

# Соевый белок в составе малобелковой диеты – новое направление в кардио- и нефропротекции у пациентов с III–IV стадиями хронической болезни почек: проспективное, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование

Л.Ю. Милованова<sup>✉</sup>, М.В. Таранова, А.В. Волков, С.Ю. Милованова, В.Д. Бекетов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Установлено, что применение малобелковой диеты (МБД) в сочетании с кетоаналогами (КА) незаменимых аминокислот может вносить вклад в кардио- и нефропротекцию при хронической болезни почек (ХБП). Более того, показано, что замена части животного белка на соевый протеин (СП) в диете способствует более выраженной нефро- и кардиопротекции при ХБП, однако имеющиеся в литературе сведения в основном представлены экспериментальными работами на животных моделях.

**Цель.** Сравнить основные параметры нефро- и кардиопротекции на фоне применения 2 типов диет.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование, в которое включены 85 больных с ХБП III–IV стадий, комплаентных МБД (0,6 г белка на 1 кг массы тела) + КА (1 таблетка на 5 кг массы тела). Из них 43 пациента (группа 1) получали МБД с заменой животного белка на СП (60% соевого + 40% растительного белка) + КА и 42 пациента (контрольная, группа 2) – МБД (60% животного + 40% растительного белка) + КА на протяжении 12 мес.

**Результаты.** Замена животного белка в МБД на СП в большей степени задерживала снижение скорости клубочковой фильтрации (-5,9% vs -13,3%;  $p=0,048$ ), нарастание гипертрофии левого желудочка (+4,7% vs +12,3%;  $p=0,042$ ), увеличение центрального систолического артериального давления (+2,6% vs +13,0%;  $p=0,021$ ), индекса аугментации (жесткости) сосудов (+7,6% vs +23,3%;  $p=0,010$ ), замедляла снижение мышечной массы тела у мужчин (+0,9% vs -11,2%;  $p=0,017$ ) и женщин (-1,8% vs -10,3%;  $p=0,024$ ), увеличение содержания фосфора (-10,3% vs +13,0%;  $p=0,029$ ), холестерина (-10,7% vs -3,4%;  $p=0,047$ ) и мочевины (+6,3% vs +19,6%;  $p=0,035$ ) в сыворотке крови.

**Заключение.** Применение МБД с заменой животного белка на СП + КА обеспечивает более выраженное влияние на нефро- и кардиопротекцию, а также поддержание нутритивного статуса по сравнению с традиционной МБД + КА у больных с III–IV стадиями ХБП.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, малобелковая диета, кетоаналоги, соевый протеин, ремоделирование сердца

**Для цитирования:** Милованова Л.Ю., Таранова М.В., Волков А.В., Милованова С.Ю., Бекетов В.Д. Соевый белок в составе малобелковой диеты – новое направление в кардио- и нефропротекции у пациентов с III–IV стадиями хронической болезни почек: проспективное, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование. Терапевтический архив. 2022;94(6):756–762.

DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201567

## Введение

Установлено, что применение малобелковой диеты (МБД) в сочетании с кетоаналогами (КА) незаменимых аминокислот может вносить вклад в кардио- и нефропротекцию при хронической болезни почек (ХБП) [1–3]. В то же время накапливаются данные, свидетельствующие о том, что изменение количества и типа белка в диете может оказывать более выраженное влияние на почечную функцию [4–6]. В последнее время активно изучается качество белка в назначаемой диете путем замены животного белка растительным, особенно соевым [4, 5]. Соевые бобы содержат высококачественный растительный белок и эксклюзивные изофлавоны [7]. Соевый протеин (СП) имеет в составе уникальный аминокислотный профиль, отличный от такового в живот-

ном белке, включая от 4 до 20 аминокислот, которые, возможно, оказывают благоприятное влияние на высокое артериальное давление (АД) и гиперлипидемию [8]. У животных изучена способность СП снижать протеинурию и, следовательно, замедлять прогрессирование почечной недостаточности [4, 9]. Некоторые исследователи показали на крысах, получавших СП, значительное восстановление клиренса креатинина, замедление нарастания гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и существенное снижение протеинурии по сравнению с крысами, которых кормили казеином [9].

Предполагают, что важным компонентом сои, обладающим нефропротективным действием, могут являться изофлавоны, механизмы действия которых до сих пор устанавливаются. Одним из возможных механизмов может являться

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Милованова Людмила Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. Тел.: +7(916)164-14-00; e-mail: Ludm.milovanova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5599-0350

Таранова Марина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-7363-6195

Волков Алексей Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-1873-0189

Милованова Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-2687-6161

Бекетов Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. ORCID: 0000-0002-6377-0630

<sup>✉</sup>Ludmila Yu. Milovanova. E-mail: Ludm.milovanova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5599-0350

Marina V. Taranova. ORCID: 0000-0002-7363-6195

Alexey V. Volkov. ORCID: 0000-0002-1873-0189

Svetlana Yu. Milovanova. ORCID: 0000-0002-2687-6161

Vladimir D. Beketov. ORCID: 0000-0002-6377-0630

## Soy protein as part of a low-protein diet is a new direction in cardio- and nephroprotection in patients with 3B–4 stages of chronic kidney disease: prospective, randomized, controlled clinical study

Ludmila Yu. Milovanova<sup>✉</sup>, Marina V. Taranova, Alexey V. Volkov, Svetlana Yu. Milovanova, Vladimir D. Beketov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

### Abstract

**Background.** It has been established that the use of a low-protein diet (LPD) in combination with ketoanalogues (KA) of essential amino acids can contribute to cardio- and nephroprotection in chronic kidney disease (CKD). Moreover, it has been shown that replacing part of the animal protein with soy protein (SP) in the diet contributed to more pronounced nephro- and cardioprotection in CKD, however, the data, available in the literature, are mainly represented by experimental studies.

**Aim.** To compare the effects of 2 types of diets on the main parameters of nephro- and cardioprotection in patients with CKD.

**Materials and methods.** We have conducted a prospective, randomized, controlled clinical study which included 85 patients with 3B–4 stages of CKD, compliant to LPD (0.6 g of protein/kg body weight) + KA (1 tablet/5 kg body weight). 43 patients (Group 1) received LPD with replacing animal protein with soy (60% soy protein + 40% another vegetable proteins) + KA, and 42 patients (control group, Group 2) received LPD (60% animal protein + 40% vegetable protein) + KA, within 12 months.

**Results.** The dietary substitution of animal protein with SP to a greater extent delayed the decrease in glomerular filtration rate (-5.9% vs -13.3%;  $p=0.048$ ), the increase in left ventricular hypertrophy (+4.7% vs +12.3%;  $p=0.042$ ), as well as the increase in central systolic blood pressure (+2.6% vs +13.0%;  $p=0.021$ ), augmentation index (+7.6% vs +23.3%;  $p=0.010$ ), slowed down the decrease in lean body mass in men (+0.9% vs -11.2%;  $p=0.017$ ) and women (-1.8% vs -10.3%;  $p=0.024$ ), increase in phosphorus (-10.3% vs +13.0%;  $p=0.029$ ), cholesterol (-10.7% vs -3.4%;  $p=0.047$ ) and urea (+6.3% vs +19.6%;  $p=0.035$ ) serum levels.

**Conclusion.** The use of LPD with substitution of animal protein with soy protein + KA provides a more pronounced effect on nephro- and cardioprotection as well as maintenance of nutritional status, than conventional LPD + KA in patients with 3B–4 stages of CKD.

**Keywords:** chronic kidney disease, low-protein diet, ketoanalogues of essential amino acids, soy protein

**For citation:** Milovanova LYu, Taranova MV, Volkov AV, Milovanova SYu, Beketov VD. Soy protein as part of a low-protein diet is a new direction in cardio- and nephroprotection in patients with 3B–4 stages of chronic kidney disease: prospective, randomized, controlled clinical study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(6):756–762. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201567

гидролиз изофлавонов бактериальными β-глюкозидазами и их превращение в биоактивные соединения генистеин и даидзеин в кишечнике [9, 10]. Другой вероятный механизм – это их антиоксидантные свойства, которые могут предотвращать образование свободных радикалов и усиливать доступность NO [6, 9, 11]. Еще один вариант – различия в составе аминокислот в разных источниках белка. Аргинина и глицина больше в сое, чем в животном белке, поэтому оба они могут принимать непосредственное участие в сосудорасширяющих эффектах и нормализации уровня АД [4]. Более низкий уровень фосфора и натрия в СП по сравнению с животным белком также рассматривается в качестве защитного эффекта СП [7, 12]. Еще одним механизмом, по некоторым предположениям, может быть влияние СП на инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor-1 – IGF-1). IGF-1 – основной регулятор ремоделирования почек, и в исследованиях на животных показано, что СП вызывает снижение циркулирующего и почечного IGF-1 [4]. Хотя влияние СП в эксперименте изучено достаточно хорошо, у людей этот вопрос исследован еще не достаточно тщательно.

**Цель исследования** – сравнить основные параметры нефро- и кардиопротекции на фоне применения 2 типов диет.

### Материалы и методы

#### Дизайн исследования

Проведено проспективное, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование.

**Критерии включения.** Пациентов включали в исследование, если им устанавливали диагноз ХБП III–IV стадий согласно рекомендациям KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [1]. Расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) определяли по уравнению CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula).

**Критерии исключения:**

- сахарный диабет;
- возраст <18 и >65 лет;

- тяжелая хроническая сердечная недостаточность (III–IV функциональный класс по классификации New York Heart Association – NYHA);
- рефрактерная стенокардия (III–IV функциональный класс по классификации Canadian Cardiovascular Society – CCS) или острый коронарный синдром;
- онкология;
- системные аутоиммунные заболевания;
- инфекции;
- индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м<sup>2</sup>;
- артериальная гипертензия >160/100 мм рт. ст.;
- беременность;
- трансплантация почки в анамнезе;
- применение иммуносупрессивных препаратов;
- некомплаентность МБД + КА.

#### Участники исследования

В исследование включены 85 больных с ХБП III–IV стадий, комплаентных МБД (0,6 г белка на 1 кг массы тела) + КА (1 таблетка на 5 кг массы тела, препарат Кетостерил, Fresenius Kabi, Германия). Из них 43 пациента (группа 1) получали МБД с заменой животного белка на СП (60% соевого + 40% растительного белка) + КА и 42 пациента (контрольная группа 2) – МБД (60% животного + 40% растительного белка) + КА с общим содержанием фосфора <800 мг/день и калорийностью 34–35 ккал/кг в день на протяжении 12 мес.

#### Методы оценки целевых показателей

Оценку нутритивного статуса проводили с исследованием ИМТ, жировой и мышечной массы тела при помощи биоимпедансного анализа (OMRON, США). В качестве СП использовали белок СУПРО 760 (Россия).

Индекс аугментации (жесткости, ИА) и центральное (аортальное) АД измеряли с помощью устройства SphygmoCor (Австралия).

Кальцификацию клапанов сердца (оценивали с применением полуколичественной балльной шкалы) и индекс

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов, участвовавших в исследовании**Table 1.** General characteristics of patients participating in the study

Показатели	Группа 1, МБД + СП + КА (n=43)	Группа 2, МБД + КА (n=42)	p
Возраст, лет	42,3 (18,4–64,6)	41,7 (18,5–63,9)	0,764
Женский пол, абс. (%)	21 (48,8)	19 (45,2)	0,570
Первичное заболевание почек, абс. (%):			
• хронический гломерулонефрит	23 (53,5)	20 (47,6)	0,265
• тубулоинтерстициальные нефропатии	20 (46,5)	22 (52,4)	0,356
Протеинурия (исходно), г/день	0,80 (0,0–0,9)	0,71 (0,1–1,1)	0,721
Гемоглобин (исходно), г/л	115,0 (111,5–124,0)	114,0 (110,0–125,5)	0,520
Артериальное систолическое АД, мм рт. ст.	125,0 (110,0–141,5)	123,7 (109,0–143,0)	0,612
Пациенты с оптимальным контролем АД, абс. (%)	37 (86,0)	35 (83,3)	0,376
Пациенты, получающие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина, абс. (%)	25 (58,1)	24 (56,5)	0,645

массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) определяли с использованием двумерной эхокардиографии. ГЛЖ диагностировали, если ИММЛЖ составлял  $>95$  г/м<sup>2</sup> у женщин и  $>115$  г/м<sup>2</sup> – у мужчин (согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов) [13].

#### Соответствие принципам этики

Проведение исследования было одобрено Комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) (протокол №09-17 от 16.09.2017). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

#### Статистический анализ

Все статистические процедуры выполнены с использованием программного обеспечения SPSS v. 21.0 (США). Для оценки исходных характеристик исследуемых групп и тех же характеристик в конце исследования использовали стандартную описательную статистику с рассчитанной медианой (интерквартильный размах), средним значением  $\pm$  стандартное отклонение или частотами  $n$  (%). Для оценки статистической значимости между двумя группами применяли критерий  $\chi^2$  (для качественных переменных) и U-критерий Манна-Уитни (для количественных переменных). Количественные данные представлены в виде медиан и квартилей, качественные – в %. Двусторонние значения  $p$  считали статистически значимыми на уровне  $<0,05$ .

#### Результаты

Согласно критериям соответствия отобраны 85 больных ХБП IIIB–IV стадий, они включены в исследование и случайным образом распределены в группы 1 ( $n=43$ ) и 2 ( $n=42$ ). Группы сопоставимы по исходным демографическим и клиническим характеристикам (табл. 1).

#### Показатели статуса питания

К концу 12-месячного периода наблюдения отмечалась статистически значимая разница между группами в отношении динамики мышечной массы тела у мужчин ( $p=0,017$ ) и у женщин ( $p=0,024$ ) согласно результатам биоимпедансного анализа. При этом в группе 1 эти показатели практически не

изменились, а группе 2 снизились на 13 и 15% соответственно. Уровни мочевины в сыворотке крови были ниже в конце исследования у пациентов с МБД + СП + КА ( $p=0,035$ ), при этом в группе 1 содержание мочевины повысилось на 6,3%, а в группе 2 – на 19,6% за период наблюдения.

#### Уровни рСКФ

В конце исследования средняя рСКФ оказалась статистически значимо выше ( $p=0,048$ ) у пациентов из группы 1 (табл. 2, рис. 1). При этом в 1-й группе уровень СКФ снизился на 5,9%, а в группе 2 – на 13,3%.

#### Содержания кальция, фосфата и паратгормона

Длительное применение МБД + СП + КА оказало благоприятное влияние на содержание фосфора, кальция и паратгормона в сыворотке крови (см. табл. 2). При этом сывороточные уровни паратгормона и кальция между группами статистически значимо не отличались. Концентрация фосфата в сыворотке крови оказалась выше в группе 2 в конце исследования ( $p=0,029$ ).

#### Центральное АД, оценка кальцификации клапанов сердца и ГЛЖ

К концу исследования мы также наблюдали статистически значимые различия между исследуемыми группами в уровнях центрального систолического АД ( $p=0,021$ ). В 1-й группе они были ниже, чем у пациентов 2-й группы (см. табл. 2). Принимая во внимание, что КА могут способствовать повышению содержания кальция в сыворотке крови, мы провели анализ жесткости/кальцификации сердечно-сосудистой системы. Данные для этого анализа также получены при рандомизации и в конце исследования. Основные характеристики представлены в табл. 3.

ИА к концу исследования оказался выше в группе 2 по сравнению с таковым в группе 1 (см. табл. 3). При этом за период наблюдения ИА в среднем в группе 1 увеличился на 7,6%, в группе 2 – на 23,3%. Кроме того, % пациентов с ГЛЖ к концу исследования в группе 1 увеличился на 4,7, а в группе 2 – на 14,3%.

#### Обсуждение

Установлено, что применение МБД в комбинации с КА незаменимых аминокислот может быть безопасной опцией,

**Таблица 2. Основные метаболические детерминанты, почечная функция (рСКФ), центральное АД в изученных группах на момент начала наблюдения и окончания исследования**

*Table 2. Key metabolic determinants, renal function (estimated glomerular filtration rate), central arterial pressure in study groups at baseline and end of study*

Показатели	Группа 1, МБД + СП + КА (n=43)	Группа 2, МБД + КА (n=42)	p
<i>рСКФ, мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>:</i>			
• исходно	36,2 (19,6–43,9)	35,8 (20,1–44,2)	0,564
• конец наблюдения	32,6 (16,9–41,5)	29,3 (15,4–39,8)	
• степень изменения, %	-5,9	-13,3	<b>0,048</b>
<i>Центральное системное АД, мм рт. ст.:</i>			
• исходно	116,1 (108,6–129,5)	113,9 (106,0–130,0)	0,670
• конец наблюдения	119,0 (114,0–132,3)	130,9 (117,0–145,7)	
• степень изменения, %	+2,6	+13,0	<b>0,021</b>
<i>ИМТ, кг/м<sup>2</sup>:</i>			
• исходно	24,6 (23,5–29,2)	25,1 (23,8–30,1)	0,765
• конец наблюдения	24,1 (22,9–30,5)	23,6 (19,2–23,1)	
• степень изменения, %	-2,0	-6,0	0,056
<i>Мышечная масса тела, кг:</i>			
• исходно	М 35,2 (33,5–38,8)	М 35,6 (33,7–39,5)	0,821
	Ж 27,3 (25,0–29,3)	Ж 26,9 (24,8–29,9)	0,793
• конец наблюдения	М 35,5 (33,2–39,1)	М 33,2 (22,0–37,8)	
	Ж 26,8 (24,6–29,1)	Ж 23,3 (19,5–24,7)	
• степень изменения, %	М +0,9 Ж -1,8	М -11,2 Ж -10,3	<b>0,017</b> <b>0,024</b>
<b>Лабораторные параметры</b>			
<i>Фосфор, ммоль/л:</i>			
• исходно	1,40 (1,22–1,57)	1,38 (1,24–1,59)	0,820
• конец наблюдения	1,25 (1,21–1,55)	1,56 (1,38–1,65)	
• степень изменения, %	-10,3	+13,0	<b>0,029</b>
<i>Общий кальций, ммоль/л:</i>			
• исходно	2,28 (2,15–2,38)	2,30 (2,21–2,39)	0,670
• конец наблюдения	2,43 (2,29–2,53)	2,47 (1,91–2,51)	
• степень изменения, %	+6,6	+7,4	0,095

**Таблица 2. Основные метаболические детерминанты, почечная функция (рСКФ), центральное АД в изученных группах на момент начала наблюдения и окончания исследования. Продолжение**

*Table 2. Key metabolic determinants, renal function (estimated glomerular filtration rate), central arterial pressure in study groups at baseline and end of study. Continuation*

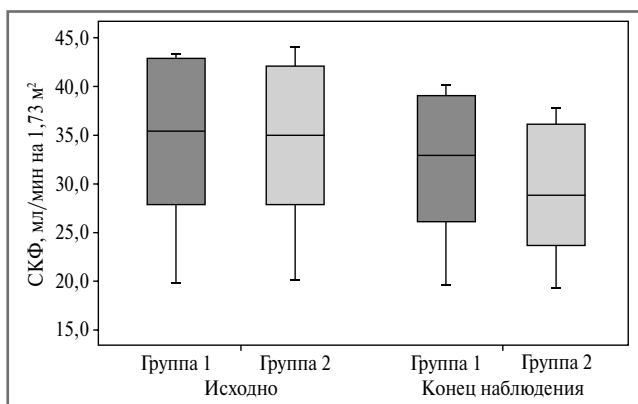
Показатели	Группа 1, МБД + СП + КА (n=43)	Группа 2, МБД + КА (n=42)	p
<i>Альбумин, г/л:</i>			
• исходно	38,5 (36,6–44,5)	39,1 (36,9–45,1)	0,764
• конец наблюдения	37,9 (36,1–42,8)	36,9 (35,8–41,5)	
• степень изменения, %	-1,6	-5,6	0,068
<i>Общий белок, г/л:</i>			
• исходно	76,5 (74,8–83,5)	77,1 (75,6–84,0)	0,790
• конец наблюдения	76,1 (73,5–83,2)	74,9 (71,8–79,9)	
• степень изменения, %	-0,5	-2,9	0,062
<i>Общий холестерин, ммоль/л:</i>			
• исходно	5,6 (3,2–6,7)	5,9 (3,0–6,5)	0,530
• конец наблюдения	5,0 (2,9–6,5)	5,7 (3,3–6,9)	
• степень изменения, %	-10,7	-3,4	<b>0,047</b>
<i>Триглицериды, ммоль/л:</i>			
• исходно	1,12 (1,01–2,20)	1,20 (1,02–2,10)	0,326
• конец наблюдения	1,16 (1,13–2,05)	1,12 (1,03–1,95)	
• степень изменения, %	+3,6	-2,5	0,058
<i>Трансферрин, г/л:</i>			
• исходно	2,92 (2,10–3,70)	3,01 (2,07–3,65)	0,659
• конец наблюдения	2,80 (2,40–3,52)	2,75 (2,06–3,49)	
• степень изменения, %	-4,1	-8,6	0,075
<i>Паратгормон, пг/мл:</i>			
• исходно	69,0 (44,9–116,1)	67,5 (55,1–120,5)	0,731
• конец наблюдения	75,2 (59,2–130,7)	78,8 (67,0–167,6)	
• степень изменения, %	+12,0	+16,8	0,089
<i>Мочевина, ммоль/л:</i>			
• исходно	7,9 (7,2–8,5)	8,1 (7,4–8,9)	0,852
• конец наблюдения	8,4 (7,4–9,2)	10,5 (7,7–12,4)	
• степень изменения, %	+6,3	+19,6	<b>0,035</b>

**Таблица 2. Основные метаболические детерминанты, почечная функция (рСКФ), центральное АД в изученных группах на момент начала наблюдения и окончания исследования. Окончание**

**Table 2. Key metabolic determinants, renal function (estimated glomerular filtration rate), central arterial pressure in study groups at baseline and end of study. Ending**

Показатели	Группа 1, МБД + СП + КА (n=43)	Группа 2, МБД + КА (n=42)	p
<i>Мочевая кислота, мкмоль/л:</i>			
• исходно	446 (395–482)	451 (398–480)	0,670
• конец наблюдения	433 (376–450)	459 (390–499)	
• степень изменения, %	-2,9	+1,8	0,099
<i>Бикарбонат, ммоль/л:</i>			
• исходно	23,4 (19,2–26,2)	24,0 (20,1–26,0)	0,865
• конец наблюдения	24,5 (20,1–26,0)	23,5 (19,8–25,9)	
• степень изменения, %	+4,7	-2,1	0,089
<i>C-реактивный белок, мг/л:</i>			
• исходно	4,0 (3,5–5,1)	3,9 (3,8–5,0)	0,902
• конец наблюдения	4,2 (3,7–5,4)	5,1 (4,3–5,2)	
• степень изменения, %	+5,0	+11,0	0,062

Примечание. М – мужчины, Ж – женщины. Здесь и в табл. 3: полужирным шрифтом выделены значения  $p < 0,05$ .



**Рис. 1. Почечная функция (рСКФ) в изученных группах на момент начала наблюдения и окончания исследования.**

**Fig. 1. Renal function (estimated glomerular filtration rate) in study groups at baseline and end of study.**

направленной на замедление прогрессирования ХБП у диализных пациентов [2, 3]. В то же время накапливаются сведения о том, что замена части животного белка в диете на СП может способствовать более выраженному нефро- и кардиопротективному эффектам [4, 5]. Однако имеющиеся в литературе данные противоречивы и недостаточны для внедрения этого направления в клиническую практику.

**Таблица 3. ИА, оценка сердечной (клапанной) кальцификации, ИММЛЖ и ГЛЖ в исследуемых группах**

**Table 3. Augmentation index, assessment of cardiac (valvular) calcification, left ventricular myocardial mass index and left ventricular hypertrophy in the study groups**

Показатель	Группа 1 (n=43)	Группа 2 (n=42)	p
<i>ИА, %:</i>			
• исходно	19,7 (16,4–25,0)	19,4 (15,5–25,4)	0,765
• конец наблюдения	21,2 (17,5–26,9)	23,9 (19,5–36,5)	
• степень изменения, %	+7,6	+23,3	<b>0,010</b>
<i>Кальцификация клапанов сердца, абс. (%):</i>			
<i>0 баллов</i>			
• исходно	7 (16,3)	6 (14,3)	0,658
• конец наблюдения	5 (11,6)	3 (7,1)	
• степень изменения, %	+4,7	+7,1	0,056
<i>0,5–1 балл</i>			
• исходно	31 (72,1)	30 (71,4)	0,385
• конец наблюдения	31 (72,1)	31 (73,8)	
• степень изменения, %	0	+2,4	0,265
<i>Более 1,5 баллов</i>			
• исходно	5 (11,6)	6 (14,3)	0,734
• конец наблюдения	7 (16,3)	8 (19,0)	
• степень изменения, %	+4,7	+4,8	0,672
<i>Ремоделирование сердца</i>			
<i>ИММЛЖ, кг/м²:</i>			
• исходно	109 (100–116)	111 (95–119)	0,595
• конец наблюдения	111 (103–117)	116 (100–125)	
• степень изменения, %	+1,8	+4,5	0,069
<i>ГЛЖ, абс. (%):</i>			
• исходно	23 (53,5)	21 (50,0)	0,585
• конец наблюдения	25 (58,1)	27 (64,2)	
• степень изменения, %	+4,7	+14,3	<b>0,042</b>

В связи с этим мы провели клиническое исследование, в котором сравнили основные параметры нефро- и кардиопротекции на фоне 2 типов диет: МБД + СП + КА и МБД + КА соответственно. По нашим данным, включение СП в диету способствует замедлению снижения СКФ, мышечной массы тела, увеличения ГЛЖ и ИА (жесткости) сосудов, снижению концентрации мочевины сыворотки крови, холестерина и фосфора.

Сходные данные получили L. Azadbakht и соавт. в перекрестном рандомизированном клиническом исследовании с участием 14 человек. Авторы изучили 2 диеты, содержащие 0,8 г/кг белка в каждой фазе испытания, в течение 7 нед: одна диета содержала 70% животных и 30% растительных белков, а другая – 35% животных белков, 35% СП и 30% других растительных белков. В этом исследовании авторы определили, что потребление СП по сравнению с животным белком снижает уровень азота мочевины в крови, протеинурию, уровень натрия и сывороточный креатинин [14].

В другом продольном рандомизированном клиническом исследовании, проведенном теми же авторами, у 41 пациента с диабетом 2-го типа с нефропатией 2 диеты, такие как в вышеупомянутом исследовании, применяли на протяжении 4 лет. Потребление СП значительно улучшило показатели протеинурии и креатинина [4].

В то же время P. Deibert и соавт. в исследовании, целью которого постановили определить «краткосрочный эффект применения заменителя пищи, богатого соевым белком, на почечные параметры» у пациентов с метаболическим синдромом, обнаружили, что СКФ и почечный плазменный кровоток у больных с метаболическим синдромом значительно повышались после приема 1 г белка (содержащего 83% СП) на 1 кг массы тела коммерческого препарата (соевый йогурт–мед). Однако белок соевого продукта в количестве 0,3 г белка на 1 кг массы тела не оказал значительного влияния на функцию почек [15].

В другом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании M. Entezari и соавт. установили, что использование цельной сои за 6 мес дает умеренный эффект улучшения функции почек у женщин с предгипертензивной постменопаузой с пониженной функцией почек [16].

В метаанализе 9 рандомизированных контролируемых исследований J. Zhang и соавт. выявили, что употребление СП по сравнению с животным белком значительно улучшает показатель сывороточного креатинина и концентрацию фосфора в сыворотке крови у пациентов до диализа [17].

В другом метаанализе 12 исследований (280 участников) Z. Jing и Y. Wei-Jie указали, что употребление сои также связано со значительным снижением протеинурии, концентрации сывороточного креатинина, C-реактивного белка и фосфора в сыворотке крови в подгруппе преддиализа, однако сывороточный фосфор и C-реактивный белок не изменились в подгруппе диализа. В группе, получавшей сою, азот мочевины в крови оказался значительно снижен по сравнению с контролем [18].

В то же время исследования, проведенные на животных моделях, помогли определить основные молекулярные механизмы, которые могут играть роль в положительном влиянии СП на почечные параметры. Для изучения механизмов воздействия сои на прогрессирование ХБП J. Trujillo и соавт. в эксперименте оценивали протеинурию, структурные поражения почек, экскрецию нитратов с мочой (UNO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>V), клиренс креатинина, а также уровни белка и мРНК кавеолина-1, эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и нейрональной NO-синтазы (nNOS) у крыс. Крысы питались 20% СП или казеином в течение 160 дней. Обнаружено, что у крыс, получавших сою, диета улучшает функцию почек, протеинурию и UNO<sub>2</sub>-/NO<sub>3</sub>V, а также снижает интерстициальный фиброз, гломерулосклероз, экстракапсулярную пролиферацию и расширение канальцев. Таким образом, авторы пришли к выводу, что защитное влияние СП на почки, по-видимому, связано с увеличением выработки NO и сверхэкспрессией кавеолина-1 [11].

Чтобы определить, может ли СП изменить прогрессирование первичного заболевания почек у крыс, D. Fair и соавт. оценивали рост кист, фиброз, выработку простагландина E<sub>2</sub> (ПГЕ<sub>2</sub>) между двумя группами, потреблявшими казеин и диету на основе СП на протяжении 1 или 3 нед. Почечный фиброз значительно снизился (на 22 и 38% через 1 и 3 нед соответственно), а рост кист оказался на 34% меньше через 3 нед в группе, получавшей СП. Ингибирование продукции ПГЕ<sub>2</sub>, которое наблюдается в пораженных почках, улучшилось в группе, употребляющей СП, а также зафиксировано *ex vivo* высвобождение ПГЕ<sub>2</sub> на 31–32% выше в этой группе по сравнению с крысами, получавшими казеин. Эти данные свидетельствуют о том, что развитие болезни на начальной стадии ХБП замедляется при употреблении в пищу СП по сравнению с казеином [19].

H. Aukema и соавт. исследовали влияние СП на IGF-1 у крыс. Крысам ввели рацион на основе СП или казеина в течение 6 нед. Вес почек, размер кист, содержание воды, мочевины сыворотки крови, почечный IGF-1 и креатинин были ниже, а клиренс креатинина – выше у животных, получавших СП. В результате соевый белок по сравнению с казеином замедлял развитие болезни у крыс и снижал уровень IGF-1, который может играть роль в патогенезе заболевания почек [20].

В исследовании E. Grunz-Borgmann и соавт. самцы крыс, у которых развилась возрастная нефропатия, получили диету с казеином или соевым белком начиная с 16 мес жизни (вмешательство на поздних сроках жизни), а структуру и функцию почек оценивали в 20 мес. Соевая диета существенно не влияла на массу тела, но оказывала ренопротективное действие, что оценивали по снижению протеинурии, увеличению СКФ и уменьшению молекулы-1 повреждения почек в моче (Kim-1). Почечный фиброз, оцениваемый по содержанию гидроксипролина, уменьшался на соевой диете, как и некоторые индикаторы воспаления. Секвенирование РНК выявило несколько кандидатов на ренопротективные эффекты сои, включая снижение интенсивности экспрессии Twist2 – основного фактора транскрипции, который, как предполагают, может регулировать экспрессию нескольких генов, связанных с почечной дисфункцией. Экспрессия Twist2 повышается при старении почек и ограничена дистальными канальцами. В совокупности эти данные демонстрируют ренопротективный потенциал СП, предположительно за счет уменьшения выраженности воспаления и фиброза, и определяют Twist2 как новый медиатор почечной дисфункции, на который может влиять СП [21].

Таким образом, большинство исследований на животных и людях показало, что СП по сравнению с животным белком может улучшить работу почек. Соя считается уникальной пищей, которая содержит ряд питательных веществ, сложные углеводы, растительный белок, растворимые и нерастворимые волокна, олигосахариды, фотохимические вещества, особенно изофлавоны, и минералы, поэтому пока точно не ясно, какое именно соединение отвечает за ее положительные эффекты [4, 7].

Отсутствие влияния диеты на некоторые почечные маркеры, вероятно, может быть связано с тем, что в описанные выше исследования включали участников с относительно нормальной функцией почек или с низким потреблением СП. Именно поэтому необходимы дальнейшие исследования среди пациентов с более низкой функцией почек и большим количеством потребляемого СП для проверки влияния соевого белка на функцию почек у больных ХБП.

## Заключение

СП, вероятно, является ценным заменителем животного белка, и его можно рассматривать как полезную дополнительную опцию для улучшения нефро- и кардиопротекции МБД при ХБП.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Проведение исследования было одобрено Комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Протокол №09-17 от 16.09.2017. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, Protocol No. 09-17 of 16.09.2017. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## Список сокращений

АД – артериальное давление

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ИА – индекс аугментации

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

КА – кетоаналоги

МБД – малобелковая диета

ПГЕ<sub>2</sub> – простагландин E<sub>2</sub>

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СП – соевый протеин

ХБП – хроническая болезнь почек

IGF-1 – insulin-like growth factor-1 (инсулиноподобный фактор роста-1)

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guide-line for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150. DOI:10.1038/kisup.2012.73
- Piccoli GB, Capizzi I, Vigotti FN, et al. Low protein diets in patients with chronic kidney disease: a bridge between mainstream and complementary-alternative medicines? *BMC Nephrol.* 2016;17(1):1-13. DOI:10.1186/s12882-016-0275-x
- Rysz J, Franczyk B, Ciałkowska-Rysz A, Gluba-Brzózka A. The effect of diet on the survival of patients with chronic kidney disease. *Nutrients.* 2017;9(5):495. DOI:10.3390/nu9050495
- Rafieian-Kopaei M, Beigrezaei S, Nasri H, Kafeshani M. Soy Protein and Chronic Kidney Disease: An Updated Review. *Int J Prev Med.* 2017;8:105. DOI:10.4103/ijpvm.IJPVM\_244\_17
- Ahmed MS, Calabria AC, Kirsztajn GM. Short-term effects of soy protein diet in patients with proteinuric glomerulopathies. *J Bras Nefrol.* 2011;33(2):150-9. DOI:10.1590/s0101-28002011000200006
- Tamadon MR, Zahmatkesh M, Beladi Mousavi SS. Administration of antioxidants in chronic kidney disease. *J Nephropharmacol.* 2015;4(1):9-11.
- Friedman M, Brandon DL. Nutritional and health benefits of soy proteins. *J Agric Food Chem.* 2001;49(3):1069-86. DOI:10.1021/jf0009246
- Teixeira SR, Tappenden KA, Carson L, et al. Isolated soy protein consumption reduces urinary albumin excretion and improves the serum lipid profile in men with type 2 diabetes mellitus and nephropathy. *J Nutr.* 2004;134(8):1874-80. DOI:10.1093/jn/134.8.1874
- Javanbakht MH, Sadria R, Djalali M, et al. Soy protein and genistein improves renal antioxidant status in experimental nephrotic syndrome. *Nefrologia.* 2014;34(4):483-90. DOI:10.3265/Nefrologia.pre2014.Jun.12051
- Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(4):657-70. DOI:10.1681/ASN.2013080905
- Trujillo J, Ramirez V, Pérez J, 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):F108-16. DOI:10.1152/ajprenal.00077.2004
- Ahmed MS, Calabria AC, Kirsztajn GM. Short-term effects of soy protein diet in patients with proteinuric glomerulopathies. *J Bras Nefrol.* 2011;33(2):150-9. DOI:10.1590/s0101-28002011000200006
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219. DOI:10.1093/eurheartj/ehs151
- Azadbakht L, Esmailzadeh A. Soy-protein consumption and kidney-related biomarkers among type 2 diabetics: A crossover, randomized clinical trial. *J Ren Nutr.* 2009;19(6):479-86. DOI:10.1053/j.jrn.2009.06.002
- Deibert P, Lutz L, König D, et al. Acute effect of a soy protein-rich meal-replacement application on renal parameters in patients with the metabolic syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2011;20(4):527-34.
- Entezari MH, Hadi A, Kafeshani M. Effects of dietary approaches to stop hypertension diet versus usual dietary advice on glycemic indices in women at risk for cardiovascular disease: a randomized controlled clinical trial. *J Renal Inj Prev.* 2017;6(3):205-9. DOI:10.15171/jrip.2017.39
- Zhang J, Liu J, Su J, Tian F. The effects of soy protein on chronic kidney disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(9):987-93. DOI:10.1038/ejcn.2014.112
- Jing Z, Wei-Jie Y. Effects of soy protein containing isoflavones in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2016;35(1):117-24. DOI:10.1016/j.clnu.2015.03.012
- Fair DE, Ogborn MR, Weiler HA, 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):1504-7. DOI:10.1093/jn/134.6.1504
- Aukema HM, Housini I. Dietary soy protein effects on disease and IGF-I in male and female Han: SPRD-cy rats. *Kidney Int.* 2001;59(1):52-61. DOI:10.1046/j.1523-1755.2001.00465.x
- Grunz-Borgmann EA, Nichols LA, Spagnoli S, et al. The renoprotective effects of soy protein in the aging rat kidney. *Med Res Arch.* 2020;8(3):10.18103/mra.v8i3.2065. DOI:10.18103/mra.v8i3.2065

Статья поступила в редакцию/The article received: 17.03.2022