

**ВЛИЯНИЕ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ  
БОРОДАВЧАТОЙ НА РАЗВИТИЕ НЕФРОПАТИИ У КРЫС  
НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

**Яковлева Лариса Васильевна**

*д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармакоэкономики  
Национального фармацевтического университета,  
61002, Украина, г. Харьков, ул. Пушкинская 53  
E-mail: [cnclnfau@mail.ru](mailto:cnclnfau@mail.ru)*

**Чорна Наталья Степановна**

*младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской  
лаборатории Национального фармацевтического университета,  
61002, Украина, г. Харьков, ул. Пушкинская 53  
E-mail: [cnclnfau@mail.ru](mailto:cnclnfau@mail.ru)*

**Ларьяновская Юлия Борисовна**

*канд. биол. наук, старший научный сотрудник  
Центральной научно-исследовательской лаборатории  
Национального фармацевтического университета,  
61002, Украина, г. Харьков, ул. Пушкинская 53  
E-mail: [cnclnfau@mail.ru](mailto:cnclnfau@mail.ru)*

**INFLUENCE OF DENSE EXTRACT OF WARTY BIRCH LEAVES  
ON THE DEVELOPMENT OF NEPHROPATHY  
IN RATS AGAINST METABOLIC SYNDROME**

**Larisa Yakovleva**

*Doctor of pharmaceutical sciences, professor,  
Head of the department of pharmacoeconomics,  
National University of Pharmacy,  
61002, Ukraine, Kharkiv, Pushkinskaya street, 53*

**Natalia Chorna**

*Junior research scientist of the Central scientific-research laboratory,  
National University of Pharmacy,  
61002, Ukraine, Kharkiv, Pushkinskaya street, 53*

*Yulia Laryanovska*

*Candidate of biological sciences, senior research scientist of the Central scientific-research laboratory, National University of Pharmacy, 61002, Ukraine, Kharkiv, Pushkinskaya street, 53*

## **АННОТАЦИЯ**

В последнее время увеличивается количество пациентов с признаками метаболического синдрома (МС). Нередко у этих больных органом-мишенью становятся почки. В Национальном фармацевтическом университете разработан густой экстракт с листьев березы бородавчатой (ГЭЛББ). **Цель работы:** исследовать влияние ГЭЛББ на развитие у крыс МС (на фоне потребления 10 % раствора фруктозы вместо воды) и на развитие патологических изменений в почках. **Результаты:** оказалось, что ГЭЛББ в дозе 7 мг/кг положительно влияет на основные звенья патогенеза МС. Густой экстракт замедляет увеличение массы тела животных на 10,6 %. Он снижает инсулинорезистентность, увеличивая коэффициент чувствительности к инсулину на 57 %. Под влиянием ГЭЛББ наблюдали нормализацию показателей липидного обмена. Происходит снижение концентрации триглицеридов на 29 % и липопротеидов низкой плотности на 12 %. Густой экстракт позитивно влияет на реологические свойства крови, на что указывает повышение протромбинового времени на 9,4 %. Также положительно влияет на показатели, свидетельствующие о воспалительных процессах, снижая СОЭ на 56 % и лейкоциты на 22 %. Развитие МС у крыс сопровождалось уменьшением экскреции натрия и увеличением его реабсорбции. Густой экстракт положительного влияния на обмен натрия не оказывал. **Выводы:** ГЭЛББ является перспективным веществом для разработки лекарственных средств.

## **ABSTRACT**

Recently the number of patients with signs of the metabolic syndrome (MS) increases. Quite often in these patients a target organ is kidneys. At National pharmaceutical university dense extract from leaves of a warty birch (DELWB) is developed. **Work purpose:** to investigate the influence of DELWB

on development in rats of MS (against consumption of 10% of fructose solution instead of water) and on development of pathological changes in kidneys. **Results:** it has turned out that DELWB in a dose of 7 mg/kg positively influences main links of pathogenesis of MS. Dense extract slows down increase in body weight of animals by 10,6%. It reduces an insulin resistance, increasing sensitivity coefficient to insulin by 57%. Under the influence of DELWB normalization of indicators of a lipidic exchange is observed. There is a decrease in concentration of triglycerides by 29% and lipoproteid of low density for 12%. Dense extract positively influences rheological properties of blood on which increase of prothrombin time is pointed out for 9,4%. Also, the indicators positively influence demonstrating inflammatory processes, lowering BSR by 56% and leukocytes for 22%. Development of MS in rats is followed by reduction of an excretion of sodium and increase in his reabsorption. Dense extract doesn't exert positive impact on an exchange of sodium. **Conclusions:** DELWB is a perspective substance for development of medicines.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, нефропатия, густой экстракт листьев березы бородавчатой.

**Keywords:** metabolic syndrome, nephropathy, the semi-solid extract of birch leaves.

На сегодня в индустриальных странах распространенность метаболического синдрома (МС) среди населения старше 30 лет составляет 10–20%. Главными компонентами МС являются инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, дислипидемия и гипертензия. Также к составляющим МС в последнее время были причислены микроальбуминурия, провоспалительное и протромботическое состояния. Метаболический синдром негативно влияет на функцию почек, распространенность поражения которых при МС составляет 21 % [10]. Почки могут быть непосредственной мишенью повреждающего действия всех компонентов МС, включая инсулинорезистентность, которая инициирует

механизмы дестабилизации клеток и тканей почек, вызывая в них анатомо-функциональные нарушения [11].

Поражение функции почек при МС характеризуется уменьшением экскреции ионов натрия, реабсорбции воды и осмоляльности мочи [14].

В последние три десятилетия резко увеличилось потребление людьми в пищу фруктозы [8]. Поскольку избыток фруктозы в рационе рассматривают как один из факторов МС у людей, модель МС у крыс, вызванная фруктозой, является адекватной данному заболеванию [3].

Объектом нашего исследования является ГЭЛББ, который содержит комплекс биологически активных веществ и основу которого составляют полифенолы, обладающие широким спектром фармакологических свойств.

**Цель исследования** состоит в изучении влияния ГЭЛББ на показатели, отражающие динамику МС, а также на развитие нарушений функций почек на фоне экспериментального МС, вызванного фруктозой, в сравнении с драже «Канефрон Н» производства Bionogica, Германия.

**Материалы и методы.** Исследования проводили на белых беспородных крысах самцах массой 190–210 г. В данном исследовании использовали 32 крысы по 8 животных в группе. Первая группа – негативный контроль (НК), в качестве питья крысы получали отстоянную водопроводную воду. У остальных животных моделировали МС замещением питьевой воды 10 % раствором фруктозы. Через 5 недель животных распределили на 3 группы: вторая группа – позитивный контроль (ПК), третья группа – животные, которым внутрижелудочно вводили ГЭЛББ, четвертая группа – животные, которым внутрижелудочно вводили драже «Канефрон® Н». Животные и в дальнейшем вместо питья получали раствор фруктозы, на фоне которой в течение 26 недель вводили исследуемые вещества.

Животные получали ГЭЛББ в дозе 7 мг/кг [13]. Драже «Канефрон® Н» получали в дозе 20 мг/кг (по действующему веществу), которая рассчитана от суточной дозы для человека с помощью коэффициентов видовой чувствительности [9]. Драже «Канефрон Н» – комбинированный растительный

препарат. Он оказывает нефропротекторное, противовоспалительное, сосудорасширяющее действие, улучшает кровоснабжение органов. Фенолкарбоновые кислоты, входящие в состав золототысячника, повышают осмоляльность мочи [6].

После окончания эксперимента у крыс определяли время свертывания, СОЭ. Наличие у животных инсулинорезистентности изучали на модели короткого инсулинового теста, результат которого представлен в виде коэффициента чувствительности к инсулину (КЧИ), показывающего процент снижения гликемии после введения экзогенного инсулина относительно базальной гликемии. Степень чувствительности к действию инсулина определяли в отношении к исходному уровню как процент снижения базальной гликемии через 30 минут после внутривентриального введения гормона в дозе 1 ЕД/кг.

У крыс определяли спонтанный суточный диурез. В моче определяли концентрацию креатинина, ионов натрия и калия. Выведение крыс из эксперимента проводили методом декапитации под легким наркозом. В сыворотке крови определяли концентрацию глюкозы, креатинина, ионов натрия и калия. Состояние метаболизма липидов оценивали по содержанию в сыворотке крови триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), используя тест-наборы реактивов фирмы «Ласнема» (Чехия).

Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина и канальцевую реабсорбцию. В плазме крови определяли протромбиновое время, концентрацию фибриногена и время лизиса эуглобулиновых сгустков. Определяли массовый коэффициент почек (МКП).

Полученные экспериментальные данные обрабатывали методами вариационной статистики (рассчитывали среднее арифметическое и его стандартную ошибку ( $M \pm m$ ), или медиану с верхним и нижним квартилями ( $Me$  ( $LQ$ ;  $UQ$ ))). Для получения статистических выводов применяли однофакторный дисперсионный анализ, или критерий Крускала-Уоллиса для данных, которые

не подлежат нормальному закону распределения. При выявлении отличий между экспериментальными группами, применяли критерии Ньюмена-Кейлса для множественных сравнений или критерий Манна-Уитни. Отличия между экспериментальными группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  [4]

**Результаты и обсуждение.** Через 5 недель на фоне потребления раствора фруктозы масса крыс увеличилась в среднем на 72 % и была достоверно выше, чем в группе крыс НК, масса которых увеличилась только на 39 % (табл. 1). Введение животным в течение 26 недель внутрижелудочно ГЭЛББ способствовало достоверному замедлению увеличения массы на 10,6 %, а при введении драже «Канефрон Н» – на 7,7 % в сравнении с животными группы ПК, но все же масса животных обеих групп оставалась достоверно выше в сравнении с группой крыс НК. Из литературных данных известно, что при ожирении происходит формирование гипертрофии клубочков и гиперплазии клеточного состава нефронов. В первую очередь данный механизм носит компенсаторный характер для обеспечения детоксикационной функции почек, так как общая поверхность фильтрационной поверхности обычного количества нефронов не способна длительное время выдерживать нагрузку избытка метаболитов. Дополнительно происходит подключение почечного резерва за счет функционально малоактивных нефронов. Длительное влияние на ткань почек гормонов и факторов роста начинает оказывать повреждающее действие на структуру почек и в дальнейшем вызывает увеличение объема жировой ткани, что приводит к срыву механизмов компенсации [12].

Таблица 1.

**Влияние ГЭЛББ на динамику массы тела крыс, массу почек и массовый коэффициент почек в условиях развития экспериментального метаболического синдрома, вызванного чрезмерным потреблением фруктозы, (n=8)**

Показатели	НК	ПК	ГЭЛББ, 7 мг/кг	Канефрон Н, 20 мг/кг
Исходная масса тела, г $M \pm m$	205,9 $\pm$ 1,9	206,6 $\pm$ 8,0	206,9 $\pm$ 4,8	204,7 $\pm$ 4,7
Через 5 недель, г $M \pm m$	286,6 $\pm$ 3,2 <sup>^</sup>	356,3 $\pm$ 12,1 <sup>*^</sup>	354,7 $\pm$ 8,4 <sup>*^</sup>	354,1 $\pm$ 5,9 <sup>*^</sup>
Через 26 недель лечения, г $M \pm m$	421,6 $\pm$ 6,6 <sup>^</sup>	531,3 $\pm$ 10,8 <sup>*^</sup>	475,0 $\pm$ 10,7 <sup>*/**^</sup>	490,3 $\pm$ 5,5 <sup>*/**^</sup>
Масса почки, г $M \pm m$	1,38 $\pm$ 0,04	1,66 $\pm$ 0,06 <sup>*</sup>	1,53 $\pm$ 0,04 <sup>*/**</sup>	1,68 $\pm$ 0,05 <sup>*</sup>
МКП, % $Me (LQ;UQ)$	0,34 (0,32;0,36)	0,31 (0,30;0,32)	0,32 (0,31;0,36)	0,35 <sup>**/*</sup> (0,34;0,36)

Примечания: 1.\* – отклонение показателя достоверно относительно показателя группы НК,  $p < 0,05$ ;

2.\*\* – отклонения показателя достоверно относительно показателя группы ПК,  $p < 0,05$ ;

3.\*\*\* – отклонение показателя достоверно относительно группы животных, получавших ГЭЛББ,  $p < 0,05$ ;

4.^ – отклонение показателя достоверно относительно исходной массы тела животных данной группы,  $p < 0,05$ .

Но даже при гипертрофии клубочков МКП в группе ПК при ожирении и СД 2 типа остается меньше нормы [3]. При расчете МКП наблюдали некоторое снижение его в группе ПК и несколько меньшее снижение под влиянием ГЭЛББ, у крыс на фоне введения драже «Канефрон Н» МКП отличался достоверным повышением относительно данных групп.

Результаты, представленные в таблице 2, свидетельствуют, что избыточное поступление фруктозы вызывает выраженную инсулинорезистентность, о чем свидетельствует достоверное снижение КЧИ в группе ПК относительно группы НК. Введение животным ГЭЛББ и «Канефрон Н» достоверно повышает КЧИ относительно животных группы ПК.

Таблица 2.

**Биохимические показатели крови и коэффициент чувствительности к инсулину у крыс на фоне метаболического синдрома, вызванного чрезмерным потреблением фруктозы, и коррекция их ГЭЛББ, (n=8)**

Показатели	НК	ПК	ГЭЛББ, 7 мг/кг	Канефрон Н, 20 мг/кг
КЧИ, % <i>Me (LQ;UQ)</i>	44,2 (38,9;46,5)	26,4* (24,4;34,4)	41,1** (36,3;48,3)	41,4** (32,3;46,2)
Глюкоза, ммоль/л <i>M±m</i>	5,30±0,24	5,09±0,30	5,18±0,22	5,08±0,21
ЛПНП, ммоль/л <i>M±m</i>	1,78±0,03	2,01±0,07*	1,77±0,04**	1,83±0,04
ЛПВП, ммоль/л <i>M±m</i>	0,46±0,02	0,56±0,01	0,52±0,03	0,55±0,05
ТГ, ммоль/л <i>M±m</i>	0,35±0,03	0,51±0,05*	0,36±0,03**	0,31±0,04**

*Примечания:*

1.\* – отклонение показателя достоверно относительно показателя группы НК,  $p < 0,05$ ;

2.\*\* – отклонение показателя достоверно относительно показателя группы ПК,  $p < 0,05$ .

Достоверных изменений концентрации глюкозы в сыворотке крови крыс, которые получали фруктозу, не наблюдали. Атерогенным фактором считается повышение в крови ЛПНП, триглицеридов и снижение ЛПВП [10]. В группе ПК наблюдали увеличение ЛПНП и ТГ и незначительное повышение ЛПВП.

В исследуемых группах, которые получали ГЭЛББ и препарат сравнения, концентрация ЛПВП оставалась на уровне группы ПК и достоверно не отличалась от концентрации в группе НК. В этих же группах достоверно снижалась концентрация ТГ, что свидетельствует об их антиатерогенном действии (табл. 2). Концентрация ЛПНП достоверно снижалась на фоне введения ГЭЛББ, снижение данного показателя на фоне введения драже «Канефрон Н» оставалось недостоверным.

С увеличением тяжести МС частота и степень протромботических и провоспалительных нарушений увеличивается [2]. Поэтому у крыс исследовали систему свертывания крови на фоне инсулинорезистентности (табл. 3).

Выяснили, что время свертывания крови соответствовало норме во всех исследуемых группах, но у животных группы ПК достоверно сокращалось



протромбиновое время и компенсаторно повышалась фибринолитическая активность крови, о чем свидетельствовало достоверное снижение времени лизиса эуглобулиновых сгустков относительно группы НК.

Повышение фибринолитической активности свидетельствует об активации компенсаторных возможностей у крыс на фоне развития МС. Следует отметить, что с активацией фибринолитической системы связаны важные механизмы развития воспалительного процесса [1].

Введение животным, на фоне употребления фруктозы, ГЭЛББ и драже «Канефрон Н» способствовало нормализации протромбинового времени и времени лизиса эуглобулиновых сгустков (табл. 3). Введение крысам ГЭЛББ оказывало более выраженное влияние на данные показатели, но без достоверных отличий между собой.

Воспаление играет важную роль в развитии сосудистых осложнений на фоне МС. У крыс группы ПК достоверно выросла СОЭ и увеличилось количество лейкоцитов. В публикациях неоднократно сообщалось об увеличении количества лейкоцитов в крови при ожирении [2].

**Таблица 3.**

**Влияние ГЭЛББ на гематологические показатели у крыс с метаболическим синдромом, вызванным чрезмерным потреблением фруктозы, (n=8)**

Показатели	НК	ПК	ГЭЛББ, 7 мг/кг	Канефрон Н, 20 мг/кг
Время свертывания, с <i>M±m</i>	144,1±9,3	149,1±15,2	145,3±6,7	143,6±5,7
Протромбиновое время, с <i>M±m</i>	16,1±0,2	13,9±0,2*	15,2±0,3*/**	14,7±0,4*/**
Время лизиса эуглобулиновых сгустков, мин. <i>Me (LQ;UQ)</i>	96,0 (63,5;119,0)	50,0* (43,0;50,5)	80,0** (68,0;133,0)	61,5** (54,0;126,5)
СОЭ, мм/час <i>Me (LQ;UQ)</i>	2,00 (1,25;2,50)	4,00* (2,50;6,75)	1,75** (1,50;3,00)	2,50** (1,50;2,75)
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л <i>M±m</i>	9,2±1,0	15,1±1,1*	11,8±0,7*/**	11,9±0,7**

*Примечания:*

1.\* – отклонение показателя достоверно относительно показателя группы НК,  $p < 0,05$ ;

2.\*\* – отклонение показателя достоверно относительно показателя группы ПК,  $p < 0,05$ .

Введение исследуемых объектов способствовало достоверному снижению СОЭ и количества лейкоцитов.

Исследование функции почек на фоне МС показало, что у всех животных с патологией достоверно снижалась осмоляльность мочи, о чем свидетельствует снижение концентрации натрия в моче, возрастала реабсорбция натрия и уменьшалась его экскреция (табл. 4). Экскреция калия во всех исследуемых группах, по сравнению с группой НК, хотя и недостоверно, но уменьшалась. Есть мнение, что это обусловлено увеличением активности ионных переносчиков базолатеральных мембран канальцев [7]. Некоторое увеличение диуреза и снижение реабсорбции воды при этом может зависеть от увеличения интенсивности локальной секреции простагландина E<sub>2</sub>, который образуется в мозговом веществе почки.

**Таблица 4.**

**Показатели функционального состояния почек крыс на фоне метаболического синдрома, вызванного чрезмерным потреблением фруктозы, (n=8)**

Показатели	НК	ПК	ГЭЛББ, 7 мг/кг	Канефрон Н, 20 мг/кг
Диурез, мл/100 г/сутки <i>Me (LQ;UQ)</i>	1,87 (1,57;2,70)	2,10 (1,52;2,36)	2,48 (2,18;3,13)	1,98 (1,79;2,26)
СКФ, мл/ мин. на100 г массы <i>Me (LQ;UQ)</i>	0,21 (0,15;0,23)	0,17 (0,16;0,19)	0,18 (0,16;0,21)	0,18 (0,12;0,20)
Реабс. воды, % <i>Me (LQ;UQ)</i>	99,2 (99,2;99,4)	99,2 (99,0;99,3)	98,9 (98,8;99,3)	99,1 (98,9;99,3)
Реабс. натрия, % <i>Me (LQ;UQ)</i>	98,9 (98,4;99,2)	99,3* (99,2;99,5)	99,5* (99,3;99,6)	99,5* (99,1;99,6)
Na <sup>+</sup> мочи, моль/л <i>M±m</i>	145,8±19,6	82,1±13,1*	48,5±7,8*	61,6±12,0*
Экскреция Na <sup>+</sup> , мкмоль/ сутки на100 г массы <i>Me (LQ;UQ)</i>	0,31 (0,22;0,36)	0,15* (0,12;0,19)	0,10* (0,08;0,16)	0,12* (0,07;0,19)
Na <sup>+</sup> сыворотки, ммоль/л <i>M±m</i>	130,5±0,9	133,3±1,9	128,2±2,2	133,9±1,8
Экскреция K <sup>+</sup> , мкмоль/ сутки на 100 г массы <i>Me (LQ;UQ)</i>	0,37 (0,30;0,52)	0,28 (0,26;0,31)	0,27 (0,23;0,30)	0,23 (0,22;0,34)
K <sup>+</sup> сыворотки, ммоль/л <i>M±m</i>	5,51±0,10	5,39±0,14	5,78±0,32	5,69±0,16

*Примечание:* \* – отклонение показателя достоверно относительно показателя группы НК,  $p < 0,05$ .

Повышение локальной секреции простагландина  $E_2$  лежит в основе механизма конкурентных взаимодействий с вазопрессином, что нарушает реабсорбцию воды в собирательных трубках [6].

Концентрация натрия в крови крыс, которые получали фруктозу, почти не изменилась. Это можно объяснить тем, что при МС блокируются трансмембранные ионообменные механизмы ( $Na^+$ -,  $K^+$ - зависимой АТФ-азы), повышая тем самым содержание внутриклеточного  $Na^+$ , уменьшая содержание внутриклеточного  $K^+$  [2].

При увеличении поступления в организм фруктозы происходит активация переносчика глюкозы SGLT5, что увеличивает всасываемость фруктозы и натрия. Исследователи считают, что синергизм реабсорбции фруктозы и натрия играет главную роль в патогенезе гипертензии при МС [15].

Ученые [15] предположили, что уменьшение реабсорбции фруктозы должно сдерживать проявления развития МС. Поэтому были выведены нокаутные мыши, у которых отсутствовал ген, несущий информацию о переносчике SGLT5. У мышей с отсутствием переносчика SGLT5, обеспечивающего реабсорбцию фруктозы, наблюдали значительное увеличение экскреции фруктозы, что не сказывалось на ее уровне в сыворотке крови. Как ни удивительно, но у нокаутных мышей проявления развития МС были значительно выше, чем у линии мышей дикого типа, что стало основанием считать более значимой роль переносчика SGLT5 не в экскреции фруктозы, а ее метаболизме.

Вышеизложенные наблюдения в некоторой мере помогают понять результаты нашего эксперимента. Возможно, активация исследуемым экстрактом переносчика SGLT5 способствует повышению реабсорбции ионов натрия в почках, но при этом улучшаются другие показатели, которые свидетельствуют об уменьшении инсулинорезистентности, гиперлипидемии, воспаления и нарушения реологических свойств крови.

Таким образом, ГЭЛББ и препарат сравнения канефрон Н, несмотря на улучшение ряда показателей, которые характеризуют состояние МС,

оказывали неоднозначное влияние на функцию почек, усиливая реабсорбцию натрия и уменьшая осмоляльность мочи, что характерно для больных с МС [1].

### **Выводы**

На фоне проявлений экспериментального МС у крыс введение ГЭЛББ способствовало нормализации многих измененных показателей, таких как уменьшение массы тела, устранение инсулинорезистентности, нормализация липидного обмена, снижение протромботических и воспалительных состояний, и по выраженности превосходило динамику показателей под влиянием препарата сравнения – драже «Канефрон Н»

Снижение под влиянием ГЭЛББ проявлений МС не влияло положительно на функцию почек относительно группы ПК, о чем свидетельствует повышение реабсорбции натрия, снижение его экскреции, снижение осмоляльности мочи, на что косвенно указывает снижение концентрации натрия в моче

### **Список литературы:**

1. Берковская М.А., Бутрова С.А. Метаболический синдром как протромбогенное состояние// Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 3. – С. 3–9.
2. Краснокутский С.В., Корж А.Н., Васькив Н.Н. Скрытая почечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией // Кровообіг та гемостаз. – 2009. – № 1–2. – С. 44–47.
3. Кутырина И.М., Федорова Е.Ю. Вклад ожирения в поражение почек при сахарном диабете (экспериментальное исследование) // Сахарный диабет. – 2008. – № 2. – С. 8–10.
4. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel. – Киев, 2001. – 320 с.
5. Меркулов Г.А. Курс патологогистологической техники. – М.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969.– 424 с.

6. Наточин Ю.В. Диабет: функциональное состояние почки // Сахарный диабет. – 2002. – № 1. – С. 22–26.
7. Павлов В.Н., Алексеев А.В., Ишемгулов Р.Р. и др. Нарушение водно-электролитного обмена у пациентов с метаболическим синдромом // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 2. – С. 40–44.
8. Решетняк М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н. и др. Модель метаболического синдрома, вызванного кормлением фруктозой: патогенетические взаимосвязи обменных нарушений // Медицинский академический журнал. – 2011. – Т. 11, № 3. – С. 23–27.
9. Рыболовлев Ю.П., Сидяров Д.П., Афонин Н.И. Прогностическая оценка безопасности веществ для человека по константам биологической активности // Токсикол. аспекты безопасности готовых лекарственных форм. – М., 1981. – С. 9–12.
10. Соколова Л.К. Метаболический синдром и ассоциированные с ними заболевания: критерии диагностики, принципы терапии. Обзор литературы и собственные данные // Ліки України. – 2012. – № 10. – С. 14–19.
11. Тюзиков И.А., Калиниченко С.Ю., Ворслов Л.О. и др. Роль инсулинорезистентности в патогенезе заболеваний почек // Экспериментальная и клиническая урология. – 2012. – № 4. – С. 23–28.
12. Федорова Е.Ю., Краснова Е.А., Шестакова М.В. Ожирение и почки: механизм повреждения почек при ожирении // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 1. – С. 22–28.
13. Яковлева Л.В., Чорная Н.С. Активность густого экстракта листьев березы при острой почечной недостаточности // Медицина сьогодні і завтра – 2004. – № 4. – С. 73–75.
14. Kang D.G., Moon M.K., Sohn E.J. et al. Effects of morin on blood pressure and metabolic changes in fructose-induced hypertensive rats // Biol. Pharm. Bull. – 2004. – 27(11). – P. 1779–1783.

15. Fukuzawa T., Fukazawa M., Ueda O. et al. SGLT5 reabsorbs fructose in the kidney but its deficiency paradoxically exacerbates hepatic steatosis induced by fructose // PLOS ONE. – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. 256–262.

## References:

1. Berkovskaia M.A., Butrova S.A. Metabolic syndrome as protrombogenic state. *Ozhirenie i metabolizm. [Obesity and metabolism]*, 2009, no. 3, pp. 3–9 (In Russian).
2. Krasnokutskii S.V., Korzh A.N., Vas'kiv N.N. The latent renal failure at patients with diabetes of the 2nd type and arterial hypertension. *Krovoobigta gemostaz. [Blood circulation and hemostasis]*, 2009, no. 1–2, pp. 44–47 (In Russian).
3. Kutyrina I.M., Fedorova E.Iu. Obesity's contribution to kidney disease in diabetes mellitus (experimental study). *Sakharnyi diabet. [Diabetes]*, 2008, no. 2, pp. 8–10 (In Russian).
4. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. *Statistical methods in biomedical studies using Excel*. Kiev, 2001. 320 p. (In Russian).
5. Merkulov G.A. *Course of pathohistological technology*. Moscow, Meditsina Publ., Leningrad division, 1969. 424 p. (In Russian).
6. Natochin Iu.V. Diabetes: the functional state of the kidney. *Sakharnyi diabet. [Diabetes]*, 2002, no. 1, pp. 22–26 (In Russian).
7. Pavlov V.N., Alekseev A.V., Ishemgulov R.R. Violation of water-electrolyte metabolism in patients with metabolic syndrome. *Biulleten' sibirskoi meditsiny. [Newsletter of Siberian medicine]*, 2012, no. 2, pp. 40–44 (In Russian).
8. Reshetniak M.V., Khirmanov V.N., Zybina N.N. The model of the metabolic syndrome, caused by feeding fructose: pathogenetic relationship of metabolic disorders. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal. [Medical academic journal]*, 2011, vol. 11, no. 3, pp. 23–27 (In Russian).

9. Rybolovlev Iu.P., Sidliarov D.P., Afonin N.I. Predictive safety assessment of substances for human constants for biological activity. Toksikol. aspekty bezopasnosti gotovykh lekarstvennykh form. [Toxicological aspects of the safety of finished dosage forms], Moscow, 1981. pp. 9–12 (In Russian).
10. Sokolova L.K. Metabolic syndrome and associated disorders: diagnostic criteria, principles of therapy. Review of the literature and own data. Liki Ukraïni. [Ukrainian medicine], 2012, no. 10, pp. 14–19 (In Russian).
11. Tiuzikov I.A., Kalinichenko S.Iu., Vorslov L.O. Role of insulin resistance in the pathogenesis of renal disease. Eksperimental'naia i klinicheskaia urologiia. [Experimental and clinical urology], 2012, no. 4, pp. 23–28 (In Russian).
12. Fedorova E.Iu., Krasnova E.A., Shestakova M.V. Obesity and kidney: renal damage mechanism for obesity. Ozhirenie i metabolizm. [Obesity and metabolism], 2006, no. 1, pp. 22–28 (In Russian).
13. Iakovleva L.V., Chornaia N.S. Activity of thick extract of birch leaves in acute renal failure. Meditsina s'ogodni i zavtra. [Medicine today and tomorrow], 2004, no. 4, pp. 73–75 (In Russian).
14. Kang D.G., Moon M.K., Sohn E.J. et al. Effects of morin on blood pressure and metabolic changes in fructose-induced hypertensive rats. Biol. Pharm. Bull. 2004. 27(11). P. 1779–1783.
15. Fukuzawa T., Fukazawa M., Ueda O. et al. SGLT5 reabsorbs fructose in the kidney but its deficiency paradoxically exacerbates hepatic steatosis induced by fructose. PLOS ONE. 2013. Vol. 8, № 2. P. 256–262.