

Изменения сердечно-сосудистой системы у крыс, сопряженные с высоким потреблением хлорида натрия

О.Н. Береснева¹, М.М. Парастаева¹, Г.Т. Иванова², А.Г. Кучер¹,
Н.В. Швед¹, М.И. Зарайский¹, И.Г. Каюков¹, А.В. Смирнов¹

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии имени И.П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Береснева О.Н. — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) клинической физиологии почек научно-исследовательского института (НИИ) нефрологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России); Парастаева М.М. — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИЛ клинической физиологии почек НИИ нефрологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; Иванова Г.Т. — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной кардиологии ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН; Кучер А.Г. — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; Швед Н.В. — аспирант кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; Зарайский М.И. — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; Каюков И.Г. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий НИЛ клинической физиологии почек НИИ нефрологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; Смирнов А.В. — доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ нефрологии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Контактная информация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. Тел.: +7(812)346–39–26. E-mail: beresnevaolga@list.ru (Береснева Ольга Николаевна).

Резюме

Целью настоящего исследования стало изучение влияния рационов питания с разным содержанием поваренной соли на уровень артериального давления (АД) и процессы ремоделирования миокарда в связи с изменениями уровня экспрессии нуклеарного фактора транскрипции κВ (NFκB) в миокарде у крыс. **Материалы и методы.** Исследовано две группы крыс-самцов линии Wistar, получавших пищевой рацион с нормальным (0,34 %; n = 8) и высоким (8,0 %; n = 8) содержанием NaCl в течение 2 месяцев. Оценивались АД, концентрации в сыворотке крови: мочевины, креатинина, натрия; в моче — креатинина, белка и натрия. Рассчитывался индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), проводилось морфологическое светооптическое исследование миокарда, включая количественную морфометрию. В ткани сердца исследовался относительный уровень экспрессии гена нуклеарного фактора транскрипции κВ. **Результаты.** Содержание животных на рационе с большим количеством поваренной соли приводило к существенному нарастанию диуреза и концентрации натрия в моче. Величины АД и ИММЛЖ под влиянием высокого содержания соли существенно не изменялись. У животных с высоким потреблением NaCl развивались изменения в миокарде, выражающиеся в гипертрофии и, возможно, гиперплазии кардиомиоцитов. Кроме того, высокое потребление хлорида натрия приводило к развитию значительного периваскулярного фиброза, выраженному ангиоспазму, увеличению толщины стенки артерий за счет гипертрофии гладкомышечных клеток, вакуолизации гладкомышечных клеток и формированию перивазального склероза. Уровень экспрессии гена нуклеарного фактора транскрипции κВ в ткани миокарда животных, питавшихся кормом с высоким содержанием поваренной соли, оказался в 3,4 раза выше, чем у крыс, получавших низкосолевого рацион. **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют, что высокое потребление хлорида натрия может приводить к активизации процессов ремоделирования миокарда независимо от изменения АД.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, гипертрофия миокарда, хлорид натрия, нуклеарный фактор транскрипции κВ.

Changes of cardiovascular system in rats associated with high intake of sodium chloride

O.N. Beresneva¹, M.M. Parastaeva¹, G.T. Ivanova², A.G. Kucher¹,
N.V. Shwed¹, I.J. Zaraysky¹, I.G. Kayukov¹, A.V. Smirnov¹

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St Petersburg, Russia

² Institution of Physiology named after I.P. Pavlov, St Petersburg, Russia

Corresponding author: First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, 6/8 L. Tolstoy street, St Petersburg, Russia, 197022. Phone: + 7(812)346–39–26. E-mail: beresnevaolga@list.ru (Olga N. Beresneva, MD, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Kidney Clinical Physiology in the Nephrology Institute of the First Pavlov State Medical University of St. Petersburg).

Abstract

Objective. The aim of the research was to study the influence of diet with different contents of NaCl on the level of arterial blood pressure (BP), processes of myocardial remodeling in response to changes in nuclear transcription factor κ B (NF κ B) expression in the myocardium in rats. **Design and methods.** Two groups of male Wistar rats have received a diet with normal (0,34 %; n = 8) and high (8,0 %; n = 8) content of NaCl for 2 months. BP was measured; urea, creatinine and sodium levels in blood serum and creatinine, protein and sodium levels in the urine were determined. The cardiac left ventricular mass index (LVMI) was calculated, morphological study of myocardium (lightoptical microscopy), including quantitative morphometry was carried out. The relative expression level of the NF κ B gene was assessed in heart. **Results.** The high-salt diet resulted in a significant increase of diuresis and sodium concentration in the urine. High diet levels of NaCl did not affect significantly BP and LVMI. However, there were changes in the myocardium structure in the high-salt diet group, including myocardium hypertrophy and hyperplasia of cardiomyocytes, perivascular fibrosis, angiospasm, increased thickness of the artery walls due to smooth muscle cells hypertrophy, their vacuolization, and vascular sclerosis. There was a 3,4-fold increase in NF κ B gene expression level in myocardium in the high-salt group compared to the low-salt group. **Conclusions.** Our findings suggest that the high consumption of sodium chloride can cause myocardial remodeling regardless of changes in BP.

Key words: cardio-vascular system, myocardial hypertrophy, sodium chloride, nuclear transcription factor κ B.

Статья поступила в редакцию 30.05.14 и принята к печати 05.07.14.

Введение

Несмотря на имеющиеся в настоящее время клинические и экспериментальные данные, вопрос о механизмах влияния высокого содержания хлорида натрия в рационе на состояние сердечно-сосудистой системы и почек остается открытым. В настоящее время нет сомнений в том, что ограничение потребления поваренной соли ассоциировано с отчетливым уменьшением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1]. В то же время радикальное ограничение натрия в рационе может приводить к целому ряду негативных последствий [2].

Особый интерес вызывают представления о том, что рацион с высоким содержанием поваренной соли является независимым фактором развития ремоделирования органов, не ассоциированным с существенным ростом артериального давления (АД). При этом отдельные индивидуумы по-разному реагируют на повышение поступления хлорида натрия с пищей. Существенно, что значительная часть лиц с нормальным уровнем АД (около 25 %) при повышении потребления поваренной соли («сольчувствительные нормотоники») имеют более

высокий риск развития не только артериальной гипертензии (АГ), но и кумулятивной смертности, показатель которой близок к отмечающемуся у пациентов с устойчивой АГ. Несмотря на длительное изучение, проблема солевой чувствительности и солевой нагрузки остается не решенной окончательно, поскольку противоречивы представления не только о механизмах развития данного состояния, но даже об его определении и критериях [3].

Традиционно считалось, что увеличение потребления соли способствует задержке воды и экспансии объема внеклеточной жидкости, что способствует развитию АГ по объем-зависимому пути. Однако в последние годы в клинике и эксперименте было получено немало новых данных, существенно меняющих представления о механизмах развития кардиоваскулярных (в том числе АГ) и почечных повреждений при повышенном потреблении соли. Кратко их можно сформулировать в терминах прямой «токсичности» хлорида натрия на некоторые органы и ткани. Такой «токсический» эффект NaCl в конечном итоге приводит к ремоделированию компонентов микроциркуляторного русла. Данный

механизм реализуется за счет активации различных пролиферативных, профибротических и провоспалительных цитокинов, сигнальные пути которых в той или иной мере ассоциированы или контролируются изменениями экспрессии ряда нуклеарных факторов транскрипции. При этом нарастание резистивности мелких сосудов кожи может стать одной из причин, способствующих росту АД, вне зависимости от экспансии объема [3, 4]. Тем не менее многие вопросы о конкретных путях воздействия высокого потребления хлорида натрия на состояние гемодинамики и ремоделирование сердца остаются открытыми.

Целью настоящего исследования стало изучение влияния рационов питания с разным содержанием поваренной соли на уровни АД и ремоделирование сердца в связи с изменениями уровня экспрессии нуклеарного фактора транскрипции κB (NF κB) в миокарде у крыс.

Материалы и методы

Работа выполнена на взрослых крысах-самцах линии Wistar (питомник «Колтуши» Российской академии наук). Исследовано две группы лабораторных животных. Первая включала 8 интактных крыс-самцов, получавших стандартный пищевой рацион (0,34 % NaCl) в течение 2 месяцев. Вторая состояла из 8 аналогичных животных, получавших в течение того же срока рацион с высоким (8,0 %) содержанием NaCl. По содержанию белков, жиров и углеводов диеты были идентичными. Доступ к воде был свободным.

Регистрация артериального давления

Перед началом эксперимента и за сутки до его окончания у бодрствующих крыс осуществляли измерение системного АД манжеточным методом. Для этого животному, помещенному в индивидуальную камеру, на хвост надевали окклюзионную манжетку, соединенную с электроманометром «EN-EMA» (Швеция). Уровень АД у животного соответствовал величине давления в манжетке в момент прекращения пульсовых колебаний. Для каждой крысы выполнялись 4–5 замеров АД и рассчитывалось среднее значение трех последних измерений. Животных выводили из эксперимента декапитацией под легким эфирным наркозом. Все исследования проведены в соответствии с Международными стандартами по работе с лабораторными животными и с разрешения Этического комитета ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

Биохимические исследования

Перед выведением из эксперимента у животных, находящихся в метаболических камерах, собирали мочу в течение суток и регистрировали ее объем (V, мл/сут). Во время выведения из эксперимента у крыс выполняли забор образцов крови. С помощью стандартных лабораторных анализаторов в сыворотке крови измеряли концентрации мочевины (Sur, ммоль/л), креатинина (Scr, ммоль/л), натрия (SNa, ммоль/л); в моче — креатинина (Ucr, ммоль/л), белка (UP, г/л) и натрия (UNa, ммоль/л).

Оценка индекса гипертрофии

После выведения из эксперимента у животных всех исследуемых групп извлекали сердце и определяли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, мг). Поскольку масса органа имеет значимую вероятностную зависимость от степени его гипертрофии, для оценки последней использовали принятую в экспериментальной кардиологии формулу расчета индекса ММЛЖ (ИММЛЖ, мг/г), равную отношению ММЛЖ к массе тела [5].

Исследование экспрессии гена NF κB

В качестве основного материала для исследования использовался участок ткани миокарда крыс. Забор материала производился в стерильных условиях в пластиковые автоклавированные микропробирки «Эппендорф» емкостью 1,5 мл, с добавлением 0,2 мл 0,1 М раствора EDTA. Далее материал гомогенизировался с помощью однолезвий до кашицеобразного состояния. Полученный материал отмывался в TE и PBS буферах и использовался для выделения тотальной рибонуклеиновой кислоты (РНК). Тотальная РНК выделялась фенол-хлороформным методом, с помощью набора «РИБО-золь-А» («АмплиСенс», Россия), согласно прилагаемой инструкции. Приготовление комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты (кДНК) проводили с помощью реакции обратной транскрипции (набор «РЕВЕРТА-L-100», «АмплиСенс», Россия) в модификации для рандомизированных олигопраймеров с использованием обратной транскриптазы M-MLV. Данный протокол позволил использовать полученную кДНК как единую мишень для последующих амплификаций. Реакция амплификации (RealTimePCR-протокол) и детекция результатов проводилась с использованием прибора ДТ-96 («ДНК-Технология», Россия). Для каждой пробы ставились по две отдельные реакции — для гена NF κB p65 и гена GAPDH соответственно. Для проведения анализа полимеразной цепной реакции (ПЦР-анализа) использовалась реакционная смесь

фирмы «Синтол» (Россия) с интеркалирующим красителем SYBRGREEN. Состав реакционной смеси в конечном объеме 25 мкл был следующий: 2,5 мкл $10 \times$ реакционного буфера, 2,5 мкл $MgCl_2$ (25 мМ), 2,5 мкл смеси нуклеотидов трифосфатов (2,5 мМ), пара праймеров по 10 пмоль/мкл каждого, 0,2 мкл раствора Taq-полимеразы 5 Ед/мкл и 4 мкл кДНК. Праймеры были синтезированы в научно-производственной фирме «ЛИТЕХ» (Москва, Россия). Последовательности используемых праймеров были следующие:

NFkBp65F: 5-GTTCACAGACCTGGCATCC-3;
NFkBp65R: -TGTCACAGGCGAGTTATAGC-3;
GAPDH-F: 5-TGGAAATCCCATCACCATCT-3;
GAPDH-R: -GTCTTCTGGGTGGCAGTGAT-3.

Контроль контаминации реактивов проводился при помощи обязательной постановки отрицательного контроля (H_2O вместо кДНК). Типовая программа амплификации состояла из начальной денатурации — $95^\circ C$ (300 секунд) и 35 циклов ($95^\circ C$ — 15 секунд, $61^\circ C$ — 40 секунд). Учет результатов проводился прибором автоматически в режиме «качественный логарифмический обсчет». Вычисление относительного уровня экспрессии гена NFkB проводилось по полуколичественному протоколу методом $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

Гистологические исследования

Для патогистологического и иммуноморфологического исследований фрагменты миокарда каждого животного фиксировались незамедлительно после получения образцов ткани в 4-процентном забуференном PBS растворе ПФА, pH 7,4, в течение 24 часов, при комнатной температуре. После

стандартной обработки тканевых фрагментов (обезжиривание и пропитка) из парафиновых блоков были приготовлены серийные срезы толщиной 4–5 мкм. Препараты окрашивались гематоксилин/эозином и пиррофуксином по ван Гизону. Изучение патоморфологических изменений проводилось светооптически. Выраженность патогистологических изменений оценивалась с помощью количественной морфометрии в программе VideoTest 5.2.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Все результаты представлены как среднее \pm ошибка средней. Значимость различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для непарных сравнений. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Потребление в течение 2 месяцев диеты с высоким содержанием NaCl не вызвало статистически значимого подъема уровня АД у животных, содержащихся на высокосолевого диете, по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Концентрации мочевины, креатинина, натрия в сыворотке крови исследуемых групп животных также существенно не различались (табл. 1). Напротив, объем мочи и особенно концентрация в ней натрия к концу эксперимента у животных группы 2 были намного больше, чем у крыс группы 1 (табл. 1). Мочевая концентрация креатинина у животных, получавших рацион с 8-процентным содержанием поваренной соли, отчетливо снижалась. Заметного влияния высокого потребления NaCl на выраженность протеинурии не зарегистрировано.

Таблица 1

ИЗУЧЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ В КОНЦЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показатели $X \pm m$	Группа 1 (n = 8)	Группа 2 (n = 8)	p
АД, мм рт. ст.	130,0 \pm 5,0	135,0 \pm 5,0	> 0,05
Масса крысы, г	358,0 \pm 11,5	324,7 \pm 14,6	= 0,096
ММЛЖ, мг	820,7 \pm 24,0	746,7 \pm 30,0	= 0,077
ИММЛЖ, мг/г	2,30 \pm 0,04	2,31 \pm 0,07	> 0,05
Scr, ммоль/л	0,044 \pm 0,01	0,038 \pm 0,04	> 0,05
SNa, ммоль/л	143,8 \pm 1,2	144,1 \pm 1,0	> 0,05
Su, ммоль/л	6,2 \pm 0,5	5,6 \pm 0,8	> 0,05
V, мл/сут	7,0 \pm 0,5	8,9 \pm 1,0	< 0,05
UNa, ммоль/л	86,26 \pm 1,0	401,5 \pm 60,21	< 0,001
Ucr, ммоль/л	13,04 \pm 2,16	8,0 \pm 1,8	< 0,01
UP, г/л	0,88 \pm 0,17	0,61 \pm 0,24	> 0,05

Примечание: АД — артериальное давление; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

Рисунок 1. Сравнительная характеристика морфологических изменений кардиомиоцитов.
А — низкосолевая диета (контроль),
Б — высокосолевая диета. Окраска гематоксилин/эозин × 100

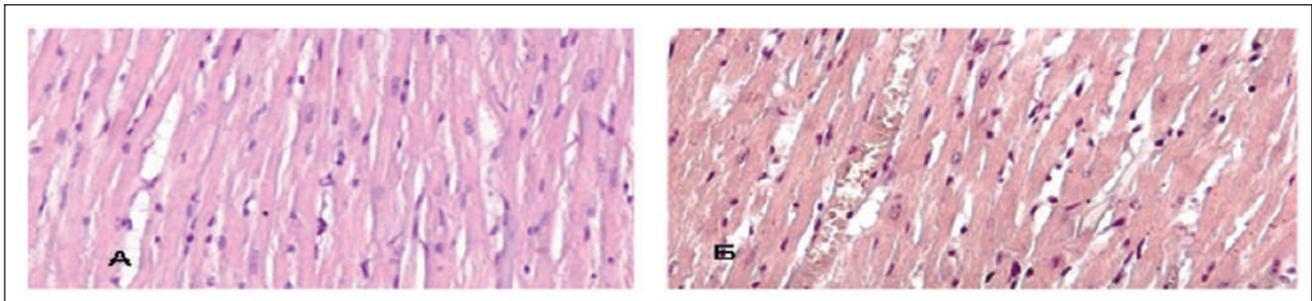


Рисунок 2. Сравнительная характеристика морфологических изменений сосудов.
А — низкосолевая диета (контроль),
Б — высокосолевая диета. Окраска пирюфуксином по ван Гизону × 200

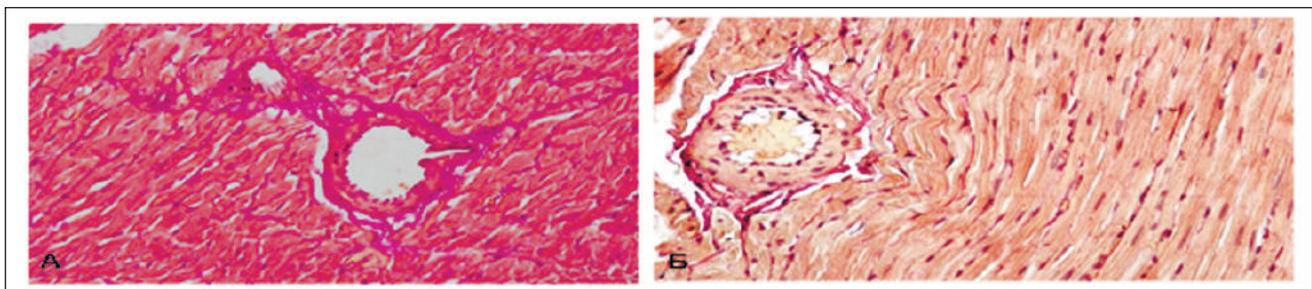


Рисунок 3. Уровень относительной экспрессии гена NFκB в миокарде экспериментальных животных (80 — группа 1, 81 — группа 2)

	Номер крысы							Средние величины	Относительный уровень экспрессии гена	
	80 1	80 2	80 3	80 4	80 5	80 6	80 7		80,0	ΔΔCt
NFκBp65	31,0	32,6	33,1	31,6		34,4	31,9	32,4	1,8	0,3
GAPDH	31,4	31,5	29,2	25,6	26,2	29,3	26,1	28,5		
	81 1	81 2	81 3	81 4	81 5	81 6	81,0			81/80
NFκBp65	30,0	33,7	31,6	32,3	33,8	32,3	32,3		-1,8	3,4
GAPDH	32,1	26,0	33,2	31,7	29,1	28,4	30,1			

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ МОРФОМЕТРИИ КАРДИОМИОЦИТОВ КРЫС, СОДЕРЖАЩИХСЯ НА РАЦИОНАХ С РАЗЛИЧНЫМ СОДЕРЖАНИЕМ ПОВАРЕННОЙ СОЛИ

Показатели X ± m	Группы		
	Группа 1	Группа 2	P
Толщина КМЦ, мкм	11,07 ± 0,4	14,1 ± 0,3	< 0,001
Площадь ядра, мкм ²	36,2 ± 2,3	44,3 ± 1,7	< 0,02
Длина ядра, мкм	12,6 ± 0,6	15,0 ± 0,6	< 0,02
Толщина ядра, мкм	3,7 ± 0,2	3,9 ± 0,1	нз

Примечание: КМЦ — кардиомиоцит; нз — различия статистически незначимы.

Показатели ММЛЖ и ИММЛЖ в группах сравнения существенно не различались (табл. 1). В то же время в ходе морфологических исследований миокарда крыс, получавших разное количество соли, были выявлены отчетливые различия. Содержание животных на высокосолевым рационе приводило к появлению полиморфизма ядер и гипертрофии кардиомиоцитов, потере поперечной исчерченности, белковой дистрофии и глыбчатому распаду в цитоплазме мышечных волокон. Наблюдался умеренный межмышечный отек (рис. 1). В контрольной группе в срезах миокарда наблюдался умеренный периваскулярный фиброз (по-видимому, вследствие того, что в исследование были включены взрослые крысы). Повышение содержания соли в рационе приводило к резкому нарастанию периваскулярного фиброза и развитию выраженного ангиоспазма на фоне уже упомянутой гипертрофии кардиомиоцитов (рис. 1).

Содержание экспериментальных животных на высокосолевым рационе вызывало также увеличение толщины стенки артерий за счет гипертрофии гладкомышечных клеток, вакуолизацию гладкомышечных клеток и формирование периваскулярного склероза (рис. 2).

Результаты количественной морфометрии выявили, что содержание животных на рационе со значительным количеством NaCl приводит к нарастанию толщины кардиомиоцита, площади и длины ядра клеток миокарда (табл. 2).

Наконец, уровень экспрессии гена нуклеарного фактора транскрипции κB в ткани миокарда животных, питавшихся кормом с высоким содержанием поваренной соли, оказался в 3,4 раза выше, чем у крыс, получавших низкосолевым рацион (рис. 3).

Обсуждение

Некоторые результаты, полученные в нашей работе, оказались довольно неожиданными. Мы не обнаружили существенного роста АД у крыс, находящихся на высокосолевым рационе в течение 2 месяцев эксперимента. Значительное потребление поваренной соли резко увеличивало почечную экскрецию натрия (табл. 1) — по-видимому, в основном за счет торможения тубулярной реабсорбции данного катиона, без отчетливого развития элементов осмотического солевого диуреза. Объем мочи у животных возрастал немногим более чем в 1,2 раза, тогда как UNa — почти в 5 раз (табл. 1). На высокосолевым диете, скорее всего, заметно не менялась и интенсивность гломерулярной фильтрации (некоторое нарастание диуреза при сравнительно небольшом снижении Ucr) (табл. 1). Так или иначе, крысы линии Wistar обладают высокой способностью

к выведению избытка поваренной соли, и за время эксперимента у них, по-видимому, не происходит существенной экспансии объема крови, которая могла бы послужить одной из причин роста АД.

Не срабатывал в данной ситуации и один из других возможных механизмов роста АД, ассоциированный с высоким потреблением хлорида натрия (рост периферического сосудистого сопротивления, связанный с ремоделированием лимфокапиллярной сети, прежде всего кожи). Дело может быть в том, что нарастание интерстициальной тоничности побуждает инфильтрирующие макрофаги к экспрессии TonEBP — фактора транскрипции, который повышает продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста C (VEGF-C). При повышенном потреблении соли также была обнаружена активация эндотелиальной формы NO синтазы (NOS3), которая частично опосредуется трансформирующим фактором роста бета (TGF- β). Данный механизм рассматривается как компенсаторный, цель его — создать дополнительный резервуар для депонирования ионов натрия и таким образом предотвратить экспансию объема. Кроме того, активация NOS3 способствует генерации оксида азота, возможно, противодействуя росту АД. Нарушениями в работе данного механизма по крайней мере частично пытаются объяснить появление сольчувствительной АГ [3, 4]. Можно предположить, что этот и подобные ему компенсаторные механизмы у исследованных нами лабораторных животных действуют достаточно надежно, что и препятствует появлению у них АГ, несмотря на длительное значительное потребление поваренной соли.

В то же время сердечно-сосудистая система не осталась безразличной к высокосолевым рациону. Индексы, характеризующие ММЛЖ по отношению к массе тела, в обеих группах оказались сравнимыми. При этом результаты морфологических исследований, в том числе количественной морфометрии, дают основания полагать, что в миокарде крыс, потреблявших рацион с 8-процентным содержанием хлорида натрия, имеются отчетливые проявления гипертрофии и, возможно, гиперплазии кардиомиоцитов (табл. 2, рис. 1). При этом у животных данной группы имело место отчетливое нарастание экспрессии гена нуклеарного фактора транскрипции κB в ткани миокарда (рис. 3). Все эти данные вместе дают основания предполагать, что содержание нормотензивных крыс Wistar на рационе с высоким содержанием хлорида натрия приводит к своеобразному профилю ремоделирования миокарда, который не определяется исключительно нарастанием АД. Интересно, что в данном случае рост мышечной ткани сердца должен чем-то компенсироваться

(сокращением жировой или соединительной ткани?), но ответа на данный вопрос пока нет. Не исключено, что при этом ремоделированию подвергаются и мелкие сосуды миокарда (рис. 2), что может в дальнейшем усугублять поражение сердца. Возможно, эти изменения связаны с активацией NFκB-ассоциированных сигнальных путей. Однако их роль в таком типе ремоделирования миокарда требует дальнейших исследований.

Выводы

Результаты нашего исследования указывают на то, что содержание крыс линии Wistar на высокосолевом рационе в течение 2 месяцев не приводит к значимому росту АД и нарастанию индексов гипертрофии миокарда. При этом в мышечной ткани сердца возникают своеобразные изменения, выражающиеся в гипертрофии и, возможно, гиперплазии кардиомиоцитов. Кроме того, высокое потребление хлорида натрия приводит к развитию значительного периваскулярного фиброза, выраженного ангиоспазма, увеличению толщины стенки артерий за счет гипертрофии гладкомышечных клеток, вакуолизации гладкомышечных клеток и формированию перивазального склероза. Возможно, эти изменения связаны с активацией NFκB-ассоциированных сигнальных путей.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Klaus D., Hoyer J., Middeke M. Salt restriction for the prevention of cardiovascular disease // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2010. — Vol. 107, № 26. — P. 457–462.
2. Ritz E., Mehls O. Salt restriction in kidney disease — a missed therapeutic opportunity? // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — Vol. 24, № 1. — P. 9–17.
3. Kanbay M., Chen Y., Solak Y., Sanders P.W. Mechanisms and consequences of salt sensitivity and dietary salt intake // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2011. — Vol. 20, № 1. — P. 37–43.
4. Pase M.P., Grima N.A., Sarris J. The effects of dietary and nutrient interventions on arterial stiffness: a systematic review // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2011. — Vol. 93, № 2. — P. 446–454.
5. Okoshi K., Ribeiro H., Okoshi M. et al. Improved systolic ventricular function with normal myocardial mechanics in compensated cardiac hypertrophy // *Jpn. Heart. J.* — 2004. — Vol. 45, № 4. — P. 647–656.