

УДК 616.61-003.7-085:615.254.7

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-73-79

Для цитирования: Перфильев В.Ю., Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю., Лукьяненко Д.Ю., Лысенко И.В., Атабаева О.Ш. Успешное применение дапаглифлозина для профилактики и лечения экспериментального уратного нефролитиаза. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (1): 73–79

Успешное применение дапаглифлозина для профилактики и лечения экспериментального уратного нефролитиаза

Перфильев В.Ю., Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю.,
Лукьяненко Д.Ю., Лысенко И.В., Атабаева О.Ш.

Алтайский государственный медицинский университет
Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить эффективность дапаглифлозина в профилактике и лечении экспериментальной уратной нефропатии.

Материал и методы. Работа проведена на 30 крысах-самцах сток Вистар массой 220–310 г. Для формирования уратной нефропатии у крыс использовали воспроизведенную ранее классическую модель ингибирования уриказы, вызывающую развитие гиперурикемии у грызунов. В суточной моче животных определяли содержание мочевой кислоты (МК), общего белка, креатинина и активность ферментов-маркеров почечной дисфункции лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтрансферазы и N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы. По окончании эксперимента в крови крыс, полученной после декапитации, определяли содержание МК, креатинина, активность каталазы, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, восстановленного глутатиона, тиобарбитурат-реактивных продуктов, общую антиоксидантную активность и общую прооксидантную активность. В почках крыс определяли те же параметры свободно-радикального окисления.

Результаты. Установлено, что длительное применение дапаглифлозина в профилактическом и лечебном режимах, несмотря на снижение рН мочи, существенно улучшает состояние животных с экспериментальным уратным нефролитиазом, что подтверждается значительным снижением уровня мочевой кислоты в плазме крови и моче крыс, снижением активности ЛДГ в моче и угнетением процесса свободно-радикального окисления.

Заключение. Длительное применение дапаглифлозина в профилактическом и лечебном режимах, несмотря на снижение рН мочи, существенно облегчает течение экспериментального уратного нефролитиаза, что подтверждается значительным уменьшением уровня мочевой кислоты в плазме крови и моче крыс, снижением активности ЛДГ в моче и угнетением процесса свободно-радикального окисления.

Ключевые слова: дапаглифлозин, экспериментальный уратный нефролитиаз, профилактика, лечение.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в развитых странах каждый четвертый житель страдает метаболическим синдромом (МС), причем с возрастом таких боль-

ных становится больше. Так, среди пациентов, достигших 60-летнего возраста, признаки МС определяются в 40% случаев [1, 2]. Наряду с абдоминальным ожирением, дислипидемией, нарушением толерантности к глюкозе, а также гипертензией при МС отмечаются признаки нарушения

✉ Перфильев Вячеслав Юрьевич, e-mail: 1991PS@mail.ru.

метаболизма пуринов [3, 4]. Сегодня не вызывает сомнений взаимосвязь между МС, подагрой и уратным нефролитиазом [5]. В РФ общая частота метаболического синдрома у пациентов с подагрой составляет в среднем 57%, а частота развития уратного нефролитиаза у пациентов с МС достигает 21,9% против 4,1% без такового [6, 7]. Попытки определить общие звенья патогенеза этих состояний позволили выявить повышенную кислотность мочи, которая вызвана нарушением образования и почечного транспорта аммония [8–10]. Результаты исследований показывают, что чрезмерная ацидификация мочи обусловлена главным образом инсулинорезистентностью [11, 12]. В основе данного исследования лежит предположение, что применение препарата, способного повысить чувствительность тканей к инсулину, может привести к уменьшению проявлений уратной нефропатии. В качестве такого препарата было выбрано синтетическое противодиабетическое средство дапаглифлозин, которое наряду со своим основным механизмом действия – селективным обратимым ингибированием натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) способно повышать чувствительность тканей к инсулину [13–15].

Цель исследования – оценить эффективность дапаглифлозина в профилактике и лечении экспериментальной уратной нефропатии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа проведена на 30 крысах-самцах сток Вистар массой 220–310 г. Животные находились в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи.

Для формирования уратной нефропатии у крыс использовали воспроизведенную нами ранее классическую модель ингибирования уриказы, вызывающую развитие гиперурикемии у грызунов [16]. Животных разделили на три группы по 10 крыс в каждой. Животные контрольной группы (группа 1) в качестве диеты в течение 3 нед ежедневно свободно потребляли по 20 г

стандартной лабораторной смеси, содержащей 0,145 г оксониевой кислоты (ОК) и 0,3 г мочевиной кислоты (МК). Животные группы 2 (профилактика) через желудочный зонд в профилактическом режиме на протяжении такого же периода времени дополнительно получали дапаглифлозин в дозе 0,7 мг/кг. Животным из группы 3 (лечение) вводили дапаглифлозин с 11-го по 21-й день эксперимента.

В суточной моче животных определяли содержание МК, общего белка, креатинина и активность ферментов-маркеров почечной дисфункции лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы (НАГ). По окончании эксперимента в крови крыс, полученной после декапитации, определяли содержание МК, креатинина, активность каталазы (КАТ), глутатионпероксидазы (ГПО), супероксиддисмутазы (СОД), восстановленного глутатиона (ВГ), тиобарбитурат-реактивных продуктов (ТБРП), общую антиоксидантную активность (ОАА) и общую прооксидантную активность (ОПА). В почках крыс определяли те же параметры свободно-радикального окисления (СРО).

Для расчетов и статистической обработки использовались компьютерные программы Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft Corporation, США) и Sigma-Stat 3.5 (Systat Software Inc., США). Для сравнения данных использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для проведения апостериорных попарных сравнений применяли критерий наименьшей значимой разности (Fisher LSD), различия считали статистически значимыми при $p < 0,0253$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из таблицы, в результате длительного применения дапаглифлозина к окончанию периода наблюдения концентрация мочевиной кислоты в плазме значительно снижалась в группе 2 на 36%, в группе 3 – на 43% по сравнению с контрольными показателями.

Т а б л и ц а

Динамика биохимических показателей при длительном введении дапаглифлозина (0,7 мг/кг) крысам с уратной нефропатией в профилактическом и лечебном режимах, $M \pm m$				
Показатель	Концентрация МК в плазме, мг/дл	Экскреция МК с мочой, мг	рН мочи, ед	Активность ЛДГ в моче, У/л
Группа 1 (контроль)	1,40 ± 0,11	29,70 ± 2,04	7,00 ± 0,22	1,40 ± 0,22
Группа 2 (профилактика)	0,90 ± 0,09	15,30 ± 2,40	6,00 ± 0,19	0,60 ± 0,10
Группа 3 (лечение)	0,80 ± 0,10	9,40 ± 1,98	6,10 ± 0,33	0,80 ± 0,13
Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA)				
p	<0,001	<0,001	0,009	0,011

О к о н ч а н и е т а б л .

Показатель	Концентрация МК в плазме, мг/дл	Экскреция МК с мочой, мг	pH мочи, ед	Активность ЛДГ в моче, У/л
Критерий наименьшей значимой разности (Fisher LSD)				
<i>p12</i>	0,001	<0,001	0,004	0,004
<i>p13</i>	<0,001	<0,001	0,018	0,036
<i>p23</i>	0,504	0,070	0,775	0,407

Это закономерно повлекло за собой выраженное снижение экскреции МК с мочой. При этом в группе 2 выделение МК снизилось в 1,9 раз по сравнению с контролем, а в группе 3 – в 3,2 раза. Полученные результаты свидетельствуют о том, что терапевтическая эффективность дапаглифлозина в условиях гиперурикемии, по-видимому, обусловлена вмешательством в обмен пуринов, не ограничиваясь воздействием на метаболизм углеводов.

Как известно, существует ряд факторов, которые играют важную роль в формировании уратной нефропатии. Среди них наиболее значимыми являются гиперурикемия, гиперурикозурия, сниженный объем образующейся мочи и чрезмерно низкий уровень pH [17].

Необходимо отметить, что применение дапаглифлозина как в профилактическом, так и в лечебном режимах привело к некоторому сдвигу pH в кислую сторону по сравнению с контрольными значениями: в группе 2 – на 14%, в группе 3 – на 13%. Этот, на первый взгляд, неожиданный результат можно объяснить следующим образом. Как установлено, действие дапаглифлозина обусловлено прямым ингибированием в почках глюкозного транспортера SGLT2, в результате чего снижается сцепленная канальцевая реабсорбция натрия и глюкозы. Это ведет к повышению концентрации ионов натрия в проксимальных почечных канальцах и к компенсаторной активации механизмов, ответственных за их реабсорбцию в более дистальных отделах.

Известно, что важную роль в регуляции кислотности мочи играет Na^+/H^+ -обменник. Он локализован на апикальной мембране эпителиоцита в конечных отделах проксимальных канальцев и обеспечивает реабсорбцию ионов натрия в клетку в обмен на протоны, которые образуются в моче в результате распада угольной кислоты [18]. При повышении концентрации ионов натрия в протекающей по канальцу жидкости, поступившей из вышележащих отделов, интенсивность работы обменника, очевидно, возрастает, что, несмотря на аммиачный буфер, ведет к сдвигу pH мочи в кислую сторону. Не исключено также, что снижение pH мочи

– это результат системного эугликемического кетоацидоза, который может возникнуть в условиях селективного ингибирования транспортера SGLT2 под влиянием дапаглифлозина [19]. Ингибиторы SGLT2 вызывают снижение уровня глюкозы в крови путем усиления ее экскреции с мочой, что одновременно со снижением инсулинорезистентности приводит к уменьшению секреции инсулина бета-клетками островков Лангерганса. Это обуславливает активацию липолиза, увеличение продукции свободных жирных кислот и их дальнейшую конверсию в кетонные тела, в частности ацетоуксусную кислоту, бета-оксимасляную кислоту, путем бета-окисления в печени, что, возможно, вносит вклад в процесс ацидификации мочи [20].

Однако в данном исследовании, несмотря на снижение pH мочи, в условиях длительного использования дапаглифлозина были зафиксированы явные признаки облегчения течения уратной нефропатии. Так, в обеих экспериментальных группах имелась тенденция к увеличению скорости клубочковой фильтрации по сравнению с показателями контрольной группы (на 27% в группе 2 и на 5% в группе 3). Косвенным свидетельством благоприятного влияния дапаглифлозина на состояние почечного эпителия явилось представленное в таблице существенное снижение уровня ЛДГ в моче крыс в группе 2 в 2,3 раза, в группе 3 в 1,75 раз по сравнению с контрольными значениями. Активность ГГТ и НАГ в моче статистически значимо не изменялись.

При оценке СРО обращает на себя внимание уменьшение показателя общей прооксидантной активности плазмы в обеих экспериментальных группах по сравнению с контрольными значениями: контрольная группа – $(68,0 \pm 5,05)\%$, группа 2 – $(44,0 \pm 2,35)\%$ ($p < 0,001$), группа 3 – $(48,4 \pm 3,95)\%$ ($p = 0,002$). По-видимому, этот эффект явился следствием повышения общей антиоксидантной активности в почечной ткани, которая в группе 2 проявилась в виде тенденции и достигла статистической достоверности в группе 3: $(2,4 \pm 0,30)\%$ против $(4,5 \pm 0,31)\%$ ($p < 0,001$). Примечательно, что на этом фоне активность антиоксидантных ферментов в обеих эксперимен-

тальных группах не отличалась от контрольных значений. Это свидетельствует о том, что рост ОАА в данном случае, по-видимому, был обеспечен активацией неферментной линии антиоксидантной защиты, которая включает в себя низкомолекулярные соединения, обладающие антиоксидантными свойствами [21]. Кроме того, хорошо известно, что МК обладает выраженными антиоксидантными свойствами, однако в условиях гиперурикемии она может приобретать свойства прооксиданта вследствие чрезмерного образования уратного радикала при окислении [22, 23]. Не исключено, что под влиянием дапаглифлозина в почках и плазме сниженные концентрации мочевой кислоты обуславливают проявление ее антиоксидантных свойств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительное применение дапаглифлозина в профилактическом и лечебном режимах, несмотря на снижение рН мочи, существенно облегчает течение экспериментального уратного нефролитиаза, что подтверждается значительным уменьшением уровня мочевой кислоты в плазме крови и моче крыс, снижением активности ЛДГ в моче и угнетением процесса свободно-радикального окисления.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, и сообщают о вкладе каждого автора.

Перфильев В.Ю. – постановка экспериментов, обработка результатов, подготовка статьи. Зверев Я.Ф. – общее руководство работой, участие в подготовке итогового варианта статьи. Жариков А.Ю. – общее руководство работой. Лукьяненко Д.Ю. – участие в постановке экспериментов и обработке результатов. Лысенко И.В. – участие в постановке экспериментов и обработке результатов. Атабаева О.Ш. – обеспечение корректировки материалов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Условия содержания соответствовали требованиям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). Все исследования были проведены в соот-

ветствии с решением комитетом по этике при Алтайском государственном медицинском университете (протокол № 11/2 от 30.10.2015 г.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Калашникова М.Ф. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения // *Эффективная фармакотерапия*. 2013; 52: 52–63.
2. Kim Y-J., Kim C-H., Sung E-J. et al. Association of nephrolithiasis with metabolic syndrome and its components // *Metabolism*. 2013; 62 (6): 808–813.
3. Антипова В.Н., Казеева М.В. Кардиоваскулярный риск и метаболический синдром у больных подагрой // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2015; 1 (33): 112–122.
4. Бокарев И.Н. Метаболический синдром // *Клиническая медицина*. 2014; 92 (8): 71–76.
5. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Метаболический синдром и уролитиаз (литературный обзор) // *Алфавит*. 2011; 3 (16): 33–40.
6. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Денисов И.С. и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования // *Научно-практическая ревматология*. 2012; 50 (6): 15–18.
7. Akman T., Binbay M., Erbin A. et al. The impact of metabolic syndrome on long-term outcomes of percutaneous nephrolithotomy (PCNL) // *BJU Int*. 2012; 110: E1079-E1083.
8. Bobulescu I.A., Maalouf N.M., Capolongo G. et al. Renal ammonium excretion after an acute acid load: blunted response in uric acid stone formers but not in patients with type 2 diabetes // *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2013; 305: E1498-E1503.
9. Daskalopoulou S.S., Mikhailidis D.P., Elisaf M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome // *Angiology*. 2004; 55 (6): 3145–3152.
10. Sakhaee K., Maalouf N.M. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis. *Semin // Nephrol*. 2008; 28 (2): 174–180.
11. Abate N., Chandalia M., Cabo-Chan A.V. Jr. et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance // *Kidney Int*. 2004; 65: 386–392.
12. Cameron M.A., Maalouf N.M., Adams-Huet B. et al. Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid nephrolithiasis // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2006; 17: 1422–1428.
13. Мкртумян А.М. Форсига – уникальный подход к лечению больных сахарным диабетом типа 2 на всех этапах прогрессирования заболевания // *Эффективная фармакотерапия*. 2016; 4. С. 22–31.
14. Macdonald F.R., Peel J.E., Jones H.B., et al. The novel sodium glucose transporter 2 inhibitor dapagliflozin sustains pancreatic function and preserves islet morphology in obese, diabetic rats // *Diabetes Obes. Metab*. 2010; 12: 1004–1012.

15. Zhang L., Feng Y., List J., Kasichayanula S., Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes // Metab.* 2010; 12: 510–516.
16. Перфильев В.Ю., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Черданцева Т.М., Бобров И.П. Успешный опыт моделирования уратной нефропатии у крыс // *Нефрология.* 2016; 4 (20): 93–97.
17. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Современный взгляд на механизмы развития уратного нефролитиаза // *Клиническая нефрология.* 2015; 5–6. С. 39–47.
18. Вандер А. Физиология почек. Под ред. Ю.В. Наточина / пер. с англ. Г.А. Лаписа. СПб.: Питер, 2000. 256 с. (Renal physiology. Ed. Yu.V. Natochin (Translated from English G.A. Lapis). St.-Petersburg: Piter, 2000. 256.
19. Rosenstock J., Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with sgl2 inhibitors // *Diabetes Care.* 2015; Sep; 38 (9): 1638–1642.
20. Ogawa W., Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors // *J. Diabetes Investig.* 2016; 7(2): 135–138.
21. Nissim I., States B., Nissim I. et al. Hormonal regulation of glutamine metabolism by OK cells // *Kidney Int.* 1995; 47: 96–105.
22. Титов В.Н., Дмитриев В.А., Гущина О.В. Ощепкова Е.В., Яшин А.Я. Физико-химическая активность мочевой кислоты. Гиперурикемия – нарушение биологических функций эндозеологии и адаптации, биологических реакций экскреции, воспаления и гидродинамического артериального давления // *Успехи совр. биол.* 2011; 131 (5): 483–502.
23. Glantzounis G.K., Tsimoyiannis E.C., Kappas A.M., Galaris D.A. Uric acid and oxidative stress // *Curr. Pharm. Des.* 2005; 32 (11): 4145–4151.

Поступила в редакцию 07.09.2016

Утверждена к печати 19.12.2016

Перфильев Вячеслав Юрьевич, преподаватель кафедры фармакологии, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

Зверев Яков Фёдорович, д-р мед. наук, профессор, кафедра фармакологии, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

Жариков Александр Юрьевич, д-р биол. наук, профессор, кафедра фармакологии, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

Лукьяненко Дарья Юрьевна, студентка 5-го курса медико-профилактического факультета, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

Лысенко Илья Владимирович, студент 6-го курса лечебного факультета, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

Атабаева Ольга Шукурулловна, канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

(✉) Перфильев Вячеслав Юрьевич, e-mail: 1991PS@mail.ru.

УДК 616.61-003.7-085:615.254.7

DOI 10.20538/1682-0363-2017-1-73–79

For citation: Perfil'ev V.Yu., Zverev Ya.F., Zharikov A.Yu., Luk'yanenko D.Yu., Lysenko I.V., Atabaeva O.Sh. The beneficial effects of dapagliflozin on the course of experimental urate nephrolithiasis. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16 (1): 73–79

The beneficial effects of dapagliflozin on the course of experimental urate nephrolithiasis

Perfil'ev V.Yu., Zverev Ya.F., Zharikov A.Yu., Luk'yanenko D.Yu., Lysenko I.V., Atabaeva O.Sh.

*Altai State Medical University
40, Lenin Av., Barnaul, 656038, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim of the study. Rate dapagliflozin effective in the prevention and treatment of experimental urate nephropathy.

Materials and methods. The study was conducted on 30 male rats Wistar stock weighing 220–310 g. For the formation of urate nephropathy in rats using reproduced earlier classic model inhibiting uricase, causing the

development of hyperuricemia in rodents. The animal was determined daily urine content MC, total proteins, creatinine, and enzyme activity of renal dysfunction markers LDH, gamma-glutamyl and N-acetyl- β -D-glucosaminidase. After the experiment the rat blood obtained after decapitation determined content MC, creatinine, catalase, glutathione peroxidase, superoxide dismutase, reduced glutathione, thiobarbiturate-reactive products, total antioxidant activity and a common pro-oxidant activity. In the kidneys of rats was determined by the same parameters of free radical oxidation.

Results. It was found that prolonged use of dapagliflozin in the prophylactic and therapeutic regimes, despite a decline in urinary pH, significantly improves the condition of animals with experimental urate nephrolithiasis, as evidenced by a significant decrease in the level of uric acid in blood plasma and urine of rats, a decrease in LDH activity in urine and inhibition process is free -radical oxidation.

Conclusion. Prolonged use of dapagliflozin in the prophylactic and therapeutic regimes, despite a decline urine pH, improved the urate nephrolithiasis, as evidenced by a significant decrease in the level of uric acid in blood plasma and urine of rats, decreased activity of LDH in urine and inhibition of the process of free-radical oxidation.

Key words: dapagliflozin, experimental urate nephrolithiasis, prevention, treatment.

REFERENCES

- Kalashnikova M.F. Metabolicheskiy sindrom: sovremennyy vzglyad na kontseptsiyu, metody profilaktiki i lecheniya [Metabolic syndrome: a modern view on the concept, methods of prevention and treatment.] // *Effektivnaya farmakoterapiya – Effective pharmacotherapy*. 2013; 52: 52–63 (in Russian).
- Kim Y-J., Kim C-H., Sung E-J. et al. Association of nephrolithiasis with metabolic syndrome and its components // *Metabolism*. 2013; 62 (6): 808–813.
- Antipova V.N., Kazeeva M.V. Kardiovaskulyarnyy risk i metabolicheskiy sindrom u bol'nykh podagroy [Cardiovascular risk and metabolic syndrome in patients with gout] // *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki – Proceedings of the higher educational institutions. Volga region. Medical sciences*. 2015; 1 (33): 112–122 (in Russian).
- Bokarev I.N. Metabolicheskiy sindrom [Metabolic syndrome] // *Klinicheskaya meditsina – Clinical medicine*. 2014; 92 (8): 71–76 (in Russian).
- Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A. Metabolicheskiy sindrom i urolitiaz (literaturnyy obzor) [Kalinchenko SY, Tyuzikov IA Metabolic syndrome and urolithiasis (literature review)] // *Alfavit – Alphabet*. 2011; 3 (16): 33–40 (in Russian).
- Barskova V.G., Eliseev M.S., Denisov I.S. i dr. Chastota metabolicheskogo sindroma i sopushtvuyushchikh zabolovaniy u bol'nykh podagroy. Dannye mnogotsentrovogo issledovaniya [Frequency of metabolic syndrome and related diseases in patients with gout. These multicenter study] // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya – Scientific and practical rheumatology*. 2012; 50 (6): 15–18 (in Russian).
- Akman T., Binbay M., Erbin A. et al. The impact of metabolic syndrome on long-term outcomes of percutaneous nephrolithotomy (PCNL) // *BJU Int*. 2012; 110: E1079-E1083.
- Bobulescu I.A., Maalouf N.M., Capolongo G. et al. Renal ammonium excretion after an acute acid load: blunted response in uric acid stone formers but not in patients with type 2 diabetes // *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2013; 305: E1498-E1503.
- Daskalopoulou S.S., Mikhailidis D.P., Elisaf M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome // *Angiology*. 2004; 55 (6): 3145–3152.
- Sakhaee K., Maalouf N.M. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis. Semin // *Nephrol*. 2008; 28 (2): 174–180.
- Abate N., Chandalia M., Cabo-Chan A.V. Jr. et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance // *Kidney Int*. 2004; 65: 386–392.
- Cameron M.A., Maalouf N.M., Adams-Huet B. et al. Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid nephrolithiasis // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2006; 17: 1422–1428.
- Mkrtyumyan A.M. Forsiga – unikal'nyy podkhod k lecheniyu bol'nykh sakharnym diabetom tipa 2 na vsekh etapakh progressirovaniya zabolovaniya [Forsiga - a unique approach to the treatment of patients with type 2 diabetes at all stages of disease progression] // *Effektivnaya farmakoterapiya – Effective pharmacotherapy*. 2016; 4: 22–31 (in Russian).
- Macdonald F.R., Peel J.E., Jones H.B. et al. The novel sodium glucose transporter 2 inhibitor dapagliflozin sustains pancreatic function and preserves islet morphology in obese, diabetic rats // *Diabetes Obes. Metab*. 2010; 12: 1004–1012.
- Zhang L., Feng Y., List J., Kasichayanula S., Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic con-

- trol and body weight. *Diabetes Obes // Metab.* 2010; 12: 510–516.
16. Perfil'ev V.Yu., Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M., Cherdantseva T.M., Bobrov I.P. Uspeshnyy opyt modelirovaniya uratnoy nefropatii u kryss [The successful experience of modeling urate nephropathy in rats] // *Nefrologiya – Nephrology.* 2016; 4 (20): 93–97 (in Russian).
 17. Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M. Sovremennyy vzglyad na mekhanizmy razvitiya uratnogo nefrolitiazisa [The modern view of the mechanisms of urate nephrolithiasis] // *Klinicheskaya nefrologiya – Clinical Nephrology.* 2015; 5–6: 39–47 (in Russian).
 18. Vander A. Fiziologiya pochek. Pod red. Yu.V. Natochina / Per s angl. G.A. Lapisa. [Renal physiology. Ed. Yu.V. Natochina / Translated from English G.A. Lapis. St.-Petersburg: Piter, 2000: 256. (in Russian).
 19. Rosenstock J., Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with sglT2 inhibitors // *Diabetes Care.* 2015; Sep; 38 (9): 1638–1642.
 20. Ogawa W., Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors // *J. Diabetes Investig.* 2016; 7(2): 135–138.
 21. Nissim I., States B., Nissim I. et al. Hormonal regulation of glutamine metabolism by OK cells // *Kidney Int.* 1995; 47: 96–105.
 22. Titov V.N., Dmitriev V.A., Gushchina O.V. Oshchepkova E.V., Yashin A.Ya. Fiziko-khimicheskaya aktivnost' mochevoy kisloty. Giperurikemiya – narushenie biologicheskikh funktsiy endoekologii i adaptatsii, biologicheskikh reaktsiy ekskretsii, vospaleniya i gidrodinamicheskogo arterial'nogo davleniya [Physico-chemical activity of uric acid. Hyperuricemia - violation of biological functions Endoecology and adaptation of biological reactions excretion, inflammation and blood pressure hydrodynamic] // *Uspekhi sovr. biol. – Successes of modern biology.* 2011; 131 (5): 483–502 (in Russian).
 23. Glantzounis G.K., Tsimoyiannis E.C., Kappas A.M., Galaris D.A. Uric acid and oxidative stress // *Curr. Pharm. Des.* 2005; 32 (11): 4145–4151.

Received September 07.2016

Accepted December 19.2016

Perfil'ev Vyacheslav Yu., Teacher of the Department of Pharmacology, Altai State Medical University, Russian Federation.
 Zverev Yakov F., DM, Professor, Department of Pharmacology, Altai State Medical University, Russian Federation.
 Zharikov Aleksandr Yu., DBSc, Professor, Department of Pharmacology, Altai State Medical University, Russian Federation.
 Lukyanenko Daria Yu., Student of 5th year, Medical-prophylactic Faculty, Altai State Medical University, Russian Federation.
 Lysenko Ilya V., Student of 6th year, Medical Faculty, Altai State Medical University, Russian Federation.
 Atabaeva Olga Sh., PhD, Department of Pharmacology, Altai State Medical University, Russian Federation.

(✉) Perfil'ev Vyacheslav Yu., e-mail: 1991PS@mail.ru.