



М.В. Мирошников 
К.Т. Султанова 
М.Н. Макарова 
Н.М. Фаустова 
С.О. Хан 
Е.А. Лосева 

Комплексная оценка функционального состояния мочевыделительной системы в доклинических исследованиях. Часть 1. Инструментальные и лабораторные методы оценки (обзор)

Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
Заводская ул., д. 3, к. 245, г.п. Кузьмоловский, Всеволожский район,
Ленинградская обл., 188663, Российская Федерация

✉ **Мирошников Михаил Владимирович;** miroshnikov.mv@doclinika.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Оценка функции мочевыделительной системы, и в большей степени почек, является важной задачей доклинических исследований. В настоящее время не существует общепризнанного и детального подхода к определению лекарственно-индуцированной нефротоксичности *in vivo* и четких критериев ее оценки.

ЦЕЛЬ. Систематизация инструментальных и лабораторных методов оценки функций мочевыделительной системы лабораторных животных и выявление основных принципов изучения нефротоксического действия лекарственных средств.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проанализированы преимущества и ограничения методов исследования нефротоксичности лекарственных средств. Рассмотрены особенности их применения у мелких и крупных лабораторных животных. Целесообразно начинать оценку влияния веществ на мочевыделительную систему с малоинвазивных методов. Один из таких методов — анализ мочи, важными аспектами которого являются техника отбора и объем биоматериала, а также временной интервал между забором мочи и проведением теста. Наиболее доступным инструментальным методом в рамках доклинических исследований является ультразвуковое исследование, которое позволяет оценить положение органов, их размеры, структуру и экзогенность, обнаружить аномалии и изменения в режиме реального времени. Для каждого лабораторного вида предпочтительны свои настройки метода. К последующим этапам относятся макроскопическое изучение органов, измерение их массы и микроскопический анализ тканей. Визуально необходимо оценивать размеры, цвет и консистенцию мочеточников, мочевого пузыря и почек. Нефротоксичность может быть обнаружена в виде усиленного апоптоза, вакуолизации цитоплазмы эпителия почечных канальцев, дегенерации или дистрофии эпителия, отека, диапедезных кровоизлияний, острого канальцевого и папиллярного некроза, некроза капсулы Боумана — Шумлянского, возникновения слепков и кристаллов в просвете канальцев, развития гломерулопатий с соответствующими изменениями, а также воспалительных и сосудистых реакций.

ВЫВОДЫ. В результате анализа и систематизации инструментальных и лабораторных методов оценки функционального состояния мочевыделительной системы в доклинических исследованиях были обозначены основные принципы структурированного и всестороннего изучения потенциальной нефротоксичности новых лекарственных средств. Оценка нефротоксичности целесообразно начинать с простых и малоинвазивных лабораторных и инструментальных методов, к которым относится общий анализ мочи и микроскопия мочевого осадка, что позволяет определить наличие нарушения функции органа, еще не имеющего сопутствующего анатомического поражения. При более глубоком анализе следует использовать методы гистологического и иммуногистохимического исследований тканей органов мочевыделительной системы животных.

Ключевые слова: доклинические исследования; почки; нефротоксичность; мочевыделительная система; моча; анализ мочи; лабораторные животные; ультразвуковое исследование; УЗИ; патоморфологическое исследование

Для цитирования: Мирошников М.В., Султанова К.Т., Макарова М.Н., Фаустова Н.М., Хан С.О., Лосева Е.А. Комплексная оценка функционального состояния мочевыделительной системы в доклинических исследованиях. Часть 1. Инструментальные и лабораторные методы оценки (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(3):283–294. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-3-283-294>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. М.Н. Макарова — член редакционной коллегии журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2018 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mikhail V. Miroshnikov 
Kira T. Sultanova 
Marina N. Makarova 
Natalia M. Faustova 
Stanislav O. Khan 
Ekaterina A. Loseva 

Complex Assessment of the Functional State of the Urinary System in Preclinical Studies. Part 1. Instrumental and Laboratory Assessment Methods (Review)

Research-and-manufacturing company “HOME OF PHARMACY”,
3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky urban-type settlement,
Vsevolozhsky district, Leningrad region 188663, Russian Federation

✉ **Mikhail V. Miroshnikov;** miroshnikov.mv@doclinika.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Functional examination of the urinary system, and particularly the kidneys, is an important challenge in preclinical studies. Currently, there is no generally recognised and detailed approach to drug-induced nephrotoxicity detection *in vivo*, nor are there clear criteria for its assessment.

AIM. This study aimed to analyse and systematise instrumental and laboratory methods for the assessment of urinary system function in laboratory animals and to identify the basic principles for studying drug-induced nephrotoxic effects.

DISCUSSION. The study analysed the advantages and limitations of the methods used to study the nephrotoxicity of medicinal products, with considerations for the use of these methods in small and large laboratory animals. The effects of a test substance on the urinary system should first be evaluated using minimally invasive methods. One of these methods is urinalysis. For urinalysis, important considerations include the sampling technique, the volume of the biomaterial, and the turnaround time between urine collection and analysis. Ultrasonography is the most accessible instrumental method in preclinical studies. Ultrasonography can assess organ position, size, structure, and echogenicity and detect abnormalities and changes in real time. Different method settings are preferred for each species of laboratory animal. Further analysis can include macroscopic examination of organs, measurement of their masses, and microscopic analysis of tissues. Visual assessment should cover the size, colour, and consistency of the ureters, bladder, and kidneys. Nephrotoxicity may manifest as increased apoptosis, vacuolation of renal tubular epithelial cells, epithelial degeneration or dystrophy, oedema, diapedesis-associated haemorrhages, acute tubular and papillary necrosis, necrosis of the Bowman–Schumlansky capsule, casts and crystals in the tubular lumen, glomerulopathy with the corresponding changes, and inflammatory and vascular reactions.

CONCLUSIONS. The study analysed and systematised instrumental and laboratory methods for assessing the functional state of the urinary system in preclinical studies. The authors outlined the basic principles for a structured and comprehensive study of the potential nephrotoxicity of novel medicines. The assessment of nephrotoxicity should start with simple and minimally invasive laboratory and instrumental methods, which include general urinalysis and microscopic examination of urine sediment. These methods can detect organ dysfunction that has not yet presented with an associated anatomical lesion. A more in-depth analysis should involve histological and immunohistochemical methods to examine the urinary tissues of laboratory animals.

Keywords: preclinical studies; kidneys; nephrotoxicity; urinary system; urine; urinalysis; laboratory animals; ultrasonography; USG; necropsy

For citation: Miroshnikov M.V., Sultanova K.T., Makarova M.N., Faustova N.M., Khan S.O., Loseva E.A. Complex assessment of the functional state of the urinary system in preclinical studies. Part 1. Instrumental and laboratory assessment methods (review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(3):283–294. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-3-283-294>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. Marina N. Makarova has been a member of the Editorial Board of *Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2018; the other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных задач доклинических исследований является оценка безопасности потенциальных фармакологически активных веществ [1, 2]. В контексте данной задачи должно быть определено влияние исследуемого препарата на функциональное состояние систем организма и выявлены органы-мишени его возможного токсического действия. В связи с этим возникает проблема выбора методов оценки безопасности препарата в отношении систем и органов.

В настоящее время среди всех представленных на рынке лекарственных средств около 20% обладают нефротоксическим потенциалом, который может быть реализован одним или несколькими общими патогенными механизмами: изменением внутриклубочковой гемодинамики, канальцевой токсичностью, воспалением, кристаллической нефропатией, рабдомиолизом и тромботической микроангиопатией [3, 4]. В доклинических исследованиях нефротоксичность выявляется лишь у 8% потенциальных фармакологически активных веществ [3–5]. В то же время для большинства тестируемых препаратов-кандидатов, проявивших нефротоксичность в клинических исследованиях, на доклиническом этапе не было обнаружено их влияния на мочевыделительную систему [6].

Методы *in silico* и *in vitro* [7, 8] хотя и решают проблему этики — использование большого количества животных в токсикологических исследованиях — и позволяют в некоторой степени прогнозировать безопасность и эффективность изучаемых веществ, но не в полной мере моделируют морфологические и функциональные особенности почки и, следовательно, не способны продемонстрировать комплексную реакцию, схожую с повреждениями *in vivo*, что в дальнейшем требует осторожной экстраполяции полученных результатов. Используемые в настоящее время стратегии прогнозирования лекарственной нефротоксичности требуют оптимизации

для корректной комплексной оценки функционального состояния мочевыделительной системы при разработке и изучении новых лекарственных средств (ЛС) [9]. Так, в регуляторных документах¹ упоминается, что в рамках исследования мочевыделительной системы следует изучить влияние исследуемого вещества на такие показатели работы почек, как объем и плотность мочи, осмоляльность, pH, водно-электролитный баланс, содержание белка в моче, цитологию мочи, а также некоторые биохимические маркеры в крови. Необходим четкий регламент, содержащий ясную и последовательную стратегию оценки нефротоксичности в доклинических исследованиях.

Цель работы — систематизация инструментальных и лабораторных методов оценки функций мочевыделительной системы лабораторных животных и выявление основных принципов изучения нефротоксического действия лекарственных средств.

В обзор включены публикации, доступные для поиска в базах данных PubMed и Google Scholar по состоянию на 16.02.2024. В приоритете были статьи, опубликованные за последние 5 лет.

Обзор не преследовал цели провести сравнительный анализ различных методик исследования и их статистических ограничений. Эта работа призвана обобщить последние достижения в исследованиях потенциального нефротоксического действия лекарственных средств, уделяя особое внимание применимости разных методов в отношении животных разных видов.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Лабораторные методы оценки функций мочевыделительной системы в доклинических исследованиях

Лабораторные методы анализа мочи — наиболее простые для проведения, они достаточно информативны и не стрессогенны для животных.

¹ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 27.10.2020 № 18 «О руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения». ICH S7A Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals. CPMP/ICH/539/00. EMA; 2001.

Именно поэтому оптимальным вариантом для начального этапа оценки нефротоксичности ЛС в токсикологических исследованиях является общий анализ мочи с микроскопией осадка.

Важным аспектом при проведении любого лабораторного исследования является метод отбора биоматериала, а также временной интервал с момента забора мочи до момента непосредственного проведения лабораторного теста [10]. Наиболее достоверные результаты получают при сокращении временных интервалов [11]. Моча может храниться при комнатной температуре не более 2–3 ч, более длительное хранение в этих температурных условиях приводит к изменению ее физико-химических свойств. Если своевременное проведение исследования невозможно, то допускается хранение образца в холодильнике (+2...+8 °С) в течение 24 ч, также биообразец можно подвергнуть консервации (например, толуолом).

Способы получения мочи зависят от вида лабораторных животных, а также цели и дизайна эксперимента (табл. 1). Идеальный метод сбора мочи должен быть простым, не вызывающим стресса (как для животного, так и для человека), безболезненным и обеспечивающим получение образца надлежащего качества [12].

Отметим, что у грызунов (песчанки, хомяки, мыши, крысы, морские свинки) можно отобрать небольшой объем биоматериала. У кроликов

образцы мочи могут быть легко получены методом поглаживания брюшной стенки в области мочевого пузыря. У хищников (хорьки, кошки, собаки), карликовых свиней, приматов зачастую отбор незагрязненных проб мочи проводят с помощью цистоцентеза — под наркозом, с контролем ультразвуковым исследованием [12].

Посмертный способ забора также является приемлемым и несложным методом ввиду отсутствия движения животного и возможности единовременно взять большой объем биообразца. Недостатком отбора мочи непосредственно из мочевого пузыря во время эвтаназии является загрязнение пробы кровью, что может повлиять на проведение анализа и интерпретацию полученных данных [12].

При проведении исследования необходимо учитывать физико-химические особенности мочи разных видов лабораторных животных (табл. 2). Например, моча хомяка густая и кремообразная, но это физиологическая норма, а не пиурия. Почки песчанок чрезвычайно хорошо приспособлены для концентрирования мочи, в которой обычно содержится небольшое количество белка, глюкозы, билирубина и ацетона [12, 13].

Для разных видов животных характерен разный цвет мочи в норме, который зависит от концентрации растворенных в ней веществ и пигментов, выделяемых почками. Интенсивность цвета значительно варьируется в зависимости

Таблица 1. Методы сбора мочи у лабораторных животных

Table 1. Urine collection methods for laboratory animals

Животное <i>Animal</i>	Произвольное мочеиспускание <i>Voluntary voiding</i>		Пальпация / массаж <i>Palpation / massage</i>	Катетеризация <i>Catheterisation</i>	Цистоцентез <i>Cystocentesis</i>	Источник литературы <i>References</i>
	Метаболическая клетка <i>Metabolic cage</i>	Стеклярус или каспийская галька <i>Glass beads or Caspian pebbles</i>				
Грызуны <i>Rodents</i>	+	+	+	+/-	+	[12–15]
Кролики <i>Rabbits</i>	+/-	+	+	+/-	+/-	[12–15]
Хищники <i>Carnivores</i>	–	+	+/-	+/-	+	[12, 13, 15]
Карликовые свиньи <i>Miniature pigs</i>	–	+	+/-	+/-	+	[12, 15]
Приматы <i>Primates</i>	–	+	+/-	+/-	+	[12, 15]

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. «+» — метод применим для данного типа лабораторных животных; «+/-» — существуют сложности применения метода для сбора мочи у данного вида лабораторных животных; «–» — метод трудно или невозможно использовать для данного типа животных.

Note. +, applicable to the species of laboratory animal; +/-, not easily applicable to the species of laboratory animal; –, hardly applicable/inapplicable to the species of laboratory animal.

Таблица 2. Физико-химические особенности мочи здоровых лабораторных животных
Table 2. Physicochemical characteristics of urine of healthy laboratory animals

Животное <i>Animal</i>	Параметры исследования <i>Parameters</i>						
	Объем мочи, мл/сут [15] <i>Urine volume, mL/day [15]</i>	Цвет мочи <i>Urine colour</i>	Относительная плотность <i>Specific gravity</i>	pH	Белок <i>Protein</i>	Глюкоза <i>Glucose</i>	Соли <i>Salts</i>
Песчанка <i>Gerbil</i>	0,3–3,0		1,003–1,050 [16]	8,0–9,0 [16]	–		Карбонаты кальция [16] <i>Calcium carbonates [16]</i>
Мышь <i>Mouse</i>	0,2–3,0		1,003–1,050 [16] 1,022–1,048 [21] 1,030–1,080 [22]	8,0–9,0 [16] 5,0–6,6 [32]	0,5–2,7 мг/сут [21] <i>0.5–2.7 mg/day [21]</i>	Следы [16] <i>Traces [16]</i>	Струвиты, трипельфосфаты [16] <i>Struvites, triple phosphates [16]</i>
Хомяк <i>Hamster</i>	2,5–15,0	Прозрачная или светло- желтая [16] <i>Clear or light yellow [16]</i>	1,003–1,050 [16] >1,060 [23]	8,0–9,0 [16] 5,1–8,4 [33]	>10 мг/нед [16] <i>>10 mg/week [16]</i>	Трипельфосфаты, карбонаты кальция [17] <i>Triple phosphates, calcium carbonates [17]</i>	
Крыса <i>Rat</i>	4,0–12,0		1,003–1,050 [16] 1,010–1,034 [24] 1,017–1,037 [25]	8,0–9,0 [16] 7,0–8,5 [34] 6,5–8,5 [35]	0,09–1,57 г/л [39] <i>0.09–1.57 g/L [39]</i>	Следы [16] <i>Traces [16]</i> , 0,11–2,72 ммоль/л [39] <i>0.11–2.72 mmol/L [39]</i> , 0,0–9,9 г/дл [35] <i>0.0–9.9 g/dL [35]</i>	Струвиты, трипельфосфаты [16, 35] <i>Struvites, triple phosphates [16, 35]</i>
Морская свинка <i>Guinea pig</i>	10,0–14,5		1,003–1,050 [16] 1,004–1,048 [26]	8,0–9,0 [16]	Отсутствует [40] <i>Not present [40]</i>	Отсутствует [16, 40] <i>Not present [16, 40]</i>	
Кролик <i>Rabbit</i>	13,0–31,0	Мутная, желтая, коричневая или красная [17] <i>Cloudy, yellow, brown, or red [17]</i>	1,003–1,036 [27]	7,5–9,0 [27]	Следы [17, 27] <i>Traces [17, 27]</i>	Следы [17, 27] <i>Traces [17, 27]</i>	Струвиты, карбонаты, оксалаты [17, 27] <i>Struvites, carbonates, oxalates [17, 27]</i>
Хорек <i>Ferret</i>	13,0–15,0	Светло-желтая или желтая [18] <i>Light yellow or yellow [18]</i>	1,034–1,070 самцы [28] <i>1.034–1.070 males [28]</i> 1,026–1,060 самки [28] <i>1.026–1.060 females [28]</i>	5,0–6,5 самцы [28] <i>5.0–6.5 males [28]</i> 5,0–7,5 самки [28] <i>5.0–7.5 females [28]</i>	9,6±1,4 мг/дл самцы [41] <i>9.6±1.4 mg/dL, males [41]</i> 9,6±1,4 мг/дл самки [41] <i>9.6±1.4 mg/dL, females [41]</i> <0,3 г/л [28] <i><0.3 g/L [28]</i>	Отсутствует [41] <i>Not present [41]</i>	Аморфные ураты [28, 41] <i>Amorphous urates [28, 41]</i>

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

Животное <i>Animal</i>	Параметры исследования <i>Parameters</i>							Соли <i>Salts</i>
	Объем мочи, мл/сут [15] <i>Urine volume, mL/day [15]</i>	Цвет мочи <i>Urine colour</i>	Относительная плотность <i>Specific gravity</i>	pH	Белок <i>Protein</i>	Глюкоза <i>Glucose</i>		
Кошка <i>Cat</i>	23,0–50,0	Светло-желтая или желтая [18] <i>Light yellow or yellow [18]</i>	1,020–1,040 [29]	6,0–7,5 [18]	Следы [18] <i>Traces [18]</i>	Следы [18] <i>Traces [18]</i>	Трипельфосфаты, оксалаты кальция [18, 35, 36] <i>Triple phosphates, calcium oxalates [18, 35, 36]</i>	
Собака <i>Dog</i>	80,0–110,0		1,016–1,060 [29]		Следы [18] <i>Traces [18]</i>			
Карликовая свинья <i>Miniature pig</i>	90,0–110,0	Светло-желтая [19] <i>Light yellow [19]</i>	1,010–1,050 [29]	5,5–7,7 [35, 36]	Следы [35, 36] <i>Traces [35, 36]</i>	0,0–3,0 мг/дл самцы [42] <i>0.0–3.0 mg/dL, males [42]</i> 1,0–3,0 мг/дл самки [42] <i>1.0–3.0 mg/dL, females [42]</i>		
Яванская макака <i> cynomolgus monkey</i>	90,0–110,0	Прозрачная или светло-желтая [20] <i>Clear or light yellow [20]</i>	1,010–1,030 самцы [30] <i>1.010–1.030 males [30]</i> 1,010–1,025 самки [30] <i>1.010–1.025 females [30]</i>	5,0–9,0 самцы [30] <i>5.0–9.0 males [30]</i> 7,0–9,0 самки [30] <i>7.0–9.0 females [30]</i>	0,16–7,88 мг/дл самцы [30] <i>0.16–7.88 mg/dL, males [30]</i> 0,08–4,65 мг/дл самки [30] <i>0.08–4.65 mg/dL, females [30]</i>	1,6–3,6 мг/дл самцы [30] <i>1.6–3.6 mg/dL, males [30]</i> 1,1–2,6 мг/дл самки [30] <i>1.1–2.6 mg/dL, females [30]</i>		
Мармозетка <i>Common marmoset</i>	5,0–6,5		1,005–1,009 [31]	5,0–8,0 [37]	0,0–1,79 г/л [38] <i>0.0–1.79 g/L [38]</i>	–		

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. Объем суточной мочи у мышей, песчанок, хомяков, крыс и иерунок собран при помощи метаболических клеток; у морских свинок, хорьков, кроликов – путем посадки животных на стеклярус в качестве подстилки; у кошек, собак, карликовых свиней и макак – путем посадки животных на каспийскую гальку; кетоны, билирубин, нитриты – в норме отсутствуют у всех представленных лабораторных животных; гемоглобин, лейкоциты и плоский эпителий – в норме отсутствуют или единичные у всех представленных лабораторных животных (0–5 в поле зрения). «–» – информация отсутствует.

Note. 24-hour urine samples were collected using metabolic cells (mice, gerbils, hamsters, rats, and marmosets), glass-bead litter (guinea pigs, ferrets, and rabbits), and Caspian pebbles (cats, dogs, miniature pigs, and monkeys). Normal samples from all the discussed animals should not contain ketones, bilirubin, or nitrites; haemoglobin, leucocytes, and squamous epithelial cells should be either absent or few in number (0–5 per field of view). –, no data.

от концентрации мочи, диеты и применяемых лекарственных препаратов. Концентрированная моча имеет темно-желтый цвет, тогда как разбавленная — бледно-желтый. По сравнению со стандартным желтым, более темный желтый цвет наблюдается в случае наличия билирубина и связанных с ним продуктов. Также моча темнеет при продолжительном хранении. Изменение цвета мочи происходит при разных патологических состояниях и часто зависит от присутствия в ней крови (красноватый оттенок), гемоглобина (красно-коричневый цвет), метгемоглобина (черный цвет). Также на цвет мочи могут влиять питание и прием ЛС. Например, при применении фенолов моча становится темной или темно-зеленой, препараты карболовой кислоты изменяют цвет мочи до коричневого или черного, метиленовая синька — до зеленовато-синего. При применении фенотиазина или сульфантрола моча приобретает цвет от желтого до ярко-красного [12, 13].

Для оценки помутнения мочи недостаточно ее визуальной оценки, необходимо проведение микроскопического исследования. Наиболее распространенной причиной помутнения мочи является кальциурия, которая в некоторой степени нормальна для грызунов. Другими причинами помутнения мочи могут быть лейкоциты, эритроциты, эпителиальные клетки, бактерии и слизь.

Инструментальные методы оценки функций мочевыделительной системы

Методы ультразвуковых, рентгенологических исследований и магнитно-резонансная томография позволяют прижизненно получить детальную информацию о работе органа, выявить патологии и оценить влияние различных факторов на его строение и функцию. Использование данных методов параллельно с лабораторными дополняет информацию о структуре и функциональной активности органа, визуализируя его.

В рамках доклинических исследований наиболее доступным методом является ультразвуковое исследование (УЗИ) [43]. Метод позволяет оценить положение органов, их размеры, структуру, эхогенность, а также обнаружить различные аномалии и изменения в режиме реального времени. Посредством УЗИ возможно идентифицировать кисты, которые представляют собой структуры, заполненные жидкостью, и поэтому видны как черные круглые образования в ткани. Гидронефроз качественно распознается как растяжение и дилатация почечной лоханки. Опухолевые образования будут иметь оттенки серого, отличные от окружающих тканей,

и, увеличиваясь, будут искажать правильную бобовидную форму почки [44].

Для проведения процедуры необходимо предварительно подготовить животное — ввести его в состояние наркоза и удалить шерстный покров с соответствующей части тела [45]. Для взрослых крыс при ультразвуковом исследовании почек (животное находится в положении лежа на спине), как правило, используют частоты 15–20 МГц, для половозрелых мышей — 30–40 МГц, а для визуализации их эмбрионов используют более высокие частоты — до 50 МГц [45].

У лабораторных кроликов изображения получают при помощи линейного преобразователя частотой 4–8,5 МГц. Для ультразвукового исследования мочевого пузыря и уретры предпочтительно использовать трансабдоминальный доступ, при этом животное должно находиться в положении лежа на спине. Следует отметить, что у кроликов из-за объемного желудочно-кишечного тракта невозможно проводить визуализацию ненаполненного мочевого пузыря, а визуализация почек невозможна в положении лежа на спине, поэтому животное располагается лежа на животе [46].

У кошек и собак мелких пород для исследования рекомендуется использовать высокочастотный датчик — 7,5 МГц и выше, тогда как для исследования почек у крупных собак необходим датчик с большей проникающей способностью (5 МГц и ниже). Исследование можно проводить в дорсальном, левом или правом боковом положении. Для ультразвукового исследования мочевого пузыря и уретры в области лонной кости предпочтительно проводить исследование, используя трансабдоминальный доступ, при этом животное должно находиться в положении лежа на спине [47].

Для проведения УЗИ у карликовых свиней требуется линейный датчик с большей проникающей способностью (5 МГц и ниже). Для фиксации животное помещается в рестрейнер, лежа на спине. Анестезия используется при необходимости в случае повышенной эмоциональности. Хорошей визуализации поддается мочевой пузырь, а уретра у самцов — только у основания мочевого пузыря. Мочеточники визуализируются плохо [48].

Для исследования яванских макак рекомендуется использовать высокочастотный датчик 7,5 МГц. Исследование проводится под общей анестезией в положении лежа как на правом, так и на левом боку. Мочевой пузырь поддается хорошей

визуализации, плохо визуализируется уретра. Мочеточник не виден ни при одном обследовании, даже когда мочевого пузыря полон [49].

Для обеспечения воспроизводимости и упрощения рабочего процесса рекомендуется сохранять настройки для всех режимов визуализации и приложений.

Следует отметить, что ультразвуковое исследование — это экономически доступная процедура, а сам прибор занимает незначительную площадь в лаборатории. Дополнительно возможно проведение компьютерной и магнитно-резонансной томографии, которые в большей степени являются подтверждающими и расширяющими информацию, полученную в ходе ультразвукового исследования.

Патоморфологические методы оценки

Согласно рекомендациям² в стандартный минимальный перечень органов и тканей, подлежащих гистопатологическому исследованию, входят почки и мочевого пузыря. При необходимости перечень может быть расширен за счет включения дополнительных органов-мишеней. В доклинических исследованиях токсичности наиболее надежным доказательством лекарственно-индуцированного поражения почек является выявление дозозависимых повреждений, для чего используют макроскопическое изучение органов, измерение их массы, и микроскопический анализ тканей [50].

Визуально необходимо оценивать размеры, цвет, консистенцию почек, ее капсулу, на разрезе — состояние коркового и мозгового слоев, почечный сосочек, лоханку. Необходимо также принимать во внимание видовые особенности органов. Так, например, карликовым свиньям свойственна гладкая почка с несколькими почечными сосочками и чашечками, в отличие от большинства других лабораторных животных с гладкой однососочковой почкой. Следует отметить важность последующей подготовки материала для гистологического исследования — вырезки фрагментов тканей после фиксации. В микропрепаратах необходимо оценить все структуры почки, особенно почечного сосочка и лоханки, поэтому продольный срез более информативен ввиду увеличения доступной для анализа площади органа [51].

Для рутинного исследования мочеточников и мочевого пузыря производится поперечный

срез, проходящий через все оболочки. Так же необходимо учитывать изменения, обнаруженные при макроскопическом исследовании.

Для правильной оценки нефротоксичности крайне важны данные о массе почек, изменение которой часто коррелирует с другими показателями. Множественные патологические процессы при их достаточной тяжести и (или) распространенности могут вызывать изменение массы почек. Например, увеличение массы почек, сопровождающееся отеком и бледностью при обследовании невооруженным глазом, было общепринятым признаком почечной токсичности в течение многих лет.

Масса почек у лабораторных животных, по-видимому, не имеет тесной взаимосвязи с массой тела, как у человека. В токсикологических исследованиях часто наблюдаются незначительные дозозависимые изменения массы почек без каких-либо четких гистопатологических свидетельств клеточных изменений. Во многих случаях это можно рассматривать как функциональные изменения или адаптивные реакции на серьезные физиологические изменения, вызванные введением высоких доз активных фармацевтических веществ, например ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Однако умеренное отклонение массы почек следует интерпретировать с осторожностью [50, 52]. Именно поэтому гистопатологическая оценка остается важным методом исследования, поскольку незначительные изменения массы почек могут быть связаны с целым рядом различных патологических процессов, таких как дегенерация и некроз почечных канальцев, а также вакуолизация эпителия почечных канальцев, тубулоинтерстициальное воспаление, закупорка нефронов кристаллами [50]. Или, например, гипертрофия нефрона, которая может быть связана с повышенной функциональной нагрузкой, такой как усиление скорости клубочковой фильтрации и изменение потока жидкости в канальцах, что может возникать при диете с высоким содержанием белка, после односторонней нефрэктомии или на фоне приема диуретиков. При этом умеренные степени гипертрофии почечных канальцев может быть трудно распознать на обычных гистологических срезах [53].

Как правило, обычного окрашивания гематоксилин-эозином достаточно для определения места и типа почечного поражения, но в определенных

² Рекомендация коллегии Евразийской экономической комиссии от 21.05.2020 № 10 «О Руководстве по проведению доклинических исследований токсичности при повторном (многократном) введении действующих веществ лекарственных препаратов для медицинского применения».

ситуациях могут потребоваться специальные методы окрашивания, такие как импрегнация солями серебра или применение периодической кислоты Шиффа для диагностики небольших малозаметных изменений клубочков и базальных мембран. Для оценки выраженности фиброза используется трихромное окрашивание по Массону или по Ван Гизону, для выявления амилоида — Конго красный, для обнаружения депозитов гемосидерина — окраска по Перлсу, для выявления липидов — Oil Red O и др. [54]. Примеры поражения почек представлены на рисунке 1 «Примеры морфологического проявления нефротоксичности», опубликован на сайте журнала³.

Существует три основных типа патологии, связанной с лекарственно-индуцированной почечной недостаточностью:

- аллергическая дозозависимая реакция, приводящая к тубулоинтерстициальному нефриту;
- дозозависимый острый канальцевый некроз вследствие прямого токсического поражения;
- обструктивная нефропатия вследствие образования кристаллов ЛС или его метаболитов в дистальной части нефрона [55].

Различные полипептидные и белковые антигены могут быть использованы в качестве иммуноцитохимических маркеров при оценке повреждения почек. Одним из примеров является ренин, который присутствует в юктагломерулярном аппарате и миоэпителиальных клетках почечных артерий и афферентных артериол. Белки Тамма—Хорсфолла (уромодулин), расположенные на поверхностной мембране толстого восходящего ответвления петли Генле, могут быть визуализированы с помощью иммуноцитохимии. Антитела к цитокератинам, десмину и виментину также используются для избирательного окрашивания сегментов нефрона и мезенхимальных клеток. Повреждение подоцитов, по-видимому, может отражаться в экспрессии десмина. Белок цитоскелета α -актин, специфичный для гладкой мускулатуры сосудов и перицитов, присутствует в активированных мезангиальных клетках. Иммуноцитохимические методы могут быть использованы для определения местоположения антигенных сайтов ферментов, включая цитохромы P450 и γ -глутамилтранспептидазу.

Гибридизацию *in situ* также можно сочетать с иммуноцитохимией для изучения временных и пространственных взаимосвязей между экспрессией мРНК и белка в нормальной и пораженной почечной ткани. Зонды для определения

лизоцима, ингибитора активатора плазминогена-1 (SERPINE1), фактора роста тромбоцитов (PRP), фибронектина, тромбоспадина и мРНК ренина использовались при изучении экспериментального гломерулонефрита и изменений, вызванных лекарственными препаратами. Пероксидаза и меченные флуоресценцией лектины, которые маркируют специфические группы сахаров или последовательности в почках млекопитающих, могут быть использованы для определения структурных компонентов почечной ткани в гистологических срезах, зафиксированных в формалине и залитых парафином. Часто наблюдаются согласованные паттерны окрашивания лектинами в различных сегментах нефрона, хотя они не идентичны у разных видов животных [56].

При гистологическом исследовании почек животных нефротоксичность может быть обнаружена в виде усиленного апоптоза, вакуолизации цитоплазмы эпителия почечных канальцев, дегенерации или дистрофии эпителия, отека, диапедезных кровоизлияний, острого канальцевого некроза (проксимальные канальцы), папиллярного некроза, некроза капсулы Боумена—Шумлянско-го, возникновения слепков и кристаллов в просвете канальцев, развития гломерулопатий с соответствующими изменениями, а также воспалительных и сосудистых реакций [53]. Развитие тех или иных морфологических изменений зависит от молекулярного механизма действия конкретного препарата. Например, гентамицин вызывает тубулярный некроз, вакуолизацию эпителия проксимальных канальцев, мезангиальную гиперцеллюлярность, пролиферацию гломерулярного эндотелия, отек интерстиция коркового слоя, расширение капилляров и застой крови в них. Ацетаминофен (парацетамол) инициирует развитие острого тубулярного некроза, острого интерстициального нефрита [57].

Хотя биопсия почек широко используется в клинической диагностике, ее редко применяют в экспериментальной работе на животных, особенно на мелких грызунах, поскольку проблемы хирургического повреждения почек и кровотечений в настоящее время являются нерешенными. Основные причины заключаются в том, что биопсию почек животных необходимо проводить при прямом воздействии на почки, объем которых у животных, особенно грызунов, невелик. Таким образом, количество возможных заборов тканей ограничено, а множественные биопсии легко вызывают остаточное повреждение функции почек. Хотя в настоящий момент

³ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-3-283-294-fig1>

ведутся работы по усовершенствованию данного метода в доклинических исследованиях и интегрированию его в исследовательскую практику, пока возможность применения биопсий для оценки работы почек лабораторных животных сильно ограничена [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ методов оценки функции мочевыделительной системы, используемых в доклинических исследованиях, с точки зрения их информативности, приемлемости для мелких и крупных лабораторных животных, стоимости и сложности постановки. При изучении влияния фармакологически активных веществ на мочевыделительную систему животных необходим рациональный комплексный и поэтапный

подход. Применяются различные инструментальные, лабораторные и патоморфологические методы оценки нефротоксичности, каждый из которых обладает как определенными преимуществами, так и ограничениями. Оценку нефротоксичности целесообразно начинать с малоинвазивных лабораторных и инструментальных методов (общий анализ мочи и микроскопия), что позволит определить наличие нарушения функции органа, еще не имеющего сопутствующего анатомического поражения. При более глубоком анализе следует использовать методы гистологического и иммуногистохимического исследований тканей органов мочевыделительной системы животных, а также проводить определение специфических маркеров почечного повреждения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Енгальчева ГН, Сюбаев РД, Горячев ДВ. Исследования фармакологической безопасности лекарственных средств: экспертная оценка полученных результатов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2017;7(2):92–7. Engalychева GN, Syubaev RD, Goryachev DV. Safety pharmacology studies of medicinal products: evaluation of results. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(2):92–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2017-7-2-92-97>
2. Pognan F, Beilmann M, Boonen H, Czich A, Dear G, Hewitt P, et al. The evolving role of investigative toxicology in the pharmaceutical industry. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(4):317–35. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00633-x>
3. Wu H, Huang J. Drug-induced nephrotoxicity: pathogenic mechanisms, biomarkers and prevention strategies. *Current Drug Metabolism*. 2018;19(7):559–67. <https://doi.org/10.2174/1389200218666171108154419>
4. Kim SY, Moon A. Drug-induced nephrotoxicity and its biomarkers. *Biomolecules & Therapeutics*. 2012;20(3):268–72. <http://dx.doi.org/10.4062/biomolther.2012.20.3.268>
5. Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(8):711–6. <https://doi.org/10.1038/nrd1470>
6. Troth SP, Simutis F, Friedman GS, Todd S, Sistare FD. Kidney safety assessment: current practices in drug development. *Seminars in Nephrology*. 2019;39(2):120–31. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.12.002>
7. Евтеев ВА, Семенова ИС, Бунятян НД, Прокофьев АБ. Оценка нефротоксических свойств фавипиравира на модели клеточной линии RPTEC. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(4):423–29. Evtееv VA, Semenova IS, Bunyatyan ND, Prokofiev AB. Evaluation of nephrotoxic properties of favipiravir using the RPTEC line model. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(4):423–29 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-423-429>
8. Евтеев ВА, Бунятян НД, Демченкова ЕЮ, Прокофьев АБ. Сравнительная оценка рекомендаций по доклиническим исследованиям межлекарственного взаимодействия на уровне транспортеров. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2023;13(4):560–6. Evtееv VA, Bunyatyan ND, Demchenkova EYu, Prokofiev AB. Comparative evaluation of recommendations for preclinical studies of transporter-mediated drug–drug interactions. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(4):560–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-13-4-560-566>
9. Брюханов ВМ, Зверев ЯФ, Лампатов ВВ, Жариков АЮ. Методические подходы к изучению функции почек в эксперименте на животных. *Нефрология*. 2009;13(3):52–62. Briukhanov VM, Zverev Ya F, Lampatov VV, Zharikov A Yu. Methodical approaches to the study of renal function in animal experiments. *Nephrology*. 2009;13(3):52–62 (In Russ.).
10. Васютина МЛ, Галагудза ММ, Гушин ЯА, Ивкин ДЮ, Ильинский НС, Матуа АЗ и др. Референтные интервалы. Показатели нормы у лабораторных животных В кн: *Консультант GLP-Planet 2022. Мнение фармацевтической отрасли*. СПб., 2022. С. 72–95. Vasyutina ML, Galagudza MM, Gushchin YA, Ivkin DU, Ilyinsky NS, Matua AZ, et al. Reference intervals. Normal values in laboratory animals. In: *Consultant GLP-Planet 2022. The opinion of the pharmaceutical industry*. St Petersburg, 2022. P. 72–95 (In Russ.).
11. Павлова ВЮ, Денисенко ВЕ, Чеснокова ЛД, Анешина ИИ. Диагностические возможности исследования мочи. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(4):122–35. Pavlova VY, Denisenko VE, Chesnokova LD, Aneshina II. Diagnostic possibilities of urinalysis. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(4):122–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-122-135>
12. Kurien BT, Everds NE, Scofield RH. Experimental animal urine collection: a review. *Laboratory Animals*. 2004;38(4):333–61. <https://doi.org/10.1258/0023677041958945>
13. Yadav SN, Ahmed N, Nath AJ, Mahanta D, Kalita MK. Urinalysis in dog and cat: a review. *Veterinary World*. 2020;13(10):2133–41. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.2133-2141>
14. Трофимец ЕИ, Кательникова АЕ, Крышень КЛ. Получение образцов мочи у лабораторных животных (обзор). *Лабораторные животные для научных исследований*. 2021;01:30–47. Trofimets EI, Katelnikova AE, Kryshen KL. Urine collecting samples from laboratory animals (overview). *Laboratory Animals for Science*. 2021; 01: 30–47 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/2618723X-2021-01-04>

15. Мирошников МВ, Султанова КТ, Ковалева МА, Акимова МА, Макарова МН. Определение референтных интервалов клиренса эндогенного креатинина у лабораторных животных. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2022;4:21–30.
Miroshnikov MV, Sultanova KT, Kovaleva MA, Akimova MA, Makarova MN. Determination of reference intervals of creatinine clearance in laboratory animals. *Laboratory Animals for Science*. 2022;4:21–30 (In Russ.).
<https://doi.org/10.57034/2618723X-2022-04-03>
16. Jenkins JR. Rodent Diagnostic Testing. *Journal of Exotic Pet Medicine*. 2008;17(1):16–25.
<https://doi.org/10.1053/j.jepm.2007.12.004>
17. Jenkins JR. Rabbit diagnostic testing. *Journal of Exotic Pet Medicine*. 2008;17(1):4–15.
<https://doi.org/10.1053/j.jepm.2007.12.003>
18. Yadav SN, Ahmed N, Nath AJ, Mahanta D, Kalita MK. Urinalysis in dog and cat: a review. *Veterinary World*. 2020;13(10):2133.
<https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.2133-2141>
19. Grahofner A, Björkman S, Peltoniemi O. Diagnosis of endometritis and cystitis in sows: use of biomarkers. *Journal of Animal Science*. 2020;98(1):107–16.
<https://doi.org/10.1093/jas/skaa144>
20. Park HK, Cho JW, Lee BS, Park H, Han JS, Yang MJ, et al. Reference values of clinical pathology parameters in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) used in preclinical studies. *Laboratory Animal Research*. 2016;32:79–86.
<https://doi.org/10.5625/lar.2016.32.2.79>
21. Luong RH. The laboratory mouse. In: Kurtz DM, Travlos GS, eds. *The clinical chemistry of laboratory animals*. 2018.
22. Lyon MF, Hulse EV. An inherited kidney disease of mice resembling human nephronophthisis. *Journal of Medical Genetics*. 1971;8(1):41–8.
<https://doi.org/10.1136/jmg.8.1.41>
23. Clifford CB, Simmons JH. The laboratory hamster. In: Kurtz DM, Travlos GS, eds. *The clinical chemistry of laboratory animals*. 2018. P. 1–32.
24. Fent K, Mayer E, Zbinden G. Nephrotoxicity screening in rats: a validation study. *Arch Toxicol*. 1988;61:349–58.
<https://doi.org/10.1007/BF00334615>
25. Трашков АП, Васильев АГ, Коваленко АЛ, Тагиров НС. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015;78(3):17–21.
Trashkov AP, Vasiliev AG, Kovalenko AL, Tagirov N S. Metabolic therapy of nephrolithiasis in two different rat models of kidney disease. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2015;78(3):17–21 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30906/0869-2092-2015-78-3-17-21>
26. Cernochova H, Hundakova A, Bardi E, Knotek Z. Biochemical profile of urine in guinea pigs (*Cavia porcellus*). *Vet Med Czech* 2020;65(10):445–50.
<https://doi.org/10.17221/32/2020-VETMED>
27. Melillo A. Rabbit clinical pathology. *Journal of Exotic Pet Medicine*. 2007;16(3):135–45.
<https://doi.org/10.1053/j.jepm.2007.06.002>
28. Eshar D, Wyre NR, Brown DC. Urine specific gravity values in clinically healthy young pet ferrets (*Mustela furo*). *Journal of Small Animal Practice*. 2012;53(2):115–9.
<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2011.01173.x>
29. Reece WO. The Kidneys and Urinary System. In: Reece WO ed. *Dukes' Physiology of Domestic Animals*. 2015. P. 157–202
30. Park HK, Cho JW, Lee BS, Park H, Han JS, Yang MJ, et al. Reference values of clinical pathology parameters in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) used in preclinical studies. *Laboratory Animal Research*. 2016;32(2):79–86.
<https://doi.org/10.5625/lar.2016.32.2.79>
31. Winn CB, Issa EB, Curcillo CP, Townes CA, Burns MA, Patterson MM. Daily water intake by common marmosets (*Callithrix jacchus*) and recommendations regarding fluid regulation. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2019;58(1):16–20.
<https://doi.org/10.30802/AALAS-JAALAS-18-000046>
32. Kovacikova J, Winter C, Löffing-Cueni D, Löffing J, Finberg KE, Lifton RP, et al. The connecting tubule is the main site of the furosemide-induced urinary acidification by the vacuolar H⁺-ATPase. *Kidney international*. 2006;70(10):1706–16.
33. Washington IM, Van Hoosier G. Clinical biochemistry and hematology. In: Suckow MA, Stevens KA, Wilson RP. ed. *The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents*. Academic Press. 2012. P. 57–116.
34. Reagan WJ, VanderLind B, Shearer A, Botts S. Influence of urine pH on accurate urinary protein determination in Sprague-Dawley rats. *Veterinary clinical pathology*. 2007;36(1):73–78.
35. Sauer MB, Dulac H, Clark S, Moffitt KM, Price J, Dambach D et al. Clinical pathology laboratory values of rats housed in wire-bottom cages compared with those of rats housed in solid-bottom cages. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2006;45(1):30–35.
36. Van Metre DC, Angelos SM. Miniature pigs. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*. 1999;2(3):519–37.
[https://doi.org/10.1016/S1094-9194\(17\)30108-1](https://doi.org/10.1016/S1094-9194(17)30108-1)
37. Yamada N, Sato J, Kanno T, Wako Y, Tsuchitani M. Morphological study of progressive glomerulonephropathy in common marmosets (*Callithrix jacchus*). *Toxicologic Pathology*. 2013;41(8):1106–15.
<https://doi.org/10.1177/0192623313478206>
38. Collins MG, Rogers NM, Jesudason S, Kireta S, Brealey J, Coates PT. Spontaneous glomerular mesangial lesions in common marmoset monkeys (*Callithrix jacchus*): a benign non-progressive glomerulopathy. *Journal of Medical Primatology*. 2014;43(6):477–87.
<https://doi.org/10.1111/jmp.12134>
39. Everds NE, Ramaiah L. The laboratory rat. In: Kurtz DM, Travlos GS, eds. *The clinical chemistry of laboratory animals*. 2018. P. 33–79
40. Sharp P. The laboratory guinea pig. In: Kurtz DM, Travlos GS, eds. *The clinical chemistry of laboratory animals*. 2018. P. 305–31
41. Patterson MM, Fox JG. 9 The laboratory ferret. In: Kurtz DM, Travlos GS, eds. *The clinical chemistry of laboratory animals*. 2018. P. 331–44
42. Stricker-Krongrad A, Brown LD, Bouchard GF, Swindle MM, Casteel SW. 5 The laboratory pig. In: Kurtz DM, Travlos GS, eds. *The clinical chemistry of laboratory animals*. 2018. P. 154–211
43. Meyer S, Fuchs D, Meier M. Ultrasound and photoacoustic imaging of the kidney: basic concepts and protocols. In: Pohlmann A, Niendorf T. ed. *Preclinical MRI of the kidney: methods and protocols*. Springer Nature, 2021. P. 109–130
44. Greco A, Mancini M, Gargiulo S, Gramanzini M, Claudio PP, Brunetti A, et al. Ultrasound biomicroscopy in small animal research: applications in molecular and preclinical imaging. *BioMed Research International*. 2012;2012.
<https://doi.org/10.1155/2012/519238>
45. Moran CM, Thomson AJW. Preclinical ultrasound imaging—a review of techniques and imaging applications. *Frontiers in Physics*. 2020;8:124.
<https://doi.org/10.3389/fphy.2020.00124>
46. Banzato T, Bellini L, Contiero B, Selleri P, Zotti A. Abdominal ultrasound features and reference values in 21 healthy rabbits. *Veterinary Record*. 2015;176(4):101–101.
<https://doi.org/10.1136/vr.102657>

47. Larson MM, The kidneys and ureters. In: O'Brien R, Frances B. ed. *BSAVA manual of canine and feline abdominal imaging*. British Small Animal Veterinary Association, 2009. P. 185–204.
48. Маннион П. *Ультразвуковая диагностика заболеваний мелких домашних животных*. М.: «Аквариум». 2008. Mannion P. *Ultrasound diagnostics of diseases of small domestic animals*. Moscow: Aquarium, 2008. (In Russ.).
49. Gaschen L, Menninger K, Schuurman HJ. Ultrasonography of the normal kidney in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*): morphologic and Doppler findings. *Journal of Medical Primatology*. 2000;29(2):76–84. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0684.2000.290205.x>
50. Ennulat D, Ringenberg M, Frazier KS. Toxicologic Pathology Forum Opinion Paper*: recommendations for a tiered approach to nonclinical mechanistic nephrotoxicity evaluation. *Toxicol Pathol*. 2018;46(6):636–46. <https://doi.org/10.1177/0192623318788302>
51. Morawietz G, Ruehl-Fehlert C, Kittel B, Bube A, Keane K, Halm S, et al. Revised guides for organ sampling and trimming in rats and mice. Part 3. A joint publication of the RITA and NACAD groups. *Exp Toxicol Pathol*. 2004;55(6):433–49. <https://doi.org/10.1078/0940-2993-00350>
52. Sellers RS, Morton D, Michael B, Roome N, Johnson JK, Yano BL, et al. Society of Toxicologic Pathology position paper: organ weight recommendations for toxicology studies. *Toxicol Pathol*. 2007;35(5):751–5. <https://doi.org/10.1080/01926230701595300>
53. Frazier KS, Seely JC, Hard GC, Betton G, Burnett R, Nakatsuji S, et al. Proliferative and nonproliferative lesions of the rat and mouse urinary system. *Toxicol Pathol*. 2012;40(4):14–86. <https://doi.org/10.1177/0192623312438736>
54. Гушин ЯА. Применение дополнительных гистологических методов окраски в доклинических исследованиях. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2019;4:7. Gushchin YA. Additional histological methods of staining in preclinical studies. *Laboratory Animals for Science*. 2019;4:7 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-04-07>
55. Perazella MA. Drug-induced nephropathy: an update. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(4):689–706. <https://doi.org/10.1517/14740338.4.4.689>
56. Greaves P. Urinary Tract. In: Greaves P. *Histopathology of preclinical toxicity studies*. Elsevier Science; 2007. P. 570–660. <https://doi.org/10.1016/b978-044452771-4/50011-0>
57. Conn P.M. *Animal models for the study of human disease*. UK: Academic Press; 2017.
58. Mao X, Wang C, Xu Z, He Y, Hou Y, Li B. A Novel standardized method of renal biopsy in mice. *Kidney Dis (Basel)*. 2021;7(4):306–14. <https://doi.org/10.1159/000513354>

Дополнительная информация. На сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» размещен рисунок 1. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-3-283-294-fig1>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: М.В. Мирошников — сбор, анализ и систематизация данных литературы, написание текста и оформление рукописи; К.Т. Султанова — анализ и обобщение данных литературы, оформление, редактирование и переработка текста рукописи; М.Н. Макарова — идея работы, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; Н.М. Фаустова, С.О. Хан, Е.А. Loseva — сбор и систематизация данных литературы.

Additional information. Figure 1 is posted on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-3-283-294-fig1>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Mikhail V. Miroshnikov collected, analysed, and systematised literature data; drafted and designed the manuscript. Kira T. Sultanova analysed and summarised literature data; designed, edited, and revised the manuscript. Marina N. Makarova conceived the study idea, critically revised the manuscript, and approved the final version of the manuscript for publication. Natalia M. Faustova, Stanislav O. Khan, and Ekaterina A. Loseva collected and systematised literature data.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Мирошников Михаил Владимирович, канд. мед. наук / Mikhail V. Miroshnikov, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9828-3242>

Султанова Кира Тимуровна, канд. мед. наук / Kira T. Sultanova, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9846-8335>

Макарова Марина Николаевна, доктор мед. наук / Marina N. Makarova, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>

Фаустова Наталья Михайловна, канд. хим. наук / Natalia M. Faustova, Cand. Sci. (Chem.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6866-5741>

Хан Станислав Олегович / Stanislav O. Khan

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6792-2091>

Лосева Екатерина Александровна / Ekaterina A. Loseva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4668-217X>

Поступила 29.02.2024

После доработки 26.03.2024

Принята к публикации 10.04.2024

Received 29 February 2024

Revised 26 March 2024

Accepted 10 April 2024