

© О.Н.Береснева, М.М.Парастаева, Г.Т.Иванова, А.Г.Кучер, И.Г.Каюков, 2006
УДК 616.63-008.6.001.5]-08

О.Н. Береснева, М.М. Парастаева, Г.Т. Иванова, А.Г. Кучер, И.Г. Каюков
РОЛЬ КЕТОСТЕРИЛА В НЕФРОПРОТЕКЦИИ И КАРДИОПРОТЕКЦИИ
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ УРЕМИИ

O.N. Beresneva, M.M. Parastaeva, G.T. Ivanova, A.G. Kucher, I.G. Kayukov
THE ROLE OF KETOSTERIL IN NEPHROPROTECTION AND
CARDIOPROTECION IN EXPERIMENTAL UREMIA

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, лаборатория экспериментальной и клинической кардиологии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Целью настоящей работы являлось исследование влияния малобелковой диеты (МБД), дополненной кетостерилем, на биохимические показатели сыворотки крови, артериальное давление, гипертрофию миокарда левого желудочка крыс с экспериментальной уремией. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследование выполнено на самцах крыс линии Wistar, подвергнутых 5/6 нефрэктомии (НЭ). Через 2 недели после НЭ одна группа крыс получала стандартную диету (20,16% животного белка), вторая – диету, содержащую 10% кетостерила и 90% растительной пищи. Контролем служили ложнооперированные крысы, содержащиеся на стандартной диете. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Применение диеты, включающей кетостерил, снижает выраженность уремии, фосфатемии, предотвращает развитие гипокальциемии у крыс с НЭ. У животных, получавших кетостерил, среднее артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) через 2 месяца после НЭ не превышали показатели контрольной группы. Гипертрофия левого желудочка сердца (ГЛЖС) проявлялась в меньшей степени, чем у крыс с НЭ на стандартной диете. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные результаты подтверждают факт ренопротективного воздействия МБД с добавлением кетостерила. Данные о кардиопротективном влиянии диеты, включающей кетостерил, могут служить дополнительным обоснованием целесообразности применения препарата в нефрологической практике.

Ключевые слова: экспериментальная уремия, кетостерил, среднее артериальное давление, левый желудочек сердца.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to study the influence of low-protein diet (LPD) with added ketosteril on biochemical indices of blood serum, arterial pressure, hypertrophy of the left ventricle myocardium of rats with experimental uremia. **MATERIAL AND METHODS.** The investigation was fulfilled in male Wistar rats subjected to 5/6 nephrectomy (NE). In two weeks after NE one group of the animals was given a standard diet (20,16% of animal protein), the other group was given a diet containing 10% ketosteril and 90% vegetable food. The control group contained sham-operated rats receiving a standard diet. **RESULTS.** The diet containing ketosteril was found to reduce the degree of uremia, phosphatemia, and prevents the development of hypocalcemia in rats with NE. In the animals given ketosteril the average arterial pressure and heart rate in 2 months after NE were not higher than those of control animals. Hypertrophy of the heart left ventricle was less pronounced than in the rats with NE given a standard diet. **CONCLUSION.** The results obtained confirm the fact of renoprotective effects of LPD with ketosteril. The data on cardioprotective influence of the diet including ketosteril are thought to be an additional ground in favor of expedience to use the substance in nephrological practice.

Key words: experimental uremia, ketosteril, average arterial pressure, left ventricle of the heart.

ВВЕДЕНИЕ

Кардиоваскулярные нарушения часто являются причиной смерти людей с хронической болезнью почек (ХБП) как в додиализный период, так и во время диализной терапии [1-3]. К началу диализа почти половина пациентов имеет признаки сердечно-сосудистой патологии. Патологические процессы в миокарде при ХБП включают развитие гипертрофии, интерстициального миокардиального фиброза, изменение капиллярного ложа [4, 5]. Гипертрофия и фиброз миокарда рассматриваются как важнейшие причины нарушений коронарного кровообращения и расслабления левого желудочка [5].

Повреждению миокарда и сосудов при почечной патологии способствуют различные факторы: гипертензия, анемия, гиперлипидемия, атеросклероз, уремические токсины, изменение фосфорно-кальциевого гомеостаза [6, 7]. Обсуждается роль изменения метаболизма оксида азота в формировании сердечно-сосудистых осложнений ХБП [8].

Сердечно-сосудистым заболеваниям при ХБП посвящены многие клинические исследования, но ясности в механизмах формирования этих нарушений до настоящего времени нет. Проблема их выяснения остается актуальной и на сегодняшний день. Возможности патогенетического подхода к

коррекции сердечно-сосудистых повреждений также далеко не исчерпаны. В этой связи наиболее перспективными являются экспериментальные исследования, дающие возможность более детально подойти к решению ряда вопросов клинической нефрологии.

При нарушении функции почек особое значение придается лечебному питанию. Широкое распространение получило использование малобелковой диеты (МБД). Положительное влияние МБД на течение ХБП связывают в первую очередь с уменьшением гиперперфузии и гиперфилтрации в оставшихся нефронах. При этом нарастание скорости клубочковой фильтрации в ответ на белковую нагрузку у людей с патологией почек при сниженном функциональном резерве способствует склерозированию клубочков [9, 10]. Клинические исследования и эксперименты на животных, подвергнутых 5/6 нефрэктомии, показали, что МБД способствует сохранению остаточной функции почек, замедляет развитие метаболических изменений в организме [11-13]. В экспериментах на животных показано, что малобелковая диета (6% белка) снижает выраженность гломерулярного склероза и нарушений гломерулярной проницаемости. Предполагают, что одним из механизмов, вовлеченных в этот процесс, является изменение активности инсулиноподобного фактора роста, регулируемой посредством содержания белка в рационе [14]. Однако при длительном применении диеты с низким содержанием белка у пациентов часто развивается дефицит незаменимых аминокислот (АК), что требует возмещения их в виде специальных препаратов.

Для предотвращения дефицита незаменимых АК используют препараты, включающие аминокислоты и их кетоаналоги: кетостерил, кетоперлен, ультрамин, аминесс и другие [15-18]. Применение этих препаратов позволяет значительно уменьшить содержание протеинов в пищевом рационе и снизить гломерулярную гиперфилтрацию [19]. Кроме того, установлено, что часть незаменимых АК более эффективна в дезаминированной форме, в виде кетоаналогов, что позволяет одновременно уменьшить потребление азота в составе АК [15].

Тем не менее, для дальнейшей объективизации оценки эффективности МБД, дополненной АК и их кетоаналогами, уточнения ее места среди других методов терапии ХБП необходимы как дополнительные клинические исследования, так и эксперименты на животных.

Целью настоящей работы являлось исследование влияния МБД, дополненной кетостерилом, на биохимические показатели сыворотки крови, ар-

териальное давление, гипертрофию миокарда левого желудочка крыс с экспериментальной почечной недостаточностью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на взрослых самцах крыс линии Wistar (масса 190-220 г). Модель почечной недостаточности создавали посредством 5,6 нефрэктомии (НЭ). Операцию выполняли под эфирным наркозом в два этапа с интервалом в одну неделю. Перед резекцией с целью сохранения надпочечников почки декапсулировали.

Через 14 дней после второго этапа НЭ животные были разделены на две группы. Крысы первой группы получали стандартный корм (производитель «Информ-корм», Россия). В его состав входят: 20,16% белка животного происхождения, 1,03% кальция, 0,8% фосфора, 75,3% углеводов. Таким образом, крысы получали ежедневно 3 г белка/ 100 г массы тела в сутки. Животные второй группы получали после НЭ малобелковую диету, включающую 10% кетостерила («Фрезениус Каби», Германия; 1,5 г/ 100 г массы) и 90% растительной пищи (перловая крупа). В препарате «Кетостерил» триптофан, гистидин, лизин, треонин и тирозин используются в виде L- форм аминокислот. В виде кетоаналогов представлены разветвленные аминокислоты валин, лейцин, изолейцин и фенилаланин. Причем кетокислоты присутствуют в виде кальциевых солей, поэтому служат хорошим источником кальция и дают фосфорсвязывающий эффект.

Контрольную группу составляли ложнооперированные животные, получавшие стандартный пищевой рацион.

Перед забоем у всех крыс измеряли среднее системное артериальное давление (АД) манжеточным методом, подсчитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС). Электрограмма и кривая давления в окклюзионной манжетке регистрировались на самописце Н-338-2П при скорости протяжки бумажной ленты 10 мм/с. Уровень АД соответствовал величине давления в манжетке в момент прекращения пульсовых колебаний. Для каждого животного выполняли 4-5 измерений. Забой проводили через 2 месяца после второго этапа НЭ.

Во время забоя у крыс собирали кровь и определяли уровни мочевины, общего кальция, фосфора, альбумина, общего белка, щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке. Исследование выполняли на автоанализаторе «Cobas E Mira».

Степень гипертрофии органов (левого желудочка сердца (ЛЖС), печени, селезенки, легких) оценивали по индексу гипертрофии (ИГ).

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови крыс с экспериментальной уреимией ($\bar{X} \pm m$)

Группы крыс	n	Мочевина ммоль/л	Са общ ммоль/л	Фосфор ммоль/л	Общ.белок г/л	Альбумин г/л	Холестерин ммоль/л	Щелочная фосфатаза U/l
Контроль (станд.диета)	18	4,88±0,64	2,35±0,15	1,72±0,10	56,7±2,5	26,44±1,18	1,34±0,08	333,9±30,4
НЭ 2мес. (станд.диета)	13	16,20±0,36*	1,92±0,09***	2,59±0,09**	56,5±1,3	23,29±0,74***	1,60±0,12***	594,9±33,9**
НЭ 2мес. (10% кетостерил)	9	7,53±0,75***	2,39±0,15	2,09±0,07*	63,6±2,3(*)	29,30±1,59	1,44±0,17	370,1±34,2

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

Статистический анализ полученных данных проводили общепринятыми методами параметрической и непараметрической статистики с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.5.0). Межгрупповые различия оценивали по t-критерию Стьюдента, а также U-критерию Вилкоксона-Манна-Уитни. За достоверные принимались различия, при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование показало, что у крыс с НЭ, получавших стандартную диету, наблюдаются отличия биохимических показателей сыворотки крови по сравнению с контролем (табл. 1). Через 2 месяца после операции у них увеличиваются в сыворотке крови уровни мочевины (развивается уремия II степени), фосфора, холестерина, щелочной фосфатазы. Содержание общего кальция и альбумина в сыворотке крови снижается. Концентрация общего белка значимо от контроля не отличается. В то же время использование в течение 6 недель диеты, включающей в качестве заменителя белка 10% кетостерила, замедляет изменение биохимических показателей сыворотки крови у крыс с НЭ (см. табл. 1). Так, у животных, получавших МБД кетостериллом, уровень мочевины в крови хотя и превышал значение показателя контрольной группы, но был существенно ниже (в 2 раза), чем у крыс с НЭ на стандартной диете ($p < 0,0001$). Общий кальций и сывороточный альбумин не отличались от нормы. Концентрация общего белка в сыворотке крови у крыс, потреблявших кетостерил, была выше, чем в контроле. Это свидетельствует об отсутствии белково-энергетической недостаточности, которая может развиваться у экспериментальных животных и людей при длительном использовании диеты с низким содержанием белка или неполноценной по аминокислотному составу.

Примечательно, что МБД, включающая 10% кетостерила, замедляет развитие фосфатемии, отмеченной через 2 месяца после НЭ, у крыс, получавших стандартный рацион питания (в среднем на 19,3%, $p < 0,005$). Однако полной нормализации

содержания фосфора в сыворотке крови у данной экспериментальной группы по сравнению с контролем все же не наблюдалось. Уровень сывороточного холестерина у животных, получавших кетостерил, не отличался от нормы и был значительно ниже, чем у крыс, потреблявших после НЭ стандартную диету. Кроме того, применение кетостерила на фоне МБД предотвращало повышение активности ЩФ в сыворотке крови, обычно наблюдаемое после НЭ у животных на стандартной диете ($p < 0,001$).

Перед забоем у всех экспериментальных животных измеряли величину среднего АД и подсчитывали ЧСС. Результаты представлены на рис. 1 и 2. В ходе исследования выявлено повышение уровня АД и ЧСС у крыс с НЭ, получавших стандартную диету по сравнению с контролем. В то же время через 2 месяца после НЭ у животных, потреблявших 10% кетостерила, АД и ЧСС значимо от соответствующих показателей контрольной группы не отличались. Таким образом, МБД, включающая в качестве белкового заменителя кетостерил, предотвращает существенное повышение среднего АД, отмеченное у крыс на стандартном варианте питания через 2 месяца после НЭ ($p < 0,05$).

После забоя у животных оценивали изменение массы ЛЖС, селезенки, печени, легких. Для этого

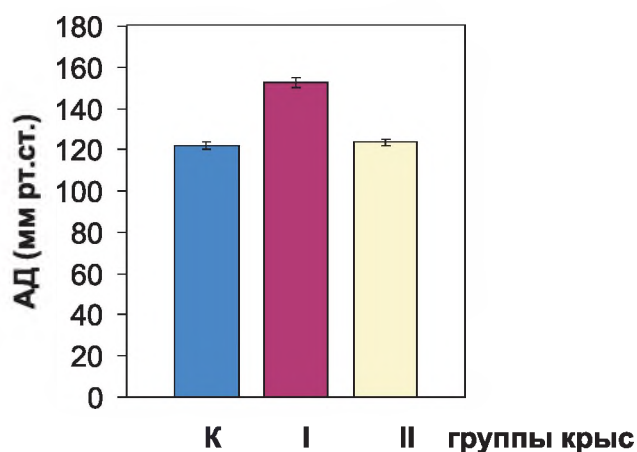


Рис. 1. Среднее артериальное давление у крыс с уреимией, получавших кетостерил. * – $p < 0,0001$ – различия достоверны относительно контроля; К – контрольная группа (стандартная диета), I – НЭ 2 месяца (стандартная диета), II – НЭ 2 месяца (10% кетостерила).

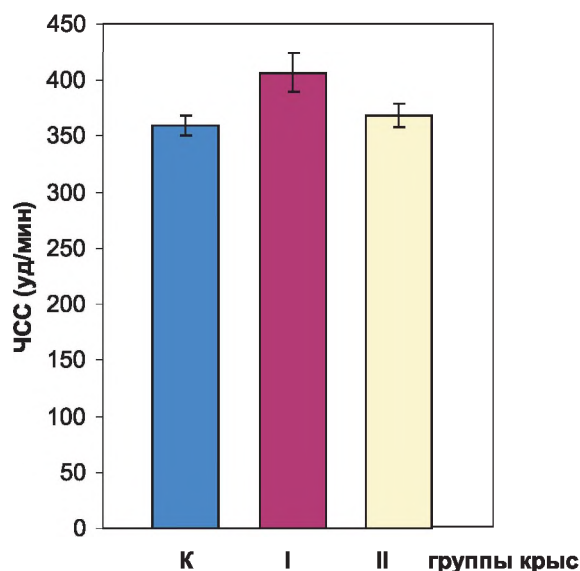


Рис. 2. Частота сердечных сокращений у крыс с уремией, получавших кетостерил. * - $p < 0,05$ – различия достоверны относительно контроля; К – контрольная группа (стандартная диета), I – НЭ 2 месяца (стандартная диета), II – НЭ 2 месяца (10% кетостерила).

использовали индексы гипертрофии органов. Результаты представлены в табл. 2. Следует отметить, что во время проведения эксперимента наблюдалось сопоставимое увеличение массы тела крыс во всех исследуемых группах. Индексы гипертрофии печени и легких оставались стабильными у всех животных с НЭ. Однако через 2 месяца после НЭ у крыс, получавших как стандартную диету, так и кетостерил, регистрировалось увеличение индекса гипертрофии селезенки. Кроме того, у животных с уремией, находившихся на стандартной диете, развивалась ГЛЖС. Индекс гипертрофии ЛЖС данной экспериментальной группы почти на 24% превышал значение аналогичного показателя контрольной группы. Использование МБД, содержащей 10% кетостерила, не предотвращало в полной мере увеличение массы ЛЖС у крыс с экспериментальной уремией. Однако гипертрофия была выражена в меньшей степени (в среднем на 9,0%), чем у животных, получавших после НЭ стандартный корм.

Таким образом, применение рациона, содержащего 10% кетостерила, замедляет прогрессирующую

экспериментальной уремии, предотвращает рост среднего АД и ЧСС, снижает выраженность гипертрофии ЛЖС у крыс через 2 месяца после НЭ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что течение экспериментальной уремии у крыс сопровождается существенным изменением биохимических показателей сыворотки крови, повышением АД и ЧСС, увеличением массы миокарда левого желудочка.

Патогенез гипертрофии миокарда при уремии недостаточно ясен. На начальном этапе развития почечной недостаточности она может рассматриваться в качестве компенсаторной реакции на увеличение прессорной нагрузки на сердце. Однако последствия ее проявления могут быть неблагоприятными, так как известно, что гипертрофия является одной из основных причин нарушения функции ЛЖ при уремии [20]. Исследования, проведенные ранее в нашей лаборатории, не выявили признаков гипертрофии у крыс через 2 месяца после нефрэктомии. Вероятнее всего, существенный вклад в развитие гипертрофии миокарда у животных с уремией вносит повышение уровня АД. Однако, учитывая важную роль артериальной гипертонии в развитии гипертрофии миокарда, следует все же отметить, что это не единственная причина ее возникновения при патологии почек. Увеличению массы миокарда при уремии могут способствовать анемия, электролитные нарушения, гипергомоцистеинемия [21, 22, 3]. Существенное внимание уделяется вторичному гиперпаратиреозу как фактору развития гипертрофии миокарда при ХБП [23]. В наших предыдущих исследованиях также было выявлено значительное повышение уровня ПТГ в сыворотке крови крыс через 2 месяца после нефрэктомии [24]. Увеличивая содержание кальция в кардиомиоцитах или активируя протеинкиназу С, ПТГ влияет на инсулин-подобный фактор роста, стимулирует синтез kontraktilных и неkontraktilных белков, которые определяют гипертрофию [25]. Таким образом, увеличение массы миокарда при уремии имеет

комплексную природу. В литературе единого мнения об определяющем влиянии той или иной причины до настоящего времени нет.

Существенным фактором, ускоряющим прогрессирование уремии, является нарушение фосфорно-кальциевого обмена. В наших исследованиях у крыс, получавших стандартную диету, через 2 месяца

Таблица 2

Индексы гипертрофии органов крыс с экспериментальной уремией ($X \pm m$)

Группы крыс	n	Индексы гипертрофии органов (мг/г)			
		ЛЖС	печень	селезенка	легкие
Контроль (станд.диета)	18	2,23±0,05	33,60±0,96	3,03±0,10	5,20±0,15
НЭ 2 мес. (станд.диета)	13	2,75±0,08*	32,32±0,58	3,69±0,17**	5,27±0,40
НЭ 2 мес. (10% кетостерил)	9	2,53±0,09**	32,73±1,37	3,96±0,20*	4,94±0,19

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

после НЭ выявлено существенное повышение уровня фосфора и снижение содержания общего кальция в сыворотке крови. Задержка фосфора с возникновением гиперфосфатемии, как и уменьшение концентрации кальция в крови приводит к росту синтеза и секреции ПТГ. Гиперпаратиреоз, в свою очередь, усугубляет нарушения метаболизма кальция, вызывая кальцификацию тканей, способствует развитию гипертензии, дислипидемии, диффузного интерстициального фиброза, ускоряя прогрессирование уремии.

Следует отметить, что белки животного происхождения являются основным источником фосфатов [26]. Следовательно, высокое содержание их в рационе может приводить к развитию гиперфосфатемии. МБД содержит в 2-3 раза меньше фосфатов, чем свободная диета, в результате чего снижается выраженность гиперфосфатемии и в какой-то мере предотвращается развитие вторичного гиперпаратиреоза [27]. В то же время при ограничении потребления белка уменьшается и поступление кальция. Поэтому возникает необходимость добавления кальция в пищевую рацион с целью предотвращения его дефицита [28]. Используемая в наших экспериментах МБД с добавлением кетостероида соответствует этому требованию.

Данная диета замедляла темпы нарастания уремии у животных с НЭ, предотвращая повышение уровней мочевины и фосфора, снижение содержания общего кальция в сыворотке крови крыс. Положительное влияние препарата на фосфорно-кальциевый гомеостаз может быть обусловлено тем, что кетокислоты и метионин присутствуют в виде кальциевых солей, в связи с чем служат хорошим источником кальция и дают фосфатсвязывающий эффект. Литературные данные свидетельствуют о том, что МБД с добавлением аминокислот и их кетоаналогов способствует предотвращению развития вторичного гиперпаратиреоза и кальцификации почечной паренхимы, усугубляющих течение ХБП. Наши исследования применения МБД в сочетании с приемом кетостероида также показали, что помимо поддержания белкового баланса, кетоаналоги АК замедляют прогрессирование уремии, способствуют нормализации регуляции фосфорно-кальциевого обмена, АД и ЧСС у крыс после НЭ. Кроме того, МБД с добавлением кетостероида противодействует повышению холестерина в сыворотке крови и снижает выраженность гипертрофии миокарда ЛЖ у экспериментальных животных, что может свидетельствовать об уменьшении риска сердечно-сосудистых осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные в данной работе результаты подтверждают факт ренопротективного воздействия МБД с добавлением кетостероида. Более того, данные о кардиопротективном влиянии диеты, включающей кетостерил, могут служить дополнительным обоснованием целесообразности применения препарата в нефрологической практике. Однако для объективной оценки эффективности МБД с добавлением кетостероида и выявления ее места среди других методов консервативной терапии ХБП необходимы дополнительные длительные и разносторонние клинические и экспериментальные исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Волгина ГВ. Клиническая эпидемиология кардиоваскулярных нарушений при ХПН (обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2000; 2(1-2): 25-32
2. Шишкин АН. Современные проблемы уремии и кардиопатии. *Нефрология* 2003; 7(1): 14-20.
3. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 [Suppl 5]: 11-17
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. Шутков АМ, Куликова ЕС, Кондратьева НИ. Гипертрофия левого желудочка у больных в диализном периоде хронической почечной недостаточности, не связанной с сахарным диабетом. *Нефрология* 2001; 5(5): 49-53
6. London GM. Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population. *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16[2 Suppl]: 3-6
7. McCullough PA, Sandberg KR, Dumler F, Yanez JE. Determinants of coronary vascular calcification in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review. *J Nephrol* 2004; 17(2): 205-215
8. Varizi ND. Effect of chronic renal failure on nitric oxide metabolism. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4): S74-79
9. Бреннер БМ. Механизмы прогрессирования болезней почек. *Нефрология* 1999; 3(4): 23-27
10. Pozoni P, Del Vecchio L, Locatelli F. Pharmacological prevention of kidney diseases. *G Ital Nefrol* 2003; 20(Suppl 22): 3-11
11. Schaefer L, Meier K, Hafner C et al. Protein restriction influences glomerular matrix turnover and tubular hypertrophy by modulation on renal proteinase activities. *Mineral Electro Metab* 1996; 22(1-3): 162-167
12. Kopple JD, Levey AS, Greene T et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the modification of diet in renal disease study. *Kidney Int* 1997; 52(3): 778-791
13. Polzin D J, Osborne CA, Ross S, Jacob F. Dietary management of feline: where are we now? In what direction are we headed? *J Feline Med Surg* 2000; 2: 75-82
14. Doi SQ, Rasaiah S, Tack J et al. Low-protein diet suppresses serum insulin-like growth factor-1 and decelerates the progression of growth hormone-induced glomerulosclerosis. *Am J Nephrol* 2001; 21(4): 331-339
15. Лифшиц НИ, Николаев АЮ. Применение диеты различным содержанием белка в сочетании с кетоаналогами незаменимых аминокислот при лечении хронической почечной недостаточности. Современное состояние проблемы. *Тер архив* 1999; 71(1): 74-77
16. Ayli M, Ensari C, Mandiroglu F, Allioglu M. Effect of low-protein diet supplemented with keto acids on progression of disease in patients with chronic renal failure. *Nephron* 2000; 84(3): 288-289
17. Druml W. Supplemets of keto acids in patients with

chronic renal failure – more than modulators of nitrogen economy. *Wien Klin Wochenscher* 2001; 113(17-18): 638-640

18. 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

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

20. Foley RN, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: clinical outcome and risk factors. *Adv Renal Replace Ther* 1997; 14: 234-248

21. Lim U, Cassano PA. Homocystein and blood pressure in the Third National Health Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 2002; 156(12): 105-113

22. Amann K, Tornig J, Kugel B et al. Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int* 2003; 63(4): 1296-1301

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

24. Барабанова ВВ, Береснева ОН. Является ли паратиреоидный гормон основным повреждающим фактором сосудов печени при экспериментальной почечной недостаточности. *Нефрология* 1998; 2(1): 99-104

25. 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

26. Combe C, Aparicio M. Phosphorus and protein restriction and parathyroid function in chronic renal failure. *Kidney Int* 1994; 46: 1381-1386

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

28. Martinez I, Saracho R, Ocharan J et al. Role of diet in the management of osteodystrophy during progressive renal insufficiency. *Nefrologia* 2003; 23 [Suppl 2]: 57-63

Поступила в редакцию 09.11.2005 г.