

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

EXPERIMENTAL RESEARCH

Патологическая анатомия

Pathology

doi: 10.25005/2074-0581-2025-27-3-683-694

ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ МОРФОЛОГИЮ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

А.А. ШЕВАНДОВА^{1,2}, Л.О. АМЕТОВА³, Т.П. МАКАЛИШ¹, И.В. ЧЕРНОУСОВА⁴, Л.Е. СОРОКИНА^{1,5}, А.А. ПИСАРЕВ³, И.И. ФОМОЧКИНА³

¹ Центральная научно-исследовательская лаборатория, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

² Лаборатория аналитических исследований, инновационных и ресурсосберегающих технологий, Всероссийский национальный научно-исследовательский институт виноградарства и виноделия «Магарах» Российской академии наук, Ялта, Российская Федерация

³ Кафедра базисной и клинической фармакологии, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

⁴ Лаборатория функциональных продуктов переработки винограда, ФГБУН Всероссийский национальный научно-исследовательский институт виноградарства и виноделия «Магарах» Российской академии наук, Ялта, Российская Федерация

⁵ Лаборатория цитологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация

Цель исследования: изучить влияние полифенольных препаратов на функциональную морфологию почек при экспериментальном метаболическом синдроме (МС).

Материал и методы: экспериментальное исследование проведено на 50 крысах линии Wistar. Для моделирования МС использовалась фруктозная модель кормления. Животные были распределены на группы (по 10 в каждой) в зависимости от вида получаемой коррекции (азилсартан, концентрат полифенолов (ПФ) лозы винограда, концентрат ПФ семян винограда), группа сравнения представлена МС без коррекции, контрольная группа – интактными животными. Для оценки эффективности различных терапевтических стратегий использовались биохимические и морфологические методы исследования.

Результаты: показано, что ПФ концентраты из лозы и семян винограда, а также блокаторы рецепторов ангиотензина II первого типа (азилсартан) оказывают положительное метаболическое воздействие, предотвращая развитие МС.

Заключение: результаты проведенных исследований указывают на нефропротекторный потенциал ПФ концентратов семян и лозы винограда при МС и позволяют рекомендовать их для клинического изучения в качестве средств комплексной терапии метаболической нефропатии и других заболеваний почек, ассоциированных с метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: метаболический синдром, нефропатия, полифенолы, ресвератрол.

Для цитирования: Шевандова АА, Аметова ЛО, Макалиш ТП, Черноусова ИВ, Сорокина ЛЕ, Писарев АА, Фомочкина ИИ. Влияние полифенольных препаратов на функциональную морфологию почек при экспериментальном метаболическом синдроме. *Вестник Авиценны*. 2025;27(3):683-94. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2025-27-3-683-694>

EFFECTS OF POLYPHENOLIC COMPOUNDS ON BIOCHEMICAL PROFILE AND RENAL MORPHOLOGY IN THE CONTEXT OF EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME

A.A. SHEVANDOVA^{1,2}, L.O. AMETOVA³, T.P. MAKALISH¹, I.V. CHERNOUSOVA⁴, L.E. SOROKINA^{1,5}, A.A. PISAREV³, I.I. FOMOCHKINA³

¹ Central Research Laboratory, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

² Laboratory of Analytical Research, Innovative and Resource-Saving Technologies, All-Russian National Research Institute of Viticulture and Winemaking "Magarach" of the Russian Academy of Sciences, Yalta, Russian Federation

³ Department of Basic and Clinical Pharmacology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

⁴ Laboratory of Functional Products of Grape Processing, All-Russian National Research Institute of Viticulture and Winemaking "Magarach" of the Russian Academy of Sciences, Yalta, Russian Federation

⁵ Laboratory of Cytology, Academician Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Objective: To study the effect of polyphenolic compounds on biochemical profile and renal morphology in the context of experimental metabolic syndrome (MetS).

Methods: An experimental study was conducted involving 50 Wistar rats, utilizing a high fructose diet to simulate metabolic syndrome (MetS). The animals were grouped into groups of 10 based on the treatments they received, which included Edarbi (azilsartan) and polyphenol-rich extracts from grape cane and seeds. There was also a comparison group consisting of rats with MetS that did not receive any treatment, as well as a control group of healthy intact animals. Biochemical and morphological methods were employed to evaluate the effectiveness of the various therapeutic strategies.

Results: Polyphenol-rich extracts derived from grape cane and seeds, along with angiotensin II type 1 receptor blockers, such as Edarbi (azilsartan), have demonstrated a beneficial effect in preventing the onset of MetS.

Conclusion: The results of the study suggest that polyphenol-rich extracts derived from grape seeds and cane may offer nephroprotective benefits in the context of MetS. Therefore, the study recommends these extracts for clinical trials as part of a comprehensive treatment approach for metabolic nephropathy and other kidney-related diseases linked to metabolic disorders.

Keywords: Metabolic syndrome, nephropathy, polyphenols, resveratrol.

For citation: Shevandova AA, Ametova LO, Makalish TP, Chernousova IV, Sorokina LE, Pisarev AA, Fomochkina II. Vliyanie polifenol'nykh preparatov na funktsional'nuyu morfoloгиyu pochek pri eksperimental'nom metabolicheskom sindrome [Effects of polyphenolic compounds on biochemical profile and renal morphology in the context of experimental metabolic syndrome]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2025;27(3):683-94. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2025-27-3-683-694>

ВВЕДЕНИЕ

Патологические состояния, которые связаны с метаболическим синдромом – МС (инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия) часто обуславливают развитие морфофункциональных нарушений различных органов, включая почки [1]. Индуцированные метаболическими нарушениями окислительный стресс, воспаление, эндотелиальная дисфункция на фоне сопутствующей гиперактивации симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем ассоциированы с развитием метаболической нефропатии, проявляющейся в прогрессирующей альбуминурии и почечной гиперfiltrации, а также приводящие к развитию хронической болезни почек (ХБП) [2].

Среди хронических неинфекционных болезней ХБП занимает особое место, так как связана с ухудшением качества жизни и высокой смертностью. Научные исследования последних лет свидетельствуют о том, что поражение почек может рассматриваться как одно из проявлений МС. В проведённых исследованиях показано, что МС является независимым фактором риска ХБП. Наличие метаболических нарушений увеличивает вероятность развития ХБП у пациентов старше 20 лет в 2,6 раза, при этом отмечается прямая зависимость с количеством диагностических критериев МС [3, 4].

Учитывая медико-социальную значимость метаболических заболеваний, в частности МС, в современной медицинской практике, одним из наиболее актуальных вопросов остаётся поиск патогенетических обоснованных способов коррекции всего спектра возможных нарушений. В этом аспекте перспективным представляется использование полифенолов (ПФ) – широко распространённых биологически активных веществ растительного происхождения, способных оказывать воздействие на патогенетические звенья МС. Среди многих факторов, определяющих научный интерес к ПФ, на передний план выходят их антиоксидантные и противовоспалительные свойства. Результаты ряда экспериментальных работ и клинических исследований позволили подтвердить наличие у ПФ противодиабетического эффекта, который ассоциирован с восстановлением чувствительности к инсулину и нормализацией углеводно-липидного обмена [5-7].

Обращает на себя внимание высокая степень гетерогенности химического строения ПФ соединений. Известны различные классы ПФ, включая флавоноиды, танины, стильбены, лигнаны и др. Каждый класс имеет уникальные свойства и способность взаимодействовать с биологическими системами [8-10].

В последнее время отмечается всплеск научного интереса к целебным свойствам винограда, обусловленным биологически активными ПФ, локализованными в кожце, мякоти, семечках виноградной ягоды, гребнях виноградной грозди. ПФ винограда, ко-

INTRODUCTION

Metabolic syndrome (MetS) is linked to various pathological conditions, including insulin resistance, obesity, dyslipidemia, and arterial hypertension, and these can lead to morphofunctional kidney disorders [1]. Metabolic nephropathy, linked to metabolic disorders, arises from a combination of factors, including oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction. These factors, along with the overactivation of the sympathoadrenal and renin-angiotensin-aldosterone systems, contribute to the progression of the disease. The condition is characterized by albuminuria and renal hyperfiltration, ultimately leading to chronic kidney disease (CKD) [2].

CKD is a serious global health issue due to its impact on quality of life and high mortality rates. Recent studies indicate that kidney damage may be a manifestation of MetS and that MetS is an independent risk factor for CKD. The presence of metabolic disorders increases the risk of developing CKD by 2.6 times in individuals over 20, with a direct correlation between the number of MetS diagnostic criteria and CKD risk [3, 4].

The prevalence and severity of metabolic diseases, especially MetS, present a significant challenge in modern medicine. Addressing this challenge requires identifying effective methods to treat the full spectrum of related disorders. Polyphenols (PPs), abundant plant-derived compounds with antioxidant and anti-inflammatory properties, show promise in this area. Experimental and clinical studies suggest that PPs can improve insulin sensitivity and normalize carbohydrate and lipid metabolism, potentially leading to antidiabetic effects [5-7].

Polyphenolic compounds exhibit significant structural diversity, falling into various classes like flavonoids, tannins, stilbenes, and lignans, each with distinct properties and interactions within biological systems [8-10].

Grapes contain biologically active PPs with potential medicinal properties, particularly in their skin, pulp, seeds, and stems. These PPs, released during alcoholic fermentation, are crucial for the biological effects of grape processing byproducts. Commonly used extracts of PPs from grape seeds and cane primarily consist of flavonoids and non-flavonoids [2, 8, 14-16].

Monomeric flavonoids exist primarily as glycosides of anthocyanins, including delphinidin, malvidin, cyanidin, and petunidin. Other monomeric flavonoids include quercetin and its glycoside, as well as (+)-D-catechin and (–)-epicatechin. Oligomeric and polymeric flavonoids, specifically procyanidins, are composed of condensed catechin units. Oligomeric procyanidins consist of a few catechin units, including catechin, epicatechin, and their di-

торые экстрагируются в процессе спиртового брожения, определяют биологические свойства и эффекты продуктов переработки винограда. Широко используемые концентраты ПФ семян и лозы винограда преимущественно представлены двумя основными группами веществ флавоноидной и нефлавоноидной природы [2, 8, 14-16].

Мономерные флавоноиды присутствуют в виде гликозидов антоцианов (дельфинидина, мальвидина, цианидина, петунидина), кверцетина и его гликозида, (+)-D-катехина, (-)-эпикатехина. Олигомерные флавоноиды процианидины состоят из нескольких (до шести) конденсированных катехиновых единиц (катехина, эпикатехина и их димеров), полимерные процианидины содержат семь и более катехиновых единиц. При этом олигомерные и полимерные формы флавоноидов составляют большую лабильную часть суммарных концентратов, обладающих биологической активностью. Среди нефлавоноидных ПФ идентифицированы оксикоричные (галловая, сиреневая) и оксикоричные кислоты (кафтаровая, каутаровая), хлорогеновая кислота и транс-ресвератрол [11].

Ранее проведённые клинические испытания среди лиц с хроническими заболеваниями, в том числе почек, выявили некоторые различия в эффективности терапии ПФ. В частности, выяснилось, что биологическая активность концентратов ПФ винограда зависит от их химической структуры, концентрации, биодоступности, а также нутритивных особенностей пациентов. Актуальной и заслуживающей особого внимания задачей остаётся определение безопасных и эффективных доз ПФ во избежание их негативного влияния на морфофункциональные характеристики почек [12, 13].

Таким образом, существующие неоднозначные мнения о механизмах действия ПФ, а также отсутствие полноты знаний о клинических эффектах растительных метаболитов обуславливают актуальность проведения дополнительных исследований по данной тематике.

Цель исследования

Изучить влияние ПФ препаратов на функциональную морфологию почек при экспериментальном МС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование выполнено на 50 белых крысах-самцах линии Wistar категории SPF (ФИБХ РАН питомник «Пушино») возрастом 10-12 месяцев, массой тела 250-300 г.

Согласно дизайну исследования, все животные были рандомизированы на 5 групп:

- I группа (n=10) – животные с МС, получавшие антигипертензивный препарат (азилсартан);
- II группа (n=10) – животные с МС, получавшие концентрат ПФ семян винограда (КСВ);
- III группа (n=10) – животные с МС, получавшие концентрат ПФ лозы винограда (БКЛВ);
- IV группа сравнения (n=10) – животные с МС без коррекции;
- V контрольная группа (n=10) – интактные животные.

Эксперимент проводился в два этапа. На I этапе у лабораторных животных на протяжении 14 недель осуществлялось моделирование МС с использованием фруктозной модели кормления (стандартный твёрдый корм с 60% содержанием фруктозы (Комбикорм ЛБК-120, ГОСТ 34566-2019, Россия). Выбор модели был обусловлен тем фактом, что фруктоза оказывает выраженное влия-

mers, while polymeric procyanidins contain seven or more units. These oligomeric and polymeric forms of flavonoids are significant components of extracts that exhibit biological activity. In addition to flavonoids, non-flavonoid PPs include oxybenzoic acids like gallic acid and syringic acid, as well as oxycinnamic acids such as caftaric and coutaric acids. Chlorogenic acid and trans-resveratrol also belong to this group [11].

Previous clinical trials involving individuals with CKD and grape PPs therapy have shown varied results. The effectiveness of grape PP extracts depends on their chemical structure, concentration, bioavailability, and the patients' nutritional status. A key objective is to determine safe and effective PP doses that do not negatively impact the kidneys' structure and function [12, 13].

Therefore, there is a need for further research on PPs due to ongoing debates about their mechanisms of action and an incomplete understanding of their clinical effects. This lack of clarity necessitates more investigation on this subject.

PURPOSE OF THE STUDY

To investigate the impact of polyphenolic compounds on biochemical profile and renal morphology in the context of experimental MetS.

METHODS

Wistar rats of the SPF (Specific Pathogen Free) category from Pushchino Nursery for Laboratory Animals (Moscow region, Russia), aged 10-12 months and weighing between 250-300 grams, were used in this study. The animals were randomly assigned to five groups as follows:

- Group 1 (n=10): Animals with MetS receiving the anti-hypertensive drug azilsartan medoxomil (AZL-M), marketed as Edarbi.
- Group 2 (n=10): Animals with MetS receiving a polyphenol-rich extract from grape seeds (GSE).
- Group 3 (n=10): Animals with MetS receiving a polyphenol-rich grape cane extract (GCE).
- Group 4 (n=10): Comparison group of animals with MetS that did not receive any treatment.
- Group 5 (n=10): Control group of intact animals.

The experiment was conducted in two stages. In the initial stage of the study, MetS was induced in laboratory animals for 14 weeks using a high fructose diet. This diet was composed of a standard diet with 60% fructose content, sourced from LBK-120 Compound Feed, ISO 34566-2019 (Belgorodskie Korma LLC, Belgorod Region, Russia). This model was selected because fructose significantly affects metabolism and is critical in modeling MetS, as it leads to hyperglycemia and induces both insulin and leptin resistance [14].

At stage 2, beginning in the 15th week of the experiment, a comparative assessment was conducted to evaluate the effectiveness of various therapeutic interventions. The following treatments were utilized:

Angiotensin II type 1 receptor blockers, AZL-M, marketed as Edarbi. The selection of this drug for the study was based on previous research that demonstrated its antihypertensive effect as well as its positive impacts on lipid metabolism and glomerular filtration [15-17].

The following non-alcoholic food-grade polyphenol-rich extracts were used:

яние на метаболизм и важна при моделировании МС, поскольку приводит не только к гипергликемии, но и индуцирует инсулино-реизистентность и резистентность к лептину [14].

На II этапе, начиная с 15-ой недели эксперимента, была проведена сравнительная оценка эффективности различных терапевтических стратегий. Были использованы следующие фармакологические композиции:

- блокатор рецепторов ангиотензина II первого типа – азилсартан. Выбор этого препарата для исследования основан на результатах предыдущих работ, показывающих его антигипертензивное действие и позитивные эффекты в отношении липидного обмена и клубочковой фильтрации [15-17];
- концентрат полифенолов семян винограда безалкогольный пищевой СТО 01580301-045-2023 «Концентрат полифенолов семян винограда безалкогольный пищевой. Технические условия» (КСВ) (ФГБУН «ВНИИВиВ «Магарах» РАН, Россия);
- концентрат полифенолов лозы винограда безалкогольный пищевой СТО 01580301-036-2021 «Концентрат полифенолов лозы винограда безалкогольный пищевой. Технические условия» (БКЛВ) (ФГБУН «ВНИИВиВ «Магарах» РАН, Россия).

Функциональные ингредиенты и биологически активные вещества, входящие в состав разработанной пищевой продукции с нормируемым количеством полифенолов, представлены в табл. 1.

Таблица 1 Функциональные ингредиенты и биологически активные вещества, входящие в состав разработанной пищевой продукции с нормируемым количеством ПФ

Показатель, мг/дм ³ Compounds, mg/dm ³	Наименование продукции Extracts	
	КСВ/GSE	БКЛВ/GCE
Функциональные ингредиенты/Functional ingredients		
Флавоноиды, в том числе Flavonoids:	3334.4	693.4
Антоцианы Anthocyanins	–	–
Флаванолы Flavanols	3283.1	645.6
Флавонолы Flavonols	51.3	47.8
Биологически активные вещества/ Biologically active substances		
Транс-ресвератрол Trans-resveratrol	–	911.8
Гидроксикоричные кислоты Hydroxycinnamic acids	45.5	–
Гидроксibenзойные кислоты (галловая) Hydroxybenzoic acids (gallic acid)	1055.3	23.1
Процианидины Procyanidins	17266.8	6010.9
Суммарное содержание водорастворимых антиоксидантов в пересчёте на стандартный антиоксидант тролокс, г/дм ³ The total content of water-soluble antioxidants, expressed in terms of the standard antioxidant Trolox, g TE/dm ³	76.7±5.4*	13.4±0.9*
Адекватная суточная доза, мл в пересчёте на величину суточного приёма ПФ в количестве 0,7 г Daily extract consumption, mL, related to the PP intake of 0.7 g	6.9	14.0**

Примечания: * – данные приведены в виде М±m; ** – в пересчёте на максимальную адекватную суточную дозу приёма транс-ресвератрол 150 мг
Notes: * – data are expressed as M±m; ** – based on the maximum daily dose of trans-resveratrol 150 mg

- Product Name: Non-alcoholic food-grade concentrate of grape seed polyphenols
Standard Code: STO 01580301-045-2023
Description: polyphenol-rich grape seed extract (GSE)
Produced by: the Federal State Budget Scientific Institution "All-Russian National Research Institute of Viticulture and Winemaking "Magarach" of the Russian Academy of Sciences, Crimea, Yalta, Russia.
- Product Name: Non-alcoholic food-grade concentrate of grape cane polyphenols
Standard Code: STO 01580301-036-2021
Description: Polyphenol-rich grape cane extract (GCE)
Produced by: the Federal State Budget Scientific Institution "All-Russian National Research Institute of Viticulture and Winemaking "Magarach" of the Russian Academy of Sciences, Yalta, Republic of Crimea, Russia.

The functional ingredients and biologically active substances in the extracts with a standardized amount of PPs are presented in Table 1.

Biochemical and morphological methods were employed to evaluate the therapeutic potential of the compounds.

Blood samples from experimental animals were collected every four weeks to measure the laboratory parameters outlined in the study protocol, including glucose, total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein (HDL), and low-density lipoprotein (LDL) levels. Blood was drawn from the tail vein, and

Table 1 Functional ingredients and biologically active substances in the extracts with a standardized amount of PP

Для оценки терапевтического потенциала препаратов использовались биохимические и морфологические методы исследования.

Для определения лабораторных показателей, предусмотренных протоколом исследования, каждые 4 недели производилась оценка уровней глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП) в образцах крови экспериментальных животных. Взятие крови осуществлялось из хвостовой вены. Получение плазмы из цельной крови проводилось посредством центрифугирования. Определение показателей выполнялось на автоматическом биохимическом анализаторе ERBA XL-180 (Erba Lachema, Brno, Czech Republic) с использованием стандартизированных методик.

Для проведения морфологического исследования на 24-й неделе исследования (после применения препаратов коррекции в течение 10 недель) осуществлялась эвтаназия животных. После 12-часового периода голодания путём декапитации под наркозом с применением диэтилового эфира животных выводили из эксперимента и проводили забор фрагментов почечной ткани размером 1×1 см. Для проведения световой микроскопии образцы фиксировались в формалине, дегидратировались и заливались в парафиновые блоки для окраски гематоксилином и эозином. На сканере гистопрепаратов Aperio CS 2 (Leica Biosystems, Deer Park, IL, USA) получались цифровые изображения препаратов с увеличением 40×. С помощью программного обеспечения Aperio ImageScope измерялись такие параметры, как площадь и диаметр почечного тельца, площадь и диаметр сосудистого клубочка, площадь мочевого пространства, высота эпителия, наружный и внутренний диаметры проксимальных и дистальных канальцев, собирательной трубочки. Каждый из параметров измерялся не менее, чем в 10 полях зрения для каждого животного.

Исследование одобрено этическим комитетом Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского (протокол № 7 от 25.06.2024 г.).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA). Для выявления нормальности распределения использовался критерий Шапиро-Вилка. Поскольку в большинстве случаев распределение признака оказалось отличным от нормального, вычислялась медиана (Me) и межквартильный размах [Q1; Q3]. Для выявления отличий между группами был использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Экспериментальное моделирование МС при кормлении крыс 60% фруктозным кормом сопровождалось развитием характерных признаков МС: абдоминальное ожирение (центральный критерий), гипергликемия, дислипидемия.

К концу 24 недели эксперимента вес жировой клетчатки брюшной полости (висцеральной жировой ткани) в группе крыс с МС без коррекции увеличился на 18,2% по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

Экспериментальное моделирование МС у крыс сопровождалось изменениями липидного профиля: повышением ОХС на 15,8% ($p < 0,05$), ростом уровня ТГ на 39,2% ($p < 0,01$), ЛПНП на 21,6% ($p < 0,05$), глюкозы на 39,6% ($p < 0,01$) и снижением ЛПВП на 36,9% ($p < 0,01$).

На фоне применения азилсартана развивалось статистически значимое улучшение липидного профиля, а именно уменьше-

plasma was separated from whole blood through centrifugation. These parameters were analyzed using a standardized automatic biochemical analyzer, the ERBA XL-180 (Erba Lachema, Brno, Czech Republic).

For the morphological study, conducted on the 24th week of the study (after 10 weeks of treatment), the animals were euthanized. Following a 12-hour fasting period, they were decapitated under anesthesia with diethyl ether. Fragments of kidney tissue measuring 1×1 cm were collected. To prepare the specimens for light microscopy, they were fixed in formalin, dehydrated, and embedded in paraffin blocks, after which they were stained with hematoxylin and eosin. Digital slides with 40× magnification were obtained using the Aperio CS 2 slide scanner (Leica Biosystems, Deer Park, IL, USA). Aperio ImageScope software was used to analyze renal tissue samples, measuring various structural parameters. These included the cross-sectional area and diameter of the renal corpuscle and glomerulus, urinary space area, and epithelial cell height within the nephron. Additionally, the outer and inner diameters of both proximal and distal tubules, as well as the collecting ducts, were assessed. Each parameter was analyzed at a minimum of 10 random fields of view for each animal.

The study received approval from the Ethics Committee of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia (protocol No. 7 dated June 25, 2024).

Statistical analysis of the data was performed using the Statistica 10.0 software (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA). The Shapiro-Wilk test was employed to assess the normality of the distribution. As most data deviated from a normal distribution, the median (Me) and interquartile range [Q1; Q3] were calculated. The nonparametric Mann-Whitney U test was utilized to evaluate differences between the groups, with statistical significance set at $p < 0.05$.

RESULTS

A 60% fructose diet in rats successfully modeled MetS, characterized by abdominal obesity (visceral adipose tissue increase), hyperglycemia, and dyslipidemia.

Specifically, the study found an 18.2% increase in abdominal adipose tissue in the Group 4 (MetS group without treatment) compared to the control at week 24. This increase was statistically significant ($p < 0.05$).

The study revealed significant changes in the rats' lipid profile. Specifically, there were increases in TC (15.8%), TG (39.2%), and LDL (21.6%), with corresponding p-values of less than 0.05 for TC and LDL, and less than 0.01 for TG. Additionally, glucose levels rose by 39.6% ($p < 0.01$), while HDL levels decreased by 36.9% ($p < 0.01$).

In Group 1, treatment with AZL-M resulted in significant improvements in lipid profiles and glucose levels. Specifically, there was a 13.1% decrease in TC, a 25.7% decrease in TG, and a 30.0% decrease in LDL cholesterol, all with statistical significance ($p < 0.05$). Additionally, HDL levels increased by 54.7% ($p < 0.001$), and glucose levels were reduced by 39.3% compared to a control group ($p < 0.01$).

The experimental polyphenol-rich extracts had varying effects on the lipid profile. Thus, the intake of GSE resulted in a significant decrease in TG levels by 47.9% ($p < 0.01$) and an increase in HDL by 37.7% ($p < 0.05$). However, a slight rise in TC by 5.9% was noted in comparison to the MetS group without treatment (Group 4) ($p > 0.05$). It is essential to mention that GSE did not

ние ОХС на 13,1% ($p<0,05$), ТГ на 25,7% ($p<0,05$), ЛПНП на 30,0% ($p<0,05$), повышение ЛПВП на 54,7% ($p<0,001$). Также приём азилсартана сопровождался снижением уровня гликемии по сравнению с группой МС без коррекции на 39,3% ($p<0,01$).

Применение ПФ экспериментальных образцов имело разное влияние на липидный спектр. Так, приём КСВ оказал благоприятное влияние на уровень ТГ (снижение на 47,9% ($p<0,01$) и ЛПВП (на 37,7% ($p<0,05$)) в крови, однако на этом фоне отмечалось увеличение ОХС на 5,9% ($p>0,05$) по отношению к группе МС без коррекции. Также стоит отметить отсутствие выраженного гипогликемического действия КСВ, на фоне приёма которого уровень глюкозы снизился лишь на 4,6% по сравнению с группой МС без коррекции на 39,3% ($p>0,05$).

Использование БКЛВ способствовало выраженному снижению ОХС на 29% ($p<0,05$), ТГ – на 47,9% ($p<0,01$) и ЛПНП – на 37,7% ($p<0,05$), но не способствовало статистически значимой нормализации уровня ЛПВП и глюкозы ($p>0,05$) (рис. 1).

Поскольку интерес представляло возможное нефропротекторное действие ПФ продуктов переработки винограда, была исследована морфология почек экспериментальных животных. В контрольной группе морфологическая картина структуры почек соответствовала возрастной норме: корковое вещество состояло из почечных телец, имеющих сосудистые клубочки и капсулу Шумлянского-Боумана, проксимальных и дистальных извитых канальцев, а также собирательных трубочек (рис. 2А). Проксимальные канальцы характеризовались высоким цилиндрическим реснитчатым эпителием с базальной исчерченностью и практически отсутствием просвета. Эпителий дистальных канальцев был несколько ниже, а в центре канальца имелся просвет 11,66 [10,11; 16,18] мкм в диаметре. Эпителий собирательных трубочек был однослойный призматический.

В группе МС без коррекции обращало на себя внимание полнокровие крупных сосудов, расширение капиллярной сети в клубочках, стаз и сладж эритроцитов в капиллярах клубочка и межтубулярной ткани (рис. 2В). По данным морфометрии площадь клубочка и площадь мочевого пространства у крыс с МС увеличилась в сравнении с контрольной группой на 24,8% ($p<0,05$) и 83,6% ($p<0,05$) соответственно. Увеличивался просвет элементов тубулярного аппарата: на 30,6% в группе с моделью МС ($p<0,05$) для проксимальных канальцев и 22,3% для дистальных канальцев соответственно ($p<0,05$). Часто встречались множественные мелкие очаги периваскулярной инфильтрации. Эпителий проксимальных канальцев дистрофичен, в каждом втором поле зрения

demonstrate a pronounced hypoglycemic effect, as glucose levels decreased only by 4.6% compared to the MetS group without intervention ($p>0.05$).

In contrast, GCE intake led to a significant reduction in TC by 29% ($p<0.05$), TG by 47.9% ($p<0.01$), and LDL by 37.7% ($p<0.05$). However, it did not result in a statistically significant normalization of HDL and glucose levels ($p>0.05$) (Fig. 1).

Since the possible nephroprotective effect of polyphenolic grape processing byproducts was of interest, the morphology of the kidneys of experimental animals was studied. In the control group, the morphological presentation of the kidney structure was age-appropriate: the cortex consisted of renal corpuscles with glomeruli and the Bowman capsule, proximal and distal convoluted tubules, and collecting ducts (Fig. 2A). The proximal tubules featured columnar epithelium with a brush border of microvilli on their apical surface, along with basal striation and a nearly absent lumen. The epithelium of the distal tubules was somewhat lower, and in the center of the tubule, there was a lumen of 11.66 [10.11; 16.18] μm in diameter. Collecting ducts were covered by a single layer of simple columnar epithelium.

In Group 4, the glomerular capillaries displayed significant abnormalities. There was an observation of congestion in numerous large blood vessels and capillary network dilatation within the glomeruli. Additionally, RBC stasis and aggregation were noted within the glomerular capillaries and the mesangium (see Fig. 2B). Morphometric analysis of rat kidneys revealed significant changes in glomerular and urinary space areas in Group 4 compared to a control group. Specifically, the glomerular area increased by 24.8% ($p<0.05$), and the urinary space area increased by 83.6% ($p<0.05$). There was significant enlargement of the lumens in both proximal and distal tubules, with 30.6% and 22.3% increase in lumen size of the proximal and distal tubules, respectively ($p<0.05$). Moreover, multiple small foci of perivascular inflammatory infiltration were frequently observed. The epithelium of the proximal tubules showed degenerative changes, with at least one tubule demonstrating enhanced proximal tubular

Рис. 1 Показатели липидного профиля и глюкозы у животных исследуемых групп: * – $p<0,05$ по сравнению с группой контроля; ** – $p<0,01$ по сравнению с группой контроля; # – $p<0,05$ по сравнению с группой МС без коррекции; ## – $p<0,01$ по сравнению с группой МС без коррекции; ### – $p<0,001$ по сравнению с группой МС без коррекции; G – относится к кривой глюкозы

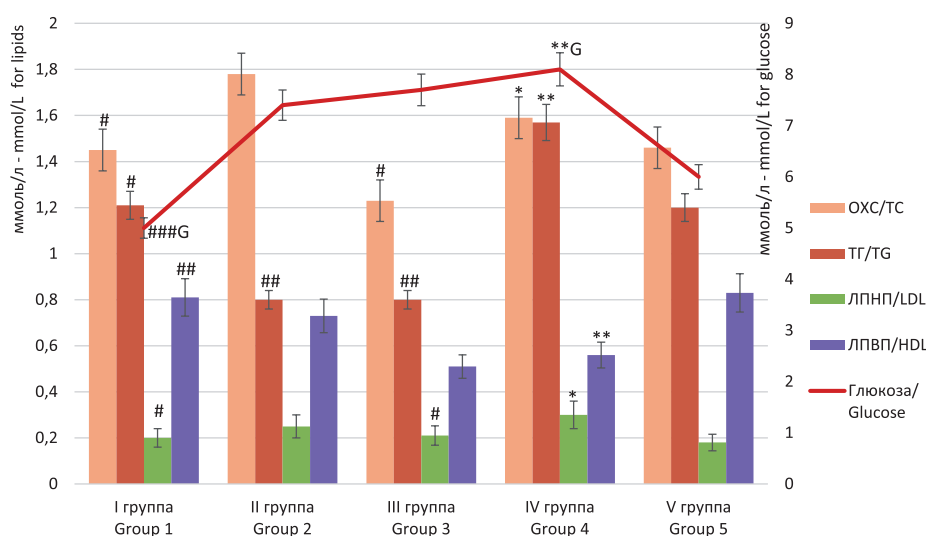


Fig. 1 Lipid profile and glucose values in the study groups: * – $p<0.05$ when values in the study group were compared to the control group; ** – $p<0.01$ when the values in the study group were compared to the control group; # – $p<0.05$ when the values in the study group were compared to the Group 4; ## – $p<0.01$ when the values in the study group were compared to the Group 4; ### – $p<0.001$ when the values in the study group were compared to Group 4; G – relates to the glucose curve

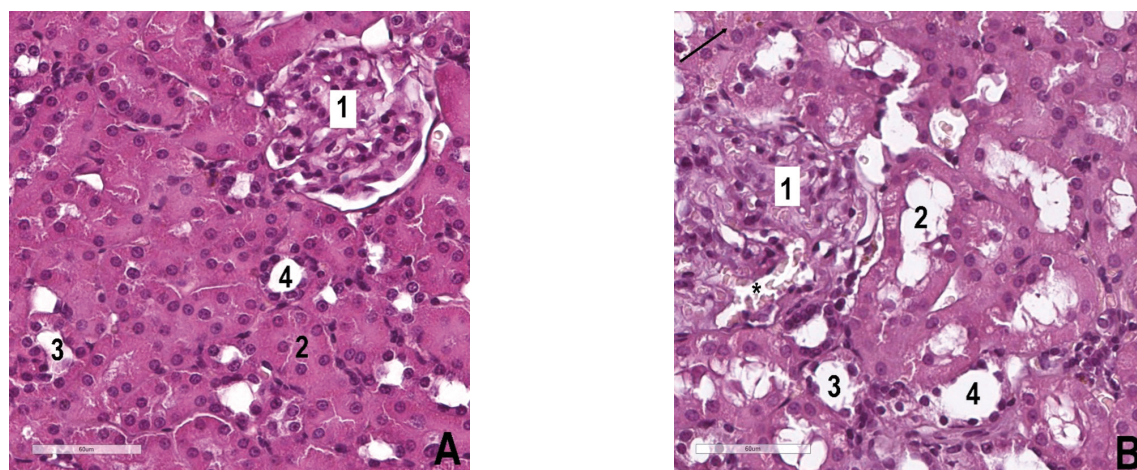


Рис. 2 Паренхима коркового вещества почки здоровых крыс (А) и крыс с моделью МС (В). Цифрами указаны сосудистый клубочек (1), проксимальный каналец (2), дистальный каналец (3) и собирательная трубочка (4); * – стаз и сладж эритроцитов. Стрелкой отмечена белковая инфильтрация эпителиоцитов. Гематоксилин и эозин. Ув. 400х

Fig. 2 Renal cortex parenchyma in healthy rats (A) and rats with the MetS model (B). The following structures are shown: the glomerulus (1), proximal tubule (2), distal tubule (3), and collecting duct (4); * – RBC stasis and aggregation. The arrow indicates enhanced proximal tubular protein reabsorption. Hematoxylin and eosin. Magnification: 400x

встречался, как минимум, один каналец с белковой инфильтрацией, существенно хуже была выражена базальная исчерченность эпителиоцитов.

При коррекции азилсартаном у крыс сохранялись признаки нарушения гемодинамики в виде полнокровия сосудов, стаза и сладжа эритроцитов (рис. 3А). Также отмечалось увеличение площади мочевого пространства и уменьшение наружных диаметров извитых канальцев по сравнению с группой животных с МС без коррекции ($p < 0,05$). Очаги инфильтрации единичны. Белковые отложения встречались лишь в единичных клетках, что соответствует норме.

У группы животных с коррекцией БКЛВ кровенаполнение крупных сосудов не имело отклонений от нормы, но в более мелких артериях, начиная с уровня междольковых, имели место гиперемия, местами стаз и сладж эритроцитов. Очагово встречались небольшие участки лимфоидной инфильтрации межуточной

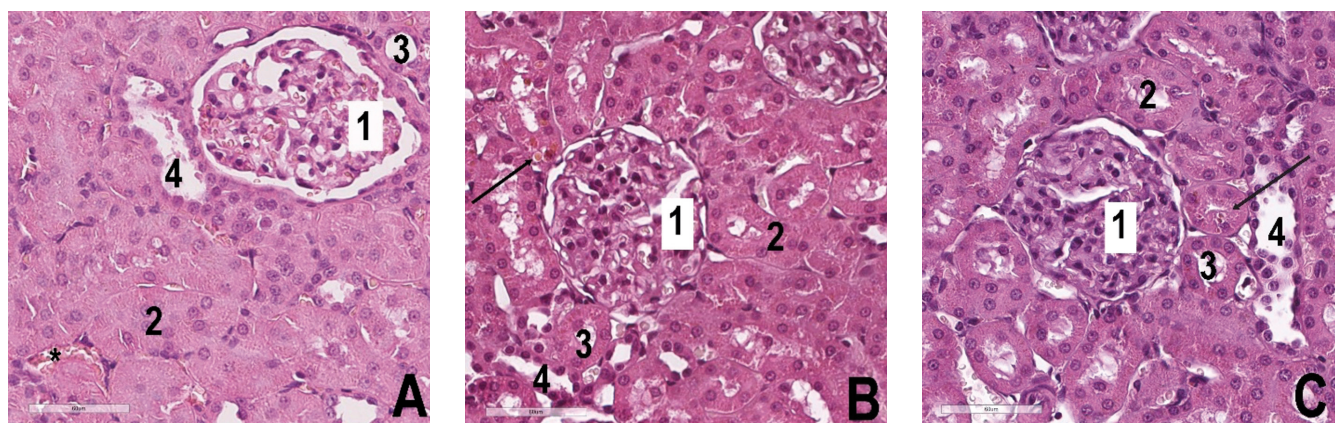
protein reabsorption observed in every second field of view, and there was a noticeable reduction in basal striation.

When treated with AZL-M, the rats continued to show signs of hemodynamic disturbances, including vascular congestion along with RBC stasis and aggregation (Fig. 3A). Compared to Group 4, there was a significant increase in the tubular urinary space and a decrease in external diameters of the convoluted tubules ($p < 0.05$). Isolated foci of inflammation were observed, and enhanced proximal tubular protein reabsorption was found only in isolated cells, which is considered normal.

In Group 3, congestion of large vessels was not observed. However, congestion, along with RBC stasis and aggregation, were observed in smaller arteries, starting from the interlobular vessels. Focal areas of lymphoid infiltration in the interstitial tissue were noted. Additionally, there were areas of enhanced proximal tubular protein reabsorption, with at least one tubule

Рис. 3 Паренхима коркового вещества почки крыс с моделью МС и различными вариантами коррекции: А – коррекция азилсартаном, В – коррекция БКЛВ, С – коррекция КСВ. Цифрами указаны сосудистый клубочек (1), проксимальный каналец (2), дистальный каналец (3) и собирательная трубочка (4); * – стаз и сладж эритроцитов. Стрелками отмечена белковая инфильтрация эпителиоцитов. Гематоксилин и эозин. Ув. 400х

Fig. 3 Renal cortex parenchyma in rats with the MetS model and various treatments: A – treatment with AZL-M, B – treatment with GCE, C – treatment with GSE. The following structures are shown: the glomerulus (1), proximal tubule (2), distal tubule (3), and collecting duct (4); * – RBC stasis and aggregation. Arrows indicate enhanced proximal tubular protein reabsorption. Hematoxylin and eosin. Magnification: 400x



ткани. Сохранялись участки с белковой инфильтрацией эпителиоцитов проксимальных канальцев (в каждом поле зрения не менее одного канальца с дистрофией). При этом отмечено значительное уменьшение площади сосудистого клубочка на 25,5%, площади почечного тельца ($p < 0,05$) на 7,1%, статистически значимое уменьшение внутреннего диаметра проксимального ($p < 0,05$) и дистального извитых канальцев ($p < 0,05$) на 32,6% и 49,8% соответственно, что свидетельствует о частичном восстановлении функции мочеобразования (рис. 3B).

В группе с коррекцией КСВ отмечено нормальное кровенаполнение крупных сосудов, явления стаза и сладжа эритроцитов встречались единично в отдельных капиллярах. Это может косвенно свидетельствовать об улучшении реологических свойств крови. Лимфоидная инфильтрация незначительна и присутствовала только вокруг долевых сосудов, что является нормой для крыс. Отмечалось статистически значимое уменьшение площади сосудистого клубочка на 15,8% ($p < 0,05$) и снижение внутреннего диаметра проксимального канальца на 10,2% ($p < 0,05$) относительно группы с МС без коррекции. Мочевое пространство не было расширено. Сохранялись признаки дистрофии эпителиоцитов в виде инфильтрации белком (рис. 3C).

Следует отметить, что ни в одной группе с коррекцией не было замечено признаков изменения мезангия сосудистого клубочка, отсутствовали явления фиброза, характерные для ХБП при МС у человека.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно литературным данным, повреждение почек при МС проявляется клубочковой гиперfiltrацией, как следствие гломеруломегалией, пролиферацией мезангиальных клеток, подоцитопатией, а в тубулярном аппарате – утолщением базальных мембран, тубулярной атрофией, фиброзом интерстиция, склерозом сосудов [18, 19]. В нашей модели данные нарушения были отмечены лишь частично и касались, в первую очередь, изменений кровенаполнения сосудов, увеличения размера сосудистого клубочка и просвета проксимальных и дистальных канальцев, что свидетельствует о гиперfiltrации. Накопление белковых отложений в эпителии канальцев, которые мы наблюдали, согласуется с признаками протеинурии/альбуминурии, характерной, по данным литературы, для МС [20]. Ранее в экспериментах на мышах было показано, что эпителий канальцев при ожирении и МС подвергается дистрофии вследствие нарушений энергетического обмена и окислительного стресса под действием высоких концентраций глюкозы в первичной моче [21].

Показано, что препараты с высоким содержанием ПФ, особенно ресвератрола, положительно влияют на воспаление и метаболизм при МС, стимулируя внутриклеточные пути и активируя PPAR γ и GLUT 4. Активация PPAR γ контролирует метаболизм и снижает влияние жирных кислот, предотвращая, таким образом, развитие окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции [5, 21]. Наше исследование подтвердило способность ПФ продуктов и, в особенности, ресвератрола благоприятно влиять на гликемический и липидный статус, за исключением нормализации уровня ОХС, а также на структуру почек и их функцию, благодаря восстановлению клубочкового и канальцевого аппарата. Нейропротекция ПФ соединениями реализуется, по-видимому, преимущественно через антиоксидантные и антипролиферативные механизмы [22-25].

Несмотря на наличие множества положительных свойств, ПФ концентраты оказались менее эффективными по сравнению с

showing degenerative changes in each field of view. A significant decrease was observed in the glomerular and renal corpuscle cross-sectional areas, by 25.5% and 7.1%, respectively ($p < 0.05$). There was also a statistically significant decrease in the internal diameter of the proximal (32.6%, $p < 0.05$) and distal convoluted tubules (49.8%, $p < 0.05$), indicating an improved renal tubular function (Fig. 3B).

In Group 2, congestion of large vessels was not observed, with RBC stasis and aggregation noted only in isolated capillaries. This could suggest an improvement in the rheological properties of the blood. Lymphoid infiltration was minimal and confined to perilobar vascular areas, which is typical for rats. A statistically significant decrease in glomerular cross-sectional area (15.8%, $p < 0.05$) and a reduction in the internal diameter of the proximal tubules (10.2%, $p < 0.05$) were observed compared to Group 4. The tubular urinary space did not show any expansion, and epithelial cell degenerative changes, manifesting as enhanced proximal tubular protein reabsorption, persisted (Fig. 3C).

Importantly, in neither of the treatment groups were any mesangial changes noted, nor were there any features of fibrosis typical of CKD seen in humans with MetS.

DISCUSSION

According to the literature, kidney damage in MetS is characterized by several changes. These include glomerular hyperfiltration, which leads to glomerulomegaly, mesangial cell proliferation, and podocytopathy. In the tubules, notable alterations include thickening of the basement membranes, tubular atrophy, interstitial fibrosis, and arterial sclerosis [18, 19]. In our model, only some of the alterations were noted, primarily related to changes in blood vessel filling along with glomerulomegaly and increased lumen diameter in proximal and distal tubules, which indicates hyperfiltration. Additionally, the observed enhanced proximal tubular protein reabsorption aligns with the signs of proteinuria and albuminuria, which, according to the literature, are characteristic of MetS [20]. Previous study results with mouse models indicated that the tubular epithelium in obesity and metabolic syndrome demonstrates degenerative changes. This condition is due to disturbances in energy metabolism and oxidative stress caused by glucosuria [21].

Research indicates that supplements rich in PPs, particularly resveratrol, positively impact inflammation and metabolism in MetS. They stimulate intracellular pathways and activate PPAR γ and GLUT4. The activation of PPAR γ helps regulate metabolism and reduces the impact of fatty acids, thereby preventing oxidative stress and endothelial dysfunction [5, 21]. Our study confirmed that polyphenolic products, particularly resveratrol, can improve glucose and lipid levels. However, they do not normalize TC levels. Additionally, these compounds appear to benefit the structure and function of the kidneys by restoring the integrity of the glomerular and tubular systems. The nephroprotective effects of polyphenolic compounds are likely achieved primarily through antioxidant and antiproliferative mechanisms [22-25].

Although polyphenol-rich extracts have many positive properties, they are less effective than medications that directly target the renin-angiotensin-aldosterone system. However, further research on grape PPs may identify the optimal extract ratios for stabilizing blood sugar levels, improving lipid profiles, and protecting kidney function in MetS.

препаратами, напрямую влияющими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, однако дальнейшее изучение ПФ винограда обещает выявить наилучшее соотношение для стабилизации уровня сахара, липидного профиля и защиты почек при МС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных нами исследований указывают на нефропротекторный потенциал ПФ концентратов семян и лозы винограда при МС и позволяют рекомендовать их для клинического изучения в качестве средств комплексной терапии метаболической нефропатии и других заболеваний почек, ассоциированных с метаболическими нарушениями.

CONCLUSION

Our studies suggest that polyphenolic extracts derived from grape seeds and cane have nephroprotective properties. We recommend these extracts for clinical trials as a complementary treatment for metabolic nephropathy and other kidney diseases related to metabolic disorders.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, et al. Metabolic syndrome: Updates on pathophysiology and management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>
- Ito H, Antoku S, Izutsu T, Kusano E, Matsumoto S, Yamasaki T, et al. The prognosis of subjects showing a reduced estimated glomerular filtration rate without albuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes: A cohort study for diabetic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2020;24(11):1033-43. <https://doi.org/10.1007/s10157-020-01935-3>
- Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med.* 2004;140(3):167-74. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-3-200402030-00007>
- Chen J, Gu D, Chen CS, Wu X, Wu X, Hamm LL, et al. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;224:1100-6. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl759>
- Kubyshekin A, Shevandova A, Petrenko V, Fomochkina I, Sorokina L, Kucherenko A, et al. Anti-inflammatory and antidiabetic effects of grape-derived stilbene concentrate in the experimental metabolic syndrome. *J Diabetes Metab Disord.* 2020;19(2):1205-14. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00626-w>
- Silva AS, Reboredo-Rodríguez P, Sántar I, Sureda A, Belwal T, Loizzo MR, et al. Evaluation of the status quo of polyphenols analysis: Part I-phytochemistry, bioactivity, interactions, and industrial uses. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2020;19(6):3191-218. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12629>
- Zhang S, Xu M, Zhang W, Liu C, Chen S. Natural polyphenols in metabolic syndrome: Protective mechanisms and clinical applications. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):6110. <https://doi.org/10.3390/ijms22116110>
- Tresserra-Rimbau A, Lamuela-Raventós RM, Moreno JJ. Polyphenols, food and pharma. Current knowledge and directions for future research. *Biochem Pharmacol.* 2018;156:186-95. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.07.050>
- Chu AJ. Quarter-century explorations of bioactive polyphenols: Diverse health benefits. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2022;27(4):134. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2704134>
- Rasines-Perea Z, Teissedre PL. Grape polyphenols' effects in human cardiovascular diseases and diabetes. *Molecules.* 2017;22(1):68. <https://doi.org/10.3390/molecules22010068>
- Чернусова ИВ, Зайцев ГП, Жиликова ТА, Гришин ЮВ, Мосолкова ВЕ, Соловьёва ЛМ, и др. Полифенолы выжимки и лозы винограда, качественный и количественный состав. Магарач. *Виноградарство и виноделие.* 2021;3:292-8.
- Apostolidou C, Adamopoulos K, Lymperaki E, Iliadis S, Papapreponis P, Kourtidou-Papadeli C. Cardiovascular risk and benefits from antioxidant dietary intervention with red wine in asymptomatic hypercholesterolemics. *Clin Nutr.* 2015;10(6):e224-e233. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2015.08.001>
- Gepner Y, Golan R, Harman-Boehm I, Iris Shai L. Effects of initiating moderate alcohol intake on cardiometabolic risk in adults with type 2 diabetes: A 2-year randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2015;163(8):569-79. <https://doi.org/10.7326/M14-1650>
- Sheludiakova A, Rooney K, Boakes RA. Metabolic and behavioral effects of sucrose and fructose/glucose drinks in the rat. *Eur J Nutr.* 2012;51(4):445-54. <https://doi.org/10.1007/s00394-011-0228-x>
- Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, et al. Metabolic syndrome: Updates on pathophysiology and management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>
- Ito H, Antoku S, Izutsu T, Kusano E, Matsumoto S, Yamasaki T, et al. The prognosis of subjects showing a reduced estimated glomerular filtration rate without albuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes: A cohort study for diabetic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2020;24(11):1033-43. <https://doi.org/10.1007/s10157-020-01935-3>
- Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med.* 2004;140(3):167-74. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-3-200402030-00007>
- Chen J, Gu D, Chen CS, Wu X, Wu X, Hamm LL, et al. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;224:1100-6. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl759>
- Kubyshekin A, Shevandova A, Petrenko V, Fomochkina I, Sorokina L, Kucherenko A, et al. Anti-inflammatory and antidiabetic effects of grape-derived stilbene concentrate in the experimental metabolic syndrome. *J Diabetes Metab Disord.* 2020;19(2):1205-14. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00626-w>
- Silva AS, Reboredo-Rodríguez P, Sántar I, Sureda A, Belwal T, Loizzo MR, et al. Evaluation of the status quo of polyphenols analysis: Part I-phytochemistry, bioactivity, interactions, and industrial uses. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2020;19(6):3191-218. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12629>
- Zhang S, Xu M, Zhang W, Liu C, Chen S. Natural polyphenols in metabolic syndrome: Protective mechanisms and clinical applications. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):6110. <https://doi.org/10.3390/ijms22116110>
- Tresserra-Rimbau A, Lamuela-Raventós RM, Moreno JJ. Polyphenols, food and pharma. Current knowledge and directions for future research. *Biochem Pharmacol.* 2018;156:186-95. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.07.050>
- Chu AJ. Quarter-century explorations of bioactive polyphenols: Diverse health benefits. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2022;27(4):134. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2704134>
- Rasines-Perea Z, Teissedre PL. Grape polyphenols' effects in human cardiovascular diseases and diabetes. *Molecules.* 2017;22(1):68. <https://doi.org/10.3390/molecules22010068>
- Chernousova IV, Zaytsev GP, Zhilyakova TA, Grishin YuV, Mosolkova VE, Solovyova LM, i dr. Polifenoly vyzhimki i lozy vinograda, kachestvennyy i kolichestvennyy sostav. Magarach [Polyphenols of grape pomace and vines, qualitative and quantitative composition. Magarach]. *Vinogradarstvo i vinodelie.* 2021;3:292-8.
- Apostolidou C, Adamopoulos K, Lymperaki E, Iliadis S, Papapreponis P, Kourtidou-Papadeli C. Cardiovascular risk and benefits from antioxidant dietary intervention with red wine in asymptomatic hypercholesterolemics. *Clin Nutr.* 2015;10(6):e224-e233. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2015.08.001>
- Gepner Y, Golan R, Harman-Boehm I, Iris Shai L. Effects of initiating moderate alcohol intake on cardiometabolic risk in adults with type 2 diabetes: A 2-year randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2015;163(8):569-79. <https://doi.org/10.7326/M14-1650>
- Sheludiakova A, Rooney K, Boakes RA. Metabolic and behavioral effects of sucrose and fructose/glucose drinks in the rat. *Eur J Nutr.* 2012;51(4):445-54. <https://doi.org/10.1007/s00394-011-0228-x>

15. Kitada M, Koya D. SIRT1 in type 2 diabetes: Mechanisms and therapeutic potential. *Diabetes Metab J*. 2013;37(5):315-25. <https://doi.org/10.4093/dmj.2013.37.5.315>
16. Kagota S, Maruyama-Fumoto K, Shimari M, McGuire JJ, Shinozuka K. Angiotensin II type 1 receptor antagonist Azilsartan restores vascular reactivity through a perivascular adipose tissue-independent mechanism in rats with metabolic syndrome. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33(5):501-9. <https://doi.org/10.1007/s10557-019-06900-1>
17. Khan S, Prakash P, Al-Maimony H, Al-Adawi S, Essa MM, Watanabe K. Azilsartan improves glycemic status and reduces kidney damage in Zucker diabetic fatty rats. *Am J Hypertens*. 2014;27(8):1087-95. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu016>
18. Скибицкий ВВ, Фендрикова АВ, Сиротенко ДВ, Скибицкий АВ. Хронотерапевтические аспекты эффективности азилсартана медоксомила в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *Кардиология*. 2016;10:35-40. <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.10.35-40>
19. Alexander MP, Patel TV, Farag YM, Florez A, Rennke HG, Singh AK. Kidney pathological changes in metabolic syndrome: A cross-sectional study. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(5):751-9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.01.255>
20. Белобородова АВ, Морозова ТЕ, Шилов ЕМ, Андрущишина ТБ. Метаболический синдром и поражение почек: рациональный выбор фармакотерапии. *Лечащий врач*. 2010;223-30.
21. Zhang S, Xu M, Zhang W, Liu C, Chen S. Natural polyphenols in metabolic syndrome: Protective mechanisms and clinical applications. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):6110. <https://doi.org/10.3390/ijms22116110>
22. Salami M, Salami R, Mafi A, Aarabi MH, Vakili O, Asemi Z. Therapeutic potential of Resveratrol in diabetic nephropathy according to molecular signaling. *Curr Mol Pharmacol*. 2022;15(5):716-35. <https://doi.org/10.2174/1874467215666211217122523>
23. Jin Q, Liu T, Qiao Y, Liu D, Yang L, Mao H, et al. Oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy: Role of polyphenols. *Front Immunol*. 2023;14:1185317. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1185317>
24. Li KX, Ji MJ, Sun HJ. An updated pharmacological insight of resveratrol in the treatment of diabetic nephropathy. *Gene*. 2021;780:145532. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145532>
25. Sopian S, Budin SB, Taib IS, Mariappan V, Zainalabidin S, Chin KY. Role of polyphenol in regulating oxidative stress, inflammation, fibrosis, and apoptosis in diabetic nephropathy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2022;22(5):453-70. <https://doi.org/10.2174/187153032166621119144309>
15. Kitada M, Koya D. SIRT1 in type 2 diabetes: Mechanisms and therapeutic potential. *Diabetes Metab J*. 2013;37(5):315-25. <https://doi.org/10.4093/dmj.2013.37.5.315>
16. Kagota S, Maruyama-Fumoto K, Shimari M, McGuire JJ, Shinozuka K. Angiotensin II type 1 receptor antagonist Azilsartan restores vascular reactivity through a perivascular adipose tissue-independent mechanism in rats with metabolic syndrome. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019;33(5):501-9. <https://doi.org/10.1007/s10557-019-06900-1>
17. Khan S, Prakash P, Al-Maimony H, Al-Adawi S, Essa MM, Watanabe K. Azilsartan improves glycemic status and reduces kidney damage in Zucker diabetic fatty rats. *Am J Hypertens*. 2014;27(8):1087-95. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu016>
18. Skibitskiy VV, Fendrikova AV, Sirotenko DV, Skibitskiy AV. Khronoterapevticheskie aspekty effektivnosti azilsartana medoksomila v sostave kombinirovannoy terapii u patsientov s arterial'noy gipertoniei i metabolicheskim sindromom [Hronotherapy aspects of efficiency Azilsartan Medoxomil in combination therapy in patients with hypertension and metabolic syndrome]. *Kardiologiya*. 2016;56(10):35-40. <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.10.35-40>
19. Alexander MP, Patel TV, Farag YM, Florez A, Rennke HG, Singh AK. Kidney pathological changes in metabolic syndrome: A cross-sectional study. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(5):751-9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.01.255>
20. Beloborodova AV, Morozova TE, Shilov EM, Andrushchishina TB. Metabolicheskii sindrom i porazhenie pochek: ratsional'nyy vybor farmakoterapii [Metabolic syndrome and kidney damage: A rational choice of pharmacotherapy]. *Lechashchiy vrach*. 2010;223-30.
21. Zhang S, Xu M, Zhang W, Liu C, Chen S. Natural polyphenols in metabolic syndrome: Protective mechanisms and clinical applications. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):6110. <https://doi.org/10.3390/ijms22116110>
22. Salami M, Salami R, Mafi A, Aarabi MH, Vakili O, Asemi Z. Therapeutic potential of Resveratrol in diabetic nephropathy according to molecular signaling. *Curr Mol Pharmacol*. 2022;15(5):716-35. <https://doi.org/10.2174/1874467215666211217122523>
23. Jin Q, Liu T, Qiao Y, Liu D, Yang L, Mao H, et al. Oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy: Role of polyphenols. *Front Immunol*. 2023;14:1185317. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1185317>
24. Li KX, Ji MJ, Sun HJ. An updated pharmacological insight of resveratrol in the treatment of diabetic nephropathy. *Gene*. 2021;780:145532. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145532>
25. Sopian S, Budin SB, Taib IS, Mariappan V, Zainalabidin S, Chin KY. Role of polyphenol in regulating oxidative stress, inflammation, fibrosis, and apoptosis in diabetic nephropathy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2022;22(5):453-70. <https://doi.org/10.2174/187153032166621119144309>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шевандова Алина Алексеевна, младший научный сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; младший научный сотрудник, лаборатория аналитических исследований, инновационных и ресурсосберегающих технологий, Всероссийский национальный научно-исследовательский институт виноградарства и виноделия «Магарах» Российской академии наук

Researcher ID: ABA-5691-2020

Scopus ID: 57218800193

ORCID ID: 0000-0002-9448-6034

SPIN-код: 6199-4876

Author ID: 1058876

E-mail: shevandova_a_a@mail.ru

Аметова Лиля Османовна, студентка, кафедра базисной и клинической фармакологии, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского

ORCID ID: 0000-0003-1496-4954

SPIN-код: 5630-9650

Author ID: 1197510

E-mail: ametova-lilya@bk.ru

AUTHORS' INFORMATION

Shevandova Alina Alekseevna, Junior Researcher, Central Research Laboratory, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; Junior Researcher, Laboratory of Analytical Research, Innovative and Resource-Saving Technologies, All-Russian National Research Institute of Viticulture and Winemaking "Magarach" of the Russian Academy of Sciences

Researcher ID: ABA-5691-2020

Scopus ID: 57218800193

ORCID ID: 0000-0002-9448-6034

SPIN: 6199-4876

Author ID: 1058876

E-mail: shevandova_a_a@mail.ru

Ametova Lilia Osmanovna, Student, Department of Basic and Clinical Pharmacology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University

ORCID ID: 0000-0003-1496-4954

SPIN: 5630-9650

Author ID: 1197510

E-mail: ametova-lilya@bk.ru

Макалиш Татьяна Павловна, ведущий научный сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского

Researcher ID: A-9786-201

Scopus ID: 57204727287

ORCID ID: 0000-0003-1884-2620

SPIN-код: 1523-5893

Author ID: 891400

E-mail: makalisht@mail.ru

Черноусова Инна Владимировна, кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория функциональных продуктов переработки винограда, Всероссийский национальный научно-исследовательский институт виноградарства и виноделия «Магарач» Российской академии наук

Researcher ID: AAU-2756-2021

Scopus ID: 57189730736

ORCID ID: 0000-0001-5374-7683

SPIN-код: 5079-7416

Author ID: 794021

E-mail: cherninna1@mail.ru

Сорокина Лея Евгеньевна, младший научный сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; младший научный сотрудник, лаборатория цитологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

Researcher ID: AAD-9306-2021

Scopus ID: 57209735259

ORCID ID: 0000-0002-1862-6816

SPIN-код: 5934-0679

Author ID: 988747

E-mail: leya.sorokina@mail.ru

Писарев Анатолий Аркадьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского

ORCID ID: 0000-0002-9204-5198

SPIN-код: 7528-1674

Author ID: 900078

E-mail: anatolijpisarev2009@yandex.ru

Фомочкина Ирина Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и инновационной деятельности, заведующая кафедрой базисной и клинической фармакологии, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского

Researcher ID: AAC-7912-2022

Scopus ID: 24449143700

ORCID ID: 0000-0003-3065-5748

SPIN-код: 3281-4940

Author ID: 802468

E-mail: fomochkina_i@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 24-25-20132, <https://rscf.ru/project/24-25-20132/>. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

Makalish Tatyana Pavlovna, Leading Researcher, Central Research Laboratory, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University

Researcher ID: A-9786-201

Scopus ID: 57204727287

ORCID ID: 0000-0003-1884-2620

SPIN: 1523-5893

Author ID: 891400

E-mail: makalisht@mail.ru

Chernousova Inna Vladimirovna, Candidate of Technical Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Functional Products of Grape Processing, All-Russian National Research Institute of Viticulture and Winemaking "Magarach" of the Russian Academy of Sciences

Researcher ID: AAU-2756-2021

Scopus ID: 57189730736

ORCID ID: 0000-0001-5374-7683

SPIN: 5079-7416

Author ID: 794021

E-mail: cherninna1@mail.ru

Sorokina Leya Evgenievna, Junior Researcher, Central Research Laboratory, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; Junior Researcher, Laboratory of Cytology, Academician Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Researcher ID: AAD-9306-2021

Scopus ID: 57209735259

ORCID ID: 0000-0002-1862-6816

SPIN: 5934-0679

Author ID: 988747

E-mail: leya.sorokina@mail.ru

Pisarev Anatoly Arkadyevich, Candidate of Medical sciences, Associate Professor, Department of Basic and Clinical Pharmacology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University

ORCID ID: 0000-0002-9204-5198

SPIN: 7528-1674

Author ID: 900078

E-mail: anatolijpisarev2009@yandex.ru

Fomochkina Irina Ivanovna, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Deputy Director for Scientific and Innovative Activities, Head of the Department of Basic and Clinical Pharmacology, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University

Researcher ID: AAC-7912-2022

Scopus ID: 24449143700

ORCID ID: 0000-0003-3065-5748

SPIN: 3281-4940

Author ID: 802468

E-mail: fomochkina_i@mail.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

This study received support from the Russian Science Foundation under grant number 24-25-20132. For more information, please visit <https://rscf.ru/project/24-25-20132/>. The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**Сорокина Лея Евгеньевна**

младший научный сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского; младший научный сотрудник, лаборатория цитологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

295051, Российская Федерация, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

Тел.: +7 (978) 2094673

E-mail: leya.sorokina@mail.ru

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:**Sorokina Leya Evgenievna**

Junior Researcher, Central Research Laboratory, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; Junior Researcher, Laboratory of Cytology, Academician Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

295051, Russian Federation, Simferopol, Lenin Blvd., 5/7

Tel.: +7 (978) 2094673

E-mail: leya.sorokina@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ЧИВ, ФИИ

Сбор материала: ШАА, АЛО, СЛЕ, ПАА

Статистическая обработка данных: ШАА, АЛО, МТП, ПАА

Анализ полученных данных: ШАА, МТП

Подготовка текста: ШАА, СЛЕ, ПАА

Редактирование: МТП

Общая ответственность: ЧИВ, ФИИ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ChIV, FII

Data collection: ShAA, ALO, SLE, PAA

Statistical analysis: ShAA, ALO, MTP, PAA

Analysis and interpretation: ShAA, MTP

Writing the article: ShAA, SLE, PAA

Critical revision of the article: MTP

Overall responsibility: ChIV, FII

Поступила 23.08.24

Принята в печать 28.08.25

Submitted 23.08.24

Accepted 28.08.25