

© А.В.Смирнов, О.Б.Нестерова, Р.В.Голубев, Н.Ю.Коростелева, О.А.Дегтерева, Е.А.Боровская, О.В.Галкина, А.Н.Васильев, Е.В.Вербицкая, К.Г.Старосельский, В.А.Лазеба, 2012
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:577.3]-08:616.12

*А.В. Смирнов^{1,2}, О.Б. Нестерова², Р.В. Голубев¹, Н.Ю. Коростелева¹,
О.А. Дегтерева¹, Е.А. Боровская¹, О.В. Галкина¹, А.Н. Васильев²,
Е.В. Вербицкая³, К.Г. Старосельский⁴, В.А. Лазеба⁵*

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩЕГО ДИАЛИЗИРУЮЩЕГО РАСТВОРА

*A.V. Smirnov, O.B. Nesterova, R.V. Golubev, N.Y. Korosteleva,
O.A. Degtyareva, E.A. Borovskaya, O.V. Galkina, A.N. Vasilyev,
E.V. Verbitskaya, K.G. Staroselskiy, V.A. Lazeba*

CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF DIALYSIS FLUID WITH SUCCINATE

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, ²клиника пропедевтики внутренних болезней, ³отдел фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; ⁴отделение гемодиализа больницы № 26 Санкт-Петербурга; ⁵НПО «Нефрон»

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценка кардиопротективного эффекта сукцинатсодержащего диализирующего раствора у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В перекрестном исследовании приняли участие 90 больных двух отделений гемодиализа, рандомизированные по 2 группам. Активная группа исследования в течение 6 мес получала хронический гемодиализ с использованием сукцинатсодержащего диализирующего раствора, а контрольная – со стандартным бикарбонатным диализирующим раствором с последующим «перекрестом» после 3-месячного периода отмывки. Оценивали динамику биохимических показателей крови, данных суточного мониторирования ЭКГ, во время которого проводили тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), данных эхокардиографии (ЭхоКГ). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** После 6 мес лечения с использованием ацидосукцината по сравнению с контролем отмечено снижение уровня неорганических фосфатов, кальция, натрия, креатинина, мочевины, молочной кислоты и повышение общего белка и альбумина в крови. У пациентов женского пола произошло снижение содержания альдостерона в крови. По результатам 24-часового кардиомониторирования с контролем артериального давления (АД) отмечено снижение систолического АД, снижение частоты сердечных сокращений в дневное время, уменьшение частоты нарушений сердечного ритма и длительности эпизодов депрессии сегмента ST. ТШХ продемонстрировал увеличение толерантности к физической нагрузке. При ЭхоКГ отмечена тенденция к уменьшению гипертрофии миокарда. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Проведенное исследование продемонстрировало положительное влияние гемодиализа с использованием сукцинатсодержащего диализирующего раствора на сердечно-сосудистую систему больных, получающих лечение хроническим гемодиализом, позволило выявить ряд не описанных ранее кардиопротективных механизмов действия сукцината (гипофосфатемический, гипонатриемический и гипотензивный эффект, снижение катаболизма белка, снижение уровня ГГТП и альдостерона в крови больных). Применение ацидосукцината особенно показано больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: гемодиализ, диализирующий раствор, сукцинат, сердечно-сосудистая система.

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH. Estimation of cardioprotective effect of dialysis fluid with succinate at patients with end-stage kidney failure receiving chronic hemodialysis treatment. **PATIENTS AND METHODS.** 90 patients of two dialysis departments randomized to 2 groups took part in crossover study. Active group of research received chronic hemodialysis with dialysis fluid with succinate during 6 months and control group received chronic hemodialysis with standard bicarbonate dialysis fluid with subsequent “decussation” after 3-month’s washout period. Dynamics of blood biochemical measurements, data of ECG 24-hour monitoring during which was carried out the 6-minute walk distance (6MWD), echocardiography data (ECHO) were estimated. **RESULTS.** After 6 months of treatment with acidosisuccinate in comparison with control decrease in level of inorganic phosphates, calcium, sodium, creatinine, urea, uric acid and increase of total protein and albumin in blood was noted. Decrease of aldosterone content in blood was noted at female patients. According to 24-hour cardiomonitroing with control of arterial blood pressure (ABP) was noted decrease of systolic ABP, decrease of heart rate in daytime, decrease of heart rhythm disorder and time duration of ST-segment depression episodes. 6MWD demonstrated increase of exercise tolerance. The tendency to decrease of miocardial hypertrophy was noted at ECHO. **CONCLUSION.** This research showed positive effect of hemodialysis with dialysis fluid wih succinate on cardio-vascular system of petients received chronic

hemodialysis treatment, it also allowed to reveal a number of cardioprotective mechanisms of succinate which were not described before (hypophosphatemic, hyponatremic and hypotensive effect, decrease of protein catabolism, decrease of GGT and aldosterone level in patients' blood). Administration of acid succinate is especially recommended to patients with high risk of cardio-vascular complications.

Key words: hemodialysis, dialysis fluid, succinate, cardio-vascular system.

ВВЕДЕНИЕ

Больные с хронической болезнью почек (ХБП) имеют значительно повышенный риск поражения сердечно-сосудистой системы. Осмысление общности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП привело к формированию концепции кардиоренального континуума, т.е. взаимообусловленности патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках [1]. Помимо «традиционных» факторов риска (артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе), у больных с ХБП значительную роль в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии играют «нетрадиционные» факторы: нарушения кальций-фосфорного обмена, воспалительный и оксидативный стресс, анемия, гипергомоцистеинемия [1, 2]. Сердечно-сосудистая заболеваемость и летальность нарастают по мере снижения скорости клубочковой фильтрации и достигают максимума у больных, получающих заместительную почечную терапию [3–6]. После начала диализного лечения увеличивается выраженность ряда факторов риска (дислипидемия, анемия, гиперфосфатемия), а также появляются новые, специфичные для этой группы больных, факторы (артериовенозная фистула и связанное с ней увеличение объемной нагрузки на сердце, хронический воспалительный стресс, обусловленный контактом крови с чужеродными материалами) [7–9]. Таким образом, очевидна потребность в постоянном поиске новых возможностей предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у этой группы больных.

В структуре сердечно-сосудистой летальности у пациентов на гемодиализе значительную долю составляет сердечная недостаточность. Важную роль в формировании сердечной недостаточности играют расстройства метаболизма в ишемизированном миокарде, в частности, дисбаланс процессов анаэробного и аэробного окисления глюкозы и повышенная интенсивность свободнорадикального окисления липидов [10]. В связи с этим представляется патогенетически обоснованным применение в лечебном процессе препаратов, уменьшающих потребность миокарда в кислороде и восстанавливающих функциональную активность клет-

ки. В современную кардиологическую практику прочно вошли так называемые кардиоцитопротекторы, в том числе препараты янтарной кислоты (мексикор, реамберин) [11, 12]. Механизм кардиопротективного действия этих препаратов связывают с их способностью ускорять кругооборот цикла трикарбоновых кислот и, тем самым, увеличивать энергообеспечение клеток, а также со способностью янтарной кислоты поглощаться через альтернативный метаболический путь сукцинатоксидазной системы в условиях гипоксии [13]. Универсальность метаболического действия позволяет применять препараты янтарной кислоты при различной сердечно-сосудистой патологии – от хронической сердечной недостаточности до острого коронарного синдрома [11,12,14,15].

У больных, получающих лечение хроническим гемодиализом, имеется уникальная возможность обеспечения систематического дозированного поступления лекарственных веществ в организм из диализирующего раствора. Нами было предложено ввести в состав диализирующего раствора сукцинат натрия путем частичной замены им ацетата натрия (табл.1).

Риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений (аритмии, острый коронарный синдром) повышается непосредственно во время сеанса гемодиализа, когда происходят быстрые и значительные изменения водно-электролитного состава организма, нарастает гипоксемия [16–18]. Поступление сукцината в организм из диализирующего

Таблица 1

Состав стандартного и сукцинатсодержащего диализирующего раствора, ммоль/л

Компонент	Стандартный диализирующий раствор	Ацидосукцинат
Na ⁺	138	138
K ⁺	2,0	2,0
Ca ⁺⁺	1,75	1,75
Mg ⁺⁺	0,5	0,5
Cl ⁻	109,5	109,5
HCO ₃ ⁻	32,0	32,0
Ацетат ⁻	3,0	2,12
Сукцинат ⁻	0	0,44
Глюкоза	5,55	5,55

Таблица 2

Сравнительная характеристика двух групп пациентов по основным показателям до начала исследования

Основное заболевание	Группа 1 (n=39)	Группа 2 (n=51)	Статистическая значимость различий
Гломерулонефрит	19 (49%)	24 (47%)	0,832 ⁺
Поликистоз почек	1 (2%)	7 (13%)	0,131 ⁺
Сахарный диабет	7 (19%)	3 (6%)	0,095 ⁺
Гипертоническая болезнь	4 (10%)	6 (12%)	1,000 ⁺
Системный васкулит	3 (8%)	2 (4%)	0,649 ⁺
Аномалия МВС	2 (5%)	4 (8%)	0,694 ⁺
Интерстициальный нефрит	1 (2%)	2 (4%)	1,000 ⁺
Мочекаменная болезнь	2 (5%)	3 (6%)	1,000 ⁺
Наличие вирусного гепатита:			
Гепатит С	6 (15%)	13 (25%)	0,303 ⁺
Гепатит В	4 (10%)	4 (8%)	1,000 ⁺
Гепатит С+В	5 (13%)	7 (14%)	1,000 ⁺
Возраст, лет	51,48±1,95	55,31±1,78	0,075 [#]
Длительность лечения гемодиализом, лет	7,20±1,02	8,45±0,98	0,191 [#]
Междиализная прибавка массы тела, кг	2,69±0,18	2,86±0,17	0,253 [#]
КТ/V	1,40±0,05	1,32±0,05	0,131 [#]
Систолическое АД до диализа, мм рт. ст.	125,24±4,62	126,15±3,14	0,436 [#]
Диастолическое АД до диализа, мм рт. ст.	74,76±2,09	74,76±1,39	0,499 [#]
Мочевина до диализа, ммоль/л	29,14±0,92	27,05±0,90	0,054 [#]
Креатинин до диализа, ммоль/л	1,01±0,06	1,05±0,05	0,286 [#]
Натрий до диализа, ммоль/л	143,58±0,84	141,75±0,61	0,041 [#]
Кальций до диализа, ммоль/л	2,45±0,05	2,25±0,06	0,006 [#]
Фосфаты неорг. до диализа, ммоль/л	1,79±0,09	1,77±0,09	0,440 [#]
Фосфорно-кальциевое произведение	4,37±0,24	3,96±0,21	0,100 [#]
Мочевая кислота, мкмоль/л	447,38±17,51	476,02±17,19	0,123 [#]
Общий белок, г/л	70,34±1,14	68,72±0,89	0,133 [#]
Альбумин, г/л	36,83±0,92	36,12±0,88	0,286 [#]
Холестерин общий, ммоль/л	4,87±0,20	4,84±0,17	0,071 [#]
ГГТП, Е/л	48,42±6,26	52,58±13,44	0,390 [#]
Альдостерон, пмоль/л	376,37±59,79	563,94±105,19	0,062 [#]

Примечание. Количественные данные представлены как $M \pm m$; # – статистическая значимость различий на основе t-критерия Стьюдента; + – статистическая значимость различий на основе точного критерия Фишера.

раствора, таким образом, происходит именно тогда, когда это более всего необходимо. Предполагалось, что, помимо собственного кардиопротективного эффекта сукцината, уменьшение содержания ацетата в диализирующем растворе также может оказать положительный эффект на результаты лечения. Имеются данные о том, что даже сравнительно небольшие количества ацетата, попадающие в организм в ходе бикарбонатного гемодиализа, приводят к активации провоспалительного цитокинового каскада, повышению продукции монооксида азота, способствуя, тем самым, формированию и усугублению сердечно-сосудистых поражений [19, 20]. С другой стороны – ацетат, как и сукцинат, является естественным и необходимым метаболитом организма: ацетил-коэнзим А, к примеру, является начальным субстратом цикла трикарбоновых кислот [21]. Таким образом, комбина-

ция уксусной и янтарной кислот позволяет не только поддерживать кислотно-основное равновесие в организме за счет буферных свойств слабых кислот, но и интенсифицировать синтез АТФ в митохондриях, пополняя, тем самым, внутриклеточный запас энергии.

Одной из основных задач проведенного исследования была оценка кардиопротективного эффекта сукцинатсодержащего диализирующего раствора у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе отделения гемодиализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (зав. отделением – А.Н. Васильев) и отделения ге-

модификации больницы №26 г. Санкт-Петербурга (зав. отделением – К.Г. Старосельский).

В исследовании приняли участие 90 больных, получавших лечение хроническим гемодиализом на протяжении не менее 6 мес до начала исследования, вне зависимости от характера основного заболевания и тяжести сопутствующей патологии. Критериями исключения являлись терминальное состояние пациента,

а также острые состояния (инфекции, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения).

Для исследования был избран перекрестный дизайн (рисунок), позволяющий уменьшить систематические ошибки и искажения при анализе полученных данных [22].

Случайным образом были сформированы 2 группы исследования, которые оказались различными по числу пациентов (что связано с исходным распределением больных по разным диализным сменам), но сопоставимыми по основным клинико-биохимическим показателям, за исключением додиализных уровней натрия и кальция, а также большего количества больных с сахарным диабетом в группе 1, а с поликистозом почек – в группе 2 (табл. 2).

Испытуемая (активная) группа исследования из 39 больных (группа 1) получала хронический гемодиализ с использованием сукцинатсодержащего диализирующего раствора на протяжении 6 мес. Пациенты из контрольной группы 2 (51 больной) продолжали гемодиализ со стандартным бикарбонатным диализирующим раствором. Диализирующий раствор, как стандартный, так и сукцинатсодержащий (ацидосукцинат), был изготовлен в НПО «Нефрон» (Россия) [23]. Затем к лечению стандартным раствором на 3 мес были возвращены все 90 больных. Для пациентов группы 1 это явилось так называемым «периодом отмывки» – нейтрализации действия исследуемого препарата. По истечении этого срока гемодиализ с применением ацидосукцината начали получать пациенты группы 2; длительность данного периода также составила 6 мес. На этом этапе в качестве контрольной выступала группа 1. По окончании исследования данные

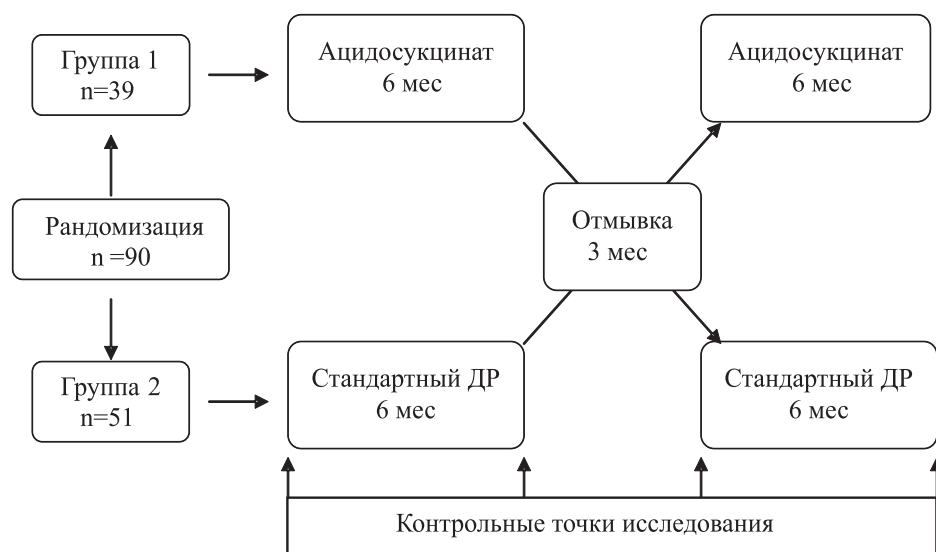


Рисунок. Дизайн исследования (ДР – диализирующий раствор).

по 2 активным группам и отдельно по 2 контрольным группам были объединены в соответствии с принципами математической обработки результатов перекрестных исследований [24].

Пробы крови для определения лабораторных показателей (содержание в крови натрия, калия, общего кальция, неорганических фосфатов, креатинина, мочевины, общего белка, альбумина, мочевой кислоты, гамма-глутамилтранспептидазы, ГГТП, и альдостерона, липидограмма) забирали непосредственно перед началом исследования, через 6 мес от его начала, после окончания периода отмывки и после окончания исследования. Биохимические исследования выполнены в Центре лабораторной диагностики СПбГМУ.

Группе пациентов было выполнено инструментальное обследование до начала применения и после завершения использования сукцинатсодержащего диализирующего раствора.

35 пациентам выполнено 24-часовое (включая время проведения гемодиализа) мониторирование ЭКГ и артериального давления на аппарате «Кардиотехника 4000+АД» (ЗАО «Инкарт»).

26 больным во время суточного мониторирования проведен тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ). Условия проведения пробы предусматривали прохождение пациентом за 6 мин максимальной дистанции в приемлемо быстром для него темпе. Время, затраченное на остановки для отдыха, включалось в общее время исследования. ТШХ проводили в междиализный день.

46 пациентам выполнено эхокардиографическое обследование (ЭхоКГ) на ультразвуковом сканере Vivid7 Pro(GE). Глобальную систолическую функцию миокарда оценивали по фракции выброса

Таблица 3

Данные лабораторных исследований крови у пациентов испытываемой и контрольной групп через 6 мес лечения ($M \pm m$)

Показатель (до гемодиализа)	Контроль, n=90	Испытуемая группа, n=90	Статистическая значимость различий (ANCOVA), p
Натрий, ммоль/л	140,3±0,4	138,2±0,4	<0,001
Кальций общий, ммоль/л	2,34±0,03	2,19±0,03	0,001
Фосфат неорг., ммоль/л	2,03±0,05	1,77±0,05	0,001
Фосфорно-кальциевое произведение	4,74±1,12	3,84±0,12	<0,001
Мочевина до гемодиализа, ммоль/л	30,4±0,8	26,2±0,8	<0,001
Креатинин до гемодиализа, ммоль/л	1,04±0,02	0,97±0,02	0,015
Мочевая кислота, мкмоль/л	440,0±10,3	399,3±10,3	0,006
Холестерин общий, ммоль/л	4,7±1,2	4,7±1,1	>0,05
ЛПВП	0,99±0,41	1,06±0,43	>0,05
ЛПНП	2,7±0,97	2,7±0,96	>0,05
ЛПОНП	0,8±0,5	0,79±0,44	>0,05
ТГ	2,07±1,47	1,95±1,35	>0,05
Коэффициент атерогенности	4,4±2,5	3,94±2,18	>0,05
Общий белок, г/л	63,0±0,6	64,7±0,6	0,001
Альбумин, г/л	33,2±0,45	34,8±0,46	0,018
ГГТП, Е/л	46,6±5,1	25,9±4,6	0,002
Альдостерон, пмоль/л, женщины	639,9±103,7	252,7±86,4	0,004
Альдостерон, пмоль/л, мужчины	252,13±91,0	418,39±71,4	0,146

методом Simpson, диастолическую – по трансмитральному кровотоку с расчетом отношения раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения левого желудочка.

Математическую обработку данных производили с использованием лицензионного пакета программ SPSS Statistics 17,0. Критический уровень статистической значимости различий принимали равным 0,05. Сравнение количественных показателей в группах производили с использованием t-критерия Стьюдента, для анализа качественных показателей использовали точный критерий Фишера. Исходный уровень многих лабораторных показателей на первом и втором этапах перекрёстного исследования различался статистически значимо. В связи с этим анализ эффективности сукцината по сравнению со стандартной терапией производили с использованием дисперсионного анализа с ковариатами (ANCOVA). В качестве ковариат выступали исходный уровень исследуемого показателя, возраст и масса тела пациента, продолжительность диализной терапии. Апостериорные попарные сравнения групп проводили с использованием критериев Бонферрони и Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты лабораторных исследований крови после проведения лечения с использованием сук-

цинатсодержащего диализирующего раствора в сравнении с контрольной группой представлены в табл. 3 как объединенные данные по 2 группам (активная группа I этапа + активная группа II этапа и контроль I этапа + контроль II этапа), согласно правилам статистической обработки результатов перекрестных исследований [24].

Как следует из представленных данных, после лечения гемодиализом с ацидосукцинатом отмечено достоверное снижение преддиализного уровня неорганического фосфата и кальция сыворотки крови, фосфорно-кальциевого произведения.

Обращает на себя внимание значительное снижение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в крови пациентов. Сравнительно недавно появились данные о том, что уровень ГГТП прямо и независимо коррелирует с

риском развития сердечно-сосудистых осложнений [25, 26].

Существенным положительным результатом лечения явился рост показателей общего белка и альбумина сыворотки крови.

Применение ацидосукцината не оказало эффекта на уровень холестерина сыворотки крови в объединенной группе больных. Не получено достоверных различий в уровнях как общего холестерина, так и липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов и коэффициента атерогенности. Однако анализ выделенных групп пациентов с уровнем холестерина более 6 ммоль/л и ниже 3,5 ммоль/л показал достоверную нормализацию значений этого показателя (табл. 4). В группе больных с триглицеридемией более 3 ммоль/л также получено достоверное снижение данного показателя. Таким образом, можно говорить о холестерин-нормализующем эффекте сукцината, т.е. о снижении липидемии у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией и повышении уровня холестерина у больных с гипохолестеринемией.

В общей группе использование ацидосукцината не привело к достоверному снижению концентрации альдостерона в крови. При более тщательном анализе выявлено, что уровень альдостерона оказался достоверно более низким только у паци-

Таблица 4

**Данные лабораторных исследований
крови у пациентов с гипо-
и гиперхолестеринемией,
гипертриглицеридемией до и после
применения ацидосукцината ($M \pm m$)**

Показатель и количество больных	До лечения	После лечения	Статистическая значимость различий, р
Триглицериды более 3,0 ммоль/л, n=11	4,2±0,87	2,930,59	<0,001
Холестерин более 6,0 ммоль/л, n=17	6,68±0,72	5,481,06	<0,001
Холестерин менее 3,5 ммоль/л, n=9	3,04±0,45	4,2±0,55	<0,001

ентов женского пола, в то время как у мужчин достоверных различий в значениях этого показателя до и после лечения не получено.

Получены данные о снижении додиализного уровня натрия сыворотки крови и среднего систолического артериального давления у пациентов после применения ацидосукцината ($133,5 \pm 2,1$ и $126,9 \pm 2,0$ мм рт. ст. соответственно, $p=0,026$).

При анализе показателей суточного мониторирования ЭКГ выявлено достоверное снижение средней частоты сердечных сокращений (ЧСС) в дневное время (с 80 ± 3 до 75 ± 3 уд/мин, $p=0,014$), средней максимальной ЧСС в ночное время (с 95 ± 4 до 89 ± 4 уд/мин, $p=0,005$). Отмечена тенденция к уменьшению средней максимальной ЧСС днем (с 124 ± 6 до 117 ± 5 уд/мин, $p=0,067$) и средней ЧСС ночью (с 72 ± 3 до 69 ± 2 уд/мин, $p=0,059$). При анализе профиля аритмий зарегистрировано уменьшение числа парных (с $5,1 \pm 2,6$ до $2,6 \pm 1,1$ в ч, $p=0,039$) и групповых (с $1,2 \pm 0,7$ до $0,3 \pm 0,1$ в ч, $p=0,012$) наджелудочковых экстрасистол. Количество наблюдений других нарушений ритма было недостаточным для статистического анализа, однако следует отметить, что у 6 пациентов перестали регистрироваться пробежки наджелудочковой экстрасистолы, а пароксизмы фибрилляции – трепетания предсердий остались у двоих больных из четырех.

Достоверно увеличилась продолжительность выполняемых нагрузочных проб (с $15,6 \pm 2,1$ до $31,1 \pm 4,6$ мин, $p<0,0001$). С 23 до 3% уменьшилось количество пациентов, у которых были зарегистрированы эпизоды депрессии сегмента ST. Отмечена тенденция к уменьшению длительности эпизодов депрессии сегмента ST (с $1,9 \pm 0,5$ до $1,3 \pm 0,9$ мин, $p=0,066$).

ТШХ также продемонстрировал увеличение толерантности к физической нагрузке. До начала лечения величина пройденной больными дистанции

составляла в среднем 288 ± 24 м, после завершения лечения – 330 ± 19 м ($p<0,0001$).

По данным ЭхоКГ зарегистрировано уменьшение толщины задней стенки левого желудочка после 6-месячного применения ацидосукцината (с $11,91 \pm 0,52$ мм до $11,75 \pm 0,29$ мм, $p=0,036$). Следует отметить, что размеры полости левого желудочка ($28,29 \pm 1,15$ до и $28,46 \pm 0,75$ мм после лечения; $p=0,347$), а также конечный систолический объем ($29,52 \pm 2,37$ мл до и $28,91 \pm 1,71$ мл после лечения; $p=0,125$) не изменились, что позволяет считать подобную динамику проявлением замедления и, возможно даже, обратного развития симптомов ремоделирования левого желудочка, а не следствием дилатации.

Не обнаружено отрицательной динамики в показателях систолической и диастолической функции, диаметра магистральных сосудов и давления в легочной артерии, что само по себе может считаться положительным моментом у пациентов со множественными отягощающими факторами. Следует отметить, что перед началом исследования признаки диастолической дисфункции отсутствовали всего у 3 больных из всех обследованных, в то время как систолическая функция была достаточной у большинства пациентов.

Полученные результаты можно проиллюстрировать клиническими наблюдениями.

Больная К., 72 лет.

Диагноз: мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит в стадии нефросклероза. ХБП 5д. Хронический гемодиализ с 1987 г. Вторичная артериальная гипертензия. Распространенный атеросклероз (аорты, коронарных артерий, артерий нижних конечностей, артерий головного мозга). ИБС. Стенокардия напряжения II ф.кл. Атеросклеротический кардиосклероз. Пароксизмальная форма фибрилляции – трепетания предсердий. СН 2 ф.кл.

Вторичный гиперпаратиреоз. Диффузный остеопороз. Диализный амилоидоз. Синдром запястного канала обеих рук. Перелом шейки бедренной кости со смещением, эндопротезирование левого тазобедренного сустава в 2004 г. Распространенный остеохондроз позвоночника. Дисметаболическая полинейропатия.

Хронический вирусный гепатит С с минимальной степенью активности, реконвалесцент вирусного гепатита В.

Многочисленный нетоксический зуб. Субклинический гипотиреоз на заместительной терапии. Сахарный диабет 2-го типа, компенсированный диетой.

Диагноз ИБС, стенокардии установлен в 1984 г., еще до начала гемодиализа. С 2006 г. регистрируются пароксизмы фибрилляции – трепетания предсердий, интрадиализная и междиализная гипотензия. Больная получала терапию триметазидином, кордароном, статинами. Гемодиализ 12 ч в неделю. Междиализные прибавки массы тела 4–5 кг.

ЭхоКГ: расширение обоих предсердий (ЛП 53х61 мм, ПП 52х61 мм), гипертрофия левого желудочка (междулу-

дочковая перегородка 13 мм, задняя стенка 12 мм), фракция выброса 69%, давление в легочной артерии 42 мм рт. ст. Диастолическая дисфункция обоих желудочков. Склерогенеративные изменения аорты, начальный стеноз аортального и митрального клапанов.

Суточное мониторирование ЭКГ: одиночная (286 в сут) и групповая (15 в сут) наджелудочковая экстрасистолия, одиночная желудочковая экстрасистолия (10 в час). Пароксизм фибрилляции-трепетания предсердий с ЧСС 110 в 1 мин. Эпизод депрессии сегмента ST в отведениях II, III, aVF более 1 мм на фоне пароксизма фибрилляции предсердий.

После 6 мес применения ацидосукцината отмечено прекращение загрудинных болей при нагрузке, уменьшение одышки и ощущения перебоев в работе сердца, увеличение толерантности к физическим нагрузкам. Зарегистрировано уменьшение частоты эпизодов интрадиализной гипотензии и эпизодов гемодинамически значимых пароксизмальных нарушений ритма на диализе. При суточном кардиомониторировании выявлено исчезновение эпизодов депрессии сегмента ST. Отмечено снижение частоты сердечных сокращений в дневное время в среднем с 80 до 72 уд/мин, в ночное с 76 до 70 уд/мин. Количество одиночных наджелудочковых экстрасистол уменьшилось с 286 до 157 за сутки, парных – с 21 до 6, количество групповых – сливных наджелудочковых экстрасистол сократилось с 15 до 2, исчезли желудочковые экстрасистолы, пробежки наджелудочковой тахикардии и пароксизмы фибрилляции – трепетания предсердий.

Таким образом, через 6 мес лечения сукцинатсодержащим диализирующим раствором, без изменения медикаментозной терапии, у больной уменьшились проявления сердечной недостаточности, достигнута определенная стабилизация сердечного ритма, артериального давления, отсутствуют эпизоды ишемии миокарда.

Больной Д., 55 лет.

Диагноз: хронический гломерулонефрит, морфологически не верифицированный, в стадии нефросклероза. ХБП 5д. Хронический гемодиализ с 2004 г.

Вторичная артериальная гипертензия. ИБС. Стенокардия напряжения II ф. кл. Атеросклеротический и постинфарктный (ОИМ в 2007 г.) кардиосклероз. СН 2 ф.кл.

Хронический вирусный гепатит С, минимальная активность.

Течение заболевания характеризовалось устойчивой высокой гипертензией, на фоне которой больной перенес в 2007 г. ОИМ без зубца Q в области передней стенки левого желудочка. В 2008 г. зарегистрировано субэпикардальное повреждение в области верхушки и боковой стенки левого желудочка. Получал β-блокаторы, ингибиторы АПФ, мононитраты, дезагреганты, статины, эритропоэтин. Гемодиализ 15 ч в неделю. Междиализные прибавки массы тела 4–5 кг.

После полугодового лечения гемодиализом с использованием ацидосукцината отмечено уменьшение частоты приступов загрудинных болей, одышки, слабости, увеличение толерантности к физической нагрузке. По данным ЭхоКГ – уменьшение толщины стенок левого желудочка:

межжелудочковой перегородки с 21 до 19 мм, задней стенки с 18 до 16,5 мм; уменьшение размеров полостей сердца: левого желудочка с 56 до 52 мм в диастолу и с 42 до 38 мм в систолу, левого предсердия (2D) с 57х70 до 48х61 мм, правого предсердия с 52х62 до 49х56 мм. Уменьшились диаметр (с 36 до 26 мм) и давление (с 53 до 32 мм рт. ст.) в легочной артерии. Систолическая функция осталась прежней. Положительный эффект лечения выразился также в переходе 2-го типа диастолической дисфункции (рестриктивного) в тип 1 (с замедленной релаксацией желудочков): $V_e=114$ и 62 мм/с соответственно.

Таким образом, у пациента с выраженным поражением сердечно-сосудистой системы отмечено отчетливое уменьшение признаков ремоделирования миокарда в виде уменьшения размеров полостей сердца, уменьшения степени тяжести диастолической дисфункции, снижение давления в легочной артерии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Препараты янтарной кислоты достаточно давно начали применять в клинической практике как компонент метаболической терапии гипоксических состояний. Антигипоксическое действие таких широко используемых лекарственных препаратов, как оксибутират натрия и мафусол, также связывают со способностью оксибутирата и фумарата превращаться в ходе метаболизма в сукцинат [13]. Хорошо известно, что в патогенезе ремоделирования миокарда, в том числе и у больных с ХБП, одну из ведущих ролей играет гипоксия и связанная с ней нехватка высокоэнергетических фосфатов [10]. Гипоксия увеличивает электрическую нестабильность миокарда и способствует развитию аритмий. Янтарная кислота ускоряет оборот цикла Кребса, повышая энергетическую обеспеченность клетки, увеличивает потребление кислорода тканями и улучшает тканевое дыхание [13].

Еще одним известным эффектом янтарной кислоты является ее антиоксидантное действие. В отличие от большинства субстратов цикла трикарбоновых кислот, поставляющих свои восстановительные эквиваленты на НАД, сукцинат поставляется на флавоноиды [21]. Увеличение же концентрации восстановленного НАД, в том числе в условиях гипоксии, является одной из причин повышенного образования активных форм кислорода [27], которые обладают кардиотоксическими свойствами [28]. Накопление в клетке продуктов перекисного окисления липидов приводит к повреждению мембран клетки и нарушению электролитного трансмембранного транспорта. Сукцинат способствует уменьшению проявлений оксидативного стресса.

Таким образом, отмеченное в нашем исследовании уменьшение частоты и выраженности эпизодов ишемии миокарда и аритмий можно объяснить известными антигипоксическим и антиоксидантным эффектами сукцината. Полученные данные, однако, позволяют выделить и дополнительные кардиопротективные эффекты янтарной кислоты.

В первую очередь необходимо отметить фосфат-снижающий эффект ацидосукцината. Гиперфосфатемия ассоциируется с высокой смертностью больных на гемодиализе [29–31]. Снижение уровня фосфатов и кальция у больных, получавших гемодиализ с сукцинатом, вероятно, имеет комплексную причину: активное потребление неорганического фосфата для синтеза АТФ в условиях активации цикла Кребса под влиянием сукцината, уменьшение нагрузки организма ацетатом, а также, возможно, увеличение синтеза фетуина в печени.

Уремическая недостаточность питания, которой страдают от 20 до 60% больных на хроническом гемодиализе, тесно связана с формированием и прогрессированием атеросклероза у этих пациентов [32–34]. Сукцинат увеличивает продукцию макроэргических соединений в клетках, что стимулирует увеличение физической активности и массы тела пациентов. Сукцинат является метаболическим посредником синтеза проинсулина, а также усиливает секрецию инсулина, вызывая экзоцитоз гранул β -клеток островков поджелудочной железы в эксперименте [35]. Инсулин, в свою очередь, стимулирует метаболизм экзогенного сукцината до аминокислот с последующим их включением в состав протеинов [36]. В проведенном исследовании было также установлено, что сукцинат уменьшает уремическую интоксикацию (снижение диализного уровня мочевины, креатинина). На уровень азотемии у больных на гемодиализе влияет комплекс причин, важнейшие из которых – эффективность самого гемодиализа, количество потребляемого белка и степень его катаболизма [37]. Поскольку два первых параметра в ходе исследования оставались постоянными, снижение азотемии у наших больных можно связать именно с уменьшением белкового катаболизма. Повышение холестерина сыворотки у больных с исходной гипохолестеринемией также свидетельствует об уменьшении проявлений недостаточности питания. Таким образом, еще одним важным результатом применения сукцинатсодержащего диализирующего раствора является анаболический эффект, который также, несомненно, можно включить в перечень кардиопротективных эффектов сукцината.

Одним из традиционных показаний для ис-

пользования препаратов янтарной кислоты является гепатопротекция. О гепатопротекторном действии ацидосукцината свидетельствуют данные о снижении уровня ГГТП. Этот эффект имеет большое клиническое значение не только в отношении печени, поскольку показано, что уровень ГГТП в плазме напрямую связан с риском развития сердечно-сосудистых осложнений [25, 26]. Удвоение содержания ГГТП в плазме крови повышает риск развития острого коронарного синдрома на 1/3 [38]. Снижение уровня ГГТП можно считать еще одним дополнительным кардиопротективным эффектом сукцината. Снижение содержания ГГТП в крови можно связать как с действием сукцината, поскольку сукцинат стимулирует метаболическую функцию печени с одновременным повышением устойчивости мембран гепатоцитов к оксидативному стрессу, так и с уменьшением нагрузки на печень ацетатом.

Обращает на себя внимание существенное снижение сывороточного уровня мочевой кислоты в результате применения ацидосукцината. К настоящему времени накоплено много данных о том, что гиперурикемия является одним из факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и у больных с ХБП. В исследовании ARIC показано, что увеличение содержания мочевой кислоты в сыворотке на каждые 1 мг/дл сопровождается соответствующим увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти [39]. Гиперурикемию ассоциируют с нарушениями кальций-фосфорного обмена, гипертриглицеридемией, увеличением концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови [40]. Имеются данные о связи повышенного уровня мочевой кислоты и развитием гипертрофии левого желудочка [41]. Гипертрофия левого желудочка, как известно, лежит в основе процесса ремоделирования сердца при ХБП [42]. Риск сердечно-сосудистых осложнений нарастает параллельно увеличению массы левого желудочка [43]. Таким образом, полученные нами данные об уменьшении толщины стенки левого желудочка являются весьма значимым фактом. Мочевую кислоту рассматривают как возможный медиатор эндотелиальной дисфункции, воспаления и атеросклероза [44]. Снижение уровня мочевой кислоты, по-видимому, связано с улучшением функции печени и, возможно, с уменьшением катаболизма пуринов.

Необходимо отметить данные о снижении содержания альдостерона в крови пациентов женского пола. Альдостерон, наряду с ангиотензином II, участвует в процессе патологического ремоделирования сердца, проявлениями которого являются

развитие миокардиального и сосудистого фиброза, воспаление и фибриноидный некроз мелких артерий и артериол, гипертрофия миокарда и апоптоз миоцитов [45, 46]. Снижение уровня альдостерона можно также объяснить улучшением метаболизма печени, где осуществляется деградация альдостерона, за счет цитопротективного действия сукцината и уменьшения нагрузки печени ацетатом. Причины такого эффекта именно у пациентов женского пола требуют дальнейшего исследования. Вероятно, играют роль гормональные взаимодействия: имеются данные о том, что эстрогены способны снижать уровень альдостерона в крови [47, 48].

Причины снижения артериального давления на фоне применения ацидосукцината также требуют дополнительного изучения. Очевидно, что свою роль сыграло отмеченное нами снижение уровня натрия в крови. Гипонатриемический эффект, по крайней мере, у женщин, может быть обусловлен снижением уровня альдостерона. Возможно, имело также место более строгое соблюдение больными предписанной малосолевой диеты на фоне улучшения физического и психического самочувствия, хотя достоверного изменения междиагностических прибавок массы тела, напрямую связанных с количеством потребляемой соли, в ходе исследования не отмечено.

Необходимо обратить внимание на еще один момент, связанный с гипотензивным эффектом сукцината. Как установлено сравнительно недавно, сукцинат стимулирует выработку ренина посредством стимуляции рецепторов GPR91 клеток юстагломерулярного аппарата и macula densa, что приводит к повышению артериального давления [49, 50]. Способность препаратов янтарной кислоты мягко повышать системное артериальное давление широко используют в клинической практике [11–13]. Нами, тем не менее, был отмечен обратный эффект, что может быть связано со снижением возможности стимуляции сукцинатом GPR91 рецепторов вследствие выраженных склеротических изменений в почках у больных на гемодиализе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало положительное влияние гемодиализа с использованием сукцинатсодержащего диализирующего раствора на сердечно-сосудистую систему больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. Кардиопротективное действие ацидосукцината у этой категории больных обусловлено как известными эффектами янтарной кислоты (антигипоксический и антиоксидантный), так и

рядом других, ранее не описанных механизмов, а именно, гипофосфатемическим, гипонатриемическим и гипотензивным действием сукцината, снижением катаболизма белка, снижением уровня ГГТП и альдостерона в крови больных. Таким образом, гемодиализ с применением ацидосукцината особенно показан больным, имеющим осложнения или высокий риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7–15
2. Добронравов ВА, Жлоба АА, Трофименко ИИ. Гипергомоцистеинемия как системная проблема с точки зрения нефролога. *Нефрология* 2006; 10(2): 7–17
3. Henry RM, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62(4): 1402–1407
4. Anavekar NS, Pfeffer MA. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 66 [Suppl 92]: S11–S15
5. Смирнов АВ, Седов ВМ, Лхаахуу Од-Эрдэне и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006; 10(4): 7–17
6. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек. *Нефрология* 2008; 12(1): 7–13
7. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7–14
8. Смирнов АВ, Петрищев НН, Панина ИЮ и др. Скорость клубочковой фильтрации – показатель функционального состояния эндотелия на ранних стадиях развития хронической болезни почек. *Тер арх* 2007; 79(6): 25–29
9. Волков ММ, Смирнов АВ, Добронравов ВА и др. Кальциноз сердечных клапанов у пациентов с хронической болезнью почек. *Клин Мед* 2009; 87(6): 31–35
10. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*, 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005; 509–538
11. Шляхто ЕВ, Галагудза ММ, Нифонтов ЕМ и др. Метаболизм миокарда при хронической сердечной недостаточности и современные возможности метаболической терапии. *Сердечная недостаточность* 2005; 4: 148–155
12. Голиков АП, Михин ВП, Полумисков ВЮ и др. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии. *Тер арх* 2004; 76 (4): 60–65
13. Афанасьев В.В. *Клиническая фармакология реамберина (очерк)*. Полисан, СПб., 2005; 39 с
14. Белоусов ЮБ, ред. *Современный подход к цитопротекторной терапии*. Методическое пособие для врачей. М., 2010; 30 с
15. Шляхто ЕВ, Трешкур ТВ, Пармон ЕВ и др. Возможности метаболической терапии у больных ишемическими желудочковыми аритмиями. *Вестн аритмологии* 2006; 44: 5–11
16. Михеева ЮС. Нарушения ритма у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология* 2000; 4(3): 27–39
17. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Владимирова ЮФ, Боровская ЕА. Связь между развитием эпизодов ишемии миокарда и изменениями артериального давления у больных с ИБС, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2008; 12(3): 24–35
18. Добронравов ВА, Боровская ЕА, Владимирова ЮФ, Смирнов АВ. Динамика артериального давления и его суточ-

ного профиля у пациентов на стандартном программном гемодиализе: данные двухсуточного мониторирования. *Нефрология* 2009; 13(2): 42–49

19. Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Ferro G. On-line haemofiltration with and without acetate. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(6): 1648–1651

20. Унароков ЗМ, Мухоедова ТВ, Шуваева ОВ. Динамика ацетатемии при применении бикарбонатного и безацетатного диализата у больных с острым почечным повреждением. *Нефрология* 2011; 15(4): 34–38

21. Мейес П. Цикл лимонной кислоты: катаболизм ацетил-СоА. В: Марри Р, Греннер Д, Мейес П, Родуэлл В. *Биохимия человека*, в 2 т. Мир, М., 2009. Т.1: 172–180

22. Ланг ТА, Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Практическая медицина, М.; 2011; 477 с

23. Патент РФ на изобретение № 2435567. Способ получения гемодиализирующего раствора для бикарбонатного гемодиализа от 16.02.2010 г.

24. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: 869

25. Drogan D, Weikert C, Dierkes J et al. Plasma γ -glutamyltransferase, cysteinyl-glycine, and oxidised low-density lipoprotein. A pathway associated with myocardial infarction risk? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30 (10): 2053–2058

26. Yilmaz Y. Liver function tests: association with cardiovascular outcomes. *World J Hepatol* 2010; 2(4): 143–145

27. Маевский ЕИ, Гришина ЕВ, Розенфельд АС и др. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления – возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию. *Биомедицинский журн* 2000; 1: 32–36

28. Тугушева ФА, Зубина ИМ, Митрофанова ОВ. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек. *Нефрология* 2007; 11(3): 29–47

29. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(4): 607–617

30. Волков ММ. Биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек 1-5 стадий. *Нефрология* 2009; 13(3): 49–51

31. Волков ММ, Каюков ИГ, Смирнов АВ. Фосфорно-кальциевый обмен и его регуляция. *Нефрология* 2010; 14(1): 91–103

32. Kopple JD. Nutritional status as a predictor of morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *ASAIO J* 1997; 43(3): 246–250

33. Яковенко АА, Асанина ЮЮ, Кучер АГ, Румянцев АШ. Современные представления о недостаточности питания у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2006; 10(4): 23–30

34. Кучер АГ, Яковенко АА, Лаврищева ЮВ, Асанина ЮЮ. Особенности недостаточности питания и ее коррекция у боль-

ных, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология* 2008; 12(1): 14–18

35. Alarcon C, Wicksteed B, Prentki M et al. Succinate is a preferential metabolic stimulus-coupling signal for glucose-induced proinsulin biosynthesis translation. *Diabetes* 2002; 51(8): 2496–2504

36. Saravanan R, Pari L. Succinic acid monoethyl ester, a novel insulinotropic agent: effect on lipid composition and lipid peroxidation in streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetic rats. *Mol Cell Biochem* 2007; 296(1-2): 165–176

37. Смирнов АВ. Заместительная почечная терапия. *Нефрология* 2011; 15(Прилож.1): 33–46

38. Dhingra R, Gona P, Wang TJ et al. Serum γ -glutamyl transferase and risk of heart failure in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30 (9): 1855–1860

39. Navaneethan SD, Beddhu S. Associations of serum uric acid with cardiovascular events and mortality in moderate chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(4): 1260–1266

40. Мухин НА (ред.) Гиперурикемия, артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек: интерпретация взаимосвязи и стратегия действий. *Клиническая нефрология* 2010; 4: 4–11

41. Iwashima Y, Horio T, Kamide K et al. Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension* 2006; 47(2): 195–202

42. Есаян АМ, Карабаева АЖ, Каюков ИГ. Показатели эхокардиографии у больных с хронической болезнью почек и их динамика под влиянием терапии спиронолактоном. *Нефрология* 2008; 12(1): 40–52

43. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C et al. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35(2): 580–586

44. Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol* 2005; 25(1): 39–42

45. Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens* 2006; 24(6): 983–991

46. Карабаева АЖ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Кардиоваскулярные эффекты альдостерона. *Нефрология* 2008; 12(2): 36–38

47. Komukai K, Mochizuki S, Yoshimura M. Gender and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24(6): 687–698

48. Suzuki H, Kondo K. Chronic kidney disease in postmenopausal women. *Hypertens Res* 2012; 35(2): 142–147

49. Toma I, Kang JJ, Sipos A et al. Succinate receptor GPR91 provides a direct link between high glucose levels and renin release in murine and rabbit kidney. *J Clin Invest* 2008; 118(7): 2526–2534

50. Vargas SL, Toma I, Kahj JJ et al. Activation of the succinate receptor GPR91 in macula densa cells causes renin release. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (5): 1002–1011

Поступила в редакцию 04.03.2012 г.

Принята в печать 04.04.2012 г.