

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.07. 24-25>

Экспрессия генов ингибиторов ангиогенеза сердца крыс линии Wistar в условиях низкодозовой экспозиции доксорубицином

Асанов М.А., Поддубняк А.О., Сеницкая А.В., Сеницкий М.Ю.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Россия, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6

Ангиогенез играет важную роль в метаболизме кардиомиоцитов, влияя на их функционирование и жизнедеятельность, а также на процесс клеточного старения. Цель исследования – определение уровня экспрессии генов ингибиторов ангиогенеза сердца крыс линии Wistar в условиях низкодозовой экспозиции доксорубицином. В исследование было включено две группы по 10 самцов крыс линии Wistar, экспрессию генов ангиогенеза определяли методом кПЦР. Экспериментальная группа характеризовалась повышением экспрессии генов *Il1rn* и *Rnh1*. Низкодозовое подострое воздействие доксорубицина опосредованно активирует экспрессию генов ингибиторов ангиогенеза, что усугубляет кардиотоксические эффекты.

Ключевые слова: ангиогенез, ПЦР, доксорубицин, кардиомиоцит, клеточное старение.

Для цитирования: Асанов М.А., Поддубняк А.О., Сеницкая А.В., Сеницкий М.Ю. Экспрессия генов ингибиторов ангиогенеза сердца крыс линии Wistar в условиях низкодозовой экспозиции доксорубицином. *Медицинская генетика* 2025; 24(7): 24-25.

Автор для корреспонденции: Асанов М.А.; e-mail: asmaks988@gmail.com

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.07.2025

Принята: 30.07.2025

Angiogenesis inhibitor genes expression of the Wistar rat heart exposure to low-dose doxorubicin

Asanov M.A., Poddubnyak A.O., Sinitskaya A.V., Sinitsky M.Yu.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
6, Academician Barbarash boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation

Angiogenesis plays an important role in the metabolism of cardiomyocytes, affecting their functioning and vital activity, as well as the process of cellular aging. The aim of the study was to determine the expression level of angiogenesis inhibitor genes in the heart of Wistar rats under low-dose exposure to doxorubicin. The study included two groups of 10 male Wistar rats, the expression of angiogenesis genes was determined using qPCR. The experimental group was characterized by increased expression of the *Il1rn* and *Rnh1* genes. Low-dose subacute exposure to doxorubicin indirectly activates the expression of angiogenesis inhibitor genes, which aggravates the cardiotoxic effects of the toxin.

Keywords: angiogenesis, PCR, doxorubicin, cardiomyocyte, senescence.

For citation: Asanov M.A., Poddubnyak A.O., Sinitskaya A.V., Sinitsky M.Yu. Angiogenesis inhibitor genes expression of the Wistar rat heart exposure to low-dose doxorubicin. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(7): 24-25. (In Russian).

Corresponding author: Asanov M.A.; e-mail: asmaks988@gmail.com

Funding. The study was carried out with the support of the comprehensive program of fundamental scientific research of the SB RAS within the framework of the fundamental theme of the Research Institute of KPSSZ No. 0419-2022-0001.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 15.07.2025

Accepted: 30.07.2025

Введение

Ангиогенез — образование новых кровеносных сосудов, являющееся важным процессом регенерации тканей. Миокардиальный ангиогенез играет ключевую роль в поддержании сердечной функции и жизнеспособности кардиомиоцитов; его нарушение может быть тесно связано с развитием кардиотоксичности, вызванной доксорубицином [1]. Ангиогенез, в основном, регулируется фактором роста эндотелия сосудов, индукторами, модуляторами и ингибиторами ангиогенеза [2]. Вазуляризация играет важную роль в метаболизме кардиомиоцитов, непосредственно влияя на их функционирование и жизнедеятельность, а также на процесс клеточного старения [3].

Цель исследования — определение уровня экспрессии генов ингибиторов ангиогенеза сердца крыс линии Wistar в условиях низкодозовой экспозиции доксорубицином.

Материалы и методы

В исследование были включены две группы по 10 самцов крыс линии Wistar: экспериментальная группа (еженедельные инъекции доксорубина в хвостовую вену в дозировке 2 мг/кг в течение 4 недель) и контрольная группа (инъекции 0,9% NaCl). Протокол исследования (№9 от 13.11.2024 г) был одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ. Эксплантированные сердца гомогенизировали в 500 мкл тризола. РНК из образцов миокарда выделяли с использованием стандартного протокола. Реакцию обратной транскрипции проводили на основе выделенной РНК с использованием набора High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Thermo Fisher Scientific, США). ПЦР проводили с использованием праймеров, синтезированных компанией ЗАО «Евроген» (Россия), и мастер-микса БиоМастер UDG HS-qPCR SYBR Green (Биолабмикс, Россия) на приборе CFX96 Touch (BioRad, США). Нормирование результатов ПЦР проводили на референсные гены *Actb*, *Gapdh* и *B2m*.

Результаты и обсуждение

В экспериментальной группе наблюдалось статистически достоверное повышение ($p < 0,05$) экспрессии генов ингибиторов ангиогенеза *Il1rn* и *Rnh1* по сравнению с контролем. Экспрессия генов *Aimp1* и *Wars2* не имела значимых различий в группах исследования.

Процесс ангиогенеза сердца требуется для регенерации самого сердца, то есть неоваскуляризация необходима для поддержки кардиомиоцитов (как новых, так и вступивших в стадию клеточного старения), и направляет новые клетки к месту повреждения [4]. Роль *Il1rn* и *Rnh1* до конца не ясна в контексте кардиотоксичности и клеточного старения, однако известны их свойства как ингибиторов ангиогенеза [2]. Возможно, в условиях субхронической низкодозовой экспозиции доксорубицином нарушается нормальный процесс ангиогенеза. Помимо токсических эффектов доксорубина, влияющих на структуру и генетический аппарат кардиомиоцитов [3], в условиях угнетения механизмов ангиогенеза нарушаются транспорт питательных веществ, доставка кислорода, и в общем метаболизм, что ускоряет клеточное старение кардиомиоцитов.

Выводы

Низкодозовое подострое воздействие доксорубина опосредованно активирует экспрессию генов ингибиторов ангиогенеза, что усугубляет кардиотоксические эффекты токсина.

Литература/References

1. Uvez A., Aydinlik S., Esener O.B.B., et al. Synergistic interactions between resveratrol and doxorubicin inhibit angiogenesis both in vitro and in vivo. *Pol J Vet Sci.* 2020;23(4):571-580. doi: 10.24425/pjvs.2020.135803
2. Knudsen A.R., Kannerup A.S., Dich R., et al. Expression of genes involved in rat liver angiogenesis after ischaemia and reperfusion: effects of ischaemic pre- and post-conditioning. *HPB (Oxford).* 2010;12(8):554-560. doi: 10.1111/j.1477-2574.2010.00215.x
3. Tang X., Li P.H., Chen H.Z. Cardiomyocyte Senescence and Cellular Communications Within Myocardial Microenvironments. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:280. doi: 10.3389/fendo.2020.00280
4. Ingason A.B., Goldstone A.B., Paulsen M.J., et al. Angiogenesis precedes cardiomyocyte migration in regenerating mammalian hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(3):1118-1127.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.08.127