

Синяченко О.В.², Бевзенко Т.Б.¹, Федоров Д.М.²¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина²Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина

Сравнительная оценка применения урикодепрессантов аллопуринола и фебуксостата при подагрической нефропатии

Сообщение 2. Экспериментальное исследование

For cite: *Pochki*. 2018;7(3):196-201. doi: 10.22141/2307-1257.7.3.2018.140203

Резюме. Актуальность. В предыдущем нашем исследовании (сообщение 1) была проведена сравнительная оценка эффективности двух урикодепрессантов — аллопуринола и фебуксостата в отношении влияния на функциональное состояние почек у больных подагрической нефропатией и установлено преимущество второго препарата. **Цель** данной работы: провести сравнительную оценку влияния аллопуринола и фебуксостата на проявления экспериментальной подагрической нефропатии. **Материалы и методы.** Эксперимент проведен на 70 самцах белых нелинейных крыс. Животным однократно вводили полный адьювант Фрейнда с селезеночной дезоксирибонуклеиновой кислотой крупного рогатого скота и в последующем ежедневно давали пищевой рацион, состоящий из аутолизата дрожжей с молибдатом аммония и инозином, а каждые 10 дней в брюшную полость вводили стерильную суспензию мочевой кислоты. Через 20 дней крыс распределили на 3 группы: в 1-й в пищевой рацион добавляли аллопуринол, во 2-й получали фебуксостат, в 3-й лечение урикодепрессантами не проводили. Под ингаляционным эфирным и внутривентральным нембуталовым наркозом крыс выводили из эксперимента. С помощью световой микроскопии выполняли исследование тканей почек. Морфологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону и альциановым синим, ставили PAS-реакцию, подсчитывали средний показатель повреждений отдельных почечных структур. **Результаты.** При экспериментальной подагрической нефропатии наблюдается повреждение всех структур почек (клубочков, канальцев, стромы, сосудов), частота и степень тяжести которых связаны с проводимой урикодепрессивной терапией, причем ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол и ингибитор ксантиноксигидроксилазы фебуксостат в равной степени угнетают уровень урикемии, но действие первого препарата в большей мере направлено на тубулоинтерстициальные изменения, а второго — на гломерулярные с последующим угнетением небелковых азотистых продуктов и молекул средней массы в крови. **Выводы.** С учетом предыдущего клинического исследования при подагрической нефропатии установлено преимущество фебуксостата над аллопуринолом.

Ключевые слова: подагра; нефропатия; животные; эксперимент; аллопуринол; фебуксостат

Введение

В предыдущем нашем исследовании (сообщение 1) была проведена сравнительная оценка эффективности двух урикодепрессантов — аллопуринола и фебуксостата в отношении влияния на функциональное состояние почек у больных пода-

грической нефропатией и установлено преимущество второго препарата. Необходимо отметить, что поражение почек является постоянным признаком первичной подагры и определяет прогноз болезни [1, 3, 7]. По данным литературы, двойное слепое контролируемое исследование показало возмож-

ность торможения темпов прогрессирования почечной недостаточности у таких больных на фоне обоих медикаментозных средств [4].

Считается, что фебуксостат при сопоставлении с аллопуринолом угнетает уровень креатининемии в большей степени [6], хотя ренопротекторный эффект этого ингибитора ксантиноксиредуктазы выше лишь у пациентов молодого возраста [5, 8]. Существует мнение, что в случаях хронической болезни почек выраженных стадий патологического процесса к средствам выбора все-таки относится фебуксостат, тогда как на более ранних этапах развития подагрической нефропатии равнозначно применение ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола [2].

Целью данной работы стала сравнительная оценка влияния аллопуринола и фебуксостата на проявления экспериментальной подагрической нефропатии.

Материалы и методы

Эксперимент проведен на 70 самцах белых нелинейных крыс (масса ~ 230 г). Животным в корень хвоста однократно вводили полный адьювант Фрейнда с селезеночной дезоксирибонуклеиновой кислотой крупного рогатого скота (по 5 мг/кг массы животного) и в последующем ежедневно давали пищевой рацион, состоящий из аутолизата дрожжей (источник нуклеиновых кислот) с молибдатом аммония (стимулятор ксантиноксидазы) и инозином (предшественник мочевой кислоты). Аутолизат получали из пекарских дрожжей путем инкубации их на протяжении двух суток при 60 °С с дальнейшей стерилизацией при 1,3 атм., 120 °С в течение 30 минут, добавляли 0,3 мг молибдата аммония и 100 мг инозина из расчета на одно животное в сутки. Каждые 10 дней (всего 5 раз) в брюшную полость животных вводили по 1 мл 10% стерильной суспензии мочевой кислоты на физиологическом растворе. Через 20 дней крыс распределили на 3 группы: 1-я — 23 особи, которым в смесь дрожжей, молибдата аммония и инозина добавляли аллопуринол из расчета 50 мг на одно животное в сутки; 2-я — 30 особей, которым вместо аллопуринола давали фебуксостат (20 мг/сут); 3-я — 17 особей, которым лечение урикодепрессантами не проводили (контроль). Спустя 60 суток живыми в 1-, 2- и 3-й группах остались соответственно 21, 29 и 15 крыс, которые и стали объектом дальнейшего анализа полученных результатов. Под ингаляционным эфирным и внутривенным нембуталовым (50 мг/кг) наркозом крыс выводили из эксперимента. Исследование одобрено этическим комитетом Донецкого национального медицинского университета.

С помощью световой микроскопии у животных с моделью подагрической нефропатии проводили исследование тканей почек. Морфологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизону и альциановым синим, ставили PAS-реакцию. Подсчитывали средний показатель повреждений (СПП) отдельных почечных структур

по формуле: $СПП = (a + 2b + 3c) : (a + b + c + d)$, где a , b , c — число животных соответственно с 1, 2 и 3 баллами, а d — число животных с отсутствием данного признака. Используя спектрофотометр «СФ46» (Россия) и биоанализатор Olympus-AU640 (Япония), в сыворотке крови крыс в конце эксперимента изучали уровни мочевой кислоты, мочевины, креатинина и молекул средней массы разных фракций: аминокислотной (АФ) при спектротметрической длине волны $\lambda = 238$ нм, пептидной (ПФ) при $\lambda = 254$ нм, нуклеотидной (НФ) при $\lambda = 260$ нм и хроматофорной (ХФ) при $\lambda = 280$ нм. СПП у всех животных составил $1,580 \pm 0,083$ о.е., содержание в крови мочевой кислоты — $159,5 \pm 12,3$ мкмоль/л, мочевины — $254,70 \pm 18,46$ мкмоль/л, креатинина — $10,2 \pm 1,2$ мкмоль/л, АФ — $150,50 \pm 1,54$ Е/л, ПФ — $49,70 \pm 1,21$ Е/л, НФ — $48,9 \pm 2,5$ Е/л, ХФ — $66,00 \pm 1,95$ Е/л.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, непараметрического, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica Stat-Soft, США). Оценивали средние значения (M), их стандартные отклонения (SD) и ошибки (SE), коэффициенты параметрической корреляции Пирсона (r) и непараметрической Кендалла (τ), критерии дисперсии Брауна — Форсайта (BF) и Уилкоксона — Рао (WR), различий Стьюдента (t) и Макнемара — Фишера (χ^2), а также достоверность статистических показателей (p).

Результаты и обсуждение

При морфологическом исследовании тканей почек всех крыс установлены (в убывающем порядке по частоте) дистрофия и слущивание эпителия канальцев в 90,8 % случаев, увеличение мезангиального матрикса клубочков — в 84,6 %, лимфоцитарная инфильтрация стромы — в 80 %, пролиферация эндотелия капилляров — в 69,2 %, склероз стромы — в 66,2 %, гломерулосклероз — в 58,5 %, склероз сосудов — в 58,5 %, пролиферация мезангиоцитов — в 55,3 %, пролиферация эндотелия артериол — в 53,9 %, изменения щеточной каемки — в 32,3 %, пролиферация эпителия капсулы — в 15,4 % (рис. 1–4).

Необходимо отметить, что, по данным анализа Уилкоксона — Рао, использование урикодепрессантов существенно влияет на характер интегральных морфологических признаков подагрической нефропатии ($WR = 8,04$, $p < 0,001$). Частота отдельных проявлений почечной патологии у животных 1-, 2- и 3-й групп представлена в табл. 1. У нелеченых животных оказалась достоверно большей частота пролиферации мезангиальных клеток клубочков почек ($\chi^2 = 7,72$, $p = 0,006$) и эпителиоцитов капсулы Шумлянського — Боумена ($\chi^2 = 4,83$, $p = 0,028$), пролиферации эндотелиоцитов гломерулярных капилляров ($c^2 = 8,67$, $p = 0,003$) и склероза сосудов

($\chi^2 = 6,39$, $p = 0,012$). Именно перечисленные признаки подагрической нефропатии могут быть основными точками приложения аллопуринола и фебуксостата при подагрической нефропатии.

При сравнительной оценке действия двух групп урикодепрессивных препаратов на характер поражения почек оказалось, что ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол достоверно в большей степени (на 9 %) подавляет частоту дистрофии эпителия канальцев ($\chi^2 = 9,81$, $p = 0,002$), на 45 % — лимфогистиоцитарной инфильтрации стромы ($\chi^2 = 5,47$, $p = 0,019$), на 77 % — интерстициального склероза

($\chi^2 = 5,63$, $p = 0,018$), тогда как влияние ингибитора ксантиноксидоредуктазы фебуксостата в 2,2 раза чаще касалось угнетения пролиферации мезангиоцитов ($\chi^2 = 6,23$, $p = 0,013$) и в 2,1 раза — пролиферации эндотелия капилляров клубочков почек ($\chi^2 = 9,98$, $p = 0,002$). В этой связи можно сделать заключение, что при подагрической нефропатии аллопуринол в большей мере воздействует на тубулоинтерстициальные изменения, а фебуксостат — на гломерулярные.

СПП почечных структур у нелеченых животных составил $2,150 \pm 0,132$ о.е., что было достоверно

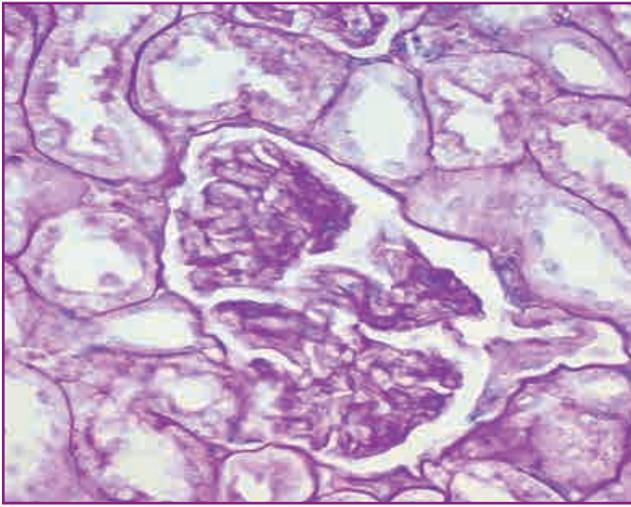


Рисунок 1. Почка нелеченой крысы с экспериментальной подагрической нефропатией. Умеренное увеличение мезангиального матрикса, очаговое утолщение базальной мембраны капилляров клубочков. PAS-реакция, ув. $\times 400$

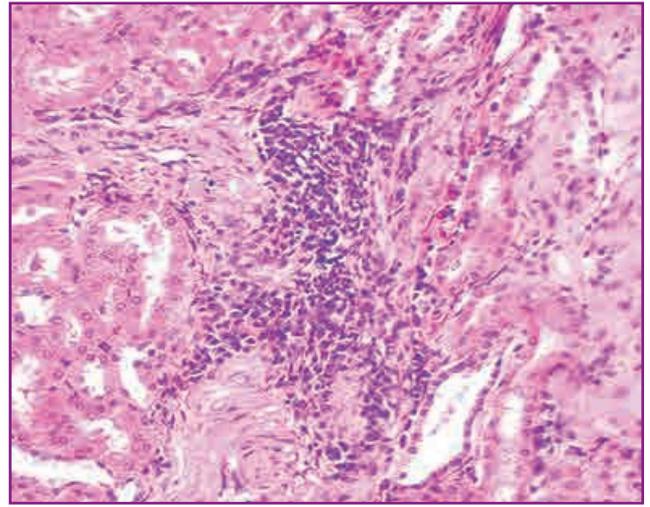


Рисунок 3. Почка нелеченой крысы с экспериментальной подагрической нефропатией. Лимфогистиоцитарная инфильтрация коркового и мозгового слоя с примесью сегментоядерных лейкоцитов и плазматических клеток, умеренная дистрофия эпителия канальцев, некроз отдельных клеток, гиалиноз артерий. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$

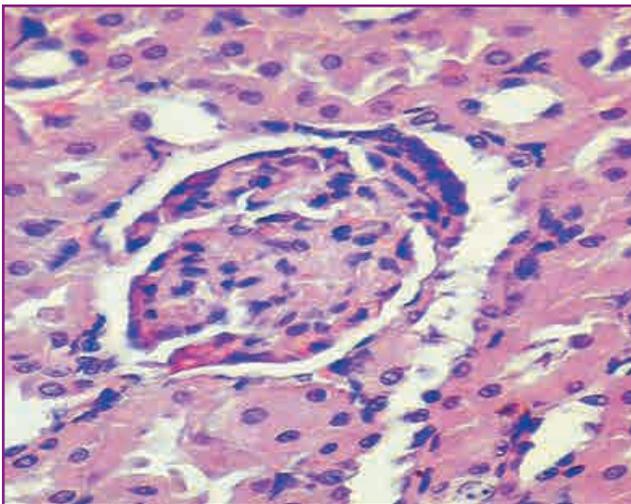


Рисунок 2. Почка нелеченой крысы с экспериментальной подагрической нефропатией. Проплиферация эпителия капсулы с формированием микропулулуний, очаговое увеличение мезангиального матрикса, выраженные дистрофические изменения эпителия канальцев, некрозы группы клеток. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$

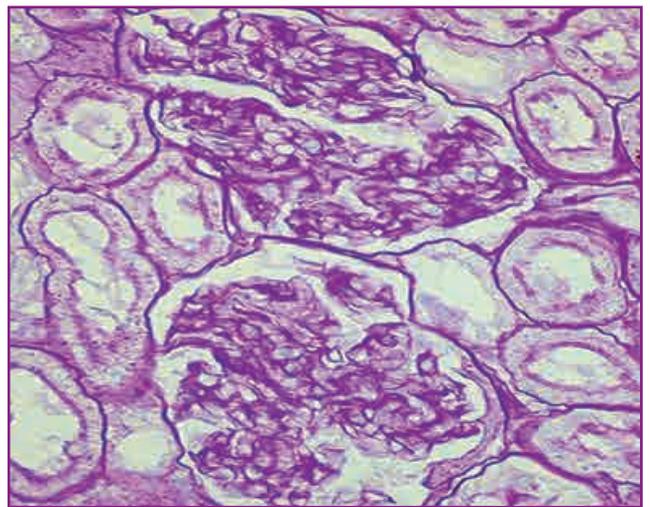


Рисунок 4. Почка нелеченой крысы с экспериментальной подагрической нефропатией. Очаговое увеличение мезангиального матрикса, атрофия, наличие цилиндров в их просвете. PAS-реакция, ув. $\times 200$

большим по сравнению с крысами на фоне применения как аллопуринола ($1,570 \pm 0,121$ о.е.; $t = 3,21$, $p = 0,003$), так и фебуксостата ($1,280 \pm 0,116$ о.е.; $t = 4,64$, $p < 0,001$).

В табл. 2 нашли свое отражение уровни небелковых азотистых продуктов и молекул средней массы в сыворотке крови животных разных групп. У представителей 1-й и 2-й групп выявлены достоверно сниженными на 56 и 65 % параметры урикемии (соответственно $t = 6,83$, $p < 0,001$ и $t = 10,76$, $p < 0,001$). Кроме того, в группе крыс, получавших фебуксостат, по сравнению с нелечеными животными установлены меньшие (на 41 %) показатели мочевины ($t = 4,75$, $p < 0,001$), на 14 % — ПФ ($t = 2,45$, $p = 0,019$) и на 25 % — НФ ($t = 2,04$, $p = 0,048$). В этой связи можно считать, что при экспериментальной подагрической нефропатии аллопуринол и фебуксостат содержат мочевоую кислоту в крови угнетают в равной степени, но в отношении показателей почечной патологии преимущество имеет второй урикодепрессант.

По результатам выполненного однофакторного дисперсионного анализа Брауна — Форсайта, уровень СПП в 1-й группе влияет на показатель урикемии, а во 2-й группе — на значения мочевины, ПФ и НФ в крови. При этом с концентрацией мочевины имеет место прямая корреляционная связь Пирсона. С учетом выполненного вариационного, дисперсионного и корреляционного анализа сделано следующее заключение, которое может иметь определенную практическую направленность в клинической практике: уровень мочевины в крови животных > 404 мкмоль/л ($> M + SD$) является прогностически негативным фактором в отношении дальнейшей эффективности фебуксостат-терапии в эксперименте на крысах. Эти данные отчасти можно экстраполировать на людей, страдающих подагрической нефропатией, с показателем в крови мочевины $> M + SD$ больных.

Отмечены однотипные непараметрические корреляционные связи Кендалла изученных лабораторных показателей со степенью выраженности тех

Таблица 1. Частота отдельных морфологических признаков экспериментальной подагрической нефропатии у животных разных групп (%)

Признак	Все животные (n = 65)	Отдельные группы животных		
		1-я (n = 21)	2-я (n = 29)	3-я (n = 15)
1	55,4	66,7	31,0**	86,7*
2	69,2	85,7	41,4**	100,0*
3	53,9	52,4	44,8	73,3
4	15,4	14,3	6,9	33,3*
5	84,6	90,5	75,9	93,3
6	90,8	85,7	93,1**	93,3
7	80,0	61,9	89,7**	86,7
8	32,3	23,8	31,0	46,7
9	87,7	85,7	82,8	100,0
10	58,5	57,2	62,1	53,3
11	66,2	42,9	75,9**	80,0
12	58,5	52,4	48,3	86,7*

Примечания: 1 — пролиферация мезангиоцитов клубочков; 2 — пролиферация эндотелия капилляров клубочков; 3 — пролиферация эндотелия артериол; 4 — пролиферация эпителия капсулы; 5 — увеличение мезангиального матрикса; 6 — дистрофия эпителия канальцев; 7 — лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы; 8 — изменения щеточной каемки; 9 — изменения сосочков; 10 — склероз клубочков; 11 — склероз стромы; 12 — склероз сосудов; * — достоверные различия нелеченых животных с получавшими урикодепрессанты; ** — достоверные различия между животными, получавшими аллопуринол и фебуксостат.

Таблица 2. Показатели небелковых азотистых продуктов и молекул средней массы в крови экспериментальных животных с подагрической нефропатией разных групп ($M \pm SE$)

Показатель	Группы больных		
	1-я (n = 21)	2-я (n = 29)	3-я (n = 15)
Мочевая кислота, мкмоль/л	$133,30 \pm 11,85^*$	$104,80 \pm 4,58^*$	$301,70 \pm 24,09$
Мочевина, мкмоль/л	$260,7 \pm 44,8$	$203,40 \pm 17,28^*$	$345,70 \pm 24,98$
Креатинин, мкмоль/л	$10,9 \pm 2,5$	$8,2 \pm 1,7$	$13,00 \pm 1,89$
АФ, Е/л	$152,40 \pm 2,72$	$147,40 \pm 2,48$	$153,90 \pm 2,28$
ПФ, Е/л	$51,70 \pm 1,93$	$46,30 \pm 1,41^*$	$53,70 \pm 3,28$
НФ, Е/л	$46,20 \pm 1,99$	$45,10 \pm 1,68^*$	$59,90 \pm 9,67$
ХФ, Е/л	$64,30 \pm 1,98$	$63,80 \pm 2,13$	$72,70 \pm 6,73$

Примечание: * — различия между аналогичными показателями у леченых и нелеченых животных статистически достоверны.

или иных морфологических признаков поражения почек и в 1-й, и во 2-й группе. Так, у животных, получавших аллопуринол и фебуксостат, уровни мочевины и креатинина в крови прямо коррелируют со степенью клеточной инфильтрации стромы (соответственно $\tau = +0,312$, $p = 0,048$; $\tau = +0,334$, $p = 0,034$ и $\tau = +0,327$, $p = 0,013$; $t = +0,271$, $p = 0,039$), а выраженность пролиферации эндотелия капилляров — с показателем АФ (соответственно $\tau = +0,322$, $p = 0,042$ и $\tau = +0,337$, $p = 0,010$), ПФ ($\tau = +0,332$, $p = 0,036$ и $\tau = +0,301$, $p = 0,022$) и НФ ($\tau = +0,427$, $p = 0,007$ и $\tau = +0,407$, $p = 0,002$). В 1-й группе содержание мочевой кислоты в крови соотносится со степенью склероза клубочков почек ($\tau = +0,377$, $p = 0,004$) и стромы ($\tau = +0,271$, $p = 0,039$). Этот факт отражает преимущество фебуксостата над аллопуринолом.

Выводы

При экспериментальной подагрической нефропатии наблюдается повреждение всех структур почек (клубочков, канальцев, стромы, сосудов), частота и степень тяжести которых связаны с проводимой урикодепрессивной терапией, причем ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол и ингибитор ксантиноксиредуктазы фебуксостат в равной степени угнетают уровень урикемии, но действие первого препарата в большей мере направлено на тубулоинтерстициальные изменения, а второго — на гломерулярные с последующим угнетением небелковых азотистых продуктов и молекул средней массы в крови. С учетом предыдущего клинического исследования при подагрической нефропатии наличие преимуществ фебуксостата над аллопуринолом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Рецензенты: проф. Дядык Е.А., проф. Яременко О.Б.

References

1. Humbert A, Stucker F. Acid uric: key player in a recently recognized devastating nephropathy and in the development of chronic kidney disease. *Rev Med Suisse*. 2018 Feb 21;14(595):414-417. (in French).
2. Juge PA, Truchetet ME, Pillebout E, et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine*. 2017 Oct;84(5):595-598. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020.
3. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER, Gelber AC. Association of kidney disease with prevalent gout in the United States in 1988-1994 and 2007-2010. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Jun;42(6):551-61. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.09.009.
4. Kabul S, Shepler B. A review investigating the effect of allopurinol on the progression of kidney disease in hyperuricemic patients with chronic kidney disease. *Clin Ther*. 2012 Dec;34(12):2293-6. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.10.008.
5. Kim S, Kim HJ, Ahn HS, et al. Renoprotective effects of febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Res Clin Pract*. 2017 Sep;36(3):274-281. doi: 10.23876/j.krcp.2017.36.3.274.
6. Luo H, Fang WG, Zuo XX, et al. The clinical characteristics, diagnosis and treatment of patients with gout in China. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2018 Jan 1;57(1):27-31. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.01.005.
7. Ruilope LM, Pontremoli R. Serum uric acid and cardiovascular diseases. *Curr Med Res Opin*. 2013 Apr;29 Suppl 3:25-31. doi: 10.1185/03007995.2013.790803.
8. Singh JA, Cleveland JD. Comparative effectiveness of allopurinol versus febuxostat for preventing incident renal disease in older adults: an analysis of Medicare claims data. *Ann Rheum Dis*. 2017 Oct;76(10):1669-1678. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211210.

Получено 04.05.2018 ■

Синяченко О.В.², Бевзенко Т.Б.¹, Федоров Д.М.²

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

²Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

Порівняльна оцінка застосування урикодепресантів алопуринолу та фебуксостату при подагричній нефропатії Повідомлення 2. Експериментальне дослідження

Резюме. Актуальність. У попередньому нашому дослідженні (повідомлення 1) проведено порівняльну оцінку ефективності двох урикодепресантів — алопуринолу і фебуксостату щодо впливу на функціональний стан нирок у хворих на подагричну нефропатію й встановлено перевагу другого препарату. **Мета** цієї роботи: провести порівняльну оцінку впливу алопуринолу та фебуксостату на прояви експериментальної подагричної нефропатії. **Матеріали та методи.** Експеримент проведено на 70 самцях білих нелінійних шурів. Тваринам одноразово вводили повний адьювант Фрейнда з селезінковою дезоксирибонуклеїною кислотою великої рогатої худоби і в подальшому щодня давали харчовий раціон, що включав автолізат дріж-

джів з молібдатом амонію та інозином, а кожні 10 днів в черевну порожнину вводили стерильну суспензію сечової кислоти. Через 20 діб шурів розподілили на 3 групи: у 1-й в харчовий раціон додавали алопуринол, у 2-й отримували фебуксостат, у 3-й лікування урикодепресантами не здійснювали. Під інгаляційним ефірним і внутрішньочеревним нембуталовим наркозом шурів виводили з експерименту. За допомогою світлової мікроскопії виконували дослідження тканин нирок. Морфологічні препарати забарвлювали гематоксиліном і еозинном, за ван Гізоном і альціановим синім, ставили PAS-реакцію, підраховували середній показник ушкоджень окремих ниркових структур. **Результати.** При експериментальній подагричній не-

фропатії спостерігається ураження всіх структур нирок (клубочків, канальців, стромы, судин), частота й ступінь тяжкості яких пов'язані з урикодепресивною терапією, що проводилась, причому інгібітор ксантиноксидази алопуринол та інгібітор ксантиноксиредуктази фебуксостат рівною мірою пригнічують рівень урикемії, але дія першого препарату більше спрямована на тубулоінтерстиціальні

зміни, а другого — на гломерулярні з подальшим пригніченням небілкових азотистих продуктів і молекул середньої маси в крові. **Висновки.** З урахуванням попереднього клінічного дослідження при подагричній нефропатії встановлено перевагу фебуксостату над алопуринолом.

Ключові слова: подагра; нефропатія; тварини; експеримент; алопуринол; фебуксостат

O.V. Sinyachenko¹, T.B. Bevzenko², D.M. Fedorov¹

¹Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Comparative evaluation of uricodepressants allopurinol and febuxostat in gouty nephropathy.

Message 2. Experimental study

Abstract. Background. In our previous study (message 1), a comparative evaluation on the efficacy of two uricodepressants, allopurinol and febuxostat, was performed in terms of their effect on the functional state of the kidneys in patients with gouty nephropathy, and the advantage of the latter was established. The purpose of this study: a comparative evaluation of allopurinol and febuxostat effects on the manifestations of experimental gouty nephropathy. **Materials and methods.** The experiment was performed on 70 white male nonlinear rats. The animals were once injected with Freund's complete adjuvant with splenic deoxyribonucleic acid of bovine animals and were subsequently kept on a daily diet consisted of autolyzed yeast with ammonium molybdate and inosine, and a sterile suspension of uric acid was injected into their abdominal cavities every 10 days. After 20 days, the rats were divided into 3 groups: group 1, with allopurinol added to daily nutrition; group 2 received febuxostat; group 3, which had not been treated with uricodepressants. The rats were sacrificed under inhalation ether and intraperitoneal nembutal anesthesia. The

kidney tissues were examined by means of the light microscopy. Morphological preparations were stained: with hematoxylin and eosin, van Gieson's and alcian blue, periodic acid-Schiff reaction was applied, the average index of the lesion of particular renal structures was calculated. **Results.** In experimental gouty nephropathy, all kidney structures (glomeruli, tubules, stroma, vessels) are damaged, the incidence and severity are associated with ongoing uricodepressive therapy; in addition, the xanthine oxidase inhibitor allopurinol and the xanthine oxidoreductase inhibitor febuxostat equally reduce the level of uricemia, but the effect of the former is more focused on tubulointerstitial changes, and the latter — on glomerular, followed by the inhibition of non-protein nitrogen products and medium-weight molecules in the blood. **Conclusions.** Taking into consideration the previous clinical study, the advantage of febuxostat over allopurinol in gouty nephropathy was established.

Keywords: gout; nephropathy; animal testing; allopurinol; febuxostat