

УДК: 616.61-008.64:612.466.23.01

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.4.364

МОДЕЛИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У КРЫС МОДИФИЦИРОВАННЫМ МЕТОДОМ 5/6 НЕФРЭКТОМИИ

Матичина А.А. – науч. сотр. отдела специфической токсикологии и фармакодинамики (ORCID 0000-0002-2996-0748); **Каранина В.Д.** * – науч. сотр. отдела специфической токсикологии и фармакодинамики (ORCID 0000-0001-9536-9676); **Устенко Ж.Ю.** – канд. ветеринар. наук, зам. руководителя отдела гистологии и патоморфологии (ORCID 0000-0003-1299-0200); **Мирошников М.В.** – канд. мед. наук, руководитель отдела лабораторной диагностики (ORCID 0000-0002-9828-3242); **Матичин А.А.** – руководитель отдела специфической токсикологии и фармакодинамики (ORCID 0000-0001-7478-4942)

АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»

* karanina.vd@doclinika.ru

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, экспериментальная модель, артериальное давление, скорость клубочковой фильтрации, иммуногистохимия, нефрэктомия, крысы.

Key words: chronic kidney disease, experimental model, arterial pressure, glomerular filtration rate, immunohistochemistry, nephrectomy, rats.

Поступила: 23.09.2024

Принята к публикации: 02.12.2024

Опубликована онлайн: 16.12.2024



РЕФЕРАТ

Хроническая болезнь почек (ХБП) – это широко распространенное заболевание человека, которое характеризуется длительным нарушением структуры или функции почек в результате замещения нормальных анатомических структур фиброзом. Патофизиология данного процесса изучена не до конца, что осложняет разработку профилактических средств, раннюю диагностику и терапию начальных стадий заболевания. В связи с этим, моделирование ХБП в условиях отечественных научных центров является актуальной задачей российской фармакологии. Выполнение 5/6 нефрэктомии на крысах рекомендуется многими учеными как «золотой стандарт» для данной патологии. В настоящем исследовании была успешно сформирована ХБП у крыс Wistar модифицированным методом 5/6 нефрэктомии: лигирование сосудистого пучка целиком вместо отдельных ветвей почечной артерии. У двух групп животных (контроль и патология) проводили комплекс клинко-лабораторных и патоморфологических исследований с целью определения критериев формирования ХБП. Повышение артериального давления и снижение клиренса креатинина позволили оценить прогрессирование заболевания у экспериментальных животных: к концу эксперимента данные изменения были частично обратимы, что характеризует выраженную адаптационную способность крыс. Для подтверждения формирования

патологии выполняли гистологическую (гематоксилин и эозин, трихром по Массону) и иммуногистохимическую (CD68, Caspase-3) окраску срезов почек. В результате патоморфологического исследования были обнаружены характерные для ХБП изменения: участки апоптоза эпителия канальцев и образование фиброза со скоплениями CD68+ макрофагов. Таким образом были определены критерии формирования ХБП у крыс модифицированным методом 5/6 нефрэктомии.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Хроническая болезнь почек (ХБП) – это длительное (не менее трех месяцев) нарушение структуры или функции органа, которое характеризуется сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и/или гиперальбуминурией. Международное общество нефрологии в 2021 году объявило, что более 850 млн человек страдают от ХБП по всему миру [1]. Развитие ХБП ассоциируется с возрастным снижением функции почек и наличием сопутствующих патологий: артериальной гипертензии, диабета, первичных ренальных патологий. Среди людей старше 65 лет каждый четвертый мужчина и каждая пятая женщина страдают данным заболеванием [2].

В основе патогенеза ХБП находится процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к его дисфункции. Фиброз является необратимым, хроническим состоянием, возникающим в ответ на повреждение клубочков, канальцев и интерстиция вследствие действия различных этиологических факторов [3]. К ним относят оксидативный стресс, воспаление, ишемически-реперфузионное повреждение, диабет I и II типа и употребление нефротоксических веществ, которыми являются многие современные фармакологические препараты [4]. Острые процессы, приводящие к нарушению функциональности почек, в течение трех месяцев могут завершиться полным выздоровлением с сохранением клеточных популяций органа, выздоровлением с резидуальным дефектом (снижением клеточной массы органа) или гибелью органа [5]. В настоящее время не существует лекарственных средств эффективных при сформированной ХБП, используется только симптоматическая терапия [4]. В связи с этим, своевременное использование профилактических средств, ранняя

диагностика и терапия начальных стадий развития нарушений почечной функции способны предотвратить прогрессирование патологии и значительно снизить риск летальных осложнений [6]. Все это делает актуальной разработку препаратов, направленных на купирование острых патологических процессов в почках.

Моделирование ХБП у лабораторных животных позволяет понять ее патофизиологические механизмы и предоставляет ценную информацию для доклинического тестирования новых лекарственных средств. В качестве тест-систем традиционно используются грызуны в соответствии с принципами «3R's» (Replacement, Reduction, Refinement) и по экономическим соображениям как животные, которые филогенетически отстоят дальше от человека, чем более сложные виды [7]. Индукцию патологии чаще всего выполняют хирургически или путем введения различных химических веществ. К оперативным методам относят: одностороннюю обструкцию мочеточников, одностороннее ишемически-реперфузионное повреждение почек и субтотальную нефрэктомию 5/6 ткани почек. Первые две модели вызывают формирование выраженного интерстициального фиброза и повреждение канальцев, однако прижизненная оценка развития патологии затруднена в связи с компенсаторной активностью контрлатеральной почки. В свою очередь, 5/6 нефрэктомия является классической и широко распространенной моделью, основой патогенеза которой является гибель нефронов [8]. Поскольку в строении почки можно выделить условно 3 участка, то суммарную почечную массу можно представить как 6 частей. Метод 5/6 нефрэктомии заключается в удалении одной почки (3 части) и повреждении 2 частей контрлатеральной почки в результате лигирования нижней и верхней

сегментальной артерии (инфаркт) или путем отсечения краниального и каудального полюсов органа (полюсэктомия). В качестве тест-систем большинство исследователей выбирают самцов крыс линий Wistar или Sprague-Dawley. Зарубежные исследования демонстрируют, что инфарктная модель по сравнению с полюсэктомией приводит к более выраженному развитию ХБП: усиленная протеинурия, стремительно развивается артериальная гипертензия средней или тяжелой степени [9]. Именно данные показатели позволяют прижизненно отслеживать прогрессирование болезни. При микроскопии гистологических препаратов обнаруживают: склероз клубочков, атрофию канальцев и интерстициальный фиброз [8]. В результате оксидативного стресса, вызванного ишемией-реперфузией почки, в тканях увеличивается уровень активных форм кислорода, что приводит к снижению проницаемости мембран митохондрий с активацией Caspase-3 и апоптоза клеток [10]. Одновременно с этим на протяжении формирования патологии происходит инфильтрация макрофагов разных фенотипов в зависимости от стадии развития почечной недостаточности. CD68 является общим маркером макрофагов как для острой, так и для хронической фазы почечной недостаточности [11].

Лигирование нижней и верхней сегментальной артерии почки (классический способ моделирования ХБП) у крыс является кропотливым и длительным процессом, требующим привлечения высококвалифицированных сотрудников с навыками микрохирургии, что значительно затрудняет его выполнение на большом количестве животных, достаточным для проведения доклинического исследования. Данный способ индукции патологии нас не устроил по экономическим и гуманным соображениям, поскольку сопряжен с повышенным риском повреждения тканей почек и гибели животных. Цель нашего исследования – модифицировать классический метод 5/6 нефрэктомии для упрощения операции, следствием чего является повышение выживаемости и

уменьшение боли и страдания животных. К задачам относилось определение критериев формирования данной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

В качестве тест-системы использовали самцов крыс Wistar в возрасте 8-12 недель (250-350 г), полученных из питомника АО НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ». Самцы крыс были выбраны как наиболее часто используемые лабораторные животные для моделирования ХБП [8]. Животные содержались в контролируемых условиях окружающей среды, в стандартных пластиковых клетках с решетчатыми крышками. Крыс разделили на две группы: группа контроля и группа патологии (n=10). В 1-й день эксперимента крысам из контрольной группы выполняли ложную операцию, крысам из группы патологии – 5/6 нефрэктомии модифицированным методом. Данное исследование было проведено на базе доклинического центра АО НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» и одобрено для проведения на заседании биоэтической комиссии № 1.56/22 от «28» декабря 2022 г. Степень тяжести процедур предварительно была определена как тяжелая.

Индукция патологии проводилась хирургически методом 5/6 нефрэктомии [12, 13, 14], модифицированным с целью упрощения процедуры и повышения выживаемости животных. В ходе операции проводилась правосторонняя нефрэктомия и лигирование сосудистого пучка левой почки на 45 минут с последующей реперфузией. Стороны были выбраны неслучайно: согласно нашему опыту, доступ к воротам левой почки более удобен для хирурга, что позволяет быстрее и аккуратнее наложить лигатуру. Хирургическое вмешательство проводили с соблюдением правил асептики и антисептики.

Животные вводились в глубокий наркоз посредством внутривенного введения растворенной в физиологическом растворе (1:1) комбинации агониста центральных альфа-2-адренорецепторов (МНН: Ксилазин) и комплексного анестетика (МНН: Тилетамин + Золазепам) в

дозах 25 мг/кг и 5 мг/кг соответственно. С целью сохранения внутривенного доступа в латеральной вене хвоста оставляли внутривенный катетер 26G для дополнительной инъекции анестетика при необходимости.

Для выполнения 5/6 нефрэктомии животное укладывали в стерильное положение. Выполняли парамедиальный разрез кожи спины длиной 3-5 см вдоль позвоночного столба на 1-1,5 см ниже последнего ребра. Обеспечивали доступ к левой почке: отступив 1-2 см от позвоночного столба, ножницами проводили разрез мышц с левой стороны длиной 1,5-3 см. Аккуратно извлекали левую почку и очищали ворота органа от жировой ткани. Накладывали двойной узел стерильной хирургической нитью «Поликон» (размер 4) на сосудистый пучок, не захватывая расположенный более каудально мочеточник. Для упрощения последующего развязывания перед наложением лигатуры под узел подкладывали стерильную толстую нить контрастного цвета. Затем начинали отсчет 45 минут, погружали почку обратно в ретроперитонеальное пространство и приступали к правосторонней нефрэктомии. Для этого осуществляли второй разрез мышц, аналогичный первому, но с правой стороны. После очистки органа от жировой ткани на сосудистый пучок и мочеточник ближе к воротам почки накладывали сосудистый атравматический зажим. Ниже зажима накладывали прошивную лигатуру (хирургический шелк, размер USP 2/0), выше зажима отрезали правую почку. Убедившись в отсутствии кровотечения, ушивали мышечный слой простым узловатым швом. По истечении 45 минут повторно извлекали левую почку (рисунок 1), снимали наложенные узлы и возвращали орган на место. Аналогичным образом проводили ушивание мышц слева. Убедившись в чистоте раны, ушивали кожу простым узловатым швом, обрабатывали швы антибактериальным спреем. Животным из группы контроля осуществляли только разрез мышц слева и справа с

последующим ушиванием, без извлечения почек (ложная операция).



Рисунок 1 – Левая почка крысы после 45-минутного лигирования сосудистого пучка. Цвет почки изменен, нижняя треть и часть средней трети почки имеют более светлый цвет – участок ишемии.

В рамках постоперационной терапии животным давали курс антибактериального препарата (МНН: Тилозин) в дозе 10 мг/кг подкожно 2 раза в день в течение 5 дней; а также обезболивающего препарата (МНН: Трамадол) в дозе 12,5 мг/кг внутримышечно 1 раз в день в течение 3 дней. Первое введение препаратов осуществляли перед операцией. Первые 10 дней после операции животные содержались в стандартных клетках индивидуально, корм в виде гранул размещали на полу клетки, поскольку прооперированные животные испытывали трудности с потреблением его из решетчатого углубления. Степень тяжести процедур по факту выполнения операции определена как умеренная.

Все клинические показатели регистрировали на четырех временных точках: до индукции патологии (фон), на 14-й день, 37-й день и 84-й день эксперимента. У

крыс отбирали кровь для биохимического анализа, измеряли артериальное давление неинвазивным методом при помощи аппарата «Систола» (ООО «Нейроботикс», Россия). Для выполнения общего и биохимического анализа мочи и оценки суточного диуреза животных помещали в метаболические клетки на 24 ч, предварительно обеспечивая водную нагрузку путем однократного внутрижелудочного введения питьевой воды в объеме 1 мл/100 г массы тела. В крови и моче определяли уровень общего белка, креатинина, мочевины, натрия, кальция, активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамил транспептидазы (ГГТ) [15]. Расчет клиренса креатинина (СКФ) выполняли по следующей формуле:

$$\text{СКФ (мл/мин)} = \frac{\text{Креатинин}_{\text{моча}} (\text{мкмоль/л}) \times 50 \times \text{Суточный диурез (мл)}}{\text{Креатинин}_{\text{кровь}} (\text{мкмоль/л}) \times 1440 \text{ мин}}$$

где 50 – степень разведения, 1440 минут = 24 часа.

На 85-й день проводили эвтаназию в два этапа: помещение в CO₂-камеру, проверка отсутствия рефлексов и затем удаление жизненно важных органов. Для патоморфологического исследования изготавливали срезы тканей почек по общепринятой методике [16]. Выполняли окраску гематоксилином и эозином, трихромом по Массону и иммуногистохимическими наборами. Количественную оценку выраженности экспрессии белков CD68 и Caspase-3 проводили путём анализа 5 полей зрения при увеличении 400. Для CD68 считали количество положительно окрашенных клеток в поле зрения. Для Caspase-3 считали индекс апоптоза эпителия канальцев как частное количества положительно окрашенных эпителиальных клеток и общего количества эпителиальных клеток в поле зрения.

Данные были проверены на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. При соответствии закону нормального распределения рассчитывались среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего

(SEM), внутри- и межгрупповые сравнения проводили при помощи критерия Стьюдента. В случае несоответствия нормальному распределению для выборки определяли медиану (Me) и квартильный размах (Q1; Q3), внутри- и межгрупповые сравнения выполняли при помощи критерия Манна-Уитни. Результаты статистической обработки вместе со значением n (количество наблюдений) представлены в таблицах.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Пери- и постоперационная смертность животных отсутствовала. По результатам клинико-лабораторных исследований было выявлено только два информативных показателя: клиренс креатинина и артериальное давление. Остальные параметры не различались клинически значимо между группами. Из всех животных, подвергнутых 5/6 нефрэктомии, развитие ХБП отмечали у 70% крыс: у остальных животных не отмечали снижение СКФ и повышение АД. Клиренс креатинина в обеих группах после операции на 15-й день статистически значимо снизился относительно фоновых значений (таблица 1). Уменьшение СКФ у ложно оперированных животных является проявлением острого постоперационного периода и обусловлено индивидуальной чувствительностью крыс. У контрольных животных уже на 37-й день клиренс креатинина вернулся к норме, в то время как в группе патологии данный показатель оставался статистически значимо пониженным по сравнению с исходным уровнем и ложно оперированными крысами. Восстановление СКФ у подвергнутых нефрэктомии животных было зарегистрировано на 85-й день эксперимента, что свидетельствует о наступлении компенсаторной фазы заболевания.

При анализе изменений систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления животных с нефрэктомией были отмечены периоды формирования патологии и адаптации. На 15-й и 37-й дни наблюдали статистически значимое повышение САД и ДАД относительно исходных значений и показателей кон-

трольной группы (таблица 2), что было вызвано нарушением функции почек. На 83-й день наблюдали результат адаптации органа к дефициту нефронов: показания САД и ДАД приблизились к фоновым измерениям.

Во время вскрытия крыс, подвергнутых 5/6 нефрэктомии, наблюдали увеличенную почку с патологическими очагами в ней (рисунок 2), ее утолщенная, помутнённая капсула имела спайки с различными органами брюшной полости.

Таблица 1 – Средняя скорость клубочковой фильтрации в экспериментальных группах, $M \pm SEM$, мл/мин

Группа	N	фон	15-й	37-й	85-й
Контрольная (ложная операция)	10	1,08 $\pm$ 0,12	0,63 $\pm$ 0,08 ^A	1,06 $\pm$ 0,19	1,76 $\pm$ 0,18 ^A
Патология	7	1,15 $\pm$ 0,13	0,55 $\pm$ 0,14 ^A	0,51 $\pm$ 0,14 ^{A,B}	1,14 $\pm$ 0,13 ^B

Примечания:

A – Статистически значимые отличия от фоновых значений в соответствующей группе (критерий Стьюдента для зависимых данных, $p < 0,05$);

B – Статистически значимые отличия от контрольной группы в соответствующий день (критерий Стьюдента для независимых данных, $p < 0,05$).

Таблица 2 – Среднее артериальное давление в экспериментальных группах, $M \pm SEM$, мм рт. ст.

День эксперимента	Контрольная группа (n=10)		Группа патологии (n=7)	
	САД	ДАД	САД	ДАД
фон	102 $\pm$ 2,9	86 $\pm$ 2,9	108 $\pm$ 5,4	96,3 $\pm$ 6,8
15-й	104 $\pm$ 4,5	87 $\pm$ 4,4	134 $\pm$ 10,9 ^{A,B}	110 $\pm$ 6,8 ^B
37-й	107 $\pm$ 3,1	91 $\pm$ 2,8	133 $\pm$ 4,4 ^{A,B}	112 $\pm$ 3,1 ^{A,B}
83-й	100 $\pm$ 3,2	86 $\pm$ 2,9	119 $\pm$ 5,7 ^B	99 $\pm$ 4,7 ^B

Примечания:

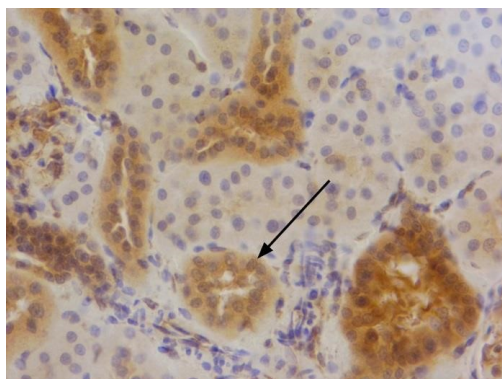
A – Статистически значимые отличия от фоновых значений в соответствующей группе (критерий Стьюдента для зависимых данных, $p < 0,05$);

B – Статистически значимые отличия от контрольной группы в соответствующий день (критерий Стьюдента для независимых данных, $p < 0,05$).



Рисунок 2 – Эвисцерированная левая почка крысы группы патологии: патологический очаг желтого цвета.

При исследовании срезов наблюдали очаговые инфильтраты гемосидерофагов, что указывает на наличие у этих животных давних кровоизлияний [17]. Кроме того, у животных группы патологии отмечали дегенерацию эпителия проксимальных и дистальных почечных канальцев. При микроскопическом исследовании срезов, окрашенных по Массону, в группе с моделированием патологии положительно окрашивались соединительнотканые волокна стромы и участков фиброза, свидетельствующие о хроническом течении патологического процесса, в отличие от контрольной группы, в которой наблюдали окрашивание только элементов стромы.



При микроскопическом исследовании срезов, окрашенных на CD68, отмечали положительную мембранную и цитоплазматическую окраску некоторых лимфоидных клеток, инфильтрирующих области фиброза и паренхимы почек. В обеих группах обнаруживались единично расположенные CD68+ клетки между канальцев и периваскулярно, а в группе патологии дополнительно наблюдали скопления CD68+ клеток в областях фиброза. При микроскопическом исследовании срезов, окрашенных на Caspase-3, регистрировали положительную мембранную и цитоплазматическую окраску эпителиальных клеток канальцев в обеих группах крыс, которая была более выражена в группе патологии (рисунок 3).

Рисунок 3 – Срез почки крысы из группы патологии: эпителиальные клетки почечных канальцев в состоянии апоптоза (стрелка). Окраска на Caspase-3. Увеличение 400.

Таблица 3 – Показатели иммуногистохимического анализа тканей почек (5 стеклов/животное)

Группа	N	Caspase-3 (индекс апоптоза), M±SEM	CD68+, Me (Q1;Q3)
Контрольная (ложная операция)	50	29,6±1,89	1 (0;3)
Патология	35	40,4±2,47 ^A	5 (3;10) ^A

Примечание – A – Статистически значимые отличия от контрольной группы (критерий Стьюдента для независимых данных, критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$).

У животных, подвергнутых 5/6 нефрэктомии, отмечали статистически значимое увеличение экспрессии CD68 и индекса апоптоза (Caspase-3) в сравнении с контрольной группой (таблица 3). Наблюдаемое изменение совпадает с литературными данными, которые объясняют его как результат оксидативного стресса, вы-

званного 45-минутной ишемией с последующей реперфузией почки на фоне односторонней нефрэктомии, а также инфильтрации макрофагов [10, 11].

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

В ходе проведенного исследования была успешно сформирована хроническая болезнь почек у крыс Wistar хирургиче-

ским модифицированным методом 5/6 нефрэктомии. Выбор правосторонней нефрэктомии и упрощение операции до лигирования сосудистого пучка целиком вместо отдельных ветвей почечной артерии позволило значительно упростить операцию и снизить риски повреждения органа, что особенно актуально в условиях проведения научно-исследовательской работы с большим количеством животных. Измерение артериального давления и клиренса креатинина позволило оценить прогрессирование патологии: к концу эксперимента артериальная гипертензия была частично обратима, снижение СКФ – полностью обратимо, что свидетельствует о высоком компенсаторном потенциале у данного вида животных. В результате гистологического и иммуногистохимического исследований срезов почек были обнаружены участки апоптоза эпителия канальцев и фиброза со скоплениями CD68+ макрофагов – изменения, характерные для ХБП. Таким образом, критериям формирования ХБП у крыс модифицированным методом 5/6 нефрэктомии можно отнести: снижение СКФ, повышение АД, дегенерация эпителия почечных канальцев и образование фиброза, которые выявляются гистологической или иммуногистохимической окраской (CD68, Caspase-3).

INDUCING OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN RATS USING THE MODIFIED 5/6 NEPHRECTOMY

Matichina A.A. – Research Scientist of the Department of Specific Pharmacology and Pharmacodynamics (ORCID: 0000-0002-2996-0748); **Karanina V.D.** * – Research Scientist of the Department of Specific Pharmacology and Pharmacodynamics (ORCID: 0000-0001-9536-9676); **Ustenko Zh.Yu.** – Candidate of Sciences in Veterinary, Deputy Head of Department of Histology and Pathomorphology (ORCID: 0000-0003-1299-0200); **Miroshnikov M.V.** – Candidate of Sciences in Medicine, Head of the Laboratory Diagnostics Department (ORCID: 0000-0002-9828-3242); **Matichin A.A.** – Head of the Department of Specific Pharmacology

and Pharmacodynamics (ORCID: 0000-0001-7478-4942)

RMC «HOME OF PHARMACY»

* karanina.vd@doclinika.ru

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a wide spread human illness defined as long-lasting abnormalities of kidney structure or function due to fibrosis and destruction of the normal architecture of the kidney. Pathophysiology of this process is not completely understood; thus, development of prophylactics, early detection and therapy of initial stage are complicated. Therefore, inducing of CKD in local research centers is a relevant objective for Russian pharmacology. 5/6 nephrectomy in rats is recommended by many scientists as “gold standard” for this pathology. In this study CKD was successfully induced in Wistar rats using 5/6 nephrectomy, modified to meet the requirements of a large preclinical center. Two animal groups (control and pathology) underwent a complex of clinical diagnostic tests and pathological examination, so the CKD criteria could be specified. Elevated blood pressure and decreased glomerular filtration rate enabled assessment of the disease progress in experimental animals. At the end of the study these symptoms were partly reversible revealing prominent adaptability of rat kidney. In order to confirm pathology formation, we performed histological (hematoxylin-eosin, Masson's trichrome) and immunohistochemical (CD68, Caspase-3) staining of kidney sections. During pathomorphological study we found alterations specific for CKD: apoptosis of tubule epithelium and fibrosis area crowded by CD68+ macrophages. Thus, we identified antemortem and postmortem criteria of CKD induced by modified 5/6 nephrectomy in rats in Russian research center.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease
2. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L. et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Dis-

- ease – A Systematic Review and Meta-Analysis // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11, No 7. – P. e0158765.
3. Vaidya S.R., Aeddula N.R. Chronic Renal Failure. [Updated 2022 Oct 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/> (дата обращения 05.2024 г.)
4. Jivishov E., Nahar L., Sarker S. D. Nephroprotective natural products // Annual Reports in Medicinal Chemistry. – 2020. – Vol. 55, Chapter 8. – p. 251-271.
5. Хроническая болезнь почек (ХБП) // Клинические рекомендации. – 2021. – 233 с. – URL: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf (дата обращения 05.2024 г.)
6. Заморский И. И. и др. Влияние пептидов на морфофункциональное состояние почек у старых крыс // Успехи геронтологии. – 2018. – Т. 31. – №. 4. – С. 498-504.
7. Принципы выбора животных для научных исследований. Сообщение 1. Выбор модельных организмов на основании филогенетических связей / М. Н. Макарова, А. А. Матичин, А. А. Матичина, В. Г. Макаров // Лабораторные животные для научных исследований. – 2022. – № 2. – С. 58-70.
8. Liang Jianqing, Liu Youhua Animal Models of Kidney Disease: Challenges and Perspectives // Kidney360. – 4(10). – p. 1479-1493.
9. Adam R.J., Williams A.C., Kriegel A.J. Comparison of the surgical resection and infarct 5/6 nephrectomy rat models of chronic kidney disease // Am J Physiol Renal Physiol. – 2022. – 322(6). – F639–F654.
10. Uddin M.J. et al. Pharmacotherapy against oxidative stress in chronic kidney disease: Promising small molecule natural products targeting nrf2-ho-1 signaling // Antioxidants. – 2021. – Vol. 10, No. 2. – P. 258.
11. Cantero-Navarro E. et al. Role of macrophages and related cytokines in kidney disease // Frontiers in medicine. – 2021. – Vol. 8. – P. 1037.
12. Rigalli, A., & Di Loreto, V. (Eds.). (2009). Experimental Surgical Models in the Laboratory Rat (1st ed.). CRC Press.
13. Yang H. C., Zuo Y., Fogo A. B. Models of chronic kidney disease //Drug Discovery Today: Disease Models. – 2010. – Vol. 7, No 1-2. – P. 13–19.
14. Conn, P. M. (Ed.). Animal models for the study of human disease. Academic Press. – 2017. – P. 393.
15. Мирошников М. В. и др. Комплексная оценка функционального состояния мочевыделительной системы в доклинических исследованиях. Часть 1. Инструментальные и лабораторные методы оценки (обзор) //Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2024. – Т. 14. – №. 3. – С. 283-294.
16. Мужикян А.А., Макарова М.Н., Гушчин Я.А. Особенности гистологической обработки органов и тканей лабораторных животных // Международный вестник ветеринарии. – 2014. – № 2. – С.103-109.
17. Del Bigio M.R., Yan H.J., Buist R., Peeling J. Experimental Intracerebral Hemorrhage in Rats. Magnetic Resonance Imaging and Histopathological Correlates // Stroke. – 1996. – Vol. 7, No 12. – P. 2312–23129.

REFERENCES

1. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease
2. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L. et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11, No 7. – P. e0158765.
3. Vaidya S.R., Aeddula N.R. Chronic Renal Failure. [Updated 2022 Oct 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/> (accessed on 05.2024)
4. Jivishov E., Nahar L., Sarker S. D. Nephroprotective natural products // Annual Reports in Medicinal Chemistry. – 2020. – Vol. 55, Chapter 8. – p. 251-271.
5. Chronic Kidney Disease (CKD) // Clinical recommendations. – 2021. – 233 p. – URL: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf (accessed

- on 05.2024) (In Russ.)
6. Zamorsky I. I. et al. Effect of peptides on morphofunctional state of kidneys in old rats // *Advances in Gerontology*. – 2018. – V. 31. – No. 4. – p. 498-504. (In Russ.)
7. Principy vy'bora zhyvotny'x dlya nauchny'x issledovaniy. Soobshhenie 1. Vy'bor model'ny'x organizmov na osnovanii filogeneticheskix svyazej / M. N. Makarova, A. A. Matichin, A. A. Matichina, V. G. Makarov // *Laboratory'e zhyvotny'e dlya nauchny'x issledovaniy*. – 2022. – № 2. – C. 58-70. (In Russ.)
8. Liang Jianqing, Liu Youhua Animal Models of Kidney Disease: Challenges and Perspectives // *Kidney360*. – 4(10). – p. 1479-1493.
9. Adam R.J., Williams A.C., Kriegel A.J. Comparison of the surgical resection and infarct 5/6 nephrectomy rat models of chronic kidney disease // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2022. – 322(6). – F639–F654.
10. Uddin M.J. et al. Pharmacotherapy against oxidative stress in chronic kidney disease: Promising small molecule natural products targeting nrf2-ho-1 signaling // *Antioxidants*. – 2021. – Vol. 10, No. 2. – P. 258.
11. Cantero-Navarro E. et al. Role of macrophages and related cytokines in kidney disease // *Frontiers in medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 1037.
12. Rigalli, A., & Di Loreto, V. (Eds.). (2009). *Experimental Surgical Models in the Laboratory Rat* (1st ed.). CRC Press.
13. Yang H. C., Zuo Y., Fogo A. B. Models of chronic kidney disease // *Drug Discovery Today: Disease Models*. – 2010. – Vol. 7, No 1-2. – P. 13–19.
14. Conn, P. M. (Ed.). *Animal models for the study of human disease*. Academic Press. – 2017. – P. 393.
15. Miroshnikov M. V. i dr. Kompleksnaya ocenka funktsional'nogo sostoyaniya mochevy'delitel'noj sistemy' v doklinicheskix issledovaniyax. Chast' 1. Instrumental'ny'e i laboratorny'e metody' ocenki (obzor) // *Vedomosti Nauchnogo centra e'kspertizy' sredstv medicinskogo primeneniya*. – 2024. – T. 14. – №. 3. – C. 283-294. (In Russ.)
16. Muzhikyan A.A., Makarova M.N., Gushhin Ya.A. Osobennosti gistologicheskoy obrabotki organov i tkanej laboratorny'x zhyvotny'x // *Mezhdunarodny'j vestnik veterinarii*. – 2014. – № 2. – C.103-109. (In Russ.)
17. Del Bigio M.R., Yan H.J., Buist R., Peeling J. Experimental Intracerebral Hemorrhage in Rats. Magnetic Resonance Imaging and Histopathological Correlates // *Stroke*. – 1996. – Vol. 7, No 12. – P. 2312–23129.