



Тилавов Толибжон Бахтиёр ўғли

Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

ИЗУЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК НА ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЯХ

Тилавов Толибжон Бахтиёр угли

Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

STUDY OF CHRONIC KIDNEY DISEASES IN ANIMAL MODELS

Tilavov Tolibjon Bakhtiyar ugli

Bukhara State Medical Institute, Republic Of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: tilavovdoc@gmail.com

Резюме. Сурункали буйрак касаллиги бугунги кунда дунё соғлиқни сақлаш тизими учун катта хавотир бўлиб, кўплаб хасталиклар учун касалланиш ва ўлимга олиб келувчи мустақил хавф омилларидан биридир. Дунё бўйлаб СБК нинг тахминий тарқалиши барча ёш гуруҳларида 9,1% (697,5 million ҳолат) ни ташкил қилади ва 1,2 миллионга яқин киши шу касаллик оқибатида 2017-йилда вафот этган. Протеинурия ва гломеруляр филтрация тезлигининг (ГФТ) пасайиши буйрак шикастланишининг асосий кўрсаткичидир. СБК нинг тарқалиш даражасини баҳолашда шончли моделларга эҳтиёж катта. Ҳайвон моделлар мураккаб касаллик патофизиологиясини таҳлил қилиш, СБК ҳолатларида янги дорилар ва аралашувларни киритиш имконини беради [52]. Турли моделларни ўрганиш СБК сабабига мос келадиган аниқ моделни танлашда ёрдам беради.

Калит сўзлар: Алпорт синдроми, СБК, калсификация, ГФТ, Нефрэктомия, буйрак поликистози, глицерин, деоксикортикостерон ацетат.

Abstract. Chronic kidney disease is a serious problem for the global health system today and is one of the independent risk factors for many diseases leading to morbidity and mortality. It is estimated that the prevalence of CKD worldwide is 9.1% (697.5 million cases) in all age groups, and about 1.2 million people died from the effects of this disease in 2017. Proteinuria and decreased glomerular filtration rate (GFR) are the main indicators of kidney damage. Reliable models are needed to assess the prevalence of CKD. Animal models make it possible to analyze the pathophysiology of complex diseases, introduce new drugs and interventions in cases of CKD [52]. Studying different models can help you choose a specific model that fits the SBK cause.

Key words: Alport syndrome, CKD, calcification, GFR, nephrectomy, polycystic kidney disease, glycerin, deoxycorticosterone acetate.

Долзарблиги. Сурункали буйрак касаллиги 3 ойдан ортқ давом етадиган буйрак тузилиши ёки функциясининг бузилиши билан таърифланади. Бу 60 мл/мин/1,73м² дан кам ГФТ ёки буйрак дисфункциясининг бир ёки бир нечта белгилари, шу жумладан албуминурия сифатида аниқланади. СБК келиб чиқишидаги патофизиологик механизм асосида яллиғланиш реакцияси ёки иммунологик жавоб ёки токсик моддалар орқали воситачиликни амалга оширган дастлабки триггерларни ўз ичига олади. Гиперфилтрация ва гипертрофия жараёнлари ривожланиши буйрак шикастланишининг авж олишига ҳисса қўшади [1]. Бу ходисаларнинг барчаси диабет, юрак касалликлари, insult ва бошқалар каби иккиламчи асоратларга олиб келади [2]. СБК ҳолатлари сонининг кўпайиши қариш, қандли диабет ва arterial гипертензия тарқалишининг кўпайиши билан боғлиқ бўлиб, булар орасида қандли диабет етакчи омиллардан ҳисобланади [3,4]. СБК би-

лан умумий аҳолининг 10 % дан 15 % игача бўлган қисми касалланган деб ҳисобласак, ҳар йили 5 миллиондан 10 миллионгача одам ушбу касаллик туфайли вафот етмоқда [5]. Шунингдек тадқиқотлар кўрсатдики, СБК беморларнинг юрак-қон томир системасига салбий таъсир кўрсатади яъни артерияларнинг интимал, medial ва валвуляр клапанларининг калсификацияси натижасида келиб чиқади [5,6]. СБК билан касалланган беморларда токсик моддаларнинг аномал тарзда йиғилиб бориши renin-ангиотензин-алдостерон системасининг дисбалансига олиб келади. Бу еса ўз навбатида arterial қон босимининг ошиши қон ивиш системасининг ошиши ҳамда бу юрак етишмовчилигига сабаб бўладиган миокард инфарктининг келиб чиқиш хавфини оширади. Бу йўл еса кардио-renal синдром номи билан аталади [7]. Бир нечта тадқиқотлар натижалари, шунингдек, СБК мианинг кичик қон томир касалликлари ва онг бузилиши ўртасидаги боғлиқликни

исботлайди, аммо патологик механизмлар ноаник бўлиб қолмоқда[8]. Белгиланган СБК га хос бўлмаган аралашувлар касалликнинг ривожланишини камайтиришга олиб келади. Шунингдек, радиологик ва биопсия техникаси ҳамда аниқ асосий сабабларни аниқлаш орқали ерта текширувлар СБК билан оғриган беморларга тўғри парвариш қилиш учун жуда муҳимдир. Ренопротектив воситалар ангиотенсинга айлантирувчи ферменти-2 ингибиторлари ва ангиотензин 2 рецепторлари ингибиторлари асосий сабаблардан қатъи назар (диабетик ва диабетик бўлмаган) СБК да биринчи даражали дорилар сифатида қаралади. СБК ни даволаш учун истиқболли воситалар бўлиши мумкин бўлган буйрак фиброзига қаратилган дорилар устида ҳали ҳам текширувлар олиб борилмоқда. Кунлик рациондан натрийни чеклаш ва диуретик терапия суюқликнинг ортиқча йиғилишини камайтиради. Натрий бикарбонат билан перорал ишқорий терапияси (кунига 1,5 дан 3,0 г гача) ривожланиш тезлигини секинлаштиради [9]. СБК да иммун жавобнинг бузилиши ёки инфекциялар хавфининг ошишига олиб келади, муболага эса унинг кейинги таъсири билан бирга яллиғланишга олиб келади. Ушбу иммунитет бузилишларини аниқлаш ривожланган СБК да ҳам самарали стратегия бўлиши мумкин [10].

Буйрак касалликларининг ривожланиши ва авж олиб боришининг асосий механизмларини тушуниш ушбу контекстда янги даволаш усулларини топиш учун муҳимдир. Ушбу мақсадларга еришиш учун кемирувчи ва кемирувчи бўлмаган моделлар қимматли текширув воситалари эканлиги исботланган. Кемирувчилар, айниқса каламушлар буйрак касалликларининг инсон гистологик кўринишларини кўпроқ фойдали вариантларга айлантиришга қодир[11]. Ушбу келтирилган шарҳлар СБК ҳайвон моделларига қаратилган.

СБК нинг гипертензия модели.

Гипертензия сийдикдаги оксиллар ва коптокчалар склерози билан тавсифланган СБК нинг сабаби ва натижаси ҳисобланади. Бу гломеруляр филтрациянинг пасайишига олиб келади. Гипертензив СБК гистологияси буйрак яллиғланиши ва интерстициал фибрози билан тавсифланади [12].

Каламушларнинг спонтан гипертензив модели.

8 ҳафталик эркак жинсидаги спонтан гипертензив каламушлар (СГК) гипертензия келтириб чиқарадиган буйрак шикастланишини тушуниш учун яхшироқ восита бўлиб хизмат қилиши мумкин[13]. Унинефроектамия қилинган СГК каламушлари 40 ҳафта давомида дори-дармонлар билан даволаб ва даволашсиз кузатилади ҳамда 40-ҳафтанинг охирида сийдик намуналари йиғилади. Кейин ҳайвонлар декапитация қилинади; қон намуналари йиғилади, сўнгра буйраклар кесилади. Биокимёвий, гистологик ва иммунохистохимё тадқиқотлари ўтказилади. Ушбу моделларда микрояллиғланишлар буйрак шикастланишининг сабаби деб ишонилади[14]. Протеинурия, гломерулосклероз ва интерстициал фиброз кузатилади. Айниқса, эркак СГК каламушларида юқори тузди диетани киритиш орқали патологияни бўрттириб кўрсатиш мумкин[15]. Оксидатив стресс бошланғич босқичида яллиғланиш пайдо бўлади[16].

5/6 нефректомия модели.

Бундай усул кўпинча субтотал нефректомия деб аталади, буйрак массаси йўқолиши билан прогрессив буйрак этишмовчилигини ўрганиш учун энг яхши модел ҳисобланади[17]. Тўқималарни олиб ташлаш ёки буйрак тўқимасини боғлаш буйрак этишмовчилигини келтириб чиқаради[18]. Моделни ҳосил қилнгандан 12 ҳафта ўтгач, кескин қонда мочевиначининг кўпайиши ва протеинурия кузатилиши мумкин[19]. Ушбу усул жарроҳлик муолажаларида тажрибани талаб қилади. Нефректомия-систолик артериал гипертензияни келтириб чиқаради ва шу билан қолган буйрак тўқималарида ҳам тизимли, ҳам функционал ўзгаришларга олиб келади. Структуравий ўзгаришларга гломеруляр гипертрофия, мезангиал кенгайиш, гломеруляр склероз, интерстициал фиброз ва тубуляр-интерстициал атрофия киради[20]. Ушбу модел гломерулонефрит ва буйрак фибрози учун, айниқса аёл вистар каламушларида келтириб чиқарилган модел сифатида қаралади[21].

Деоксикортостерон ацетат тузи гипертензияси СБК нинг индукцияланган модели.

Деоксикортостерон ацетат тузи алфа-ўсма некрози омили (а-ТНФ) экспрессиясини ошириш орқали гипертензияни келтириб чиқаради ва шу билан буйрак тўқималарида яллиғланишни кучайтиради[22]. Бу оксидатив stress ва буйрак фиброзини келтириб чиқарадиган бирламчи алдостеронизм модели[23]. 8 ҳафталик эски Спрег Доули (СД) каламушларида Унинефроектамия амалга оширилгандан кейин Насл киритилади; ва ДОСА тузи ривожлантириш тери остига юборилади бу еса гипертония ва фиброз келиб чиқишига сабаб бўлади[24]. Ушбу модел фақат 8-12 ҳафта давом этади, шунинг учун СБК моделлаштириш учун кўп қўлланилмайди.

СБК нинг диабетик нефропатия модели.

Диабетик нефропатия бутун дунё бўйлаб СБК нинг асосий сабабидир. Бу буйрак яллиғланиши ва фиброз ўзгаришлари, оксидатив стресс билан бирга тўқималарни қайта қуриш билан тавсифланади[25,26]. Гломерулосклероз, шунингдек, диабетик нефропатиянинг ўзига хос хусусияти бўлиб, бу мушакларнинг силлиқ ҳаракати ва эпителия мезенхимал ўтишининг тўпланишини акс еттиради. Қандли диабет 45 ҳафталик СД каламушларида 8 мг/кг Стрептозоточинни битта intraperitoneal инъекция йўли билан кўзгатилиши мумкин. Буйраклар, қон глюкоза, аланин трансаминаза, аспартат трансаминаза, каталаза, супероксид дисмутаза ва глутатион оғирлигининг ошиши баҳоланадиган параметрлардир[27]. Қандли диабет касаллигида трансформацион α -1 ўсиш омили экстрацеллулар матрикс, қон плазмаси таркибидаги креатинин ва қонда мочевина даражасининг ошишида муҳим рол ўйнайди [28]. Юқори даражадаги ёғли рационга Стрептозоточини кўшиш 2-тип ҚД га ўхшаш ҳолатга олиб келиши мумкин (инсулинга қарамлик). СД каламушлари 50% ёғни ўз ичига олган ёғли маҳсулотлар билан 9 ҳафта давомида озиклантирилади. Стрептозоточин (35мг / кг) қорин бўшлиғига интраперитонеал 4 - ва 6-ҳафталарда юборилади, шундан кейин плазма ва буйрак параметрларини баҳолаш мумкин [29].

Препроинсулин генида спонтан нуқтали мутациясига кузатиладиган Акитаинс²⁺ сичқонлари 1-тип қандли диабет келтириб чиқарилган, қайсики тўғридан-тўғри панкреатик бета хужайра хужайраларнинг зарарланиши билан буйрак касалли-

гининг прогрессив ходисаларини, шу жумладан мезангиал кенгайиш ва албуминурияни ўрганиш учун намуна бўла олади. Семизлик мавжуд бўлмаган диабетик сичқонлар ошқозон ости безининг бета хужайраларини аутоиммун зарарланиши билан тавсифланади, шунинг учун мезангиал кенгайиш ва подоцит йўқотилиши туфайли 40 кун ичида буйрак шикастланишини келтириб чиқаради. Янги Зеландия семиз сичқончаси (2-тоифа диабет ва лептин резистентлик билан боғлиқ семириш), Об/об, дб/дб ва Зукер семиз каламуш моделлари диабетик нефропатияни ўрганиш учун фойдали бўлиши мумкин [30].

Дори препаратлари келтириб чиқарадиган сурункали буйрак касаллиги.

Жарроҳлик усуллари тадқиқотда ҳайвонлар орасида ўлим хавфига эга бўлганлиги сабабли, сурункали нефротоксикликни ишлаб чиқариш учун кўзгатувчи воситалардан фойдаланиш керакли ва фойдали вариант ҳисобланади.

Адриамицин келтириб чиқарадиган СБК

Адриамицин одамларда буйрак шикастланишига ўхшаш нефропатияни келтириб чиқаради. Гломеруляр шикастланиш, сийдикдаги оксилларнинг кўпайиши, segmental склероз ва интерсициал-тубуляр фиброз адриамицин билан боғлиқ буйрак ходисаларининг оқибатидир. Бу ходисаларнинг барчаси ерак албиноз каламушларида [31,32] адриамицин (5 мг/кг) ёки 20 мг/кг и.р. вистар каламушларида [33] битта вена ичига юборилганидан бир неча ҳафта ўтгач содир бўлади. Адриамицин подоцитларнинг шикастланишига олиб келади, сўнгра гломерулосклероз, подоцитларнинг камайиши ва буйрак функциясининг пасайиши билан боғлиқ бета-1 ўсиш омиллини ўзгартиради [34].

СБК нинг аденин билан боғлиқ модели.

Ушбу модел биринчи марта 1986 йилда Ёкозава ва бошқа ҳаммуаллифлар томонидан тушунтирилган ва сўнги тадқиқотларда жуда кўп қабул қилинган. Аденин парҳез ёки transport воситаси билан берилганда буйрак каналчаларининг тикилиб қолишига, ишемияга ва ниҳоят фиброзга олиб келади, бу СБК ривожланишига ва ўсишнинг кечикишига олиб келади, бу одамда СБК учун кўпроқ мос келади [35]. Дастлабки моделларда 0,75% w/w аденин парҳез билан берилган, кейинчалик бу 0,5 ёки 0,25% w/w га ўзгартирилган. 0,25% аденинни ўз ичига олган парҳез 35 кун давомида 9-10 ҳафтalik Спрег Давлей каламушларида озиқланганда, прогрессив СБК келиб чиқади. Аденин яллиғланишли ситокинларнинг плазмадаги концентрациясини оширди ва антиоксидант даражасини пасайтирди [36,37] кон плазмасида мочевино, креатинин ва сийдик кислотаси аденинли аралашма билан кўпайганлиги аниқланган [38]. Аденин модели СБК жарроҳлик моделига нисбатан анча фойдали, чунки у тажриба пайтида ўлим ва турлараро фарқни камайтиради [39].

Қариган каламушларда СБК.

Қариш протеинурия, тубуляр интерстицидаги шикастланишлар ва хужайра шикастланиши билан тавсифланади. Шундай қилиб охириги босқич буйрак касаллиги ривожлантириш учун муҳим омил ҳисобланади [40]. Ендоплазматик тўрдагу зўриқиш ва апоптоз тубуляр хужайралар шикастланишига ёрдам берувчи омил ҳисобланади. 20 ойдан 24 ойгача бўлган кемирувчилар кекса деб ҳисобланади ва тадқиқот учун

мос келади [41]. Қисқа муддатли юқори ёғли парҳез кекса ёшдаги Спрег Давлей каламушлари 15 кун давомида буйрак яллиғланиши ва фиброзни келтириб чиқариши мумкин [42].

Аутоиммун сурункали буйрак касаллиги.

Буйраклар анормал гломеруляр яллиғланишли беморларнинг 35-55% тизимли қизил югуриги нефрити натижасида аутоиммун жараёнда нишон аъзо бўлиши мумкин [43]. Лупус нефрит бу тизимли қизил бўрича касаллигининг жиддий асоратлардан бири бўлиб, хемокинлар ва ситокинлар орқали яллиғланган хужайраларда активликни ва маҳаллий тўқимада пролиферация чақирадиган жараён ҳисобланади [44]. Ига томонидан кўзгатирилган нефрит мезангиал хужайраларни ўз ичига олган гематурия ва гломеруло-нефритни келтириб чиқаради. Игг анти-Ига шаклланиши буйрак етишмовчилигини келтириб чиқарадиган яллиғланишни келтириб чиқаради [45]. Хейманн нефрити бу иммун воситачилигидаги шикастланишининг яна бир шакли ҳисобланиб кўпинча шундай номланади ва мембраналгломеруло-нефропатия деб юритилади. Унинг фаол модели каламушнинг проксимал каналчаларининг изоляция қилинган эпителиал мембрана компонентларини Люис ёки Фишер каламушларида куйиш орқали келтириб чиқарилади. 3-4 ҳафта ичида коптокчаларда Игг чўкмаси пайдо бўлади ва протеинурия 8-ҳафтада ривожланади [46]. Пассив модели эса, бошқа ҳайвондан олинган антигенида ишлаб чиқарилган антизардоб иммун жавоб намоийш қилиш учун юборилади [47]. Қуён ёки сичқоннинг тимоцит зардобидан дум венаси орқали юбориш мембрано пролифератив гломерулонефритни келтириб чиқаради, бу 1 ҳафта Ичида мезангиал хужайралар ва протеинуриянинг кўпайишига олиб келади. Ушбу модел 3 ҳафтadan сўнг ўз-ўзидан тикланади, такрорий инъекция еса сурункали буйрак касаллигини келтириб чиқаради [12].

Анти-гломеруляр базал мембрана модели изоляция қилинган ёки рекомбинант коллаген IV билан фаол иммунизация ёки Вистар Киото каламушларида пассив равишда ГБМ га қарши антигенларни инъекция қилиш орқали кўзгатирилган гломерулонефритнинг яна бир моделидир [48,49].

Глицерин ёрдамида чақирилган СБК.

Г. Гревен усули бўйича глицерин деб аталадиган буйрак етишмовчилиги модели каламушларга глицерин киритиш орқали яратилган [50]. Биринчидан, каламушлар 24 соат давомида озик-овқациз қолдирилади, сўнгра уларга мушак ичига 50% сувли глицерин еритмаси 100 г вазн учун 0,8 мл дозада юборилди (консентрланган глицеринни 0,5 мл/100 г дозада юбориш, қоида тарикасида, бир неча кун ичида ҳайвонларнинг ўлимига олиб келди). Йиринглаш ёки ёғ эмболияси еҳтимолини истисно қилиш учун глицериннинг дозаси икки қисмга бўлинган, ярми ўнг орқа панжага, иккинчиси чап панжага киритилган [51]. Каламушларда тажрибаларни буйрак етишмовчилиги ривожландиган умумий қабул қилинган вақтга асосланиб – уч кун, бир ва икки ҳафта ўтгач, сўнгра нефротоксик аралашмани киритгандан кейин бир ва икки ой ўтгач ўрнатишни бошланади. Тажрибалар давомида ҳайвонлар летаргик бўлиб, вазн йўқотишди.

Хулоса. Сурункали буйрак касаллиги кенг тарқалган касалликка айланиб бормоқда, бу турли хил этиологиялар, асосан диабет ва гипертония билан

боғлиқ. Иммуно воситачилигида жавоб ҳам дунё бўйлаб СБК кўп ҳолларда ҳисоб. Шунинг учун инсон патологиясига якин бўлган буйрак касалликларини моделлаштиришга дарҳол еhtiёж туғулади. Ҳайвонларнинг моделлари, айниқса сичқонлар ва каламушлар сурункали буйрак касалликларида янги дориларни баҳолаш учун қулайдир. СБК учун турли хил моделлар кашф этилгандан кейин ҳам, бирон бир модел инсон СБК ни аниқ акс еттирмайди. СБК нинг штамми, генетикаси ва аниқланмайдиган таъсири ҳайвонларни ўрганиш чекловлари бўлиши мумкин, шунинг учун бу йўналишда янги моделларни яратиш ёки мавжудларини яхшилаш учун илғор ҳаракатлар илгари сурилади. Янги моделларни ишлаб чиқишда кўшма касалликларнинг мавжудлиги, ёши, буйрак касаллигининг қўзғатувчи омиллари ҳисобга олиниши керак. Молекуляр биология техникасини янада ривожлантириш СКБ молекуляр даражадаги патогенезни ва унинг асоратларини тушунишда фойдалидир, бу еса янги трансгенетик моделларни ишлаб чиқишда ёрдам беради. Ушбу шарҳ СБК учун янги йўналишларни кашф қилиш учун СБК ҳайвон моделлари ва уларнинг гистологик маълумотлари ҳақида қисқача маълумот беради.

Адабиётлар:

- Cornelia Charles, Allison H. Ferris. Chronic Kidney Disease, Primary Care: Clinics in Office Practice. 2020;47(8):585-595.
- Xinling Song, Hui Pang, Weijun Cui, Jianjun Zhang, Jian Li, Le Jia. Renoprotective effects of enzyme-hydrolyzed polysaccharides from *Auriculariapolytricha* on adenine-induced chronic kidney diseases in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;135: 111004.
- Yen-Cheng Chen, Chung-Yi Cheng, Chung-Te Liu, Yuh-Mou Sue, Tso-Hsiao Chen, Yung-Ho Hsu, Nai-Jen Huang, Cheng-Hsien Chen. Combined protective effects of oligo-fucoidan, fucoxanthin, and L-carnitine on the kidneys of chronic kidney disease mice. *European Journal of Pharmacology*. 2021; 892:173708.
- Sidar Copur, Emine M. Onal, Baris Afsar, Alberto Ortiz, Daniel H. van Raalte, David Z. Cherney, Peter Rossing, Mehmet Kanbay. Diabetes mellitus in chronic kidney disease: Biomarkers beyond HbA1c to estimate glycemic control and diabetes-dependent morbidity and mortality. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2020; 34(11):107707.
- Adam J. Nelson, Paolo Raggi, Myles Wolf, Alexander M. Gold, Glenn M. Chertow, Matthew T. Roe. Targeting Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *JACC: Basic to Translational Science*. 2020;5(4):398-412
- Palit S, Kendrick J. Vascular calcification in chronic kidney disease: role of disordered mineral metabolism. *Curr Pharm Des*. 2014;20(37):5829-5833.
- Xiaorong Han, Shuai Zhang, Zhongbo Chen, Binay Kumar Adhikari, Ying Zhang, Jin Zhang, Jian Sun, Yonggang Wang. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease. *Clinica Chimica Acta*. 2020; 510:298-310.
- Mark Fisher, Mechanisms of Cerebral Microvascular Disease in Chronic Kidney Disease. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020;105404.
- Charlie Tomson, Samuel Duffy. Management of chronic kidney disease. *Medicine*. 2019;47(9): 567-575.
- Maaz Syed - Ahmed, Mohanram Narayanan, Immune Dysfunction and Risk of Infection in Chronic Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2019;26(1): 8-15.
- Dai, C., Kiss, L. P., & Liu, Y. Animal Models of Kidney Diseases. *Sourcebook of Models for Biomedical Research*. 2008;657-664.
- Zahraa Mohammed-Ali, Rachel E. Carlisle, Samera Nademi, Jeffrey G. Dickhout, Chapter 16 - Animal Models of Kidney Disease. 2017;379-417.
- Luo W-m, Kong J, Gong Y, Liu X-q, Yang R-x, Zhao Y-x. Tongxinluo Protects against Hypertensive Kidney Injury in Spontaneously Hypertensive Rats by Inhibiting Oxidative Stress and Activating Forkhead Box O1 Signaling. *PLoS ONE*. 2015; 10(12): e0145130.
- Hai-Yan Xue, Li Yuan, Ying-Jie Cao, Ya-Ping Fan, Xiao-Lan Chen, Xin-Zhong Huang. Resveratrol ameliorates renal injury in spontaneously hypertensive rats by inhibiting renal microinflammation. *Biosci Rep*. 2016; 36(3): e00339.
- David A. Blizard, Wanda N. Peterson, Samy S. Iskandar, Z. K. Shihabi & Nelson Adams. The Effect of a High Salt Diet and Gender on Blood Pressure, Urinary Protein Excretion and Renal Pathology in SHR Rats. *Clinical and Experimental Hypertension Part A: Theory and Practice*. 1991;13(5):687-697.
- Subrata K. Biswas, Jose B. Lopes De Faria, Subrata K. Biswas & Jose B. Lopes De Faria. Which comes first: Renal inflammation or oxidative stress in spontaneously hypertensive rats? *Free Radical Research*. 2007;41(2):216-224.
- Hewitson TD, Ono T, Becker GJ. Small animal models of kidney disease: a review. *Methods Mol Biol*. 2009;466:41-57.
- Mumna Al Banchaabouchi, Bart Marescau, Rudi D'Hooge, Eric Van Marck, Andre Van Daele, Olivier Levillain, Peter Paul De Deyn. Biochemical and histopathological changes in nephrectomized mice. *Metabolism*. 1998;47(3):355-361.
- Rui-Zhi Tan, Xia Zhong, Jian-Chun Li, Yu-Wei Zhang, Ying Yan, Yuan Liao, Dan Wen, Hui Diao, Li Wang & Hong-Chun Shen. An optimized 5/6 nephrectomy mouse model based on unilateral kidney ligation and its application in renal fibrosis research. *Renal Failure*. 2019;41(1): 555-566.
- Jorge Montes-Rivera, Mónica Arellano-Mendoza, Nayelli Nájera, Leonardo Del Valle-Mondragón, Francisco Villarreal, Ivan Rubio-Gayosso, Javier Perez-Duran, Eduardo Meaney, Guillermo Ceballos. Effect of (-)-epicatechin on the modulation of progression markers of chronic renal damage in a 5/6 nephrectomy experimental model. *Heliyon*. 2019;5(4):e01512.
- Christian Fleck, Dorothea Appenroth, Patrick Jonas, Mark Koch, Günther Kundt, Horst Nizze, Günter Stein. Suitability of 5/6 nephrectomy (5/6NX) for the induction of interstitial renal fibrosis in rats – Influence of sex, strain, and surgical procedure. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2006;57(3):195-205.
- Ashok Jadhav, Emina Torlakovic, and Joseph Fomusi Ndisang. Hemin therapy attenuates kidney injury in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2009; 296(3):F521-F534.

23. Ndisang JF, Lane N, Jadhav A. Crosstalk between the hemeoxygenase system, aldosterone, and phospholipase C in hypertension. *J Hypertens.* 2008; 26(6):1188-99.
24. Jadhav A, Torlakovic E, Ndisang JF. Interaction among hemeoxygenase, nuclear factor- κ B, and transcription activating factors in cardiac hypertrophy in hypertension. *Hypertension.* 2008;52: 910–917.
25. Lu Jiandong, Yilong Yang, JintingPeng, Min Xiang, Dongcai Wang, GuoliangXiong, Shunmin Li, Trichosantheskirilowii. lectin ameliorates streptozocin-induced kidney injury via modulation of the balance between M1/M2 phenotype macrophage. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019;109:93-102.
26. Benhong Zhou, Qiaoling Li, Jing Wang, Peng Chen, Shan Jiang. Ellagic acid attenuates streptozocin induced diabetic nephropathy via the regulation of oxidative stress and inflammatory signaling, *Food and Chemical Toxicology.* 2019;123:16-27
27. Amit Kundu, PrasantaDey, Pradipta Sarkar, SanmoyKarmakar, In Hwan Tae, Kyeong Seok Kim, Jae Hyeon Park, Su Hyun Lee, Byung Mu Lee, LalmuanawmiRenthlei, ZothanPuia, HyungSik Kim. Protective effects of Croton hookeri on streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Food and Chemical Toxicology.* 2020;135:110873.
28. Li Jie, QiuPengcheng, He Qiaoyan, Bi Linlin, Zhang Meng, Wang Fang, Jia Min, Yan Li, Zhang Ya, Yang Qian, Wang Siwang. Dencichine ameliorates kidney injury in induced type II diabetic nephropathy via the TGF- β /Smad signaling pathway. *European Journal of Pharmacology.* 2017; 812:196-205.
29. Solomon Oladapo Rotimi, OluwakemiAnuoluwapoRotimi, Isaacson BababodeAdelani, ChinonyeOnuzulu, Patience Obi, RotimiOkungbaye. Stevioside modulates oxidative damage in the liver and kidney of high fat/low streptozocin diabetic rats. *Heliyon.* 2018;4(5):e00640.
30. Anna Giralt-Lopez, Mireia Molina, Van den Bosch. Revisiting Experimental Models of Diabetic Nephropathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21:3587.
31. Eman Mostafa Sadek, Nagla Mohamed Salama, Dalia Ibrahim Ismail, Asmaa Ahmed Elshafei. Histological study on the protective effect of endogenous stem-cell mobilization in Adriamycin-induced chronic nephropathy in rats. *Journal of Microscopy and Ultrastructure.* 2016;4(3):133-142.
32. Minggang Wei, Wei Sun, Weiming He, Li Ni, Xiaofeng Cai, Zongqi Cheng, Kun Gao, Fengling Li, Lin Chen, Xiping Zhang. Qiguiyishen decoction reduced the accumulation of extracellular matrix in the kidneys of rats with adriamycin-induced nephropathy. *Journal of Traditional Chinese Medicine.* 2014;34(3):351-356.
33. Sachinthe S. Amarasiri, Anoja P. Attanayake, Liyanagae D.A.M. Arawwawala, Kamani A.P.W. Jayatilaka, Lakmini K.B. Mudduwa. Protective effects of three selected standardized medicinal plant extracts used in Sri Lankan traditional medicine in adriamycin induced nephrotoxic Wistar rats. *Journal of Ethnopharmacology.* 2020;259:112933.
34. Yitian Dou, Yichun Shang, YongmeiShen, JingtianQu, Chunliu Liu, JiasongCao. Baicalin alleviates adriamycin-induced focal segmental glomerulosclerosis and proteinuria by inhibiting the Notch1-Snail axis mediated podocyte EMT. *Life Sciences.* 2020;257:118010.
35. Badreldin H. Ali, Mohammed Al Za'abi, Sirin A. Adham, Yousuf Al Suleimani, TuranKaraca, PriyadarsiniManoj, Jamila Al Kalbani, JavidYasin, AbderrahimNemmar. The effect of sildenafil on rats with adenine—Induced chronic kidney disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2018;108:391-402.
36. Diwan, V., Brown, L. and Gobe, G.C. Adenine induced chronic kidney disease in rats. *Nephrology.* 2018; 23: 5-11.
37. Aly M. Abdelrahman, Yousuf Al Suleimani, Mohammed Al Za'abi, Mohammed Ashique, PriyadarsiniManoj, Christina Hartmann, AbderrahimNemmar, Nicole Schupp, Badreldin H. Ali. Therenoprotective effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin on adenine induced kidney disease in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2019;110:667-676.
38. Anshuk Sharma, Richa Thakur, Madhu C. Lingaraju, Dharendra Kumar, KarikalanMathesh, Avinash G. Telang, Thakur Uttam Singh, Dinesh Kumar. Betulinic acid attenuates renal fibrosis in rat chronic kidney disease model. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2017;89:796-804.
39. Amarasiri S S, Attanayake A P, Jayatilaka K A, Mudduwa L K. Animal models of chronic kidney disease: Screening tool to investigate nephroprotective effects of natural products. *Int J Pharm Chem Anal.* 2018;5(2):52-58
40. Naoko Takeda, Shinji Kume, Yuki Tanaka, YoshikataMorita, Masami Chin-Kanasaki, Hisazumi Araki, KeijiIsshiki, Shinichi Araki, Masakazu Haneda, Y Daisuke Koya, z Atsunori Kashiwagi, Hiroshi Maegawa, and Takashi Uzu. Altered Unfolded Protein Response Is Implicated in the Age-Related Exacerbation of Proteinuria-Induced Proximal Tubular Cell Damage. *American journal of pathology.* 2013;183:774-785.
41. Shixin Ding, Han Zhang, Zhenghao Sun, Yuli Han, Yan Li, Xianan Dong, Yanyan Yin, Weiping Li, WeizuLi. Ginsenoside Rg1 protects against aging-induced renal interstitial fibrosis due to inhibition of tubular epithelial cells endoplasmic reticulum stress in SAMP8 mice. *Journal of Functional Foods.* 2020;72:104049.
42. Sugyeong Ha, Min Jo Kim, Dae Hyun Kim, Byeong Moo Kim, Ki Wung Chung, Hae Young Chung. Short-term intake of high fat diet aggravates renal fibrosis in aged Sprague Dawley rats. *Experimental Gerontology.* 2020;142:111108.
43. Jing Gong, Ami Tamhaney, Mohanraj Sadasivam, Hamid Rabb, Abdel Rahim A. Hamad. Chapter 68 - Autoimmune Diseases in the Kidney, Editor(s): Noel R. Rose, Ian R. Mackay. *The Autoimmune Diseases (Sixth Edition), Academic Press.* 2020;1355-1366.
44. MårtenSegelmark, Thomas Hellmark. Autoimmune kidney diseases. *Autoimmunity Reviews.* 2010;9:A366–A371.
45. Alberto de Zubiria Salgado, Catalina HerreraDiaz. *Lupus Nephritis: An Overview of Recent Findings. Autoimmune Diseases.* 2012;
46. J.P. Gaut. *Immune-Mediated Glomerular Injury. Pathobiology of Human Disease. Academic Press.* 2014; 2788-2801.
47. Jefferson JA, Pippin JW, Shankland SJ. *Experimental Models of Membranous Nephropathy. Drug Discov Today Dis Models.* 2010;7(1-2):27-33.
48. Mary H. Foster. *Optimizing the translational value of animal models of glomerulonephritis: insights from recent*

murine prototypes, Am J Physiol Renal Physiol. 2016; 311: F487–F495.

49. Dorin-Bogdan Borza and Billy G. Hudson. Of mice and men: Murine models of anti-GBM antibody nephritis. *Kidney International*. 2002; 61:1905–1906.

50. Борисова, И. В., & Штрыголь, С. Ю. (2003). Ренальные и нейропротекторные эффекты перфторана на модели токсического поражения почек крыс. *Росс. биомедиц. журнал*, 5, 136-139.

51. Джиоев, И. Г., Хубулов, И. Г., Клочков, Д. А., & Батагов, Ф. Э. (2014). Влияние дофамина на водовыделительную функцию почек при экспериментальной острой почечной недостаточности. *Современные проблемы науки и образования*, (1), 118-118.

52. Shizuko Nagao, Masanori Kugita, Daisuke Yoshihara, and Tamio Yamaguchi. Animal Models for Human Polycystic Kidney Disease. *Exp. Anim.* 2012; 61(5):477–488.

ИЗУЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК НА ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЯХ

Тилавов Т.Б.

Резюме. Хроническое заболевание почек сегодня является серьезной проблемой для мировой системы здравоохранения и является одним из независимых факторов риска многих заболеваний, приводящих к заболеваемости и смертности. По оценкам, распространенность ХПБ во всем мире составляет 9,1% (697,5 миллиона случаев) во всех возрастных группах, и около 1,2 миллиона человек умерли от последствий этого заболевания в 2017 году. Протеинурия и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) являются основными индикаторами повреждения почек. При оценке распространенности ХПБ необходимы надежные модели. Животные модели позволяют анализировать патофизиологию сложных заболеваний, вводить новые лекарства и вмешательства в случаях ХПБ [52]. Изучение различных моделей может помочь вам выбрать конкретную модель, которая соответствует причине ХПБ.

Ключевые слова: синдром Альпорта, ХПБ, кальциноз, СКФ, нефрэктомия, поликистоз почек, глицерин, дезоксикортостерон ацетат.