

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Экспериментальные исследования

## ORIGINAL ARTICLES Experimental investigations

© М.Х. Хасун, А.Ш. Румянцев, О.Н. Береснева, Г.Т. Иванова, М.М. Парастаева, В.Г. Сиповский, 2023  
УДК [616.61—089.87 : 615.874.25]-092.4

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-86-91  
EDN: OZGFKG

# МОДЕЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У КРЫС ПРИ НЕФРЭКТОМИИ $\frac{3}{4}$ ПОЧЕК В СРАВНЕНИИ С ВЫСОКОСОЛЕВОЙ ДИЕТОЙ

Мохаммад Халедович Хасун<sup>1✉</sup>, Александр Шаликович Румянцев<sup>2</sup>,  
Ольга Николаевна Береснева<sup>3</sup>, Галина Тажимовна Иванова<sup>4</sup>,  
Марина Магрезовна Парастаева<sup>5</sup>, Василий Георгиевич Сиповский<sup>6</sup>

<sup>1,2</sup> Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3,5</sup> научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup> Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>6</sup> лаборатория клинической иммунологии и морфологии, научно-клинический центр патоморфологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup>nefrolg2013@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5722-8693>

<sup>2</sup>rash.56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

<sup>3</sup>beresnevaolga@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7532-2405>

<sup>4</sup>tazhim@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0188-51732>

<sup>5</sup>marina\_parastaeva@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4526-8671>

<sup>6</sup>sipovski@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1512-8037>

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Моделирование хронической болезни почек при помощи нефрэктомии 5/6 паренхимы почек активно используется в экспериментальной нефрологии. Однако оставшиеся 17 % паренхимы органа ассоциируются с тяжелым почечным фиброзом у человека. Высокосолевая диета традиционно рассматривается в качестве системной гемодинамической модели развития хронической болезни почек. **ЦЕЛЬ:** сравнить функциональные нарушения, возникающие у крыс при нефрэктомии  $\frac{3}{4}$  почек и при использовании только высокосолевой диеты. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследование выполнено на 30 самцах крыс линии Wistar. Животные были случайным образом распределены на 3 равные группы: контрольную (ложнооперированные, Л), высокосолевой диеты (ложнооперированные, ЛВД), нефрэктомии  $\frac{3}{4}$  паренхимы почки (НЭ). Крысы ежедневно получали сбалансированный лабораторный корм, различающийся лишь по содержанию хлорида натрия (NaCl). В группах Л и НЭ крысы получали корм, содержащий 0,34 % NaCl, а в группе ВД – 4 % NaCl. Длительность наблюдения составила 16 нед. Систолическое артериальное давление (САД) измеряли на хвосте манжеточным методом. Определяли содержание в сыворотке крови и моче концентрации креатинина, мочевины, калия, натрия, хлора, а также степень протеинурии и альбуминурии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** За время наблюдения САД в группе Л не изменилось. В группе ЛВД САД повысилось с 120 [120; 125] мм рт. ст. до 130,0 [125,0; 140,0] мм рт. ст.,  $p=0,011$ . В группе НЭ САД также повысилось с 120 [120; 125] мм рт. ст. до 135,0 [132,5; 137,5] мм рт. ст.,  $p=0,011$ . В группе ЛВД отмечалось повышение по сравнению с контролем сывороточной концентрации креатинина до 52,5 [50,0; 56,0] мкмоль/л,  $p=0,0001$ ; мочевины – до 6,0 [5,6; 6,6] ммоль/л,  $p=0,0001$ ; калия – до 5,6 [5,3; 5,8] ммоль/л,  $p=0,0001$ ; хлора – до 87,5 [86,6; 87,9] ммоль/л,  $p=0,0001$ . При этом клиренс креатинина снизился с 187,5 [160,0; 205,0] мл/мин в группе Л до 92,0 [81,2; 99,0] мл/мин,  $p=0,0003$  в группе ЛВД и до 83,9 [65,7; 85,9] мл/мин.  $p=0,0001$  в группе НЭ. Величина альбуминурии перед завершением эксперимента была статистически значимо выше по сравнению с контролем как в группе ЛВД – 12,12 [6,36; 18,41] мг/г креатинина,  $p=0,0001$ , так и в группе НЭ – 72,5 [61,6; 92,9] мг/г креатинина,  $p=0,0001$ . При проведении непараметрического корреляционного анализа (объединены все три группы наблюдения) отмечена статистически значимая взаимосвязь между уровнем САД через 1 мес от начала эксперимента и величиной альбуминурии при его завершении ( $R_s=0,583$ ,  $p=0,001$ ). Статистически значимая взаимосвязь между величиной САД и клиренсом креатинина выявлена перед завершением эксперимента ( $R_s=-0,700$ ,  $p=0,005$ ). Также перед завершением эксперимента выявлена статистически значимая взаимосвязь между альбуминурией и клиренсом креатинина ( $R_s=-0,671$ ,  $p=0,006$ ). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Модель НЭ  $\frac{3}{4}$  паренхимы почек ожидаемо сопровождается развитием менее тяжелых функциональных изменений по сравнению с НЭ 5/6 паренхимы почек. В связи с этим предполагаем, что ее использование может быть полезным при изучении эффективности нефропротективных мероприятий на начальных этапах развития ХБП. Негативные эффекты высокосолевой диеты по ряду показателей сопоставимы с нефрэктомией  $\frac{3}{4}$  паренхимы почек. Традиционно увеличение потребления поваренной соли связывают с повышением АД, следствием чего могло быть и увеличение альбуминурии. Однако никаких взаимосвязей между альбуминурией и величиной САД нам выявить не удалось. Предполагаем, что мо-

дель высокосолевой диеты можно рассматривать как вариант локальной, а не системной гемодинамической модели развития хронической болезни почек. В дальнейшем мы представим результаты нефробиопсии в описанных выше экспериментальных группах.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, экспериментальные модели, нефрэктомия  $\frac{3}{4}$  паренхимы почек, высокосолевая диета

**Для цитирования:** Хасун М.Х., Румянцев А.Ш., Береснева О.Н., Иванова Г.Т., Парастаева М.М., Сиповский В.Г. Модель функциональных нарушений у крыс при нефрэктомии  $\frac{3}{4}$  почек в сравнении с высокосолевой диетой. *Нефрология* 2023;27(4):86-91. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-86-91. EDN: OZGFKG

## THE MODEL OF FUNCTIONAL DISORDERS IN RATS WITH KIDNEY NEPHRECTOMY $\frac{3}{4}$ IN COMPARISON WITH A HIGH-SALT DIET

Mohamad H. Khasun<sup>1</sup>, Aleksandr Sh. Rumyantsev<sup>2</sup>, Olga N. Beresneva<sup>3</sup>, Galina T. Ivanova<sup>4</sup>, Marina M. Parastaeva<sup>5</sup>, Vasily G. Sipovskii<sup>6</sup>

<sup>1,2</sup> Department of Propedeutics of Internal Diseases, Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Department of faculty therapy, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>3,5</sup> Institute of Nephrology, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Laboratory of physiology of the cardiovascular and lymphatic systems, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>6</sup> Laboratory of Clinical Immunology and Morphology, Scientific and clinical center of pathomorphology, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>1</sup>nefrolog2013@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5722-8693>

<sup>2</sup>rash.56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

<sup>3,5</sup>beresnevaolga@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7532-2405>

<sup>4</sup>tazhim@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0188-51732>

<sup>5</sup>marina\_parastaeva@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4526-8671>

<sup>6</sup>sipovskii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1512-8037>

### ABSTRACT

**BACKGROUND.** Modeling of chronic kidney disease using nephrectomy of 5/6 kidney parenchyma is actively used in experimental nephrology. However, the remaining 17 % of the organ parenchyma is associated with severe renal fibrosis in humans. A high-salt diet has traditionally been considered as a systemic hemodynamic model for the development of chronic kidney disease. **THE AIM:** to compare the functional disorders that occur in rats with nephrectomy of  $\frac{3}{4}$  of the kidneys and when using only a high-salt diet. **MATERIAL AND METHODS.** The study was performed on 30 male Wistar rats. The animals were randomly divided into 3 equal groups: control (falsely operated, L), high-salt diet (falsely operated, LVD), nephrectomy  $\frac{3}{4}$  renal parenchyma (NE). The rats received a balanced laboratory feed daily, differing only in the content of sodium chloride (NaCl). In the L and NE groups, rats received a feed containing 0.34 % NaCl, and in the VD group – 4 % NaCl. The duration of follow-up was 16 weeks. Systolic blood pressure (SBP) was measured on the tail by the cuff method. The serum and urine concentrations of creatinine, urea, potassium, sodium, chlorine, as well as the degree of proteinuria and albuminuria were determined. **RESULTS.** During the observation, the SBP in group L did not change. In the LVD group, SBP increased from 120 [120; 125] mmHg to 130.0 [125.0; 140.0] mmHg,  $p=0.011$ . In the NE group, SBP also increased from 120 [120; 125] mmHg to 135.0 [132.5; 137.5] mmHg,  $p=0.011$ . In the LVD group, there was an increase in serum creatinine concentration compared to the control to 52.5 [50.0; 56.0] mmol/l,  $p=0.0001$ ; urea to 6.0 [5.6; 6.6] mmol/l,  $p=0.0001$ ; potassium to 5.6 [5.3; 5.8] mmol/l,  $p=0.0001$ ; chlorine up to 87.5 [86.6; 87.9] mmol/l,  $p=0.0001$ . At the same time, creatinine clearance decreased from 187.5 [160.0; 205.0] ml/min in the L group to 92.0 [81.2; 99.0] ml/min,  $p=0.0003$  in the LVD group and to 83.9 [65.7; 85.9] ml/min  $p=0.0001$  in the NE group. The value of albuminuria before the end of the experiment was statistically significantly higher compared to the control in both the LVD group of 12.12 [6.36; 18.41] mg/g creatinine,  $p=0.0001$ , and in the NE group of 72.5 [61.6; 92.9] mg/g creatinine,  $p=0.0001$ . When conducting a nonparametric correlation analysis (all three observation groups were combined), a statistically significant relationship was noted between the level of SBP after 1 month from the start of the experiment and the amount of albuminuria at its completion ( $R_s=0.583$   $p=0.001$ ). A statistically significant relationship between the value of SBP and creatinine clearance was revealed before the end of the experiment ( $R_s=-0.700$   $p=0.005$ ). Also, before the end of the experiment, a statistically significant relationship between albuminuria and creatinine clearance was revealed ( $R_s=-0.671$   $p=0.006$ ). **CONCLUSION.** The NE model of the renal parenchyma is expected to be accompanied by the development of less severe functional changes compared to NE 5/6 of the renal parenchyma. In this regard, we assume that its use may be useful in studying the effectiveness of nephroprotective measures at the initial stages of CKD development. The negative effects of a high-salt diet are comparable in a number of indicators to nephrectomy of the renal parenchyma. Traditionally, an increase in salt intake is associated with an increase in blood pressure, which could result in an increase in albuminuria. However, we could not identify any relationships between albuminuria and the value of SAD. We assume that the model of a high-salt diet can be considered as a variant of a local, rather than a systemic hemodynamic model of the development of chronic kidney disease. In the future, we will present the results of nephrobiopsy in the experimental groups described above.

**Keywords:** chronic kidney disease, experimental models, nephrectomy of the renal parenchyma, high-salt diet

**For citation:** Khasun M.H., Rumyantsev A.Sh., Beresneva O.N., Ivanova G.T., Parastaeva M.M., Sipovskii V.G. The model of functional disorders in rats with kidney nephrectomy  $\frac{3}{4}$  in comparison with a high-salt diet. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(4):86-91. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-86-91. EDN: OZGFKG

## ВВЕДЕНИЕ

Список факторов, влияющих на прогрессирование хронической болезни почек и формирования ее осложнений, неуклонно расширяется. Важным этапом их изучения представляется использование экспериментальных моделей. Модель с удалением 5/6 почечной паренхимы, как полагают, отражает клиническую ситуацию тяжелой почечной недостаточности [1]. При таком подходе, как это было показано на крысах линии Sprague Dawley, гипертрофия клубочков развивается обычно в пределах 4 нед. К 8 нед в клубочках наблюдается расширение мезангиального матрикса, фокальный и сегментарный гломерулярный склероз в этот период поражает около 20% клубочков, что сопровождается постепенным формированием интерстициального фиброза и атрофией канальцевого эпителия. К 12-й неделе обнаруживают распространенный гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз [2]. Изучение влияния качества воды, диет с различным содержанием белка и нефропротективных мероприятий после удаления 5/6 почечной паренхимы у крыс неоднократно описано нами ранее [3–7]. Однако оставшиеся 17% паренхимы органа ассоциируются с тяжелым почечным фиброзом у человека, когда нефропротективные мероприятия вряд ли могут давать максимальный эффект. Вместе с тем, высокосолева диета может рассматриваться в качестве гемодинамической модели развития хронической болезни почек, и изучение таргетных препаратов в ее условиях может быть более перспективным.

Целью данного исследования было сравнить влияние высокосолевого рациона с нефрэктомией  $\frac{3}{4}$  паренхимы почек на функциональные показатели почек.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 30 самцах крыс линии Wistar массой 190–230 г (питомник «Колтуши»). Животных содержали в стандартных условиях вивария Института физиологии им. И.П. Павлова РАН в клетках площадью 0,2 м<sup>2</sup> по 5 крыс в каждой со свободным доступом к воде. Животные были случайным образом распределены на 3 равные группы: контрольную (ложнооперированные, Л), высокосолевого рациона (ложнооперированные, ЛВД), нефрэктомии  $\frac{3}{4}$  паренхимы почек (НЭ). Крысы ежедневно получали сбалансированный лабораторный корм (28–30 г), различающийся лишь по содержанию хлорида натрия (NaCl). В группах Л и НЭ крысы получали корм, содержащий 0,34% NaCl, а в группе ЛВД – 4% NaCl. Доступ к воде был свободным. Температура в помещении составляла 20–22 °С. Световой режим контролировался автоматически: 12 ч свет/12

ч темнота. Длительность наблюдения составила 16 нед.

Систолическое артериальное давление (САД) измеряли на хвосте манжеточным методом. Определяли содержание в сыворотке крови и моче концентрации креатинина, мочевины, калия, натрия, хлора, а также степень протеинурии и альбуминурии.

За сутки до завершения эксперимента крыс помещали в индивидуальные метаболические камеры для сбора мочи. Взятие образцов крови происходило при выведении животных из эксперимента. Кровь и мочу центрифугировали при 1000 G в течение 30 мин. Аликвоты хранили при температуре –80 °С до момента выполнения исследований (не более 1 мес). Концентрацию креатинина, мочевины, электролитов в сыворотке крови и моче, а также уровни альбуминурии и протеинурии определяли с использованием реагентов фирмы «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (Россия) на биохимическом автоматическом анализаторе «СА-90» («Furuno», Япония).

Методы описательной статистики включали оценку медианы и квартилей [25%–75%] изучаемых показателей. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью критерия Манна–Уитни. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Для оценки показателей в динамике использовали парный тест Уилкоксона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1–3 представлены величина САД, частоты сердечных сокращений, диуреза, концентрация показателей в сыворотке крови и моче в изучаемых группах.

За время наблюдения САД в группе Л не изменилось: соответственно 120 [120; 125] мм рт. ст. – 120 [120; 125] мм рт. ст.,  $p = 0,527$ . В группе ЛВД САД повысилось с 120 [120; 125] мм рт. ст. до 130,0 [125,0; 140,0] мм рт. ст.,  $p = 0,011$ . В группе НЭ САД также повысилось с 120 [120; 125] мм рт. ст. до 135,0 [132,5; 137,5] мм рт. ст.,  $p = 0,011$ .

В группе ЛВД отмечалось по сравнению с контролем повышение сывороточной концентрации креатинина до 52,5 [50,0; 56,0] мкмоль/л,  $p = 0,0001$ ; мочевины до 6,0 [5,6; 6,6] ммоль/л,  $p = 0,0001$ ; калия до 5,6 [5,3; 5,8] ммоль/л,  $p = 0,0001$ ; натрия до 148,7 [147,1; 149,7], хлора до 87,5 [86,6; 87,9] ммоль/л,  $p = 0,0001$ . При этом клиренс креатинина снизился с 187,5 [160,0; 205,0] мл/мин в группе Л до 92,0 [81,2; 99,0] мл/мин,  $p = 0,0003$  в груп-

Таблица 1 / Table 1

**Величина систолического артериального давления, частота сердечных сокращений и диурез у крыс в ходе эксперимента**

**The value of systolic blood pressure, heart rate and diuresis in rats during the experiment**

Показатель	Контрольная группа n=10 1	Высоко- солевая группа n=10 2	Группа нефрэктомии n=10 3	p
САД исходное, мм рт. ст.	120 [120; 125]	120 [120; 125]	120 [120; 125]	$\frac{1}{2}=0,751$ $\frac{1}{3}=0,607$ $\frac{2}{3}=0,832$
САД через 1 мес, мм рт. ст.	120,0 [120,0; 125,0]	125,0 [120,0; 130,0]	130,0 [122,5; 137,5]	$\frac{1}{2}=0,123$ <b><math>\frac{1}{3}=0,005</math></b> $\frac{2}{3}=0,126$
САД перед окончанием эксперимента, мм рт. ст.	125,0 [120,0; 125,0]	130,0 [125,0; 140,0]	135,0 [132,5; 137,5]	<b><math>\frac{1}{2}=0,016</math></b> <b><math>\frac{1}{3}=0,0006</math></b> $\frac{2}{3}=0,146$
ЧСС исходное, уд/мин	397 [378; 408]	399 [387; 416]	394 [379; 404]	$\frac{1}{2}=0,593$ $\frac{1}{3}=0,737$ $\frac{2}{3}=0,382$
ЧСС через 1 мес, уд/мин	393 [369; 404]	396 [390; 418]	429 [420; 447]	$\frac{1}{2}=0,088$ <b><math>\frac{1}{3}=0,0006</math></b> <b><math>\frac{2}{3}=0,031</math></b>
ЧСС перед окончанием эксперимента, уд/мин	398 [388; 410]	391 [388; 426]	440 [410; 472]	$\frac{1}{2}=0,729$ $\frac{1}{3}=0,001$ $\frac{2}{3}=0,003$
Диурез перед окончанием эксперимента, мл/сут	7,9 [7,6; 8,5]	6,2 [5,4; 8,7]	11,4 [8,5; 12,8]	$\frac{1}{2}=0,578$ <b><math>\frac{1}{3}=0,019</math></b> <b><math>\frac{2}{3}=0,004</math></b>

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2 / Table 2

**Концентрация изучаемых показателей в сыворотке крови перед окончанием эксперимента**

**The concentration of indicators in the blood serum before the end of the experiment**

Показатель	Контрольная группа n=10	Высоко- солевая группа n=10	Группа нефрэктомии n=10	p
Мочевина, ммоль/л	4,7 [4,5; 5,4]	6,0 [5,6; 6,6]	10,0 [9,1; 10,9]	<b><math>\frac{1}{2}=0,001</math></b> <b><math>\frac{1}{3}=0,0001</math></b> <b><math>\frac{2}{3}=0,0001</math></b>
Креатинин, мкмоль/л	32,5 [29,0; 36,0]	52,5 [50,0; 56,0]	69,0 [64,0; 74,0]	<b><math>\frac{1}{2}=0,0001</math></b> <b><math>\frac{1}{3}=0,0001</math></b> <b><math>\frac{2}{3}=0,0001</math></b>
Натрий, ммоль/л	143,0 [142,0; 144]	148,7 [147,1; 149,7]	131,5 [125,3; 137,4]	<b><math>\frac{1}{2}=0,0001</math></b> <b><math>\frac{1}{3}=0,0001</math></b> <b><math>\frac{2}{3}=0,0001</math></b>
Калий, ммоль/л	4,6 [4,49; 4,8]	5,6 [5,3; 5,8]	5,6 [5,4; 5,9]	<b><math>\frac{1}{2}=0,0001</math></b> <b><math>\frac{1}{3}=0,0001</math></b> $\frac{2}{3}=0,893$
Хлор, ммоль/л	47,0 [43,0; 56,3]	87,5 [86,6; 87,9]	86,6 [83,9; 87,8]	<b><math>\frac{1}{2}=0,0001</math></b> <b><math>\frac{1}{3}=0,0001</math></b> $\frac{2}{3}=0,372$

пе ЛВД и до 83,9 [65,7; 85,9] мл/мин,  $p=0,0001$  в группе НЭ.

Величина альбуминурии перед завершением эксперимента была статистически значимо выше по сравнению с контролем как в группе ЛВД 12,12 [6,36; 18,41] мг/г креатинина,  $p=0,0001$ , так и в группе НЭ – 72,5 [61,6; 92,9] мг/г креатинина,  $p=0,0001$ .

При проведении непараметрического корреляционного анализа (объединены все три группы наблюдения) отмечена статистически значимая взаимосвязь между уровнем САД через 1 мес от начала эксперимента и величиной альбуминурии при его завершении ( $R_s=0,583$   $p=0,001$ ). Статистически значимая взаимосвязь между величиной САД и клиренсом креатинина выявлена перед завершением эксперимента ( $R_s=-0,700$ ,  $p=0,005$ ). Также перед завершением эксперимента выявлена статистически значимая взаимосвязь между альбуминурией и клиренсом креатинина ( $R_s=-0,671$ ,  $p=0,006$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальные модели ХБП весьма разнообразны [8].

- Возраст-ассоциированные модели
- Модели сосудистого повреждения
- Модели с использованием методов генной инженерии

- Иммуноопосредованные модели
- Неиммуноопосредованные модели

В настоящем исследовании использована неиммуноопосредованная модель с нефрэктомией  $\frac{3}{4}$  паренхимы почек. Технически она отличается от модели нефрэктомии  $\frac{5}{6}$  паренхимы почек только объемом удаляемой ткани, поэтому может рассматриваться в качестве модели относительно ранних функциональных изменений. Вторая модель, которую мы использовали, – высокосолевая диета с 4% содержанием хлорида натрия в корме. Сроки эксперимента составили 16 нед. Учитывая примерные соотношения средней продолжительности жизни человека и крысы [9] можно экстраполировать такую длительность на 8 лет жизни человека.

Наши результаты свидетельствуют о том, что уже через 1 мес после НЭ развиваются стойкие негативные изменения ряда изучаемых показателей. В частности, было отмечено статисти-

чески значимое повышение уровней креатинина, мочевины, калия и хлора в сыворотке крови. Кроме того, в моче статистически значимо снизились концентрации натрия, калия и хлора, а также в 2,5 раза снизился клиренс креатинина, и в 18 раз увеличилась альбуминурия. Величина САД повысилась уже через 1 мес.



Таблица 3 / Table 3

**Концентрация показателей в моче перед  
окончанием эксперимента**  
**The concentration of indicators in urine before the end  
of the experiment**

Показатель	Контроль- ная группа n=10	Высокосоле- вая группа n=10	Группа нефрэктомии n=10	p
Креатинин, мкмоль/л	5650 [4750; 6200]	6675 [4600; 10650]	5700 [5000; 7500]	$\frac{1}{2}=0,267$ $\frac{1}{3}=0,543$ $\frac{2}{3}=0,267$
Натрий, ммоль/л	54,5 [41,9; 63,2]	82,0 [47,9; 105,2]	17,9 [12,1; 23,4]	$\frac{1}{2}=0,072$ $\frac{1}{3}=0,065$ <b><math>\frac{2}{3}=0,0009</math></b>
Калий, ммоль/л	28,3 [28,0; 28,6]	28,7 [28,1; 29,0]	27,6 [26,3; 28,6]	0,334 <b><math>\frac{1}{3}=0,038</math></b> <b><math>\frac{2}{3}=0,004</math></b>
Хлор, ммоль/л	177,0 [142,4; 199,4]	203,8 [198,0; 212,4]	45,2 [38,0; 63,2]	$\frac{1}{2}=0,029$ <b><math>\frac{1}{3}=0,0001</math></b> <b><math>\frac{2}{3}=0,0001</math></b>
Клиренс креатинина, мл/мин	187,5 [160,0; 205,0]	92,0 [81,2; 99,0]	83,9 [65,7; 85,9]	$\frac{1}{2}=0,0003$ <b><math>\frac{1}{3}=0,0001</math></b> $\frac{2}{3}=0,117$
Клиренс натрия, мл/мин	0,345 [0,280; 0,421]	0,690 [0,586; 0,894]	0,153 [0,086; 0,187]	$\frac{1}{2}=0,0009$ <b><math>\frac{1}{3}=0,002</math></b> <b><math>\frac{2}{3}=0,0001</math></b>
Клиренс калия, мл/мин	6,20 [5,83; 6,34]	5,18 [4,94; 5,39]	4,79 [4,38; 5,25]	$\frac{1}{2}=0,0001$ $\frac{1}{3}=0,195$ <b><math>\frac{2}{3}=0,0001</math></b>
Клиренс хлора, мл/мин	4,49 [3,66; 4,63]	2,37 [2,28; 2,47]	0,55 [0,44; 0,86]	$\frac{1}{2}=0,0001$ <b><math>\frac{1}{3}=0,0001</math></b> <b><math>\frac{2}{3}=0,0001</math></b>
Альбумин, г/л	3,0 [1,0; 4,3]	10,0 [5,7; 14,8]	57,8 [36,6; 73,0]	$\frac{1}{2}=0,0006$ <b><math>\frac{1}{3}=0,0003</math></b> <b><math>\frac{2}{3}=0,001</math></b>
Общий белок, г/л	1,06 [0,98; 1,54]	1,40 [1,09; 2,17]	3,58 [2,7; 7,0]	$\frac{1}{2}=0,270$ <b><math>\frac{1}{3}=0,0004</math></b> <b><math>\frac{2}{3}=0,0009</math></b>
Экскреция альбумина, мг/г креатинина	4,43 [1,43; 5,92]	12,12 [6,36; 18,41]	72,5 [61,6; 92,9]	$\frac{1}{2}=0,004$ <b><math>\frac{1}{3}=0,002</math></b> <b><math>\frac{2}{3}=0,005</math></b>

Изменения в группе ЛВД также характеризовались статистически значимым повышением уровней креатинина, мочевины, калия и хлора в сыворотке крови. По сравнению с группой НЭ уровень азотемии был несколько ниже. Ожидаемо выше по сравнению с контролем был уровень натрия и хлора в сыворотке крови, а также в моче. Уровень альбуминурии увеличился в 3 раза, а клиренс креатинина снизился в такой же степени, как и после НЭ, Величина САД повысилась только к концу эксперимента.

Использование только высокосолевого диеты сопровождалось существенными функциональными сдвигами. Особое внимание привлекло увеличение альбуминурии в 3 раза по сравнению с контролем. Этот факт можно объяснить только увеличением проницаемости клубочкового фильтра. Традиционно увеличение потребления поваренной соли связывают с повышением АД, следствием чего могло быть и увеличение альбуминурии. Однако никаких взаимосвязей между альбуминурией и величиной

САД нам выявить не удалось. Предполагаем, что модель высокосолевого диеты можно рассматривать как вариант локальной, а не системной гемодинамической модели развития хронической болезни почек. В дальнейшем мы представим результаты нефробиопсии в описанных выше экспериментальных группах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, модель НЭ  $\frac{3}{4}$  паренхимы почек ожидаемо сопровождается развитием менее тяжелых функциональных изменений по сравнению с НЭ 5/6 паренхимы почек. В связи с этим предполагаем, что ее использование может быть полезным при изучении эффективности нефропротективных мероприятий на начальных этапах развития ХБП. Негативные эффекты высокосолевого диеты по ряду показателей сопоставимы с нефрэктомией  $\frac{3}{4}$  паренхимы почек.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

- Adam RJ, Williams AC, Krieger AJ. Comparison of the surgical resection and infarct 5/6 nephrectomy rat models of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2022 Jun 1;322(6):F639–F654. doi: 10.1152/ajprenal.00398.2021
- Ma LJ, Nakamura S, Aldigier JC, Rossini M, Yang H, Liang X, Nakamura I, Marcantoni C, Fogo AB. Regression of glomerulosclerosis with high-dose angiotensin inhibition is linked to decreased plasminogen activator inhibitor-1. *J Am Soc Nephrol* 2005 Apr;16(4):966–9676. doi: 10.1681/ASN.2004060492
- Смирнов АВ, Чурина СК, Парастаева ММ, Иванова ГТ, Береснева ОН, Каюков ИГ. Влияние минерального состава питьевой воды на прогрессирование экспериментальной уремии у крыс. *Нефрология* 2004;8(1):71–76. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2004-8-1-71-76>
- Смирнов АВ, Чурина СК, Парастаева ММ, Иванова ГТ, Береснева ОН, Каюков ИГ. Effects of mineral content of drinking water on the progression of experimental uremia in rats. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2004;8(1):71–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2004-8-1-71-76>
- Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ, Кучер АГ, Каюков ИГ. Роль кетостерила в нефропротекции и кардиопротекции при экспериментальной уремии. *Нефрология* 2006;10(1):56–61. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2006-10-1-56-61>
- Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ, Кучер АГ, Каюков ИГ. The role of ketosteril in nephroprotection and cardioprotection in experimental uremia. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2006;10(1):56–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2006-10-1-56-61>
- Береснева ОН, Парастаева ММ, Кучер АГ, Иванова ГТ, Каюков ИГ, Смирнов АВ. Ренопротективные эффекты соевой белковой диеты. *Нефрология* 2011;15(3):26–34. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2011-15-3-26-34>
- Береснева ОН, Парастаева ММ, Кучер АГ, Иванова ГТ, Каюков ИГ, Смирнов АВ. Soyameal high-protein diet renoprotective effects. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2011;15(3):26–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2011-15-3-26-34>
- Иванова ГТ, Береснева ОН, Парастаева ММ, Каюков ИГ. Влияние обогащения питьевой воды кальцием и магнием на

состояние сердечно-сосудистой системы у спонтанно гипертензивных крыс. *Нефрология* 2017;21(6):60–67. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-6-60-67>

Ivanova GT, Beresneva ON, Parastaeva MM, Kaiukov IG. Effect of addition of calcium and magnesium in drinking water on state of cardiovascular system in spontaneously hypertensive rats. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(6):60–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-6-60-67>

7. Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ, Зарайский МИ, Орлова СА, Кучер АГ. Миокардиальные эффекты малобелковой диеты при экспериментальной дисфункции почек. *Нефрология* 2022;26(4):110–118. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-4-110-118>

Beresneva ON, Parastaeva MM, Ivanova GT, Zaraiski MI, Orlova SA, Kucher AG. Myocardial effects of a low-protein diet in experimental kidney dysfunction. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):110–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-4-110-118>

8. Yang HC, Zuo Y, Fogo AB. Models of chronic kidney disease. *Drug Discov Today Dis Models* 2010;7(1-2):13–19. doi: 10.1016/j.ddmod.2010.08.002

9. Sengupta P. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. *Int J Prev Med* 2013 Jun;4(6):624–630

#### Сведения об авторах:

Доц. Хасун Мохамад Халедович, канд. мед. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: nefrolog2013@mail.ru ORCID 0000-0002-5722-8693

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук  
199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7(911)2677413. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-104

Старший научный сотрудник Береснева Ольга Николаевна, канд. биол. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: beresnevaolga@list.ru ORCID: 0000-0002-7532-2405

Ведущий научный сотрудник Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук  
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем. Тел.: 8 (812) 328-07-01, E-mail: tazhim@list.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

Старший научный сотрудник Парастаева Марина Магрезовна, канд. биол. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: marina\_parastaeva@list.ru. ORCID: 0000-0002-4526-8671

Заведующий лабораторией Сиповский Василий Георгиевич, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-клинический центр патоморфологии, лаборатория клинической иммунологии и морфологии. Тел.: (812) 338-69-32, E-mail: sipovski@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1512-8037

#### About the authors:

Associate Prof. Khasun H. Mohamad, MD, PhD  
197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 Pavlov University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone (812) 346-39-26; E-mail nefrolog2013@mail.ru. ORCID 0000-0002-5722-8693

Prof. Aleksandr Sh. Rumyantsev MD, PhD, DMedSci  
199106, Russia, St. Petersburg, 21st line V.O., 8a., St. Petersburg State University, Department of faculty therapy. Phone: +7 (812) 326-03-26. 197022, Pavlov University, L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg, Russian Federation. Department of Propaeutics of Internal Diseases. Phone: +7 (911) 2677413. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-1043

Senior researcher Olga N. Beresneva, PhD,  
197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone (812) 346-39-26; E-mail beresnevaolga@list.ru ORCID: 0000-0002-7532-2405

Senior researcher Galina T. Ivanova, PhD  
199034, Russia, Saint-Petersburg, Makarova Emb., 6. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, laboratory of physiology of the cardiovascular and lymphatic systems. Phone: 8 (812) 328-07-01, E-mail: tazhim@list.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

Senior Researcher Marina M. Parastaeva PhD,  
197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone (812) 346-39-26, E-mail: marina\_parastaeva@list.ru. ORCID: 0000-0002-4526-8671

Vasily G. Sipovskii, MD, PhD,  
197022, L'va Tolstogo str. 17, build 54, Saint Petersburg, Russian Federation, Pavlov University Research Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Immunology and Morphology, Head of the Laboratory, Phone (812) 338-67-23, E-mail: sipovski@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1512-8037

**Вклад авторов:** все авторы сделали одинаковый вклад в подготовку публикации.

**Contribution of the authors:** the authors contributed equally to this article.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**  
**The authors declare that there is no conflict of interest.**

Статья поступила в редакцию 01.09.2023;  
одобрена после рецензирования 15.10.2023;  
принята к публикации 20.10.2023.  
The article was submitted 01.09.2023;  
approved after reviewing 15.10.2023;  
accepted for publication 20.10.2023.