

© Г.Т.Иванова, А.Г.Кучер, О.Н.Береснева, М.М.Парастаева, А.В.Смирнов, Д.В.Чередниченко, Л.В.Котенко, И.Г.Каюков, 2011
УДК 616.61+616.12]-08.874.2:547.96-092.4

*Г.Т. Иванова⁴, А.Г. Кучер², О.Н. Береснева¹, М.М. Парастаева¹,
А.В. Смирнов^{1,2}, Д.В. Чередниченко³, Л.В. Котенко³, И.Г. Каюков¹*

ОЦЕНКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НЕФРОПРОТЕКТИВНОГО И КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ЭФФЕКТОВ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МАЛОБЕЛКОВОЙ ДИЕТЫ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ КЕТОСТЕРИЛ

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

NEPHROPROTECTIVE AND CARDIOPROTECTIVE EFFECTS ESTIMATION OF LOW-PROTEIN DIET WITH KETOSTERIL LONG TERM ADMINISTRATION

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней, ³Центр лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, ⁴Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: исследование влияния длительного потребления малобелковой диеты (МБД) в сочетании с кетостерилом на сердечно-сосудистую систему и лабораторные показатели крыс с экспериментальным уменьшением количества функционирующих нефронов. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Работа выполнена на самцах крыс Wistar, подвергнутых 5/6 нефрэктомии (НЭ). Одна группа животных после НЭ получала в течение 4 мес стандартную диету (20, 16% животного белка), вторая – МБД, включающую 10% кетостерила. Контрольные крысы получали стандартную или МБД. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Назначение МБД в сочетании с кетостерилом замедляло прогрессирование экспериментальной уремии, снижало фосфатемию, протеинурию, предотвращало рост уровня триглицеридов в сыворотке крови. Исследуемая МБД оказывала кардиопротективное действие, способствуя нормализации среднего АД и предотвращая увеличение массы миокарда, увеличивала продолжительность жизни крыс с НЭ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Длительное потребление сбалансированной по количественному и качественному составу МБД оказывало рено- и кардиопротективное действие у животных с экспериментальной почечной недостаточностью.

Ключевые слова: малобелковая диета, кетостерил, сердечно-сосудистая система, экспериментальная почечная недостаточность.

ABSTRACT

THE AIM. Research of low-protein diet (LPD) with Ketosteril long-term administration effect on cardio-vascular system and rats values with experimentally decreasing of functional nephron quantity. **MATERIAL AND METHODS.** Work is completed on Wistar male rats with 5/6 nephrectomy (NE). During 4 months after NE one group of rats received standard diet (20. 16% animal protein), another group – LPD with 10% Ketosteril. Control rats received either standard or low-protein diet. **RESULTS.** Administration of LPD with Ketosteril retarded experimental uremia progression, reduced phosphatemia, proteinuria, prevented triglyceride concentration increasing in serum. Experimental LPD cardioprotective effect included improving mean arterial pressure and prevention myocardium weight rising in rats with NE. **RESULTS.** Long-term usage of qualitatively and quantitatively balanced low-protein makes reno- and cardioprotective effects on animals with experimental kidney failure.

Key words: low-protein diet, Ketosteril, cardio-vascular system, experimental kidney failure.

ВВЕДЕНИЕ

Режим белкового питания оказывает существенное влияние на функцию почек и течение хронической болезни почек (ХБП). Различные вариации количества белка в пищевом рационе, а также его качественный состав могут выступать в роли

факторов риска прогрессирования патологии почек и способствовать развитию осложнений [1, 2]. В экспериментальных исследованиях показано, что диета с высоким содержанием белка усиливает гемодинамическую нагрузку на оставшиеся нефроны, увеличивает гипертрофию клубочков и протеинурию, повышает смертность у животных с нефрэктомией (НЭ) [3]. Гипертрофия вызывает ишемию почечных структур и развитие гломерулосклероза.

Каюков И.Г. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, НИИ Нефрологии. Тел.: (812)-3463923; E-mail: kaukov@nephrolog.ru

Малобелковая диета (МБД) уменьшает гипертрофию и выраженность структурных изменений почек при уменьшении массы функционирующих нефронов [4]. Развитие альбуминурии также ассоциируется с увеличением потребления белка с пищей. Кроме того, кратковременное потребление высокобелковой диеты (ВБД) у больных с умеренным снижением функции почек приводит к более высокой по сравнению с МБД суточной экскреции воды, натрия, калия, кальция, фосфора, мочевины [5, 6]. Поэтому разумное ограничение белка в рационе пациентов с паренхиматозными изменениями почек оправдано.

У больных с ХБП пребывание на МБД уменьшает проявление гиперпаратиреоза, нормализует липидный обмен [7–10]. Однако неоднозначные результаты применения МБД, трудности ее длительного соблюдения, опасения усугубить нарушение белкового баланса и способствовать развитию белково-энергетической недостаточности требуют проведения дальнейших клинических и экспериментальных исследований.

Следует отметить, что изменение метаболизма белка при патологии почек связано с нарушением обмена ряда аминокислот (АК). У больных с ХБП снижается содержание в крови лизина, триптофана, тирозина, изменяется (снижается) отношение незаменимых АК к заменимым (валин/ глицин; тирозин/фенилаланин). Эти проявления могут быть обусловлены как недостаточным потреблением белка, так и ацидозом. В связи с этим коррекция дефицита незаменимых АК является важным звеном в замедлении нарушений функции почек.

Для восполнения дефицита АК используют препараты, содержащие незаменимые АК и их кетоаналоги (КА), в частности кетостерил («Фрезениус Каби», Германия). В данном препарате все незаменимые АК представлены в оптимальном соотношении. Триптофан, гистидин, лизин, треонин и тирозин использованы в виде L-форм АК. Разветвленные АК (валин, лейцин, изолейцин, фенилаланин) представлены в виде кетоаналогов, которые не содержат аминокруппу. Метионин представлен гидроксикетоналогом. Преимущество КА заключается в том, что они, в отличие от АК, не содержат азота, экскреция которого при патологии почек снижена. В организме КА трансформируются в соответствующие АК (кетогруппа заменяется на NH_2 -группу). При этом потребляется образующийся в процессе метаболизма азот. Кроме того, в препарате «Кетостерил» кетокислоты и метионин присутствуют в виде солей кальция и служат дополнительным источником данного иона, обеспечивая фосфат-связывающий эффект. Назначение подобных препа-

ратов позволяет снизить потребление животного белка у пациентов с ХБП. Однако, несмотря на интерес нефрологов к использованию диет, включающих препараты незаменимых АК, наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы и почек у пациентов с ХБП, получавших подобные МБД длительное время ограничены. Учитывая различия в продолжительности жизни крысы и человека, дальнейшее изучение последствий длительного применения различных диетических воздействий в хронических экспериментах остается актуальным.

В связи с этим целью работы являлось исследование влияния длительного потребления МБД в сочетании с кетостерилом на сердечно-сосудистую систему и лабораторные показатели крыс с экспериментальным уменьшением количества функционирующих нефронов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на взрослых самцах крыс линии Wistar (питомник Рапполово), содержащихся в виварии СПбГМУ им.акад. И.П.Павлова. С целью создания модели почечной недостаточности была выполнена поэтапная с интервалом в одну неделю резекция 5/6 почечной ткани [11, 12]. В качестве наркоза использовали тиопенталнатрия (50 мг/кг внутримышечно). Для сохранения надпочечников почки перед резекцией декапсулировали. Контролем служили ложнопериоперированные (ЛО) крысы.

Через две недели после второго этапа НЭ животные были разделены на группы. Крысы первой группы (n=12) получали стандартный лабораторный корм (производитель «Информ-корм», Россия), содержащий 20,16% полноценного белка животного происхождения, 1,03% кальция; 75,3% углеводов. Таким образом, они ежедневно потребляли 3 г белка/100 г массы тела. Крысам второй группы (n=12) назначали МБД, включающую 10% препарата «Кетостерил» и 90% растительной пищи (перловая крупа). Животные третьей группы (ЛО, n=8) получали МБД, включающую 10% кетостерила (1,5 г/100 г массы). Контрольную группу (n=9) составляли ЛО крысы, содержащиеся на стандартном лабораторном пищевом рационе (3 г белка/100 г массы). В ходе всего эксперимента доступ к воде был свободным. Срок наблюдения составил 4 мес после НЭ или ложной операции, что с учетом продолжительности жизни крыс соответствовало примерно 10 годам жизни человека.

Перед проведением НЭ, а также через 2 мес после резекции почечной ткани и перед забоем у бодрствующих животных измеряли среднее системное артериальное давление (АД) манжеточным

методом (на хвосте) и подсчитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС) за 1 мин. Уровень АД соответствовал величине давления в окклюзионной манжете в момент прекращения пульсовых колебаний. Электрограмму и кривую давления манжете регистрировали на самописце Н-338-2П при скорости протяжки ленты 10 мм/с. Для каждого животного выполняли 4–5 измерений.

К концу срока наблюдения (через 4 мес после НЭ) масса крыс во всех группах составляла 290–350 г, в среднем увеличиваясь на 30–35% по сравнению с исходной. Накануне забоя животных помещали в индивидуальные метаболические камеры и собирали суточную мочу. В моче определяли концентрацию общего белка (Ur). Крыс выводили из эксперимента декапитацией под легким эфирным наркозом. Во время забоя осуществляли забор крови для последующего определения уровней мочевины, креатинина, неорганического фосфора, общего кальция, общего белка, альбумина, триглицеридов. Содержание в сыворотке крови и мочи исследуемых показателей определяли по стандартным методикам на автоанализаторе (COBAS MIRA). Степень гипертрофии миокарда оценивали по индексу массы (ИМ), определяемому как соотношение массы органа к массе животного (мг/г) [13].

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Значимость различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при значении $p < 0,05$. Исследование выполнено в соответствии с международными стандартами по работе с экспериментальными животными.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных, подвергнутых 5/6 НЭ, через 4 мес после операции было выявлено увеличение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, суточной экскреции белка по сравнению с контролем (табл. 1, рис. 1). Однако у крыс с НЭ, получавших МБД в сочетании с кетостерилом, уровень мочевины крови был значительно ниже (развивалась уремия только I степени), чем у животных на стандартной диете (см. табл. 1), суточная экскреция белка с мочой значимо от контроля не отличалась (см. рис. 1). Таким образом, МБД, дополненная кетостерилом, замедляла прогрессирование экспериментальной уремии у крыс. Уровень неорганического фосфора в сыворотке крови животных с НЭ, получавших стандартную диету, существенно превышал показатель контрольной группы. В то же время, концентрация фосфора в крови

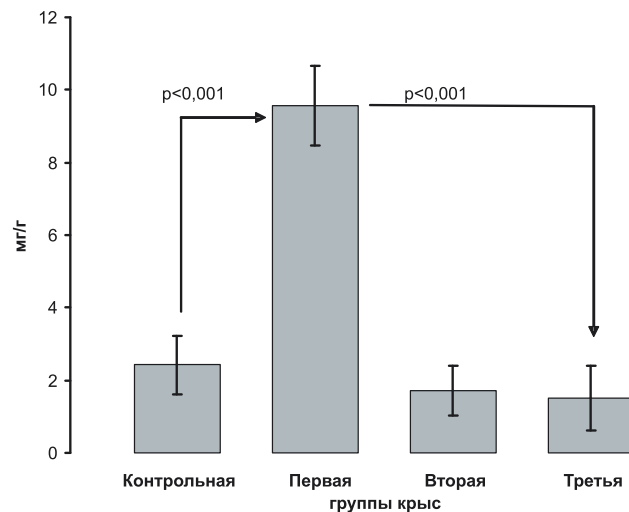


Рис. 1. Экскреция белка с мочой у крыс, получавших стандартную или малобелковую диету в сочетании с кетостерилом. К – контрольная группа; первая – крысы с НЭ, получавшие стандартную диету; вторая – ложнопериоперированные крысы, получавшие МБД с кетостерилом; третья – крысы с НЭ, получавшие МБД с кетостерилом.

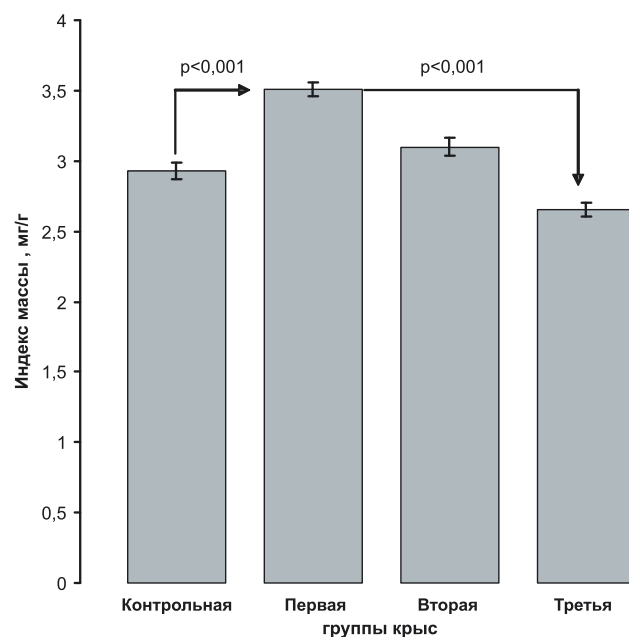


Рис. 2. Индекс массы миокарда крыс, получавших стандартную или малобелковую диету в сочетании с кетостерилом. К – контрольная группа; первая – крысы с НЭ, получавшие стандартную диету; вторая – ложнопериоперированные крысы, получавшие МБД с кетостерилом; третья – крысы с НЭ, получавшие МБД с кетостерилом.

крыс, потреблявших исследуемый вариант МБД, была значимо ниже, чем у животных с уремией на стандартной диете. Снижение содержания общего кальция в крови крыс с НЭ, получавших кетостерил, относительно контроля не наблюдалось. Уровень триглицеридов в сыворотке крови крыс, находящихся 4 мес после НЭ на стандартном пищевом рационе, оказался выше, чем в контрольной группе. В группе, получавшей МБД с кетостерилом достоверных отличий от контроля по этому пока-

зателю не выявлено (табл. 1). Через 4 мес после уменьшения массы действующих нефронов или «ложной» операции у животных, потреблявших МБД в сочетании с приемом кетостерила, снижения уровней сывороточного альбумина и общего белка по сравнению с контролем не отмечалось. Масса тела животных, содержащихся на МБД, к концу срока эксперимента значимо не отличалась от массы тела крыс, потреблявших стандартную диету (табл. 2). Таким образом, сбалансированная по количественному и качественному составу МБД может применяться достаточно продолжительное время, не вызывая развития белково-энергетической недостаточности.

Исследование показало, что у животных на стандартном рационе питания после НЭ происходит существенный рост среднего АД (см. табл. 2). Уже ко второму месяцу эксперимента уровень АД у крыс с НЭ достоверно превышал показатель контрольной группы. К 4 мес отмечался дальнейший рост АД в данной группе. В то же время, у крыс с НЭ на МБД существенного повышения среднего АД на протяжении всего срока эксперимента не отмечалось. У животных с НЭ на стан-

дартной диете к 4 мес после резекции части почечной ткани было выявлено значительное увеличение массы миокарда (рис. 2). У крыс, получавших после НЭ МБД, масса миокарда была не только ниже, чем у крыс с почечной недостаточностью на стандартной диете, но и значимо от показателя контрольной группы не отличалась. Таким образом, на данном сроке наблюдения МБД в сочетании с приемом кетостерила оказывала кардиопротективное действие у животных с НЭ. Кроме того, исследуемая МБД повышала выживаемость крыс с экспериментальной почечной недостаточностью. Так, в группе с НЭ, получавшей стандартную диету в период от 3 до 4 мес, погибло 25% животных. В группе, получавшей МБД, к 4 мес выжили все крысы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушение функции почек по участию в метаболизме белка может иметь серьезные последствия для организма, поскольку уменьшение концентрации альбумина сыворотки крови (маркера состояния белкового обмена) ассоциируется со снижением выживаемости пациентов с ХБП [14].

В наших экспериментах у животных, получавших МБД, масса тела практически не отличалась от крыс, потреблявших диету с нормальным содержанием протеинов (как и другие нутриционные показатели – общий белок и альбумин сыворотки).

Благоприятное влияние МБД с добавлением АК и КА оказывала и на липидный обмен. Экспериментальной уремии у крыс, как и ХБП у человека, свойственно развитие гипертриглицеридемии с повышением триглицеридов в крови. В наших экспериментах у животных с НЭ на фоне МБД с кетостерилем уровень триглицеридов в крови снижался, что согласуется с данными других исследователей [10].

Включение в малобелковый рацион крыс с НЭ препарата «Кетостерил» снижало у них выражен-

Таблица 1

Показатели сыворотки крови у контрольных животных и крыс с нефрэктомией ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Контроль (стандартная диета), n=9	НЭ (стандартная диета), n=8	Ложнооперированные (МБД), n=8	НЭ (МБД), n=12
Мочевина, ммоль/л	5,4±0,8	17,8±2,0**	3,58±0,9	9,97±1,0*
Креатинин, ммоль/л	0,030±0,004	0,072±0,009*	0,034±0,006	0,070±0,003*
Общий кальций, ммоль/л	2,35±0,15	2,07±0,09***	2,31±0,10	2,34±0,08
Фосфор, ммоль/л	2,05±0,05	2,62±0,010*	2,20±0,08	2,15±0,05
Триглицериды, ммоль/л	0,52±0,05	2,04±0,07**	0,67±0,03	0,64±0,03
Общий белок, г/л	62,9±0,5	59,25±1,3	63,75±1,8	63,45±0,7
Альбумин, г/л	24,6±1,1	22,2±1,0	21,88±1,5	20,55±1,8

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,05$ – различия достоверны относительно контрольной группы.

Таблица 2

Динамика изменений массы тела, среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений у контрольных животных и крыс с нефрэктомией ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контроль (стандартная диета), n=9	НЭ (стандартная диета), n=8	Ложнооперированные (МБД), n=8	НЭ (МБД) n=12
Исходная масса, г	255,0±10,0	248,0±8,0	245±10,0	242,0±12,0
Масса перед забоем, г	340,0±10,0	330,0±12,0	310±15,0	322,0±10,0
Исходное АД, мм рт. ст.	125,0±5,0	125,0±5,0	125,0±5,0	125,0±5,0
Исходная ЧСС, уд/мин	370,0±20,0	364,0±17,0	375,0±15,0	389,0±15,0
АД, 2 мес, мм рт. ст.	128,0±5,0	150,0±5,0*	125,0±5,0	120,0±5,0**
ЧСС, 2 мес, уд/мин	380,0±18,0	371,0±15,0	377,0±15,0	400,0±10,0
АД, 4 мес, мм рт. ст.	130,0±5,0	165,0±5,0*	130,0±5,0	130,0±5,0**
ЧСС, 4 мес, уд/мин	375,0±15,0	388,0±20,0	371,0±18,0	345,0±13,0

* $p < 0,01$ – различия достоверны относительно контрольной группы, ** $p < 0,01$ – различия достоверны относительно группы НЭ (стандартная диета).

ность протеинурии по сравнению с животными, получавшими стандартную диету после уменьшения количества функционирующих нефронов. Таким образом, диета, включающая кетостерил, уменьшает протеинурию, сохраняя, тем самым, функцию почек и замедляет прогрессирование ХБП [15].

Наши исследования также показали, что длительное применение МБД с добавлением кетостерила существенно снижает уровень мочевины в сыворотке крови животных, подвергнутых НЭ по сравнению с крысами, получавшими стандартный рацион. Возможно, это связано не только с ограничением поступления диетического белка, но и с качественным составом исследуемого препарата. В частности, кетовалин оказывает влияние на метаболизм мочевины, снижая ее уровень у крыс с уреимией [16], а кетолейцин (альфа-кетоизокапроат) в большей степени используется для синтеза АК у животных с НЭ, чем у здоровых крыс [17]. Кроме того, при нормальной функции почек лейцин и при уремии кетоизолейцин подавляют деградацию белка в мышцах, позволяя поддерживать нейтральный азотистый баланс на фоне ограничения белка при почечной недостаточности [18].

Нарушение фосфорно-кальциевого обмена является существенным фактором, ускоряющим прогрессирование ХБП. В данном исследовании у крыс, получавших длительное время стандартный пищевой рацион, выявлено значительное увеличение уровня неорганического фосфора в сыворотке крови. Возникновение гиперфосфатемии (как и гипокальциемии) приводит к повышенной секреции ПТГ и вторичному гиперпаратиреозу. Следует отметить, что диета с низким потреблением белка содержит и мало фосфора. В свою очередь кетостерил является активным фосфатсвязывающим агентом, также способствуя снижению уровня фосфора и соответственно ПТГ в сыворотке крови [8].

Следует учитывать, что при уменьшении потребления животного белка снижается поступление не только фосфора, но и кальция [19]. МБД в сочетании с приемом кетостерила соответствует требованию дополнительного введения этого катиона, так как входящие в состав препарата кетокислоты представлены в виде солей кальция.

Исследование выявило значительное увеличение массы миокарда ЛЖ у крыс с НЭ, получавших стандартный пищевой рацион, включающий протеины животного происхождения. В то же время у крыс с НЭ, потреблявших МБД, дополненную кетостерилем, рост массы миокарда ЛЖ был значимо меньшим.

Мы полагаем, что в наших экспериментах существенный патогенетический вклад в увеличение

массы миокарда у животных с НЭ на стандартной диете вносит АГ. Молекулярные основы гипертрофии миокарда являются универсальными, в том числе свойственны и ХБП. Гемодинамическая перегрузка вызывает реактивацию в миокарде факторов роста, функционирующих в эмбриональном периоде [20]. В экспериментальных исследованиях выявлено повышение экспрессии факторов роста TGF-бета и компонентов матрикса – интегрин-В и ламинина у животных с уреимией. Однако, хотя АГ является одним из самых значимых и рано проявляющих свое действие факторов, ее коррекция недостаточна для предотвращения развития гипертрофии миокарда при ХБП. Увеличение массы миокарда имеет комплексную природу и может быть связано с влиянием таких факторов, как фосфорно-кальциевые нарушения, эндотелин, альдостерон, катехоламины, ангиотензин II [21].

Повышение продукции ПТГ также играет существенную роль в развитии гипертрофии ЛЖ. В проведенных ранее в нашей лаборатории исследованиях было выявлено увеличение уровня ПТГ в сыворотке крови животных уже на ранних сроках уремии и дозо-зависимое влияние гормона на функциональную активность сосудов и сократимость миокарда [22, 23]. Работы других авторов также продемонстрировали влияние гормона на миокард, – в частности, увеличение внутриклеточного содержания кальция в кардиомиоцитах, рост частоты ритма сердца, уменьшение продолжительности жизни кардиомиоцитов [24]. В качестве возможных механизмов, объясняющих роль ПТГ в генезе гипертрофии ЛЖ, можно рассматривать его стимулирующее влияние на кардиальный фиброз и изменение экспрессии различных «кардиальных» генов. Мы полагаем, что МБД с добавлением кетостерила, замедляя развитие АГ, вторичного гиперпаратиреоза и нарушений фосфорно-кальциевого обмена способствует снижению степени выраженности гипертрофии миокарда у крыс не только на начальных (1–2 мес), но и на более поздних (4 мес) сроках после НЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сбалансированная по аминокислотному составу МБД в сочетании с приемом кетостерила может применяться достаточно длительное время, замедляя темпы нарастания уремии, не вызывая развитие белково-энергетической недостаточности и увеличивая продолжительность жизни при почечной недостаточности. Кроме того, данная диета оказывает кардиопротективное действие, замедляя рост АД и массы миокарда ЛЖ у крыс с НЭ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Каюков ИГ, Кучер АГ, Есаян АМ. Потребление белка и функциональное состояние почек. *Нефрология* 2003; 7(приложение 1): 75-78
2. 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
3. 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
4. Mandayam S, Mitch W. Dietary protein restriction benefits patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11(1): 53-57
5. 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
6. Chan A, Cheng M, Keil L, Myers B. Functional response of healthy and diseased glomeruli to a large, protein-rich meal. *J Clin Invest* 1998; 81(1): 245-254
7. Goodman W. Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 3): 2-8
8. Mircuscu G, Garneata L, Stancu S, Capusa C. Effect of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2007; 17(3): 179-188
9. Molnar M, Szekerene 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
10. 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
11. Harris D, Chan L, Schrier R. Remnant kidney hypermetabolism and progression of chronic renal failure. *Am J Physiol* 1988; 254: F267-F276
12. Omrod D, Miller T. Experimental uremia. Description of a model producing varying degrees of stable uremia. *Nephron* 1980; 26(5): 249-254
13. Okoshi K, Ribeiro H, Okoshi M et al. Improved systolic ventricular function with normal myocardial mechanics in compensated cardiac hypertrophy. *Jpn Heart J* 2004; 45(4): 647-656
14. Fung F, Sherrard D, Gillen D et al. Increased risk for cardiovascular mortality among malnourished end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(2): 307-314
15. Prakash S, Pande D, Sharma S et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of keto diet in predialytic chronic renal failure. *J Ren* 2004; 14(2): 89-96
16. Kleinknecht C, Laouari D, Thorel D et al. Protein diet and uremic toxicity: myth or reality? *Kidney Int* 1987; 32(Suppl 22):62-66
17. Tungsanga K, Kang C, Walser M. Utilization of alpha-ketoisocaproate for protein synthesis in uremic rats. *Kidney Int* 1986; 30: P 891-894
18. Mitch W, Clark A. Specificity of the effect of leucine and its metabolites on protein degradation in skeletal muscle. *Biochem J* 1984; 222: 579-586
19. Kusano K, Segawa H, Miyamoto K. Role of low protein and low phosphorus diet in the progression of chronic kidney disease in uremic rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 2008; 54(3): 237-243
20. Opie LH. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Ed. D. Zipes, P. Libby, R.O. Bonow. Pennsylvania: Elsevier Saunders 2005: 457-490
21. Xiang W, Kong J, Chen S, Li Y. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the system and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: 125-132
22. Барабанова ВВ, Береснева ОН. Является ли паратиреоидный гормон основным повреждающим фактором сосудов печени при экспериментальной почечной недостаточности. *Нефрология* 1998; 2(1):99-104
23. Барабанова ТА, Пенчул НА. Миокард, паратиреоидный гормон и хроническая почечная недостаточность. *Нефрология* 1998; 2:88-94
24. Amann K, Ritz E. Cardiac structure and function in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5:102-106

Поступила в редакцию 31.10.2011 г.

Принята в печать 18.11.2011 г.