

КУЧЕР А. Г.¹, БЕРЕСНЕВА О. Н.¹,
ПАРАСТАЕВА М. М.¹, ИВАНОВА Г. Т.²,
ЗАРАЙСКИЙ М. И.¹, ШВЕД Н. В.¹, КАЮКОВ И. Г.¹

Высокое потребление соли, сердечно-сосудистая система и почки у спонтанно гипертензивных крыс

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

² Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6
e-mail: kvaka55@mail.ru

Статья поступила в редакцию 16.06.17 и принята к печати 15.07.17.

Реферат

Цель исследования – изучение влияния рационов питания с высоким или нормальным содержанием поваренной соли на уровень артериального давления (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), процессы ремоделирования миокарда и уровень экспрессии нуклеарного фактора транскрипции κB (NF κB) в миокарде и почках спонтанно гипертензивных крыс (SHR).

Материал и методы. Исследованы крысы SHR, получавшие 2 месяца рацион с нормальным (0,34 %; n=24) или высоким содержанием NaCl (8,0 %; n=25). Оценивали величину АД и ЧСС. Рассчитывали индексы массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), левой и правой почек (ИМЛП, ИМПП соответственно), проводили морфологическое светооптическое исследование миокарда, включая количественную морфометрию. У части лабораторных животных в ткани сердца и левой почки исследовали относительный уровень экспрессии гена нуклеарного фактора транскрипции κB .

Результаты исследования. У крыс SHR, получавших рацион с 8 %-м содержанием NaCl – уровень АД и ЧСС существенно не изменялся по сравнению с контролем, однако возрастали ИММЛЖ, ИМЛП, ИМПП. В миокарде крыс данной группы развивались изменения, выражающиеся в гипертрофии и, возможно, гиперплазии кардиомиоцитов, отмечались значительный периваскулярный фиброз, увеличение толщины стенки артерий, вакуолизация гладкомышечных клеток. Уровень экспрессии гена нуклеарного фактора транскрипции κB в ткани миокарда животных, получавших корм с высоким содержанием NaCl, оказался в 33 раза, а в ткани почек – в 12 раз выше, чем у крыс, получавших рацион с нормальным содержанием соли.

Выводы. Высокое содержание соли в рационе необязательно сопровождается ростом АД, но вызывает ремоделирование миокарда, по-видимому, за счет прямого негемодинамического, «токсического» воздействия. Негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему высокосолевых рационов частично реализуется через NF κB -ассоциированные сигнальные пути. Кроме того, диета с высоким содержанием NaCl вызывает активацию NF κB в почках.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая система, гипертрофия миокарда, почки, хлорид натрия, нуклеарный фактор транскрипции κB

Для цитирования: Кучер А. Г., Береснева О. Н., Парастаева М. М., Иванова Г. Т., Зарайский М. И., Швед Н. В., Каюков И. Г. Высокое потребление соли, сердечно-сосудистая система и почки у спонтанно гипертензивных крыс. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017;16(3):62–69. doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-3-62-69

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) – широко распространенная патология, приводящая к возрастающей нагрузке на системы здравоохранения во всем мире. В последние годы стало общепризнанным, что ХБП является важнейшим независимым фактором преждевременной смертности [15]. Имеется теснейшая взаимосвязь между хронической почечной дисфункцией и сердечно-сосудистой патологией. При этом ХБП рассматривается как один из основных предикторов сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности [3]. В свою очередь, артериальная гипертензия (АГ) и гипертрофия левого желудочка

у пациентов с ХБП считаются важными факторами кардиоваскулярного риска [4, 10].

Важным диетарным фактором, способным оказать влияние на течение ХБП и развитие кардиоваскулярных повреждений, является содержание поваренной соли в рационе. Несмотря на имеющиеся в настоящее время клинические и экспериментальные данные, вопрос о механизмах влияния высокого содержания NaCl в рационе на состояние сердечно-сосудистой системы и почек остается открытым. До сих пор не завершена дискуссия о необходимости снижения потребления натрия для всех членов общей популяции населения.

Существует мнение, что у больных с нарушением функции почек, в том числе связанным и со старением, содержание поваренной соли в рационе вносит вклад в развитие АГ и должно быть ограничено. При этом выявляется логарифмически-линейная зависимость между потреблением натрия и величинами артериального давления (АД), тогда как гипертензия рассматривается в качестве важнейшего фактора кардиоваскулярного риска [8, 17]. Помимо влияния на АД, избыточное содержание натрия в рационе ассоциировано с нарастанием риска ишемической болезни сердца и инсульта, а также некардиоваскулярных заболеваний, в том числе рака желудка, мочекаменной болезни и остеопороза [5]. Однако результаты ряда обширных метаанализов показывают, что зависимость между потреблением натрия и общей смертностью носит J- или U-образный характер [9]. Риск фатального исхода существенно возрастает при ежедневном поступлении натрия с рационом <3,0 г (<7,5 г поваренной соли) или >6,0 г (>15,0 г соли) [9]. То есть радикальное ограничение натрия в рационе может приводить к целому ряду негативных последствий [21].

Результаты исследований последних лет наводят на мысль, что существующие представления о механизмах негативного воздействия высокого содержания в рационе NaCl на кардиоваскулярную систему могут существенно измениться. Помимо «классического» механизма (повышенное поступление соли, ретенция воды, нарастание эффективного объема внеклеточной жидкости, перегрузка объемом, объемзависимая гипертензия), не исключено прямое воздействие хлорида натрия в отношении некоторых органов и тканей. Последний механизм реализуется за счет активации пролиферативных, профибротических и провоспалительных цитокинов, сигнальные пути которых контролируются изменениями экспрессии ряда нуклеарных факторов транскрипции. С другой стороны, нарастание резистивности мелких сосудов кожи может стать одной из причин, способствующих росту АД, вне зависимости от экспансии объема [14, 19]. Тем не менее многие вопросы о конкретных путях воздействия высокого потребления NaCl на состояние гемодинамики и ремоделирование сердца остаются открытыми [18].

В связи с этим мы провели исследование, целью которого стало изучение влияния рационов с разным содержанием хлорида натрия на уровень АД, процессы ремоделирования миокарда, экспрессию нуклеарного фактора транскрипции каппа В (NFκB) в миокарде и почках у спонтанно гипертензивных крыс.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на самцах крыс линии SHR (питомник «Колтуши» РАН). Масса животных в начале эксперимента составляла 190–220 г. Крысы были разделены на группы. Одна группа (n=24) в течение 2 месяцев получала стандартный пищевой рацион (0,34 % NaCl), другая группа (n=25) получала рацион с высоким (8,0 %) содержанием NaCl. 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 и подсчитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС). Подробное описание методики измерения АД представлено нами ранее [2]. Животных выводили из эксперимента декапитацией под легким эфирным наркозом.

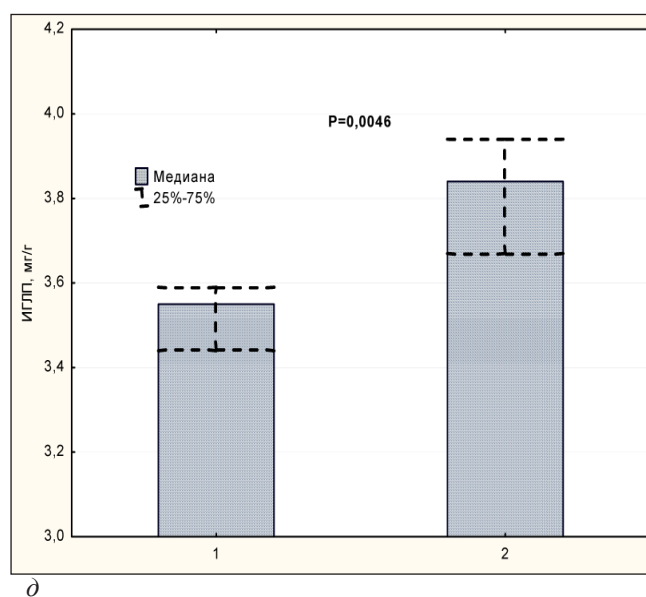
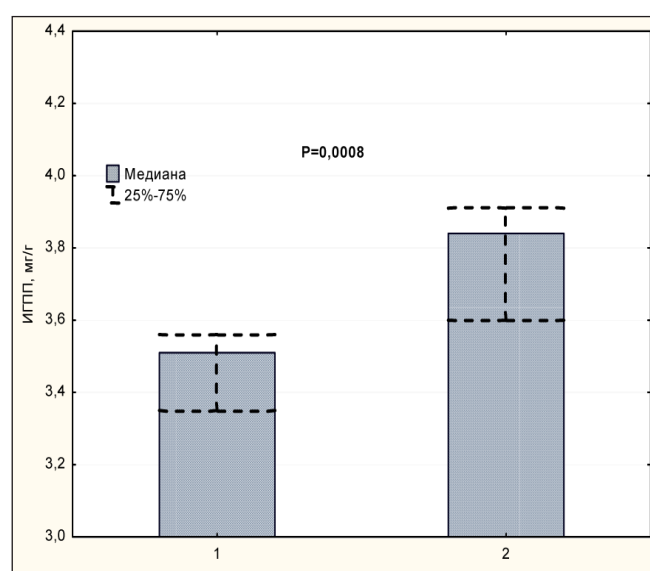
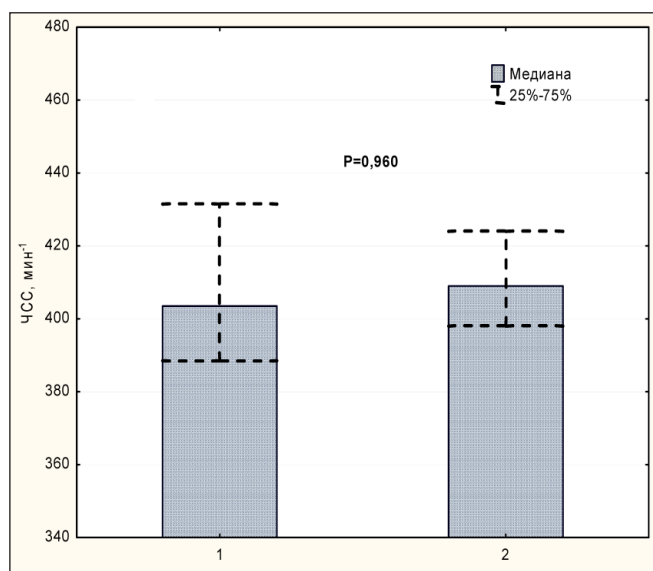
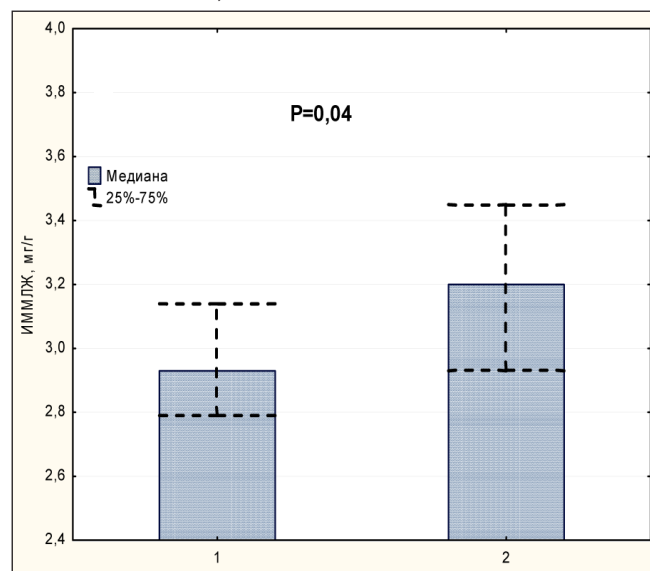
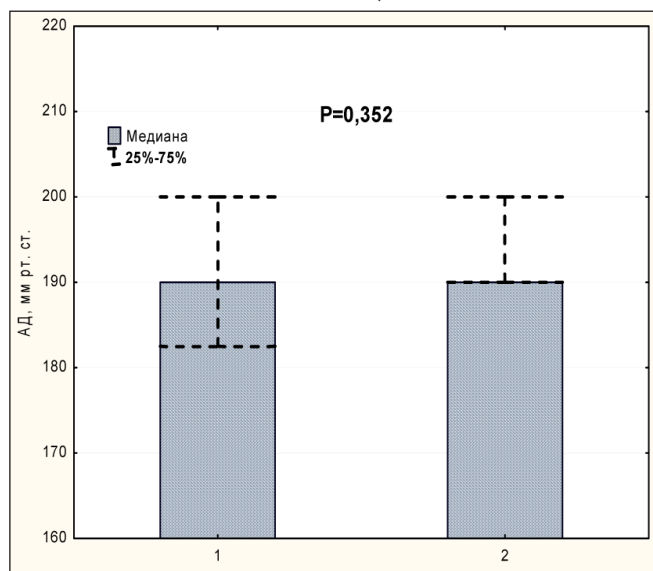
Оценка индекса гипертрофии. После выведения из эксперимента у всех животных определяли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, мг), массы левой (МЛП, мг) и правой (МПП, мг) почек и рассчитывали индексы массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и индексы массы левой (ИМЛП) и правой (ИМПП) почек. Для оценки индексов массы органов использовали принятую в экспериментальной кардиологии формулу расчета ИММЛЖ (мг/г), равную отношению масса органа/масса тела.

Исследование экспрессии гена NFκB. В качестве материала для исследования экспрессии гена NFκB использовался участок ткани миокарда или левой почки крыс. Тотальная РНК выделялась фенол-хлороформным методом, с помощью набора «Рибозоль-А» («Амплисенс», Москва) согласно прилагаемой инструкции. Приготовление кДНК проводили с помощью реакции обратной транскрипции (набор «Реверта-Л-100», «Амплисенс», Россия) в модификации для рандомизированных олигопраймеров, с использованием обратной транскриптазы М-MLV. Реакция амплификации и детекция результатов проводилась с использованием прибора ДТ-96 («ДНК-Технология», Москва, Россия). Для каждой пробы ставились по две отдельные реакции для гена NFκBp65 и гена GAPDH соответственно. Для проведения ПЦР-анализа использовалась реакционная смесь фирмы «Синтол» (Москва, Россия) с интеркалирующим красителем SYBRGREEN. Контроль контаминации реактивов проводился при помощи обязательной постановки отрицательного контроля (H₂O вместо кДНК). Вычисление относительного уровня экспрессии гена NFκB проводилось по полуколичественному протоколу методом 2^{-ΔΔCt} [1].

Гистологические исследования. Для гистологических исследований фрагменты миокарда животных фиксировались незамедлительно после получения образцов ткани в 4 %-м забуференном PBS растворе ПФА, pH 7,4, в течение 24 ч, при комнатной температуре. После стандартной обработки тканевых фрагментов (обезживание и пропитка) из парафиновых блоков были приготовлены серийные срезы толщиной 4–5 мкм. Препараты окрашивались реактивом гематоксилин/эозин и пикрофуксином по ван Гизону. Изучение патоморфологических изменений проводилось светооптически. Выраженность патогистологических изменений оценивалась с помощью количественной морфометрии в программе «VideoTest 5.2».

Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10.0». Результаты морфометрических исследований представлялись в виде среднего ± стандартное отклонение, остальных – меди-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)



Воздействие высокого потребления соли на состояние сердечно-сосудистой системы и почек у спонтанно гипертензивных крыс

ана [интреквартальный размах]. Для статистической обработки в первом случае использовали t-критерий Стьюдента для непарных сравнений, во втором – непарметрический критерий Манна–Уитни. Достоверными считали различия при значении $p < 0,05$.

Исследования выполняли в соответствии с требованиями Этического комитета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты наших экспериментов показали, что увеличенное потребление поваренной соли (8 %) в течение 2 месяцев не вызывало достоверного роста уровня АД по сравнению с контрольными крысами, находящимися аналогичное время на диете с нормальным содержанием поваренной соли (рисунк, а), ЧСС также значимо между группами не различалась (рисунк, в). В то же время ИММЛЖ у крыс, получавших рацион с 8 %-м содержанием поваренной соли был значимо больше, чем у контрольных животных (рисунк, б). Кроме того, высокое потребление соли приводило к увеличению ИМЛП и ИМПП (рисунк, г; д).

У контрольных крыс отмечены значимо меньшая толщина сосудистой стенки и диаметр сосудов, чем у животных, получавших рацион с высоким содержанием NaCl (таблица).

Потребление высокосолевого рациона приводило к существенному разрастанию соединительной ткани в периваскулярной области и в миокарде в целом. Диаметр просвета сосудов при таком сопоставлении оказался существенно меньше у контрольных животных (таблица). Таким образом, высокосолевого рацион уже через 2 месяца приводил к выраженному изменению артерий миокарда у спонтанно гипертензивных крыс. Умеренное утолщение стенки артерий, скорее, определяется гипертрофией гладкомышечных клеток, на что может указывать наличие у них крупных ядер. Такая гипертрофия, по-видимому, и приводила к некоторому нарастанию размеров средней оболочки. Визуально выявлялось увеличение площади соединительной ткани в периваскулярных областях, что подтверждалось данными морфометрии (таблица).

Наконец, уровень экспрессии гена нуклеарного фактора транскрипции κB оказался в ткани миокарда ($n=7$) животных, получавших корм с 8 %-м содержанием NaCl, в 33 раза, а в ткани почек ($n=5$) – в 12 раз выше, чем у крыс ($n=8$ и $n=8$ соответственно), потреблявших рацион с нормальным содержанием соли.

Нарастание АД у экспериментальных животных, в том числе, спонтанно гипертензивных крыс, под влиянием солевых нагрузок описано многими исследователями [12, 13, 27, 28].

Мы же не обнаружили существенного роста АД у крыс SHR, находящихся на высокосолевого рационе в течение 2 месяцев эксперимента. Такой результат может показаться неожиданным, но только на первый взгляд. Феномены соль-чувствительности и соль-резистентности давно описаны у разных биологических видов – людей, шимпанзе и крыс [6, 7]. При этом соль-чувствительность (нарастание АД в ответ на повышение потребления хлорида натрия) и соль-резистентность могут встречаться как у нормотоников, так и гипертоников. Полагают, что в популяции гипертензивных пациентов США 51 % являются соль-чувствительными, а 33 % – соль-резистентными. Среди нормотензивных людей доля соль-чувствительных составляет 26 %, тогда как соль-резистентных – 58 % [14]. Отсутствие нарастания АД в ответ на повышенное поступление соли с пищей описывали у нормотензивных крыс линии Wistar-Kyoto [22] или крыс линии Sprague-Dawley [16]. Классическим объектом многих физиологических исследований является линия соль-резистентных крыс, впервые выведенная Lewis K. Dahl et al. (Dahl/Rapp salt-resistant (R) rats) [20]. Ранее мы также наблюдали отсутствие нарастания АД при содержании на высокосолевого рационе в течение 2 месяцев крыс линии Wistar, который, однако, приводил к выраженному ремоделированию миокарда и резкому нарастанию экскреции натрия почками [1]. Кроме того, следует учитывать возраст спонтанно гипертензивных животных, взятых в эксперимент. Большинство исследований проведено на очень молодых крысах линии SHR (2–4-недельного возраста в начале эксперимента). Наша работа выполнена на животных, которым в начале эксперимента было 2,5–3 месяца.

Морфологические изменения миокарда спонтанно гипертензивных крыс, получавших рацион с нормальным или высоким содержанием NaCl ($M \pm SD$)

Показатель	Группа	
	контроль	высокосолевого рацион
Площадь ядра КМЦ, мкм^2 ; n – число ядер	36,14 \pm 4,67 (n=111)	43,55 \pm 17,39 (n=125)*
Площадь КМЦ, мкм^2 ; n – число препаратов	19011,13 \pm 571,8 (n=9)	21799,31 \pm 579,89 (n=15)*
Площадь соединительной ткани в миокарде мкм^2 ; n – число препаратов	2145,15 \pm 76,63 (n=9)	713 \pm 171 (n=15)*
Площадь периваскулярной соединительной ткани мкм^2 ; n – число препаратов	3718,36 \pm 91,8 (n=9)	4038,96 \pm 28,58 (n=15)*
Толщина стенки сосуда, мкм ; n – число измерений	13,51 \pm 8,68 (n=437)	15,71 \pm 6,28 (n=260)*
Просвет сосудов, мкм ; n – число измерений	34,03 \pm 29,5 (n=170)	42,81 \pm 18,23 (n=121)**
Наружный диаметр сосудов, мкм ; n – число измерений	58,07 \pm 38,08 (n=254)	83,1 \pm 27,48 (n=177)*

Примечание: * – $P < 0,001$; ** – $P < 0,005$; КМЦ – кардиомиоцит.

Полученные в настоящей работе результаты позволяют полагать, что мы встретились с проявлениями соль-резистентности и у гипертензивных крыс популяции питомника Колтуши Института физиологии им. И. П. Павлова РАН. Причины данного феномена, как и соль-резистентности в целом, известны далеко не полностью. Если исходить из классических представлений, то повышенное потребление соли должно сопровождаться ретенцией жидкости с последующим развитием объемзависимой гипертензии. С другой стороны, в организме существуют почки, которые способны элиминировать избыток натрия и, таким образом, воспрепятствовать экспансии объема. Результаты ряда исследований последних лет наводят на мысль и о существовании, по крайней мере, еще двух механизмов, которые могут компенсировать потенциальный гипертензивный эффект повышенного потребления хлорида натрия, по крайней мере, временно. Первое – связывание определенного количества натрия гликозаминогликанами кожи, имеющими отрицательный заряд. Они выступают в качестве натрий-биндеров, обеспечивающих депонирование части этого катиона в осмотически неактивном виде [25, 26]. Таким образом, доля осмотически эффективного натрия (который способствует ретенции жидкости, экспансии объема и росту АД) в организме уменьшается. Следующий механизм, ограничивающий рост АД при поступлении избытка соли, связан со способностью натрия увеличивать продукцию мощного вазодилатора – NO – клетками эндотелия. По всей видимости, различные сочетания трех нарушений, перечисленных выше (снижение способности почек к экскреции натрия, уменьшение натрийсвязывающих возможностей гликозаминогликанов кожи и снижение образования NO), и, возможно, других компенсаторных механизмов могут определять феномен соль-чувствительности [7, 14]. Вопрос о том, какой механизм(ы) отвечает за соль-резистентность у исследованных нами лабораторных животных, нуждается в дальнейшем изучении.

Известно, что АД не прогрессирует, если почки сохраняют способность адекватно реагировать на изменения системного АД. Наши предыдущие исследования также показали, что у крыс Wistar при избыточном поступлении натрия в организм в здоровых почках развивается выраженный натрийурез, что, по-видимому, способствует нормализации АД [1]. Возможно, что изученные в настоящем исследовании крысы SHR также обладают высокой способностью к выведению избытка поваренной соли, и за время эксперимента у них не происходит существенной экспансии объема крови, которая могла бы послужить одной из причин роста АД.

Можно также предположить, что при повышенном поступлении хлорида натрия происходит его депонирование в микроциркуляторном русле кожи. Не включался в данной ситуации другой механизм роста АД, ассоциированный с высоким потреблением NaCl (рост периферического сосудистого сопротивления, связанный с ремоделированием лимфокапиллярной сети, прежде всего, кожи). При высоком потреблении соли также может происходить активация эндотели-

альной 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. Можно предположить, что компенсаторные механизмы у крыс SHR действуют достаточно надежно, препятствуя прогрессированию у них АД, несмотря на длительное значительное потребление NaCl.

Несмотря на отсутствие повышения АД, на фоне высокосолевого рациона в нашей работе выявлены отчетливые изменения сердечно-сосудистой системы у крыс, что согласуется и с результатами некоторых исследований у людей и, по крайней мере, на некоторых линиях крыс [6, 11, 23]. Результаты количественной морфометрии позволяют полагать, что в миокарде крыс, получавших рацион с 8 %-м содержанием NaCl, наблюдаются отчетливые проявления гипертрофии и, возможно, гиперплазии кардиомиоцитов. При этом у «высокосолевых» крыс имеет место нарастание экспрессии гена нуклеарного фактора транскрипции κВ в ткани не только миокарда, но и почек. Интересно, что активация экспрессии NFκB в почечной ткани под влиянием рациона с высоким содержанием поваренной соли у гипертензивных крыс уже описывалась ранее [24]. Такая сверхэкспрессия данного транскрипционного фактора сопровождалась инфильтрацией почечной ткани моноцитами/макрофагами, развитием повреждений почек и снижением скорости клубочковой фильтрации и почечного плазматочка. Однако, в отличие от нас, N. Tian et al. выявили и существенный рост АД при нарастании потребления натрия с пищей. Причины таких расхождений не ясны. Возможно, они частично определяются различиями генетических линий использованных лабораторных животных (Dahl S rats, Rapp strain – в исследовании американских авторов) Существенно также что назначение иммуносупрессора – микофенолат мофетила – снижало экспрессию NFκB в почечной ткани и препятствовало развитию повреждений почек и росту АД [24].

Исследований по влиянию высокосолевого рациона на экспрессию NFκB в миокарде в доступных библиографических базах мы не обнаружили. Однако наши данные позволяют полагать, что активация этого транскрипционного фактора может происходить под непосредственным влиянием значительного потребления хлорида натрия, что, возможно, сопровождается нарастанием экспрессии NFκB-ассоциированных пропролиферативных, провоспалительных и профибротических цитокинов.

Полученные результаты дают основания предполагать, что потребление крысами линии SHR рациона с высоким содержанием NaCl приводит к своеобразному профилю ремоделирования миокарда, который не определяется исключительно нарастанием АД. Возможно, ремоделированию подвергаются и мелкие сосуды миокарда, что может в дальнейшем усугублять поражение сердца. Это требует разра-

ботки новых подходов к коррекции и профилактике подобных повреждений, среди которых могут быть и определенные диетарные воздействия.

Заключение

Таким образом, результаты исследования выявили несколько важных моментов. Так, высокое содержание соли в рационе не обязательно сопровождается ростом АД, но вызывает серьезное ремоделирование миокарда, по-видимому, за счет прямого «токсического» воздействия. Негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему высокосолевых рационов частично реализуется через NFκB-ассоциированные сигнальные пути. Кроме того, диета с высоким содержанием поваренной соли вызывает активацию NFκB-ассоциированных сигнальных путей в почках.

Литература

1. Береснева О. Н., Парастаева М. М., Иванова Г. Т. и др. Изменения сердечно-сосудистой системы у крыс, сопряженные с высоким потреблением хлорида натрия // *Артериальная гипертензия*. 2014. Т. 20. № 1. С. 64–70.
2. Каюков И. Г., Береснева О. Н., Парастаева М. М. и др. Влияние возраста и сокращения массы действующих нефронов на состояние миокарда и коронарного русла у молодых крыс // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2015. Т. 14. № 4. С. 66–73.
3. Alani H., Tamimi A., Tamimi N. Cardiovascular comorbidity in chronic kidney disease: Current knowledge and future research needs // *World. J. Nephrol.* 2014. Vol. 3. № 4. P. 156–168.
4. Baber U., Gutierrez O. M., Levitan E. M. et al. Risk for recurrent coronary heart disease and all-cause mortality among individuals with chronic kidney disease compared with diabetes mellitus, metabolic syndrome, and cigarette smokers // *Am. Heart J.* 2013. Vol. 166. P. 373–380.
5. Brown I. J., Dyer A. R., Chan Q. et al. Estimating 24-hour urinary sodium excretion from casual urinary sodium concentrations in Western populations: the INTERSALT study // *Am. J. Epidemiol.* 2013. Vol. 177. № 11. P. 1180–1192.
6. Cavka A., Jukic I., Ali M. et al. Short-term high salt intake reduces brachial artery and microvascular function in the absence of changes in blood pressure // *J. Hypertens.* 2016. Vol. 34. № 4. P. 676–684. doi: 10.1097.
7. Choi H. Y., Park H. C., Ha S. K. Salt sensitivity and hypertension: a paradigm shift from kidney malfunction to vascular endothelial dysfunction // *Electrolyte Blood Press.* 2015. Vol. 13. № 1. P. 7–16.
8. Drenjančević-Perić I., Jelaković B., Lombard J. H. et al. High-salt diet and hypertension: focus on the renin-angiotensin system // *Kidney Blood Press. Res.* 2011. Vol. 34. № 1. P. 1–11.
9. Drüeke T. B. Salt and health: time to revisit the recommendations // *Kidney Int.* 2016. Vol. 89. № 2. P. 259–260.
10. Foley R. N., Murray A. M., Li S. et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population: 1998 to 1999 // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 489–495.
11. Frohlich E. D. Relationship between dietary sodium intake, hemodynamics, and cardiac mass in SHR and WKY rats / E. D. Frohlich, Y. Chien, S. Sesoko, B. L. Pegram // *Am. J. Physiol.* 1993. Vol. 264. № 1. Pt. 2. P. R30–R34.
12. Fujii K., Ohmori S., Onaka U. et al. Effects of salt-loading on membrane potentials in mesenteric arteries of spontaneously hypertensive rats // *Hypertens. Res.* 1999. Vol. 22. № 3. P. 181–186.
13. Hayakawa Y., Aoyama T., Yokoyama C. et al. High salt intake damages the heart through activation of cardiac (pro) renin receptors even at an early stage of hypertension // *PLoS One.* 2015. Vol. 23. № 10 (3). P. e0120453. doi: 10.1371/journal.pone.0120453.
14. Kanbay M. Mechanisms and consequences of salt sensitivity and dietary salt intake / M. Kanbay, Y. Chen, P. Solak, P. W. Sanders // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2011. Vol. 20. № 1. P. 37–43.
15. Khan U. A. Prevention of chronic kidney disease and subsequent effect on mortality: a systematic review and meta-analysis / U. A. Khan, A. X. Garg, C. R. Parikh, S. G. Coca // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 8. P. e71784.
16. Kittikulsuth W., Looney S. W., Pollock D. M. Endothelin ET(B) receptors contribute to sex differences in blood pressure elevation in angiotensin II hypertensive rats on a high-salt diet // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2013. Vol. 40. № 6. P. 362–370.
17. 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. Vol. 34. № 28. P. 2159–2219.
18. Mohan S., Campbell N.R. Salt and high blood pressure // *Clin. Sci. (Lond).* 2009. Vol. 117. № 1. P. 1–11.
19. 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.
20. Rapp J. P. Dahl salt-susceptible and salt-resistant rats. A review // *Hypertension.* 1982. Vol. 4. № 6. P. 753–763.
21. Ritz E., Mehls O. Salt restriction in kidney disease—a missed therapeutic opportunity? // *Pediatr. Nephrol.* 2009. Vol. 24. № 1. P. 9–17.
22. Takeda Y., Frohlich E., Chien Y. et al. Relationship between dietary sodium intake, hemodynamics, and cardiac mass in SHR and WKY rats // *Am. J. Physiol.* 1993. Vol. 264. № 1 (Pt 2). P. R30–R34.
23. Takeda Y., Yoneda T., Demura M. et al. Sodium-induced cardiac aldosterone synthesis causes cardiac hypertrophy // *Endocrinology.* 2000. Vol. 141. № 5. P. 1901–1904.
24. Tian N., Gu J. W., Jordan S. et al. Immune suppression prevents renal damage and dysfunction and reduces arterial pressure in salt-sensitive hypertension // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007. Vol. 92. № 2. P. H1018–H1025.
25. Titze J., Bauer K., Schafflhuber M. et al. Internal sodium balance in DOCA-salt rats: A body composition study // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2005. Vol. 289. P. F793–F802.
26. Titze J., Shakibaei M., Schafflhuber M. et al. Glycocalyx polymerization may enable osmotically inactive Na⁺ storage in the skin // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004. Vol. 287. P. H203–H208.
27. Varagic J., Frohlich E. D., Díez J. et al. Myocardial fibrosis, impaired coronary hemodynamics, and biventricular dysfunction in salt-loaded SHR // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. Vol. 290. № 4. P. H1503–H1509.
28. Yu H. C., Burrell L. M., Black M. J. et al. Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats // *Circulation.* 1998. Vol. 98. № 23. P. 2621–2628.

Kucher A. G.¹, Beresneva O. N.¹, Parastaeva M. M.¹,
Ivanova G. T.², Zarajsky M. I.¹, Shwed N. V.¹, Kayukov I. G.¹

High salts intake, cardiovascular system and kidney in spontaneous hypertensive rats

¹ First St.-Petersburg State Medical University named after I. P. Pavlov

197022, Russian Federation, St. Petersburg, Lev Tolstoy street, 6/8.

² Institute of Physiology named after I. P. Pavlov Russian Academy of Sciences

199034, Russian Federation, St.-Petersburg, Makarova street, 6.

e-mail: kvaka55@mail.ru

Received 16.06.17; accepted 15.07.17.

Abstract

Objective. To study the influence of diet containing high or normal NaCl on the arterial blood pressure level (BP), heart rate (HR), processes of myocardial remodeling and of nuclear transcription factor κ B (NF κ B) expression in myocardium and kidney in spontaneously hypertensive rats (SHR).

Design and methods. The two groups of male SHRs received a diet with normal (0.34 %; n = 24, control) and high content of NaCl (8.0 %; n = 25; experimental group) for 2 months. Blood pressure (BP), heart rate (HR), cardiac left ventricular mass index (LVMI), left (LKMI) and right (RKMI) kidney mass indexes were determined. Morphological study of myocardium (light microscopy), including quantitative morphometry was carried out. In part of animals the relative level of NF κ B gene expression in heart and kidney tissues was studied.

Results and discussion. In rats fed a diet containing 8 % NaCl BP and HR did not change significantly compared with the control. However, LVMI, RKMI, LKMI were significantly higher in high-salt diet-treated animals than in controls. The heart of high-salt diet-treated animals developed the changes leading to hypertrophy and possibly hyperplasia of cardiomyocytes. In these animals, perivascular fibrosis, significant increase of arterial wall thickness and vacuolization of smooth muscle cells were revealed. The relative level of NF κ B gene expression in rats receiving high-salt diet was 33-fold higher in myocardium and 12-fold higher in kidneys than in animals fed a normal salt diet.

Conclusion. The high-salt diet is not necessarily accompanied by an increase in blood pressure, but causes myocardial remodeling, apparently due to direct «toxic» effects. The negative impact on the cardiovascular system of high-salt diet is in part mediated through NF κ B-associated signaling pathways. Furthermore, high NaCl diet causes activation of NF κ B in the kidneys.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular system, myocardial hypertrophy, kidneys, sodium chloride, nuclear transcription factor kappa B

For citation: Kucher A. G., Beresneva O. N., Parastaeva M. M., Ivanova G. T., Zarajsky M. I., Shwed N. V., Kayukov I. G. High salts intake, cardiovascular system and kidney in spontaneous hypertensive rats. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2017;16(3):62–69. doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-3-62-69

References

1. Beresneva O.N., Parastaeva M.M., Ivanova G.T. et al. *Izmeneniya serdechno-sosudistoj sistemy u kryss sopryazhennye s vysokim potrebleniem hlorida natriya // Arterialnaya gipertenziya*. 2014. T.20. N1. p. 64-70. [Changes in the cardiovascular system in rats associated with high consumption of sodium chloride]. [In Russian].
2. Kayukov I.G., Beresneva O.N., Parastaeva M.M. et al. *Vliyanie vozrasta i sokrashcheniya massy dejstvuyushchih nefronov na sostoyanie miokarda i koronarnogo rusla u molodyh kryss // Regionarnoe krovoobrashchenie i mikro-cirkulyaciya*. 2015. T. 14. N4. p. 66-73. [Influence of age and reducing the weight of the current state of the nephrons in the myocardium and coronary arteries in young rats]. [In Russian].
3. Alani H., Tamimi A., Tamimi N. Cardiovascular comorbidity in chronic kidney disease: Current knowledge and future research needs // *World. J. Nephrol*. 2014. Vol. 3. N4. P. 156-168.
4. Baber U., Gutierrez O.M., Levitan E.M. et al. Risk for recurrent coronary heart disease and all-cause mortality among individuals with chronic kidney disease compared with diabetes mellitus, metabolic syndrome, and cigarette smokers // *Am. Heart J*. 2013. Vol. 166. P. 373-380.
5. Brown I.J., Dyer A.R., Chan Q. et al. Estimating 24-hour urinary sodium excretion from casual urinary sodium concentrations in Western populations: the INTERSALT study // *Am. J. Epidemiol*. 2013. Vol. 177. N11. P. 1180-1192.
6. Cavka A., Jukic I., Ali M. et al. Short-term high salt intake reduces brachial artery and microvascular function in the absence of changes in blood pressure // *J. Hypertens*. 2016. Vol. 34. N 4. P.676-684. doi: 10.1097.
7. Choi H.Y., Park H.C., Ha S.K. Salt sensitivity and hypertension: a paradigm shift from kidney malfunction to vascular endothelial dysfunction // *Electrolyte Blood Press*. 2015. Vol. 13. N1. P. 7-16.
8. Drenjančević-Perić I., Jelaković B., Lombard J.H. et al. High-salt diet and hypertension: focus on the renin-angiotensin system // *Kidney Blood Press. Res*. 2011. Vol. 34. N1. P.1–11.
9. Drüeke T.B. Salt and health: time to revisit the recommendations // *Kidney Int*. 2016. Vol. 89. N2. P. 259-260.
10. Foley R.N., Murray A.M., Li S. et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population: 1998 to 1999 // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2005. Vol.16. P. 489-495.
11. Frohlich E.D., Chien Y., Sesoko S., Pegram B.L. Relationship between dietary sodium intake, hemodynamics, and cardiac mass in SHR and WKY rats // *Am. J. Physiol*. 1993. Vol. 264. N1. Pt.2. P. R30-R34.
12. Fujii K., Ohmori S., Onaka U. et al. Effects of salt-loading on membrane potentials in mesenteric arteries of

- spontaneously hypertensive rats* // *Hypertens. Res.* 1999. Vol. 22. N3. P.181-186.
13. Hayakawa Y., Aoyama T., Yokoyama C. et al. High salt intake damages the heart through activation of cardiac (pro) renin receptors even at an early stage of hypertension // *PLoS One*. 2015. Vol. 23. N 10(3) :e0120453. doi: 10.1371/journal.pone.0120453.
14. Kanbay M., Chen Y., Solak P., Sanders P.W. Mechanisms and consequences of salt sensitivity and dietary salt intake // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2011. Vol. 20. N1. P.37-43.
15. Khan U.A., Garg A.X., Parikh C.R., Coca S.G. Prevention of chronic kidney disease and subsequent effect on mortality: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. N8. P.e71784.
16. Kittikulsuth W., Looney S.W., Pollock D.M. Endothelin ET(B) receptors contribute to sex differences in blood pressure elevation in angiotensin II hypertensive rats on a high-salt diet // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2013. Vol. 40. N 6. P.362-370.
17. 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. Vol. 34. N 28. P. 2159-2219.
18. Mohan S., Campbell N.R. Salt and high blood pressure // *Clin. Sci. (Lond)*. 2009. Vol. 117. N1. P.1-11.
19. 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. N2. P. 446-454.
20. Rapp J.P. Dahl salt-susceptible and salt-resistant rats. A review // *Hypertension*. 1982. Vol. 4. N6. P.753-763.
21. Ritz E., Mehls O. Salt restriction in kidney disease--a missed therapeutic opportunity? // *Pediatr. Nephrol.* 2009. Vol. 24. N1. P. 9-17.
22. Takeda Y., Frohlich E., Chien Y., Sesoko S. et al. Relationship between dietary sodium intake, hemodynamics, and cardiac mass in SHR and WKY rats // *Am. J. Physiol.* 1993. Vol. 264. N1 (Pt 2). P. R30-R34.
23. Takeda Y., Yoneda T., Demura M. et al. Sodium-induced cardiac aldosterone synthesis causes cardiac hypertrophy // *Endocrinology*. 2000. Vol. 141. N5. P. 1901-1904.
24. Tian N., Gu J.W., Jordan S. et al. Immune suppression prevents renal damage and dysfunction and reduces arterial pressure in salt-sensitive hypertension // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007. Vol. 92. N2. P. H1018-H1025.
25. Titze J., Bauer K., Schafflhuber M. et al. Internal sodium balance in DOCA-salt rats: A body composition study // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2005. Vol. 289. P. F793-F802.
26. Titze J., Shakibaei M., Schafflhuber M. et al. Glycocalyx polymerization may enable osmotically inactive Na⁺ storage in the skin // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004. Vol. 287. P. H203-H208.
27. Varagic J., Frohlich E.D., Díez J. et al. Myocardial fibrosis, impaired coronary hemodynamics, and biventricular dysfunction in salt-loaded SHR // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. Vol. 290. N4. P. H1503-H1509.
28. Yu H.C., Burrell L.M., Black M.J. et al. Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats // *Circulation*. 1998. Vol. 98. N23. P. 2621-2628.