

© О.Н. Береснева, М.М. Парастаева, Г.Т. Иванова, А.Г. Кучер, И.Г. Каюков, 2002
УДК [616.61-008.64-036.12.001.5:616.149]-08.857

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

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАВШИХ СОЕВЫЙ И ЖИВОТНЫЙ БЕЛКИ В ДИЕТЕ. СООБЩЕНИЕ I

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

FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE PORTAL VEIN IN RATS WITH EXPERIMENTAL CHRONIC RENAL FAILURE GIVEN SOY ISOLATE AND ANIMAL PROTEIN DIET. COMMUNICATION I

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

РЕФЕРАТ

Исследовали влияние соевого изолята SUPRO 760 и животного белка в диете на авторитмическую сократительную активность воротной вены у крыс с экспериментальной хронической почечной недостаточностью. Крысы получали SUPRO 760 или яичный белок через 14 дней после нефрэктомии ежедневно в течение 6 недель. Результаты показали, что соевый изолят предотвращает снижение функциональной активности воротной вены, которое отмечалось через 2 месяца после резекции почечной ткани у крыс, не получавших SUPRO 760 или получавших животный белок в диете.

Ключевые слова: соевый изолят, экспериментальная хроническая почечная недостаточность, воротная вена.

ABSTRACT

The effect of soy isolate (SUPRO 760) and animal protein on contractile activity of the portal vein was investigated in rats with experimental chronic renal failure. The rats received diet of soy isolate SUPRO 760 or animal protein daily during 6 weeks after nephrectomy. It was shown that soy isolate prevented a decrease of contractile activity of the portal vein that could be observed in rats without SUPRO 760 in diet or given animal protein.

Key words: soy isolate, experimental chronic failure, portal vein.

ВВЕДЕНИЕ

Лечебное питание, в частности малобелковая диета (МБД), играет существенную роль в терапии больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). МБД замедляет скорость прогрессирования ХПН, уменьшает проявление уремической интоксикации. Выраженность уремических симптомов во многом зависит от накопления в организме человека продуктов белкового обмена [5]. Положительное влияние МБД на самочувствие больных, уровень азотемии и нарушение фосфорно-кальциевого обмена отмечено многими авторами. Так как мясные, а особенно молочные и рыбные продукты, богаты фосфором, то использование классической МБД уменьшает почти в 2-3 раза поступление в организм фосфатов по сравнению со свободной диетой. В результате этого снижаются фосфатемия и фосфатурия,

предотвращаются развитие вторичного гиперпаратиреоза и возможность кальцификации почечной паренхимы, усугубляющие течение ХПН. Однако в таком рационе крайне важно содержание всех незаменимых аминокислот и достаточного количества энергии (30-35 ккал/кг массы тела в сутки).

Необходимо отметить, что при стандартной МБД не всегда удается поддерживать и нормальный баланс натрия, калия, кальция, фосфора, хлора и предотвращать истощение больных.

Специалисты предлагают добавлять к пищевому рациону смеси эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов [3, 8]. Но вопрос об их влиянии на различные системы организма остается открытым. Противоречивы и представления о механизмах действия разного содержания белка в пищевом рационе на функ-

цию почек здоровых людей и пациентов с ХПН. Многие исследователи связывают положительное влияние МБД с уменьшением скорости клубочковой фильтрации и замедлением развития внутриклубочковой гипертензии при ХПН [2]. В то же время они отмечают необходимость дальнейшего поиска пищевых продуктов для разработки режимов питания нефрологических больных.

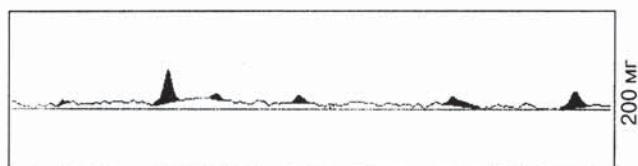
В последние годы в лечебном питании при ХПН часто используют соевые белки, обладающие высокой биологической ценностью [4, 10]. Они вызывают меньшую по сравнению с животными белками гиперфильтрацию [11]. К таким белкам относится и соевый изолят SUPRO 760, который содержит все незаменимые аминокислоты и в отличие от белков животного происхождения может оказывать положительное воздействие на поддержание остаточной функции почек. Однако практически нет данных о влиянии изменения содержания соевого белка в пищевом рационе на внепочечную гемодинамику и функцию кровеносных сосудов при развитии ХПН как в условиях клиники, так и в эксперименте. В связи с этим целью настоящей работы являлось исследование авторитмической сократительной активности воротной вены (ВВ) крыс, подвергнутых нефрэктомии (НЭ) и содержащихся на диетах, включающих растительный (соевый) и животный (яичный) белки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поиск новых путей коррекции метаболических сдвигов у больных с ХПН требует и детального изучения последовательных изменений в клетках разных тканей по мере формирования уремии у животных, подвергнутых экспериментальному уменьшению массы функционирующих нефронов.

Исследование проводили на крысах-самцах линии Wistar массой 200-230 г. Модель почечной недостаточности создавали посредством нефрэктомии, выполненной в два этапа. В целом объем удаленной ткани составлял 5/6 массы почки.

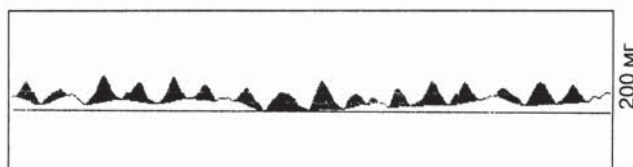
Через 14 дней после второго этапа операции крысы были разделены на три группы. Животные 1-й группы ежедневно в течение 6 недель получали диету, включающую соевый изолят SUPRO 760 (50% изолята и 50% углеводов – перловая крупа), 2-й группы – диету, включающую яичный белок (50% белка и 50% углеводов). Крысы 3-й группы после НЭ, как и животные контрольной 4-й группы (интактные крысы),



Измерение $\approx 1:0$ мин. (0 с.) Порог 60 Масштаб 200 Шаг 10

f	A (F)	A (T)	A (F+T)	S (F)	S (T)	S (F+T)	BT
7	44,13	25,60	67,06	5,875	20,77	26,65	0

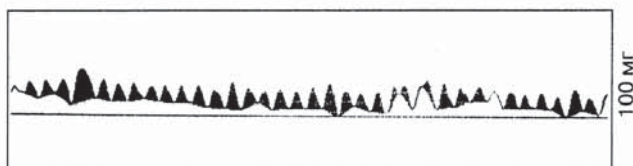
Рис. 1. Сократительная активность воротной вены контрольной крысы линии Wistar (машинная графика, время записи - 1 мин.). Здесь и далее на рис. 2 - 4: f - частота сокращений за 1 минуту; A (F) - амплитуда фазная; A (T) - амплитуда тоническая; A (F+T) - общая амплитуда фазно-тонических сокращений; S (F) - площадь фазная; S (T) - площадь тоническая; S (F+T) - площадь под кривой сокращений (выполняемая веной работа).



Измерение $\approx 1:0$ мин. (0 с.) Порог 80 Масштаб 200 Шаг 10

f	A (F)	A (T)	A (F+T)	S (F)	S (T)	S (F+T)	BT
17	73,85	33,78	105,6	31,28	32,76	64,04	0

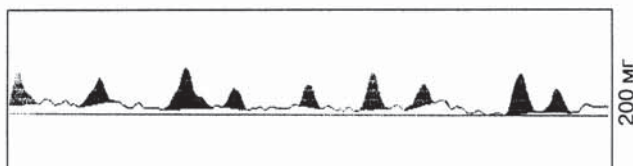
Рис. 2. Сократительная активность воротной вены крысы через 2 месяца после НЭ (время записи - 1 мин.).



Измерение $\approx 1:0$ мин. (0 с.) Порог 80 Масштаб 100 Шаг 10

f	A (F)	A (T)	A (F+T)	S (F)	S (T)	S (F+T)	BT
36	34,63	29,69	57,76	17,48	22,35	39,84	0

Рис. 3. Сократительная активность воротной вены крысы, получавшей после НЭ SUPRO 760 (время записи - 1 мин.).



Измерение $\approx 1:0$ мин. (0 с.) Порог 100 Масштаб 200 Шаг 10

f	A (F)	A (T)	A (F+T)	S (F)	S (T)	S (F+T)	BT
10	112,1	34,77	142,3	26,57	27,84	54,42	0

Рис. 4. Сократительная активность воротной вены крысы, получавшей после НЭ яичный белок (время записи - 1 мин.).

содержались на стандартном пищевом рационе. Забой проводили через 8 недель после второго этапа операции посредством декапитации. Во время забоя собирали кровь и определяли уровень мочевины и общего белка в сыворотке.

Учитывая патогенетическую роль гемодинамических нарушений в развитии нефросклероза, а также существенное значение венозного возврата в регуляции гемодинамики и водно-

Функциональная активность воротной вены крыс, подвергнутых нефрэктомии и получивших стандартную диету, соевый изолят или животный белок в пищевом рационе ($\bar{X} \pm m$)

Группа животных	Частота сокращений в 1 мин.	Общая амплитуда фазно-тонических сокращений	Площадь под кривой сокращений за 1 мин. усл. ед.
Контроль (n=12)	12,8±4,2	117,2±10,3	58,0±8,3
НЭ, 2 мес. (станд. диета, n=11)	19,3±3,3	77,9±6,3 *,**	35,3±6,7 *,**
НЭ, 2 мес. (соевый изолят, n=9)	17,7±3,8	106,9±6,4	60,5±6,2
НЭ, 2 мес. (яичный белок, n=9)	19,8±5,1	75,9±5,5 *,**	39,9±5,2 *,**

Примечание: * – различия достоверны относительно контроля, $p < 0,01$; ** – различия достоверны относительно группы НЭ животных, получавших соевый изолят.

солевого гомеостаза, мы исследовали функциональную активность гладкомышечных клеток (ГМК) воротной вены (ВВ). С этой целью после забоя у крыс выделяли фрагмент ВВ и регистрировали авторитмическую сократительную активность в изометрическом режиме с помощью механо-электрического преобразователя на диаграммной ленте самописца и ЭВМ.

При статистической обработке материала использовали критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенного исследования показали, что у крыс, подвергнутых НЭ и содержащихся на стандартном пищевом рационе (3-я группа), через 2 месяца после резекции почечной массы происходит снижение авторитмической сократительной активности ВВ. Оно выражается в уменьшении общей амплитуды фазно-тонических сокращений (в среднем на 33%) и площади под кривой сокращений, характеризующей выполняемую веной работу (в среднем на 39%) по сравнению с контролем (4-я группа). Частота сокращений ВВ, регистрируемая за 1 минуту, увеличивалась.

На рис. 1 и 2 в качестве примера показаны записи сокращений ВВ, характерные для контрольной крысы и крысы, подвергнутой НЭ (30-я группа). Абсолютные величины параметров сократительной активности ГМК ВВ исследуемых групп животных представлены в таблице.

Уровень мочевины в сыворотке крови животных 3-й группы ($11,9 \pm 1,2$ ммоль/л) увеличивался по сравнению с контролем ($5,8 \pm 0,4$ ммоль/л), содержание общего белка достоверно не менялось ($55,2 \pm 3,1$ и $54,3 \pm 2,9$ ммоль/л, соответственно).

В то же время у животных, получавших после НЭ пищевой рацион, включающий SUPRO 760 (1-я группа), снижения функциональной ак-

тивности ВВ, отмеченного у крыс 3-й группы, не наблюдалось. Общая амплитуда фазно-тонических сокращений и выполняемая веной работа достоверно не отличались от соот-

ветствующих параметров контрольной группы (см. таблицу). Характерная запись сократительной активности ВВ крыс, получавших после НЭ соевый изолят, представлена на рис. 3.

Уровень мочевины в сыворотке крови ($10,6 \pm 1,0$ ммоль/л) хотя и превышал контрольные показатели, но был ниже, чем в 3-й группе. Содержание общего белка крови колебалось в пределах – $55,1 \pm 3,4$ ммоль/л.

У животных 2-й группы (получали после НЭ яичный белок), как и у крыс 3-й группы, отмечалось снижение функциональной активности ВВ (см. таблицу). Общая амплитуда фазно-тонических сокращений и выполняемая веной работа уменьшались относительно контроля в среднем на 35 и 31%, соответственно. Частота сокращений увеличивалась. Характерная запись сократительной активности ВВ представлена на рис. 4.

Уровень мочевины в сыворотке крови крыс 2-й группы составил, в среднем, – $13,9 \pm 0,8$ ммоль/л, общий белок крови – $61,8 \pm 2,1$ ммоль/л.

Таким образом, результаты показали, что использование соевого изолята SUPRO 760 в пищевом рационе крыс, подвергнутых уменьшению массы функционирующих нефронов, предотвращает снижение функциональной активности ВВ, которым сопровождается течение экспериментальной ХПН у животных, получавших стандартный рацион или яичный белок в диете.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные нами исследования показали, что у крыс с экспериментальной ХПН через 2 месяца после НЭ отмечается снижение авторитмической сократительной активности ВВ (т.е. развивается II фаза изменения функциональной активности ГМК ВВ). В опубликованных ранее

материалах мы отмечали, что это обусловлено, прежде всего, избыточным поступлением ионов кальция в цитоплазму ГМК, перегрузкой кальцием митохондрий и нарушением энергообеспечения клеток [1]. Не исключено, что использование соевого изолята в диете крыс, подвергнутых экспериментальному уменьшению массы функционирующих нефронов, предотвращает перегрузку миоцитов кальцием и замедляет развитие II фазы изменений сократительной активности ВВ – ее снижение. Это может быть связано с тем, что соевый изолят практически не содержит фосфора и даже при высоком содержании в пищевом рационе замедляет развитие вторичного гиперпаратиреоза. Вторичный гиперпаратиреоз, как известно, усугубляет течение ХПН. В частности, высокое содержание ПТГ в крови увеличивает вход кальция в клетки различных тканей (в том числе кардиомиоциты, гепатоциты, ГМК сосудов), и в конечном итоге приводит к гибели клеток [9]. У животных, получавших в диете белок животного происхождения (яичный белок), в организм поступает значительное количество фосфора, что способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза. Увеличение уровня ПТГ в крови может способствовать перегрузке ГМК ионами кальция и снижению функциональной активности ВВ.

Следует учитывать и тот факт, что соевые белки снижают гиперфильтрацию и замедляют развитие ХПН. В наших экспериментах при использовании соевого изолята прирост концентрации мочевины в крови животных оказался ниже, чем на фоне питания без существенного ограничения потребления протеина или при употреблении животного белка. Положительное значение может иметь и отмеченное рядом исследователей уменьшение выраженности ацидоза при использовании в диете преимущественно растительного белка, а также возможность реутилизации азота мочевины для синтеза неэссенциальных аминокислот при ХПН [5].

В то же время соевый изолят SUPRO 760 обладает полным набором всех незаменимых аминокислот, и длительное его использование в наших экспериментах (в течение 2-х месяцев после НЭ) не приводило к истощению организма животных и снижению общего белка крови.

Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии соевого изолята SUPRO 760 на темпы нарастания экспериментальной ХПН, по сравнению со стандартной диетой или диетой, содержащей белок животного происхождения, и подтверждают целесообразность использования добавок из протеинов сои в пищевом рационе нефрологических больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, замена животного белка в пищевом рационе растительным соевым изолятом SUPRO 760 предотвращает снижение авторитмической сократительной активности ГМК ВВ, отмеченное при экспериментальной ХПН у крыс, получающих стандартный рацион или диету, включающую белок животного происхождения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Барабанова В.В., Береснева О.Н., Мирошниченко Е.Л. и др. Функциональная активность воротной вены как отражение метаболических изменений при экспериментальной ХПН// Физиол. журн. СССР.-1993.- Т. 79, N 1.-С. 64-72.
2. Бреннер Б.М. Механизмы прогрессирования болезней почек// Нефрология.-1999.-Т. 3, N 4.- С. 23-27.
3. Ермоленко В.М. Малобелковая диета при хронической почечной недостаточности// Лечение хронической почечной недостаточности/ Ред. С.И. Рябов.- СПб.:Фолиант, 1997.-С. 135-146.
4. Кучер А.Г. Проблемы лечебного питания у больных с хронической почечной недостаточностью// Нефрология.- 1997.-Т. 1, N 1.-С. 79-84.
5. Лифшиц Н.Л., Николаев А.Ю. Применение диеты с различным содержанием белка в сочетании с кетоаналогами незаменимых аминокислот при лечении хронической почечной недостаточности. Современное состояние проблемы// Тер. арх.-1999.-N 1.-С. 74-77.
6. Akinsola W., Smith F., Alimi T. et al. Low-protein/high caloric dietary regimen in the management of chronic renal failure // African J. Med. Soc. (Oxford).-1991.-Vol. 20, N 1.-P. 53-59.
7. Ando A., Kawata T., Hara V. et al. Effect of dietary protein intake on renal function in humans// Kidney Int.-1989.-Vol. 36, Suppl. 27.-P. S64 - S67.
8. Levey A.S., Adler S., Caggiula A.W. et al. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the modification of diet in renal disease study// Amer. J. Kidney Dis.- 1996.- Vol. 27, N 5.- P. 652-663.
9. Massry S.G., Smogorzewski M. Parathyroid hormone, chronic renal failure and liver// Kidney Int.-1997.-Vol. 52.-Suppl. 62.- P. S5 - S7.
10. Messina M., Messina V. Increasing use of soyfoods and their potential role in cancer prevention// J. Amer. Diet. Assoc.- 1991.-Vol. 91, N 7.-P. 836-840.
11. Nath K.A., Kren S.M., Hostetter T. Dietary protein restriction in established renal injury in the rat. Selective role of glomerular capillary pressure in progressive glomerular dysfunction// J. Clin. Invest.- 1986.- Vol. 78.-P. 1199-1205.

Поступила в редакцию 18.02.2002 г.