

© О.Н.Береснева, М.М.Парастаева, А.Г.Кучер, Г.Т.Иванова, И.Г.Каюков, А.В.Смирнов, 2011
УДК 615.857:612.398]-08.635.655

*О.Н. Береснева¹, М.М. Парастаева¹, А.Г. Кучер², Г.Т. Иванова³,
И.Г. Каюков¹, А.В. Смирнов^{1,2}*

РЕНОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ СОЕВОЙ БЕЛКОВОЙ ДИЕТЫ

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

SOYAMEAL HIGH-PROTEIN DIET RENOPROTECTIVE EFFECTS

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, ³Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН, Россия

РЕФЕРАТ

При нарушении функции почек большое значение придается лечебному питанию. Однако остается много неясного в представлениях о влиянии не только различного количества пищевого белка, но и его качественного состава на состояние почек. В обзоре обобщаются современные сведения о возможных механизмах ренопротективного эффекта соевой белковой диеты. Приводятся собственные данные, указывающие на ренопротективное действие диеты, включающей соевые протеины.

Ключевые слова: ренопротекция, соевая белковая диета.

ABSTRACT

At renal disorder great value is given to dietotherapy. However there is a lot of obscure in concept about effect on kidney state not only of different amount of dietary protein but also its qualitative composition. Modern data about possible mechanisms of soyameal high-protein diet renoprotective effect is generalized in this review. Own data specifying on renoprotective effect of diet with soya proteins is cited.

Key words: renoprotection, soyameal high-protein diet.

В силу своей гомеостатической роли почки очень чувствительны к рациону питания. При этом сдвиги их деятельности направлены на предотвращение резких изменений параметров гомеостаза, в частности, осмотического давления, концентрации ионов во внеклеточной жидкости, pH крови и др. [1]. В свою очередь, в процесс регуляции деятельности почек вовлечены различные нейрогуморальные системы – ренин–ангиотензин–альдостероновая, вазопрессинная, простагландиновая, атриального натрийуретического пептида, паратгормон(ПТГ) – витамин Д3 – кальцитонин, фактор роста фибробластов 23(ФРФ23), что, в конечном итоге, изменяет экскреторные возможности почек, позволяя выделять вещества при избытке или экономить при недостатке их в пище.

Особенности рациона питания отражаются на разных сторонах деятельности почек. Так, режим белкового питания оказывает существенное воздействие на почечную гемодинамику. Нарастание почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при повышенном потреблении бел-

ка, прежде всего животного происхождения, или инфузиях аминокислотами (АК) установлено многими исследователями [2–5].

О существовании связи между потреблением белка и прогрессированием хронических заболеваний почек стали говорить более 150 лет назад. Еще в 1836 г. Ричард Брайт предложил ограничить потребление протеина, чтобы замедлить нарастающую азотемию у больных при хронической болезни почек (ХБП). С тех пор диетотерапия стала важнейшей частью лечебных и профилактических мероприятий при различных заболеваниях и особенно при ХБП, накоплен богатый клинический и экспериментальный материал о влиянии диет с низким содержанием белка на течение патологических процессов в почках людей и животных. Практически нет сомнений в том, что не только модификации количества белка в пищевом рационе, но и качественный состав протеинов могут выступать в роли факторов риска прогрессирования дисфункции почек, способствовать развитию осложнений.

В экспериментальных исследованиях показано, что диета с высоким содержанием белка животного происхождения усиливает гемодинамическую нагрузку на оставшиеся нефроны, увели-

Каюков И.Г. 197022, Санкт-Петербург, ул. Толстого, д.17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, нефрокорпус, тел. (812) 346-39-26, E-mail: kaukov@nephrolog.ru

чивает гипертрофию клубочков и протеинурию, повышает смертность у животных с субтотальной нефрэктомией [6]. Гипертрофия приводит к ишемии почечных структур и развитию гломерулосклероза. Диета с низким содержанием протеина уменьшает гипертрофию и выраженность структурных изменений почек при уменьшении количества функционирующих нефронов. [7]. Развитие альбуминурии также ассоциируется с увеличением потребления белка с пищей [8]. Динамика скорости клубочковой фильтрации существенно различается в ответ на острую нагрузку белками животного и растительного происхождения [9, 10], а потребление соевого белка замедляет прогрессирование экспериментальной почечной недостаточности независимо от его суточной дозы (рис.1, 2) [11,12]. Данный эффект, в частности, может быть обусловлен снижением экспрессии TGF β – важнейшего фактора развития фиброза в почках [13].

Литературные данные свидетельствуют о том, что высокое потребление протеина с пищей влияет не только на состояние почечной гемодинамики, но и вызывает сдвиги в экскреторной деятельности почек. Однако о не гемодинамических эффектах высокобелковой диеты (ВБД) с нарушением функции почек известно немного. Установлено, что кратковременное потребление ВБД у пациентов с умеренным снижением функции почек приводит к более высокой по сравнению с малобелковой диетой (МБД) суточной экскреции воды, натрия, калия, кальция, фосфора, мочевины [14]. Следствием этих изменений является существенное увеличение транспортной перегрузки канальцевого аппарата у больных [15]. Поэтому разумное ограничение потребления белка у пациентов с паренхиматозными изменениями почек оправдано.

Использование МБД у пациентов с ХБП уменьшает выраженность вторичного гиперпаратиреоза в результате снижения уровней ПТГ [16] и фосфора в сыворотке крови, повышения продукции кальцитриола [17, 18], нормализует липидный спектр [19]. Кроме того, правильно сбалансированная МБД, замедляя прогрессирование ХБП, не оказывает отрицательного воздействия на последующую выживаемость пациентов, получающих гемодиализ [20]. Однако вопрос, способна ли диета с низким содержанием белка животного происхождения существенно продлевать додиализный период, до настоящего времени не нашел однозначного ответа. Неоднозначные результаты применения МБД, опасность развития белково-энергетической недостаточности требуют проведения дальнейших клинических и экспериментальных исследований.

Изменение метаболизма белка при патологии

почек связаны с нарушением содержания ряда аминокислот (АК). У больных с ХБП снижаются в крови уровни лизина, триптофана, тирозина, изменяется (снижается) отношение незаменимых аминокислот к заменимым (валин/глицин, тирозин/фенилаланин). Эти сдвиги обусловлены как недостаточным потреблением белка, так и ацидозом. У животных с экспериментальной уремией выявлено увеличение декарбоксилирования L-валина и L-лейцина в результате повышения активности декарбоксилазы, индуцируемой ацидозом [21]. Снижение концентрации L-валина в крови при уремии может быть обусловлено его повышенной деградацией в мышцах [22]. Недостаток той или иной незаменимой АК лимитирует использование других АК в процессе биосинтеза белка. В связи с этим коррекция дефицита незаменимых АК является важным звеном в замедлении прогрессирования нарушений функции почек.

Полноценное сбалансированное питание должно поддерживать нейтральный азотистый баланс. Это зависит от того, в какой мере уравниваются друг друга два противоположных процесса – поступление белков с пищей и белково-синтетическая функция печени, с одной стороны, и катаболизм белков вместе с их потерей – с другой. Нарушение сбалансированности аминокислотного состава диетических протеинов приводит к нарушению синтеза белков в организме, сдвигая динамическое равновесие белкового анаболизма и катаболизма в сторону преобладания распада собственных белков, в том числе белков-ферментов. Для предотвращения этих негативных процессов используют различные пищевые добавки или препараты, содержащие незаменимые АК, их кетоаналоги, а в последнее время так же и соевые изолированные белки.

Патогенетическим обоснованием для применения пищевых добавок послужили заключения В.М. Brenner о роли гиперфильтрации в прогрессировании ХБП [23]. Известно, что развитию гиперфильтрации способствуют высокое содержание белка животного происхождения и фосфора в рационе, артериальная гипертензия. Среди причин, приводящих к гиперфильтрации на фоне белковых нагрузок, можно выделить:

- участие ренин-ангиотензиновой системы;
- усиление синтеза NO за счет увеличения поступления L-аргинина к местам образования оксида азота в почках;
- прямое вазодилаторное действие аминокислот L-аргинина, глицина, аланина;
- подавление активности механизма канальцевой клубочковой обратной связи;

- изменение гомеостаза и почечного транспорта кальция;

- активацию секреции глюкагона.

Показано также, что при увеличении в крови концентрации АК с разветвленной цепью (валин, лейцин, изолейцин) происходит усиление выработки простагландинов, способствующих дилатации приносящей артериолы и повышению перфузионного давления в клубочковых капиллярах.

В данной ситуации введение в рацион человека соответствующих белковых пищевых добавок может снизить некоторые отрицательные последствия гиперфильтрации. Возможно, что пути развития гиперфильтрации при нагрузках растительными и животными протеинами различаются. Для выяснения причин и механизмов этих различий требуются дальнейшие исследования. Однако уже сейчас значительно меньшая степень гиперфильтрации, развивающейся у людей при использовании изолированного соевого белка, делает применение соевых протеинов в нефрологии многообещающим.

В отличие от большинства растительных протеинов, соевый белок сбалансирован по АК, в том числе и по незаменимым. Для производства пищевых добавок используют соевую муку (содержит 40–50% белка), соевый концентрат (65–75% белка) и соевый изолят (свыше 85% белка). Соевые белковые изоляты получают путем тщательного отделения белковой части соевых бобов от их остального содержимого. В результате такой обработки соевый белок сохраняет необходимые для организма человека незаменимые АК.

В настоящее время известно, что многие растительные протеины, даже содержащие все незаменимые АК, усваиваются плохо. Это вызвано несколькими причинами: 1) толстые оболочки растительных клеток часто не поддаются действию пищеварительных соков; 2) наличием ингибиторов пищеварительных ферментов в некоторых растениях, например в бобовых; 3) трудностью расщепления растительных белков до АК.

Соевые белковые изоляты полностью соответствуют современным стандартам качества пищевых белков, оцениваемым по аминокислотному коэффициенту усвояемости белков (PDCAAS), который включает три основных параметра: содержание незаменимых АК, усвояемость и способность поставлять незаменимые АК в необходимом для человека количестве [24]. Продукты, состоящие из высококачественных протеинов и имеющие PDCAAS = 1,0, являются полноценными (с точки зрения обеспечения определенного процента суточной нормы их потребления). К ним в полной мере

относятся и соевые изоляты серии SUPRO. Соевый белковый изолят SUPRO является сбалансированным источником АК, в том числе незаменимых, с максимально возможным коэффициентом усвояемости, равным 1 [25]. В настоящее время некоторые специалисты считают, что главным недостатком соевых бобов является наличие ингибитора пищеварительного фермента трипсина. Однако его количество зависит от технологии переработки соевых протеинов. Дополнительная обработка белка с помощью ферментативного гидролиза (50-минутный электрофорез панкреатином) позволяет устранить этот недостаток соевых бобов. И в последние годы внимание специалистов привлекает разработка диет, включающих соевые протеины. Исследования, проведенные в НИИ нефрологии СПбГМУ им.акад. И.П.Павлова, показали, что нагрузка соевыми протеинами у здоровых людей в дозе 1 г на 1 кг массы тела вызывала достоверно менее выраженное увеличение скорости клубочковой фильтрации, чем нагрузка животным белком (говядина) в той же дозе [9]. Эти данные подтверждают известный факт, что растительные белки вызывают меньший прирост скорости клубочковой фильтрации, чем животные. Отсюда следует, что создание диеты на основе соевых белковых изолятов, особенно в диализном периоде, является перспективным. Действительно, введение в малобелковый рацион больных с ХБП в диализном периоде соевого изолята SUPRO 760 давало отчетливый положительный эффект в плане замедления прогрессирования ХБП, улучшения метаболических показателей и нутриционного статуса больных [26].

Необходимо отметить, что диета, включающая соевые протеины, положительно влияет на содержание липидов крови, замедляет развитие атеросклероза [27, 28]. Она рекомендуется лицам с ожирением, женщинам в постменопаузном периоде для предотвращения остеопороза [29, 30], а также для профилактики рака молочной железы [31].

В настоящее время рассматривают несколько возможных механизмов ренопротективного действия сои. Первоначально многие положительные эффекты соевых белковых изолятов чаще всего связывали с содержанием в соевых бобах изофлавонов – эстрогенов растительного происхождения. В литературе приводятся данные о роли диетических фитоэстрогенов в замедлении прогрессирования заболеваний почек различного генеза, широко анализируются возможные пути, по средством которых этот класс веществ растительного происхождения может уменьшить степень повреждения почек. Прежде, чем перейти к обсуждению меха-

низмов действия фитоэстрогенов, кратко остановимся на характеристике этих соединений.

Фитоэстрогены – соединения, которые в минимальных количествах представлены во многих растениях, потребляемых человеком. Наибольшее их содержание отмечено в бобовых культурах. Биохимия и метаболизм фитоэстрогенов широко изучаются как у человека, так и у животных, и детально описаны в ряде статей [32–34]. В своей структуре изофлавоны имеют дифенольное кольцо. Этим они похожи на эндогенные эстрогены (эстрадиол). В кишечнике изофлавоны подвергаются гидролизу посредством бактериальных β -глюкозидаз и преобразуются в биоактивные дайдзеин и генистеин. Дальнейший метаболизм осуществляется в дистальных отделах кишечника с образованием специфических метаболитов. Дайдзеин может преобразовываться в дигидродайдзеин (equol), а генистеин – в р-этилфенол. Абсорбция изофлавонов в кишечнике зависит от способности микрофлоры к расщеплению этих соединений [34]. В соевых бобах в больших количествах обнаружены три изофлавона – дайдзеин (7,4'-дигидроксиизофлавон), генистеин (5,7,4'-тригидроксиизофлавон) и глицитеин (6-метокси-7,4'-дигидроксиизофлавон). В неферментированных соевых продуктах они представлены в качестве конъюгатов β -глюкозидов, тогда как в ферментированных соевых продуктах преобладают агглюконы [33]. Вследствие структурного сходства с эндогенными эстрогенами изофлавоны действуют как слабые эстрогены и конкурируют с 17- β -эстрадиолом, связываясь с эстрогеновыми рецепторами (ER). Установлено, что фитоэстрогены связаны с двумя подтипами рецептора эстрогенов, а именно – ER- β и, в меньшей степени, с классическим рецептором эстрогенов ER- α [32,33].

Полагают, что генистеин и родственные ему изофлавоны осуществляют свое воздействие как через эстроген-зависимые, так и эстроген-независимые механизмы [35], что объясняет их широкий спектр действия в биологических системах. Так, генистеин и другие фитоэстрогены могут взаимодействовать с клеточными оксидантами, а метаболиты дайдзеина являются в 10 раз более мощными антиоксидантами, чем сам дайдзеин или генистеин [32, 36]. Возможно, метаболиты обладают и более высоким сродством к ER- α и ER- β -рецепторам, чем немодифицированные изофлавоны. Фитоэстрогены могут также проявлять биологическое действие, ингибируя активность энзимов, вовлеченных в клеточную пролиферацию, в том числе ДНК-топоизомераз I и II, рибосомальной S_6 -киназы. Изофлавон генистеин является мощным и

специфическим ингибитором тирозинкиназы, которая связана с клеточными рецепторами нескольких факторов роста: тромбоцитарным фактором роста, фактором роста мононуклеарных фагоцитов [37]. Он также модулирует на уровне транскрипции регуляцию TGF β_1 , – цитокина, вовлеченного в клеточную пролиферацию и синтез внеклеточного матрикса [38, 39]. В культуре клеток мезангия крыс генистеин подавляет активацию нуклеарного фактора κB , индуцируемую интерлейкином-1 β [34].

Полагают, что именно изофлавоны сои, обладающие антиоксидантными свойствами, уменьшают повреждения почек у крыс Wistar с экспериментальным нефротическим синдромом, индуцированным подкожной инъекцией аминонуклеозида пуромицина [38, 40]. Они могут реагировать с пироксинитритом и снижать нитрирование белков в почках за счет того, что имеют сходство (фенольное кольцо) с тирозином. Подобное действие генистеин оказывает при воспалении кишечника, уменьшая образование нитротирозина. Таким образом, снижение образования нитротирозина в почках может быть одним из механизмов, посредством которого соевая диета оказывает протективное влияние на почки на этой экспериментальной модели. В то же время, у крыс с нефротическим синдромом, получавших казеин, высокая экспрессия нитротирозина наблюдалась в эпителии проксимальных канальцев, в эндотелии сосудов [40]. Диета, содержащая 20% соевого протеина (в отличие от аналогичной казеиновой диеты), снижала экскрецию белка с мочой, выраженность склеротических изменений клубочков и развитие интерстициального фиброза, уменьшала продуцирование провоспалительных цитокинов и падение клиренса креатинина [34, 40], обеспечивая положительную динамику не только структурных нарушений, но и функции почек.

Биологические особенности изофлавонов таковы, что они могут иметь значение для больных с ХБП, если учесть и их противовоспалительное действие, установленное как *in vitro*, так *in vivo*. Выявлена отрицательная корреляция между общим содержанием изофлавонов в крови и маркером воспаления – С-реактивным белком (СРБ) [37]. Интересен факт, что общее содержание изофлавонов, а не генистеина или дайдзеина, проявляет корреляцию с СРБ. Следует отметить, что общий пул изофлавонов сои включает еще несколько соединений, которые содержатся в нем в очень низких концентрациях. Возможно, что одно или несколько этих веществ участвуют в снижении уровня циркулирующего в сыворотке крови СРБ. Например, недавно высказано предположение, что

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови крыс, получавших стандартную или высокобелковую диеты ($\bar{X} \pm m$)

Группы крыс	n	Мочевина, ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	Альбумин, г/л	Холестерин, ммоль/л
Контроль – ложно оперированные (стандартная диета)	18	4,88±0,64	1,72±0,10	26,44±1,18	1,30±0,08
НЭ, 2 мес (стандартная диета)	7	16,20±0,36 p<0,0001	2,59±0,09 p<0,001	23,29±0,74 p<0,05	1,60±0,12 p<0,01
НЭ, 2 мес (50% животный белок)	8	16,72±0,73 p<0,0001	3,10±0,06 p<0,001	26,53±0,92	1,63±0,12 p<0,01
НЭ, 2 мес (50% соя)	7	10,61±0,56 p<0,001	1,96±0,02 p<0,01	25,09±0,76	1,11±0,08 p<0,05

метаболит дайдзеина equol оказывает протективное действие при сердечно-сосудистых заболеваниях [41]. Однако только 30–50% людей способны конвертировать дайдзеин в equol, и неясно до какой степени этот метаболит может оказывать влияние на показатели СРБ. Среди людей с ХБП степень распространенности продуцентов equol не известна.

Несмотря на то, что разнообразие клеточных эффектов фитоэстрогенов, на первый взгляд, подтверждает гипотезу о их протективной роли в широком многообразии хронических заболеваний почек, следует отметить, что большинство молекулярных воздействий изофлавонов было получено только *in vitro* и в концентрациях, превышающих физиологические *in vivo*. Поэтому необходимы дальнейшие исследования *in vivo* для выяснения механизмов действия этих веществ на почки. Кроме того, экспериментальные исследования показали, что изофлавонам присуще более выраженное влияние в соевом матриксе, чем когда речь идет о их изолированных формах. Эти результаты могут быть объяснимы взаимодействием между изофлавонами и другими компонентами сои.

Исследования на модели наследственного поликистоза почек у мышей CD1-psu/psu показали, что малобелковая соевая диета (6%) оказывает защитное воздействие на почки, замедляя развитие кист и изменение почечной паренхимы. В то же время, добавление генистеина к казеиновой диете не редуцировало поражение почек и рост кист, позволяя предполагать, что протективное влияние соевой белковой диеты не связано с содержанием изофлавонов или что диета, включающая белок животного происхождения, может препятствовать потенциальному защитному влиянию генистеина [34]. Таким образом, источник пищевого белка, а не наличие изофлавонов, является важной детерминантой в развитии поликистоза почек на этой модели.

Не только МБД, но и диета с более высоким (20%) содержанием соевых протеинов заметно

снижала кистозные изменения, пролиферацию клеток и фиброз у самцов и самок крыс Han:SPRD-cy – другой модели наследуемого поликистоза почек [42, 43]. Полагают, что протективное действие соевой диеты может быть связано и с изменениями в статусе полиненасыщенных жирных кислот. Кормление экспериментальных животных соевым белком сочеталось с более высоким содержанием в почках и печени линолевой кислоты и более выраженным содержанием в печени линоленовой кислоты.

Ренопротективное действие диеты, содержащей соевые протеины, показано на модели 5/6 нефрэктомии, как в исследованиях, проведенных в нашей лаборатории (табл.1), так и в работах других авторов [11, 44, 45]. У крыс с нефрэктомией при кормлении соевой диетой отмечено снижение уровня мочевины в сыворотке крови и протеинурии, уменьшение гипертрофии культи почки и выраженности склероза клубочков, изменений канальцев по сравнению с показателями крыс, питающихся диетами на основе животного белка.

Интересные данные о ренопротективном эффекте соевой диеты (20%) были получены в экспериментах на тучных крысах линии Zucker – модели генетически опосредованного ожирения у животных. Полагают, что данный эффект является результатом инактивации на генном уровне специфических рецепторов лептина (ob-R) [46, 47], которые относятся к суперсемейству рецепторов цитокинов I класса и характеризуются экспрессией как в центральной нервной системе, так и на периферии [48, 49]. Гомозиготные крысы Zucker(fa/fa) обнаруживают метаболические и структурные изменения, наблюдаемые при ожирении у человека, включая гиперхолестеринемию, протеинурию, гломерулосклероз. Диета на основе соевого белка не только снижала уровень холестерина в плазме крови, но и уменьшала экскрецию белка с мочой, прогрессирование повреждений клубочков [50]. Механизм ренопротективного действия соевого белка на данной модели не установлен. Возмож-

Таблица 2

Гипотетические механизмы ренопротективного действия протеинов сои

Вид	Описание
Почечно-гемодинамические	Уменьшение - гломерулярной гиперперфузии - гломерулярной гиперфилтрации - коэффициента гломерулярной ультрафилтрации - внутригломерулярной гипертензии
Тубулярные	Уменьшение транспортной нагрузки на каналцы - низкомолекулярные органические соединения - ионы - протеины
Метаболические	Наличие фитоэстрогенов (изофлавонов) - антиоксидантное действие - снижение нитрирования почечных протеинов - подавление активности энзимов, вовлеченных в клеточную пролиферацию (ДНК-топоизомеразы I и II, рибосомальная S₆-киназа, тирозинкиназа) - подавление экспрессии нуклеарного фактора транскрипции κВ - подавление экспрессии пропролиферативных и профибротических цитокинов (тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов β₁, фактор роста мононуклеарных фагоцитов и др.) Наличие β-конглицинина (7S-глобулина) и глицинина (11S-глобулина) - увеличение синтеза полиненасыщенных жирных кислот - снижение уровня холестерина и триглицеридов - взаимодействие с рецепторами лептина, наличие пептида, обладающего свойствами ингибитора ангиотензинконвертирующего энзима Наличие других низкомолекулярных биологически активных пептидов - антиоксидантный эффект - антипролиферативный эффект - противовоспалительный эффект Способность к ингибированию протеинкиназы Cβ2 Способность к подавлению активности эндогенного ангиотензинконвертирующего энзима

но, частично эффект связан с антиоксидантными и антипролиферативными (блокирование транскрипции фактора роста TGFβ₁ или ингибирование активности нуклеарного фактора κВ) свойствами фитоэстрогенов.

Соевая диета может осуществлять протективное влияние на почки и за счет механизма, связанного с коррекцией генерации NO, так как соевые протеины обладают повышенным содержанием L-аргинина – предшественника NO (7,6% – в соевом белке; 3,7% – казеине) [46]. В качестве возможных механизмов рассматривают снижение экспрессии белка caveolin-1 – ингибитора синтеза NO и нормализацию образования NOS в почках [51]. Глицин, способствующий расширению сосудов, также в большем количестве представлен в соевом протеине (4,2%), чем в казеине (1,8%).

В последние годы особый интерес вызывает исследование выделенных из соевого белкового изолята различных по молекулярной массе протеинов – β-конглицинина (7S-глобулина), глицинина (11S-глобулина), а также пептида, обладающего свойствами ингибитора ангиотензинконвертирующего энзима и влияющего на водно-солевой баланс [52–54].

Установлено, что содержание β-конглицинина в соевом изоляте составляет 23%, а его потребление

приводит к снижению триглицеридов и холестерина в сыворотке крови [55], активации ферментов, связанных с метаболизмом жирных кислот [55]. M.R. Lovati и соавт. [57] продемонстрировал, что 7S-глобулин стимулирует экспрессию рецепторов липопротеинов низкой плотности в культуре гепатоцитов (Hep G2-клетках). Однако конкретные механизмы действия данного протеина остаются неясными. Несколько лет назад эти же авторы показали, что небольшие пептиды (3–20 кДа), полученные ферментацией соевого белка, а также синтетический пептид (2271 Да), включающие несколько специфических последовательностей 7S-глобулина, обладают такими же эффектами в культуре гепатоцитов, как и полный 7S-глобулин [58]. Это привело к гипотезе о существовании фракций небольших биологически активных пептидов, образующихся из соевых протеинов, абсорбирующихся из кишечника и оказывающих влияние на метаболизм липопротеинов [59, 60].

Известно, что в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) при переваривании различных пищевых протеинов образуется огромное количество пептидов и фрагментов белковых молекул. В настоящее время показано, что не только небольшие пептиды и аминокислоты, но и более крупные белковые молекулы в небольших количествах могут подвер-

гаться трансэпителиальному транспорту в тонкой кишке и появляться в циркуляции, вызывая биологические эффекты [61]. Подобного рода транцитоз установлен для бычьего сывороточного альбумина [62], яичного альбумина [63], иммуноглобулинов [64] и некоторых других белков [65]. Следует отметить, что поступление в циркуляцию полипептидов и белков может иметь существенное значение для организма в связи с их возможностью оказывать влияние на функцию различных органов как в норме, так и при патологии.

В опубликованных нами ранее исследованиях впервые представлены прямые доказательства того, что интактные молекулы всасывающегося в кишечнике белка могут попадать в клетки проксимального канальца не только у здоровых животных, но и в условиях развития экспериментальной дисфункции почек [66]. При этом процесс кишечного транспорта зеленого флюоресцентного белка (ЗФБ) сохраняется в полной мере, поскольку интенсивность флюоресценции данного белка в цитоплазме энтероцитов у крыс с уменьшением количества функционирующих нефронов не отличалась от контрольных животных с нормальной функцией почек. Вместе с тем, в данном исследовании установлено, что способность почек аккумулировать ЗФБ у крыс с начальными морфологическими и функциональными признаками ренальной дисфункции после частичной нефрэктомии снижена в сравнении с контрольной группой [66]. Возможно, одной из причин снижения накопления ЗФБ в клетках проксимальных канальцев является конкуренция за системы реабсорбции белка в связи с развитием процессов гиперфльтрации в оставшихся нефронах. Уменьшение аккумуляции ЗФБ определяется и структурными изменениями в эпителиоцитах проксимального отдела нефрона. Мы полагаем, что полученные нами данные на модели частичной нефрэктомии с применением флюоресцентного белка могут иметь принципиальное значение для понимания влияния состава белковых молекул (в том числе соевых протеинов) на состояние почек и других органов. Подтверждением этой возможности в отношении соевых пептидов являются исследования О. Masuda и соавт. (1996), выявившие снижение ангиотензин I – конвертирующего энзима у спонтанно-гипертензивных крыс, потреблявших соевое молоко, содержащее пептиды, обладающие антигипертензивным действием [67]. Полагают также, что небольшие биологически активные соевые пептиды могут оказывать антиоксидантный, антипролиферативный и противовоспалительный эффекты [68, 69]. Возможно, частично свое ренопротективное и антигипертензив-

ное действие соевые протеины осуществляют и за счет ингибирования протеинкиназы С β 2 [70].

Анализируя результаты собственных экспериментальных исследований, а также имеющиеся литературные данные, мы полагаем, что адекватное количество соевого белка, которое удовлетворяет потребностям человека в белке (а не диеты с ограничением протеинов), может быть благоприятным фактором при длительном лечении ХБП (табл. 2), позволяя избежать ухудшения нутриционного статуса у людей. Однако необходима дальнейшая оценка воздействия диет на основе высоких доз соевого белка на состояние почек. Кроме того, в настоящее время до конца не решен вопрос за счет преимущественного влияния каких компонентов (изофлавонов, соевых белков или других составляющих) соевая диета оказывает ренопротективное действие. В этом направлении необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования. Оправданы также долгосрочные наблюдения по изучению воздействий диетических соевых протеинов при ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Наточин ЮВ. Физиология водно-солевого обмена и почки. Наука, СПб., 1993; 23-184
2. De Santo N, Anastassio P, Coppola M et al. Renal hemodynamics, plasma amino acids and hormones after a meat meal in progressive nephron loss. *Int J Artif Organs* 1991; 14: 161-168
3. Simon A, Lima P, Almerinda M et al. Renal hemodynamic responses to a chicken or beef meal in normal individuals. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (9): 2261-2264
4. Soroka N, Silverberg D, Grumland M et al. Comparison of a vegetable-based (soya) and an animal-based low-protein diet in predialysis chronic renal failure patients. *Nephron* 1998; 79 (2): 173-180
5. Chan A, Cheng M, Keil L et al. Functional response of healthy and diseased glomeruli to a large, protein-rich meal. *J Clin Invest* 1998; 81 (1): 245-254
6. Kenner C, Evan A, Bromgren P et al. Effect of protein intake on renal function and structure in partially nephrectomized rats. *Kidney Int* 1985; 27: 739-750
7. Mandayam S, Mitch W. Dietary protein restriction benefits patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11 (1): 53-57
8. Toeller M, Buyken A. Protein intake – new evidence for its role in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (8): 1926-1927
9. Кучер АГ, Есаян АМ, Шишкина ЛИ и др. Влияние нагрузок растительным и животным белком на функциональное состояние почек у здоровых людей. *Нефрология* 1997; 1 (2): 79-84
10. Каюков ИГ, Кучер АГ, Есаян АМ. Потребление белка и функциональное состояние почек. *Нефрология* 2003; 7: 75-78
11. Береснева ОН, Парастаева ММ, Кучер АГ и др. Влияние содержания белка в диете на прогрессирование экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Нефрология* 2003; 7 (3): 66-70
12. Dobronravov V, Smirnov A, Parastayeva M et al. Influence of low- and high-soy protein diet on the progression of experimental chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 [Suppl 5]: 70

13. Fukui M, Nakamura T, Ebihara I et al. Low-protein diet attenuates increased gene expression of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta in experimental glomerular sclerosis. *J Lab Clin Med* 1993; 121 (2): 224-234
14. Bilo J, Schaup G, Blaak E et al. Effects of chronic and acute protein administration on renal function in patients with chronic renal insufficiency. *Nephron* 1989; 53 (3): 181-187
15. Кучер АГ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Ермаков ЮА. Влияние количества и качества белка в рационе на деятельность почек. *Нефрология* 2004; 8 (2): 14-34
16. Molnar M, Szekeirene I, Nagy J, Figler M. The effect of low-protein diet supplemented with ketoacids in patients with chronic renal failure. *Orv Hetil* 2009; 150 (5): 217-224
17. Mircuscu G, Garneata L, Stancu S et al. Effect of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2007; 17 (3): 179-188
18. Goodman W. Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 3]: 2-8
19. Teplan V, Schuck O, Votruba M et al. Metabolic effects of ketoacid-amino acid supplementation in patients with chronic renal insufficiency receiving a low-protein diet and recombinant human erythropoietin-randomized controlled trial. *Wien Klin Wschr* 2001; 113: 661-669
20. Mitch W. Beneficial responses to modified diets in treating patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 94: 133-135
21. Hara Y, May R, Kelly R, Mitch W. Acidosis, not azotemia stimulates branched-chain amino acid catabolism in uremic rats. *Kidney Int* 1987; 32: 808-814
22. Jones M, Kopple J. Valine metabolism in normal and chronic uremic man. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 1660-1664
23. Бреннер БМ. Механизмы прогрессирования болезней почек. *Нефрология* 1999; 3 (4): 23-27
24. Garcia MC, Torre M, Marina ML et al. Composition of soyabean and related products. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1997; 37 (4): 361-391
25. Хенли ЕС, Кустер ДМ. Оценка качества белка с помощью скорректированного аминокислотного коэффициента усвояемости белка. *Соевые белки СУПРО в клинической медицине*. М., 1997; 5-13
26. Есаян АМ, Кучер АГ, Каюков ИГ и др. Влияние белковой нагрузки на функциональное состояние почек у больных хроническим гломерулонефритом. *Тер Арх* 2002; 74 (6): 19-24
27. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L et al. Soy protein, Isoflavones, and Cardiovascular Health. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2006; 26: 1689
28. Adams MR, Golden DL, Frank AA et al. Dietary soy в-conglycinin (7S globulin) inhibits atherosclerosis in mice. *J Nutr* 2004; 134: 511-516
29. Wangen K.E, Duncan AM, Merz-Demlow BE et al. Effects of soy isoflavones on markers of bone turnover in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3043-3048
30. Gallagher J, Satpathy R, Rafferty K et al. The effect of soy protein isolate on bone metabolism. *Menopause* 2004; 11: 290-298
31. Arliss RM, Biermann CA. Do soy isoflavones lower cholesterol, inhibit atherosclerosis, and play a role in cancer prevention? *Holist Nurs Pract* 2002; 16 (5): 40-48
32. Ranich T, Bhathena S, Velasquez M. Protective effects of dietary phytoestrogens in chronic renal disease. *J Ren Nutr* 2001; 11 (4): 183-193
33. Barnes S, Boersma B, Patel R et al. Isoflavonoids and chronic disease: Mechanisms of action: Mini-review. *Biofactors (Oxford-Amsterdam)* 2000; 12 (1-4): 209-215
34. Velasquez MT, Bhathena SJ. Dietary phytoestrogens: A possible role in renal disease protection: Editorial review. *Am J Kidney Diseases (Philadelphia)* 2001; 37 (5): 1056-1068
35. McCarty M. Is flavones made simple – Genistein's agonist activity for the beta-type estrogen receptor mediated their health benefits. *Med Hypotheses (Harlow)* 2006; 66 (6): 1093-1114
36. Ywang J, Wang J, Morazzoni P et al. The phytoestrogen equal increases nitric oxide availability by inhibiting superoxide production: an antioxidant mechanism for cell-mediated LDL modification. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 1271-1282
37. Fanti P, Asmis R, Stephenson P et al. Positive effect of dietary soy in ESRD patients with systemic inflammation – correlation between blood levels of the soy isoflavones and the acute-phase reactants. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (8): 2239-2246
38. Tovar A, Murguia F, Cruz C et al. A soy protein diet alters hepatic lipid metabolism gene expression and reduces serum lipids and renal fibrogenic cytokines in rats with chronic nephrotic syndrome. *J Nutr* 2002; 132 (9): 2562-2569
39. Kim H, Peterson TG, Barnes S. Mechanisms of action of the soy isoflavone genistein: emerging role for its effects via transforming growth factor- β signaling pathways. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1418S-1425S
40. Pedraza-Chaverri J, Barrera D, Hernandez-Pando K et al. Soy protein diet ameliorates renal nitrotyrosine formation an chronic nephropathy induced by puromycin aminonucleoside. *Life Sci. (Oxford)* 2004; 74 (8): 987-999
41. Jackman KA, Woodman OL, Sobey CG. Isoflavones, equal and cardiovascular disease: pharmacological and therapeutic insights. *Curr Med Chem* 2007; 14(26): 2824-2830
42. Fair D, Ogborn M, Weiler H et al. Dietary soy protein attenuates renal disease progression after 1 and 3 weeks in Han:SPRD-cy weanling rats. *J Nutr* 2004; 134 (6): 1504-1507
43. Cahill L, Peng C, Bankovic-Calic N et al. Dietary soya protein during pregnancy and lactation in rats with hereditary kidney disease attenuates disease progression in offspring. *Br J Nutr* 2007; 97 (1): 77-84
44. Смирнов АВ, Береснева ОН, Парастаева ММ и др. Эффективность влияния малобелковых диет с применением Кетостерила и соевого изолята на течение экспериментальной почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2006; 8 (4): 344-349
45. Williams AJ, Walls J. Metabolic consequences of differing protein diets in experimental renal disease. *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 117-122
46. Trujillo I, Ramires V, Perez I et al. Renal protection by a soy diet in obese Zucker rats is associated with restoration of nitric oxide generation. *Am J Physiol: Renal Physiol* 2005; 288 (1): 108-116
47. Banz W, Davis J, Peterson R et al. Gene expression and adiposity are modified by soy protein in male Zucker diabetic fatty rats. *Obes Res* 2004; 12 (12): 1907-1913
48. Bjorback C, Kahcn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 305-331
49. Яковенко АА, Кучер АГ, Асанина ЮЮ и др. Значение «потенциально уремических токсинов» в развитии недостаточности питания у гемодиализных больных. *Нефрология* 2008; 12(3): 13-17
50. Maddox DA, Alavi FK, Silernick EM et al. Protective effects of a soy diet in preventing obesity-linked renal disease. *Kidney Int* 2002; 61: 94-104
51. Woodman L, Boujaoude M. The isoflavone daidzein enhances nitric oxide synthesis by decreasing expression of caveolin-1 and increasing expression of calmodulin. *FASEB J* 2003; 17: 5015
52. Wu J, Ding X. Hypotensive and physiological effect on angiotensin converting enzyme inhibitory peptides derived from soy protein on spontaneously hypertensive rats. *J Agric Food Chem* 2001; 49 (1): 501-506
53. Maruyama N, Fukuda T, Saka S et al. Molecular and structural analysis of electrophoretic variants of soybean seed storage proteins. *Phytochemistry* 2003; 64 (3): 701-708
54. Onishi K, Matova N, Yamada Y et al. Optimal designing of beta-conglycinin to genetically incorporate RPLKPW, a potent anti-hypertensive peptide. *Peptides* 2004; 25 (1): 37-43
55. Sirtory C, Even R, Lovati R. Soybean protein diet and plasma cholesterol: from therapy to molecular mechanisms. *Ann Acad Sci* 1993; 676: 188-201
56. Tachibana N, Iwaoka Y, Hirotsuka M. в – conglycinin

lowers very-low-density lipoprotein – triglyceride levels by increasing adiponectin and insulin sensitivity in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010; 74 (6): 1250-1255

57. Lovati M, Manzoni C, Corsini A et al. 7S globulin from soybean is metabolized in human cell cultures by a specific uptake and degradation system. *J Nutr* 1996; 126: 2831-2842

58. Lovati M, Manzoni C, Gianazza E et al. Soy protein peptides regulate cholesterol homeostasis in Hep G2 cells. *J Nutr* 2000; 130: 2543-2549

59. Adams M, Golden D, Franke F et al. Dietary soy β -conglycinin (7S globulin) inhibits atherosclerosis in mice. *J Nutr* 2004; 134: 511-516

60. Fukui K, Kojima M, Tachibana N et al. Effects of soybean β -conglycinin on hepatic lipid metabolism and fecal lipid excretion in normal adult rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2004; 68 (5): 1153-1155

61. Zaloga GP, Siddiqui RA. Biologically active dietary peptides. *Mini Rev Med Chem* 2004; 4 (8): 815-821

62. Kimm MH, Curtis GH, Hardin JA et al. Transport of bovine serum albumin across rat jejunum: role of the enteric nervous system. *Am J Physiol* 1994; 266 [Gastrointest Liver Physiol 27]: G186-G193

63. Crowe S, Soda K, Stanis A et al. Intestinal permeability in allergic rats: nerve involvement in antigen-induced changes. *Am J Physiol* 1993; 264 [Gastrointest Liver Physiol 27]: G617-G623

64. Mostov KE. Transepithelial transport of immunoglobulins. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 63-84

65. Harada E, Itoh Y, Sitizyo K et al. Characteristic transport of lactoferrin from the intestinal lumen into the bile via the blood in piglets. *Comparative Biochem Physiol* 1999; 124A: 321-327

66. Селиверстова ЕВ, Бурмакин МВ, Шахматова ЕИ и др. Аккумуляция в почке экзогенного белка после его всасывания в кишечнике при развитии экспериментальной почечной недостаточности у крыс. *Нефрология* 2007; 11 (1): 7-16

67. Masuda O, Nakamura Y, Takano T. Antihypertensive peptides are present in aorta after oral administration of sour milk containing these peptides to spontaneously hypertensive rats. *J Nutr* 1996; 126: 3063-3068

68. Kitts D, Weiler K. Bioactive proteins and peptides from food are present in aorta after oral administration of sour milk containing these peptides to spontaneously hypertensive rats. *J Nutr* 2003; 133: 3060-3065

69. Gianazza E, Eberini I, Arnoldi A et al. A proteomic investigation of isolated soy proteins with variable effects in experimental and clinical studies. *J Nutr* 2003; 133: 9-14

70. Palanisamy N, Viswanathan P, Ravichandran M. Renoprotective and blood pressure-lowering effect of dietary soy protein via protein kinase C β II inhibition in a rat model of metabolic syndrome. *Can J Physiol Pharmacol* 2010; 88 (1): 28-37

Поступила в редакцию 06.06.2011 г.

Принята в печать 30.06.2011 г.