УДК 616.613-003.7-092.4
DOI 10.31684/25418475_2022_2_43

НОВАЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ СМЕШАННОГО УРАТНО-ОКСАЛАТНОГО НЕФРОЛИТИАЗА

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Кальницкий А.С., Жарикова Г.В., Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Бобров И.П.

Смешанный уратно-оксалатный нефролитиаз – распространенная форма мочекаменной болезни. Для апробации антилитогенного действия новых фармакологических средств необходима эффективная экспериментальная модель уратно-оксалатного нефролитиаза.
Цель исследования: *разработать эффективную методику моделирования смешанного уратно-оксалатного нефролитиаза.*
Материал и методы: *эксперимент проводился в течение 3-х недель на 28 самцах крыс сток Вистар, разделенных на 3 группы: группа сравнения-1 (n=8, моделирование оксалатного нефролитиаза), группа сравнения-2 (моделирование уратного нефролитиаза), подопытная группа (n=12, моделирование смешанного уратно-оксалатного нефролитиаза). Схема моделирования: 11 дней внутрижелудочное введение мочевой кислоты (доза 1000 мг/кг) и оксониевой кислоты (доза 500 мг/кг), затем 10 дней предоставление в качестве питья 0,75% раствора этиленгликоля. В моче крыс определяли активность лактатдегидрогеназы и гамма-глутамилтранспептидазы, а также коэффициент их отношения, в почках после эвтаназии – количество и площадь конкрементов и гистологическое состояние тканей. Для статистической обработки результатов использовали критерии Вилкоксона и Манна-Уитни.*
Результаты и обсуждение: *в подопытной группе наблюдалось развитие нефролитиаза с характерными биохимическими и морфологическими признаками, которые были выражены сильнее, чем в группах сравнения. В почках крыс подопытной группы конкременты были различной формы, преимущественно крупного размера, желтоватого цвета или выглядели бесцветными, располагались в кистозно-расширенных почечных канальцах в корковом слое и почечном сосочке. Среднее число депозитов статистически значимо превышало показатель группы сравнения-2 в 4 раза (p<0,001). Средняя площадь депозитов статистически значимо превышала уровень группы сравнения-2 в 2,7 раза (p<0,001). При этом конкременты при окраске гистологических срезов давали положительную реакцию и на ураты, и на соли кальция, что указывает на смешанный состав камней.*
Заключение: *Разработана новая экспериментальная модель, позволяющая успешно моделировать смешанный уратно-оксалатный нефролитиаз. Согласно данной модели, в первые 11 дней крысам вводится смесь оксониевой и мочевой кислот в дозах 500 мг/кг и 1000 мг/кг, а затем 10 дней в качестве питья предоставляется 0,75% раствор этиленгликоля.*
Ключевые слова: *экспериментальная модель, мочекаменная болезнь, уратный нефролитиаз, оксалатный нефролитиаз, уратно-оксалатный нефролитиаз.*

NEW EXPERIMENTAL MODEL OF MIXED URATE-OXALATE NEPHROLITHIASIS

Altai State Medical University, Barnaul

A.S. Kalnitsky, G.V. Zharikova, A.Yu. Zharikov, O.N. Mazko, O.G. Makarova, I.P. Bobrov

Mixed urate-oxalate nephrolithiasis is a common form of urolithiasis. To test the antilithogenic effect of new pharmacological agents, an effective experimental model of urate-oxalate nephrolithiasis is needed.
Aim of research: *to develop an effective technique for modeling mixed urate-oxalate nephrolithiasis.*
Material and methods: *the experiment was carried out for 3 weeks on 28 male Wistar rats divided into 3 groups: comparison group-1 (n=8, modeling of oxalate nephrolithiasis), comparison group-2 (modeling of urate nephrolithiasis), experimental group (n=12, modeling of mixed urate-oxalate nephrolithiasis). Modeling scheme: 11 days of intragastric administration of uric acid (dose 1000 mg/kg) and oxonic acid (dose 500 mg/kg), then 10 days of drinking 0.75% ethylene glycol solution. In the urine of rats, the activity of lactate dehydrogenase and gamma-glutamyl transpeptidase, as well as the coefficient of their ratio, were determined; in the kidneys after euthanasia, the number and area of calculi and the histological state of tissues were determined. For statistical processing of the results, the Wilcoxon and Mann-Whitney tests were used.*
Results and discussion: *in the experimental group, the development of nephrolithiasis was observed with characteristic biochemical and morphological signs, which were more pronounced than in the comparison groups. In*

the kidneys of rats of the experimental group, the calculi were of various shapes, mostly large, yellowish or colorless, located in the cystic dilated renal tubules in the cortical layer and renal papilla. The average number of deposits statistically significantly exceeded the indicator of the comparison group-2 by 4 times (p<0.001). The average area of deposits statistically significantly exceeded the level of comparison group-2 by 2.7 times (p<0.001). At the same time, when staining histological sections, stones gave a positive reaction to both urates and calcium salts, which indicates a mixed composition of stones.

Conclusion: *A new experimental model has been developed that allows successfully modeling mixed urate-oxalate nephrolithiasis. According to this model, for the first 11 days, rats are given a mixture of oxonic and uric acids at doses of 500 mg/kg and 1000 mg/kg, and then 0.75% ethylene glycol solution is given as a drink for 10 days.*

Keywords: *experimental model, urolithiasis, urate nephrolithiasis, oxalate nephrolithiasis, urate-oxalate nephrolithiasis.*

Разработка новых лекарственных средств для лечения мочекаменной болезни (МКБ) остается актуальной задачей современной фармакологии и урологии. Исследования показывают, что наиболее распространенной формой МКБ является оксалатный нефролитиаз, второй по распространенности – уратный нефролитиаз, третий – смешанный уратно-оксалатный нефролитиаз (УОН) [1]. В то же время, сегодня урологи прогнозируют рост заболеваемости УОН из-за особенностей образа жизни современного человека [2]. В этой связи разрабатываемые новые антилитогенные средства должны проходить экспериментальную апробацию на доклиническом уровне не только на животных моделях отдельно оксалатного и отдельно уратного нефролитиаза, но и на экспериментальной модели смешанного уратно-оксалатного нефролитиаза.

До сих пор сведений об экспериментальной модели УОН в доступной литературе не встречалось. В этой связи мы решили создать такую модель на основе общепризнанных методик моделирования оксалатного и уратного нефролитиаза. Как известно, в основе моделирования экспериментального оксалатного нефролитиаза лежит потребление крысами в качестве питья 0,75%-1% раствора этиленгликоля [3]. В основе моделирования уратного нефролитиаза – введение комбинации оксониевой и мочевой кислот [4]. Поэтому логично было предположить, что моделирование УОН должно базироваться на совместном или чередующемся применении обеих вышеописанных методик.

Ранее нами были проведены первые эксперименты по моделированию УОН [5]. В течение 7 дней крысы одновременно получали в качестве питья 1% раствор этиленгликоля и им ежедневно внутрижелудочно вводилась смесь мочевой и оксониевой кислот в дозах 1000 мг/кг и 500 мг/кг соответственно. В результате наблюдалось развитие выраженной патологии, о чем свидетельствовали характерные биохимические и морфологические признаки. Эти исследования продемонстрировали принципиальную возможность создания адекватной экспериментальной модели УОН.

В то же время, наши предыдущие исследования показали, что при апробации лечебного действия новых антилитогенных средств длительность эксперимента должна составлять не менее 3-х недель, в течение которых 10 первых дней отводится на формирование экспериментального нефролитиаза, а оставшиеся 11 дней вводится испытуемое средство [6,7]. Поэтому на следующем этапе создания экспериментальной модели УОН было решено подобрать адекватные условия для моделирования УОН в течение 3-х недель.

Цель исследования: разработать эффективную методику моделирования смешанного уратно-оксалатного нефролитиаза.

Материал и методы

Эксперименты проводились на базе кафедры фармакологии имени профессора В.М. Брюханова и лабораторий Исследовательского центра коллективного пользования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России на самцах крыс сток Wistar, возрастом 3-4 месяца и весом 250-300 гр. Животные были выращены в виварии Научно-исследовательского института цитологии и генетики (г. Новосибирск). Содержание лабораторных животных отвечало требованиям нормативной документации: Директива Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (2010/63/EU), «Международная конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986), Приказ Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016г. «Об утверждении Правил лабораторной практики». Протокол данного экспериментального исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола №3 от 25.02.2021 г.).

Общее количество животных, задействованных в эксперименте, составило 28. Из них были сформированы 3 экспериментальные группы: группа сравнения-1 (n=8), группа сравнения-2

(n=8), подопытная группа (n=12). В группе сравнения-1 по общепринятой методике осуществляли трехнедельное моделирование оксалатного нефролитиаза путем предоставления животным в качестве питья 1% раствора этиленгликоля [3]. В группе сравнения-2 производили моделирование уратного нефролитиаза посредством ежедневного внутрижелудочного введения смеси мочевой и оксониевой кислот в течение 3-х недель в дозах 1000 мг/кг и 500 мг/кг соответственно [4].

В подопытной группе для моделирования уратно-оксалатного нефролитиаза была выбрана следующая схема. Мы предположили, что совместное применение этиленгликоля и мочевой и оксониевой кислот в течение 3-х недель может вызвать выраженный токсический эффект, угрожающий жизни животных, что приведет к срыву эксперимента. Поэтому была предложена модель, основанная на поочередном применении методик моделирования уратного и оксалатного нефролитиаза: в первые 11 дней осуществлялось введение смеси мочевой и оксониевой кислот в дозах 1000 мг/кг и 500 мг/кг соответственно, а в оставшиеся 10 дней крысам в качестве питья предоставлялся только 0,75% раствор этиленгликоля. В пользу такой схемы говорят и данные исследований, согласно которым мочевая кислота и ее соли, находящиеся в моче в коллоидной и кристаллизованной формах, за счет физико-химического взаимодействия усиливают преципитацию депозитов щавелевокислого кальция [8].

Перед началом эксперимента, а затем на 4, 11, 14 и 21 дни исследования проводили сбор суточной мочи крыс с целью определения активности в моче лактатдегидрогеназы (*Л*ДГ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) – основных маркеров повреждения клеток почек при нефролитиазе [9]. Кроме того, проводили расчет коэффициента отношения активности *Л*ДГ к активности ГГТП ($К_{ЛДГ/ГГТП)}$). В предыдущих исследованиях мы обнаружили, что рост значения данного коэффициента является характерным диагностическим признаком развития уратного нефролитиаза [10].

Проведение биохимических исследований осуществляли с помощью лабораторного биохимического анализатора CS-T240 (производитель - Dirui Industrial Co., Ltd., Китайская народная республика), а также наборов реагентов производства АО «Диакон-ДС» (Российская Федерация).

На 21 день эксперимента проводили эвтаназию лабораторных животных всех экспериментальных групп с последующим хирургическим изъятием почек, которые помещали в раствор формалина и направляли на морфологическое исследование по ранее апробированной методике [5], в рамках которого оценивали общее гистологическое состояние почечной ткани, а также фиксировали количество и площадь почечных конкрементов.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Statistica 12.0». Статистическую значимость межгрупповых различий исследований показателей считали при помощи критерия Манна-Уитни, внутригрупповых – при помощи критерия Вилкоксона. Результаты биохимических исследований представлены медианой, а также 25 и 75 перцентилями (Me, (25%; 75%)). Результаты морфологических исследований представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего (M±m). Статистически значимыми признавали различия при значении $p<0,05$ [11].

Результаты

Проведенные эксперименты показали, что в группе сравнения-1 активность *Л*ДГ на протяжении всего периода исследования оставалась стабильной, не претерпевая существенных изменений относительно исходного уровня (табл. 1). При этом в группе сравнения-2 активность *Л*ДГ последовательно возрастала, вследствие чего на 21-е сутки эксперимента превышала свой исходный уровень в 5 раз (p=0,012). Аналогичный рост активности *Л*ДГ был зафиксирован и в подопытной группе. На этом фоне, как следует из таблицы 1, активность ГГТП у крыс группы сравнения-1 имела тенденцию к увеличению в середине 2-й недели моделирования заболевания, будучи статистически значимо выше исходного уровня в 1,1 раза (p=0,036). В группе сравнения-2 наблюдалась тенденция к снижению активности ГГТП, а в подопытной группе величина описываемого показателя последовательно снижалась в течение всех 3-х недель, в результате чего на 21-й день была меньше, чем на исходном уровне, в 6,3 раза (p=0,005).

$К_{ЛДГ/ГГТП}$ в группе сравнения-1 не отличался от исходного значения на протяжении всего исследования (табл. 2). В группе сравнения-2 и подопытной группе наблюдалось статистически значимое увеличение данного показателя: на 11 день он превышал исходное значение в группе сравнения-2 в 11 раз (p=0,012), в подопытной группе – в 6,7 раз (p=0,002). Затем в группе сравнения-2 значение $К_{ЛДГ/ГГТП}$ не изменялось, а в подопытной группе продолжало возрастать, превышая на 21 день свой исходный уровень в 35,1 раз (p=0,005).

Таблица 1

Активность лактатдегидрогеназы и гамма-глутамилтранспептидазы в моче экспериментальных животных

	ЛДГ (Ед / мг креатинина в сутки)			ГГТП (Ед / мг креатинина в сутки)		
	ГС-1	ГС-2	ПГ	ГС-1	ГС-2	ПГ
Исходный уровень	0,04 (0,03;0,05)	0,03 (0,003;0,04)	0,03 (0,01;0,06)	0,49 (0,17;0,60)	0,37 (0,22;0,52)	0,44 (0,23;0,66)
4 дня	0,04 (0,03;0,05)	0,09 (0,08;0,11) **$p_{и/у}$=0,012**	0,09 (0,08;0,10) **$p_{и/у}$=0,002** **$p_{ГС-1}$=0,001**	0,45 (0,19;0,66)	0,19 (0,14;0,22) **$p_{и/у}$=0,012**	0,22 (0,18;0,27) **$p_{и/у}$=0,007**
11 дней	0,04 (0,03;0,04)	0,16 (0,09;0,36) **$p_{и/у}$=0,012**	0,12 (0,08;0,31) **$p_{и/у}$=0,003** **$p_{ГС-1}$=0,001**	0,55 (0,46;0,67) **$p_{и/у}$=0,036**	0,24 (0,21;0,41)	0,28 (0,23;0,46) **$p_{ГС-1}$=0,049**
14 дней	0,05 (0,03;0,06)	0,19 (0,08;0,48) **$p_{и/у}$=0,012**	0,19 (0,10;0,30) **$p_{и/у}$=0,002** **$p_{ГС-1}$<0,001**	0,66 (0,33;0,71)	0,26 (0,22;0,34)	0,26 (0,21;0,40) **$p_{ГС-1}$=0,012**
21 день	0,04 (0,03;0,05)	0,15 (0,08;0,24) **$p_{и/у}$=0,012**	0,16 (0,12;0,20) **$p_{и/у}$=0,005** **$p_{ГС-1}$=0,001**	0,57 (0,40;0,85)	0,31 (0,21;0,39)	0,07 (0,05;0,08) **$p_{и/у}$=0,005** **$p_{ГС-1}$<0,001** **$p_{ГС-2}$<0,001**

Примечание: ГС-1 – группа сравнения-1, ГС-2 – группа сравнения-2, ПГ – подопытная группа, $p_{и/у}$ – показатель статистической значимости внутригрупповых различий по сравнению с исходным уровнем, $p_{ГС-1}$ – показатель статистической значимости различий между показателем подопытной группы и группы сравнения-1, $p_{ГС-2}$ – показатель статистической значимости различий между показателем подопытной группы и группы сравнения-2.

Таблица 2

Уровень коэффициента отношения активности лактатдегидрогеназы к активности гамма-глутамилтранспептидазы в моче экспериментальных животных

	$K_{ЛДГ/ГГТП}$		
	ГС-1	ГС-2	ПГ
Исходный уровень	0,09 (0,08;0,12)	0,07 (0,01;0,10)	0,07 (0,06;0,08)
4 дня	0,09 (0,07;0,15)	0,49 (0,31;0,66) **$p_{и/у}$=0,012**	0,43 (0,30;0,57) **$p_{и/у}$=0,002** **$p_{ГС-1}$<0,001**
11 дней	0,07 (0,06;0,07)	0,77 (0,23;1,55) **$p_{и/у}$=0,012**	0,47 (0,27;0,58) **ри/у=0,002** **$p_{ГС-1}$<0,001**
14 дней	0,08 (0,08;0,10)	0,74 (0,32;1,65) **$p_{и/у}$=0,012**	0,64 (0,32;1,31) **$p_{и/у}$=0,002** **$p_{ГС-1}$<0,001**
21 день	0,07 (0,06;0,09)	0,65 (0,27;0,97) **$p_{и/у}$=0,012**	2,46 (1,50;4,56) **$p_{и/у}$=0,005** **$p_{ГС-1}$<0,001** **$p_{ГС-2}$<0,001**

Примечание: ГС-1 – группа сравнения-1, ГС-2 – группа сравнения-2, ПГ – подопытная группа, $p_{и/у}$ – показатель статистической значимости внутригрупповых различий по сравнению с исходным уровнем, $p_{ГС-1}$ – показатель стати-

стической значимости различий между показателем подопытной группы и группы сравнения-1, $p_{ГС-2}$ – показатель статистической значимости различий между показателем подопытной группы и группы сравнения-2.

Согласно данным, полученным в ходе проведения морфологических исследований, гистологическая картина нефролитиаза в почках крыс группы сравнения-1 характеризовалась кистозным расширением единичных канальцев и умеренно выраженным полнокровием сосудов почек. В почках крыс группы сравнения-2 были выявлены умеренные явления воспаления в строме. В кистозно-расширенных канальцах с большим количеством воспалительного инфильтрата клетки нефротелия находились в состоянии атрофии. В почках крыс подопытной группы было зафиксировано уплощение эпителия кистозно-расширенных канальцев с уменьшением и пикнотизацией клеточных ядер. В просвете канальцев отмечали скопления клеточного детрита и воспалительного инфильтрата. В строме отмечали явления выраженного воспаления. Строма почки находилась в состоянии фиброза, отмечали лимфо-плазмоцитарную инфильтрацию, с наличием очаговых скоплений лимфоидных клеток. Сосуды были полнокровны.

Результаты морфометрии почечных конкрементов в экспериментальных группах представлены в таблице 3.

Таблица 3

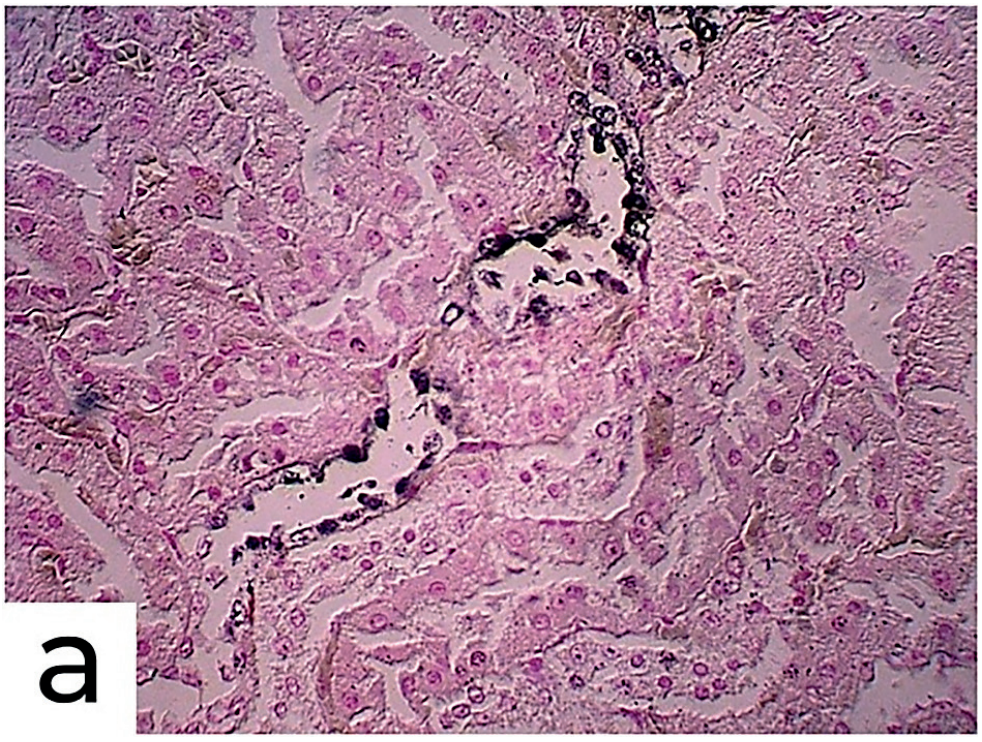
Морфометрические показатели формирования конкрементов в почках крыс экспериментальных групп

Параметры	ГС-1	ГС-2	ПГ
Среднее число депозитов	-	5,8±0,9	23,1±2,8 **p<0,001**
Средняя площадь депозитов (мкм^2)	-	172,75±17,8	458,05±34,8 **p<0,001**

Примечание: ГС-1 – группа сравнения-1, ГС-2 – группа сравнения-2, ПГ – подопытная группа, p – показатель статистической значимости различий показателя между подопытной группой и группой сравнения-2

В почках крыс группы сравнения-1 депозитов среднего и крупного размера обнаружено не было. Отложение солей кальция происходило в виде инкрустации нефротелия канальцев, при этом в цитоплазме клеток отмечали диффузно расположенные гранулы, которые давали выраженную реакцию при окраске по Коссу (рис. 1a).

В почках крыс группы сравнения-2 конкременты имели цвет от желтоватого до синеватого и располагались среди клеточного детрита и воспалительного инфильтрата, состоящего из лейкоцитов в корковом слое и почечном сосочке (рис. 1b).



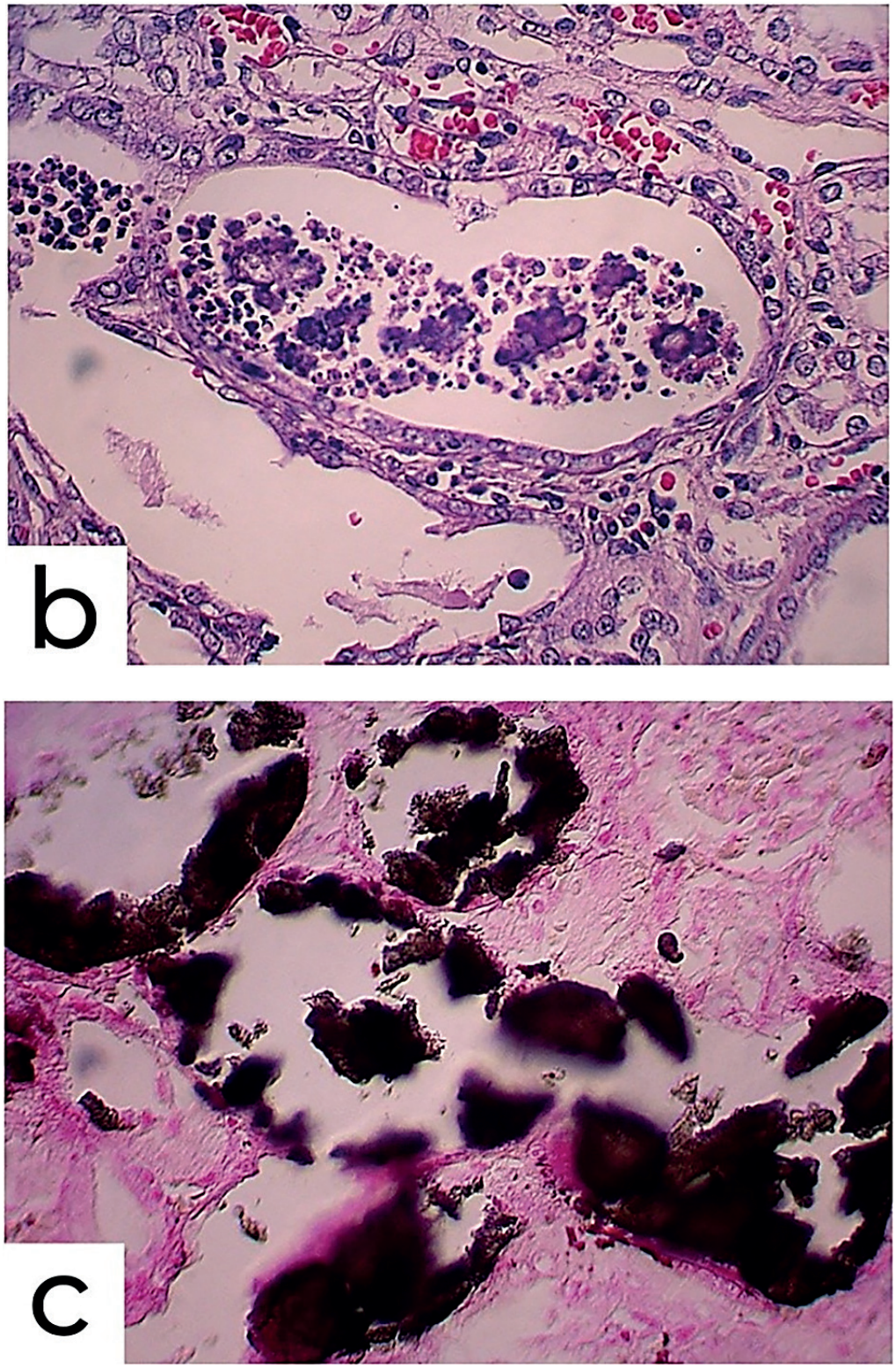


Рисунок 1. Депозиты камней в канальцах почек экспериментальных животных. Увеличение х 400.

Примечание: 1a – инкрустация солями кальция эпителия канальцев в почке крысы группы сравнения-1. Окраска по Косса; 1b – депозиты уратных камней в кистозно-расширенных канальцах в почке крысы группы сравнения-2. Окраска гематоксилином и эозином; 1c – отложение депозитов камней в канальцах почки подопытной крысы среди скопления клеточного детрита и воспалительного инфильтрата. Окраска по Косса.

В почках крыс подопытной группы конкременты были различной формы, преимущественно крупного размера, желтоватого цвета или выглядели бесцветными, располагались в кистозно-расширенных почечных канальцах в корковом слое и почечном сосочке (рис. 1c). При этом среднее число депозитов статистически значимо превышало показатель группы сравнения-2 в 4 раза ($p<0,001$). Средняя площадь

депозитов статистически значимо превышала уровень группы сравнения-2 в 2,7 раза (p<0,001).

Обсуждение

Полученные в ходе настоящего исследования результаты показывают, что выбранная нами схема позволяет успешно моделировать трехнедельный смешанный уратно-оксалатный нефролитиаз. Об этом свидетельствовали характерные биохимические и морфологические признаки.

Так, динамика $К_{ЛДГ/ГГТП}$ в подопытной группе характеризовалась более выраженным ростом относительно группы сравнения-2, что было обусловлено более сильным снижением активности ГГТП в моче крыс подопытной группы. В группе сравнения-1 значения $К_{ЛДГ/ГГТП}$ не претерпевали существенных изменений в течение эксперимента, а активность ГГТП не снижалась, а напротив, имела тенденцию к росту. По-видимому, все это свидетельствует о развитии у подопытных крыс более тяжелой формы нефролитиаза с явными биохимическими признаками развития уратного нефролитиаза, несмотря на то, что во второй половине эксперимента факторы, индуцирующие формирование уратных конкрементов, из схемы моделирования были исключены.

Во второй половине эксперимента крысы получали в качестве питья только этиленгликоль. Как известно, этиленгликоль метаболизируется в печени до оксалат-ионов, которые в моче вступают в реакцию с ионами Ca^{2+}, в результате чего образуются нерастворимые кристаллы оксалата кальция [3]. Вероятно, это происходило и в ходе настоящего эксперимента. Важно отметить, что при проведении морфологических исследований установлено, что конкременты, сформировавшиеся в почках крыс подопытной группы, давали положительную реакцию при окраске по методу Косса, что является свидетельством наличия соединений кальция в составе почечных камней [12,13]. Не менее важно, что при окраске по методу Косса в почках крыс группы сравнения-2, где моделировался только уратный нефролитиаз, положительной окраски не было. Поэтому совокупность биохимических и морфологических признаков позволяет считать, что в имевших место условиях эксперимента у крыс подопытной группы развивается именно смешанная уратно-оксалатная форма нефролитиаза.

Обсуждая возможные механизмы формирования смешанных уратно-оксалатных депозитов в почках, отметим, что сегодня рассматриваются 3 теории образования уратно-оксалатных камней [8]. Принято считать, что инициирующим фактором является повышенное содержание уратов в моче. Последние, когда находятся в кристаллической фазе, вступают в гетерогенную нуклеацию с кристаллами кальция оксалата. В коллоидной фазе ураты могут нивелировать эффекты внутрипочечных ингибиторов кристаллизации, а в растворенном состоянии ураты повышают склонность к осаждению кальция оксалата. Не исключено, что подобное имело место и в наших экспериментах, т.к. выбранная нами схема подразумевала первоначально вызвать гиперурикозурию, а затем создать условия для образования кальция оксалата в моче. Таким образом, на основании полученных результатов, можно заключить, что разработанная нами экспериментальная модель смешанного уратно-оксалатного нефролитиаза, обоснована и может применяться для изучения антилитогенной активности новых фармакологических средств.

Заключение

Разработана новая экспериментальная модель, позволяющая успешно моделировать смешанный уратно-оксалатный нефролитиаз. Согласно данной модели, в первые 11 дней крысам вводится смесь оксониевой и мочевой кислот в дозах 500 мг/кг и 1000 мг/кг, а затем 10 дней в качестве питья предоставляется 0,75% раствор этиленгликоля.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Spivacow F.R., Del Valle E.E., Lores E., Rey P.G. Kidney stones: Composition, frequency and relation to metabolic diagnosis. *Medicina.* 2016;76(6):343-348.

2. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А., Давыдов А.В., Каблова И.В. Возможности литолитической терапии цитратными препаратами у больных с мочекаменной болезнью. РМЖ. 2019;27(11): 8-11.

3. Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. Современные методы моделирования оксалатного нефролитиаза. Нефрология. 2008;12(4):28–35. DOI: 10.24884/1561-6274-2008-12-4-28-35

4. Перфильев В.Ю., Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю., Условия развития уратного нефролитиаза и подходы к его моделированию. Нефрология. 2017;21(4):48-54. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-48-54

5. Жариков А.Ю., Кальницкий А.С., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Бобров И.П., Жарикова Г.В. Экспериментальная модель острого уратно-оксалатного нефролитиаза на крысах Wistar. Патол. физиол. и эксперим. терапия. 2021.65(3):98-106. DOI: 10.25557/0031-2991.2021.03.98-106

6. Кальницкий А.С., Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Бобров И.П., Азарова О.В. Влияние карнозина на течение экспериментального уратного нефролитиаза. Бюл. экс-

перим. биол. и мед. 2021; 171(2): 182-185. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-2-182-185

7. Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Бобров И.П., Кальницкий А.С., Жарикова Г.В., Якушев Н.Н., Госсен И.Е. Эффективность трипептида Leu-Ile-Lys в коррекции экспериментального уратного нефролитиаза. Казан. мед. ж. 2021;102(4):494-500. DOI: 10.17816/KMJ2021-494

8. Moe O.W., Xu L.H.R. Hyperuricosuric calcium urolithiasis. *J Nephrol*. 2018;31(2):189-196. DOI: 10.1007/s40620-018-0469-3

9. Kabakov A.E., Gabai V.L. Cell Death and Survival Assays. *Methods Mol Biol.* 2018;1709:107-127. DOI: 10.1007/978-1-4939-7477-1_9

10. Жариков А.Ю., Кальницкий А.С., Жарикова Г.В., Мазко О.Н., Макарова О.Г. Особенности соотношения активности лактатдегидрогеназы и γ-глутамилтрансферазы в моче как специфический диагностический признак уратного нефролитиаза (экспериментальное наблюдение). Технол. жив. систем. 2021.18(4): 44–49. DOI: 10.18127/j20700997-202104-04.

11. Хафизьянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. Казань. 2006.

12. Мотин Ю.Г., Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лепилов А.В., Лампатов В.В., Мотина Н.В. Оксидативный стресс как один из факторов повреждения на ранних сроках экспериментального нефролитиаза. Морфология. 2011;5(1):33-37.

13. Мотин Ю.Г., Лапий Г.А., Лепилов А.В., Бгатова Н.П., Жариков А.Ю., Мотина Н.В., Непомнящих Л.М. Морфологическое исследование почек крыс при экспериментальном оксалатном нефролитиазе. Фундам. исслед. 2015;1(8):1639-1664.

References

1. Spivacow F.R., Del Valle E.E., Lores E., Rey P.G. Kidney stones: Composition, frequency and relation to metabolic diagnosis. *Medicina.* 2016;76(6):343-348.

2. Neimark A.I., Neimark B.A., Nozdrachev N.A., Davydov A.V., Kablova I.V. Possibilities of litholytic therapy with citrate preparations in patients with urolithiasis. *RMJ.* 2019;27(11):8-11. (In Russ.)

3. Zharikov A.Yu., Bryukhanov V.M., Zverev Ya.F., Lampatov V.V. Modern methods of modeling oxalate nephrolithiasis. *Nephrology.* 2008;12(4):28-35. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2008-12-4-28-35

4. Perfilev V.Yu., Zverev Ya.F., Zharikov A.Yu. Conditions of urate nephrolithiasis and approaches to its modeling. *Nephrology.* 2017;21(4):48-54. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-48-54

5. Zharikov A.Yu., Kalnitsky A.S., Mazko O.N., Makarova O.G., Bobrov I.P., Zharikova G.V. Experimental model of acute urate oxalate nephrolithiasis in Wistar rats. *Pathological Physiology and Experimental Therapy.* 2021;65(3):98-106. (In Russ.) DOI: 10.25557/0031-2991.2021.03.98-106

6. Kalnitsky A.S., Zharikov A.Yu., Mazko O.N., Makarova O.G., Bobrov I.P., Azarova O.V. Effect of carnosine on the course of experimental urate nephrolithiasis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;171(2):182-185. (In Russ.) DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-2-182-185

7. Zharikov A.Yu., Mazko O.N., Makarova O.G., Bobrov I.P., Kalnitsky A.S., Zharikova G.V., Yakushev N.N., Gossen I.E. Efficacy of Leu-Ile-Lys tripeptide in the correction of experimental urate nephrolithiasis. *Kazan medical journal.* 2021; 102(4): 494-500. (In Russ.) DOI: 10.17816/KMJ2021-494

8. Moe O.W., Xu L.H.R. Hyperuricosuric calcium urolithiasis. *J Nephrol.* 2018;31(2):189-196. DOI: 10.1007/s40620-018-0469-3

9. Kabakov A.E., Gabai V.L. Cell Death and Survival Assays. *Methods Mol Biol.* 2018;1709:107-127. DOI: 10.1007/978-1-4939-7477-1_9

10. Zharikov A.Yu., Kalnitsky A.S., Zharikova G.V., Mazko O.N., Makarova O.G. Peculiarities of the ratio of activity of lactate dehydrogenase and γ-glutamyltransferase in urine as a specific diagnostic sign of urate nephrolithiasis (experimental observation). *Technologies of Living Systems*. 2021;18(4):44–49. (In Russ.) DOI: 10.18127/j20700997-202104-04.

11. Khafizyanova R.Kh., Burikin I.M., Aleeva G.N. Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology. Kazan. 2006. (In Russ.)

12. Motin Yu.G., Zharikov A.Yu., Bryukhanov V.M., Zverev Ya.F., Lepilov A.V., Lampatov V.V., Motina N.V. Oxidative stress as one of the factors of damage in the early stages of experimental nephrolithiasis. *Morphology.* 2011;5(1):33-37. (In Russ.)

13. Motin Yu.G., Lapiy G.A., Lepilov A.V., Bgatova N.P., Zharikov A.Yu., Motina N.V., Nepomnyashchikh L.M. Morphological study of the kidneys of rats with experimental oxalate nephrolithiasis. *Fundamental research*. 2015;1(8):1639-1664. (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Кальницкий Артем Сергеевич, преподаватель кафедры фармакологии имени профессора В.М. Брюханова, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.
г. Барнаул, ул. Папанинцев 126, каб. 201.
Тел: 8(3852) 566891, доб. 7708; 89059270961
E-mail: artem_kalnitsky@mail.ru

Информация об авторах
Кальницкий Артем Сергеевич, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3500-3052, WoS ResearcherID: AAD-8815-2022, Scopus AuthorID: 57224973144.

Жарикова Ганна Викторовна, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3227-2348, WoS ResearcherID: P-3180-2017, Scopus AuthorID: 57205170371

Жариков Александр Юрьевич, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4884-220X, WoS ResearcherID: N-6003-2016, Scopus AuthorID: 16318256900

Мазко Олеся Николаевна, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7299-4516, Scopus AuthorID: 57208400392

Макарова Олеся Геннадьевна, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7771-9468, WoS ResearcherID: AAG-7347-2020, Scopus AuthorID: 57208408935

Бобров Игорь Петрович, ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9097-6733, Scopus AuthorID: 7004843256

Поступила в редакцию *06.05.2022*
Принята к публикации *25.05.2022*
Для цитирования: Кальницкий А.С., Жарикова Г.В., Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Бобров И.П. Новая экспериментальная модель смешанного уратно-оксалатного нефролитиаза. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;2(26): 43-51.
Citation: Kalnitsky A.S., Zharikova G.V., Zharikov A.Yu., Mazko O.N., Makarova O.G., Bobrov I.P. New experimental model of mixed urate-oxalate nephrolithiasis. *Bulletin of Medical Science*. 2022;2(26): 43-51. (In Russ.)