

© А.В.Смирнов, С.К.Чурина, М.М.Парастаева, Г.Т.Иванова, О.Н.Береснева, И.Г.Каюков, 2004
УДК [616.63-008.6:663.6:553.7].001.5

*А.В. Смирнов, С.К. Чурина, М.М. Парастаева, Г.Т. Иванова,
О.Н. Береснева, И.Г. Каюков*

ВЛИЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОГО СОСТАВА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ УРЕМИИ У КРЫС

*A.V. Smirnov, S.K. Churina, M.M. Parastaeva, G.T. Ivanova, O.N. Beresneva,
I.G. Kayukov*

EFFECTS OF MINERAL CONTENT OF DRINKING WATER ON THE PROGRESSION OF EXPERIMENTAL UREMIA IN RATS

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 содержания кальция и магния в питьевой воде на развитие экспериментальной хронической почечной недостаточности (ХПН) у крыс. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Самцы крыс линии Wistar были подвержены 5/6 нефрэктомии (НЭ). Через 2 недели после НЭ крыс разделили на 2 группы. Группа 1 получала стандартную петербургскую водопроводную воду (8 мг/л Ca^{2+} и 3 мг/л Mg^{2+}). Группа 2 получала воду, обогащенную кальцием и магнием (120 мг/л Ca^{2+} и 45 мг/л Mg^{2+}). Контролем служили ложноперирированные крысы (группа 3 – получала петербургскую воду; группа 4 – воду, обогащенную Ca^{2+} и Mg^{2+}). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Через 6 недель уремических крыс сравнили с ложноперирированными животными. Уремические крысы имели более высокие уровни мочевины и фосфора в сыворотке крови. Однако содержание общего кальция было ниже в группе 1, чем в группе 2. Артериальное давление было значительно выше в группе 1, чем в группах 2, 3 и 4. Гипертрофия миокарда проявлялась в меньшей степени у животных группы 2, чем у крыс группы 1. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Мы полагаем, что коррекция минерального состава питьевой воды может замедлять развитие артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых нарушений у крыс с экспериментальной ХПН.

Ключевые слова: экспериментальная хроническая почечная недостаточность, кальций, магний, артериальное давление.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to investigate the content of calcium and magnesium in drinking water on the development of experimental chronic renal failure (CRF) in rats. **MATERIALS AND METHODS.** Male Wistar rats were subjected to 5/6 nephrectomy (NE). In two weeks after NE the rats were divided into 2 groups. Group 1 received standard Petersburg water-pipe water (8 mg/l Ca^{2+} and 3 mg/l Mg^{2+}). Group 2 received water rich in calcium and magnesium (120 mg/l Ca^{2+} and 45 mg/l Mg^{2+}). Sham-operated rats were taken as control (group 3 received standard Petersburg water-pipe water; group 4 - water rich in Ca^{2+} and Mg^{2+}). **RESULTS.** Six weeks later the uremic rats were compared with sham-operated animals. The uremic rats had higher levels of urea and phosphorus in blood serum. However, the content of total calcium was lower in group 1 as compared with group 2. Arterial pressure was considerably higher in group 1 than in groups 2, 3 and 4. Myocardium hypertrophy was noted in less degree in the animals of group 2 than in the rats of group 1. **CONCLUSION.** We consider that correction of the mineral content of drinking water can slow down the development of arterial hypertension and cardio-vascular disorders in rats with experimental CRF.

Key words: experimental chronic renal failure, calcium, magnesium, arterial pressure.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) является клиническим синдромом, обусловленным прогрессирующим повреждением почек. Она возникает, когда количество погибших нефронов достигает 60–70%. Морфологическим субстратом ХПН является нефросклероз, являющийся в большинстве случаев исходом хронического гломерулонефрита. Вопросы патогенеза ХПН активно изучаются и обсуждаются в литературе. Скорость ее прогрессирования зависит от многих причин, в

том числе адекватности терапии, величины протеинурии, выраженности артериальной гипертонии [1,2]. При ХПН изменяются как различные функции самих почек, так и деятельность сердца, сосудов, печени, кишечника, желез внутренней секреции, других органов [3,4]. Нарушается выведение воды и минеральных веществ (натрия, калия, кальция, магния). Существенное влияние на прогрессирование почечной недостаточности и проявление уремических осложнений оказывают нарушения фосфорно-кальциевого обмена и развитие

вторичного гиперпаратиреоза [4,5]. Снижение всасывания кальция в кишечнике, связанное с характерным для ХПН гиповитаминозом D_3 , поддерживает гипокальциемию и способствует возникновению различных форм ренальной остеодистрофии.

Очень часто при хронических нарушениях функции почек у людей и экспериментальных животных развивается артериальная гипертензия (АГ). Следует отметить, что АГ является одним из наиболее распространенных нарушений сосудистой системы у человека, связанных с состоянием кальциевого гомеостаза [6,7]. Особую актуальность эта проблема приобретает в регионах, где питьевая вода содержит критически низкое количество важных для организма двухвалентных катионов – кальция и магния (Северо-Запад России, в том числе и Санкт-Петербург, Скандинавские страны, Канада). Кальций и магний играют важную роль при формировании костного скелета и цитоскелета, регулируют синтез и секрецию гормонов, процессы сокращения и расслабления миоцитов, влияют на величину артериального давления (АД) [8, 9]. Эпидемиологические наблюдения выявили прямую зависимость уровня заболеваемости АГ от содержания этих ионов в питьевой воде. Кроме того, показано, что длительное потребление животными воды, практически лишенной Ca^{2+} и Mg^{2+} , приводит к росту АД даже при достаточном содержании их в пищевом рационе [10].

Необходимо подчеркнуть, что ионизированные минералы питьевой воды имеют высокие показатели физиологической адекватности, биологической доступности и всасывания. Благодаря этому даже относительно небольшие концентрации вносимых в питьевую воду минеральных веществ могут давать выраженный физиологический эффект и компенсировать недостаточное их поступление с пищей.

В последнее время специалисты уделяют особое внимание коррекции АД у больных с ХПН в додиализный период, так как его рост (наряду с анемией) является основным фактором, определяющим развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) сердца [11]. ГЛЖ наблюдается у 74% больных с ХПН, начинающих диализную терапию и оказывает неблагоприятное влияние на выживаемость. ГЛЖ характеризуется непропорциональным увеличением соединительной ткани в миокарде, причем миокардиальный фиброз более выражен при перегрузке давлением, чем при перегрузке объемом [12]. При лечении ГЛЖ основное внимание следует уделять нормализации объема циркулирующей крови, коррекции гиперпаратиреоза и артериальной гипертензии [13,14].

Учитывая важную роль кальция и магния в регуляции данных процессов, мы предположили, что увеличение их содержания в питьевой воде может служить одним из методов коррекции нарушения кальциевого гомеостаза и развития АГ при ХПН. В связи с этим целью работы являлось исследование влияния содержания Ca^{2+} и Mg^{2+} в водном пуле суточного рациона на АД, гипертрофию миокарда и крупных паренхиматозных органов, биохимические показатели крови крыс с экспериментальной ХПН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на взрослых крысах-самцах линии Wistar (масса 210–240 г, питомник «Колтуши»).

Экспериментальной моделью для изучения процессов, происходящих при развитии почечной недостаточности, служила широко используемая модель резекции 5/6 почечной паренхимы [1,15]. Операция выполнялась под наркозом в два этапа с интервалом в неделю.

Через 14 дней после второго этапа нефрэктомии (НЭ) животные были разделены на группы, получающие в течение последующих 6 недель *ad libitum* питьевую воду с различным содержанием кальция и магния. Крысы 1-й группы (n=12) получали воду с низким содержанием кальция (8 мг/л) и магния (3 мг/л) – петербургскую водопроводную воду. Животные 2-й группы (n=10) – воду с повышенным их содержанием (120 мг/л кальция и 45 мг/л магния). Контролем служили ложноперированные крысы: 3-я группа (n=12) употребляла воду с тем же содержанием кальция и магния, что и 1-я группа, 4-я (n=10) – такую же, как 2-я группа. В ходе эксперимента все животные получали стандартный пищевой рацион.

Перед забоем у крыс определяли артериальное давление и частоту сердечных сокращений манжеточным методом. 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 каждой крысы осуществляли 4–5 замеров АД и рассчитывали среднее значение трех последних измерений. По электрограмме проводили оценку частоты сердечных сокращений (ЧСС), подсчитывая количество пульсовых колебаний за 1 минуту регистрации.

Забой экспериментальных животных осуществляли через 2 месяца после второго этапа НЭ. Во время забоя у крыс собирали кровь. Исследование биохимических показателей крови выполняли

Таблица 1

Биохимические показатели ($\bar{X} \pm m$) в сыворотке крови крыс линии Wistar, ложнооперированных и подвергнутых 5/6 нефрэктомии, получавших питьевую воду с низким и повышенным содержанием Ca^{2+} и Mg^{2+}

Минерализация питьевой воды	Группа животных	Биохимические показатели в сыворотке крови					
		фосформоль/л	общий белок г/л	альбумин г/л	щелочная фосфатаза U/l	кальций общий ммоль/л	мочевина ммоль/л
Низкое содержание Ca^{2+} (8 мг/л) и Mg^{2+} (3 мг/л)	Ложнооперированные крысы, n=10	1,72±0,06	55,7±1,5	26,44±0,78	331±32	2,41±0,05	4,9±0,2
	Крысы, подвергнутые нефрэктомии, n=12	2,46±0,12*	56,0±2,1	23,29±0,76	608±40***	2,03±0,06***	16,7±0,7***
Повышенное содержание Ca^{2+} (120 мг/л) и Mg^{2+} (45 мг/л)	Ложнооперированные крысы, n=12	2,00±0,08	62,1±1,9	27,11±0,81	354±39	2,5±0,07	7,7±0,2
	Крысы, подвергнутые нефрэктомии, n=12	2,41±0,09*	61,5±2,0	24,31±0,92	421±50	2,4±0,07	12,4±1,0***

Примечание: * – различия достоверны относительно контроля, $p < 0,01$; ** – различия достоверны между группами крыс, подвергнутых НЭ $p < 0,01$.

Таблица 2

Степень гипертрофии ($\bar{X} \pm m$) паренхиматозных органов крыс линии Wistar, ложнооперированных и подвергнутых 5/6 нефрэктомии, получающих питьевую воду с низким и повышенным содержанием Ca^{2+} и Mg^{2+}

Минерализация питьевой воды	Группа животных	Степень гипертрофии органов		
		коэффициент гипертрофии легких	коэффициент гипертрофии селезенки	коэффициент гипертрофии печени
Низкое содержание Ca^{2+} (8 мг/л) и Mg^{2+} (3 мг/л)	Ложнооперированные крысы, n=10	5,59±0,24	2,93±0,15	33,73±2,48
	Крысы, подвергнутые нефрэктомии, n=12	4,58±0,25*	3,39±0,27	32,08±1,12
Повышенное содержание Ca^{2+} (120 мг/л) и Mg^{2+} (45 мг/л)	Ложнооперированные крысы, n=12	5,06±0,31	2,97±0,23	34,1±2,87
	Крысы, подвергнутые нефрэктомии, n=12	5,88±0,12*	3,21±0,19	30,42±1,11

Примечание: * – различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

на автоанализаторе «Cobas E Mira» в клинично-диагностической лаборатории 89-й поликлиники (г. Пушкин). Определяли уровень мочевины, общего кальция, фосфора, общего белка, альбуминов, щелочной фосфатазы. Степень гипертрофии сердца, селезенки, печени, легких оценивали по коэффициенту гипертрофии (КГ). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования показали, что развитие экспериментальной ХПН у крыс сопровождается изменением биохимических показателей сыворотки крови (табл. 1). Так, уровень мочевины через 2 месяца после НЭ достоверно увеличивался у животных, получающих воду как с низким (8 мг/л Ca^{2+} , 3 мг/л Mg^{2+} ; 1-я группа), так и с повышенным (120 мг/л Ca^{2+} , 45 мг/л Mg^{2+} ; 2-я группа)

содержанием кальция и магния. Однако степень выраженности уремии была различной. Уровень мочевины в сыворотке крови минералдефицитной группы почти в 3,5 раза превышал показатель соответствующей контрольной группы (3-я группа) и был достоверно выше, чем у крыс, получающих после НЭ воду, обогащенную Ca^{2+} и Mg^{2+} . Таким образом, у животных 1-й группы развивалась уремия II степени, а у крыс 2-й группы – уремия I степени. Следует отметить, что уровень мочевины в сыворотке крови ложнооперированных животных, получающих воду с повышенным содержанием кальция и магния (4-я группа), был несколько выше, чем у ложнооперированных крыс минералдефицитной группы. Однако значение этого показателя не выходит за пределы нормы для крыс линии Wistar.

Одновременно с увеличением уровня мочевины у животных после НЭ развивалась гиперфос-

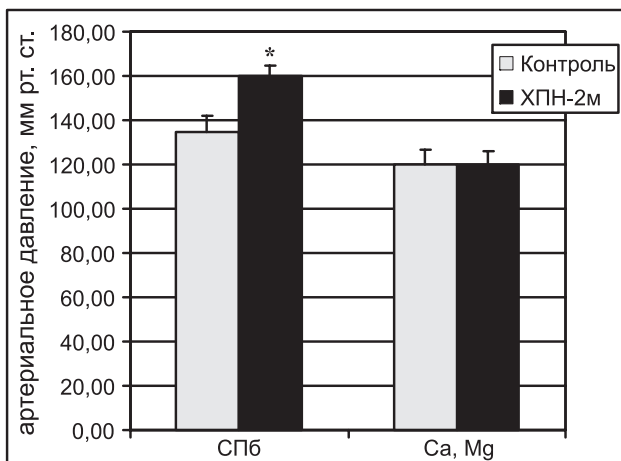


Рис. 1. Артериальное давление у крыс с ХПН и контрольных животных, получающих воду с низким (СПб) и повышенным (Ca, Mg) содержанием Ca^{2+} - и Mg^{2+} .

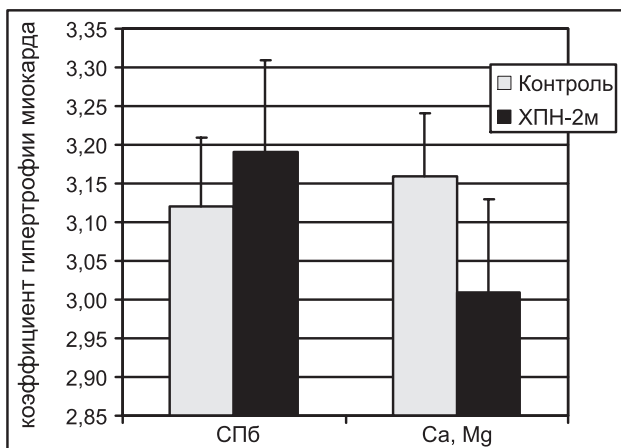


Рис. 2. Коэффициент гипертрофии миокарда крыс с экспериментальной ХПН и контрольных животных, получающих воду с низким (СПб) и повышенным (Ca, Mg) содержанием Ca^{2+} - и Mg^{2+} .

фатемия. Отмечалось повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, наиболее выраженное у крыс 1-й группы (см. табл. 1). Концентрация общего кальция у ложнооперированных (контрольных) животных не зависела от состава предоставляемой им питьевой воды. Однако, если через 2 месяца после НЭ у крыс 1-й группы отмечалось снижение общего кальция в сыворотке крови (развивалась гипокальциемия), то у животных 2-й группы подобное изменение не наблюдалось. Таким образом, содержание крыс после НЭ на питьевой воде, обогащенной кальцием и магнием, предотвращало развитие гипокальциемии. Уровень альбуминов в крови животных после уменьшения массы функционирующих нефронов несколько снижался. Но изменение этого показателя не зависело от минерального состава питьевой воды. Содержание общего белка от контроля не отличалось.

Развитие уремии у крыс 1-й группы сопровождалось достоверным повышением величины АД.

В то же время перевод животных после НЭ на питьевую воду, обогащенную кальцием и магнием, предотвращал увеличение у них АД, которое не отличалось от соответствующего ложнооперированного контроля (рис. 1). Кроме того, употребление крысами 4-й группы воды с повышенным содержанием кальция и магния способствовало снижению у них АД по сравнению с 3-й группой. По частоте сердечных сокращений (ЧСС) все исследуемые группы достоверно не различались. В 1-й группе ЧСС составляла в среднем 372 ± 35 уд/мин, во 2-й – 378 ± 33 уд/мин, в 3-й – 373 ± 35 уд/мин, в 4-й – 384 ± 30 уд/мин.

Учитывая различия величины АД у исследуемых групп, мы оценили степень гипертрофии миокарда у экспериментальных животных. Была выявлена тенденция к увеличению коэффициента гипертрофии миокарда (КГМ) у крыс 1-й группы через 2 месяца после НЭ (рис. 2). В то же время употребление воды с повышенным содержанием кальция и магния предотвращало развитие гипертрофии миокарда у животных 2-й группы. КГМ у крыс 4-й группы был выше, чем в 3-й группе. Однако различия оказались недостоверными.

Для всех исследуемых групп проведена оценка степени гипертрофии крупных паренхиматозных органов (легких, печени, селезенки). Результаты представлены в табл. 2. Установлено, что потребление питьевой воды, обогащенной кальцием и магнием, приводит к увеличению коэффициента гипертрофии легких (КГЛ) у крыс с экспериментальной уремией. В то же время содержание животных в условиях минералдефицитной воды сопровождается снижением КГЛ. У контрольных (3-й и 4-й группы) крыс КГЛ достоверно не различался. Независимо от степени минерализации питьевой воды отмечалась тенденция к увеличению коэффициента гипертрофии селезенки у животных после НЭ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, исследование показало, что течение экспериментальной ХПН у крыс сопровождается изменением биохимических показателей крови, повышением АД и развитием гипертрофии миокарда. Эти симптомы, в свою очередь, существенно влияют на скорость прогрессирования уремии.

Очевидно, что увеличение АД усугубляет проявление почечной недостаточности, повышая давление в гломерулярных капиллярах, которое уже увеличено для компенсации потери части функционирующих нефронов. В результате возрастает проникновение белка через гломерулярный фильтр. Артериальная гипертензия также способствует

ишемической атрофии гломерул, усугубляя потерю почечной функции [16].

Кроме того, повышение АД вносит существенный вклад в развитие гипертрофии миокарда, которая отмечалась в наших экспериментах уже через 2 месяца после НЭ. Следует отметить, что на начальном этапе гипертрофия миокарда может рассматриваться как компенсаторная реакция на увеличение прессорной или объемной нагрузки на сердце. Однако последствия ее проявления могут быть неблагоприятными, так как известно, что гипертрофия является одной из основных причин нарушения функции левого желудочка при ХПН [17]. Учитывая важную роль артериальной гипертензии в развитии гипертрофии миокарда, следует все же отметить, что это не единственная причина ее возникновения при ХПН. В литературе также отмечается наличие гипертрофии сердца у больных с ХПН и без предшествующей артериальной гипертензии [18]. В настоящее время рассматриваются различные факторы, которые могут способствовать гипертрофии миокарда при почечной патологии. Обсуждается роль в этом процессе не только гипертензии, но и анемии, электролитных нарушений, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гипергомоцистеинемии, вторичного гиперпаратиреоза [13, 19, 20]. Однако единого мнения об определяющем влиянии той или иной причины нет. Видимо, гипертрофия миокарда при ХПН имеет комплексную природу.

Еще одним фактором, влияющим на скорость прогрессирования экспериментальной уремии, является нарушение фосфорно-кальциевого обмена. В наших исследованиях рост АД у крыс, получающих после НЭ водопроводную маломинерализованную воду (8 мг/л кальция и 3 мг/л магния), сопровождался снижением содержания общего кальция и повышением уровня фосфора в сыворотке крови. Известно, что задержка фосфора с возникновением гиперфосфатемии, как и гипокальциемия, вызывает увеличение секреции паратиреоидного гормона и развитие вторичного гиперпаратиреоза [4]. В наших предыдущих исследованиях также было выявлено значительное увеличение уровня ПТГ в сыворотке крови крыс через 2 месяца после НЭ [21]. Гиперпаратиреоз, в свою очередь, усугубляет нарушение гомеостаза кальция, ускоряя прогрессирование ХПН. Кроме того, гормон способен вызывать гипертрофию и фиброз миокарда, гипертензию, атеросклероз, дислипидемию, сосудистую кальцификацию [22]. Так, увеличивая содержание кальция в миоцитах или активируя протеинкиназу С, ПТГ повышает синтез контрактильных и неконтрактильных белков, ко-

торые и определяют гипертрофию [22]. Таким образом, увеличение уровня ПТГ при ХПН может способствовать развитию гипертрофии миокарда. В то же время наши исследования показали, что употребление животными питьевой воды, обогащенной кальцием (120 мг/л) и магнием (45 мг/л), замедляет прогрессирование экспериментальной уремии, снижает активность щелочной фосфатазы в крови, предотвращает развитие гипокальциемии. Кроме того, добавление кальция и магния в питьевую воду способствует нормализации АД и уменьшает выраженность гипертрофии миокарда у крыс после НЭ, что позволяет говорить о снижении риска сердечно-сосудистых осложнений. Возможно, увеличение содержания кальция и магния в водном пуле замедляет развитие гиперпаратиреоза, отмеченного у крыс после НЭ. Это предположение согласуется с данными литературы, свидетельствующими о том, что даже небольшое увеличение содержания кальция в пищевом рационе снижает уровень ПТГ в плазме крови [23]. Дефицит магния также может способствовать увеличению секреции ПТГ и развитию гипокальциемии. Известно, что при дефиците магния нарушается подавление кальцием секреции паратгормона.

Следует отметить, что дефицит магния играет существенную роль в развитии сердечной патологии. В условиях недостаточного поступления иона магния снижается эффективность Na^+ / K^+ -насоса, что обуславливает уменьшение внутриклеточного уровня K^+ и увеличение $-\text{Ca}^{2+}$, тем самым способствуя кальциевой перегрузке клеток, в том числе миоцитов сердца и сосудов.

Мы полагаем, что при экспериментальной уремии коррекция минерального состава питьевой воды предупреждает или задерживает проявление патологических изменений в сердечно-сосудистой системе, нормализуя кальциевый и магниевый баланс за счет увеличения эффективности усвоения данных ионов и предотвращения нарушения их распределения в тканях.

Наконец, использование воды, обогащенной Ca^{2+} и Mg^{2+} , имеет преимущество по сравнению с маломинерализованной (8 мг/л кальция и 3 мг/л магния) петербургской водой не только в отношении влияния на прогрессирование экспериментальной ХПН, но и воздействует на величину АД у контрольных животных, вызывая его снижение. Однако, для объективной оценки эффективности применения питьевой воды, обогащенной кальцием и магнием, необходимы дополнительные разносторонние экспериментальные и клинические наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования показали, что использование животными после нефрэктомии питьевой воды, обогащенной Ca^{2+} (120 мг/л) и Mg^{2+} (45 мг/л), способствует замедлению скорости прогрессирования экспериментальной уремии. Применение воды, нормализованной по минеральному составу, препятствует повышению активности щелочной фосфатазы в крови, развитию гипокальциемии, росту АД и уменьшает гипертрофию миокарда. Полагаем, что употребление обогащенной минералами (Ca^{2+} и Mg^{2+}) питьевой воды будет способствовать уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений и нарушения кальциевого гомеостаза при ХПН у людей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kanno Y, Okada H, Takenaka T et al. Influence of the timing of initiating antihypertensive therapy in hypertensive rats with renal failure. *Clin Exp Hypertens* (New York) 2000; 22 (5): 521-529.
2. Шутов АМ, Кондратьева НИ, Ивашкина ТН и др. Диастолическая дисфункция и клинические проявления сердечной недостаточности у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология* 2001; 5 (4): 30-34
3. Leskinen I, Salenius J P, Lehtimäki T et al. The prevalence of peripheral arterial disease and medial arterial calcification in patients with chronic renal failure: requirements for diagnostics. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (3): 427-479
4. Cannella G, Messa P. Pathogenesis and treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Int J Artificial Organs* 1999; 22 (1): 1-7
5. Hsu CH. Historical perspective on management of calcium and phosphorus metabolism in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (1): 195-201
6. Kamijo T, Gonzalez JM, Jost LJ et al. Renal abnormality of calcium handling in spontaneously hypertensive rats. *Kidney Int* 1996; [Suppl 55]: S 166-168
7. Wu X, Ackermann U, Sonnenberg H. Hypertension development in Dahl Sand R rats on high salt-low potassium diet: calcium, magnesium and sympathetic nervous system. *Clin Exp Hypertens* 1998; 20 (7): 795-815.
8. Inaba M, Okuno S, Imanishi J et al. Magnesium deficiency enhances secretion of parathyroid hormone in normal and 5/6 nephrectomized uremic rats. *J Endocrinol Invest* 1992; 15 (9) [Suppl 6]: 135-142
9. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Liach F. The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29 (4): 496-502
10. Иванова ГТ. Особенности кальциевого и магниевого баланса и питьевого поведения крыс, получающих воду с малым и нормальным содержанием кальция и магния. *Нефрология* 2001; 5 (3): 101-102.
11. Шутов АМ, Куликова ЕС, Кондратьева НИ и др. Гипертрофия левого желудочка у больных в додиализном периоде хронической почечной недостаточности, не связанной с сахарным диабетом. *Нефрология* 2001; 5 (5): 49-53
12. Mall G, Huther W, Schneider J et al. Diffuse intramyocardiocytic fibrosis in uremic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 39-44
13. Amann K, Ritz E, Wiest G et al. The role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1814 -1819
14. Schmieder RE, Schloich MP, Klingbeil AU, Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studied until December 1996). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 564-569
15. Kohzuki M, Kamimoto M, Wu XM et al. Renal protective effects of chronic exercise and antihypertensive therapy in hypertensive rats with chronic renal failure. *J Hypertens* 2001; 19 (10): 1877-1882
16. Mackenzie HS, Brenner BM. Current strategies for retarding progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31 (1): 161-170
17. Foley RN, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: clinical outcome and risk factors. *Adv Renal Replace Ther* 1997; 4: 234-248
18. Levey AS, Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 828-833
19. Schroder H, Schmelz E, Marrugat J. Relationship between diet and blood pressure in a representative mediterranean population. *Eur J Nutrition* 2002; 41(4): 161-167
20. Lim U, Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the Third National Health Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 2002; 156 (12): 105-113
21. Барабанова ВВ, Береснева ОН. Является ли паратиреоидный гормон основным повреждающим фактором сосудов печени при экспериментальной почечной недостаточности. *Нефрология* 1998; 2 (1): 99-104
22. Smogorzewski M. PTH, chronic renal failure and myocardium. *Miner Electrolyte Metab* 1995; 21 (1-3): 55-62
23. Karkkainen MU, Lamberg-Allardt CJ, Ahonen S, Valimäki M. Does it make a difference how and when you take your calcium? The acute effects of calcium on calcium and bone metabolism. *Am J Clin Nutrition* 2001; 74 (3): 335-342

Поступила в редакцию 26.09.2003 г.