе НЭ6 сопровождалась более высокими значениями толщины меди и адвентиции по сравнению с остальными группами (табл. 1, рис. 2, *в, г, и*). Ремоделирование меди на структурном уровне включало гипертрофию гладкомышечных клеток и отложение коллагена без признаков кальцификации (рис. 2, *к*); увеличение толщины адвентиции происходило за счет отложения коллагена (рис. 2, *и*).

При анализе объединенной группы SHR показатели патологического ремоделирования миокарда и сосудов положительно коррелировали с уровнем P_i в сыворотке крови, содержанием фосфора в миокарде, фракционной экскрецией фосфата (табл. 2).

Профиль экспрессии генов гипертрофии и интерстициального фиброза миокарда в моделях МКН-ХБП. При МКН-ХБП в миокарде наблюдали повышение экспрессии генов *Hes1* и *Lgr4* на фоне сниженной экспрессии *Jag1* и генов внутриклеточных сигнальных путей Wnt и Bmp – *Wnt5a*, *Ctnnb1*, *Bmp4*, *Tgfb1* (рис. 3, *б–г*), ассоциированных с дифференцировкой мезенхимальных, эндотелиальных и мышечных клеток сердца (рис. 3, *е*). В группе НЭ6, с более выраженными костными и сердечно-сосудистыми изменениями и повышенным уровнем P_i в сыворотке крови, наблюдали повышенную экспрессию P_i-регулируемых генов *Ankh*, *Mapk1*, *Dkk1*, *Sfrp2* в миокарде (рис. 3, *д*).

При анализе всей группы SHR толщина стенки левого желудочка положительно коррелировала с экспрессией *Ppp3ca* и *Mapk1* и отрицательно – с *Jag1*, *Numb* и *Bmp4* (табл. 3). Относительная экспрессия *Jag1* была обратно пропорциональна уровню интерстициального и периваскулярного фиброза и гипертрофии меди внутримиекардиальных артерий (табл. 3). *Lgr4* и *Bmp4* коррелировали с ремоделированием внутримиекардиальных артерий (табл. 3) и уровнем P_i в сыворотке крови (*Lgr4*: $r=0,48$, $p=0,040$; *Bmp4*: $r=-0,52$, $p=0,037$). Экспрессия *Mapk1* коррелировала с *Slc20a2* ($r=0,60$, $p=0,015$); экспрессия *Numb* – с *Ctnnb1* ($r=0,63$, $p=0,019$); *Hes1* – с экспрессией *Ptch1* ($r=-0,52$, $p=0,035$) и *Bmp4* ($r=0,66$, $p=0,005$).

В настоящем исследовании впервые был выполнен комплексный анализ гистологических и молекулярных изменений миокарда на стадиях экспериментальной МКН-ХБП, сопоставимых с ХБП С1–2 у человека.

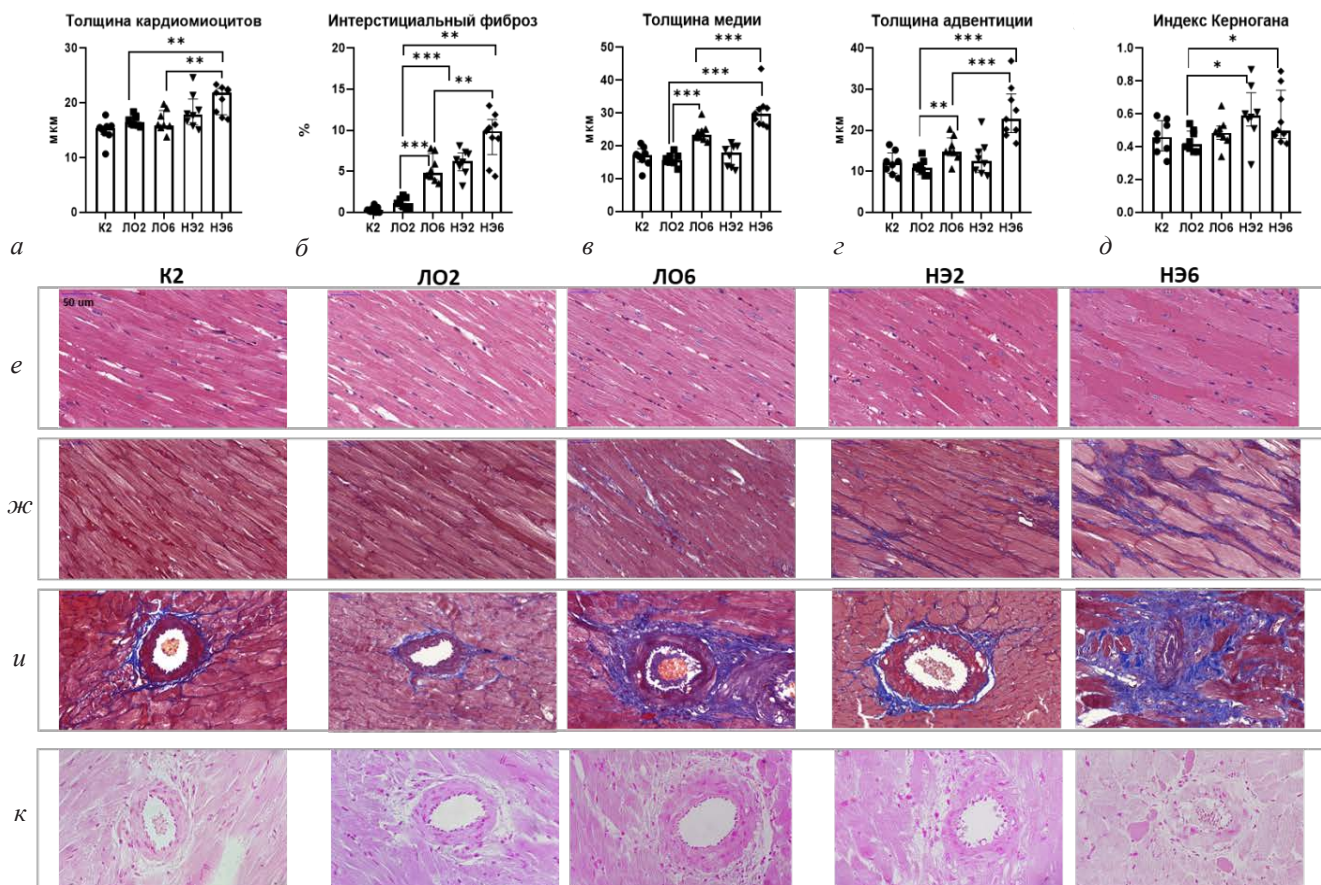


Рис 2. Гистология и гистоморфометрия миокарда: *a* – толщина кардиомиоцитов; *б* – доля интерстициального фиброза миокарда; *в* – толщины меди внутримиекардиальных артерий; *г* – толщина адвентиции внутримиекардиальных артерий (периваскулярный фиброз); *д* – индекс Керногана; *е–и* – репрезентативные микрофотографии морфометрических параметров миокарда; *е* – кардиомиоциты (окраска гематоксилином и эозином); *ж* – интерстициальный фиброз (трихромная окраска по Массону); *и* – ремоделирование внутримиекардиальных артерий (трихромная окраска по Массону); *к* – отсутствие признаков кальцификации внутримиекардиальных артерий (окраска по Коссу) в группах нормотензивного контроля Вистар Киото (K2), контроля SHR (ЛО2), и группах ранних стадий МКН-ХБП, сопоставимых с С1 человека (ЛО6), С1–2 (НЭ2), С2 (НЭ6)

Fig. 2. Histology and histomorphometry of the myocardium: *a* – cardiomyocyte thickness; *б* – fraction of interstitial myocardial fibrosis; *в* – media thickness of intramyocardial arteries; *г* – adventitia thickness of intramyocardial arteries (perivascular fibrosis); *д* – Kernohan’s index; *е–и* – representative micrographs of myocardial morphometric parameters: *е* – cardiomyocytes (hematoxylin and eosin staining); *ж* – interstitial fibrosis (Masson’s trichrome staining); *и* – remodeling of intramyocardial arteries (Masson’s trichrome staining); *к* – absence of signs of intramyocardial artery calcification (Koss staining) in Wistar Kyoto normotensive control groups (K2), SHR control (LO2), and early CKD-MBD groups comparable to human C1 (LO6), C1-2 (HЭ2), C2 (HЭ6); ЛО – sham-operated rats; НЭ – nephrectomized rats

Таблица 2

Анализ корреляции между гистологическими показателями ремоделирования миокарда и параметрами фосфатного баланса

Table 2

Correlation analysis between the histology indices of myocardial remodeling and the parameters of phosphate balance

Параметр	Диаметр кардиомиоцита, мкм	Толщина меди, мкм	Периваскулярный фиброз, мкм	Интерстициальный фиброз миокарда, %
Р миокарда, мг/кг	-0,34, p=0,17	0,52, p=0,029	-0,41, p=0,09	0,13, p=0,60
Р _i сыворотки, ммоль/л	0,58, p=0,012	0,68, p=0,002	0,65, p=0,003	0,50, p=0,026
Фракционная экскреция Р _i , %	0,21, p=0,38	0,14, p=0,59	0,38, p=0,041	0,35, p=0,16

Несмотря на ранние стадии без повышения уровней ПТГ и FGF23, в полученных моделях наблюдали признаки дисбаланса Р_i, сниженного костного обмена и ремоделирования миокарда. Обнаруженные изменения миокарда (периваскулярный и интерстициальный фиброз, гипертрофия левого желудочка) согласуются с результатами других исследований, в основном выполненных на поздних стадиях ХБП [2, 4, 5, 22–28].

Мы впервые продемонстрировали, что ремоделирование стенки внутримиекардиальных артерий, происходящее за счет гипертрофии гладкомышечных клеток, отложения коллагена в меди и адвентиции без признаков сосудистой кальцификации и умеренное, но достоверное повышение распространенности интерстициального фиброза миокарда являются ранними событиями в условиях МКН-ХБП

Профиль анализируемых генов в миокарде



Дифференциально экспрессирующиеся гены

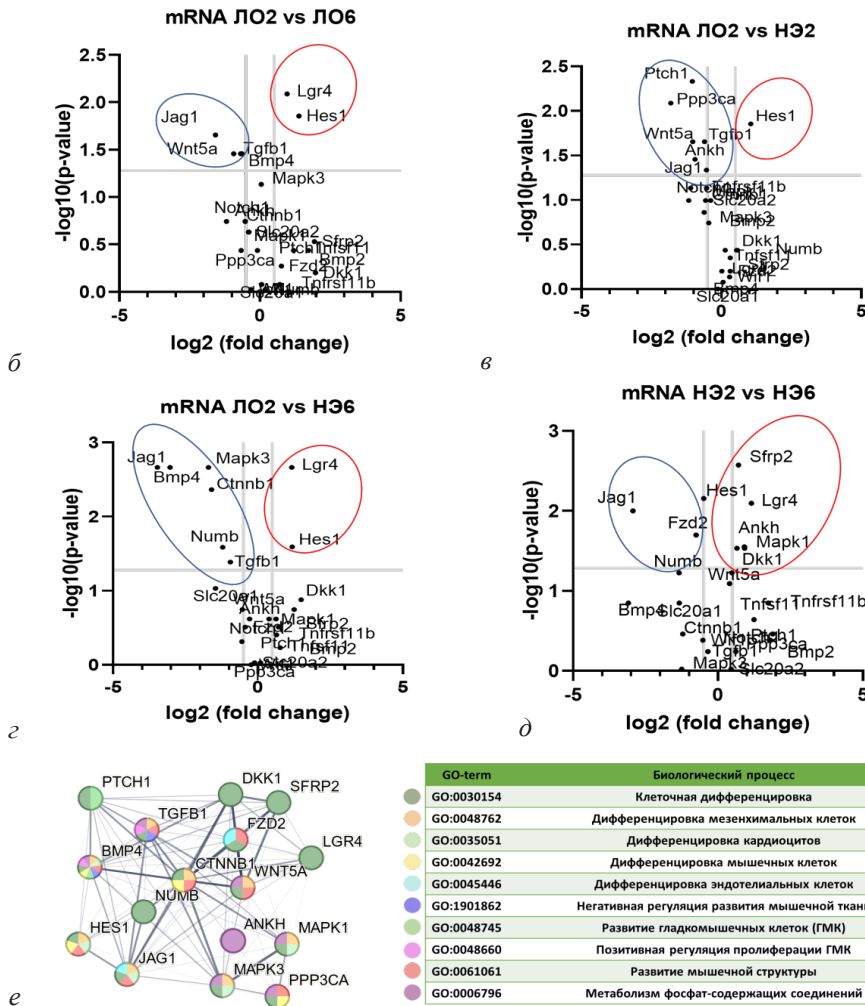


Рис. 3. Профиль экспрессии генов в миокарде на начальных стадиях МКН-ХБП: а – прогнозируемые взаимодействия между изучаемыми генными продуктами (База данных STRING: <https://string-db.org/> (дата обращения: 29 августа 2025 г.); Volcano plot для экспрессии генов в миокарде: б – в группе ЛО2 vs ЛО6; в – группе ЛО2 vs НЭ2; г – группе ЛО2 vs НЭ6; д – группе НЭ2 vs НЭ6; FDR – false discovery rate (доля ложноположительных результатов); *Ppp3ca*, кальциневрин А; *Mapk1*, митоген-активируемая протеинкиназа 1 (Erk2); *Mapk3*, митоген-активируемая протеинкиназа 3 (Erk1); *Slc20a1*, член 1 семейства переносчиков растворенных веществ 20 (PiT-1); *Slc20a2*, член 1 семейства переносчиков растворенных веществ 20 (PiT-2); *Notch1*, рецептор notch 1; *Numb*, эндоцитарный адаптерный белок NUMB; *Jag1*, канонический лиганд Notch 1; *Hes1*, фактор транскрипции bHLH семейства hes; *Ptch1*, patched 1; *Tgfb1*, трансформирующий фактор роста бета 1; *Lgr4*, рецептор 4, сопряженный с G-белком, содержащий богатые лейцином повторы; *Bmp4*, костный морфогенетический белок 4; *Bmp2*, костный морфогенетический белок 2; *Ctnnb1* – катенин бета 1; *Dkk1*, диккопф 1; *Fzd2*, рецептор класса frizzled 2; *Sfrp2*, секретуемый белок, родственник frizzled 2; *Sfrp2* – секретед frizzled-related protein 2; *Wnt5a*, член семейства Wnt 5A; *Wif1*, фактор ингибирования Wnt 1; *Tnfrsf11b*, член суперсемейства рецепторов TNF 11 B (OPG); *Tnfrsf11*, член суперсемейства TNF 11 (RANKL); ЛО – ложнооперированные крысы; НЭ – нефрэктомизированные крысы

Fig. 3. Myocardial gene expression profile in mild CKD-MBD: а – predicted interactions between the studied gene products (STRING database: <https://string-db.org/> (accessed: August 29, 2025)); Volcano plots for gene expression in the myocardium: б – in the LJO2 vs LJO6 group; в – in the LJO2 vs HЭ2 group; г – in the LJO2 vs HЭ6 group; д – in the HЭ2 vs HЭ6 group. FDR – false discovery rate; *Ppp3ca* – calcineurin A; *Mapk1* – mitogen-activated protein kinase 1 (Erk2); *Mapk3* – mitogen-activated protein kinase 3 (Erk1); *Slc20a1* – solute carrier family 20 member 1 (PiT-1); *Slc20a2* – solute carrier family 20 member 2 (PiT-2); *Notch1* – notch receptor 1; *Numb* – endocytic adapter protein NUMB; *Jag1* – canonical Notch ligand 1; *Hes1* – bHLH family transcription factor hes; *Ptch1* – patched 1; *Tgfb1* – transforming growth factor beta 1; *Lgr4* – leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 4; *Bmp4* – bone morphogenetic protein 4; *Bmp2* – bone morphogenetic protein 2; *Ctnnb1* – catenin beta 1; *Dkk1* – dickkopf 1; *Fzd2* – frizzled class receptor 2; *Sfrp2* – secreted frizzled-related protein 2; *Wnt5a* – Wnt family member 5A; *Wif1* – Wnt inhibitory factor 1; *Tnfrsf11b* – TNF receptor superfamily member 11 B (OPG); *Tnfrsf11* – TNF superfamily member 11 (RANKL); ЛО – sham-operated rats; НЭ – nephrectomized rats

Корреляционный анализ профиля генов и гистологии миокарда в объединенной группе SHR

Table 3

Correlation analysis of the gene expression profile and myocardial histology in the pooled SHR group

	Толщина стенки левого желудочка	Интерстициальный фиброз миокарда	Толщина меди	Периваскулярный фиброз
<i>Mapk1</i>	0,43*	0,33	0,39*	0,33
<i>Numb</i>	-0,45*	-0,49*	-0,51*	-0,54*
<i>Ppp3ca</i>	0,44*	0,02	0,14	0,05
<i>Jag1</i>	-0,46*	-0,71*	-0,70*	-0,72*
<i>Lgr4</i>	-0,12	0,18	0,71*	0,52*
<i>Bmp4</i>	-0,36*	-0,34	-0,69*	-0,57*

* – p<0,05.

со сниженным костным обменом. Эти структурные изменения, вероятно, предшествуют гипертрофии миокарда, поскольку гипотрофия кардиомиоцитов была выявлена в группе НЭб, соответствующей наиболее поздней из моделируемых стадий МКН-ХБП.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ремоделирование миокарда и сосудов возникает в условиях раннего дисбаланса P_i параллельно со снижением функции почек и костного обмена. Системные изменения баланса P_i , обусловленные почками, на данном этапе характеризуются снижением *Klotho* и повышением *FERP_i*, без изменений абсолютной экскреции фосфата с мочой, концентраций ПТГ, FGF23 (ЛОб, НЭ2, НЭ6) и P_i (ЛОб и НЭ2) в сыворотке. Несмотря на увеличенную *FERP_i*, которая вероятно поддерживала стабильную абсолютную экскрецию P_i , его концентрация в сыворотке при НЭб была повышена. В данном случае следует учитывать особенности сниженного костного обмена, обнаруженные во всех примененных моделях и усугубляющиеся по мере прогрессирования ХБП.

Гидроксиапатит трубчатых костей служит основным естественным резервуаром для P_i , и сниженный костный обмен способствует его перераспределению во внескелетные компартменты [29]. Мышечные клетки склонны к аккумуляции фосфата, необходимого для поддержания их высокоэнергетического метаболизма [30]. Результаты недавнего исследования ХБП свидетельствуют о том, что мышечные ткани могут служить одним из компартментов буферизации фосфора наряду с костной тканью и плазмой крови [31].

В соответствии с этими данными мы обнаружили более высокое содержание фосфора в миокарде у нефрэктомированных животных, как с гиперфосфатемией (НЭ6), так и без нее (НЭ2). Тот факт, что содержание фосфора в миокарде коррелировало с толщиной меди внутримиекардиальных артерий, может указывать на то, что этот компартмент миокарда более уязвим к задержке фосфата при МКН-ХБП, поскольку первым контактирует с P_i сыворотки крови. Результаты нашего исследования предполагают, что в условиях неспособности почки повысить абсолютное выведение, а кости оперативно аккумулять P_i , его перераспределение в миокард может

являться одним из потенциальных триггеров тканевого ремоделирования, и в первую очередь сосудов. На основе анализа молекулярных профилей экспрессии генов в миокарде нами была установлена вероятная патогенетическая основа его патологического ремоделирования на начальных стадиях МКН-ХБП.

Молекулярные механизмы выявленных изменений имеют комплексный характер. Общим для всех моделей МКН-ХБП являлось снижение экспрессии гена *Jag1* в миокарде, лиганда пути Notch, что может лежать в основе дезадаптивного ответа сердца на системную ретенцию P_i на начальных стадиях МКН-ХБП [32–35]. Наряду с этим выявлено повышение альтернативных активаторов сигнальных путей. Ремоделирование сосудов, вероятно, ассоциировано с повышенной экспрессией *Lgr4*, рецептора, участвующего в провоспалительных процессах и фиброзе [36]. Обнаруженные перекрестные взаимодействия – положительная корреляция *Hes1* (эффektor Notch) с *Bmp4* и отрицательная с *Ptch1* (Hedgehog) – указывают на неканоническую активацию сигнальных каскадов в условиях подавления *Jag1* [37–43].

Существенную роль в патогенезе ремоделирования сердца и сосудов играет подавление Wnt-пути, о чем свидетельствует снижение экспрессии компонентов как канонического (*Cttnb1*), так и неканонического (*Wnt5a*, *Fzd2*) Wnt путей. Обнаруженная прямая ассоциация *Cttnb1* с *Numb* (антагонистом Notch) позволяет предположить существование механизма, связывающего подавление Wnt с дестабилизацией регуляции пути Notch [44, 45]. Это создает патологическую сеть сигналинга, способствующую фиброзу.

При сравнении более поздних групп МКН-ХБП (НЭ2 vs НЭ6) было показано, что появление гипертрофии кардиомиоцитов в НЭ6 сопровождается активацией прогипертрофических сигналов (*Mapk1/ERK2*) [46] и генов, связанных с метаболизмом фосфата (*Ankh*). Корреляция уровня неорганического фосфата в сыворотке с экспрессией *Mapk1* и *Slc20a2* (кодирующего транспортер-сенсор P_i , P_iT-2), корреляция между *Mapk1* и *Slc20a2* согласуются с концепцией прямой фосфат-индуцированной активации ERK1/2 MAPK пути гипертрофии через его транспортеры-сенсоры $P_iT1/2$ [33–35, 46].

Таким образом, проведенное исследование раскрывает сложную патогенетическую картину раннего ремоделирования миокарда при МКН-ХБП, предположительно инициируемую тканевой ретенцией фосфата и реализуемую через альтерации сети взаимодействующих сигнальных путей (Notch, Wnt, BMP, ERK1/2) еще до развития системных гормональных изменений (FGF23, ПТГ). Полученные данные могут служить основой для поиска новых мишеней доклинической диагностики и профилактики кардиомиопатии при ХБП.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Работа выполнена за счет средств государственного задания № 121061700145-2 «Создание метода предиктивной диагностики минеральных и костных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек для применения в системе здравоохранения и разработки профилактических стратегий, направленных на снижение рисков неблагоприятных исходов» / The study was supported by the State Assignment No. 121061700145-2, titled: «Development of a predictive diagnostic method for mineral and bone disorders in patients with chronic kidney disease to use in healthcare systems and designing preventive strategies aimed at reducing adverse outcome risks».

Литература / References

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 Sep 23;351(13):1296-1305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>. Erratum in: *N Engl J Med*. 2008;18(4):4. PMID: 15385656.
2. Jankowski J, Floege J, Fliser D, et al. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021 Mar 16;143(11):1157-1172. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686>. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33720773; PMID: PMC7969169.
3. Blecker S, Matsushita K, Köttgen A, et al. High-normal albuminuria and risk of heart failure in the community. *Am J Kidney Dis*. 2011 Jul;58(1):47-55. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.02.391>. Epub 2011 May 6. PMID: 21549463; PMID: PMC3119712.
4. Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR, et al. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. *Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. *Am J Kidney Dis*. 1996 Dec;28(6):811-821. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(96\)90380-7](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(96)90380-7). PMID: 8957032.
5. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 1989 Aug;36(2):286-290. <https://doi.org/10.1038/ki.1989.192>. PMID: 2528654.
6. London GM. Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 1:29-36. https://doi.org/10.1093/ndt/17.suppl_1.29. PMID: 11812909.
7. Williams MJ, White SC, Joseph Z, Hruska KA. Updates in the chronic kidney disease-mineral bone disorder

show the role of osteocytic proteins, a potential mechanism of the bone-vascular paradox, a therapeutic target, and a biomarker. *Front Physiol*. 2023 Jan 26;14:1120308. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1120308>. PMID: 36776982; PMID: PMC9909112.

8. Driëke TB, Massy ZA. Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016 Feb;89(2):289-302. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.004>. PMID: 26806832.

9. Ferreira JC, Ferrari GO, Neves KR, et al. Effects of dietary phosphate on adynamic bone disease in rats with chronic kidney disease--role of sclerostin? *PLoS One*. 2013 Nov 13;8(11):e79721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079721>. PMID: 24236156; PMID: PMC3827459.

10. Fang Y, Ginsberg C, Seifert M, et al. CKD-induced wingless/integration1 inhibitors and phosphorus cause the CKD-mineral and bone disorder. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Aug;25(8):1760-1773. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013080818>. Epub 2014 Feb 27. PMID: 24578135; PMID: PMC4116062.

11. Raggi P, Bellasi A, Bushinsky D, et al. Slowing Progression of Cardiovascular Calcification With SNF472 in Patients on Hemodialysis: Results of a Randomized Phase 2b Study. *Circulation*. 2020 Mar 3;141(9):728-739. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044195>. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31707860.

12. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. *J Bone Miner Res*. 2011 Jun;26(6):1368-1376. <https://doi.org/10.1002/jbmr.309>. Erratum in: *J Bone Miner Res*. 2011 Nov;26(11):2793. PMID: 21611975; PMID: PMC3312761.

13. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, et al. Diagnostic Accuracy of Bone Turnover Markers and Bone Histology in Patients With CKD Treated by Dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2016 Apr;67(4):559-566. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.06.023>. Epub 2015 Aug 25. PMID: 26321176.

14. El-Husseini A, Abdalbary M, Lima F, et al. Low Turnover Renal Osteodystrophy With Abnormal Bone Quality and Vascular Calcification in Patients With Mild-to-Moderate CKD. *Kidney Int Rep*. 2022 Mar 6;7(5):1016-1026. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.02.022>. PMID: 35570986; PMID: PMC9091581.

15. Smogorzewski M, Zayed M, Zhang YB, et al. Parathyroid hormone increases cytosolic calcium concentration in adult rat cardiac myocytes. *Am J Physiol*. 1993 Jun;264(6 Pt 2):H1998-2006. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1993.264.6.H1998>. PMID: 8322930.

16. Maulik SK, Mishra S. Hypertrophy to failure: what goes wrong with the fibers of the heart? *Indian Heart J*. 2015 Jan-Feb;67(1):66-69. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.02.012>. Epub 2015 Mar 14. PMID: 25820056; PMID: PMC4382541.

17. Intengan HD, Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension*. 2001 Sep;38(3 Pt 2):581-587. <https://doi.org/10.1161/hy09t1.096249>. PMID: 11566935.

18. Korsgaard N, Mulvany MJ. Cellular hypertrophy in mesenteric resistance vessels from renal hypertensive rats. *Hypertension*. 1988 Aug;12(2):162-167. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.12.2.162>. PMID: 3410524.

19. Fleischer H, Vorberg E, Thurow K, et al. Determination of Calcium and Phosphorus in Bones Using Microwave Digestion and ICP-MS. In Imeko Tc19 Symp, 5th ed.; International Measurement Confederation (IMEKO): Lecce, Italy, 2014.

20. Erben RG, Glösmann M. Histomorphometry in Rodents. *Methods Mol Biol*. 2019;1914:411-435. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8997-3_24. PMID: 30729480.

21. Dempster DW, Compston JE, Drezner MK, et al. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res.* 2013 Jan;28(1):2-17. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1805>. PMID: 23197339; PMCID: PMC3672237.
22. Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, et al. The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron.* 1990;55(2):114-120. <https://doi.org/10.1159/000185937>. PMID: 2141918.
23. Levin A, Singer J, Thompson CR, et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis.* 1996 Mar;27(3):347-354. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(96\)90357-1](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(96)90357-1). PMID: 8604703.
24. Xie J, Yoon J, An SW, Kuro-o M, Huang CL. Soluble Klotho Protects against Uremic Cardiomyopathy Independent of Fibroblast Growth Factor 23 and Phosphate. *J Am Soc Nephrol.* 2015 May;26(5):1150-1160. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014040325>. Epub 2014 Dec 4. PMID: 25475745; PMCID: PMC4413766.
25. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. *J Hum Hypertens.* 2015 Jan;29(1):1-6. <https://doi.org/10.1038/jhh.2014.36>. Epub 2014 May 8. PMID: 24804791.
26. Aoki J, Ikari Y, Nakajima H, et al. Clinical and pathologic characteristics of dilated cardiomyopathy in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2005 Jan;67(1):333-340. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00086.x>. PMID: 15610259.
27. Law JP, Pickup L, Pavlovic D, et al. Hypertension and cardiomyopathy associated with chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis and treatment considerations. *J Hum Hypertens.* 2023 Jan;37(1):1-19. <https://doi.org/10.1038/s41371-022-00751-4>. Epub 2022 Sep 22. PMID: 36138105; PMCID: PMC9831930.
28. Mark PB, Johnson N, Groenning BA, et al. Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Kidney Int.* 2006 May;69(10):1839-1845. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000249>. PMID: 16508657.
29. Wang M, Zhang J, Kalantar-Zadeh K, Chen J. Focusing on Phosphorus Loads: From Healthy People to Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2023 Feb 28;15(5):1236. <https://doi.org/10.3390/nu15051236>. PMID: 36904234; PMCID: PMC10004810.
30. Bevington A, Mundy KI, Yates AJ, et al. A study of intracellular orthophosphate concentration in human muscle and erythrocytes by ^{31}P nuclear magnetic resonance spectroscopy and selective chemical assay. *Clin Sci (Lond).* 1986 Dec;71(6):729-735. <https://doi.org/10.1042/cs0710729>. PMID: 3024899.
31. Chazot G, Lemoine S, Kocevar G, et al. Intracellular Phosphate and ATP Depletion Measured by Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Jan;32(1):229-237. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050716>. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33093193; PMCID: PMC7894675.
32. Половкова О. Г., Makeeva О. А., Лежнев А. А., и др. Уровень экспрессии генов сигнального пути кальцинеурина в миокарде: связь с ишемическим ремоделированием сердца у человека // Молекулярная биология. 2013. Т. 47, № 3. С. 433–440. [Polovlkova OG, Makeeva OA, Lezhnev AA, et al. Expression profile of calcineurin pathway genes in myocardium tissues in relation to ischemic heart remodeling in humans. *Mol Biol (Mosk).* 2013 May-Jun;47(3):433-440. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/s0026898413030117>. PMID: 23888774.
33. Ha SW, Park J, Habib MM, Beck GR Jr. Nano-Hydroxyapatite Stimulation of Gene Expression Requires Fgf Receptor, Phosphate Transporter, and Erk1/2 Signaling. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2017 Nov 15;9(45):39185-39196. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b12029>. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29045789; PMCID: PMC5808770.
34. Bon N, Couasnay G, Bourguin A, et al. Phosphate (P_i)-regulated heterodimerization of the high-affinity sodium-dependent P_i transporters $\text{PiT1}/\text{Slc20a1}$ and $\text{PiT2}/\text{Slc20a2}$ underlies extracellular P_i sensing independently of P_i uptake. *J Biol Chem.* 2018 Feb 9;293(6):2102-2114. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.807339>. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29233890; PMCID: PMC5808770.
35. Szeri F, Niaziorimi F, Donnelly S, et al. The Mineralization Regulator ANKH Mediates Cellular Efflux of ATP, Not Pyrophosphate. *J Bone Miner Res.* 2022 May;37(5):1024-1031. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4528>. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35147247; PMCID: PMC9098669.
36. Huang CK, Dai D, Xie H, et al. Lgr4 Governs a Pro-Inflammatory Program in Macrophages to Antagonize Post-Infarction Cardiac Repair. *Circ Res.* 2020 Sep 25;127(8):953-973. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315807>. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32600176.
37. Shao JS, Cai J, Towler DA. Molecular mechanisms of vascular calcification: lessons learned from the aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Jul;26(7):1423-1430. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000220441.42041.20>. Epub 2006 Apr 6. PMID: 16601233.
38. Rathinavel A, Sankar J, Mohammed Sadullah SS, Niranjali Devaraj S. Oligomeric proanthocyanidins protect myocardium by mitigating left ventricular remodeling in isoproterenol-induced postmyocardial infarction. *Fundam Clin Pharmacol.* 2018 Feb;32(1):51-59. <https://doi.org/10.1111/fcp.12325>. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29059499.
39. Sun B, Huo R, Sheng Y, et al. Bone morphogenetic protein-4 mediates cardiac hypertrophy, apoptosis, and fibrosis in experimentally pathological cardiac hypertrophy. *Hypertension.* 2013 Feb;61(2):352-360. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00562>. Epub 2012 Dec 17. PMID: 23248151.
40. Dave RK, Ellis T, Toumpas MC, et al. Sonic hedgehog and notch signaling can cooperate to regulate neurogenic divisions of neocortical progenitors. *PLoS One.* 2011 Feb 17;6(2):e14680. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014680>. PMID: 21379383; PMCID: PMC3040755.
41. Zhang K, Zhang YQ, Ai WB, et al. *Hes1*, an important gene for activation of hepatic stellate cells, is regulated by Notch1 and TGF- β /BMP signaling. *World J Gastroenterol.* 2015 Jan 21;21(3):878-887. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i3.878>. PMID: 25624721; PMCID: PMC4299340.
42. Ingram WJ, McCue KI, Tran TH, et al. Sonic Hedgehog regulates *Hes1* through a novel mechanism that is independent of canonical Notch pathway signalling. *Oncogene.* 2008 Feb 28;27(10):1489-1500. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210767>. Epub 2007 Sep 17. PMID: 17873912.
43. Wang G, Zhang Z, Xu Z, et al. Activation of the sonic hedgehog signaling controls human pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation in response to hypoxia. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Dec;1803(12):1359-1367. <https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2010.09.002>. Epub 2010 Sep 15. PMID: 20840857; PMCID: PMC2956789.
44. Katoh M, Katoh M. NUMB is a break of WNT-Notch signaling cycle. *Int J Mol Med.* 2006 Sep;18(3):517-521. PMID: 16865239.
45. Ortega-Campos SM, Garcia-Heredia JM. The Multitasker Protein: A Look at the Multiple Capabilities of NUMB. *Cells.* 2023 Jan 15;12(2):333. <https://doi.org/10.3390/cells12020333>. PMID: 36672267; PMCID: PMC9856935.
46. Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol.* 2016 Aug;97:245-262. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.06.001>. Epub 2016 Jun 2. PMID: 27262674.

Информация об авторах

Богданова Евдокия Олеговна – канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории биохимического гомеостаза НИИ нефрологии НКЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1969-1959. SPIN: 8426-8033.

Садьков Айрат Маратович – биолог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: bmt-director@1spbmgmu.ru, ORCID: 0009-0006-8516-9666, SPIN: 4295-6103.

Иванова Галина Тажимовна – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: tazhim@list.ru, ORCID: 0000-0003-0188-5173. SPIN: 5398-7584.

Зубина Ирина Михайловна – канд. биол. наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории биохимического гомеостаза НИИ нефрологии НКЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: zubina@list.ru, ORCID: 0000-0001-8491-7016. SPIN: 9355-0705.

Береснева Ольга Николаевна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии почек НИИ нефрологии НКЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: beresnevaolga@list.ru, ORCID: 0000-0002-7532-2405. SPIN: 2131-2450.

Галкина Ольга Владимировна – канд. биол. наук, доцент, заведующая лабораторией биохимического гомеостаза НИИ нефрологии НКЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: ovgalkina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7265-7392. SPIN: 4251-6056.

Шаройко Владимир Владимирович – д-р биол. наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: kafedrachemistry@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3717-0471. SPIN-код: 6671-4680.

Добронравов Владимир Александрович – д-р мед. наук, профессор, директор НИИ нефрологии НКЦ, Первый

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dobronravov@nephrolog.ru, ORCID: 0000-0002-7179-5520, SPIN: 4293-0789.

Authors information

Bogdanova Evdokia O. – Candidate (PhD) in Biological Sciences, Researcher, Laboratory of Biochemical Homeostasis, Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1969-1959, SPIN: 8426-8033.

Sadykov Airat M. – Biologist, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: bmt-director@1spbmgmu.ru, ORCID: 0009-0006-8516-9666, SPIN: 4295-6103.

Ivanova Galina T. – Candidate (PhD) in Biological Sciences, Leading, Laboratory of Cardiovascular and Lymphatic Systems, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia, e-mail: tazhim@list.ru, ORCID: 0000-0003-0188-5173, SPIN: 5398-7584.

Zubina Irina M. – Candidate (PhD) in Biological Sciences, Assistant Professor, Senior Researcher, Laboratory of Biochemical Homeostasis, Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: zubina@list.ru, ORCID: 0000-0001-8491-7016, SPIN: 9355-0705.

Beresneva Olga N. – Candidate (PhD) in Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Renal Physiology, Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: beresnevaolga@list.ru, ORCID: 0000-0002-7532-2405, SPIN: 2131-2450.

Galkina Olga V. – Candidate (PhD) in Biological Sciences, Assistant Professor, Head, Laboratory of Biochemical Homeostasis, Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: ovgalkina@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0188-5173, SPIN: 4251-6056.

Sharoyko Vladimir V. – Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: kafedrachemistry@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3717-0471, SPIN: 6671-4680.

Dobronravov Vladimir A. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: dobronravov@nephrolog.ru, ORCID: 0000-0002-7179-5520, SPIN: 4293-0789.