

© И.Г. Каюков, О.Н. Береснева, М.М. Парастаева, Г.Т. Иванова, А.Н. Куликов, А.Г. Кучер, Д.Д. Карал-Оглы, С.В. Орлов, 2019  
УДК 546.33 : 616.12.001.57-08 : 635.655]-092.4

doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-92-99

*И.Г. Каюков<sup>1\*</sup>, О.Н. Береснева<sup>1</sup>, М.М. Парастаева<sup>1</sup>, Г.Т. Иванова<sup>2</sup>,  
А.Н. Куликов<sup>3</sup>, А.Г. Кучер<sup>1</sup>, Д.Д. Карал-Оглы<sup>4</sup>, С.В. Орлов<sup>4</sup>*

## ПРОТЕИНЫ СОИ ПРОТИВОДЕЙСТВУЮТ РЕМОДЕЛИРОВАНИЮ СЕРДЦА У КРЫС WISTAR, ПОЛУЧАЮЩИХ РАЦИОН С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ ХЛОРИДА НАТРИЯ

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия; <sup>3</sup>отдел клинической физиологии и функциональной диагностики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; <sup>4</sup>Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, г. Сочи-Адлер, Россия

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Повышенное потребление соли связывают с целым рядом неблагоприятных кардиоваскулярных последствий, в том числе с ростом артериального давления и развитием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Однако существует много свидетельств того, что высокое содержание хлорида натрия в рационе далеко не всегда приводит к росту АД, но почти неизбежно вызывает ремоделирование сердца, в частности ГЛЖ. Многие стороны процесса ремоделирования миокарда на фоне большого поступления натрия с пищей изучены недостаточно. **ЦЕЛЬ:** проследить эхокардиографические изменения у крыс Wistar, получавших высокосолевой рацион и высокосолевой рацион, дополненный протеинами сои. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Эхокардиографическое исследование и измерение АД выполнены на самцах крыс Wistar, разделенных на три группы. В первую (контроль; n=8) вошли крысы, получавшие стандартный лабораторный корм (20,16 % белка животного происхождения и 0,34 % NaCl); во вторую (n=10) – животные, получавшие стандартный корм и 8 % NaCl (высокосолевой рацион). Третью группу (n=10) составили крысы, потреблявшие мало-белковую диету, содержащую 10 % соевого белкового изолята (SUPRO 760) и 8 % NaCl. Сроки наблюдения составили 2 и 4 мес. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Результаты проведенного исследования показали, что: 1) поступление большого количества поваренной соли с рационом не обязательно ведет к формированию артериальной гипертензии; 2) несмотря на отсутствие отчетливого нарастания артериального давления, в данных условиях довольно быстро появляются признаки ремоделирования сердца, в частности ГЛЖ; 3) дополнение высокосолевого рациона соевыми изолятами противодействует развитию ГЛЖ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Высокое потребление соли с пищей может вызывать ремоделирование сердца вне зависимости от АД, тогда как протеины сои способны противодействовать данному процессу.

**Ключевые слова:** крысы, высокосолевая диета, ремоделирование сердца, протеины сои

*I.G. Kayukov<sup>1\*</sup>, O.N. Beresneva<sup>1</sup>, M.M. Parastaeva<sup>1</sup>, G.T. Ivanova<sup>2</sup>,  
A.N. Kulikov<sup>3</sup>, A.G. Kucher<sup>1</sup>, D.D. Karal-ogly<sup>4</sup>, S.V. Orlov<sup>4</sup>*

## SOYBEAN PROTEINS COUNTERACT HEART REMODELING IN WISTAR RATS FED A HIGH SODIUM CHLORIDE DIET

<sup>1</sup>Research Institute of Nephrology, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; <sup>2</sup>I.P. Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Science, Saint Petersburg, Russia; <sup>3</sup>Department of Clinical physiology and functional diagnostics, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; <sup>4</sup>Scientific research institute of medical primatology, Sochi-Adler, Russia

### ABSTRACT

**BACKGROUND.** Increased salt intake is associated with a number of cardiovascular events, including increased blood pressure (BP) and the development of left ventricular hypertrophy (LVH). However, there is much evidence that a high content of sodium chloride in the diet does not always lead to an increase in BP, but almost inevitably causes cardiac remodeling, in particular, LVH. Many aspects of myocardial remodeling induced by high sodium content in the food have not been studied enough. **THE AIM** of the study was to trace the echocardiographic changes in Wistar rats fed the high salt ration and the high salt ration supplemented with soy proteins. **MATERIAL AND METHODS.** Echocardiography and BP measurements were performed on male Wistar rats, divided into three groups. The first (control; n = 8) included rats that received standard laboratory feed (20.16 % animal protein and 0.34 % NaCl); the second (n = 10) – animals that received standard feed and 8 % NaCl (high salt ration). The third group (n = 10) consisted of rats who consumed a low-protein diet containing 10 % soy protein isolate (SUPRO 760) and 8 % NaCl. The follow-up period was 2 and 4 months. **THE RESULTS** of the study showed that: (1) the intake of a

\*Каюков И.Г. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корпус 54. Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Тел.: +7(981)815-39-49; E-mail: kvaka55@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0793-5629

\*I.G. Kayukov. 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Research Institute of Nephrology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. Phone: +7(981)815-39-49; E-mail: kvaka55@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0793-5629

large amount of salt with a diet does not necessarily lead to the formation of arterial hypertension; (2) despite the absence of a distinct increase in BP, under these conditions signs of cardiac remodeling, in particular, LVH, appear rather quickly; (3) supplementing a high-salt diet with soy isolates counteracts the development of LVH. **CONCLUSION.** High salt intake with food can cause heart remodeling, regardless of blood pressure, while soy proteins can counteract this process.

**Keywords:** rats, high salt diet, heart remodeling, soy proteins

Для цитирования: Каюков И.Г., Береснева О.Н., Парастаева М.М., Иванова Г.Т., Куликов А.Н., Кучер А.Г., Карал-Оглы Д.Д., Орлов С.В. Протеины сои противодействуют ремоделированию сердца у крыс Wistar, получающих рацион с высоким содержанием хлорида натрия. *Нефрология* 2019;23(6):92-99. doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-92-99

For citation: Kayukov I.G., Beresneva O.N., Parastaeva M.M., Ivanova G.T., Kulikov A.N., Kucher A.G., Karal-ogly D.D., Orlov S.V. Soybean proteins counteract heart remodeling in wistar rats fed a high sodium chloride diet. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(6):92-99. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-6-92-99

## ВВЕДЕНИЕ

Повышенное потребление соли связывают с целым рядом неблагоприятных последствий. Принято считать, что высокие уровни натрия в рационе (в основном в виде добавок поваренной соли к пище) ассоциированы с нарастанием артериального давления и риска сердечно-сосудистых заболеваний. Многие исследователи уверены в том, что эксперименты на животных, эпидемиологические и клинические исследования предоставили убедительные доказательства негативного влияния повышенного потребления натрия на уровни артериального давления у представителей различных популяций. Помимо влияния на артериальное давление, 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 [1].

В то же время, результаты ряда других, часто основанных на очень большом числе наблюдений, работ по исследованию влияния значительного потребления соли на состояние сердечно-сосудистой системы, оказались далеко не столь однозначными и даже парадоксальными. Во-первых, оказалось, что отнюдь не во всех популяциях рост потребления соли строго ассоциирован с увеличением частоты некоторых негативных кардиоваскулярных событий [2]. Во-вторых, низкосолевого рациона в смысле влияния на сердечно-сосудистую систему и кардиоваскулярную смертность оказались едва ли не хуже, чем рационы высокосолевого [3], при том, что сердечно-сосудистые риски избыточного поступления хлорида натрия с пищей невозможно отрицать. В-третьих, стало неоспоримым фактом, что большое содержание хлорида натрия в рационе далеко не у всех людей и экспериментальных животных (даже гипертоников) ведет к дальнейшему росту АД (феномены соль-чувствительности и соль-резистентности) [4–8].

В-четвертых, уже нет сомнений в том, что традиционный (объемзависимый) механизм развития гипертензии при высоком потреблении поваренной соли должен быть, если не пересмотрен, то существенно дополнен [9, 10]. Наконец, в-пятых, результаты ряда исследований наводят на мысль о том, что даже если потребление натрия велико, то побочные эффекты такого пищевого поведения в значительной мере независимы от АД [2]. Скорее всего, это относится и к ремоделированию миокарда при высоком поступлении поваренной соли с пищей [5, 6]. Однако многие стороны такого ремоделирования изучены недостаточно. Поэтому мы сочли целесообразным проследить эхокардиографические изменения у крыс стока Wistar, возникающие на разных этапах длительного содержания животных на рационе со значительным содержанием хлорида натрия.

Данная работа представляет собой краткий отчет о первом фрагменте исследования: «Физиологические механизмы адаптации сердечно-сосудистой системы и почек к высокому поступлению хлорида натрия с пищей у млекопитающих разных видов», поддержанного грантом РФФИ 19-015-00221. В этом исследовании, в частности, предполагается сравнить реакцию сердечно-сосудистой системы и почек грызунов (крысы) и приматов (яванские макаки) на длительное содержание животных на высокосолевого рациона.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на самцах крыс стока Wistar (питомник «Колтуши» РАН). Крыс включали в эксперимент в возрасте 2,5–3,0 мес (масса тела 210–240 г). Животные были разделены на три группы. В первую (контроль; n=8) вошли крысы, получавшие стандартный лабораторный корм (20,16 % белка животного происхождения и 0,34 % NaCl); во вторую (n=10) – животные, получавшие стандартный корм и 8 % NaCl (высокосолевого рацион). Третью группу (n=10) составили крысы,

потреблявшие малобелковую диету, содержащую 10% соевого белкового изолята (SUPRO 760) и 8% NaCl.

*Регистрация артериального давления (АД).* Через 2 мес после начала эксперимента, а также за сутки до его окончания (4 мес) у бодрствующих крыс всех групп осуществляли измерение систолического АД на хвосте манжеточным методом. Для этого животному, помещенному в индивидуальную камеру, на хвост надевали окклюзионную манжетку, соединенную с электроманометром ENEMA (Швеция). Уровень АД крысы соответствовал величине давления в манжетке в момент прекращения пульсовых колебаний. Электрограмму и кривую давления регистрировали на самописце при скорости протяжки ленты 10 мм/с. У каждого животного производили 4–5 замеров АД и рассчитывали среднее значение трех последних измерений.

*Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ)* выполняли наркотизированным крысам сосудистым линейным датчиком высокого разрешения с частотой 13 МГц на ультразвуковой системе MyLab Touch SL3116 (Esaote, Италия) через 2 и 4 мес от начала эксперимента. Наркоз создавали внутривенным введением хлоралгидрата (Sigma Aldrich GmbH) в дозе 350 мг/кг. Животных размещали на подогреваемом столике в положении на спине. Шерсть над областью сердца предварительно удаляли с помощью средства для депиляции с целью максимального контакта геля и ультразвукового датчика с кожей. ЭхоКГ проводили в В-режиме (двухмерное сканирование) и М-режиме (одномерное сканирование). Измеряли: конечно-диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ, мм); конечно-систолический размер левого желудочка (КСРЛЖ, мм); толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм); толщину задней стенки левого желудочка (ТЗС, мм); переднезадний размер правого желудочка (ДПЖ, мм); переднезадний размер левого предсердия (ДЛП, мм); величину систолической экскурсии кольца митрального клапана (СЭКМК, мм); величину систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (СЭКТК, мм) – последние два параметра оценивали только при четырехмесячном наблюдении частоту сердечных сокращений (ЧСС, мин<sup>-1</sup>). По итогам измерений рассчитывали фракцию укорочения левого желудочка (ФУ, %):

$$\text{ФУ} = [(КДРЛЖ - КСРЛЖ) / КДРЛЖ] \cdot 100\%$$

1) фракцию выброса левого желудочка методом Тейхольца [ФВ(τ), %]:

$$\text{ФВ}(\tau) = [(7 / (2,4 + КДРЛЖ)) \cdot КДРЛЖ^3 - (7 / (2,4 + КСРЛЖ)) \cdot КСРЛЖ^3] / [(7 / (2,4 + КДРЛЖ)) \cdot КДРЛЖ^3] \cdot 100\%.$$

После выведения из эксперимента у крыс выделяли миокард, взвешивали и рассчитывали индекс массы миокарда (ИММ) как отношение массы миокарда (мг) к массе тела животного (г).

Исследования проведены в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ 3-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики» при одобрении этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

*Статистический анализ* выполнялся в пакете прикладных программ STATISTICA 10.0. Использовался LSD-тест Фишера. Уровень значимости составлял <0,05. Все данные представлены как среднее ± ошибка средней.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 2 мес содержания животных на высокосолевом рационе не было отмечено роста АД по сравнению с контролем ни в одной из опытных групп (рис. 1).

ТЗС у крыс, в течение 2 мес, содержащихся на диете с высоким содержанием натрия, имела тенденцию к росту по сравнению с контролем, однако эти изменения не достигали заданного уровня статистической значимости (рис. 2). Различий в величинах этого параметра между контрольными крысами и животными, получавшими высокосолевого рацион, обогащенный протеинами сои, не наблюдалось (см. рис. 2).

Через 2 мес наблюдения среди других изученных параметров статистически существенно различались только значения конечного систолического размера левого желудочка. В группе «соевых» животных величины данного показателя были значимо ниже, чем у контрольных или «высокосолевых» крыс (табл. 1).

Четырехмесячное содержание лабораторных животных на обоих экспериментальных рационах не приводило к существенным изменениям АД по сравнению с контролем (рис. 3).

Напротив, ТЗС левого желудочка у крыс, содержащихся 4 мес на высокосолевым рационе, оказалась значимо больше, чем у контрольных животных или животных, получавших значитель-

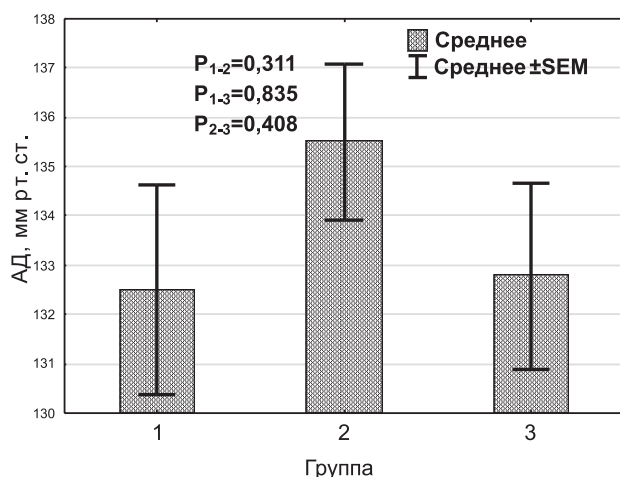


Рисунок 1. Уровни АД после содержания животных на соответствующих рационах в течение 2 мес. 1 – контрольная группа; 2 – высокосолевой рацион; 3 – высокосолевой рацион с включением соевого изолята.

Figure 1. Levels of blood pressure after keeping animals on the respective diets for 2 months. 1 – control group, 2 – high-salt ration, 3 – high-salt ration supplemented with soy isolate.

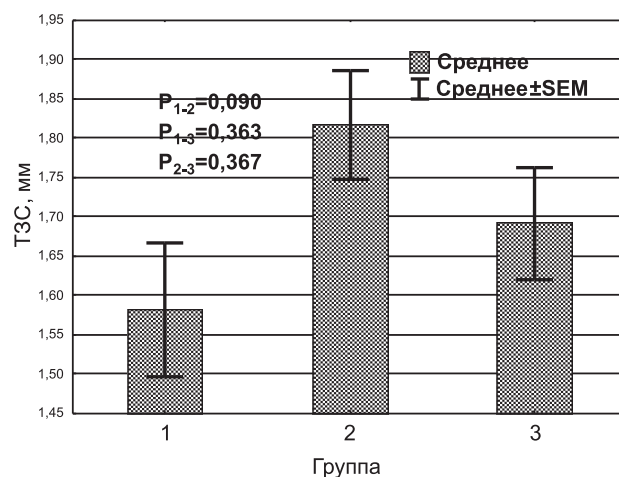


Рисунок 2. Толщина задней стенки левого желудочка после содержания животных на соответствующих рационах в течение 2 мес. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

Figure 2. Posterior wall thickness after keeping animals on the respective diets for 2 months. Other designations – see Fig. 1.

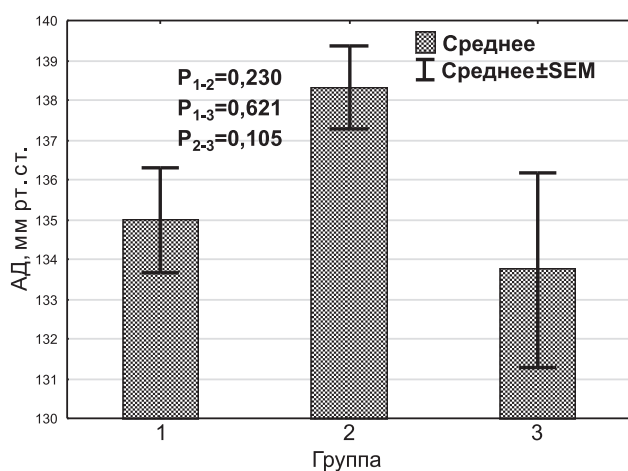


Рисунок 3. Уровни АД после содержания животных на соответствующих рационах в течение 4 мес. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

Figure 3. Levels of blood pressure after keeping animals on the respective diets for 4 months. Other designations – see Fig. 1.

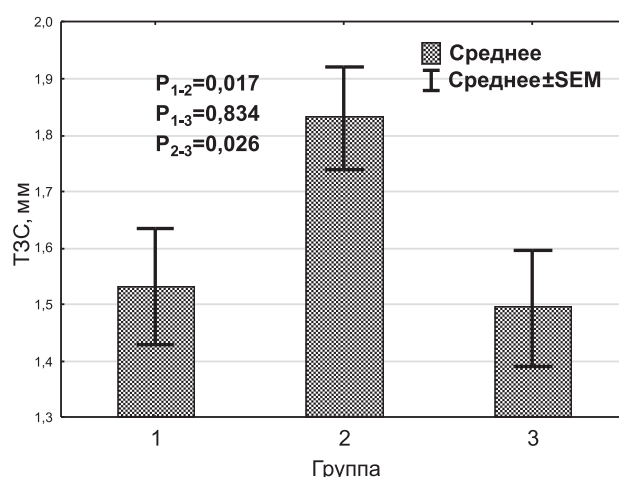


Рисунок 4. Толщина задней стенки левого желудочка после содержания животных на соответствующих рационах в течение 4 мес. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

Figure 4. Posterior wall thickness after keeping animals on the respective diets for 4 months. Other designations – see Fig. 1.

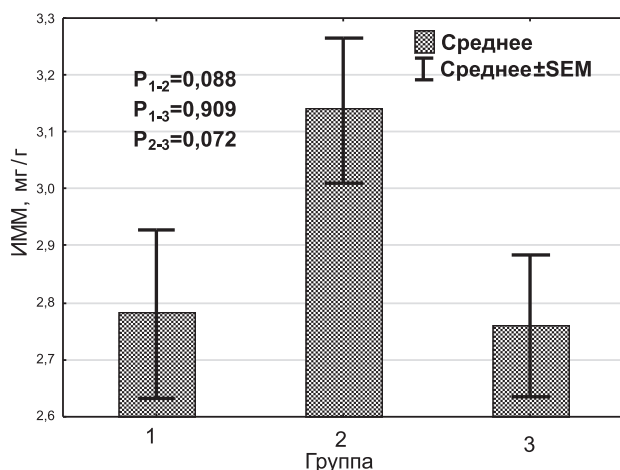


Рисунок 5. Индекс массы миокарда после содержания животных на соответствующих рационах в течение 4 мес. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

Figure 5. Myocardial mass index after keeping animals on the respective diets for 4 months. Other designations – see Fig. 1.



Таблица 1 / Table 1

**Показатели состояния сердечно-сосудистой системы при содержании животных на соответствующих рационах в течение 2 мес**

**Parameters of the of the cardiovascular system in animals keeping on the respective diets for 2 months**

| Показатель (X±SEM)     | Группа       |              |              | p       |         |         |
|------------------------|--------------|--------------|--------------|---------|---------|---------|
|                        | (1)          | (2)          | (3)          | (1)-(2) | (1)-(3) | (2)-(3) |
| КДРЛЖ, мм              | 6,79±0,19    | 7,15±0,36    | 6,78±0,18    | 0,307   | 0,988   | 0,301   |
| КСРЛЖ, мм              | 3,67±0,11    | 3,80±0,25    | 3,11±0,20    | 0,648   | 0,037   | 0,020   |
| ТМЖП, мм               | 1,76±0,12    | 1,87±0,06    | 1,86±0,06    | 0,426   | 0,412   | 0,971   |
| ТЗС, мм                | 1,58±0,09    | 1,81±0,10    | 1,69±0,08    | 0,090   | 0,363   | 0,367   |
| ФУ, %                  | 46,68±1,93   | 50,90±2,27   | 48,67±2,18   | 0,190   | 0,497   | 0,482   |
| ФВ(т) %                | 82,76±1,83   | 86,23±1,79   | 84,86±2,19   | 0,248   | 0,445   | 0,643   |
| ЧСС, мин <sup>-1</sup> | 380,13±19,66 | 400,00±18,42 | 388,25±27,68 | 0,564   | 0,798   | 0,732   |
| ДПЖ, мм                | 2,82±0,11    | 2,74±0,18    | 2,77±0,06    | 0,674   | 0,793   | 0,858   |
| ДЛП, мм                | 5,11±0,34    | 5,39±0,55    | 5,00±0,21    | 0,603   | 0,820   | 0,467   |
| АД, мм рт. ст.         | 132,50±2,11  | 135,83±2,39  | 133,13±2,10  | 0,311   | 0,835   | 0,408   |

Примечание. (1) – контрольная группа; (2) – высокосолевого рацион; (3) – высокосолевого рацион с включением соевого изолята.

Таблица 2 / Table 2

**Показатели состояния сердечно-сосудистой системы при содержании животных на соответствующих рационах в течение 4 мес**

**Parameters of the of the cardiovascular system in animals keeping on the respective diets for 4 months**

| Показатель (X±SEM)     | Группа       |              |              | p       |         |         |
|------------------------|--------------|--------------|--------------|---------|---------|---------|
|                        | (1)          | (2)          | (3)          | (1)-(2) | (1)-(3) | (2)-(3) |
| КДРЛЖ, мм              | 6,50±0,22    | 6,83±0,18    | 6,71±0,13    | 0,240   | 0,411   | 0,668   |
| КСРЛЖ, мм              | 2,81±0,19    | 3,26±0,33    | 2,58±0,11    | 0,157   | 0,416   | 0,037   |
| ТМЖП, мм               | 1,79±0,11    | 2,00±0,12    | 1,67±0,08    | 0,189   | 0,395   | 0,043   |
| ТЗС, мм                | 1,47±0,09    | 1,83±0,09    | 1,49±0,10    | 0,017   | 0,834   | 0,026   |
| ФУ, %                  | 56,14±2,17   | 58,11±2,73   | 56,64±3,21   | 0,632   | 0,894   | 0,721   |
| ФВ(т) %                | 89,94±1,42   | 91,10±1,72   | 89,73±2,10   | 0,663   | 0,932   | 0,608   |
| ЧСС, мин <sup>-1</sup> | 342,38±25,54 | 413,33±22,49 | 413,63±10,92 | 0,029   | 0,019   | 0,992   |
| ДПЖ, мм                | 2,79±0,19    | 3,04±0,19    | 2,68±0,17    | 0,355   | 0,657   | 0,188   |
| ДЛП, мм                | 4,88±0,17    | 5,79±0,54    | 5,05±0,37    | 0,102   | 0,737   | 0,177   |
| СЭКМК, мм              | 1,96±0,09    | 2,67±0,15    | 2,18±0,13    | 0,0008  | 0,1980  | 0,0124  |
| СЭКТК, мм              | 2,35±0,07    | 3,56±0,34    | 2,70±0,23    | 0,0012  | 0,2432  | 0,0148  |
| АД, мм рт. ст.         | 135,0±1,34   | 138,3±1,05   | 133,8±2,45   | 0,230   | 0,621   | 0,105   |
| ИММ, мг/г              | 2,78±0,15    | 3,14±0,13    | 2,76±0,12    | 0,088   | 0,910   | 0,072   |

Примечание. (1) – контрольная группа; (2) – высокосолевого рацион; (3) – высокосолевого рацион с включением соевого изолята.

ное количество хлорида натрия в сочетании с соевым изолятом (рис. 4).

Индекс массы миокарда имел тенденцию к росту у крыс, получавших в течение 4 мес 8 % NaCl с пищей, по сравнению как с контрольной группой, так и животными, находившимися на высокосолевого диете с включением изолированного соевого протеина. Однако эта тенденция в обоих случаях не достигала статистической значимости (рис. 5).

Из других изученных параметров стоит обратить внимание на то, что после четырехмесячного наблюдения значения КСРЛЖ, ТМЖП, СЭКМК и СЭКТК, мм в группе крыс, получавших большие количества NaCl в сочетании с соевым изолятом,

оказались значительно ниже, чем у животных, находившихся на «чисто высокосолевого» рационе (табл. 2). При этом КСРЛЖ и ТМЖП в контроле и «высокосолевой» группе или в контроле и «соевой» выборке существенно не различались (см. табл. 2). Тогда как экскурсии колец трикуспидального и митрального клапанов у контрольных животных по сравнению с крысами с 8-процентным солевым рационом были отчетливо меньше, но не отличались от величин, обнаруженных при «соевой» диете (см. табл. 2).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показали, что прием значительных количеств хлорида

натрия лабораторными животными ассоциирован с умеренными, но отчетливыми проявлениями ремоделирования миокарда. При этом нам не удалось зарегистрировать значимого роста общей массы сердечной мышцы (возможно из-за недостаточного числа наблюдений – см. рис. 5). В то же время, уже через 2 мес наблюдалась тенденция к росту ТЗСЛЖ, которая становилась статистически значимой через 4 мес (см. рис. 2 и 4).

Необходимо подчеркнуть, что такие изменения происходили вне зависимости от уровня АД, который существенно не менялся при различных вариантах рациона (см. рис. 1 и 3).

Результаты настоящего исследования, в принципе, согласуются с итогами наших предыдущих разработок и данными ряда других исследований, которые в эксперименте также фиксировали проявления отчетливого ремоделирования сердца (в частности развитие гипертрофии миокарда) при отсутствии роста или небольшом повышении АД на фоне значительного содержания поваренной соли в рационе [5, 6, 11]. При повышенном потреблении хлорида натрия ремоделированию может подвергаться не только миокард, но и другие компартменты сердечно-сосудистой системы, в частности аорта. Причем и в этом случае функциональные и структурные изменения аорты могут не ассоциироваться с ростом АД [7, 8].

Причины и механизмы ремоделирования миокарда (в частности развития гипертрофии левого желудочка), не связанные с гипертензией, на фоне высокого поступления хлорида натрия с пищей не установлены. Одной из гипотетических возможностей, на наш взгляд, может быть транзитный рост концентрации натрия во внеклеточной жидкости с последующим усилением входа этого катиона внутрь кардиомиоцита, в том числе, через разные и транспортеры, и каналы. Это может способствовать росту концентрации внутриклеточного натрия, который, в свою очередь, является ключевым модулятором трафика кальция на уровне клетки и субцеллюлярных структур, сократимости и метаболизма кардиомиоцитов [12, 13].

Еще одним механизмом, в какой-то мере ответственным за ремоделирование миокарда (в том числе за развитие ГЛЖ), могут быть эпигенетические факторы, в частности, некоторые микроРНК [14, 15].

Однако одним из наиболее важных, нам представляется механизм, связанный с активацией VEGF-С-опосредованного лимфоангиогенеза в сердце [11] – процесс, если не аналогичный, то

сходный с тем, который наблюдается в коже при высокосолевогом рационе [9, 10].

Как уже отмечалось выше, через 2 мес наблюдения среди других изученных параметров статистически существенно различались только значения конечного систолического размера левого желудочка. В группе «соевых» животных величины данного показателя были значимо ниже, чем у контрольных или «высокосолевых» крыс (см. табл. 1). В свою очередь, после четырехмесячного наблюдения значения КСРЛЖ, ТМЖП, СЭКМК и СЭКТК, мм в группе крыс, получавших большие количества NaCl в сочетании с соевым изолятом, оказались значимо ниже, чем у животных, находившихся на «чисто высокосолевогом» рационе (см. табл. 2). При этом КСРЛЖ и ТМЖП в контроле и «высокосолевой» группе или в контроле и «соевой» выборке существенно не различались (см. табл. 2). На наш взгляд, эти данные можно рассматривать как свидетельства кардиопротекторного действия сои, которое, в принципе, достаточно хорошо известно. Во всяком случае, есть достаточно свидетельств того, что продукты из соевых бобов способствуют нормализации липидного обмена [16, 17], уменьшают выраженность воспалительной реакции [18], противодействуют росту АД [19, 20] и развитию ГЛЖ, вызванной разными путями [16, 21–23]. Данные эффекты, по-видимому, определяются разнообразными механизмами, но одним из важнейших считается наличие в сое изофлавонов (дайдзеина, гинестеина и глицетеина), которые являются представителями класса фитоэстрогенов [24, 25]. Кроме того, определенное значение может иметь наличие в сое компонентов, обладающих свойствами ангиотензин-1 превращающего фермента [26, 27].

Так или иначе, результаты настоящей работы можно считать подтверждением того, что соевые продукты противодействуют ремоделированию сердца, в том числе, развитию гипертрофии левого желудочка, вызванной не только ростом АД или дислипидемией, но и возникающей вследствие негемодинамических эффектов высокого потребления хлорида натрия с пищей. Механизмы такого воздействия еще предстоит отыскать.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты выполненного исследования подтверждают, что у крыс Wistar: 1) поступление большого количества поваренной соли с рационом не обязательно ведет к формированию артериальной гипертензии; 2) несмотря на отсутствие

отчетливого нарастания артериального давления, в данных условиях довольно быстро появляются признаки ремоделирования сердца, в частности, гипертрофии левого желудочка; 3) дополнение высокосолевого рациона соевыми изолятами противодействует развитию гипертрофии левого желудочка; 4) механизмы развития гипертрофии сердца, не связанной с артериальной гипертензией, на фоне значительного потребления хлорида натрия и кардиопротекторного эффекта соевых продуктов в этой ситуации требуют дальнейших исследований.

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-015-00221.*

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Brown IJ, Dyer AR, 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;177(11):1180–1192
2. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. *Lancet* 2018;392(10146):496–506. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31376-X
3. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S et al. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet* 2016;388(10043):465–475. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30467-6
4. Felder RA, White MJ, Williams SM, Jose PA. Diagnostic tools for hypertension and salt sensitivity testing. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22(1):65–76. doi: 10.1097/MNH.0b013e32835b3693
5. Парастаева ММ, Береснева ОН, Иванова ГТ и др. Артериальная гипертензия и потребление соли: вклад в ремоделирование сердца. *Нефрология* 2016;20(5):97–105
- Parastaeva MM, Beresneva ON, Ivanova GT et al. Hypertension and salt intake: contribution to cardiac remodeling. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(5):97–105. (In Russ.)
6. Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ и др. Изменения сердечно-сосудистой системы у крыс, сопряженные с высоким потреблением хлорида натрия. *Артериальная гипертензия* 2014;20(5):384–390
- Beresneva ON, Parastaeva MM, Ivanova GT et al. Changes in the cardiovascular system in rats associated with high consumption of sodium chloride. *Arterial hypertension* 2014;20(5):384–390. (In Russ.)
7. Grigorova YN, Wei W, Petrashevskaya N et al. Dietary sodium restriction reduces arterial stiffness, vascular TGF- $\beta$ -dependent fibrosis and marinobufagenin in young normotensive rats. *Int J Mol Sci* 2018;19(10):pii: E3168. doi: 10.3390/ijms19103168
8. Grigorova YN, Juhasz O, Zernetkina V et al. Aortic fibrosis, induced by high salt intake in the absence of hypertensive response, is reduced by a monoclonal antibody to marinobufagenin. *Am J Hypertens* 2016;29(5):641–646. doi: 10.1093/ajh/hpv155
9. Titze J, Dahlmann A, Lerchl K et al. Spooky sodium balance. *Kidney Int* 2014;85(4):759–767. doi: 10.1038/ki.2013.367
10. Titze J, Luft FC. Speculations on salt and the genesis of arterial hypertension. *Kidney Int* 2017;91(6):1324–1335. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.034
11. Yang GH, Zhou X, Ji WJ et al. VEGF-C-mediated cardiac lymphangiogenesis in high salt intake accelerated progression of left ventricular remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 2017;39(8):740–747. doi: 10.1080/10641963.2017.1324478
12. Despa S, Bers DM. Na transport in the normal and failing heart – remember the balance. *J Mol Cell Cardiol* 2013;61:2–10. doi: 10.1016/j.yjmcc.2013.04.011
13. MacLeod KT. Recent advances in understanding cardiac contractility in health and disease. *F1000Res* 2016; 20(5): pii: F1000–1770. doi: 10.12688/f1000research.8661.1.eCollection n 2016
14. Dong Y, Xu S, Liu J et al. Non-coding RNA-linked epigenetic regulation in cardiac hypertrophy. *Int J Biol Sci* 2018;14(9):1133–1141. doi: 10.7150/ijbs.26215
15. Li Y, Liang Y, Zhu Y et al. Noncoding RNAs in cardiac hypertrophy. *J Cardiovasc Transl Res* 2018;11(6):439–449. doi: 10.1007/s12265-018-9797-x
16. Santos L, Davel AP, Almeida TI et al. Soy milk versus simvastatin for preventing atherosclerosis and left ventricle remodeling in LDL receptor knockout mice. *Braz J Med Biol Res* 2017;50(3):e5854. doi: 10.1590/1414-431X20165854
17. Yanai H, Katsuyama H, Hamasaki H et al. Effects of soy protein and isoflavones intake on HDL metabolism in Asian populations. *J Endocrinol Metab* 2014;4:51–55
18. Tezuka H, Imai S. Immunomodulatory effects of soybeans and processed soy food compounds. *Recent Pat Food Nutr Agric* 2015;7(2):92–99
19. Liu XX, Li SH, Chen JZ et al. Effect of soy isoflavones on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:463–470. doi: 10.1016/j.numecd.2010.09.006
20. Dong JY, Tong X, Wu ZW et al. Effect of soya protein on blood pressure: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2011;106:317–326. doi: 10.1017/S0007114511000262
21. Береснева ОН, Иванова ГТ, Парастаева ММ и др. Влияние белковой диеты растительного и животного происхождения на состояние сердечно-сосудистой системы и прогрессирование экспериментальной уремии у крыс. *Нефрология и диализ* 2013;15(4):305
- Beresneva ON, Ivanova GT, Parastaeva MM et al. Influence of protein diet of plant and animal origin on the state of the cardiovascular system and the progression of experimental uremia in rats. *Nephrology and dialysis* 2013;15(4):305. (In Russ.)
22. Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ и др. Оценка кардиопротективного действия малобелковой соевой диеты и уровень неорганических анионов сыворотки крови у спонтанно-гипертензивных крыс с нефрэктомией. *Нефрология* 2007;11(3):70–76
- Beresneva ON, Parastaeva MM, Ivanova GT et al. Assessment of cardioprotective effect of low-protein soy diet and the level of inorganic anions of blood serum in spontaneously hypertensive rats with nephrectomy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2007;11(3):70–76. (In Russ.)
23. Garcia JAD, Santos L, Moura AL et al. S-nitroso-N-acetylcysteine (SNAC) prevents myocardial alterations in hypercholesterolemic LDL receptor knockout mice by antiinflammatory action. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;51:78–85. doi: 10.1097/FJC.0b013e3281815c39d4
24. Ganai AA, Farooqi H. Bioactivity of genistein: A review of in vitro and in vivo studies. *Biomed Pharmacother* 2015;76:30–38. doi: 10.1016/j.biopha.2015.10.026
25. Ajdžanović VZ, Medigović IM, Pantelić JB, Milošević VLJ. Soy isoflavones and cellular mechanics. *J Bioenerg Biomembr* 2014;46(2):99–107. doi: 10.1007/s10863-013-9536-6
26. Cha M, Park JR. Production and characterization of a soy protein-derived angiotensin I-converting enzyme inhibitory hydrolysate. *J Med Food* 2005;8(3):305–310
27. Daliri EB, Ofosu FK, Chelliah R et al. Development of a soy protein hydrolysate with an antihypertensive effect. *Int J Mol Sci* 2019;20(6):pii: E1496. doi: 10.3390/ijms20061496

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.**

**Сведения об авторах:**

Проф. Каюков Иван Глебович, д-р мед. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, руководитель лаборатории клинической физиологии почек. Тел.: +7(981) 815-39-49; E-mail: kvaka55@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0793-5629

Береснева Ольга Николаевна, канд. биол. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, ст. науч. сотр. Тел.: +7(812)346-39-26; E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

Парастаева Марина Магрезовна, канд. биол. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, ст. науч. сотр. Тел.: +7(812)346-39-26; E-mail: parastaeva@list.ru

Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук  
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, ст. науч. сотр. Тел.: +7(812)328-07-01; E-mail: tazhim@list.ru

Проф. Куликов Александр Николаевич, д-р мед. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, отдел клинической физиологии и функциональной диагностики, руководитель. Тел.: +7(812)338-71-23; E-mail: ankulikov2005@yandex.ru

Проф. Кучер Анатолий Григорьевич, д-р мед. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, Научно-клинический исследовательский центр, заместитель директора. Тел.: +7(921)421-18-17; E-mail: prof.kucher@yandex.ru

Карал-Оглы Джина Джинаровна, канд. биол. наук  
354376, Россия, Краснодарский край, г. Сочи-Адлер, с. Веселое, ул. Мира, д. 177. Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, заведующая лабораторией доклинических и клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий. Тел.: +7(988) 284-25-07; E-mail: Karal\_5@mail.ru

Проф. Орлов Сергей Владимирович, д-р мед. наук, чл.-кор. РАН  
354376, Россия, Краснодарский край, г. Сочи-Адлер, с. Веселое, ул. Мира, д. 177. Научно-исследовательский институт медицинской приматологии. Тел.: +7(988)284-25-07; E-mail: orloff-sv@mail.ru

**About the authors:**

Prof. Ivan G. Kayukov, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Head of The Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone: +7(981)815-39-49; E-mail: kvaka55@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0793-5629

Olga N. Beresneva, PhD, senior researcher  
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone: +7(812)346-39-26; E-mail: beresnevaolga@list.ru. ORCID: 0000-0002-7532-2405

Marina M. Parastaeva, PhD, senior researcher  
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone: +7(812)346-39-26; E-mail: parastaeva@list.ru

Galina T. Ivanova, PhD, senior researcher  
Affiliation: 199034, Russia, St. Petersburg, Makarova Emb., 6, I.P. Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences, Laboratory of physiology of cardiovascular and lymphatic systems. Phone: +7(812)328-07-01; E-mail: tazhim@list.ru

Prof. Aleksandr N. Kulikov, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research and clinical research center, Department of clinical physiology and functional diagnostics, Head. Phone: +7(812)338-71-23; E-mail: ankulikov2005@yandex.ru

Prof. Anatoly G. Kucher, MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Research and Clinical Research Center, Vice-Director. Phone: +7(921)421-18-17; E-mail: prof.kucher@yandex.ru

Dzhina D. Karal-ogly, PhD  
Affiliations: 354376, Russia, Krasnodar Territory, Sochi, Adler district, s. Vesyoloe, Mir st., 177. Scientific research institute of medical primatology, Head of Pre-clinical and clinical research laboratory medicines and medical products. Phone: +7(988)284-25-07; E-mail: Karal\_5@mail.ru

Prof. Sergey V. Orlov, MD, PhD, DMedSci, corresponding member Russian Academy of Sciences  
Affiliations: 354376, Russia, Krasnodar Territory, Sochi, Adler district, s. Vesyoloe, Mir st., 177. Scientific research institute of medical primatology. Phone: +7(988)284-25-07; E-mail: orloff-sv@mail.ru

Поступила в редакцию: 10.07.2019

Принята в печать: 06.11.2019

Article received: 10.07.2019

Accepted for publication: 06.11.2019