

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331:612.014.463

Солечувствительная артериальная гипертензия: современные патогенетические механизмы и перспективы

О. Н. Антропова, Л. А. Образцова

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Барнаул, Россия

Контактная информация:

Антропова Оксана Николаевна,
ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России,
ул. Ленина, д. 40, г. Барнаул,
Россия, 656038.
Тел.: 8 (3852) 20–12–79.
E-mail: antropovaon@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
21.06.22 и принята к печати 02.12.22.*

Резюме

В статье представлены результаты современных исследований, демонстрирующих новые патогенетические звенья и потенциальные мишени терапии солечувствительной артериальной гипертензии (АГ). Выделение солечувствительного фенотипа и нечувствительных к соли лиц может рассматриваться в качестве одного из подходов персонализированной медицины. В обзоре отдельное внимание уделено состоянию кишечной микробиоты как этиологического фактора солечувствительной АГ, который, наряду с дисбалансом нейрогуморальных систем и последующим дисрегуляторным гемодинамическим ответом на солевую нагрузку, играет ведущую роль в развитии солечувствительности. Рассмотрены преимущества и ограничения использования методов количественной оценки потребляемого натрия, указаны пути их оптимизации, что необходимо для более точного определения оптимального порога потребляемой соли.

Ключевые слова: солечувствительность, артериальная гипертензия, употребление соли, депонирование натрия

Для цитирования: Антропова О. Н., Образцова Л. А. Солечувствительная артериальная гипертензия: современные патогенетические механизмы и перспективы. Артериальная гипертензия. 2023;29(1):6–13. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-6-13

Salt-sensitive hypertension: modern pathogenetic mechanisms and prospects

O. N. Antropova, L. A. Obratzsova
Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Corresponding author:
Oksana N. Antropova,
Altai State Medical University,
40 Lenina str., Barnaul, 656038 Russia.
Phone: 8 (3852) 20-12-79.
E-mail: antropovaon@mail.ru

Received 21 June 2022;
accepted 2 December 2022.

Abstract

The article presents the recent data on the pathogenic links and potential targets for the treatment of salt-sensitive hypertension (HTN). Distinguishing salt-sensitive and salt-resistant phenotypes is one approach to personalized medicine. In the review, special attention is paid to the intestinal microbiota as an etiological factor in salt-sensitive HTN, which, along with the imbalance of neurohumoral systems and the subsequent dysregulatory hemodynamic response to salt load, plays a leading role in the development of salt sensitivity. The advantages and limitations of methods for quantitative assessment of sodium intake are discussed, ways of their optimization are indicated, which is necessary for a more accurate determination of the optimal threshold for salt intake.

Key words: salt sensitivity, hypertension, salt intake, sodium deposition

For citation: Antropova ON, Obratzsova LA. Salt-sensitive hypertension: modern pathogenetic mechanisms and prospects. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(1):6–13. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-6-13

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных (хроническая болезнь почек) заболеваний [1–3]. Развитие АГ наряду с генетической предрасположенностью связано с действием внешних факторов, в частности, с избыточным употреблением соли, которая является классическим источником ионов натрия. Установлено, что реакция артериального давления (АД) в ответ на солевую нагрузку является индивидуальной, что служит основанием выделения чувствительных и нечувствительных к соли лиц. Критериями солечувствительной АГ являются повышение АД более чем на 5 мм рт. ст. или более 5 % от среднего АД в ответ на солевую нагрузку [4]. Крупные популяционные исследования демонстрируют более высокую частоту

данной формы АГ у женщин, у пожилых людей и у афроамериканцев [4, 5]. Распространенность солечувствительности достигает 32–64 % у пациентов с гипертензией и до 50 % у лиц с нормальными значениями АД [6]. Солечувствительная АГ является независимым фактором риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [4, 6]. Следовательно, поиск возможных мишеней терапии с разработкой эффективных методов лечения позволит улучшить прогноз данной категории пациентов, что подчеркивает актуальность и перспективность данного направления.

Механизмы поглощения и депонирования натрия

Взаимосвязь между повышенным потреблением поваренной соли и АГ продемонстрирована достаточно давно. Исследование W. Kempner (1949) показало значительное снижение АД у больных с высоким АД, обусловленной в том числе заболеваниями почек, с помощью изменения пищевого рациона

с исключением продуктов, содержащих соль [7]. F. C. Luft и соавторы (1982) продемонстрировали, что ограничение натрия снижает АД только у части пациентов: так, афроамериканцы и пожилые люди менее эффективно выделяют натрий, чем лица того же пола и расы [8]. Обоснованность резкого ограничения потребления поваренной соли при различных формах АГ, в том числе экспериментальной (удалось получить линию крыс с солечувствительной АГ), была четко показана в серии публикаций L. Dahl и соавторов (1972) [9, 10]. A. Guyton и соавторы (1972) объяснили развитие АГ при избыточном потреблении соли относительной недостаточностью почечных механизмов его экскреции [11]. В крупном эпидемиологическом исследовании INTERSALT было установлено, что у лиц, в рационе которых содержание натрия снижено, менее выражен возрастной подъем систолического и диастолического АД [12].

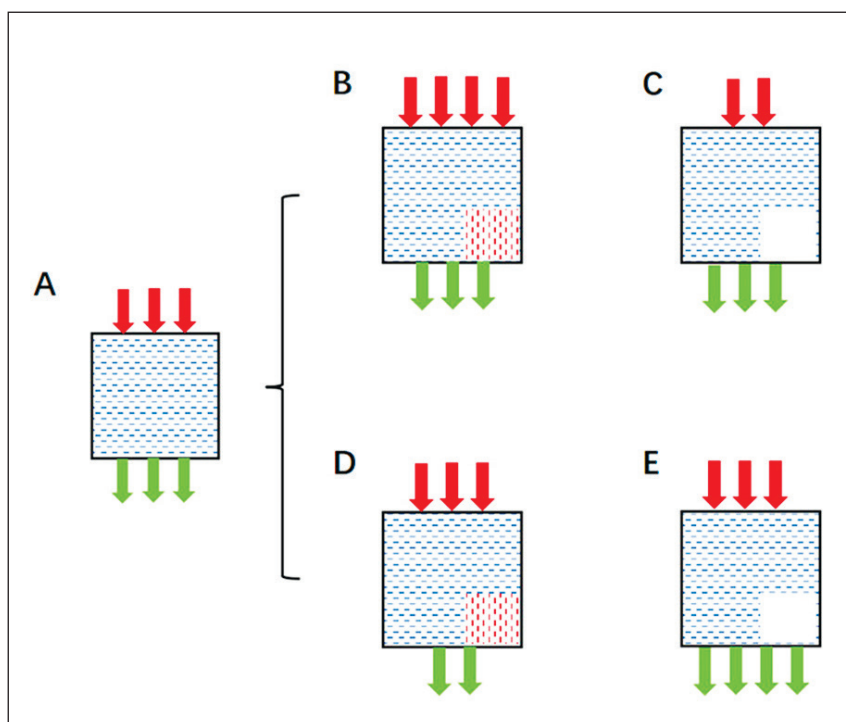
Как показало исследование INTERSALT, надежным маркером количества соли в рационе является экскреция натрия с мочой, оцененная за сутки [13]. На протяжении многих лет именно этот метод был «золотым стандартом» оценки потребления соли, так как почти 95 % поступившего натрия выводится с мочой, однако при данной оценке не учитывается количество натрия в депо. В связи с этим предложена концепция, объясняющая роль поступления, экскреции с мочой и выделения натрия [6]. Рисунок 1 наглядно демонстрирует феномен «черного ящика» (задержки натрия в организме): на панели А, В и С одна и та же экскреция натрия с мочой при различном поступлении натрия, в то время как в организме остается больше натрия для панели В и меньше для панели С ввиду различий в поступлении натрия. Не оказало влияния на уровень натрийуреза разное количество поступивших ионов Na^+ на иллюстрациях В и С, что объясняется задержкой ионов Na^+ в организме в случае В. В то же время при одинаковом количестве поступивших ионов Na^+ на картинках А, D и Е экскреция ионов Na^+ ввиду их задержки в депо организма ниже на иллюстрации D, чем на иллюстрации Е. Таким образом, при эквивалентной суточной экскреции натрия трудно различить большее или меньшее его депонирование, а суточная 24-часовая экскреция натрия с мочой не может в полной мере отражать процесс задержки натрия в организме.

Феномен «черного ящика» обусловлен активностью абсорбции ионов натрия, которая осуществляется путем их транспорта по ионным каналам (Na^+/H^+ , $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ обменники, эпителиальные натриевые каналы), локализованным на апикальной поверхности энтероцитов, а также неосмотической задержкой натрия (то есть не сопровождающейся

увеличением объема циркулирующей крови) в коже, скелетной мускулатуре и поверхностном эндотелиальном слое, которые составляют так называемый «третий компартмент» депонирования ионов натрия (перечисленные компоненты являются наиболее изученными, однако накопление натрия также происходит в других органах и тканях) [6]. Результаты последних исследований, посвященных механизмам регуляции водно-солевого баланса, продемонстрировали, что классическая модель, включающая взаимодействие двух компартментов — внеклеточной и внутриклеточной жидкостей, недостаточно объясняет гомеостаз натрия и водный баланс, в частности, описанный выше «феномен черного ящика» [6, 16]. Благодаря отрицательному заряду гликозаминогликаны способны связывать ионы натрия, что в результате нейтрализует их [16]. Описанный процесс лежит в основе неосмотической задержки натрия. Таким образом, в тканях и органах, богатых гликозаминогликанами (кожа, суставные хрящи и так далее), происходит депонирование катионов натрия. Более того, этерификация остатками серной кислоты усиливает степень отрицательного заряда гликозаминогликанов, что позволяет им связывать большее количество катионов натрия. Существует ряд факторов, оказывающих влияние на уровень задержки натрия в интерстициальном пространстве, к которым относятся возраст, пол, сахарный диабет, инфекционные заболевания, воспаление, состояние микробиоты кишечника, что необходимо учитывать при оценке натриевого гомеостаза с использованием модели «черного ящика» [31]. Таким образом, можно выдвинуть предположение о возможном ограничении использования модели «черного ящика» для анализа натриевого баланса у отдельных категорий пациентов, у которых в силу перечисленных выше обстоятельств процесс депонирования ионов натрия имеет свои особенности.

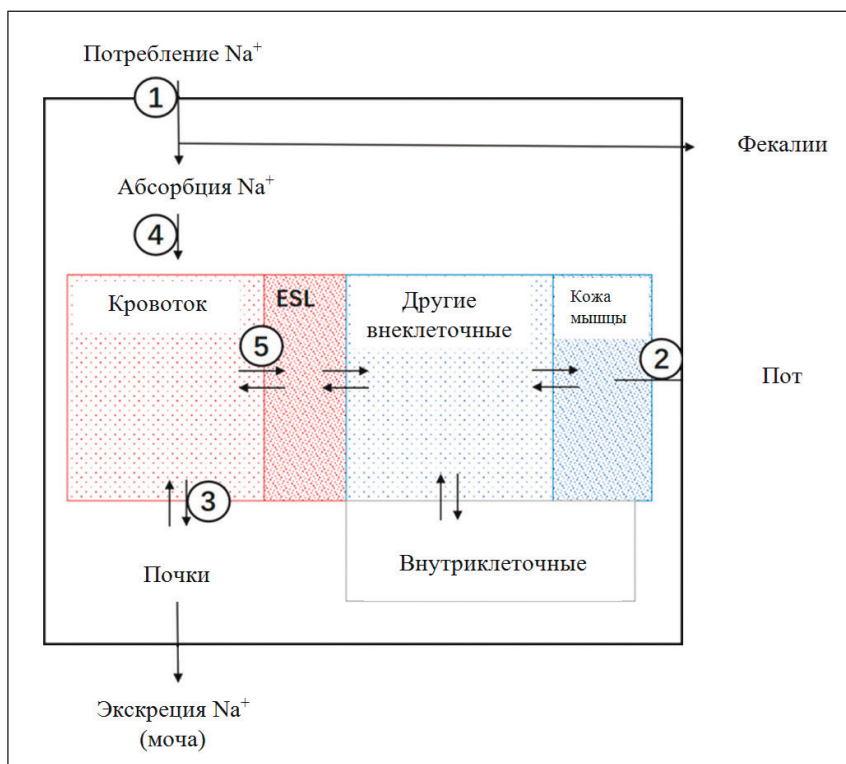
На рисунке 2 представлены различные шаги воздействия на задержку натрия, включающие всасывание, хранение и выведение. Шаги 1, 2 и 3 представляют традиционные пути вмешательства для снижения натрия: сокращение перорального приема натрия, диуретики и ингибиторы SGLT2, усиливающие диурез. Шаги 4 и 5 представляют собой новые пути. Абсорбция натрия после потребления соли (шаг 4 на рисунке 2): регуляция всасывания натрия в проксимальном отделе толстой кишки млекопитающих происходит на апикальной поверхности эпителия, является энергозатратным процессом, опосредованным АТФ-азой, поэтому кишечные бактерии, продуцирующие биологически активные вещества, влияют на многочисленные кишечные функции эпителиальных клеток, в том числе вса-

Рисунок 1. Поглощение, экскреция и хранение ионов Na^+ в «черном ящике»



Примечание: красная стрелка — потребление Na^+ ; зеленая стрелка — экскреция Na^+ ; квадрат с синими точками — Na^+ в организме; красные точки означают, что в организме осталось больше Na^+ ; пустой квадрат означает, что в организме осталось меньше Na^+ [Адаптировано Zhiyi Ma, Scott L, Hummel MD, Yuanyuan Ch. From salt to hypertension, what is missed? J Clin Hypertens. 2021;23(12):2033–2041. doi:10.1111/jch.14402].

Рисунок 2. Поглощение и хранение ионов натрия в «черном ящике»



Примечание: ESL — endothelial surface layer (эндотелиальный поверхностный слой) [Адаптировано Zhiyi M, Scott L, Hummel MD, Yuanyuan Ch. From salt to hypertension, what is missed? J Clin Hypertens. 2021;23(12):2033–2041. doi:10.1111/jch.14402].

сывание натрия [14]. Процесс реабсорбции ионов натрия заслуживает особого внимания ввиду наличия множества ионных каналов, которые характеризуются различными механизмами транспорта. Стоит отметить, что центральное место в обеспечении реабсорбции ионов натрия в кишечнике играет 3-я изоформа Na^+/H^+ -обменника (NHE3), которая в настоящее время изучается как потенциальная мишень для создания новых антигипертензивных препаратов [32]. Работа фермента карбоангидразы сопровождается образованием угольной кислоты, которая является источником H^+ и HCO_3^- . Таким образом, происходит обмен протонов водорода на ионы натрия посредством транспорта через NHE3. Функционально NHE3 связана с $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ — антипортером, что обеспечивает электронейтральный транспорт NaCl . Немаловажную роль играет Na^+/K^+ -АТФ-аза, которая обеспечивает перемещение ионов натрия через мембрану энтероцита, создавая электрохимический градиент. Состояние микробиоты кишечника и уровень pH кишечного содержимого оказывают влияние на активность реабсорбции ионов натрия [16, 31, 32]. Бутират и другие короткоцепочечные жирные кислоты, продуцируемые бактериями, формирующими кишечную микробиоту, увеличивает экспрессию NHE3, тем самым способствуя трансэпителиальному транспорту ионов натрия [16]. Изменяют экспрессию NHE3 и гуморальные факторы (глюкокортикоиды, альдостерон, серотонин), метаболический ацидоз, провоспалительные цитокины [33].

Основным хранилищем натрия является поверхностный слой эндотелия. Это динамический слой на просветной стороне эндотелиальных клеток сосудов, который постоянно обменивается с текущей кровью и аналогичным образом буферизует связывание натрия с отрицательно заряженными частицами. Когда клетки эндотелия турбулентны, больше ионов натрия транспортируется в эндотелиальные клетки, что приводит к уплотнению эндотелия и задержке воды [15]. Кроме того, нарушение функции эндотелиальных клеток влияет на другие их функции, например, производство оксида азота (NO).

Таким образом, открытие описанного феномена определяет необходимость поиска новых методов оценки количества потребляемой соли с разработкой оптимальных пороговых значений, а также новых мишеней терапии солечувствительной АГ.

Патогенетические механизмы солечувствительной АГ

Изучение новых патогенетических механизмов солечувствительной АГ представляет огромный практический интерес для исследователей разных

стран. Патопфизиология данного состояния носит мультисистемный характер: сердечно-сосудистая, иммунная, эндокринная, мочевыделительная, центральная нервная системы вносят вклад в развитие солечувствительности [2–6]. Дисбаланс нейрогуморальных систем, таких как натрийуретическая/антинатрийуретическая, вазоконстрикторная/вазодилаторная, в том числе ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), симпатическая нервная система, запускает порочные круги патогенеза солечувствительной АГ [3]. Функционирование систем, участвующих в нейрогуморальной регуляции, определяет разницу гемодинамических изменений, связанных с употреблением соли у вышеуказанных групп людей. Установлено, что ряд предрасполагающих факторов (низкая масса тела при рождении, инсулинорезистентность, ожирение, старение и другое) в сочетании с наличием определенных генетических полиморфизмов вносят вклад в развитие солечувствительной АГ [2–4]. Наряду с вышеуказанными факторами большой вклад в развитие данной формы АГ вносят инсулинорезистентность, эндотелины, оксид азота (NO), активные формы кислорода, дофамин, метаболиты арахидоновой кислоты [2, 3, 5, 16].

РААС

Увеличенное поступление ионов натрия у нечувствительных к соли лиц сопровождается снижением уровней ангиотензина II и альдостерона, что является физиологическим ответом РААС в ответ на солевую нагрузку. Отдельные компоненты РААС предрасполагают к формированию повышенной чувствительности к соли. Так, вероятность ее максимальна у носителей аллеля W-гена альдостеронсинтазы (CYP11B2 1C) [17]. У человека уже установлены некоторые гены, предрасполагающие к солечувствительности, в частности Trp/Trp и Trp/Gly-варианты гена α -аддуцина [18], а также AA-вариант гена ангиотензиногена [19]. Продукты большинства генов, участвующих в развитии солечувствительности, так или иначе участвуют в регуляции почечного транспорта натрия, способствуя его задержке в организме [20].

Симпатическая нервная система

Несколько исследований на людях и животных показали роль симпатической нервной системы при солечувствительной АГ. Показано, что причиной неэффективного лечения АГ является повышение норадреналина в плазме в условиях солевой нагрузки [21], а почечная денервация предотвращает индуцированное солью повышение АД при солечувствительности [22]. Несколько исследователей пред-

положили, что при избытке соли, возможно, в результате перепроизводства мозгом активных форм кислорода, происходит центральное симпатозбуждение, возникает реноспецифическая симпатостимуляция: за счет стимуляции $\beta 1$ -адренорецепторов повышается высвобождение ренина, увеличивается продукция ангиотензина II, в результате усиливается проксимальная реабсорбция Na^+ ; стимуляция $\beta 2$ -адренорецепторов в дистальных извитых канальцах приводит к активации $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ — котранспортера, последний механизм может быть важен при некоторых типах солечувствительной гипертензии [23].

Ренальная дисфункция

Ведущую роль в регуляции уровня АД играют почки, что позволяет предположить ренальную дисфункцию как причину дисрегуляторного гемодинамического ответа на солевую нагрузку. Оценка АД, функции почек, почечного кровотока во время введения растворов NaCl с разным осмотическим давлением (были использованы 0,4 % и 4 % растворы NaCl) крысам разных фенотипов (солечувствительным, нечувствительным к соли, солечувствительным с интегрированной в геном хромосомой от несолечувствительной линии) продемонстрировала связь между увеличением АД и повреждением почек (гломерулосклероз, тубулоинтерстициальный фиброз) у солечувствительных крыс как исход высокосолевого питания длительностью 3 недели [6]. Авторами данного исследования описана теория вазодисфункции, заключающаяся в отсутствии снижения сопротивления сосудов почек в ответ на увеличение объема циркулирующей крови, что было характерно для солечувствительного фенотипа, что может быть обусловлено как генетическими полиморфизмами, так и повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-17) ввиду активации Na^+ -каналов иммунокомпетентных клеток в условиях солевой нагрузки [3, 6, 14]. Активация иммунных клеток сопровождается инфильтрацией периваскулярного пространства Т-лимфоцитами, что влечет за собой ренальную вазодисфункцию. Напротив, протекция от почечного гиперфильтрационного повреждения в условиях соль-индуцированного повышения АД осуществлялась посредством снижения почечного сосудистого сопротивления у нечувствительных к соли крыс [6].

Одной из важнейших функций почек является контроль электролитного баланса, в частности, поддержание гомеостаза ионов натрия. Стоит отметить, что во многих исследованиях сделан акцент на сохранении физиологического уровня экскреции ионов натрия при солечувствительном фенотипе [3, 6]. Гуморальную регуляцию работы Na^+ -каналов,

представленных в дистальных извитых канальцах нефрона, эндотелиальных клетках, иммунокомпетентных клетках, клетках центральной нервной системы осуществляет ряд биологически активных веществ, в частности, альдостерон, ангиотензин II, вазопрессин, инсулин [14]. Генетические вариации, приводящие к дисфункции Na^+ -каналов ввиду изменения их структуры, ассоциированы с развитием солечувствительной АГ, механизмы которой были продемонстрированы в экспериментах с участием животных моделей [14]. Солевая нагрузка у чувствительных к соли линии крыс приводила к увеличению экспрессии Na^+ -каналов в сочетании с повышенным уровнем альдостерона, при этом значения АД поддавались контролю с помощью амилорида, что является косвенным доказательством роли Na^+ -каналов в развитии солечувствительной АГ [14].

Эндотелиальная дисфункция

Также ряд авторов полагают, что солечувствительность является результатом нарушения функций эндотелия, вырабатывающего недостаточное количество эндогенного оксида азота, который является вазодилататором и влияет на натрийурез, в норме усиливающий его. Есть данные, что высокосолевого питания ведет к снижению выработки оксида азота из-за врожденной неспособности регулировать этот процесс у солечувствительных больных АГ. Главная роль эндотелия сосудов заключается в поддержании гомеостаза, он регулирует вазодилатирующую и вазоконстрикторную системы, синтез и ингибирование факторов пролиферации и фибринолиза, агрегацию тромбоцитов и выработку про- и противовоспалительных факторов. Описанные изменения неизбежно приводят к ремоделированию стенки сосуда [5, 7]. Как результат, возникает дисбаланс между объемом циркулирующей крови и общим периферическим сопротивлением, проявляющийся в стойкой вазоконстрикции на фоне гиперволемии, обусловленной задержкой ионов натрия у солечувствительных лиц [2, 5, 7]. Воспаление, как универсальная защитная реакция организма на повреждение, также может послужить причиной эндотелиальной дисфункции. Повышенное поступление соли запускает ток ионов натрия через Na^+ -каналы дендритных клеток, которые обмениваются на ионы Ca^{2+} через $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменник [3, 14]. Вход Ca^{2+} активирует протеинкиназу C, что сопровождается фосфорилированием субъединицы NADPH и, как результат, активацией данного фермента, с последующим образованием активных форм кислорода и изолевугландинов [4, 14]. Изолевугландины, продукты изопропанового перекисного окисления липидов, обладают чрезвычайно выраженной биологической активностью

и, образуя ковалентные связи с остатками лизина, способствуют посттрансляционной модификации белков, что делает их чужеродными антигенами для иммунокомпетентных клеток [4, 24]. Вышеописанный каскад патофизиологических механизмов лежит в основе гиперпродукции провоспалительных цитокинов, что инициирует нарушение вазореактивности. Широко распространенным этиологическим фактором дисфункции эндотелия является ожирение: повышенное образование цитокинов и хемокинов жировой тканью у тучных пациентов приводит к хроническому субклиническому воспалительному состоянию с высоким уровнем С-реактивного белка [5, 25].

Роль микробиоты

Накоплены данные о связи между составом микробиоты, который во многом определяется количеством соли в рационе, и риском развития инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, хронического системного воспаления, которые служат пусковыми факторами сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ [4, 26, 27]. Диета с высоким содержанием соли способствует увеличению колонизации кишечника бактериями типа Firmicutes с последующим ростом соотношения Firmicutes/Bacteroidetes у пациентов с АГ, что усугубляется при сопутствующем ожирении [4]. Нарушение состава кишечного микробиома, сопровождающееся избыточным образованием и поступлением в кровоток эндотоксина (липополисахарида клеточной стенки грамотрицательных бактерий), инициирует целый ряд межклеточных взаимодействий, результатом которых является активация Т-лимфоцитов с высвобождением интерлейкина 17 (ИЛ-17), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), ИЛ-1 β , ИЛ-6, что является центральным звеном патогенеза синдрома системного воспалительного ответа [4, 27]. Таким образом, персистирующее хроническое воспаление, вызванное дисбиозом ввиду избыточного употребления соли, становится основой формирования солечувствительного фенотипа АГ. Большое значение придают и продуктам микробной ферментации углеводов, жиров и белков, вырабатываемых преимущественно анаэробными бактериями, — короткоцепочечным жирным кислотам, к которым относятся бутират, пропионат и ацетат [27]. Способность короткоцепочечных жирных кислот предотвращать развитие синдрома системного воспалительного ответа реализуется через поддержание целостности кишечного барьера за счет стимуляции синтеза муцина, что не допускает избыточное поступление липополисахаридов в кровоток, подавляет активность медиаторов воспаления [27]. Бутират является по-

ставщиком энергии для колоноцитов, необходимой для работы ионных каналов, ответственных за реабсорбцию натрия в проксимальном отделе толстого кишечника [6], а также выступает в качестве непосредственного участника дифференцировки регуляторных Т-лимфоцитов, модулирует функцию макрофагов, что обуславливает роль бутирата в регуляции иммунного гомеостаза толстого кишечника [28]. Избыточное потребление соли приводит к уменьшению количества важных продуцентов свободных жирных кислот, таких как представители семейств Lachnospiraceae (род Roseburia) и Ruminococcaceae (род Oscillospira), и меньшему содержанию бутирата в кале [29]. В исследовании на мышах было отмечено уменьшение числа Lactobacillus spp. и рост числа представителей семейств Lachnospiraceae и Ruminococcaceae (рода Ruminococcus) при диете с избытком соли [30].

Таким образом, немедикаментозной стратегией борьбы с солечувствительной АГ является ограничение количества соли в рационе, однако определение оптимального порога потребления соли имеет ряд ограничений, связанных с индивидуальными физиологическими реакциями. Более целостная оценка, включающая всасывание, депонирование и выведение натрия, а также понимание патофизиологических изменений, связанных с формированием солечувствительности, могли бы индивидуализировать рекомендации и выявить новые стратегии профилактики и лечения АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russ J Cardiol. 2020;25(3):3786. In Russian].
2. Hirohama D, Fujita T. Evaluation of the pathophysiological mechanisms of salt-sensitive hypertension. Hypertens Res. 2019;42(12):1848–1857. doi:10.1038/s41440-019-0332-5
3. Eljovich F, Laffer C, Sahinoz M, Pitzer A, Ferguson J, Kiraboccorresponding A. The gut microbiome, inflammation, and salt-sensitive hypertension. Curr Hypertens. 2020;22(10):79. doi:10.1007/s11906-020-01091-9
4. Faulkner JL, Belin de Chantemèle EJ. Female sex, a major risk factor for salt-sensitive hypertension. Curr Hypertens. 2020;22(12):99. doi:10.1007/s11906-020-01113-6
5. Balafa O, Kalaitzidis RG. Salt sensitivity and hypertension. J Hum Hypertens. 2021;35(3):184–192. doi:10.1038/s41371-020-00407-1

6. Zhiyi Ma, Scott L, Hummel MD, Yuanyuan Ch. From salt to hypertension, what is missed? *J Clin Hypertens*. 2021;23(12):2033–2041. doi:10.1111/jch.14402
7. Kempner W. Treatment of heart and kidney disease and arteriosclerotic vascular disease with rice diet. *Ann Intern Med*. 1949;31(5):821–856.
8. Luft FC, Weinberger MH, Grim CE. Sodium sensitivity and resistance in normotensive humans. *Am J Med*. 1982;72(5):726–736. doi:10.1016/0002-9343(82)90537-x
9. Dahl LK, Leitl G, Heine M. Influence of dietary potassium and sodium/potassium molar ratios on the development of salt hypertension. *J Exp Med*. 1972;136(2):318–330.
10. Dahl LK. Salt and hypertension. *Am J Clin Nutr*. 1972;25(2):231–244.
11. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AV, Scheel KW, Manning RD, Norman RA. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med*. 1972;52(5):584–594.
12. Stamler J, Rose G, Elliott P, Dyer A, Marmot MR, Stamler R. Findings of the international cooperative INTERSALT study. *Hypertension*. 1991;17(1 Suppl):I9–15.
13. Dyer A, Elliott P, Chee D, Stamler J. Urinary biochemical markers of dietary intake in the INTERSALT study. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(4 Suppl):1246S–1253S.
14. Potter JC, Whiles SA, Miles CB, Whiles JB, Mitchell MA, Biederman BE et al. Salt-sensitive hypertension, renal injury, and renal vasodysfunction associated with dahl salt-sensitive rats are abolished in consomic SS.BN1 rats. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(21):e020261. doi:10.1161/JAHA.120.020261
15. Ordache C, Duszyk M. Sodium 4-phenylbutyrate upregulates ENaC and sodium absorption in T84 cells. *Exp Cell Res*. 2007;313(2):305–311.
16. Titze J, Shakibaei M, Schafflhuber M, Schulze-Tanzil G, Porst M, Schwind KH et al. Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na⁺ storage in the skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287(1):H203–H208. Erratum in: *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287(3): H1433.
17. Pamies-Andreu E, Ramirez-Lorca R, Stiefel Garcia-Junco P, Muñoz-Grijalbo O, Vallejo-Maroto I, Garcia Morillo S. Renin-angiotensin-aldosterone system and G-protein beta-3 subunit genopolymorphisms in salt-sensitive essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2003;17(3):187–191.
18. Cusi D, Barlassina C, Azzani T, Casari G, Citterio L, Devoto M et al. Polymorphisms of a-adducin and salt-sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet*. 1997;349(9062):1338–1339.
19. Hunt SC, Cook NR, Oberman A, Cutler JA, Hennekens CH, Allender PS et al. Angiotensinogen genotype, sodium reduction, weight loss, and prevention of hypertension: trials of hypertension prevention phase II. *Hypertension*. 1998;32(3):393–401.
20. Cusi D, Barlassina C, Taglietti MV. Genetics of human arterial hypertension. *J Nephrol*. 2003;16(4):609–615.
21. Fujita T, Henry WL, Bartter FC, Lake CR, Delea CS. Factors influencing blood pressure in salt-sensitive patients with hypertension. *Am J Med*. 1980;69(3):334–344.
22. Fujita T, Sato Y. Role of hypothalamic-renal noradrenergic systems in hypotensive action of potassium. *Hypertension*. 1992;20(4):466–472.
23. Ando K, Fujita T. Pathophysiology of salt sensitivity hypertension. *Ann Med*. 2012;44(Suppl 1): S119–S126. doi:10.3109/07853890.2012.671538
24. Mutchler SM, Kirabo A, Kleyman TR. Epithelial sodium channel and salt-sensitive hypertension. *Hypertension*. 2021;77(3):759–767. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14481
25. Feng W, Dell'Italia LJ, Sanders PW. Novel paradigms of salt and hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(5):1362–1369. doi:10.1681/ASN.2016080927
26. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*. 2022;55(1):31–55. doi:10.1016/j.immuni.2021.12.013
27. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Павлеева Е.Е., Головина О.В., Арабинский Н.А. Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний с повышением проницаемости кишечной стенки: результаты научных и контролируемых клинических исследований. *Фарматека*. 2021;28(3):39–49. doi:10.18565/pharmateca.2021.3.39-49 [Ostroumova OD, Kochetkov AI, Pavleeva EE, Golovina OV, Arablisky NA. Relationship of cardiovascular diseases with increased intestinal wall permeability: results of scientific and controlled clinical studies. *Pharmateka*. 2021;28(3):39–49. In Russian].
28. Котрова А.Д., Шишкин А.Н., Ермоленко Е.И., Сарайкина Д.А., Воловникова В.А. Микробиота кишечника при артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(6):620–628. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-6-620-628 [Kotrova AD, Shishkin AN, Ermolenko EI, Saraykina DA, Volovnikova VA. Gut microbiota in arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(6):620–628. In Russian].
29. Miranda PM, De Palma G, Serkis V, Lu J, Louis-Auguste MP, Carville JL et al. High salt diet exacerbates colitis in mice by decreasing Lactobacillus levels and butyrate production. *Microbiome*. 2018;6(1):57. doi:10.1186/s40168-018-0433-4
30. Wang C, Huang Z, Yu K, Ding R, Ye K, Dai C et al. High salt diet has a certain impact on protein digestion and gut microbiota: a sequencing and proteome combined study. *Front Microbiol*. 2017;8:1838. doi:10.3389/fmicb.2017.01838
31. Gurney MA, Laubitz D, Ghishan FK, Kiela PR. Pathophysiology of intestinal Na⁺/H⁺ exchange. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017;3(1):27–40.
32. Linz B, Saljic A, Hohl M, Gawalko M, Jespersen T, Sanders P et al. Inhibition of sodium-proton-exchanger subtype 3-mediated sodium absorption in the gut: a new antihypertensive concept. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;29:100591. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100591
33. He P, Yun CC. Mechanisms of the regulation of the intestinal Na⁺/H⁺ exchanger NHE 3. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:238080. doi:10.1155/2010/238080

Информация об авторах

Антропова Оксана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6233-7202, e-mail: antropovaon@mail.ru;

Образцова Лолита Андреевна — студентка ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5283-4996, e-mail: mob1977@mail.ru.

Author information

Oxana N. Antropova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy and Occupational Diseases, Altai State Medical University, ORCID: 0000-0002-6233-7202, e-mail: antropovaon@mail.ru;

Lolita A. Obratsova, Student, Altai State Medical University, ORCID: 0000-0001-5283-4996, e-mail: mob1977@mail.ru.