

© О.Н.Береснева, М.М.Парастаева, Г.Т.Иванова, И.М.Зубина, А.Г.Кучер, И.Г.Каюков, 2007
УДК 616.61-089.87-08.874.2:635.655-092.4

О.Н. Береснева, М.М. Парастаева, Г.Т. Иванова, И.М. Зубина, А.Г. Кучер, И.Г. Каюков

ОЦЕНКА КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ МАЛОБЕЛКОВОЙ СОЕВОЙ ДИЕТЫ И УРОВЕНЬ НЕОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У СПОНТАННО-ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС С НЕФРЭКТОМИЕЙ

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

ASSESSMENT OF CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF LOW-PROTEIN SOY DIET AND LEVEL OF NONORGANIC ANIONS OF BLOOD SERUM IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного университета им.акад. И.П.Павлова, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – оценка уровня АД и индекса гипертрофии миокарда левого желудочка (ИГЛЖ), концентрации нитратов и сульфатов в сыворотке крови у спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR, подвергнутых нефрэктомии (НЭ), на фоне стандартной диеты и при потреблении малобелковой соевой диеты. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Эксперименты выполнены на самцах спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR с интактными почками или подвергнутых 5/6 нефрэктомии (НЭ). Исследованы: 1. Контрольная группа (n=15) – ложнооперированные (ЛО) крысы, получавшие стандартную диету (20, 16% белка животного происхождения); 2. Животные, (n=11) получавшие после НЭ стандартную диету (n=11); 3. ЛО крысы (n=10), получавшие малобелковую соевую диету (МБД), содержащую 10% соевого изолята SUPRO 760; 4. Крысы (n=11), получавшие после НЭ МБД. Через 2 месяца после НЭ или ЛО у животных измеряли артериальное давление, подсчитывали частоту сердечных сокращений, в сыворотке крови определяли содержание нитратов (NO_3^- , мг/л) и сульфатов (SO_4^{2-} , мг/л), оценивали степень гипертрофии сердца, миокарда левого желудочка, печени, селезенки. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У крыс SHR, получавших стандартную диету, НЭ приводила к росту АД и ИГЛЖ по сравнению с контролем. Малобелковая соевая диета предотвращала рост среднего АД и ИГЛЖ у крыс с НЭ. Соевая диета снижала ИГ печени у ОЛ животных и крыс с НЭ по сравнению с контрольной группой, получавшей стандартную диету. Существенных различий по уровню NO_3^- между анализируемыми группами не выявлено. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** МБД, включающая соевый белковый изолят SUPRO 760, обладает кардиопротективным действием у спонтанно-гипертензивных крыс с экспериментальной почечной недостаточностью, уменьшая выраженность гипертрофии миокарда и предотвращая рост среднего АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, экспериментальная почечная недостаточность, малобелковая соевая диета, миокард, нитраты.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess the level of AP and the left ventricle hypertrophy index (LVHI), concentration of nitrates and sulfates in blood serum of spontaneously hypertensive SHR rats subjected to nephrectomy (NE) against the background of standard diet and low-protein soy diet (LPSD). **MATERIAL AND METHODS.** Experiments were fulfilled in male spontaneously hypertensive SHR rats with intact kidneys or subjected to 5/6 NE. The following investigations were carried out: 1. A control group (n=15) – sham-operated (ShO) rats receiving a standard diet (20.16% of the animal origin protein); 2. Animals (n=11) receiving the standard diet after NE; 3. ShO rats (n=10) receiving LPSD containing 10% soy isolate SUPRO 760; 4. Rats (n=11) receiving LPSD after NE. In two months after NE and sham operation the following investigations were made in the animals: measurement of arterial pressure, heart rate, content of nitrates (NO_3^- , mg/l) and sulfates (SO_4^{2-} , mg/l) in blood serum, the degree of hypertrophy of the heart, left ventricle myocardium, liver, spleen. **RESULTS.** In SHR rats, receiving the standard diet, NE resulted in growing AP and LVHI as compared with controls. LPSD prevented the growth of mean AP and LVHI in the rats with NE. Soy diet decreased the hypertrophy index of the liver in ShO animals and NE rats as compared with the controls given the standard diet. No substantial differences in the level of NO_3^- were found between the analyzed groups. **CONCLUSION.** LPSD including the soy isolate SUPRO 760 has a cardioprotecting effect in spontaneously hypertensive rats with experimental renal failure due to decreased myocardium hypertrophy and prevention of mean AP growth.

Key words: arterial hypertension, experimental renal failure, low-protein soy diet, myocardium, nitrates.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема кардиоренальных взаимоотношений при нарушениях функции почек у лиц с первичной артериальной гипертензией (АГ) остается недостаточно изученной [1]. Ранее считали, что только тяжелая гипертензия может приводить к развитию гломерулосклероза и азотемии [2]. В настоящее время полагают, что АГ любой степени является одним из ведущих факторов риска развития и прогрессирования почечной недостаточности [3]. Более того, большинство известных сердечно-сосудистых факторов риска одновременно являются и факторами риска возникновения хронической болезни почек (ХБП). Научные исследования последних лет также выявили и влияние почечной патологии на частоту сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у лиц с исходной сердечно-сосудистой патологией и дисфункцией левого желудочка [4–6]. В этой связи остается актуальным вопрос о поиске методов коррекции метаболических и функциональных нарушений при первичной АГ, осложненной ХБП. Показано, что у больных АГ существенно снижена продукция оксида азота (NO), который служит не только мощным вазодилататором, но и защищает сосудистую стенку от патологической перестройки. Для оценки эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса используют измерение уровня стабильных метаболитов NO (нитратов и нитритов) в сыворотке крови или моче. В условиях организма в качестве метаболитов NO преобладают нитраты [7], которые в отличие от других метаболитов не подвергаются быстрым изменениям во время забора и хранения крови. Следует отметить, что основной задачей терапии при АГ является не только нормализация артериального давления (АД), но и активизация функции эндотелия, увеличение синтеза NO, что позволит снизить риск развития осложнений АГ.

В последнее время особое внимание уделяют лечебному питанию пациентов с ХБП и сердечно-сосудистыми изменениями. Существенное значение придают диетам с ограниченным содержанием животного белка. Наряду с классической малобелковой диетой (МБД) используют также диеты, включающие преимущественно белки растительного происхождения, которые лишены некоторых отрицательных свойств животных протеинов. Однако растительные протеины по своей биологической ценности обычно уступают белкам животного происхождения, и при их длительном потреблении у людей может развиваться дефицит незаменимых аминокислот (АК) и белково-энергетическая недостаточность [8, 9]. Исключением из этого правила являются соевые протеины, которые

содержат все незаменимые АК [10]. Соевый белок по скорректированному аминокислотному коэффициенту усвояемости белка, основанному на потребностях человека в АК, соответствует казеину [11] и является полноценным даже в качестве единственного источника пищевого белка [12]. Одной из отличительных особенностей соевого белка является довольно низкое содержание метионина, что может оказывать положительное действие, так как уменьшается вероятность развития гипергомоцистеинемии – фактора риска сердечно-сосудистых осложнений [13]. Соевые белковые изоляты в последнее время используют для лечения и профилактики хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемия миокарда, атеросклероз), почек, органов пищеварения [8, 14, 15]. При хронических нефропатиях у крыс соевая диета оказывает протективное действие, нормализуя образование нитротирозина в почках [16]. Существует предположение, что введение в рацион соевого белка способствует нормализации АД [17].

Первоначально полагали, что многие положительные эффекты сои обусловлены наличием фитоэстрогенов, которые обладают антиатерогенным действием, снижают концентрацию холестерина. Однако немаловажное значение в протективных эффектах может иметь аминокислотный состав соевых протеинов, наличие полиненасыщенных жирных кислот [13, 18, 19]. Кроме того, в составе соевых белков обнаружены пептиды, обладающие свойствами ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [17].

В то же время следует отметить, что, несмотря на интерес клиницистов к применению диет, включающих соевые протеины, наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХБП, осложненной первичной АГ и получающих диеты с включением соевых белков, практически отсутствуют. В связи с этим существенный интерес могут представлять экспериментальные исследования.

Целью нашей работы являлась оценка уровня АД и индекса гипертрофии миокарда левого желудочка (ИГЛЖ), концентрации нитратов и сульфатов в сыворотке крови у спонтанно-гипертензивных крыс линии SHR, подвергнутых нефрэктомии (НЭ), на фоне стандартной диеты и при потреблении малобелковой соевой диеты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на взрослых (масса тела 190–210 г) самцах спонтанно гипертензивных крыс линии SHR (питомник «Колтуши» РАН). С

целью создания модели хронической почечной недостаточности животных подвергали резекции 5/6 почечной ткани. Операцию проводили под эфирным наркозом в 2 этапа с интервалом в 1 неделю. На 1-м этапе осуществляли резекцию 2/3 массы левой почки. Это практически максимально возможное удаление почечной паренхимы без затрагивания почечных лоханок. На 2-м этапе операции удаляли всю правую почку. Перед резекцией почки декапсулировали с целью сохранения надпочечников. Контролем служили ложнооперированные крысы. При «ложной» операции почки извлекали из операционной раны и без повреждения помещали обратно.

Через 2 недели после 2-го этапа нефрэктомии (НЭ) или «ложной» операции экспериментальным животным назначали соответствующую диету. Контрольную (1-ю) группу (n=15) составляли ложнооперированные крысы, получавшие стандартный корм (производитель «Информ-корм», Россия). В его состав входит: 20,16% полноценного белка животного происхождения, 75,3% углеводов. Таким образом, крысы потребляли ежедневно 3 г белка/100 г массы. Животные второй группы (n=11) получали после НЭ стандартную диету. Ложнооперированные крысы третьей группы (n=10) потребляли МБД, содержащую 10% соевого изолята SUPRO 760 (1,5 г белка/100 г массы; Protein Techn. Int., USA) и 90% растительной пищи (перловая крупа). Соевый изолят выпускается в виде порошка кремового цвета с нейтральным вкусом, высокой растворимостью и хорошими эмульгирующими свойствами. SUPRO-760 разрешен к применению в Российской Федерации (гигиеническое заключение МЗ РФ N77.99.9.916. П.7583.12. 99. от 16.12.99 г). Химический состав соевого изолята SUPRO-760 включает: белок – мин. 90,0%, влага – макс. 5,5%, жиры – макс. 1,0%, углеводы – 0,3%. Животные четвертой группы (n=11) получали после НЭ малобелковую диету (МБД), содержащую 10% соевого изолята. Доступ к воде был неограниченным.

По окончании сроков эксперимента перед забоем у всех животных измеряли среднее системное артериальное давление (АД) манжеточным методом, подсчитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС). Электрограмму и кривую давления в окклюзионной манжетке регистрировали 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. Забой осуществляли через 2 месяца после НЭ. Во время забоя у

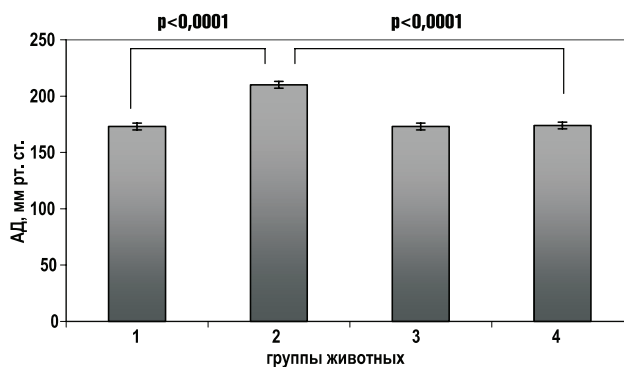
крыс собирали кровь для последующего анализа.

В сыворотке крови определяли содержание неорганических анионов: нитратов (NO_3^- , мг/л) и сульфатов (SO_4^{2-} , мг/л). Для определения анионов использовали капиллярный электрофорез, который является высокоэффективным методом разделения и анализа сложных смесей, основанным на различиях в электрофоретической подвижности заряженных частиц как в водных, так и в неводных буферных электролитах [20]. Работа выполнена на приборе «Капель-103Р», предоставленном НПФ АП «Люмэкс». Разделение проводили в кварцевом немодифицированном капилляре (Лэф. = 50 см, Лобщ. = 60 см) с внутренним диаметром 75 мкм. Использовалась сертифицированная методика определения анионов в сточных водах, разработанная НПФ АП «Люмэкс». Для адаптации ее к биологической жидкости, в нашем случае сыворотка крови, выполнялась пробоподготовка, заключавшаяся в осаждении белков 20%-м раствором трихлоруксусной кислоты и экспериментально подобранном разведении. В качестве ведущего электролита использовали буферный раствор следующего состава: 7 мМ оксид хрома (VI), 20 мМ диэтанолламин, 2 мМ ацетилтриметиламмония гидроксид, 0,25 мМ глюконат кальция. Для регистрации и обработки электрофореграмм использовали программу «Мультихром» («Амперсэнд», Россия).

Степень гипертрофии сердца, миокарда левого желудочка (ЛЖ), печени, селезенки оценивали по индексу гипертрофии (ИГ), определяемому как соотношение массы органа к массе тела животного (мг/г) [21].

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

РЕЗУЛЬТАТЫ



Уровень среднего артериального давления крыс линии SHR, получавших диеты с различным содержанием белка. Группы крыс: 1 – контроль, стандартная диета; 2 – НЭ 2 мес., стандартная диета; 3 – ложнооперированные крысы, МБД; 4 – НЭ 2 мес., МБД.

Таблица 1

Индексы гипертрофии органов крыс, получавших диеты с различным содержанием белка ($\bar{X} \pm m$)

Группы крыс		n	Индекс гипертрофии органов (мг/г)			
			сердце	левый желудочек	печень	селезенка
1	Ложноопер. (станд. диета)	15	3,74 ± 0,10	2,91 ± 0,09	39,58 ± 1,39	3,10 ± 0,18
2	НЭ 2 мес. (станд. диета)	10	4,98 ± 0,48	4,31 ± 0,25	40,36 ± 1,12	3,29 ± 0,10
3	Ложноопер. (МБД)	10	3,85 ± 0,04	3,08 ± 0,30	31,82 ± 0,82	2,77 ± 0,06
4	НЭ 2 мес. (МБД)	11	3,97 ± 0,06	3,12 ± 0,10	29,76 ± 1,04	3,06 ± 0,16
p ₁₋₂			0,007	0,00001	> 0,05	> 0,05
p ₃₋₄			> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
p ₂₋₄			0,05	0,0005	0,00001	> 0,05

Исследование показало, что у спонтанно-гипертензивных крыс, получавших стандартную диету, НЭ приводила к росту АД (в среднем на 17% через 2 месяца после операции) по сравнению с контрольной группой (рисунок). Малобелковая соевая диета предотвращала рост АД у крыс после НЭ. В то же время уровень АД ложнооперированных крыс не зависел от белкового состава предложенной диеты.

На данных сроках наблюдения не выявлены различия в ЧСС между всеми исследованными группами крыс линии SHR (ЧСС в среднем составляла: 402±9 в мин – в контрольной группе, 410±9 в мин – в группе крыс с НЭ на стандартной диете, 404±15 в мин – у ложнооперированных крыс на МБД, 416±11 в мин – у крыс с НЭ на МБД).

Интересные результаты были получены при оценке степени гипертрофии общей массы сердца, миокарда левого желудочка, печени и селезенки крыс (табл. 1). Экспериментальное уменьшение количества функционирующих нефронов приводило к существенному росту ИГ ЛЖ и ИГ сердца у спонтанно-гипертензивных крыс, получавших стандартный пищевой рацион по сравнению с контрольными ложнооперированными животными. В то же время у крыс, содержащихся после НЭ на малобелковой соевой диете, достоверного изменения ИГ сердца и ИГ ЛЖ относительно контроля не отмечалось. Таким образом, использование 10% соевой диеты предотвращало рост АД и увеличение массы миокарда у животных с НЭ. Кроме того,

у крыс линии SHR, как ложнооперированных, так и подвергнутых НЭ, малобелковая соевая диета снижала ИГ печени по сравнению с контрольной группой, получавшей стандартную диету. Значимых различий по ИГ селезенки между всеми экспериментальными группами не наблюдалось.

Результаты исследования уровней NO_3^- и SO_4^{2-} в сыворотке крови спонтанно-гипертензивных крыс, получавших стандартную или малобелковую соевую диеты, представлены в таблице 2. Из таблицы видно, что существенных различий по уровню NO_3^- на данных сроках наблюдения между анализируемыми группами не выявлено. Однако у крыс, получавших 10% соевую диету (ложнооперированных или подвергнутых НЭ), отмечено увеличение SO_4^{2-} в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, проведенное исследование показало, что малобелковая соевая диета у спонтанно-гипертензивных крыс, подвергнутых НЭ, оказывает протективное действие на сердечно-сосудистую систему, предотвращая рост АД и увеличение массы миокарда.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие ХБП, независимо от характера почечного заболевания, свидетельствует о высоком уровне кардиоваскулярного риска. При нарушении функции почек у больных выявляются АГ, гипертрофия ЛЖ, интерстициальный миокардиальный фиброз, изменение капиллярного ложа [22, 23].

Проведенные нами исследования также выявили увеличение массы миокарда ЛЖ и дальнейшее существенное повышение АД у спонтанно-гипертензивных крыс (с генетически обусловленным исходно высоким уровнем АД), содержащихся 2 месяца после экспериментального уменьшения почечной ткани на стандартной диете. Видимо, уже на ранних сроках

Уровень неорганических анионов сыворотки крыс, получавших диеты с различным содержанием белка ($\bar{X} \pm m$)

Группы крыс		n	Нитраты, ммоль/л	Сульфаты, ммоль/л
1	Ложноопер. (станд. диета)	8	0,391±0,021	2,05±0,05
2	НЭ 2 мес. (станд. диета)	7	0,391±0,031	2,23±0,08
3	Ложноопер. (МБД)	10	0,387±0,028	2,78±0,10
4	НЭ 2 мес. (МБД)	9	0,314±0,056	2,72±0,11
p ₁₋₂			> 0,05	> 0,05
p ₁₋₃			> 0,05	0,00001
p ₂₋₄			> 0,05	0,02

после НЭ запускаются механизмы, осуществляющие изменения на молекулярном уровне, на уровне экспрессии генов, ответственных за синтез определенных белков, приводящих к гипертрофии миокарда.

Гипертрофия диагностируется у большинства пациентов в додиализный период и рассматривается как одна из важнейших причин нарушения расслабления ЛЖ [22, 24]. Однако особое значение в клинической практике имеет трактовка начального развития гипертрофии ЛЖ при ХБП в качестве компенсаторной реакции на увеличение прессорной нагрузки на сердце и универсального механизма поддержания насосной функции сердца. До определенного момента это обратимый процесс. Скорость развития декомпенсации гипертрофированного сердца зависит от характера перегрузки, выраженности гипертрофии миокарда и ее длительности. В конечном итоге гипертрофия может привести к диастолической и систолической дисфункции ЛЖ. Патогенез гипертрофии миокарда при ХБП недостаточно ясен и требует дальнейшего исследования. Традиционно считают, что гипертрофия возникает в ответ на перегрузку давлением или объемом [25]. В нашем исследовании у крыс с НЭ признаков гиперволемии выявлено не было. Вероятнее всего гипертрофии миокарда у спонтанно-гипертензивных крыс могли способствовать как прогрессирующая АГ, так и негемодинамические причины. В то же время некоторые авторы отмечают, что при ХБП корреляция массы миокарда ЛЖ с уровнем АД, как правило, незначительна [26]. Таким образом, способствуя развитию гипертрофии миокарда, АГ не является единственной причиной ее возникновения при патологии почек.

Существенным фактором риска гипертрофии ЛЖ следует считать вторичный гиперпаратиреоз, часто развивающийся при ХБП. В проведенных ранее исследованиях нами также было выявлено повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови крыс Wistar через 1-2 месяца после НЭ [27]. ПТГ влияет на инсулин-подобный фактор роста, стимулирует синтез kontrakтильных и неkontrakтильных белков, которые обуславливают морфофункциональную перестройку миокарда [28]. Кроме того, активируя фибробласты, ПТГ способствует отложению коллагенов в периваскулярном пространстве и развитию диффузного интерстициального фиброза [29].

В настоящее время единого мнения о преобладающей роли какого-либо фактора в развитии гипертрофии миокарда нет. Скорее всего, она имеет комплексную природу. Подчеркивая значение фак-

торов, тесно связанных с функционированием почек в развитии сердечно-сосудистых нарушений и, прежде всего, влияющих на прогрессирование АГ, гипертрофии ЛЖ, атеросклероза, до конца объяснить поражение миокарда при ХБП воздействием только традиционных факторов риска не всегда удастся. Становится очевидным влияние и других причин, так называемых нетрадиционных, в частности гипергомоцистеинемии, оксидативного стресса, анемии, которые способствуют не только снижению функции почек, но и развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Современные подходы к лечению ХБП включают применение МБД, направленных на уменьшение уремической интоксикации, замедление прогрессирования почечной недостаточности. Наши исследования показали, что МБД с включением 10% соевого белкового изолята оказывает кардиопротективное действие у крыс линии SHR с экспериментальной почечной недостаточностью, предотвращая повышение уровня АД и увеличение массы миокарда ЛЖ.

Согласно современным представлениям о патогенезе АГ, одним из ведущих факторов повышения АД является эндотелиальная дисфункция. Уровни продуктов метаболизма NO – нитратов и нитритов – в сыворотке крови больных АГ и пациентов со средней и тяжелой стадией ХБП значительно снижаются по сравнению с общей популяцией, что указывает на падение синтеза NO [30]. Изменение в метаболизме NO может быть одним из механизмов, посредством которого дисфункция эндотелия ведет к росту уровня АД и развитию атеросклероза [31]. Так как уровень нитратов в сыворотке крови спонтанно-гипертензивных крыс с НЭ на МБД не отличался от показателя животных, содержащихся на стандартной диете, то можно полагать, что при данном процентном содержании соевого белка существенную роль в регуляции АД играют факторы, отличные от NO. В то же время наши предварительные исследования показали, что высокобелковая (50%) соевая диета способна влиять и на метаболизм оксида азота, так как при ее потреблении у спонтанно-гипертензивных крыс с НЭ повышается уровень сывороточных нитратов.

В случае малобелковой соевой диеты мы полагаем, что существенная роль в антигипертензивном эффекте принадлежит содержащимся в сое пептидам, обладающим свойствами ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента. Ряд авторов также считает, что именно они опосредуют антигипертензивный эффект соевых белков у самок SHR [32]. Нельзя исключать возможную роль

в регуляции АД нормализации липидного профиля и кальциевого обмена у крыс с НЭ на фоне приема соевой диеты. Кроме того, за счет низкого содержания метионина соевая диета может предотвращать развитие гипергомоцистеинемии (одного из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний) при почечной недостаточности и снижать, тем самым, эндотелиальную дисфункцию. В настоящее время показана роль гипергомоцистеинемии в росте АД при патологии почек [33].

Хорошо известно, что белки животного происхождения являются основным источником фосфатов [34]. Потребление их в большом количестве способствует возникновению гиперфосфатемии и развитию вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с нарушением функции почек. Соевые протеины, в отличие от животных белков, практически не содержат фосфора. Уменьшение поступления фосфора в составе соевой диеты, поддержание фосфорно-кальциевого гомеостаза, замедление развития вторичного гиперпаратиреоза, поддержание уровня среднего АД на исходном генетически предопределенном уровне существенно снижает выраженность гипертрофии миокарда у спонтанно-гипертензивных крыс с НЭ. Однако благоприятный эффект обусловлен, скорее всего, не только процентным содержанием соевого белка в диете, но и его качественным составом.

Существует предположение, что соевые протеины могут ингибировать факторы роста и пролиферацию кардиомиоцитов через механизм, опосредованный эстрогеновыми рецепторами. Не исключено их влияние на факторы роста, вовлеченные в синтез внеклеточного матрикса и фиброгенез. Кроме того, соевые белки способны ингибировать вызванную цитокинами активацию транскрипционных процессов [35]. Вероятно, эти механизмы определяют и снижение массы печени («портально-сердца») у крыс линии SHR, получавших 10% соевую диету, по сравнению с животными, потреблявшими стандартный рацион. Однако ответ на вопрос о преобладании конкретного механизма в осуществлении протективного действия соевых белков остается открытым и требует дальнейших исследований.

Следует отметить, что в патологии сердечно-сосудистой системы при ХБП задействованы различные патологические схемы, поэтому нет оснований пренебрегать каким-либо корректирующим воздействием на механизмы, способные замедлять или предотвращать прогрессирование функциональных и структурных нарушений. Малобелковая диета в сочетании с соевым белком в определенной степени отвечает этой задаче.

Естественно, что МБД должна сочетаться с другими средствами, направленными на замедление прогрессирования ХБП и ее осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что МБД, включающая соевый белковый изолят SUPRO 760, обладает кардиопротективным действием у спонтанно-гипертензивных крыс с экспериментальной почечной недостаточностью, уменьшая выраженность гипертрофии миокарда и предотвращая рост среднего АД. Кроме того, соевая диета снижала гипертрофию печени как у ЛО крыс линии SHR, так и у животных после НЭ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патологические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3):7-15
2. Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chron Dis* 1955; 1: 33-42
3. U.S. Renal Data System. USDRS 2001. Annual Data Report, Bethesda, M.D., National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2001
4. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ и др. Факторы риска ИБС у больных, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология* 2003; 7(приложение 1): 7-13
5. Anavekar NS, Me Murray JV, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351:13
6. Anavekar NS, Preffer MA. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 66 [Suppl 92]: S11-S15
7. Жлоба АА. Спектрофотометрические методы измерения в клинической энзимологии. Изд-во СПбГМУ, СПб, 2005; 29-32
8. Кучер АГ. Проблемы лечебного питания у больных с ХПН. *Нефрология* 1997; 1: 39-45
9. 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
10. Fournier DB, Erdman JW, Gordon GB. 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
11. Garcia M, Torre M, Marina ML et al. Composition and characterization of soyabean and related products. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1997; 37(4): 361-391
12. Хенли ЕС, Кустер ДМ. Оценка качества белка с помощью скорректированного аминокислотного коэффициента усвояемости белка. Соевые белки СУПРО в клинической медицине. М.: *Протеин Технолоджис Инт* 1999: 5-13
13. 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
14. Fair DE, Ogborn MR, Weiler HA et al. Dietary soy protein attenuates renal disease progression after 1 and 3 weeks in: SPRD-cy weanling rats. *J Nutr* 2004; 134(6): 1504-1507
15. 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
16. 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

17. 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
18. 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
19. Sirtori CR, 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
20. Комарова НВ, Каменцев ЯС. Практическое руководство по использованию систем капиллярного электрофореза «Капель». ООО «Веда», СПб, 2006
21. Okoshi K, Ribeiro HB, Okoshi MP et al. Improved systolic ventricular function with normal myocardial mechanics in compensated cardiac hypertrophy. *Jpn Heart J* 2004; 45(4): 647-656
22. Шутов АМ, Куликова ЕС, Кондратьева НИ. Гипертрофия левого желудочка у больных в додиализном периоде хронической почечной недостаточности, не связанной с сахарным диабетом. *Нефрология* 2001; 5(5): 49-53
23. Bennett SJ, Welch JL, Eckert GJ et al. Nutrition in chronic heart failure with coexisting chronic kidney disease. *J Cardiovasc Nurs* 2006; 21: 56-62
24. Nuhbegovic S, Halibasic A, Karamelic J. Morphologic changes in the interventricular septum and the posterior wall of the left ventricle in patients on hemodialysis. *Med Arh* 2000; 54(2): 69-70
25. London GM. Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population. *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16 [Suppl 2]: 3-6
26. MacGowan GC, Wieczorek DF. Compensatory changes in Ca and myocardial O₂ consumption in beta-tropomyosin transgenic hearts. *Am J Physiol Heart Circulatory* 2001; 281(6): H2539-2548
27. Барабанова ВВ, Береснева ОН. Является ли паратиреоидный гормон основным повреждающим фактором сосудов печени при экспериментальной почечной недостаточности. *Нефрология* 1998; 2(1): 99-104
28. Qing DP, Ding H, Vadgama J et al. 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
29. Amman K, Tornig J, Flechtenmacher C et al. Blood-pressure-independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uremia: evidence for a permissive action of PTH. *Nephrol Dial Transpl* 1995; 10: 2043-2048
30. Ильичева ОЕ. Факторы риска развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек. *Нефрология* 2007; 11(1): 71-78
31. Channon KM, Qian H, George SE. Nitric oxide synthase in atherosclerosis and vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(8): 1873-1881
32. 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
33. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 [Suppl 5]: 11-17
34. Combe C, Aparicio M. Phosphorus and protein restriction and parathyroid function in chronic renal failure. *Kidney Int* 1994; 46: 1381-1386
35. Ranich T, Bhatena SJ, Velasquez MT. Protective effects of dietary phytoestrogens in chronic renal disease. *J Ren Nutr* 2001; 11(4): 183-193

Поступила в редакцию 5.06.2007 г.
Принята в печать 22.06.2007 г.