

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Обзорная статья

УДК 611.61.018

doi:10.18499/2225-7357-2023-12-3-96-102

1.5.22 – клеточная биология



Клинические аспекты экспрессии коннексинов 40, 37, 43, 45 в эмбриональной и взрослой почках

Е. Ю. Шаповалова[✉], Л.А. Кутузова, С.А. Василенко, А.Г. Барановский

Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

Аннотация. В настоящее время обсуждения специфической экспрессии отдельных форм коннексинов (Cx) в рениновом аппарате эмбриональной и взрослой почек характеризуются большим разнообразием. Установление точной локализации Cx 40, Cx 37, Cx 43, Cx 45 в щелевых контактах почек является предпосылкой для понимания их функциональной роли в нормальном органогенезе, а также в обеспечении гомеостаза жидкости и контроля секреции ренина. На 8-й – 10-й неделях эмбрионального развития экспрессия различных коннексинов наблюдается в эпителии кровеносных сосудов и почечных канальцев, а также в области ренинового аппарата почек. Однако при этом отмечается различный характер экспрессии и интенсивности во времени. На протяжении эмбриогенеза наблюдается более высокая экспрессия Cx 40 по сравнению с Cx 43, Cx 37 и Cx 45. В постнатальном периоде экспрессия Cx 40 уменьшается, в то время как экспрессия других – усиливается. Предполагается, что высокая активность Cx 40 необходима для образования ренинового аппарата в развивающихся почках. Тогда как Cx 37, Cx 43 и Cx 45 участвуют в передаче сигналов, важных для постнатального поддержания функции почек и контроля артериального давления. «Нокаут» Cx 45 является летальной мутацией, приводящей к нарушению дифференцировки гладкомышечной ткани артериол. Напротив, повреждение Cx 37, Cx 40 и Cx 43 оказывает незначительное влияние на почечный органогенез, вероятно, вследствие избыточности и взаимозаменяемости различных изоформ коннексинов. Большинство экспериментальных исследований взрослой почки демонстрируют, что эндотелиальные клетки артерий экспрессируют Cx 40 и Cx 37 и, в меньшей степени – Cx 43, тогда как клетки гладкомышечной ткани экспрессируют Cx 45. Клетки ренинового аппарата характеризуются экспрессией Cx 37, Cx 40, Cx 43 и Cx 45, с самым высоким содержанием Cx 40, особенно в щелевых контактах юктагломерулярных клеток. Адекватная и скоординированная работа коннексинов имеет решающее значение для регуляции почечной гемодинамики и секреции ренина в нефрологии. Использование специфических коннексин-миметических пептидов может привести к разработке более эффективных методов контроля секреции ренина, таких как блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Ключевые слова: коннексины 40, 37, 43, 45; рениновый аппарат почки; секреция ренина

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шаповалова Е.Ю., Кутузова Л.А., Василенко С.А., Барановский А.Г. Клинические аспекты экспрессии коннексинов 40, 37, 43, 45 в эмбриональной и взрослой почках // Журнал анатомии и гистопатологии. 2023. Т. 12, №3. С. 96–102. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-3-96-102>

REVIEW ARTICLES

Review article

Clinical Aspects of Connexins 37, 40, 43, 45 Expression in the Embryonic and Adult Kidneys

Е. Yu. Shapovalova[✉], L. A. Kutuzova, S. A. Vasilenko, A. G. Baranovskii

V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Abstract. Nowadays, there is a wide variety of judgments regarding the specific expression of some forms of connexins (Cx) in the renin apparatus of the embryonic and adult kidneys. Establishing the exact intrarenal localization of Cx 40, 37, 43, 45 is a prerequisite for understanding their functional role in normal renal organogenesis, as well as in maintaining fluid homeostasis and controlling renin secretion. At 8–10 weeks of embryonic development, the expression of various Cx is observed in the epithelium of blood vessels and renal tubules, as well as in the region of the renal renin apparatus, but with different patterns of expression and intensity over time. During embryogenesis, the expression of Cx 40 is higher than that of Cx 43, 37, and 45. In the postnatal period, the expression of Cx 40 decreases, while the expression of others increases. Cx 40 is involved in the formation of the renin apparatus in the developing kidney, while Cx 37, Cx 43, and Cx 45 are involved in signaling important for postnatal maintenance of kidney function and blood pressure control. Knockout Cx 45 is a lethal mutation that leads to impaired differentiation of smooth muscle tissue of arterioles. On the contrary, the deletion of individual genes Cx 37, 40 and 43 has little effect on renal organogenesis, probably due to the redundancy and interchangeability of various connexin isoforms. Experimental studies in the adult kidney demonstrate that arterial endothelial cells express Cx 40 and Cx 37 and, to a lesser extent, Cx 43, while smooth muscle

cells express Cx 45. The cells of the renin apparatus are characterized by the expression of Cx 37, Cx 40, Cx 43 and Cx 45, with the highest content of Cx 40, especially in juxtaglomerular cells. Adequate and coordinated work of Cx is crucial for the regulation of renal hemodynamics and renin secretion in nephrology. The use of specific connexin-mimetic peptides may lead to the development of more effective methods for controlling renin secretion.

Keywords: connexins 40, 37, 43, 45; kidney renin apparatus; renin secretion

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Shapovalova E.Yu., Kutuzova L.A., Vasilenko S.A., Baranovskii A.G. Clinical aspects of connexins 37, 40, 43, 45 expression in the embryonic and adult kidneys. *Journal of Anatomy and Histopathology. 2023. V. 12, №3. P. 96–102.* <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-3-96-102>

Известно, что ионы кальция (Ca^{2+}) регулирует экзоцитоз в большинстве секреторных клеток, особенно в юкстагломерулярных клетках почек, ингибируя секрецию ренина. Повышение перфузионного давления в приносящей артерии приводит к повышению ионов Ca^{2+} в юкстагломерулярных клетках. Ионы Ca^{2+} поступают из внеклеточных источников, в частности, механочувствительных катионных каналов и кальциевых каналов L-типа. Кальций является важнейшим регулятором высвобождения ренина. Снижение концентрации кальция в инкубационных средах, с использованием антагонистов кальциевых каналов увеличивает секрецию ренина [3]. И наоборот, увеличение ионов Ca^{2+} путем инфузии ингибирует секрецию ренина. Вместе с тем, недостаточно изучено влияние блокаторов Ca^{2+} каналов на состояние продукции ренина в эмбриогенезе, в последующем неонатальном и постнатальном периодах, сопровождающихся активным ростом и формированием почек. Нарушения органогенеза почек и его юкстагломерулярного аппарата, развившиеся в условиях приема блокаторов Ca^{2+} каналов, возможно, формируют развитие врожденной предрасположенности к гипертонической болезни в постнатальном периоде. Работами современных эмбриологов доказано, что постнатальная гипертония и некоторые заболевания почек программируются в эмбриональном периоде, когда нормальное развитие органа может нарушаться под влиянием различных внешних факторов, в том числе и лекарственных веществ, принимаемых женщиной для лечения артериальной гипертензии во время беременности [1, 21, 22]. Данное состояние может развиваться как на фоне гестоза, так и на фоне других заболеваний: эссенциальной гипертензии, нейроциркуляторной дистонии, симптоматической гипертензии при заболеваниях почек, эндокринных заболеваниях, нарушениях обмена веществ, поражениях нервной системы, повреждениях сосудов и интоксикациях.

В связи с этим целью исследования было изучение становления кальциевых каналов в органогенезе почек у плода для последующего анализа повреждающего воздействия на эти структуры медикаментозных гипотензивных препаратов, блокаторов кальциевых каналов, используемых для лечения артериальной гипертензии при беременности.

Способность почек поддерживать гомеостаз жидкости и регулировать артериальное давление осуществляется при помощи тубулогломерулярной обратной связи и синтеза ренина. Ренин-продуцирующие клетки юкстагломерулярного аппарата (ЮГА) продолжают слой гладкомышечных клеток в стенках афферентных артериол на входе в капиллярную сеть клубочков. Физиологический контроль высвобождения ренина определяется несколькими переменными: активностью симпатической иннервации, доставкой хлорида натрия в плотное пятно (*macula densa*) и перфузионным давлением почек. Функция ренинового аппарата почек обеспечивается скоординированной активностью юкстагломерулярных клеток, клеток *macula densa* и экстрагломерулярного мезангиума. Несмотря на то, что молекулярные механизмы межклеточных взаимодействий, контролирующих высвобождение ренина, изучены недостаточно, известно, что ведущее место в этих процессах принадлежит белкам-коннекسينам (Cx) [7]. Собранные в виде гексамерного коннексона, они образуют трансмембранный гемиканал для паракринной передачи сигналов, либо стыкуются с коннексами на соседних клетках, создавая щелевое соединение для передачи метаболических и электрических сигналов [21]. В общей сложности в почках обнаружено восемь различных трансмембранных изоформ коннексинов, однако ключевая роль в передаче и синхронизации сигналов ренинового аппарата принадлежит Cx 37, Cx 40, Cx 43 и Cx 45. Их недостаток или же дисфункция приводит к нарушению регуляции секреции ренина и почечной гемодинамики [22]. Данные международной научной литературы подтверждают важную роль щелевых контактов и гемиканалов как факторов нормального органогенеза почек. В связи с этим точная внутривисцеральная локализация данных изоформ Cx в эмбриональной и взрослой почках вызывает особый интерес. Недостаточно изучено влияние блокаторов Ca^{2+} каналов на состояние ренинового аппарата почек в эмбриогенезе и последующем неонатальном и постнатальном периодах, сопровождающихся активным ростом и формированием почек. Нарушение гистогенеза ренинового аппарата почек, развившееся в условиях приема блокаторов Ca^{2+} каналов, возможно, формирует врожденную предраспо-

ложенность к гипертонической болезни в постнатальном периоде. Работами современных эмбриологов доказано, что нормальное развитие почек нарушается под влиянием лекарственных веществ, используемых для лечения артериальной гипертензии во время беременности [1, 2, 22]. Данное состояние может развиваться как на фоне гестоза, так и являться признаком других заболеваний: эссенциальной гипертензии, нейроциркуляторной дистонии, эндокринных заболеваний, нарушений обмена веществ [3].

Превалирующим изотипом коннексинов в клетках ЮГА в эксперименте у мышей является Сх 40. Иммунореактивность Сх 40 была обнаружена в ренин-продуцирующих клетках, эндотелиальных клетках пре- и внутригломерулярных сосудов, клетках мезангия и эпителии медуллярных лучей [8, 14]. Его роль изучена на нескольких моделях трансгенных мышей: с глобальным дефицитом, с точечной мутацией, с селективной делецией Сх 40 в ренин-продуцирующих клетках. Во всех случаях повреждение Сх 40 приводило к потере контроля над секрецией ренина, и, как следствие, развитию гипертонии [25, 26]. Хроническая стимуляция синтеза ренина (длительная солевая депривация, лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)) увеличивает количество ренин-продуцирующих клеток за счет проксимального рекрутирования клеток в стенках афферентных артериол. Данный феномен сопровождается повторным усилением экспрессии Сх 40 при сохраняющейся нормальной экспрессии Сх 37, Сх 43 и Сх 45. Напротив, отсутствие Сх 40 приводит к эктопической юктагломерулярной экспрессии ренина и отменяет рекрутирование во взрослых почках [17]. Таким образом, оценка физиологических эффектов мутации Сх 40 дает основания полагать, что Сх 40 жизненно важны для регуляции освобождения ренина и контроля АД. Природа сигнальных молекул, пересекающих эти щелевые контакты, еще окончательно не изучена. Установлено, что такими медиаторами являются цАМФ, ионы кальция (Ca^{2+}), АТФ, однако характер функционирования межклеточных сигнальных механизмов еще нуждаются в дальнейших исследованиях. Логично предположить развитие сопутствующих заболеваний в других органах, экспрессирующих те же изотипы коннексинов, что и в почках, если в них обнаружена дисфункция Сх. В подтверждение этому мутации Сх 40, характерные для эндотелиальных клеток, были идентифицированы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [16, 17]. Использование таких стратегий, как специфические коннексин-миметические пептиды, могут привести к разработке более эффективных подходов к контролю секреции ренина в клинике. Например, внутривенная инфузия пептидов-миметиков Сх против Сх40 или

Сх37/Сх43 у крыс повышала артериальное давление. Данному эффекту препятствовало применение блокатора рецепторов ангиотензина II препарата лозартана [6, 12, 27]. Экспериментально доказано, что кроме Сх 40 эндотелий афферентных артериол, междольковых артерий, гломерулярных и перитубулярных капилляров так же экспрессирует Сх 37. Иммунореактивность Сх 37 была обнаружена и в ассоциации с ренин-продуцирующими клетками. В эксперименте показано, что в сосудах у мышей Сх 40^{-/-} обнаруживается пониженная экспрессия Сх 37 по сравнению с контрольной группой. Предполагается, что оба Сх являются взаимозависимыми и могут образовывать гетеротипические каналы Сх 37-Сх 40 [23]. Исследования с использованием нормотензивных мышей дикого типа и мышей с дефицитом Сх 37 (СХ 37^{-/-}) подтвердили, что нокаутные мыши были менее гипертензивны, чем их аналоги при инфузии ангиотензина II (Ang II). Дальнейшее уточнение с использованием ренин-зависимой модели гипертонии подтвердило, что мыши Сх37^{-/-} быстро восстанавливают нормальное кровяное давление, несмотря на повышенные уровни ренина в плазме. Напротив, в ренин-независимой модели гипертонии мыши оставались гипертензивными, что свидетельствовало о возможном влиянии потери Сх 37 на экспрессию белков, участвующих в пути Ang II, в частности рецептора Ang II типа II (AT2R) [9]. В дополнение к этому, эпителиальная локализация Сх 37 была обнаружена вдоль сегментов нефрона. Ультраструктурно иммуноокрашивание Сх 37 было ограничено базолатеральными интердигитациями и складками клеток проксимального и дистального эпителия, в т.ч. в macula densa. Стимуляция рениновой системы с помощью ИАПФ в сочетании с диетой с низким содержанием соли значительно увеличивает экспрессию Сх 37. В то же время, мыши Сх 37^{-/-} имеют более высокое потребление жидкости и более низкую осмоляльность мочи [29]. Таким образом, можно предположить, что Сх 37 участвует в функциональной адаптации канальцевого транспорта в ответ на изменения солевой нагрузки. Однако, в литературе встречаются противоречивые данные насчет локализации Сх 37. В других исследованиях экспрессия Сх 37 в тубулярном эпителии не выявлена, мРНК Сх 37 обнаружена только в клетках, коэкспрессирующих мРНК CD 31, что указывает на их эндотелиальную принадлежность [8]. В то время как Сх 37 экспрессируется в коре почек в избытке, экспрессия Сх 43 менее значительная. Сх 43 локализуется в эндотелии почечных, долевых, дуговых и междольковых артерий, афферентных и эфферентных артериол, мезангиальных клетках и эпителии собирательных трубочек. Юктагломерулярные эпителиоидные клетки экспрессируют меньшие количества Сх 37 и Сх 43 по сравнению с Сх 40. Многие исследования

были сосредоточены на возможной роли Сх 43 в регуляции работы ЮГА. Предполагалось, что Сх 43 усиливает секрецию ренина: замена Сх 43 на Сх 32 у трансгенных мышей снижала экспрессию ренина и предотвращала ренин-зависимую гипертензию [10]. Однако в дальнейшем было показано, что специфический блокирующий Сх 43 пептид (GAR26) снижает скорость клубочковой фильтрации без изменения активности ренина [24]. Кроме того, эндотелиально-специфическая делеция Сх 43 не влияла на секрецию ренина и кровяное давление в отличие от мышей, дефицитных по Сх 40. Таким образом, вопрос о роли Сх 43 в секреции ренина и контроле кровяного давления еще остается дискуссионным в области интегративной физиологии.

В дополнение, Сх 43 был недавно идентифицирован как новый медиатор почечной недостаточности, участвующий в ключевых этапах воспаления и фиброза. Сх 43-опосредованное высвобождение АТФ представляет собой начальный триггер раннего повреждения адгезивных и плотных контактов канальцев. Его фармакологическое либо генетическое ингибирование, в том числе после возникновения заболевания, способно ослаблять данное повреждение и сохранять почечную функцию [9]. Следовательно, Сх 43 может представлять собой новую мишень для лечения тубулоинтерстициального фиброза при хронической болезни почек [20]. Иммунореактивность Сх 45 была обнаружена в гладкомышечных клетках прегломерулярных артерий и артериол и в клетках мезангия. В сосудах Сх 45 ассоциирован с мРНК α -SMA (α -Smooth muscle actin), а в клубочках – с мРНК PDGFR β (Platelet-derived growth factor receptor β). Кроме того, имеются данные об экспрессии мРНК Сх 45 интерстициальными фибробластическими клетками [18]. Сведения об экспрессии Сх 45 ренин-секретирующими клетками противоречивы. Первоначально обнаружено, что появление ренин-продуцирующих клеток в эмбриогенезе соответствовало экспрессии Сх 40 и в меньшей степени – Сх 45. Во взрослой почке клетки ЮГА экспрессировали Сх 40, Сх 37 и Сх 43, но не Сх 45. На этом основании предполагалось, что фетальные, но не взрослые ренин-продуцирующие клетки экспрессируют Сх 45. Кроме того, было показано, что иммунореактивность Сх 45 отсутствовала во всех экспрессирующих ренин клетках мышей, получавших низкосолевою диету в сочетании с ИАПФ, но оставалась видимой в гладкомышечных клетках сосудов (vascular smooth muscle cell, VSMC) и внутриклубочковых клетках [8]. Одновременно с этим в других исследованиях утверждается, что ренин-секретирующие клетки афферентных и эфферентных артериол, а также внутри- и экстрагломерулярные мезангиальные клетки Сх 45-положительны и вовлечены в механизм тубуло-гломерулярной

обратной связи, опосредующей сосудистую реактивность [18, 19]. Отмечено, что содержание ренина в плазме и кровяное давление были значительно больше у мышей Сх 45^{fl/fl}:Nestin-Cre, у которых снижена экспрессия Сх 45. Одним из механизмов, посредством которого Сх 45 может влиять на регуляцию ренина и кровяное давление, является передача Ca^{2+} . Базолатеральный АТФ, высвобождаемый из macula densa, инициирует распространение кальциевой волны в клетках ЮГА, которая контролирует почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации. Увеличение Ca^{2+} реализует два механизма: ингибирование высвобождения ренина из юктагломерулярных клеток и сокращение VSMC в афферентных артериолах. Известно, что кальциевая волна тубуло-гломерулярной обратной связи может быть устранена блокатами щелевых контактов. Распространение Ca^{2+} с участием коннексинов происходит посредством межклеточных щелевых контактов, либо посредством высвобождения внеклеточного медиатора, такого как АТФ [5]. Интересно, что в почках некоторые типы клеток характеризуются экспрессией двух разных изоформ Сх, например, Сх 37/40 в эндотелиальных клетках, Сх 40/45 в мезангиальных клетках. Данный факт демонстрирует, вероятно, существование гетеротипических щелевых контактов. Таким образом, несмотря на огромное количество информации, роль Сх в ЮГА и их взаимозаменяемость еще нуждается в уточнении. Понимание передачи сигналов ренина и экспрессии коннексинов в почках во время эмбрионального развития также остается ограниченным. Установление локализации и распространения различных компонентов ЮГА в течение эмбриогенеза является предпосылкой для понимания их функциональной роли как в эмбриональной, так и во взрослой почке.

Образование клубочков у человека начинается на 8-й неделе развития, когда S-образные тельца охватывают кровеносные сосуды. Начальные признаки образования ЮГА в этих незрелых тельцах в виде тесной ассоциации между macula densa, афферентной артериолой и близлежащей мезенхимой, дающей начало экстрагломерулярному мезангию, наблюдается уже на самых ранних стадиях развития. На 8-й – 10-й неделях развития почек экспрессия различных Сх наблюдается во всех кровеносных сосудах и почечных канальцах, а также в области ЮГА, но с разным характером экспрессии и интенсивностью во времени. Так, экспрессия Сх 40 во время развития ЮГА умеренно-сильная в афферентной артериоле, в том числе в клетках, экспрессирующих ренин, и в дистальных канальцах. Затем, в позднем плодном и в постнатальном периоде отмечалось ее постепенное снижение [13]. Вероятно, совместная экспрессия Сх 40 с ренином необходима для

правильного образования клеток ЮГА, а также для обратимого метапластического преобразования гладких мышц сосудов в ренин-продуцирующие клетки во взрослой почке. Предполагается существование двух различных форм юктагломерулярных клеток: незрелой, существующей во время внутриутробного развития и зрелой формы, подверженной контролируемой метапластической трансформации. Экспрессия Сх 37 начинает отмечаться в ЮГА-регионе, первично соответствующем *macula densa* и афферентной артериоле с 10-й недели эмбриогенеза. В постнатальном периоде экспрессия Сх 37 увеличивается до умеренной. Экспрессия Сх 43, аналогично, слабая в афферентной артериоле и в *macula densa*, начиная с ранних стадий и до 38-й недели, а затем в позднем пренатальном и особенно в постнатальном периоде она повышается до умеренной и сильной. Экспрессия Сх 45 слабая на протяжении всего фетального периода в стенках артерий и артериол, в том числе в экспрессирующих ренин клетках, и умеренная в дистальных и проксимальных канальцах, увеличивается постнатально. Существование двух разных форм юктагломерулярных клеток также подтверждается паттерном экспрессии Сх 45: совместная экспрессия Сх 45 с ренином происходит в фетальных ренин-продуцирующих клетках, тогда как в зрелых почках экспрессия Сх 45 и ренина, по-видимому, исключают друг друга. Сх 45 в основном локализуется в артериолярных гладкомышечных клетках как в почках плода, так и во взрослых почках [4, 15]. «Нокаут» Сх 45 является летальной мутацией, приводящей к нарушению дифференцировки гладкомышечной ткани артериол. Что касается Сх 43, Сх 37 и Сх 40, присутствующих в большинстве клеток почек, делеция отдельных генов Сх оказывает незначительное влияние на почечный органогенез. Так, у мышей с «нокаутом» Сх 43 отмечается артериовенозная мальформация пути оттока правого желудочка, однако нарушения почечного органогенеза не происходит, несмотря на присутствие Сх 43 в почечных сосудах и канальцах. Аналогично, самки мышей с «нокаутом» Сх 37 бесплодны из-за фолликулярной дисфункции, при этом почечный фенотип не нарушен. «Нокаут» Сх 40 приводит к aberrантной локализации ренин-продуцирующих клеток в перигломерулярном интерстиции и экстагломерулярном мезангии, однако помимо этого, почечное развитие и функция остаются в норме. Данный феномен, возможно, отражает избыточность Сх; большинство клеток экспрессируют более одной изоформы Сх, и в некоторых случаях они могут заменять друг друга [11, 28]. Имеются сведения, что Сх 43 играет триггерную роль в тубулоинтерстициальном воспалении и развитии почечного фиброза. Фармакологическое либо генетическое ингибирование Сх 43 способно ограничить повреждение по-

чек и улучшить почечную функцию, что в дальнейшем может иметь место в клинических исследованиях [30].

Следовательно, несмотря на десятилетия изучения специфической локализации и функционального значения Сх в почках, этот вопрос все еще остается в центре интересов гистологии и интегративной физиологии. На основании данных международной научной литературы установлено, что в эмбриогенезе экспрессия Сх 40 выше, чем экспрессия Сх 43, Сх 37 и Сх 45. В постнатальном периоде экспрессия Сх 40 понижается, в то время как экспрессия других повышается. Коэкспрессия ренина и коннексинов к концу фетального периода более сильная с Сх 40 и Сх 43, и менее сильная и обширная с Сх 37 и Сх 45. Предполагается участие Сх 40 в первую очередь в образовании ЮГА в развивающихся почках, в то время как Сх 37, Сх 43 и Сх 45 могут участвовать в передаче сигнала ЮГА, важного для постнатального поддержания функции почек и контроля артериального давления. «Нокаут» Сх 45 представляет собой летальную мутацию, вызывающую нарушение дифференцировки гладкомышечной ткани артериол. В то же время, повреждение Сх 43, Сх 37 и Сх 40, присутствующих в большинстве клеток почек, оказывает незначительное влияние на почечный органогенез. Экспериментальные исследования взрослой почки демонстрируют, что эндотелиальные клетки артерий экспрессируют Сх 40 и Сх 37 и, в меньшей степени Сх 43, тогда как гладкомышечные клетки экспрессируют Сх 45. Клетки ЮГА характеризуются экспрессией Сх 37, Сх 40, Сх 43 и Сх 45, с самым высоким содержанием Сх 40, особенно в юктагломерулярных эпителиоидных клетках, продуцирующих ренин. Адекватная и скоординированная работа коннексинов имеет решающее значение для регуляции почечной гемодинамики и секреции ренина.

Использование специфических коннексин-миметических пептидов может привести к разработке более эффективных методов контроля секреции ренина, подобных блокаторам рецепторов ангиотензина II. Исследование формирования Ca^{2+} каналов в процессе почечного органогенеза необходимо для последующего анализа эмбриотоксичности блокаторов Ca^{2+} каналов, используемых для лечения артериальной гипертензии при беременности.

Список источников / References

1. Василенко С.А., Кутузова Л.А., Лугин И.А., Харченко С.В., Шаповалова Е.Ю. Морфологические особенности органогенеза почек крыс, развивавшихся в условиях блокады Ca^{2+} -каналов L-типа. Морфология. 2020;157(2-3):44–5. EDN: VEYSBN
Vasilenko SA, Kutuzova LA, Lugin IA, Kharchenko SV, Shapovalova YeYu. Morphological

- Characteristic of Organogenesis of Rat Kidney Developed During the Blockade of Ca²⁺ L-Type Channels. *Morphology*. 2020;157(2-3):44–5. (In Russ.)
2. Василенко С.А., Кутузова Л.А., Лугин И.А., Харченко С.В., Шаповалова Е.Ю. Корреляция между синтезом белка в клетках метанефросов блокадой поступления в них ионов Ca²⁺ через каналы L-типа. *Морфология*. 2019;156(6):87. EDN: NJKUVV
Vasilenko SA, Kutuzova LA, Lugin IA, Harchenko SV, Shapovalova EY. Correlation between the Protein Synthesis in the Metanephros Cells and the Blockade of Ca²⁺ Ions Passage Through Cells L-Type Channels. *Morphology*. 2019;156(6):87. (In Russ.)
3. Чулков В.С., Мартынов А.И., Кокорин В.А. Артериальная гипертензия у беременных: дискуссионные вопросы национальных и международных рекомендаций. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4S):4181. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4181
Chulkov VS, Martynov AI, Kokorin VA. Hypertension in pregnancy: controversial issues of national and international guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021 Jan 11;25(4S):4181. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4181
4. Broeker KAE, Schrankl J, Fuchs MAA, Kurtz A. Flexible and multifaceted: the plasticity of renin-expressing cells. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. 2022 May 5;474(8):799–812. doi: 10.1007/s00424-022-02694-8
5. Endlich K, Loutzenhiser R. Tubuloglomerular feedback, renal autoregulation, and renal protection. Oxford University Press; 2015. doi: 10.1093/med/9780199592548.003.0209
6. Evans WH, Boitano S. Connexin mimetic peptides: specific inhibitors of gap-junctional intercellular communication. *Biochemical Society Transactions*. 2001 Aug 1;29(4):606–12. doi: 10.1042/bst0290606
7. Facemire CS, Gurley SB. Minding the gap: connexin 40 at the heart of renin release. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011 Jun;22(6):985–6. doi: 10.1681/ASN.2011040395
8. Geis L, Franz-Fabian Boudriot, Wagner C. Connexin mRNA distribution in adult mouse kidneys. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*. 2021 Aug 7;473(11):1737–47. doi: 10.1007/s00424-021-02608-0
9. Gómez GI, Velarde V, Sáez JC. Connexin-Based Channels and RhoA/ROCK Pathway in Angiotensin II-Induced Kidney Damage. *IntechOpen eBooks*. 2020 Aug 19. doi: 10.5772/intechopen.87040
10. Haeffliger JA, Krättinger N, Martin D, Pedrazzini T, Capponi A, Döring B, Plum A, Charollais A, Willecke K, Meda P. Connexin43-dependent mechanism modulates renin secretion and hypertension. *Journal of Clinical Investigation*. 2006 Feb;116(2):405–13. doi: 10.1172/JCI23327
11. Hanner F, Sorensen CM, Holstein-Rathlou NH, Peti-Peterdi J. Connexins and the kidney. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2010 May;298(5):R1143–55. doi: 10.1152/ajpregu.00808.2009
12. King DR, Sedovy MW, Leng X, Xue J, Lamouille S, Koval M, et al. Mechanisms of Connexin Regulating Peptides. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Sep 22;22(19):10186. doi: 10.3390/ijms221910186
13. Kosovic I, Filipovic N, Benzon B, Bocina I, Glavina Durdov M, Vukojevic K, et al. Connexin Signaling in the Juxtaglomerular Apparatus (JGA) of Developing, Postnatal Healthy and Nephrotic Human Kidneys. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Nov 6;21(21):8349–9. doi: 10.3390/ijms21218349
14. Kurtz L, Janssen-Bienhold U, Kurtz A, Wagner C. Connexin Expression in Renin-Producing Cells. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008 Dec 10;20(3):506–12. doi: 10.1681/ASN.2008030252
15. Kutuzova LA, Vasilenko SA, Sheverdina SV. Histomorphological Role of Expression of Connexins 40, 37, 43, 45 in an Embryonic and Adult Kidney in an Experiment. *Proceedings of the International University Scientific Forum “Practice Oriented Science: UAE – RUSSIA – INDIA”*. 2023;24–31. doi: 10.34660/INF.2023.50.24.139
16. Lozić M, Filipović N, Jurić M, Kosović I, Benzon B, Šolić I, et al. Alteration of Cx37, Cx40, Cx43, Cx45, Panx1, and Renin Expression Patterns in Postnatal Kidneys of Dab1^{-/-} (yotari) Mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Jan 28;22(3):1284. doi: 10.3390/ijms22031284
17. Lübke-meier I, Machura K, Kurtz L, Neubauer B, Dobrowolski R, Schweda F, et al. The Connexin40 A96S Mutation Causes Renin-Dependent Hypertension. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011 May 19;22(6):1031–40. doi: 10.1681/ASN.2010101047
18. Möller S, Jacobsen JCB, Holstein-Rathlou NH, Sorensen CM. Lack of Connexins 40 and 45 Reduces Local and Conducted Vasoconstrictor Responses in the Murine Afferent Arterioles. *Frontiers in Physiology*. 2020 Aug 7;11:961. doi: 10.3389/fphys.2020.00961
19. Möller SE, Brings C, Thomas Hartig Braunstein, Niels-Henrik Holstein-Rathlou, Charlotte Mehlin Sørensen. Influence of connexin45 on renal autoregulation. *American Journal of Physiology-renal Physiology*. 2020 Mar 1;318(3):F732–40. doi: 10.1152/ajprenal.00185.2019
20. Prakoura N, Kavvadas P, Chadjichristos Christos E. Connexin 43: a New Therapeutic Target Against Chronic Kidney Disease. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018;49(3):998–1009. doi: 10.1159/000493230
21. Price G, Potter J, Williams BM, Cliff CL, Squires PE, Hills CE. Connexin-mediated cell communication in the kidney: A potential therapeutic target for future intervention of diabetic kidney disease? *Experimental Physiology*. 2020 Jan 15;105(2):219–29. doi: 10.1113/EP087770
22. Shapovalova YYu, Kutuzova LA, Kharchenko SV, Vasilenko SA. Blocking l-type voltage-gated calcium ion channels changes the intensity of protein synthesis in metanephric cells. *International Journal of Biomedicine*. 2019;9(2):150–4.
23. Stoessel A, Himmerkus N, Bleich M, Bachmann S, Theilig F. Connexin 37 is localized in renal epithelia and responds to changes in dietary salt intake. *American Journal of Physiology-renal Physiology*. 2010 Jan 1;298(1):F216–23. doi: 10.1152/ajprenal.00295.2009

24. Takenaka T, Inoue T, Kanno Y, Okada H, Meaney KR, Hill CE, et al. Expression and role of connexins in the rat renal vasculature. *Kidney Int.* 2008 Feb 2;73(4):415–22. doi: 10.1038/sj.ki.5002673
25. Wagner C, de Wit C, Kurtz L, GruünbergerC, Kurtz A, Schweda F. Connexin40 Is Essential for the Pressure Control of Renin Synthesis and Secretion. *Circulation Research.* 2007 Mar 2;100(4):556–63. doi: 10.1161/01.RES.0000258856.19922.45
26. Wagner C, Jobs A, Schweda F, Kurtz L, Kurt B, Lopez MLS, et al. Selective deletion of Connexin 40 in renin-producing cells impairs renal baroreceptor function and is associated with arterial hypertension. *Kidney International.* 2010 Oct;78(8):762–8. doi: 10.1038/ki.2010.257
27. Willebrords J, Maes M, Crespo Yanguas S, Vinken M. Inhibitors of connexin and pannexin channels as potential therapeutics. *Pharmacology & Therapeutics.* 2017 Dec;180:144–60. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.07.001
28. Wörsdörfer P, Wagner N, Ergün S. The role of connexins during early embryonic development: pluripotent stem cells, gene editing, and artificial embryonic tissues as tools to close the knowledge gap. *Histochemistry and Cell Biology.* 2018 Jul 23;150(4):327–39. doi: 10.1007/s00418-018-1697-2
29. Xue J, Thomas L, Dominguez Rieg JA, Fenton RA, Rieg T. Genetic deletion of connexin 37 causes polyuria and polydipsia. Theilig F, editor. *PLOS ONE.* 2020 Dec 17;15(12):e0244251. doi: 10.1371/journal.pone.0244251
30. Zhao Y, Li G, Wang Y, Liu Z. Alteration of Connexin43 expression in a rat model of obesity-related glomerulopathy. *Experimental and Molecular Pathology.* 2018 Feb 1;104(1):12–8. doi: 10.1016/j.yexmp.2017.11.017

Информация об авторах

✉ Шаповалова Елена Юрьевна – д-р. мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии и эмбриологии Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского; бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, 295051, Россия; shapovalova_L@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0003-2544-7696>
 Кутузова Лилиана Алексеевна – канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии и эмбриологии Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского; kutuzovalilian@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0002-8448-5476>
 Василенко Светлана Анатольевна – ассистент кафедры гистологии и эмбриологии Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского; swetlanawasilenko@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0002-7965-2639>
 Барановский Алексей Геннадиевич – преподаватель кафедры хирургии №2 Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского; baranovskiy_alexey@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0001-6995-3975>

Information about the authors

✉ Elena Yu. Shapovalova – Doct. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Histology and Embryology of Institute “S.I. Georgievsky Medical Academy” of V.I. Vernadsky Crimean Federal University; bul’var Lenina, 5/7, Simferopol, 295051, Russia; shapovalova_L@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0003-2544-7696>
 Liliiana A. Kutuzova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Histology and Embryology of Institute “S.I. Georgievsky Medical Academy” of V.I. Vernadsky Crimean Federal University; kutuzovalilian@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0002-8448-5476>
 Svetlana A. Vasilenko – teaching assistant of the Department of Histology and Embryology of Institute “S.I. Georgievsky Medical Academy” of V.I. Vernadsky Crimean Federal University; swetlanawasilenko@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0002-7965-2639>
 Aleksei G. Baranovskii – teaching assistant of the Department of Histology and Embryology of Institute “S.I. Georgievsky Medical Academy” of V.I. Vernadsky Crimean Federal University; baranovskiy_alexey@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0001-6995-3975>

Статья поступила в редакцию 20.05.2023; одобрена после рецензирования 18.09.2023; принята к публикации 26.06.2023.
 Submitted 20.05.2023; Revised 18.09.2023; Accepted 26.06.2023.