

Эффективность влияния малобелковых диет с применением Кетостерила и соевого изолята на течение экспериментальной почечной недостаточности

А.В. Смирнов, О.Н. Береснева, М.М. Парастаева, А.Г. Кучер, Г.Т. Иванова, И.Г. Каюков
НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова,
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург

Influence of a low-protein diet (LPD) supplemented by Ketosteril and soy-been isolate on the development of experimental renal failure

A.V. Smirnov, O.N. Beresneva, M.M. Parastaeva, A.G. Kucher, G.T. Ivanova, I.G. Kayukov

Ключевые слова: экспериментальная хроническая почечная недостаточность, малобелковая диета, сердечно-сосудистая система, Кетостерил, соевый белковый изолят SUPRO 760.

Целью работы являлось исследование влияния малобелковой диеты (МБД), включающей препарат Кетостерил или соевый белковый изолят SUPRO 760, на биохимические показатели сыворотки крови, артериальное давление и гипертрофию миокарда левого желудочка крыс с экспериментальной почечной недостаточностью. Исследование выполнено на самцах крыс линии Wistar, подвергнутых нефрэктомии (НЭ) в объеме 5/6 почки. Через 2 недели после второго этапа операции животные были разделены на группы. Одна группа крыс получала в течение последующих 6 недель стандартную диету (20,16% животного белка), вторая – МБД, содержащую 10% препарата Кетостерил (и 90% растительной пищи), третья – 10% соевого белкового изолята SUPRO 760 (и 90% растительной пищи). Контрольные ложнооперированные крысы получали стандартную диету.

Показано, что применение МБД с включением Кетостерила или соевого изолята снижает выраженность уремии, фосфатемии, предотвращает развитие гипокальциемии и гиперхолестеринемии у крыс с НЭ. При этом Кетостерил оказывает более выраженное ренопротективное действие по сравнению с соевым белком.

Исследуемые варианты МБД оказывают также кардиопротективное воздействие, уменьшая выраженность гипертрофии левого желудочка и способствуя нормализации величины АД. Диета с применением Кетостерила имела некоторое преимущество в регуляции величины среднего АД и ЧСС у крыс с НЭ. Следует отметить, что сбалансированная по количественному и качественному составу МБД при достаточно продолжительном ее применении безопасна и не приводит к развитию белково-энергетической недостаточности у экспериментальных животных.

The object of the study was to investigate the influence of a low-protein diet (LPD) supplemented by Ketosteril or a soya-protein isolate SUPRO 760 on biochemical parameters of blood serum, arterial blood pressure and hypertrophy of left ventricular myocardium in rats with experimental renal failure. The study was performed on Wistar male rats undergone nephrectomy (5/6 of kidney mass). In two weeks after the second stage of operation all rats were classified into four groups. The first group received a standard diet for 6 weeks (20,16% of animal protein), the second group got a low-protein diet with 10% of Ketosteril (and 90% of vegetable food), the third group was on 10% of soya-protein isolate SUPRO 760 (and 90% of vegetable food), while the control false-operated rats received standard diet.

Use of LPD supplemented by Ketosteril or soy-been protein isolate was shown to decrease the severity of uremia, phosphatemia and prevent the development of hypocalcemia and hypercholesterolemia in rats with renal failure. Ketosteril had more marked renoprotective effect compared to soy-been protein.

The different variants of LPD also provide a cardioprotective effect decreasing the severity of the left ventricular hypertrophy and promoting normal values of arterial pressure. Besides, the diet containing Ketosteril had some ad-

vantage as it regulated mean values of arterial pressure and heart rate in rats after nephrectomy. It should be noted that quantitatively and qualitatively balanced low-protein diet used for a prolonged period is safe and does not result in development of protein-calorie deficiency in experimental rats.

Введение

При ведении больных с нарушением функции почек большое значение придается лечебному питанию. В додиализный период рацион пациентов должен содержать мало белка животного происхождения и фосфора, но достаточное количество калорий (малобелковая диета, МБД). Среди положительных эффектов МБД можно отметить следующие: уменьшение гиперперфузии и гиперфильтрации в интактных нефронах, снижение гиперлипидемии (и риска атеросклероза), уменьшение ацидоза и образования уремических токсинов, предотвращение вторичного гиперпаратиреоза, поддержание фосфорно-кальциевого гомеостаза [2, 12, 20, 24]. Однако при длительном применении «классической» МБД (МБД, основанной на обычных продуктах питания) у пациентов может развиваться дефицит незаменимых аминокислот (АК).

Кроме того, в лечебном питании пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), наряду с классической МБД, используют диеты, включающие преимущественно растительные белки, которые лишены некоторых отрицательных свойств животных протеинов. Однако большинство белков растительного происхождения неполноценны по своему аминокислотному составу, и при их длительном применении у людей может развиваться белково-энергетическая недостаточность, которая негативно сказывается на качестве жизни пациентов [3, 27]. В то же время увеличение содержания в пищевом рационе протеинов животного происхождения приводит к поступлению избыточного количества фосфатов, нарастанию выраженности уремии и вторичного гиперпаратиреоза [17].

Единственным растительным протеином, содержащим все незаменимые АК, является соевый белок [15]. В частности, соевый белковый изолят SUPRO 760 более чем на 90% состоит из протеина. В его составе отсутствуют фосфор, холестерин, хлор. В следовых количествах представлены Na^+ , K^+ , Ca^{2+} [8]. Одной из отличительных особенностей соевого изолята SUPRO 760 является довольно низкое содержание метионина. Однако это может иметь и положительный эффект, так как уменьшается вероятность развития гипергомоцистеинемии – фактора риска сердечно-сосудистых осложнений [4]. Известно, что уровень гомоцистеина в крови пациентов с ХБП увеличивается пропорционально содержанию метионина и богатых метионином продуктов [5]. Соевая диета снижает уровень метионина и гомоцистеина в большей степени, чем малобелковая животная диета, и тем самым уменьшает риск сосудистых осложнений [36].

Соевые белковые изоляты в последние годы используются для лечения и профилактики различных заболеваний: хронических сердечно-сосудистых (ишемия миокарда, атеросклероз), остеопороза, новообразований, патологии органов пищеварения и почек [3, 16, 23]. Показано, что использование соевых протеинов снижает протеинурию, регулирует продукцию простагландина E_2 [14]. При хронических нефропатиях у

крыс соевая диета оказывала протективное действие, нормализуя образование нитротирозина в почках [28].

Полагают, что многие положительные эффекты сои обусловлены наличием фитоэстрогенов (даидзеина, генестеина), которые обладают антиатерогенным действием, снижают концентрацию холестерина и ингибируют агрегацию тромбоцитов. Немаловажное значение может иметь аминокислотный состав соевых протеинов (см. выше) и наличие в продуктах из соевых бобов полиненасыщенных жирных кислот (линолевой и леноленовой), фитиновых волокон [25, 34, 37]. Кроме того, в составе соевых белков обнаружены пептиды, обладающие свойствами ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [38].

При использовании МБД для предотвращения дефицита незаменимых АК пациенты часто получают препараты, включающие АК и их кетоаналоги, в частности Кетостерил, производимый фирмой «Фрезениус Каби» (Германия) и содержащий все незаменимые аминокислоты в оптимальном соотношении. В препарате Кетостерил триптофан, гистидин, лизин, треонин и тирозин представлены в виде L-форм аминокислот. В виде кетоаналогов, не содержащих аминокислотную группу, использованы разветвленные аминокислоты валин, лейцин, изолейцин и фенилаланин, оказывающие меньшее влияние на клубочковую фильтрацию. Кетокислоты и метионин присутствуют в виде кальциевых солей, поэтому служат дополнительным источником кальция и дают фосфат-связывающий эффект. В организме кетоаналоги превращаются в соответствующие АК, способствуя утилизации мочевины. Потребление этих препаратов позволяет значительно уменьшить содержание животного белка в пищевом рационе и, возможно, снизить гиперфильтрацию в клубочках [10, 13, 29].

Несмотря на возрастающий интерес клиницистов к применению диет, включающих как препараты незаменимых АК, так и соевые протеины, однонаправленные наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы и почек у пациентов с ХБП, получавших подобные МБД, практически отсутствуют. В связи с этим перспективными являются экспериментальные исследования в этой области.

Цель данной работы – исследовать влияние МБД, включающих Кетостерил или соевый белковый изолят SUPRO 760, на лабораторные показатели и состояние сердечно-сосудистой системы у крыс линии Wistar с экспериментальной хронической почечной недостаточностью (ХПН).

Материал и методы

Эксперименты выполнены на самцах крыс линии Wistar (масса 190–210 г). С целью создания модели хронической почечной недостаточности животные подвергались резекции почек в объеме 5/6 почечной ткани. Операция проводилась под эфирным наркозом в два этапа с интервалом в одну неделю. На 1-м этапе удаляли 2/3 массы левой почки, на 2-м – всю правую

почку. Перед резекцией почки декапсулировали с целью сохранения надпочечников. Контролем служили ложнопериоперированные крысы. При «ложной» операции почки извлекались из операционной раны и без повреждения помещались обратно.

Через две недели после 2-го этапа нефрэктомии (НЭ) животным назначалась МБД. Крысы первой группы ($n = 12$) получали стандартный корм (производитель «Информ-корм», Россия). В его состав входит: 20,16% полноценного белка животного происхождения, 1,03% кальция, 0,8% фосфора, 75,3% углеводов. Таким образом, крысы потребляли ежедневно 3 г белка/100 г массы тела в сутки. Животные второй группы ($n = 9$) получали после НЭ малобелковую диету, включающую 10% препарата Кетостерил («Фрезениус Каби», Германия; 1,5 г/100 г массы) и 90% растительной пищи (перловая крупа). Крысы третьей группы ($n = 9$) потребляли после НЭ МБД, содержащую 10% соевого белкового изолята SUPRO 760 (1,5 г белка/100 г массы). Контрольную группу ($n = 14$) составляли ложнопериоперированные животные, получавшие стандартный пищевой рацион. Доступ к воде был неограниченным. Срок наблюдения составлял 2 месяца после НЭ.

По окончании эксперимента у всех животных измеряли среднее системное артериальное давление (АД) манжеточным методом, подсчитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС). Электрограмма и кривая давления в окклюзионной манжетке регистрировались на самописце Н-338-2П при скорости протяжки бумажной ленты 10 мм/с. Уровень АД соответствовал величине давления в манжетке в момент прекращения пульсовых колебаний. Для каждого животного выполняли 4–5 измерений.

Крысы умерщвлялись путем декапитации под легким эфирным наркозом. При этом собирали кровь для последующего определения уровней мочевины, общего кальция, неорганического фосфора, альбумина, общего белка, холестерина, щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке. Исследование выполняли на автоанализаторе Cobas E Mira. Степень гипертрофии органов (миокарда левого желудочка (ЛЖ), печени, селезенки, легких) оценивали по индексу гипертрофии (ИГ), определяемому как соотношение массы органа к массе животного [26].

Статистический анализ полученных данных проводили общепринятыми методами с использованием t-критерия Стьюдента для непарных сравнений.

Результаты исследования

Проведенное исследование выявило увеличение уровня мочевины в сыворотке крови во всех группах животных с НЭ по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Однако концентрация мочевины в сыворотке крови крыс, получавших Кетостерил или соевый изолят, была значимо ниже, чем у животных, находящихся на стандартной диете (группа I). Так, у крыс, потреблявших стандартную диету, ко второму месяцу после НЭ развивалась уремия II степени. У животных, получавших МБД, включающие Кетостерил или соевый белок, – уремия только I степени. Следует отметить, что о степени уремии у крыс судят по уровню мочевины [35].

Таким образом, МБД на основе Кетостерила или соевого белкового изолята замедляют прогрессирование экспериментальной ХПН у крыс. Причем Кетостерил оказывает более выраженное ренопротективное действие по сравнению с соевым белком (уровень мочевины в сыворотке крови крыс, получавших Кетостерил, составил в среднем $7,53 \pm 0,75$ ммоль/л; SUPRO 760 – $11,44 \pm 0,8$ ммоль/л; $p < 0,01$).

К концу второго месяца после резекции почечной ткани уровень неорганического фосфора в сыворотке крови животных во всех экспериментальных группах превышал контрольное значение (табл. 1). Однако его концентрация у крыс, получавших Кетостерил или соевый изолят, была значимо ниже, чем у животных с НЭ на стандартной диете. Уровень общего кальция в сыворотке крови крыс, потреблявших после НЭ стандартную диету, достоверно снижился по сравнению с контролем. У животных, получавших Кетостерил или соевый белковый изолят, гипокальциемия не развивалась.

Таким образом, МБД, включающие как препарат Кетостерил, так и соевый изолят SUPRO 760, замедляют прогрессирование нарушений фосфорно-кальциевого гомеостаза у крыс с экспериментальной ХПН.

Уровень холестерина в сыворотке крови крыс, находящихся после НЭ на стандартной диете, оказался достоверно выше, чем в контрольной группе (табл. 1). В то же время у животных, получавших в составе МБД Кетостерил или SUPRO 760, этот показатель значимо от контроля не отличался. Кроме того, применение Кетостерила или соевого белкового изолята предотвращало повышение активности ЩФ в сыворотке крови, обычно наблюдаемое после уменьшения почечной массы у крыс, содержащихся на стандартной диете ($p < 0,001$).

Через 2 месяца после НЭ у животных на стандартном пищевом рационе отмечалось снижение уровня сыворо-

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови крыс, получавших Кетостерил или SUPRO 760 ($X \pm m$)

Группы крыс	n	Мочевина, ммоль/л	Са общ., ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	Общ. белок, г/л	Альбумин, г/л	Холестерин, ммоль/л	Щелочная фосфатаза, ед./л
Контроль (станд. диета)	18	$4,88 \pm 0,64$	$2,35 \pm 0,15$	$1,72 \pm 0,10$	$56,7 \pm 2,5$	$26,44 \pm 1,18$	$1,34 \pm 0,08$	$333,9 \pm 30,4$
НЭ 2 мес. (станд. диета)	13	$16,20 \pm 0,36^*$	$1,92 \pm 0,09^{***}$	$2,59 \pm 0,09^{**}$	$56,5 \pm 1,3$	$23,29 \pm 0,74^{***}$	$1,60 \pm 0,12^{***}$	$594,9 \pm 33,9^{**}$
НЭ 2 мес. (10% Кетостерил)	9	$7,53 \pm 0,75^{***}$	$2,39 \pm 0,15$	$2,09 \pm 0,07^*$	$63,6 \pm 2,3^{(*)}$	$29,30 \pm 1,59$	$1,44 \pm 0,17$	$370,1 \pm 34,2$
НЭ 2 мес. (10% SUPRO 760)	9	$11,4 \pm 0,8^*$	$2,43 \pm 0,09$	$2,2 \pm 0,05$	$62,0 \pm 3,0^{(*)}$	$27,3 \pm 1,0$	$1,40 \pm 0,09$	

Примечание. * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,0001$; *** – $p < 0,01$; (°) – $p < 0,05$ – различия достоверны относительно контроля; n – количество животных в группе.

точного альбумина. У крыс, получавших в составе МБД 10% Кетостерила или соевого белка, концентрация альбумина достоверно от контроля не отличалась. Общий белок у животных, получавших Кетостерил или соевый изолят, был выше, чем в контроле.

Следует также отметить, что при использовании МБД как на основе Кетостерила, так и SUPRO 760 снижения массы тела к концу срока наблюдения по сравнению с контролем не отмечалось. Так как крысы живут обычно 2,5–3 года, то 2 месяца соответствуют примерно 5 годам жизни человека.

Таким образом, сбалансированные по количественному и качественному составу МБД, при достаточно

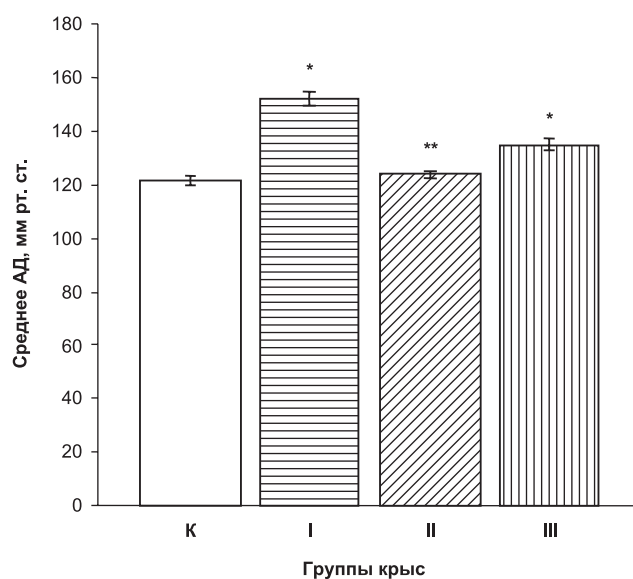


Рис. 1. Среднее АД крыс через 2 месяца после нефрэктомии, получавших Кетостерил (II) или соевый белок (III) в диете: * – $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$, различия достоверны относительно контрольной группы (К); I – группа крыс, получавших после НЭ стандартную диету

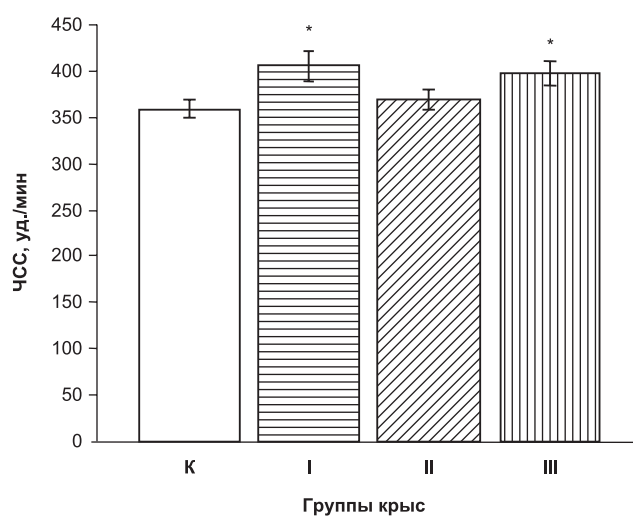


Рис. 2. ЧСС крыс через 2 месяца после нефрэктомии, получавших Кетостерил (II) или соевый белок (III): * – $p < 0,05$, различия достоверны относительно контрольной группы (К); I – группа крыс, получавших после НЭ стандартную диету

продолжительном их применении, не приводили к развитию белково-энергетической недостаточности у экспериментальных животных.

Интересные данные были получены при исследовании состояния сердечно-сосудистой системы у крыс с НЭ. Так, у животных на стандартном рационе регистрировался существенный рост среднего АД относительно контрольной группы (рис. 1). Ко 2-му месяцу наблюдения АД повышалось у них в среднем до 155 мм рт. ст. У крыс с НЭ, получавших МБД, существенного повышения среднего АД на данных сроках эксперимента не отмечалось. Причем МБД с Кетостерилом имела некоторое преимущество по сравнению с соевой диетой. Так, в группе, потреблявшей соевый изолят, АД составляло в среднем 135 мм рт. ст., а у крыс, получавших Кетостерил, оно не превышало 126 мм рт. ст. Кроме того, у животных, содержащихся после НЭ на стандартной диете, регистрировалось увеличение ЧСС (рис. 2). Соевая диета не предотвращала рост ЧСС у крыс с экспериментальной ХПН. У животных, получавших Кетостерил, увеличения ЧСС не происходило. В этом случае МБД, включающая Кетостерил, оказалась предпочтительнее диеты, содержащей соевый изолят.

Во всех группах животных, подвергнутых НЭ, ко 2-му месяцу развивалась гипертрофия ЛЖ (рис. 3). Однако величина индекса гипертрофии ЛЖ у крыс, получавших Кетостерил или соевый белковый изолят, была достоверно меньше, чем у животных с НЭ на стандартной диете. Индекс гипертрофии ЛЖ данной экспериментальной группы почти на 24% превышал значение аналогичного показателя контрольной группы.

У животных также оценивали изменение массы селезенки, печени, легких. Результаты представлены в табл. 2. Следует отметить, что во время проведения эксперимента наблюдалось сопоставимое увеличение массы тела крыс во всех исследуемых группах. Индексы гипертрофии печени и легких оставались стабильными у всех животных с уреимией. Однако через 2 месяца после НЭ у крыс, получавших как стандартную диету, так и препарат Кетостерил, регистрировалось увеличение ИГ селезенки. У животных, потреблявших соевую диету,

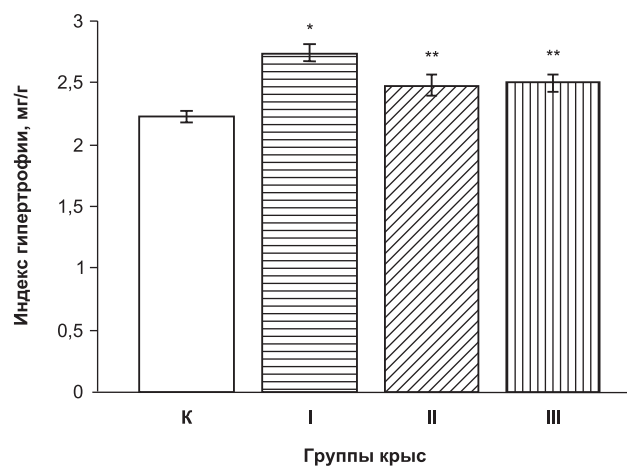


Рис. 3. Индекс гипертрофии миокарда ЛЖ крыс через 2 месяца после нефрэктомии, получавших Кетостерил (II) или соевый белок (III): * – $p < 0,001$, ** – $p < 0,05$, различия достоверны относительно контрольной группы (К); I – группа крыс, получавших после НЭ стандартную диету

Таблица 2

Индексы гипертрофии органов крыс, получавших Кетостерил или SUPRO 760 ($X \pm m$)

Группы крыс	n	Индексы гипертрофии органов, мг/г		
		Печень	Селезенка	Легкие
Контроль (станд. диета)	18	33,60 ± 0,96	3,03 ± 0,10	5,20 ± 0,15
НЭ 2 мес. (станд. диета)	13	32,32 ± 0,58	3,69 ± 0,17**	5,27 ± 0,40
НЭ 2 мес. (10% Кетостерил)	9	32,73 ± 1,37	3,96 ± 0,20*	4,94 ± 0,19
НЭ 2 мес. (10% SUPRO 760)	9	30,94 ± 0,50	2,99 ± 0,15	4,93 ± 0,08

Примечание. * – различия достоверны относительно контроля, $p < 0,001$; ** – $p < 0,005$; n – количество животных в группе.

масса селезенки не изменялась относительно контроля.

Обсуждение

Результаты исследования показали, что течение экспериментальной почечной недостаточности у крыс сопровождается увеличением содержания мочевины и холестерина в сыворотке крови, повышением среднего АД и ЧСС, гипертрофией миокарда левого желудочка. Существенным фактором, ускоряющим прогрессирование почечной недостаточности, является нарушение фосфорно-кальциевого обмена. В наших исследованиях у крыс, получавших стандартную диету, через 2 месяца после НЭ выявлено повышение уровня фосфора и снижение содержания общего кальция в сыворотке крови. Задержка фосфора с возникновением гиперфосфатемии, как и гипокальциемия, приводит к активации синтеза и секреции ПТГ, развитию вторичного гиперпаратиреоза. Проведенные нами ранее исследования показали значительное повышение уровня ПТГ в сыворотке крови крыс через 1–2 месяца после НЭ [1]. Гиперпаратиреоз, в свою очередь, усугубляет нарушение гомеостаза кальция, вызывая кальцификацию тканей, способствует прогрессированию гипертензии, дислипидемии, диффузного интерстициального фиброза.

Следует отметить, что белок животного происхождения является основным источником фосфатов [11]. При употреблении их в большом количестве у пациентов с нарушением функции почек может возникать гиперфосфатемия. Содержание фосфатов в МБД в 2–3 раза меньше, в результате этого снижается уровень фосфора в крови, предотвращается вторичный гиперпаратиреоз [21]. Кроме того, некоторые продукты метаболизма белка обладают токсическим действием, поэтому неоправданно высокое содержание животных протеинов в пище может ускорять прогрессирование почечной недостаточности. В то же время при ограничении потребления животного белка уменьшается поступление не только фосфора, но и кальция. Поэтому возникает необходимость добавления кальция в пищевой рацион пациентов с целью предотвращения его дефицита [22]. Использованная в наших экспериментах МБД в сочетании с приемом Кетостерила соответствовала этому требованию. Данная диета помимо поддержания белкового баланса замедляла темпы нарастания уремии у животных с НЭ, способствовала регуляции

фосфорно-кальциевого обмена. Положительное влияние Кетостерила на фосфорно-кальциевый гомеостаз может быть обусловлено тем, что входящие в его состав кетокислоты представлены в виде солей кальция. Поэтому они не только служат дополнительным источником данного катиона, но и имеют фосфат-связывающий эффект.

Необходимо подчеркнуть, что при снижении содержания белка в диете особенно важен качественный его состав. Предпочтение отдается продуктам с наибольшей биологической ценностью, то есть с наилучшим соотношением незаменимых АК. Одним из таких белковых продуктов является соевый изолят SUPRO 760. Он обладает полным набором незаменимых АК и при этом не содержит фосфора. Об эффективности использования SUPRO 760 в наших экспериментах свидетельствует снижение уровней мочевины и неорганического фосфора в сыворотке крови животных с НЭ, отсутствие гипокальциемии. Мы полагаем, что малобелковая соевая диета оказывает положительное влияние на фосфорно-кальциевый гомеостаз не только из-за отсутствия фосфора в составе соевых протеинов, но и за счет низкого содержания сульфаминокислот. Поэтому в отличие от белков животного происхождения соевые протеины не индуцируют кальцийурез и предотвращают гипокальциемию [19].

Следует отметить, что основным аргументом против использования МБД у пациентов с ХБП является возможность развития белково-энергетической недостаточности в результате снижения концентрации общего белка и альбумина в сыворотке крови, что часто ассоциируется с уменьшением массы тела и увеличением смертности. Полученные экспериментальные данные показали, что МБД в сочетании с приемом препарата Кетостерил или добавлением соевого изолята SUPRO 760 могут успешно применяться в течение достаточно длительного срока, не вызывая указанных негативных изменений. У животных, подвергнутых НЭ, не наблюдались гипоальбуминемия и снижение массы тела.

Исследование выявило некоторое преимущество МБД с добавлением Кетостерила в снижении уровня мочевины в сыворотке крови крыс с НЭ по сравнению с группой, получавшей соевую диету. Возможно, это связано с тем, что кетоаналоги не содержат аминокислоты, превращаясь в соответствующие АК, способствующие утилизации мочевины.

Кроме того, используемые МБД как с добавлением SUPRO 760, так и Кетостерила предотвращали повышение общего холестерина в сыворотке крови животных с НЭ, что, вероятно, уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений.

Кардиоваскулярные нарушения часто являются причиной смерти пациентов с ХБП как в додиализный период, так и во время заместительной терапии [6, 32]. Патологические процессы в миокарде при ХБП включают развитие гипертрофии, интерстициального миокардиального фиброза, изменение капиллярного ложа [4, 7]. Результаты проведенного исследования также показали увеличение массы миокарда ЛЖ, повышение АД и ЧСС у крыс, подвергнутых экспериментальному уменьшению количества функционирующих нефронов.

Патогенез гипертрофии миокарда при ХБП недо-

статочны ясен. На начальном этапе патологии почек она рассматривается в качестве компенсаторной реакции на увеличение прессорной нагрузки на сердце. Однако последствия ее могут быть неблагоприятными. Гипертрофия миокарда, в конечном итоге, является важнейшей причиной нарушения коронарного кровообращения и функции ЛЖ при ХБП [7].

Проведенное исследование не выявило признаков гиперволемии у крыс через 2 месяца после НЭ. Вероятнее всего, существенный вклад в развитие гипертрофии миокарда у животных с экспериментальной почечной недостаточностью вносит повышение АД. Однако, подчеркивая важную роль артериальной гипертензии в развитии гипертрофии миокарда ЛЖ, следует отметить, что это не единственная причина ее возникновения при патологии почек. Увеличению массы миокарда могут способствовать анемия, электролитные нарушения, гипергомоцистеинемия, гиперфосфатемия [9, 32]. Существенное внимание следует уделять и вторичному гиперпаратиреозу как одному из ведущих факторов риска гипертрофии ЛЖ при ХБП [35]. Увеличивая содержание кальция в кардиомиоцитах или активируя протеинкиназу С, ПТГ влияет на инсулиноподобный фактор роста, стимулирует синтез белков, которые определяют гипертрофию [30]. Однако в литературе единого мнения о преобладающей роли какого-либо фактора до настоящего времени нет. Скорее всего, увеличение массы миокарда при ХБП имеет комплексную природу.

Наши исследования применения МБД в сочетании с Кетостерилом или соевым изолятом SUPRO 760 показали, что, кроме нефропротективного эффекта и поддержания белкового баланса, они способствуют регуляции АД и снижают выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ у крыс с почечной недостаточностью. Уменьшение поступления фосфора в составе МБД, поддержание фосфорно-кальциевого гомеостаза, предотвращение вторичного гиперпаратиреоза, нормализация АД существенно замедляют развитие гипертрофии миокарда у экспериментальных животных.

Следует отметить, что антигипертензивный эффект соевой диеты может быть опосредован влиянием на автономную нервную систему и возможностью прямого вазодилаторного действия L-аргинина, глицина и аланина [18, 33]. Мы полагаем, что существенная роль в регуляции АД принадлежит и содержащимся в сое белкам, обладающим свойствами ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Соевый изолят SUPRO 760 из-за высокого содержания железа может препятствовать возникновению анемии, которая также является фактором риска гипертрофии миокарда. Кроме того, существует мнение, что соевая диета ингибирует факторы роста и пролиферацию кардиомиоцитов через опосредованный эстрогенами рецепторами механизм [31].

Заключение

Таким образом, наши исследования показали, что сбалансированная по аминокислотному составу МБД, содержащая препарат Кетостерил или соевый белковый изолят SUPRO 760, обладает ренопротективным действием у крыс с экспериментальной ХПН, замед-

ляет темпы нарастания почечной недостаточности и поддерживает нутритивный статус. Есть основания полагать, что Кетостерил оказывает более выраженное ренопротективное действие по сравнению с соевым белком.

Кроме того, МБД оказывает кардиопротективное воздействие, уменьшая выраженность гипертрофии ЛЖ и способствуя нормализации величины АД. Причем диета с применением Кетостерила имела некоторое преимущество в регуляции величины среднего АД и ЧСС у крыс после НЭ.

Литература

1. Барабанова В.В., Береснева О.Н. Является ли паратиреоидный гормон основным повреждающим фактором сосудов печени при экспериментальной почечной недостаточности. *Нефрология* 1998; 2 (1): 99–104.
2. Каюков И.Г., Кучер А.Г., Есаян А.М. Потребление белка и функциональное состояние почек. *Нефрология* 2003; 7 (приложение 1): 75–78.
3. Кучер А.Г. Проблемы лечебного питания у больных с ХПН. *Нефрология* 1997; 1: 39–45.
4. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш. и соавт. Факторы риска ИБС у больных, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология* 2003; 7 (приложение 1): 7–13.
5. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Голубев Р.В. и соавт. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология* 2005; 9 (2): 48–52.
6. Шишкин А.Н. Современные проблемы уремической кардиопатии. *Нефрология* 2003; 7 (1): 14–20.
7. Шутков А.М., Куликова Е.С., Кондратьева Н.И. Гипертрофия левого желудочка у больных в додиализном периоде хронической почечной недостаточности, не связанной с сахарным диабетом. *Нефрология* 2001; 5 (5): 49–53.
8. Хенли Е.С., Кустер Д.М. Оценка качества белка с помощью скорректированного аминокислотного коэффициента усвояемости белка. В сб.: Соевые белки СУПРО в клинической медицине. М.: Протенин Технолоджис Инт, 1999: 5–13.
9. Amann K, Töring J, Kugel B. et al. Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int* 2003; 63 (4): 1296–1301.
10. Ayli M, Ensari C, Mandiroglu F, Allioglu M. Effect of low-protein diet supplemented with keto acids on progression of disease in patients with chronic renal failure. *Nephron* 2000; 84 (3): 288–289.
11. Combe C, Aparicio M. Phosphorus and protein restriction and parathyroid function in chronic renal failure. *Kidney Int* 1994; 46: 1381–1386.
12. Doi S.O., Rasaiah S, Tack J. et al. Low-protein diet suppresses serum insulin-like growth factor-1 and decelerates the progression of growth hormone-induced glomerulosclerosis. *Am J Nephrol* 2001; 21 (4): 331–339.
13. Druml W. Supplements of keto acids in patients with chronic renal failure – more than modulators of nitrogen economy. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113 (17–18): 638–640.
14. Fair D.E., Ogborn M.R., Weiler H.A. et al. Dietary soy protein attenuates renal disease progression after 1 and 3 weeks in Han:SPRD-cy weanling rats. *J Nutr* 2004; 134 (6): 1504–1507.
15. Fournier D.B., Erdman J.W., Gordon G.B. Soy, its components and cancer prevention: a review of the *in vitro*, animal and human data. *Cancer Epidemiology, Biomarkers Prevention* (Baltimore) 1998; 7 (11): 1055–1065.
16. Gardner-Thorpe D., O'Hagen C., Young I., Lewis S.J. Dietary supplements of soy flour lower serum testosterone concentrations and improve markers of oxidative stress in men. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57 (1): 100–106.
17. Goodman W.G. Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl. 3): 2–8.
18. Jenkins D.J., Kendall C.M., Jackson C.J. et al. Effects of high- and low-isoflavone soyfoods on blood lipids, oxidized LDL, homocysteine, and blood pressure in hyperlipidemic men and women. *Am J Clin Nutr* 2002; 76 (2): 365–372.
19. Kaneko K., Masaki U., Atkio M. et al. Urinary calcium and calcium

balance in young women affected by high protein diet of soy protein isolate and adding sulfur containing amino acids and for potassium. *J Nutr Sci Vitaminol* 1990; 36 (2): 105–116.

20. *Kopple J.D., Levey A.S., Greene T.* et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the modification of diet in renal disease study. *Kidney Int* 1997; 52 (3): 778–791.

21. *Lafage-Proust M.H., Combe C., Baribe N., Aparicio M.* Bone mass and dynamic parathyroid function according to bone histology in nondialyzed uremic patients after long-term protein and phosphorus restriction. *J Clin Endocrin Metab* 1999; 84 (2): 512–519.

22. *Martinez I., Saracho R., Ocharan J.* et al. Role of diet in the management of osteodystrophy during progressive renal insufficiency. *Nefrologia* 2003; 23 (Suppl. 2): 57–63.

23. *Messina M., Gardner C., Barnes S.* Gaining insight into the health effects of soy but a long way still to go; commentary on the fourth International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease. *G Nutr* 2002; 132 (2): 547S–551S.

24. *Mitch W.E.* Dietary therapy in uremia: the impact on nutrition and progressive renal failure. *Kidney Int* 2000; 57 (Suppl. 75): S38–S43.

25. *Ni W., Tsuda Y., Takashima S.* et al. Antiatherogenic effect of soya and rice-protein isolate, compared with casein, in apolipoprotein E-deficient mice. *Br J Nutr* 2003; 90 (1): 13–20.

26. *Okosbi K., Ribeiro H.B., Okosbi M.P.* et al. Improved systolic ventricular function with normal myocardial mechanics in compensated cardiac hypertrophy. *Jpn Heart J* 2004; 45 (4): 647–656.

27. *Passey C., Bunker V., Jackson A., Lee H.* Energy balance in predialysis patients on a low-protein diet. *J Ren Nutr* 2003; 13 (2): 120–125.

28. *Pedraza-Chaverri J., Barrera D., Hernandez-Pando R.* et al. Soy protein diet ameliorates renal nitrotyrosine formation and chronic nephropathy induced by puromycin aminonucleoside. *Life Sci* 2004; 74 (8): 987–999.

29. *Prakash S., Pande D.P., Sharma S.* et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of ketodiet in predialytic chronic renal failure. *National Kidney Foundation* 2004; 14 (2): 89–96.

30. *Qing D.P., Ding H., Vadgama J., Wu Y.Y., Kopple J.D.* Elevated myocardial cytosolic calcium impairs insulin-like growth factor-1-stimulated protein synthesis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (1): 84–92.

31. *Ranich T., Bhatbena S.J., Velasquez M.T.* Protective effects of dietary phytoestrogens in chronic renal disease. *J Ren Nutr* 2001; 11 (4): 183–193.

32. *Sarnak M.J.* Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (Suppl. 5): 11–17.

33. *Simon A.H.R., Lima P.R.M., Almerinda M.* et al. Renal hemodynamic responses to a chicken or beef meal in normal individuals. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (9): 2261–2264.

34. *Sirtori C.R., Gianazza E., Manzoni C.* et al. Role of isoflavones in the cholesterol reduction by soy proteins in the clinic. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (1): 166–167.

35. *Smogorzewski M.* PTG, chronic renal failure and myocardium. *Miner Electrol Metab* 1995; 21 (1–3): 55–62.

36. *Tonstad S., Smerud K., Hoie L.* A comparison of the effects of 2 doses of soy protein or casein on serum lipids, serum lipoproteins, and plasma total homocysteine in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2002; 76 (1): 78–84.

37. *Williams J.K., Clarkson T.B.* Dietary soy isoflavones inhibit *in vivo* constrictor responses of coronary arteries to collagen-induced platelet activation. *Coron Artery Dis* 1998; 19 (11): 759–764.

38. *Wu J., Ding X.* Hypotensive and physiological effect of angiotensin converting enzyme inhibitory peptides derived from soy protein on spontaneously hypertensive rats. *J Agric Food Chem* 2001; 49 (1): 501–506.

Кардиоренальный анемический синдром у больных пожилого возраста

А.М. Шутов, Л.Ю. Тармонова, Е.В. Чернышева, М.А. Альберт

Кафедра терапии и профессиональных болезней медицинского факультета Ульяновского государственного университета, г. Ульяновск

Cardio-renal-anemia syndrome in elderly patients

A.M. Shutov, L.Yu. Tarmonova, E.V. Chernysheva, M.A. Albert

Ключевые слова: анемия, диастолическая дисфункция, клубочковая фильтрация, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность.

Цель. Целью исследования явилось уточнение связи между нарушением функции почек, анемией и функциональным состоянием сердца у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Адрес для переписки: 432063, г. Ульяновск-63, а/я 4595

Телефон: (8422) 56-00-82. Шутов Александр Михайлович, (8422) 56-00-82 (факс)

E-mail: amsbu@mail.ru