

Krill 분말 및 NaF 투여가 흰쥐의 BUN 및 Creatinine 농도에 미치는 영향

김한수[†]

부산대학교 식품공학과

(2018년 8월 15일 접수: 2018년 9월 9일 수정: 2018년 9월 20일 채택)

Influences of the BUN and Creatinine Level by Krill (*Euphausia superba*) Meal and NaF Administration in Rats

Han-Soo Kim[†]

Department of Food Science and Technology, Pusan National University, Miryang 50463, Korea

(Received August 15, 2018; Revised September 9, 2018; Accepted September 20, 2018)

요 약 : Krill (*Euphausia superba*) 분말이 Sprague Dawley계 수컷 흰쥐 혈청 중 non-esterified fatty acid (NEFA), blood urea nitrogen (BUN), creatinine, uric acid 및 전해질 농도에 미치는 영향을 조사하기 위하여 기본식이를 급여한 대조군인 BG군과 기본식이에 NaF 10 mg 경구 투여한 BFG군을 비롯하여 10%, 20%, 30%의 krill 분말을 첨가한 식이에 NaF 10 mg 경구 투여한 KMF10군, KMF20군, KMF30군, 5가지의 급여군으로 나누어 5주간 사육한 결과, 흰쥐의 NEFA와 BUN, creatinine 농도는 krill 분말 급여군인 KMF10군, KMF20군, KMF30군에서 BFG군보다 유의적으로 감소한 결과가 관찰되었으며, uric acid 농도에서 KMF10군은 BFG군과 유의적 차이가 없었으나, KMF20군과 KMF30군에서 유의적으로 감소하였다($p < 0.05$). 또한 전해질 농도에서 총 칼슘(T-Ca)은 군간의 유의적 차이가 없는 것으로 관찰되었지만 krill 분말 함량에 따라 증가하였으며($p < 0.05$), 인(Pi) 농도는 krill meal 함량에 따른 변화는 없는 것으로 나타났다. 따라서, krill 분말은 NEFA 및 BUN, creatinine, uric acid 농도 개선에 효과가 있을 것으로 사료된다.

주제어 : 크릴, 유리지방산, 크레아티닌, 혈액요소질소, 전해질

Abstract : The aim of this study was to investigate the hematology and serum chemistry values on Sprague-Dawley rats, used krill (*Euphausia superba*) meal diet and sodium fluoride (NaF) for 5 weeks. Seven-week-old male rats were divided into five groups and fed experimental diets containing three krill meal contents, administrated orally 10 mg of NaF, basal diet group (BG), basal diet plus 10 mg of NaF group (BFG), 10.0% krill meal plus 10 mg of NaF group (KMF10),

[†]Corresponding author
(E-mail: kimhs777@pusan.ac.kr)

20.0% krill meal plus 10 mg of NaF group (KMF20), and 30.0% krill meal plus 10 mg of NaF group (KMF30). Concentrations of non-esterified fatty acid (NEFA), blood urea nitrogen (BUN), creatinine in sera were significantly lower in the KMF10, KMF20, KMF30 than BFG ($p<0.05$). In uric acid concentration KMF10 showed no significant difference with the BFG group, was significantly lower than KMF20 and KMF30 ($p<0.05$). Total calcium (T-Ca) concentrations was all observed to be no significant difference, was increased with krill meal content ($p<0.05$). Phosphorus (Pi) concentration was no change in the content of krill meal. Accordingly, krill meal was considered to be effective in improving NEFA and BUN, creatinine, uric acid concentration.

Keywords : Krill (*Euphausia superba*), Non-esterified fatty acid (NEFA), Creatinine, Blood urea nitrogen (BUN), Electrolyte

1. 서론

최근 생활수준의 향상 및 동물성 식품의 소비 증가, 신체 활동 감소로 인한 외부 여러 환경적 요소에 의해 생활습관병(life style related disease)이 증가하는 추세이며, 특히 소아 비만, 당뇨, 고혈압, 심혈관계질환 발병 등 사회적으로 문제가 되어 이에 대한 예방과 대처 방안이 요구되고 있다[1-3]. Non-esterified fatty acid (NEFA)의 증가는 인슐린 저항성과 상관이 있다고 보고되어 있어 체내의 인슐린 기능이 정상일 경우 NEFA의 농도 조절이 이루어지지만 인슐린 저항성이 나타나면 NEFA를 방출하게 되어 세포의 산화적 스트레스를 줄뿐 아니라 혈중 지질 수준을 높이며 생식 기능 감소를 일으키는 것으로 알려져 있다[4-6]. 이러한 산화적 스트레스로 인한 호르몬 이상이나 장기 기능의 저하가 발생하면 전해질의 불균형이 일어나게 되어 고혈압의 발병 기전에 관여하게 된다고 보고되고 있다[7]. Blood urea nitrogen (BUN) 및 creatinine 농도는 일반적으로 신장 기능의 지표로 이용되며 신장 기능 장애가 발생할 경우 BUN 및 creatinine의 농도가 증가하여 급성 뇌졸중, 뇌경색, 대동맥 죽상경화, 허혈성 심장병이 발생할 가능성이 높다고 보고된 바 있다[8-10]. 이에 uric acid는 신장에서 배설되기 때문에 신장에 장애가 발생하거나 퓨린체 대사이상에서 그 농도가 상승하면 고요산혈증(hyperuricemia)이 발생하여 고혈압, 이상지질혈증, 신장질환을 야기하므로 그에 따른 당뇨, 비만 등 합병증을 동반하는 것으로 보고되고 있다[11-13]. 일정 이상 농도의 불소를 장기간 섭취하였을 때 체내의 여러 산화적 스트레스를 유

발하여 혈중 포화지방산 비율 증가 및 테스토스테론의 농도를 감소시키고 간장과 신장, 남성 생식 기관에 악영향을 미치는 것으로 보고되고 있다[14-16]. 남대양에서 어획되는 크릴(*Euphausia superba*)은 양질의 단백질과 DHA (docosahexaenoic acid), EPA (eicosapentaenoic acid)와 같은 오메가-3 지방산 및 인지질이 다량 함유되어 있어 미래 식량 자원으로 많은 관심이 집중되고 있다[17-19]. 또한 크릴에 함유되어 있는 불포화지방산은 뇌경색, 심근경색, 동맥경화 등의 심혈관계 질환에 효과적이며[20], 혈중 cholesterol과 triacylglycerol 저하와 뇌기능 향상, 관절염, 폐질환의 예방에도 효과적이라는 연구 결과가 보고되고 있다[21-23]. 그러나 가공처리, 변색, 갑각에 내포된 불소 등의 문제 때문에 식품 개발은 어려운 실정이다[24,25]. 이에, 본 연구는 크릴 분말을 첨가한 식이 급여 및 NaF 경구투여 처리가 흰쥐의 혈청 NEFA, BUN, creatinine, uric acid 농도와 전해질에 어떠한 영향을 미치는가에 대한 기초적 조사를 실시하였다.

2. 재료 및 방법

2.1. 실험재료

본 실험에 사용된 krill 분말은 국립수산물학원으로 부터 동결건조시킨 후 처리된 것을 제공받아 사용하였다.

2.2. 실험 동물

평균 체중 200 ± 10 g인 7주령된 Sprague Dawley계 수컷 흰쥐(DAEHAN BIOLINK Co.,

LTD, Chungcheongbukdo, Korea)를 7% 콩기름 (Ottogi, soybean oil, Gyonggido, Korea)을 함유하는 기초식으로 1주일간 예비 사육하여 적응시킨 후 난괴법(randomized complete block design)에 의해 6마리씩 5군으로 metabolic cage (JD-C-71, Jeongdo, Korea)에 나누어 5주간 실험 사육하였다. 실험 사육실의 온도 $20 \pm 1^\circ\text{C}$ 및 습도 $50 \pm 10\%$ 는 일정하게 유지시켰고, 명암은 12시간(7:00~19:00) 주기로 조명하였다[26]. 예비사육 및 실험사육 등 동물실험은 부산대학교 동물실험윤리위원회의 승인(PNU-2012-0004)과 관리 감독 하에 실시되었다.

2.3. 식이조성 및 실험군

식이조성 및 실험군은 Table 1과 같다. 기본 식이를 섭취시킨 대조군(control)인 BG군, 기본 식이에 NaF 10 mg씩 경구 투여한 BFG군과 10%, 20%, 30% krill 분말 첨가 식이에 NaF 10 mg씩 경구 투여한 KMF10군, KMF20군, KMF30군으로 나누었다.

2.4. 실험 동물의 처리

실험 사육 최종일에 7시간 동안 절식시키고 에테르 마취하에 심장채혈법으로 혈액을 취하여

4°C 에서 1시간 방치한 후 분당 3,000cycle로 20분간 원심분리하여 혈청을 얻어 실험에 사용하였다[26].

2.5. Non-esterified fatty acid (NEFA)

농도의 정량

NEFA 농도는 효소법에 의해 조제된 측정용 시약(SICDIA NEFAZYME, Eiken, Tokyo, Japan)으로 생화학분석기(Hitachi 7150, Tokyo, Japan)를 사용하여 분석하였다.

2.6. Blood urea nitrogen (BUN) 농도의 정량

BUN은 효소법에 의해 조제된 시약(Eiken, Tokyo, Japan)으로 생화학분석기(Hitachi 7150, Tokyo, Japan)로 측정하였다.

2.7 Creatinine 농도의 정량

Creatinine은 Jaffe reaction법에 의해 조제된 시약(Eiken, Tokyo, Japan)으로 생화학분석기(Hitachi 7150, Tokyo, Japan)에 의하여 정량하였다.

2.8. Uric acid 농도의 정량

혈청 중의 uric acid의 측정은 효소법에 의해

Table 1. Compositions of experimental diet and groups (%)

Ingredient	Group ¹⁾				
	BG	BFG	KMF10	KMF20	KMF30
Casein	22.00	22.00	14.10	6.20	1.50
Corn starch	50.95	50.95	48.85	46.75	41.45
Sucrose	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
Cellulose	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Mineral mix ²⁾	3.50	3.50	3.50	3.50	3.50
Vitamin mix ³⁾	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Soybean oil	7.00	7.00	7.00	7.00	7.00
L-systine	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
Choline bitartrate	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
Krill meal	-	-	10.00	20.00	30.00
NaF ⁴⁾	-	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Total	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

¹⁾BG is basal diet (control), BFG is basal diet + NaF 10 mg, KMF10 is 10.0% krill meal + NaF 10 mg, KMF20 is 20.0% krill meal + NaF 10 mg, KMF30 is 30.0% krill meal + NaF 10 mg.

²⁾According to AIN-93G diet composition. ³⁾AIN-93G-VX vitamin mixture (MP Biomedicals, LLC, Illkirch, France). ⁴⁾p.o. injection.

조제된 시약(Eiken, Tokyo, Japan)을 이용하여 생화학분석기(Hitachi 7150, Tokyo, Japan)를 사용하여 분석하였다.

2.9. 전해질 농도의 정량

심장채혈법으로 채혈한 혈액에서 혈청을 분리한 후 total calcium (T-Ca), phosphorus (Pi)의 전해질은 ion selective electrode method에 의한 electrolyte analyzer (Easlyte-Plus, USA)를 사용하여 측정하였다.

2.10. 통계 처리

분석 결과의 통계처리는 실험군 당 평균치와 표준편차를 계산하였고, 군간의 유의적인 차이는 one-way ANOVA로 분석 한 뒤 $p < 0.05$ 수준에서 Duncan's multiple range test에 의하여 각 실험군 간의 유의성을 검증하였다. 통계처리에 대한 프로그램은 IBM SPSS statistic ver. 22를 사용하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. Non-esterified fatty acid (NEFA) 농도

기본 식이를 급여한 대조군인 BG군과 NaF 10 mg 씩 경구 투여한 BFG군, NaF 10 mg 경구 투여 및 krill 분말을 첨가한 식이를 급여한 KMF10군, KMF20군, KMF30군에 있어서 5주간 사육한 흰쥐의 non-esterified fatty acid (NEFA)의 농도는 Fig. 1과 같다. BFG군에서 NEFA의 농도는 $324.7 \pm 4.9 \mu\text{Eq/L}$ 로 다른 군에 비해 유의적 차이를 보이며 가장 높은 결과가 나타났다 ($p < 0.05$), BG군 $312.5 \pm 5.6 \mu\text{Eq/L}$, krill 분말 섭취군인 KMF10군 $312.7 \pm 5.2 \mu\text{Eq/L}$, KMF20군 $312.8 \pm 4.7 \mu\text{Eq/L}$, KMF30군 $309.5 \pm 4.9 \mu\text{Eq/L}$ 으로 BFG군을 제외한 나머지 군에서의 유의적인 차이는 없는 것으로 관찰되었다 ($p < 0.05$). 혈청 NEFA 농도는 인슐린 저항성 증가 시 내장 지방조직에서 방출되어 지질대사질환과 대사호르몬 분비 장애를 야기하고 비만을 초래하여 이에 관련된 바이오 마커 중 하나로 사용되고 있다 [27,28]. 이에 본 실험에서 krill 분말 식이는 NEFA 농도가 krill 분말 섭취군(KMF10, KMF20, KMF30)에서 기본 식이에 NaF를 경구 투여한 BFG군보다 낮은 결과 및 대조군인 BG군 수준으로 관찰되어 NaF로 인한 혈중 NEFA 농

도 상승을 조절할 수 있을 것으로 사료된다.

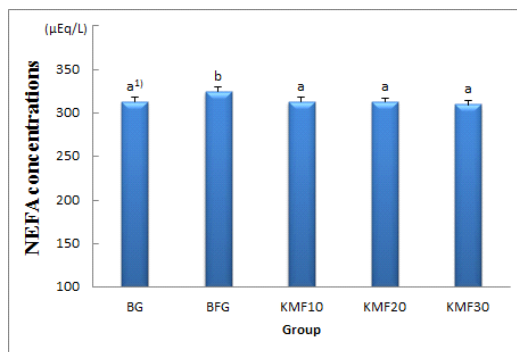


Fig. 1. Effects of krill (*Euphausia superba*) meal and NaF on concentration of non-esterified fatty acid (NEFA) in serum of rats fed the experimental diets for 5 weeks.

¹⁾The values are means \pm standard deviation ($n=6$). Bars with the different letters are significantly different ($p < 0.05$) by Duncan's multiple range tests.

3.2. Blood urea nitrogen (BUN) 농도

흰쥐의 혈청 Blood urea nitrogen (BUN)의 농도는 Fig. 2에 나타내었다. 모든 군의 혈청 BUN 농도는 정상범위(11.6~20.2 mg/dL)로 나타났으며[29], 기본 식이에 NaF를 경구 투여한 BFG군에서의 BUN 농도는 $15.7 \pm 0.9 \text{ mg/dL}$ 로 유의적 차이를 보이며 가장 높았고($p < 0.05$), 대조군인 BG군 $14.6 \pm 0.8 \text{ mg/dL}$, KMF10군 $14.0 \pm 0.6 \text{ mg/dL}$, KMF20군 $13.7 \pm 0.7 \text{ mg/dL}$, KMF30이군 $13.7 \pm 0.8 \text{ mg/dL}$ 순으로 krill 분말 섭취군간의 유의적 차이는 없었으나 BFG군과는 유의적으로 낮은 결과를 보였다($p < 0.05$). Aronson 등 [30]의 연구에서 신장 기능 장애로 인한 비 대상성 심부전 환자의 사망률을 BUN 농도의 변화로 예측할 수 있을 것으로 보고하였으며, BUN은 신장 기능에 장애가 발생하면 증가하여 신장 기능의 지표로 이용되는 것으로 알려져 있다[31].

3.3. Creatinine 농도

혈청 중의 creatinine의 농도는 Fig. 3과 같다. 모든 군의 혈청 creatinine은 정상범위(0.2~0.9 mg/dL)로 나타났으며[29], 기본 식이에 NaF 10

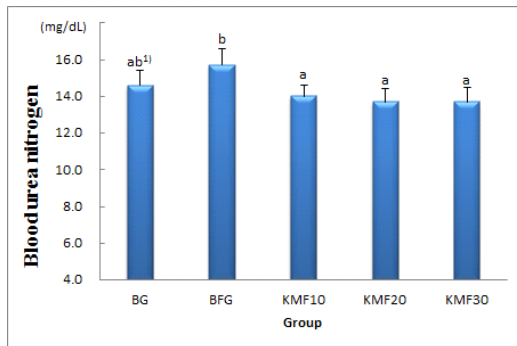


Fig. 2. Effects of krill (*Euphausia superba*) meal and NaF on concentration of blood urea nitrogen (BUN) in serum of rats fed the experimental diets for 5 weeks.

¹⁾The values are means \pm standard deviation ($n=6$). Bars with the different letters are significantly different ($p<0.05$) by Duncan's multiple range tests.

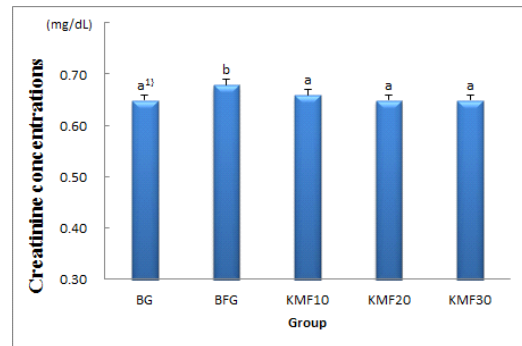


Fig. 3. Effects of krill (*Euphausia superba*) meal and NaF on concentration of creatinine in serum of rats fed the experimental diets for 5 weeks.

¹⁾The values are means \pm standard deviation ($n=6$). Bars with the different letters are significantly different ($p<0.05$) by Duncan's multiple range tests.

mg을 경구 투여한 BFG군에서 creatinine의 농도는 0.68 ± 0.01 mg/dL로 다른군에 비해 유의적으로 높게 나타났으며($p<0.05$), 대조군인 BG군 (0.65 ± 0.01 mg/dL)과 krill 분말 섭취군인 KMF10군(0.66 ± 0.01 mg/dL), KMF20군 (0.65 ± 0.01 mg/dL), KMF30군(0.65 ± 0.01 mg/dL) 사이에는 유의적 차이가 없는 것으로 나타났다($p<0.05$). Creatinine은 근육 내에 존재하는 creatine에서 생기는 물질로 BUN과 함께 신장 기능의 지표로 이용되며 신기능부전에서 creatinine의 농도는 상승한다고 알려져 있다[32].

3.4. Uric acid 농도

흰쥐 혈청 중의 uric acid의 농도는 Fig. 4에 나타내었다. NaF 10 mg을 경구 투여하여 기본 식이를 급여한 BFG군에서 uric acid의 농도는 0.94 ± 0.01 mg/dL, KMF10군이 0.94 ± 0.02 mg/dL로 다른 krill 분말 급여군에 비해 유의적으로 높게 나타났으며($p<0.05$), 기본 식이를 급여한 BG군 0.93 ± 0.01 mg/dL, KMF20군 0.91 ± 0.01 mg/dL, KMF30군 0.91 ± 0.01 mg/dL 순으로 관찰되었다. Uric acid은 체내에서 DNA 퓨린체의 대사산물이며 항산화 작용을 하는 유익한 기능이 있지만, 혈관 평활근 세포의

증식을 자극하여 내피 기능 장애를 유발하는 것으로 알려져 있다[33]. 고요산혈증은 혈중 uric acid의 증가로 인해 발생하며, 증가 요인에는 여러 가지 원인이 있지만 대표적으로 신기능부전의

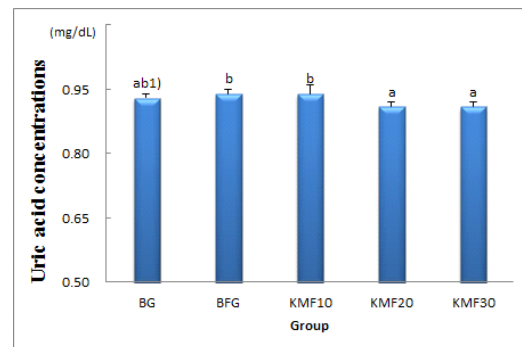


Fig. 4. Effects of krill (*Euphausia superba*) meal and NaF on concentration of uric acid in serum of rats fed the experimental diets for 5 weeks.

¹⁾The values are means \pm standard deviation ($n=6$). Bars with the different letters are significantly different ($p<0.05$) by Duncan's multiple range tests.

로 인해 uric acid가 배설되지 않아 발생하는 것으로 알려져 있다[34]. 또한 혈중 uric acid의 수준은 고혈압 및 심부전과 같은 심혈관계 질환에도 관련되어있는 것으로 보고되어있다[35]. 따라서 본 실험 결과, 20% 및 30% krill 분말을 첨가한 식이는 흰쥐의 혈청 uric acid 감소에 영향을 주는 것으로 나타났다.

3.5. 전해질 농도

혈청 중의 전해질 농도는 Table 2와 같다. 대조군인 BG군의 total calcium (T-Ca) 농도는 13.37 ± 0.91 mEq/L로 다른 군에 비해 유의적으로 차이는 없었으나 가장 높게 나타났으며 ($p < 0.05$), BFG군 12.55 ± 1.20 mEq/L, KMF10군 12.85 ± 0.49 mEq/L, KMF20군 12.95 ± 0.21 mEq/L, KMF30군 13.20 ± 0.57 mEq/L으로 NaF 10 mg 경구 투여한 군에서 krill 분말 함량에 따라 점차 T-Ca의 농도가 높아지는 경향으로 관찰되었다. 또한 인(Pi)은 KMF20군 9.35 ± 0.64 mEq/L로 BG군(11.13 ± 0.96 mEq/L), KMF30군(11.10 ± 0.28 mEq/L), KMF10군(10.70 ± 0.71 mEq/L)에 비해 유의적으로 낮은 결과로 나타났으며 BFG군에서의 Pi 농도는 10.17 ± 0.51 mEq/L로 다른 군들과 유의적인 차이가 없는 것으로 관찰되었다($p < 0.05$). 만성신장 질환환자는 고인산혈증과 같은 원인으로 인해 인산화칼슘 대사 장애가 발생하여 신부전으로 진행된다고 알려

져 있다[36]. 이에 본 실험에서 흰쥐의 전해질 농도를 측정된 결과 krill 분말 함량에 따라 T-Ca의 농도가 증가하는 것을 관찰할 수 있었다.

4. 결론

Krill (*Euphausia superba*) 분말이 Sprague Dawley계 수컷 흰쥐 혈청 중 non-esterified fatty acid (NEFA), blood urea nitrogen (BUN), creatinine, uric acid 및 전해질 농도에 미치는 영향을 조사하기 위하여 기본식이를 급여한 대조군인 BG군과 기본식이에 NaF 10 mg 경구 투여한 BFG군을 비롯하여 10%, 20%, 30%의 krill 분말을 첨가한 식이에 NaF 10 mg 경구 투여한 KMF10군, KMF20군, KMF30군, 5가지의 식이군으로 나누어 5주간 사용하여 본 실험을 행하였다. 흰쥐의 NEFA와 BUN, creatinine 농도는 krill 분말 급여군인 KMF10군, KMF20군, KMF30군에서 BFG군보다 유의적으로 감소한 결과가 관찰되었으며, uric acid 농도에서 KMF10군은 BFG군과 유의적 차이가 없었으나, KMF20군과 KMF30군에서 유의적으로 감소하였다 ($p < 0.05$). 또한 전해질 농도에서 total calcium (T-Ca)은 각 군간에 유의적 차이가 없는 것으로 관찰되었지만 krill 분말 함량에 따라 증가하였으며($p < 0.05$), 인(Pi) 농도는 krill 분말 함량에 따른 변화는 없는 것으로 나타났다. 이에 따라, krill 분말은 NEFA 및 BUN, creatinine, uric acid 농도 개선에 효과가 있을 것으로 판단된다.

Table 2. Effects of krill (*Euphausia superba*) and NaF on electrolyte in serum of rats fed the experimental diets for 5 weeks (mEq/L)

Group	T-Ca	Pi
BG	$13.37 \pm 0.91^{a1)}$	11.13 ± 0.96^b
BFG	12.55 ± 1.20^a	10.18 ± 0.51^{ab}
KMF10	12.85 ± 0.49^a	10.70 ± 0.71^b
KMF20	12.95 ± 0.21^a	9.35 ± 0.64^a
KMF30	13.20 ± 0.57^a	11.10 ± 0.28^b

¹⁾The values are means \pm standard deviation ($n=6$). Values with the different letters in the same column are significantly different ($p < 0.05$) by Duncan's multiple range tests.

References

1. S. A. Kang, K. H. Jang, K. H. Hong, W. A. Choi, K. H. Jung, I. Y. Lee, "Effects of dietary β -glucan on adiposity and serum lipids levels in obese rats induced by high fat diet", *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.*, Vol.31, No.6 pp. 1052-1057, (2002).
2. C. P. Wen, K. Matsushita, J. Coresh, K. Iseki, M. Islam, R. Katz, W. McClellan, C. A. Peralta, H. Y. Wang, D. Zeeuw, B. C. Astor, R. T. Gansevoort, A. S. Levey, A. Levin, "Relative risks of chronic kidney disease for mortality and end-stage renal

- disease across races are similar”, *Kidney Int.*, Vol.86, No.4 pp. 819–827, (2014).
3. S. Yusuf, D. Wood, J. Ralston, K. S. Reddy, “The World Heart Federation's vision for worldwide cardiovascular disease prevention”, *The Lancet*, Vol.386, No.9991 pp. 399–402, (2015).
 4. M. Gil-Campos, M. C. Ramirez Tortosa, C. M. Aguilera, R. Cañete, A. Gil, “Fasting and postprandial adiponectin alterations anticipate NEFA and TNF- α changes in prepubertal obese children”, *Nutr. Metabolism Cardiovascular Diseases*, Vol.21, No.1 pp. 62–68, (2011).
 5. D. Grapov, S. H. Adams, T. L. Pedersen, W. T. Garvey, J. W. Newman, “Type 2 diabetes associated changes in the plasma non-esterified fatty acids, oxylipins and endocannabinoids”, *PLoS one*, Vol.7, No.11 pp. e48852–e48862, (2012).
 6. T. Yasu, M. Kobayashi, A. Mutoh, K. Yamakawa, S. I. Momomura, S. Ueda, “Dihydropyridine calcium channel blockers inhibit non-esterified-fatty-acid-induced endothelial and rheological dysfunction”, *Clinical Sci.*, Vol.125, No.5 pp. 247–255, (2013).
 7. A. Ziomber, A. Machnik, A. Dahlmann, P. Dietsch, F. X. Beck, H. Wagner, K. F. Hilgers, F. C. Luft, K. U. Eckardt, J. Titze, “Sodium-, potassium-, chloride-, and bicarbonate-related effects on blood pressure and electrolyte homeostasis in deoxycorticosterone acetate-treated rats”, *American J. Physiology-Renal Physiol.*, Vol.295, No.6 pp. F1752–F1763, (2008).
 8. T. Akimoto, C. Ito, M. Kato, M. Ogura, S. Muto, E. Kusano, “Reduced hydration status characterized by disproportionate elevation of blood urea nitrogen to serum creatinine among the patients with cerebral infarction”, *Med. Hypotheses*, Vol.77, No.4 pp. 601–604, (2011).
 9. W. C. Lin, H. M. Shih, L. C. Lin, “Preliminary prospective study to assess the effect of early blood urea nitrogen/creatinine ratio-based hydration therapy on poststroke infection rate and length of stay in acute ischemic stroke”, *J. Stroke Cerebrovascular Diseases*, Vol.24, No.12 pp. 2720–2727, (2015).
 10. J. W. Schrock, M. Glasenapp, K. Drogell, “Elevated blood urea nitrogen/creatinine ratio is associated with poor outcome in patients with ischemic stroke”, *Clinical Neurol. Neurosurgery*, Vol.114, No.7 pp. 881–884, (2012).
 11. S. C. Chen, J. M. Chang, S. M. Yeh, H. M. Su, H. C. Chen, “Association of uric acid and left ventricular mass index with renal outcomes in chronic kidney disease”, *American J. Hypertension*, Vol.26, No.2 pp. 243–249, (2013).
 12. M. Duran, E. Ornek, S. N. Murat, M. Turfan, M. A. Vatankulu, A. Ocak, C. Doger, A. A. Yalcin, M. B. Demircelik, “High levels of serum uric acid impair development of coronary collaterals in patients with acute coronary syndrome”, *Angiology*, Vol.63, No.6 pp. 472–475, (2012).
 13. F. J. Nieto, C. Iribarren, M. D. Gross, G. W. Comstock, R. G. Cutler, “Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis?”, *Atherosclerosis*, Vol.148, No.1 pp. 131–139, (2000).
 14. D. Ghosh, S. Das, R. Maiti, D. Jana, U. B. Das, “Testicular toxicity in sodium fluoride treated rats: association with oxidative stress”, *Reproductive Toxicol.*, Vol.16, No.4 pp. 385–390, (2002).
 15. Y. N. Wang, K. Q. Xiao, J. L. Liu, G. Dallner, Z. Z. Guan, “Effect of long term fluoride exposure on lipid composition in rat liver”, *Toxicology*, Vol.146, No.2 pp. 161–169, (2000).
 16. X. Xiong, J. Liu, W. He, T. Xia, P. He, X. Chen, K. Yang, A. Wang, “Dose-effect relationship between drinking water fluoride levels and damage to liver and kidney functions in children”, *Environ. Res.*, Vol.103, No.1 pp. 112–116, (2007).

17. A. Clarke, "The biochemical composition of krill, *Euphausia superba* Dana, from Shouth Georgia", *J. Experimental Marine Biol. Ecol.*, Vol.43, No.3 pp. 221-236, (1980).
18. H. S. Kim, M. A. Kim, Y. Duan, D. S. Kang, S. H. Jang, J. Y. Ryu, C. S. Lee, W. K. Lee, "Studies on the nutritional components and amino acid compositions of krill (*Euphausia superba*)", *J. Environ. Sci. Int.*, Vol.23, No.2 pp. 165-170, (2014).
19. J. P. Schuchardt, I. Schneider, H. Meyer, J. Neubronner, C. Schacky, A. Hahn, "Incorporation of EPA and DHA into plasma phospholipids in response to different omega-3 fatty acid formulations—a comparative bioavailability study of fish oil vs. krill oil", *Lipids Health Disease*, Vol.10, No.1 pp. 145-151, (2011).
20. S. H. Goodnight, W. S. Harris, W. E. Connor, D. R. Illingworth, "Polyunsaturated fatty acids, hyperlipidemia, and thrombosis", *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biol.*, Vol.2, No.2 pp. 87-113, (1982).
21. R. J. Goldberg, J. Katz, "A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain", *Pain*, Vol.129, No.1 pp. 210-223, (2007).
22. P. M. Kris-Etherton, T. A. Pearson, Y. Wan, R. L. Hargrove, K. Moriarty, V. Fishell, T. D. Etherton, "High-monounsaturated fatty acid diets lower both plasma cholesterol and triacylglycerol concentrations", *American J. Clinic. Nutr.*, Vol.70, No.6 pp. 1009-1015, (1999).
23. J. Schwartz, "Role of polyunsaturated fatty acids in lung disease", *American J. Clinic. Nutr.*, Vol.71, No.1 pp. 393s-396s, (2000).
24. H. J. Park, K. S. Ham, D. M. Kim, K. H. Kim, "Decrease of fluoride content of antarctic krill", *Korean J. Food Sci. Technol.*, Vol.20, No.1 pp. 19-22, (1988).
25. S. K. Rhee, D. S. Kim, "The effective utilization techniques of krill resources in antarctic ocean as new protein food", *J. Korean Professional Engineers Association*, Vol.32, No.1 pp. 90-98, (1999).
26. H. S. Kim, M. A. Kim, S. H. Jang, "Influences of Korean haw (*Crataegus pinnatifida* Bunge) on lipid concentration in hypercholesterolemia", *J. Environ. Sci. Int.*, Vol.23, No.5 pp. 793-800, (2014).
27. C. M. Aguilera, M. Gil-Campos, R. Cañete, A. Gil, "Alterations in plasma and tissue lipids associated with obesity and metabolic syndrome", *Clinic. Sci.*, Vol.114, No.3 pp. 183-189, (2008).
28. C. Gayet, E. Bailhache, H. Dumon, L. Martin, B. Siliart, P. Nguyen, "Insulin resistance and changes in plasma concentration of TNF α , IGF1, and NEFA in dogs during weight gain and obesity", *J. Animal Physiol. Animal Nutr.*, Vol.88, No.3-4 pp. 157-165, (2004).
29. B. H. Kang, H. Y. Son, C. S. Ha, H. S. Lee, "References values of hematology and serum chemistry in Ktc: Sprague-Dawley rats", *Korean J. Lab. Animal Sci.*, Vol.11, No.2 pp. 141-145, (1995).
30. D. Aronson, M. A. Mittleman, A. J. Burger, "Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure", *American J. Med.*, Vol.116, No.7 pp. 466-473, (2004).
31. L. R. Narasimhan, W. Goodman, C. K. N. Patel, "Correlation of breath ammonia with blood urea nitrogen and creatinine during hemodialysis", *Proceedings National Academy Sci.*, Vol.98, No.8 pp. 4617-4621, (2001).
32. X. Guo, Y. Qin, K. Zheng, M. Gong, J. Wu, W. Shou, X. Cheng, X. Liangyu, E. Xu, X. Li, L. Qiu, "Improved glomerular filtration rate estimation using new equations combined with standardized

- cystatin C and creatinine in chinese adult chronic kidney disease patients”, *Clinic. Biochem.*, Vol.**47**, No.13 pp. 1220-1226, (2014).
33. R. J. Johnson, D. H. Kang, D. Feig, S. Kivlighn, J. Kanellis, S. Watanabe, K. R. Tuttle, B. Rodriguez-Iturbe, J. Herrera-Acosta, M. Mazzali, “Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?”, *Hypertension*, Vol.**41**, No.6 pp. 1183-1190, (2003).
34. M. C. Odden, A. R. Amadu, E. Smit, L. Lo, C. A. Peralta, “Uric acid levels, kidney function, and cardiovascular mortality in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988-1994 and 1999-2002”, *American J. Kidney Diseases*, Vol.**64**, No.4 pp. 550-557, (2014).
35. M. Volterrani, F. Iellamo, B. Sposato, F. Romeo, “Uric acid lowering therapy in cardiovascular diseases”, *Int. J. Cardiol.*, Vol.**213**, pp. 20-22, (2016).
36. E. Ritz, M. L. Gross, R. Dikow, “Role of calcium-phosphorous disorders in the progression of renal failure”, *Kidney Int.*, Vol.**68**, No.99 pp. S66-S70, (2005).