

© Г.Т. Иванова, М.Х. Хасун, М.М. Парастаева, А.Ш. Румянцев, О.Н. Береснева, 2024  
УДК 616.61 : 664.41-06 : 616.5]-092.4

doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-105-115

EDN: SMKCYB

## ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТОЧНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ ПОВАРЕННОЙ СОЛИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КОЖИ У КРЫС С ДИСФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК

Галина Тажимовна Иванова<sup>1✉</sup>, Мохамад Халедович Хасун<sup>2</sup>,  
Марина Магрезовна Парастаева<sup>3</sup>, Александр Шаликович Румянцев<sup>4</sup>,  
Ольга Николаевна Береснева<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2,4</sup> кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3,5</sup> Научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup> кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup> ivanovagt@infran.ru . <https://orcid.org/0000-0003-0188-5173>

<sup>2</sup> nefrolog2013@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5722-8693>

<sup>3</sup> marina\_parastaeva@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4526-8671>

<sup>4</sup> rash.56@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

<sup>5</sup> beresnevaolga@list.ru <https://orcid.org/0000-0002-7532-2405>

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** При хронической болезни почек (ХБП) часто наблюдаются кардиоваскулярные осложнения. Взаимоотношения между сердечно-сосудистой системой и почками сложны и многообразны, однако, вопрос о механизмах влияния избыточного потребления поваренной соли на функциональное состояние сосудов при дисфункции почек остается актуальным. **ЦЕЛЬ:** оценить влияние высокосолевого рациона на функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) кожи у крыс на ранней стадии дисфункции почек. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследование проведено на крысах Wistar. В первую SO-группу вошли животные, подвергнутые ложной операции (ЛО), получавшие стандартный рацион (0,34 % поваренной соли); во вторую HS-группу – животные, также подвергнутые ложной операции, но получавшие высокосолевою диету (4 % NaCl); в третью NE-группу – крысы, подвергнутые ¼ нефрэктомии (НЭ), получавшие стандартную диету; в четвертую HS+ NE-группу – крысы, подвергнутые ¼ НЭ, получавшие высокосолевою рацион (4 % NaCl). Артериальное давление (АД) измеряли на хвосте манжеточным методом («Систола», Россия), МЦР оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии («ЛДФ ЛАКК-ОП», Россия). Реактивность микрососудов кожи оценивали по изменению показателя МЦР до и после ионофореза ацетилхолина (АХ) и нитропруссид натрия (НП). На основании оценки спектральных характеристик флуктуаций показателя МЦР, полученных с помощью Вейвлет-анализа, рассчитывали величину эндотелиального, нейрогенного и миогенного тонуса микрососудов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Через 4 мес после ¼ НЭ у крыс отмечалось снижение экскреторной функции почек. У крыс на высокосолевою диете отмечалось увеличение уровня мочевины крови. Величина АД у крыс SO+HS-группы значительно не отличалась от контрольных животных SO-группы (131 ± 8 и 125 ± 4 мм рт. ст. соответственно, NS), НЭ приводила к значимому росту уровня АД (135 ± 5 мм рт. ст. у крыс NE-группы и 145 ± 7 мм рт. ст. – у NE+HS-группы). Средний показатель МЦР был больше у крыс, получавших высокосолевою диету (SO+HS- и NE+HS-группы), по сравнению с животными соответствующей группы, получавшими стандартный рацион. Сочетание НЭ и высокосолевою нагрузки оказывает ингибирующее влияние на амплитуду колебаний интенсивности перфузии во всех исследованных диапазонах: эндотелиальном, нейрогенном и миогенном, при этом расчетная величина тонуса микрососудов кожи в трех диапазонах оказалась наибольшей у крыс NE+HS-группы. Во всех экспериментальных группах реактивность на АХ была снижена по сравнению с SO-группой, а после ионофореза НП средний показатель перфузии значительно снижался только в группах животных, получавших высокосолевою рацион: SO+HS и NE+HS. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Высокосолевою диета у крыс с начальной стадией дисфункции почек способствует подъему уровня АД, снижению натрийуреза по сравнению с животными с НЭ, получавшими стандартный рацион. При избыточном потреблении поваренной соли у крыс после НЭ увеличивается интенсивность кожной МЦР при одновременном снижении вариативности показателя МЦР. Высокосолевою диета у крыс с НЭ модифицирует характеристики спектральных составляющих флуктуаций показателя МЦР, указывая на усиление тонических влияний на микрососуды кожи в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах. При гипернатриевой нагрузке у животных с ¾ НЭ наблюдается снижение реактивности кожных микрососудов на АХ и НП, которая опосредована как снижением продукции NO эндотелием, так и снижением чувствительности ГМК к NO.

**Ключевые слова:** крысы, дисфункция почек, микроциркуляция, поваренная соль, артериальное давление, эксперимент

Для цитирования: Иванова Г.Т., Хасун М.Х., Парастаева М.М., Румянцев А.Ш., Береснева О.Н. Влияние избыточного потребления соли на функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи у крыс с дисфункцией почек. *Нефрология* 2024;28(1):105-115. doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-105-115. EDN: SMKCYB

## INFLUENCE OF EXCESSIVE SALT CONSUMPTION ON THE FUNCTIONAL STATE OF MICROVASCULAR VESSELS OF THE SKIN OF RATS WITH RENAL DYSFUNCTION

Galina T. Ivanova<sup>1</sup>✉, Mohamad H. Khasun<sup>2</sup>, Marina M. Parastaeva<sup>3</sup>, Aleksandr Sh. Rumyantsev<sup>4</sup>, Olga N. Beresneva<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of physiology of the cardiovascular and lymphatic systems, Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Department of Propedeutics of Internal Diseases, Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>3,5</sup> Institute of Nephrology, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Department of faculty therapy, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>1</sup> ivanovagt@infran.ru . <https://orcid.org/0000-0003-0188-5173>

<sup>2</sup> nefrolog2013@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5722-8693>

<sup>3</sup> marina\_parastaeva@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4526-8671>

<sup>4</sup> rash.56@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9455-1043>

<sup>5</sup> beresnevaolga@list.ru <https://orcid.org/0000-0002-7532-2405>

### ABSTRACT

**BACKGROUND.** Cardiovascular complications are common in chronic kidney disease (CKD). The relationship between the cardiovascular system and the kidneys is complex and diverse, but the question of the mechanisms of the influence of excess NaCl consumption on the functional state of blood vessels during renal dysfunction remains relevant. **THE AIM:** to evaluate the effect of a high-salt diet on the functional state of microcirculatory vessels (MCR) of the skin in rats at an early stage of renal dysfunction. **MATERIAL AND METHODS.** The study was conducted on Wistar rats. The first SO group included animals subjected to sham surgery (SO) and receiving a standard diet (0.34% NaCl); in the second, HS group – animals that also underwent a sham operation, but received a high-salt diet (4% NaCl); in the third, NE group – rats subjected to ¾ nephrectomy (NE) and receiving a standard diet; the fourth, HS+ NE group included rats subjected to ¾ NE and fed a high-salt diet (4% NaCl). Blood pressure (BP) was measured in the tail using the cuff method (Sistola, Russia), MCR was assessed using laser Doppler flowmetry (LDF). The reactivity of skin microvessels was assessed by changes in the MCR index before and after iontophoresis of acetylcholine (ACh) and sodium nitroprusside (NP). Based on the assessment of the spectral characteristics of fluctuations in the MCR index obtained using Wavelet analysis, the value of endothelial, neurogenic and myogenic microvascular tone was calculated. **RESULTS.** 4 months after ¾ NE, rats showed a decrease in the excretory function of the kidneys. In rats on a high-salt diet, an increase in blood urea levels was noted. The blood pressure in rats of the SO+HS group did not significantly differ from the control animals of the SO group (131 ± 8 and 125 ± 4 mmHg, respectively, NS), NE led to a significant increase in blood pressure (135 ± 5 mmHg in rats of the NE group, and 145 ± 7 mmHg – in the NE+HS group). The average MCR was higher in rats receiving a high-salt diet (SO+HS and NE+HS groups), compared with animals of the corresponding group receiving a standard diet. The combination of NE and high-salt load has an inhibitory effect on the amplitude of fluctuations in the intensity of perfusion in all studied ranges: endothelial, neurogenic and myogenic, while the calculated value of skin microvascular tone in three ranges was the highest in NE+HS group rats. In all experimental groups, the reactivity to AH was reduced compared with the SO group, and after NP iontophoresis, the average perfusion rate significantly decreased only in groups of animals receiving a high-salt diet: SO+HS and NE+HS. **CONCLUSION.** A high-salt diet in rats with an initial stage of renal dysfunction contributes to an increase in blood pressure and a decrease in natriuresis compared with animals with NE who received a standard diet. With excessive consumption of table salt in rats after NE, the intensity of cutaneous MCR increases, while reducing the variability of the MCR index. A high-salt diet in rats with NE modifies the characteristics of the spectral components of fluctuations in the MCR index, indicating an increase in tonic effects on skin microvessels in the endothelial, neurogenic and myogenic ranges. With hypernatrinal load, animals with ¾ NE have a decrease in the reactivity of cutaneous microvessels to AH and NP, which is mediated by both a decrease in endothelial NO production and a decrease in MMC sensitivity to NO.

**Keywords:** rats, kidney dysfunction, microcirculation, salt, blood pressure, experiment

**For citation:** Ivanova G.T., Khasun M.H., Parastaeva M.M., Rumyantsev A.Sh., Beresneva O.N. Influence of excessive salt consumption on the functional state of microvascular vessels of the skin of rats with renal dysfunction. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2024;28(1):105-115. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2024-28-1-105-115. EDN: SMKCYB

### ВВЕДЕНИЕ

Взаимоотношения между сердечно-сосудистой системой и почками настолько сложны и многообразны, что позволило определять их термином кардиоренальный континуум. Эта взаимосвязь отчетливо проявляется при развитии дисфункции

почек. Так, у пациентов с ХБП часто наблюдаются кардиоваскулярные осложнения, в частности, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, снижение дилатирующей способности сосудов различного типа [1]. Нарушения функции сосудов при ХБП во многом связаны с развитием

воспалительного процесса, атеросклерозом [2], усилением жесткости сосудов [3] и могут значительно усугубляться при потреблении повышенного количества поваренной соли.

Ранее полагали, что избыток натрия в диете оказывает патологическое влияние посредством увеличения АД, а снижение потребления соли имеет выраженный антигипертензивный эффект [4]. Показана положительная корреляция между количеством потребления соли и ростом уровня АД [5]. Влияние избыточного поступления натрия на уровень АД может быть опосредовано различными механизмами, дискуссия о которых идет до настоящего времени [6, 7].

Однако эффекты повышенного потребления натрия оказываются не такими однозначными. Рост АД при избыточном потреблении соли наблюдается не у всех людей и экспериментальных животных. Так, в наших исследованиях потребление яванскими макаками в течение 12 мес рациона, содержащего 4% соли, не изменяло уровень АД, однако, вызывало нарушение систолической и диастолической функции сердца [8]. У крыс линии Wistar высокосолевая нагрузка также не оказывала гипертонического действия [9]. Одной из причин различий в чувствительности к соли могут быть генетические межлинейные особенности, например, у крыс Wistar и SD. Нечувствительность к диетическому натрию принято называть сольрезистентностью. Она выявлена как у людей [10], так и у экспериментальных животных, получающих высоконатриевый рацион [9, 11].

Роль почек в регуляции баланса натрия в организме сложно переоценить. Именно от сохранения способности почек выводить избыточное количество натрия, поступившего с пищей, во многом зависит состояние натриевого и водного обмена. Основной путь участия почек в уменьшении уровня АД при гипернатриевой диетической нагрузке включает снижение реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, что приводит к усилению экскреции натрия с мочой. Этот механизм тубулогломерулярной обратной связи опосредован, в частности, синтезом ангиотензина и NO [12]. При повышенной чувствительности к соли характерно снижение активности ренин-ангиотензиновой системы [13].

Избыточное потребление поваренной соли, сопровождающееся ростом АД, приводит к дисбалансу натрия в организме, снижению его экскреции с мочой и накоплению в тканях, особенно в мышцах и коже [14]. При прогрессировании ХБП у пациентов также отмечено увеличение накопления натрия в коже [15]. Аналогичный эффект на-

блюдался и у части здоровых людей, получавших высокосолевую нагрузку [16]. Вопрос о механизмах взаимосвязи между накоплением натрия в коже при избыточном потреблении, уровнем АД и чувствительностью к соли до сих пор не нашел своего разрешения [17].

Методическим приемом, позволяющим неинвазивно оценить функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла как у людей, так и в эксперименте на животных, является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), особенно в сочетании с оценкой реактивности на тестирующее воздействие – введение в кожу вазодилаторных агентов посредством ионофореза [18, 19].

Показано, что при ХБП у больных наблюдается эндотелиальная дисфункция, выражающаяся в снижении величины ответа сосудов микроциркуляторного русла кожи на ионофорез ацетилхолина (АХ), и реакция на АХ коррелирует с уменьшением скорости клубочковой фильтрации [20]. Наши исследования на модели 5/6 НЭ у крыс также показали снижение реактивности кожного кровотока как на эндотелийзависимый (АХ), так и на независимый от эндотелия (нитропруссиднатрия, НП) вазодилаторные агонисты [21]. Однако 5/6 НЭ сопровождается патологией почек, соответствующей 3–4 степени ХБП, тогда как наиболее интересными являются начальные нарушения функции сосудов при ХБП, поскольку их диагностика позволит раньше применить адекватную терапию и предупредить развитие фатальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Поэтому наше внимание было направлено на изучение состояния микрососудов кожи на ранних стадиях ХБП, которые моделировали резекцией 3/4 почечной ткани. НЭ была дополнена высокосолевой диетой для оценки влияния натриевой нагрузки на реактивность микрососудов кожи.

Таким образом, учитывая особое значение почек в регуляции баланса натрия, а также роль кожи как депо натрия, особенно при высокосолевой нагрузке, целью работы было оценить методом ЛДФ влияние высокосолевого рациона на функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи у крыс на ранней стадии дисфункции почек.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Исследование проведено на взрослых самцах крыс стока Wistar (Центр коллективного пользования «Биоколлекция» Института физиологии им. И.П. Павлова РАН). Все манипуляции с животными выполнены в соответствии с принципами Базельской декларации при одобрении этической

комиссии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (протоколы №06/03 от 6 марта 2023 г. и №03/27 от 27 марта 2023 г.). Крысы были случайным образом распределены на 4 группы, по 10 животных. Начальная масса тела крыс составляла в среднем  $241 \pm 13$  г. В первую SO-группу вошли животные, подвергнутые ложной операции (sham operation), получавшие стандартный рацион (0,34 % NaCl); во вторую HS-группу – животные, также подвергнутые ложной операции, но получавшие высокосолевую диету (high salt, 4% NaCl); в третью NE-группу – крысы, подвергнутые резекции  $\frac{3}{4}$  паренхимы почек, получавшие стандартную диету; в четвертую HS+ NE-группу – крысы, подвергнутые  $\frac{3}{4}$  НЭ, получавшие высокосолевой рацион (4% NaCl). Высокосолевой рацион получали орошением стандартного комбикорма насыщенным раствором поваренной соли с последующим высушиванием. Доступ к воде и корму был ad libitum. Длительность эксперимента составляла 16 нед.

Модель дисфункции почек создавали путем резекции  $\frac{3}{4}$  части почечной ткани в два этапа. Перед операцией крысы были наркотизированы 10 мг/кг тилетамин-золазепамом («Золетил100», «Virbac Sante Animale», Франция) с премедикацией 5 мг/кг «Рометаром» («Biovet», Чешская Республика). На первом этапе удаляли полюса левой почки ( $\frac{1}{2}$  часть почки), через неделю на втором этапе удаляли правую почку полностью. Для сохранения надпочечников почки перед резекцией декапсулировали. Ложную операцию (ЛО) выполняли аналогично нефрэктомии. Для этого почки выводили из операционной раны, декапсулировали и без резекции помещали обратно.

До начала эксперимента, а также в конце срока наблюдения у бодрствующих крыс измеряли артериальное давление на хвосте манжеточным методом с помощью установки для изменения АД у грызунов «Систола» (Россия), также оценивали ЧСС.

Перед окончанием эксперимента у крыс, находящихся в индивидуальных метаболических камерах, собирали мочу в течение 24 ч, измеряли суточный диурез в условиях пищевой и водной депривации и отбирали аликвоты мочи для определения содержания натрия.

Через 4 мес после НЭ у крыс проводили анализ МЦР кожи в покое, а также изучали реактивность микрососудов кожи после ионофореза вазодилаторных агентов – АХ и НП. МЦР оценивали методом ЛДФ с помощью анализатора лазерной микроциркуляции крови «ЛАКК-ОП» (НПП «Лазма», Россия). Длина волны исходящего излу-

чения была 1064 нм, мощность лазерного излучения на выходе волоконного оптического зонда – не более 1 мВт. Калибровку «нулевого» показания проводили на специальном диске из фторопласта, встроенном в прибор.

Для регистрации ЛДФ-граммы крыс наркотизировали тилетамин/золазепамом (20 мг/кг, «Золетил 100», «Virbac Sante Animale», Франция). Анализатор размещали на дорсолатеральной поверхности поясничной части спины крысы, с которой предварительно была удалена шерсть. Датчик располагался свободно на поверхности кожи, не сдавливая микрососуды. Исходное расположение датчика фиксировали, чтобы стандартизировать место анализа после проведения ионофореза вазоактивных агентов. По результатам записи флуктуаций показателя МЦР в коже проводили Вейвлет-анализ, который позволял оценить периодические составляющие этих колебаний в различных диапазонах. В зависимости от генеза принято выделять 5 диапазонов спектра: 0,01–0,05 Гц – эндотелиальный, 0,15–0,4 Гц – миогенный, 0,05–0,15 Гц – нейрогенный, 2–5 Гц – сердечный и 0,4–2,0 Гц – дыхательный [33]. В наших экспериментах мы оценивали только эндотелиальный, нейрогенный и миогенный диапазоны.

Для оценки вазодилаторной реактивности сосудов кожи использовали обладающие сосудорасширяющим свойством АХ («Sigma-Aldrich», США) и НП («ICN Biomedicals», США), которые в течение 2 мин вводили в кожу методом ионофореза 1% раствора соответствующего вазодилатора с помощью прибора для ионофореза «ЭЛФОР-ПРОФ» (Россия).

Исследование показателей МЦР у каждой крысы выполняли в четыре этапа, ЛДФ записывали в течение 8 мин на каждом этапе. Сначала регистрировали исходную ЛДФ-грамму, затем проводили ионофорез АХ на этом же участке кожи, после чего снова записывали ЛДФ-грамму. Аналогичный протокол использовали для исследования реакции МЦР на НП. Зоны оценки МЦР для каждого агониста не перекрывались.

По результатам ЛДФ оценивали следующие показатели. Показатель МЦР – среднее значение амплитуды МЦР за период наблюдения, Kv – коэффициент вариации амплитуды МЦР, максимальные значения колебаний перфузии в эндотелиальном (Аэ), нейрогенном (Ан) и миогенном (Ам) диапазонах. На основе полученных характеристик проводили расчет эндотелиального (ЭТ) компонента сосудистого тонуса по формуле:

$$\text{ЭТ} = (b \times P) / (A \times P),$$

где ЭТ – эндотелиальный тонус, b – среднее

квадратическое отклонение показателя МЦР, Р – среднее артериальное давление, Аэ – наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне, М – среднее значение показателя МЦР.

Нейрогенный (НТ) и миогенный (МТ) тонус рассчитывали аналогично, заменяя в формуле Аэ на соответствующие тонусу Ан или Ам.

Эвтаназию животных осуществляли декапитацией, после которой отбирали образцы крови для биохимического анализа. Содержание креатинина, мочевины и натрия в сыворотке крови, а также содержание натрия в моче определяли с использованием реагентов фирмы «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (Россия) на биохимическом автоматическом анализаторе «СА-90» («Furuno», Япония).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные исследования показали, что величина систолического АД у крыс SO+HS-группы к концу наблюдения значимо не отличалась от контрольных животных SO-группы ( $131 \pm 8$  и  $125 \pm 4$  мм рт. ст. соответственно, NS), однако, НЭ приводила к значимому росту уровня АД до  $135 \pm 5$  мм рт. ст. у крыс NE-группы, а максимальный подъем величины АД отмечался при сочетании НЭ и высокосолевого нагрузки – до  $145 \pm 7$  мм рт. ст. – у NE+HS-группы.

Через три месяца после  $\frac{3}{4}$  НЭ у крыс уровень мочевины в сыворотке крови повышался в среднем в 1,9 раза (рис. 1). Высокосолевая диета как у ЛО оказывала существенно меньший эффект, а у НЭ-крыс не оказывала влияния на уровень мочевины в сыворотке крови. Уровень креатинина в сыво-

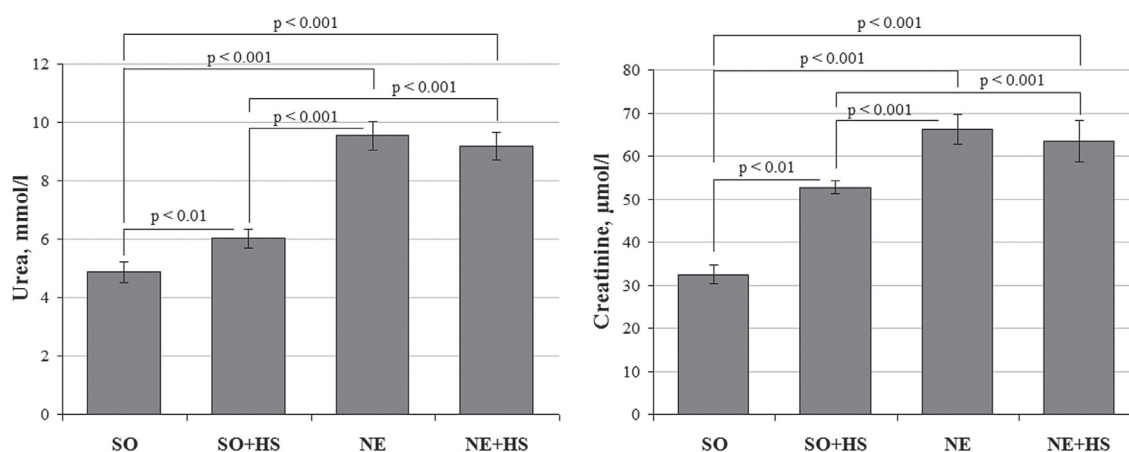


Рисунок 1. Влияние избыточного потребления поваренной соли на содержание мочевины (Urea) и креатинина (Creatinine) в сыворотке крови ложнооперированных и нефрэктомированных крыс. Экспериментальные группы: SO – ложнооперированные крысы, получавшие диету с нормальным (0,36 %) уровнем натрия, SO+HS – ложнооперированные крысы, получавшие диету с высоким (4,0 %) уровнем натрия, NE – крысы после  $\frac{3}{4}$  нефрэктомии, получавшие диету с нормальным (0,36 %) уровнем натрия, NE+HS – крысы после  $\frac{3}{4}$  нефрэктомии, получавшие диету с высоким (4,0 %) уровнем натрия. Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка. p – значимость различий между группами.

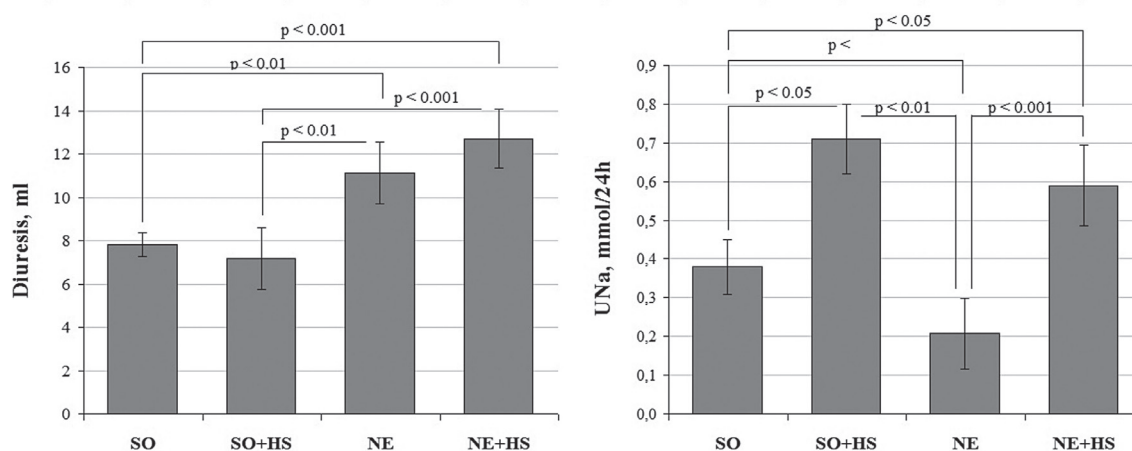


Рисунок 2. Влияние избыточного потребления поваренной соли на суточный диурез (Diuresis) и натрийурез (UNa, mmol/24h) у ложнооперированных и нефрэктомированных крыс. Экспериментальные группы: SO – ложнооперированные крысы, получавшие диету с нормальным (0,36 %) уровнем натрия, SO+HS – ложнооперированные крысы, получавшие диету с высоким (4,0 %) уровнем натрия, NE – крысы после  $\frac{3}{4}$  нефрэктомии, получавшие диету с нормальным (0,36 %) уровнем натрия, NE+HS – крысы после  $\frac{3}{4}$  нефрэктомии, получавшие диету с высоким (4,0 %) уровнем натрия. Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка. p – значимость различий между группами.

Рисунок 3. Влияние избыточного потребления поваренной соли на средний показатель микроциркуляции в коже (Cutaneous perfusion) и коэффициент вариации показателя перфузии (Kv) у ложнооперированных и нефрэктомированных крыс. Экспериментальные группы: SO – ложнооперированные крысы, получавшие диету с нормальным (0,36 %) уровнем натрия, SO+HS – ложнооперированные крысы, получавшие диету с высоким (4,0 %) уровнем натрия, NE – крысы после ¾ нефрэктомии, получавшие диету с нормальным (0,36 %) уровнем натрия, NE+HS – крысы после ¾ нефрэктомии, получавшие диету с высоким (4,0 %) уровнем натрия. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка. p – значимость различий между группами.

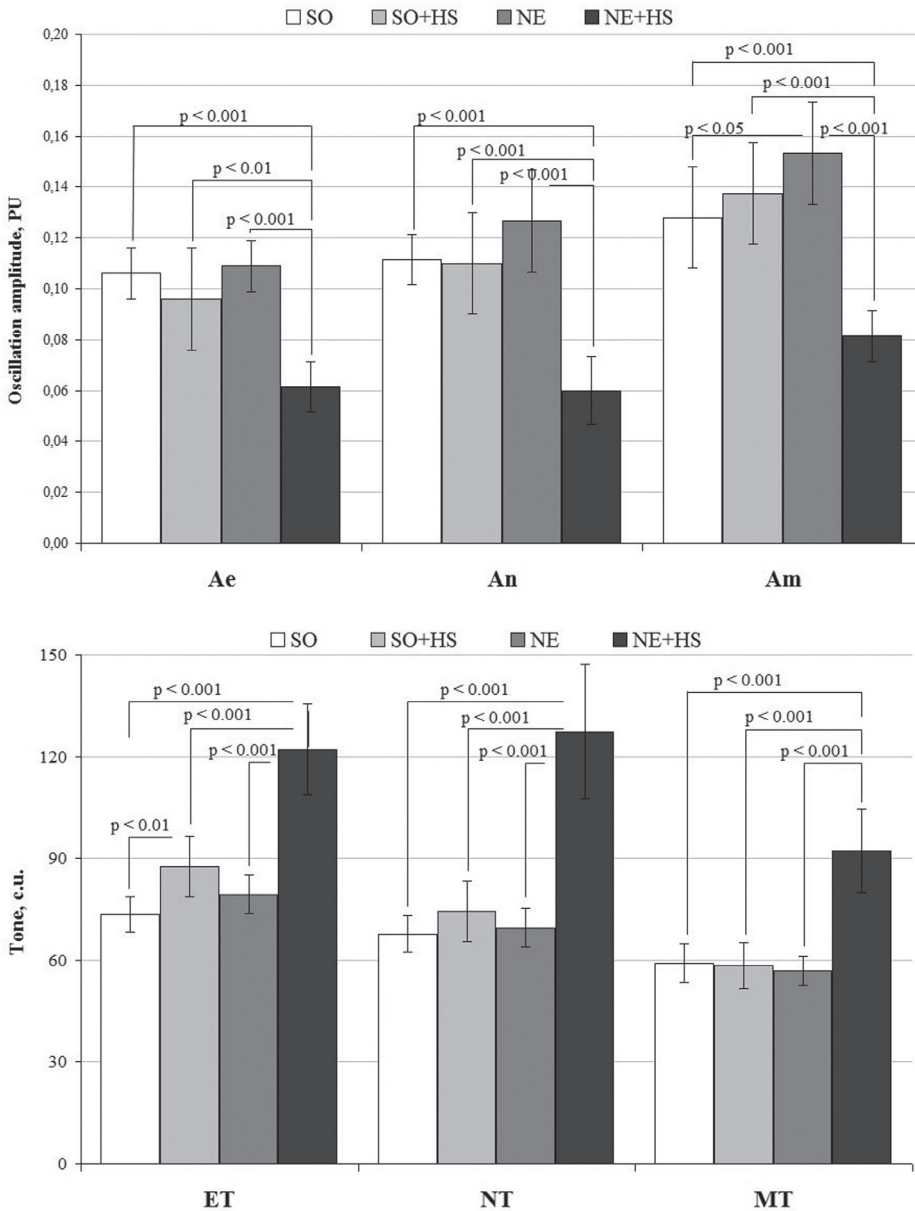
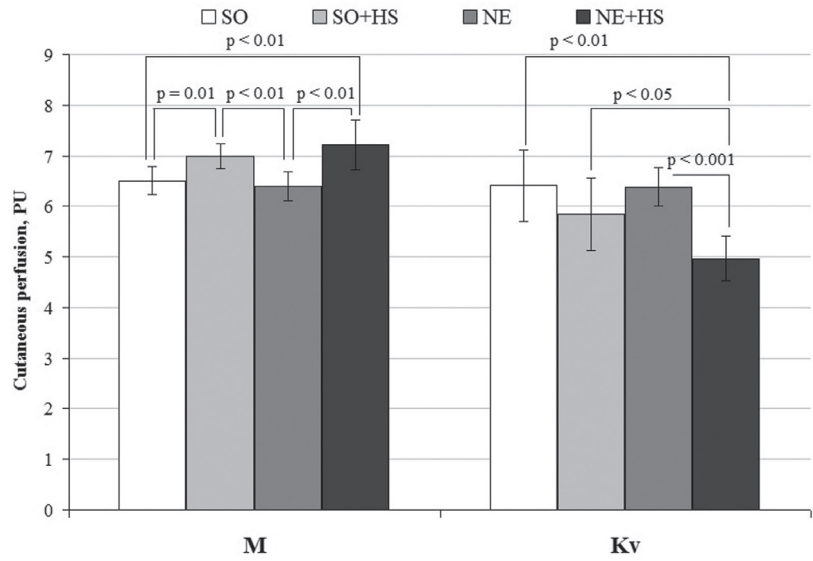


Рисунок 4. Влияние избыточного потребления поваренной соли на амплитуду осцилляций показателя перфузии (Oscillation amplitude) в коже в эндотелиальном (Ae), нейрогенном (An) и миогенном (Am) спектральных диапазонах и расчетную величину эндотелиального (ET), нейрогенного (NT) и миогенного (MT) тонуса (Tone) у ложнооперированных и нефрэктомированных крыс в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах. Экспериментальные группы: SO – ложнооперированные крысы, получавшие диету с нормальным (0,36 %) уровнем натрия, SO+HS – ложнооперированные крысы, получавшие диету с высоким (4,0 %) уровнем натрия, NE – крысы после ¾ нефрэктомии, получавшие диету с нормальным (0,36 %) уровнем натрия, NE+HS – крысы после ¾ нефрэктомии, получавшие диету с высоким (4,0 %) уровнем натрия. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка. p – значимость различий между группами.

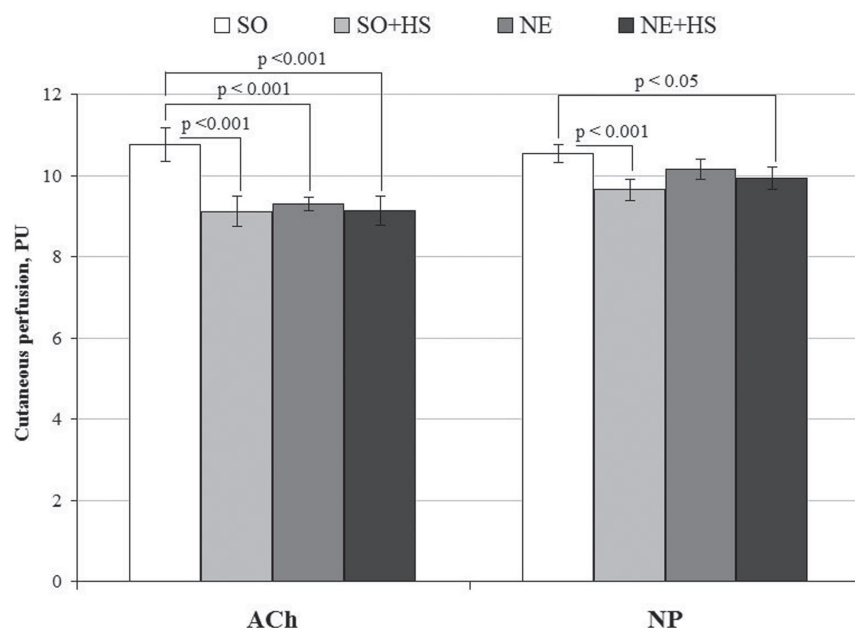


Рисунок 5. Влияние избыточного потребления поваренной соли на средний показатель микроциркуляции в коже (Cutaneous perfusion) после ионофореза ацетилхолина (ACh) и нитропрусида натрия (NP) у ложнооперированных и нефрэктомированных крыс. Экспериментальные группы: SO – ложнооперированные крысы, получавшие диету с нормальным (0,36 %) уровнем натрия, SO+HS – ложнооперированные крысы, получавшие диету с высоким (4,0 %) уровнем натрия, NE – крысы после  $\frac{3}{4}$  нефрэктомии, получавшие диету с нормальным (0,36 %) уровнем натрия, NE+HS – крысы после  $\frac{3}{4}$  нефрэктомии, получавшие диету с высоким (4,0 %) уровнем натрия. Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартная ошибка.  $p$  – значимость различий между группами.

ротке крови ЛО-крыс, получавших высокосолевою диетическую нагрузку, повышался на 62,5 %, тогда как у крыс после НЭ прирост креатинина составил 106,2 % у NE- и 96,9 % – у NE+HS-групп.

Избыточное потребление поваренной соли у ЛО-крыс (SO+HS) не оказывало влияния на диурез, измеренный в условиях водной депривации, относительно контрольной группы (SO). Однако суточный объем мочи был значимо выше у двух групп крыс с дисфункцией почек, при этом не было отличий между соответствующей группой на высокосолевоом и стандартном рационе (рис. 2). В то же время, натрийурез значимо увеличивался при высокосолевоо нагрузке как у НЭ-крыс, так и у ЛО.

У животных с НЭ, получавших стандартный корм, отмечено снижение объема экскретируемого натрия в среднем на 18,5 % по сравнению с SO-группой, а у крыс с НЭ на высокосолевоом рационе – в среднем на 16,9 % по сравнению с SO+HS-группой.

Оценку состояния МЦР русла кожи начинали с исследования показателей исходной перфузии у крыс. Средний показатель МЦР был значимо больше у крыс, получавших высокосолевою диету, как у SO+HS-группы, так и у NE+HS-группы, по сравнению с животными, получавшими стандартный рацион (рис. 3). При этом у крыс NE+HS-группы отмечался наименьший  $K_v$  по сравнению с остальными группами животных.

Вейвлет-анализ спектральных составляющих флуктуаций показателя перфузии выявил, что сочетание НЭ и высокосолевоо нагрузки оказывает ингибирующее действие на амплитуду колебаний интенсивности перфузии во всех исследованных

диапазонах: эндотелиальном, нейрогенном и миогенном (рис. 4), при этом и расчетная величина тонуса сосудов МЦР русла в трех диапазонах оказалась наибольшей именно у крыс NE+HS-группы. Кроме того, у животных SO+HS-группы был повышен эндотелиальный тонус по сравнению с SO-группой.

На следующем этапе оценивали реактивность сосудов МЦР-русла на действие вазодилаторных агонистов. Исследования показали, что во всех экспериментальных группах реактивность на АХ была снижена, величина показателя перфузии после ионофореза АХ оказалась значимо меньше, чем в контрольной SO-группе (рис. 5).

После ионофореза НП средний показатель перфузии значимо снижался только в группах животных, получавших высокосолевоо рацион: SO+HS и NE+HS, а у животных после  $\frac{3}{4}$  НЭ при нормальном содержании соли в диете отмечалось лишь небольшое, статистически незначимое снижение реакции микрососудов после действия НП по сравнению с контрольной SO-группой.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что избыточное потребление соли способствует увеличению азотистых показателей в сыворотке крови даже у ложнооперированных крыс. Потребление высокосолевоо рациона у крыс без резекции почечной ткани не оказывало гипертензивного действия, тогда как после  $\frac{3}{4}$  НЭ избыточное поступление натрия модифицировало уровень АД, приводя к развитию артериальной гипертензии. При этом уровень АД оказался выше, чем у крыс с НЭ, но получавших

стандартный рацион. Натрий участвует в регуляции АД посредством различных механизмов [22]. В настоящее время доминирует точка зрения, что влияние избытка диетического натрия на уровень АД опосредуется не только и не столько увеличением объема внеклеточной жидкости, а в большей степени за счет влияния на осмоляльность сыворотки крови, вызывая повреждение тканей за счет усиления метаболических и воспалительных нарушений [23, 24]. Можно предположить, что в условиях целостности почек сохраняется способность экскретировать избыток поступившего с кормом натрия и сохранить нормальный его баланс в организме, тогда как удаление  $\frac{3}{4}$  ткани почек приводит к нарушению (снижению) выведения натрия почками, при этом его накопление оказывает патологическое действие на функцию сердечно-сосудистой системы. Несколько сниженный, хотя статистически незначимый (ввиду большого разброса показателя) натрийурез у высокосолевых крыс после НЭ по сравнению с животными SO+HS-группы может косвенно свидетельствовать о нарушении процессов экскреции натрия с мочой. Важно, что крысы обеих высокосолевых групп не различаются по содержанию натрия в сыворотке крови, и поддержание уровня натрия в крови при снижении его выведения почками может быть обусловлено перераспределением избытка натрия в тканях, в частности, ретенцией его кожей. Ионы натрия способны удерживаться в связанном с гликозаминогликанами состоянии в интерстициальном пространстве кожи, но при избыточном количестве натрия процесс связывания нарушается, и развивается гиперосмос интерстиция кожи [25]. Этот процесс может приводить к ремоделированию и изменению функционального состояния микроциркуляторного русла кожи.

Наши результаты оценки состояния исходной перфузии кожи оказались несколько неожиданными. Так, средний показатель микроциркуляции был значимо выше у животных, получавших высокосолевую диету, независимо от удаления почечной ткани. А дисфункция почек на раннем этапе не оказывала значимого влияния на интенсивность перфузии кожи в покое. Величина показателя микроциркуляции у крыс, содержащихся на стандартном рационе, не различалась между животными с интактными почками и подвергнутыми НЭ, т.е. после удаления  $\frac{3}{4}$  почечной паренхимы в коже сохранялся нормальный уровень перфузии. В то же время, диетическая гипернатриевая нагрузка приводила к росту уровня микроциркуляции в коже и снижению вариабельности флуктуаций показателя МЦР, о чем свидетельствует более

низкий  $K_v$ . Причем наибольшее снижение показателя наблюдалось при сочетании НЭ и высокосолевого рациона. Снижение  $K_v$  рассматривается как признак снижения эффективности регуляторных влияний на сосуды МЦР-русла и считается неблагоприятным фактором [26], поскольку становится затруднительной тонкая подстройка кровотока по микрососудам адекватно меняющимся потребностям.

Вейвлет-преобразование колебаний интенсивности кровотока позволяет косвенно оценить степень участия различных путей в регуляции тонуса сосудов микрососудистого русла [18]. Результаты проведенного анализа свидетельствуют, что высоконатриевая нагрузка у животных на ранней стадии дисфункции почек значительно уменьшает амплитуду флуктуаций кровотока во всех исследованных спектральных диапазонах – эндотелиальном, нейрогенном и миогенном.  $\frac{3}{4}$  НЭ без высокосолевого рациона не оказывает значимого влияния на спектральные характеристики исходной МЦР. Эти результаты несколько отличаются от наших предыдущих исследований, которые обнаружили повышение эндотелиального, нейрогенного и миогенного тонуса микрососудов кожи после  $\frac{5}{6}$  НЭ [21]. Различия в результатах можно объяснить тяжестью ХБП после НЭ – резекция  $\frac{5}{6}$  части почек сопровождается развитием ХБП, соответствующей 3–4 стадии у человека [21], а при удалении  $\frac{3}{4}$  части почечной паренхимы наблюдаются менее выраженные изменения биохимических, морфометрических и физиологических параметров, характерные для начальной степени дисфункции почек [27]. Амплитуда колебаний показателя микроциркуляции обратно пропорциональна расчетной величине тонуса в соответствующем диапазоне, следовательно, можно говорить, что при избыточном потреблении натрия у крыс с начальной степенью нарушений функции почек тонус сосудов микроциркуляторного русла повышен вследствие усиления влияния регуляторных путей. Амплитуда колебаний показателя МЦР в эндотелиальном диапазоне отражает более всего состояние артерий и артериол и связана с эффективностью влияний на тонус вазоактивных веществ, продуцируемых эндотелием, в частности, NO [28]. Вероятно, повышенный эндотелиальный тонус у нефрэктомированных крыс, получавших избыточное количество NaCl, развивается вследствие нарушения NO-зависимой дилатации сосудов микроциркуляторного русла. О такой возможности свидетельствуют результаты наших исследований *in vitro*, показавшие, что у крыс на высокосолевом рационе в аорте и верхней брыже-

ечной артерии подавляется реактивность на АХ как вследствие снижения синтеза NO эндотелием, так и снижения чувствительности ГМК к NO [9].

Амплитуда флуктуаций показателя микроциркуляции в нейрогенном диапазоне более всего зависит от выраженности симпатических экстравазальных влияний на сосуды [26], которая усиливается после НЭ [29].

Происхождение миогенных колебаний показателя перфузии связывают с синусоидальными колебаниями просвета артериол вследствие флуктуации потоков  $Ca^{2+}$  через мембраны ГМК, опосредованной функционированием локальных пейсмейкеров [26]. В наших исследованиях высоконатриевый рацион у крыс с удалением части функционирующих нефронов, в отличие от нефрэктомизированных животных, получавших стандартную диету, приводил к повышению миогенного тонуса, что может свидетельствовать о исходно сниженной дилатации микрососудов кожи.

Для оценки функционального состояния сосудов МЦР кожи у крыс было проведено сравнение величины показателя МЦР до и после ионофореза вазодилаторов. Результаты показали, что во всех экспериментальных группах относительно контроля была снижена реактивность микрососудов к действию эндотелийзависимого вазодилатора АХ. Сниженная реакция кожного кровотока на АХ была показана нами ранее у животных после 5/6 НЭ [21]. Кроме того, было продемонстрировано снижение АХ-индуцированной дилатации брыжеечных артерий (*in vitro* и *in vivo*) у крыс после НЭ [21], а также у животных, получавших высокосолевой рацион [9, 30]. Вызванное избыточным потреблением натрия снижение реакции кожного кровотока после ионофореза АХ показано, в частности, на мышах. Авторы отметили, что характер ответа микрососудистого русла кожи в некоторой степени отражал реакцию МЦР-русла коры почек [19]. Таким образом, развитие эндотелиальной дисфункции, характерной чертой которой является снижение вазорелаксации на АХ, является неспецифическим нарушением функционального состояния сосудов различного типа, которое развивается при патологических состояниях, в частности при избыточном потреблении поваренной соли и ХБП.

Для оценки эндотелийнезависимой реактивности сосудов микроциркуляторного русла крыс использовали ионофорез НП, экзогенного источника NO. Оказалось, что снижение реакции на НП наблюдается только при высоконатриевой диете, независимо от резекции почечной ткани.  $\frac{3}{4}$  НЭ не подавляет вызванную НП дилатацию.

Наши предыдущие исследования на модели 5/6 НЭ выявили снижение дилатации на ионофорез НП [21]. Однако, как уже было отмечено выше, 5/6 НЭ приводит к более выраженным по сравнению с  $\frac{3}{4}$  НЭ нарушениям функции почек и повреждению эндотелия и ГМК сосудов.

Развитие нарушений функционального состояния сосудов МЦР-русла при потреблении высокосолевого рациона крысами с начальной стадией патологии почек может быть следствием наблюдающегося как при избыточном потреблении соли, так и при ХБП, негативного действия на эндотелий и ГМК воспалительных цитокинов, активных форм кислорода, уремических токсинов, модификации симпатических и парасимпатических экстравазальных влияний, снижения циркулирующего ангиотензина, ретенции натрия в коже с отеком интерстиция и других неспецифических изменений [31–34].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, высокосолевая диета у крыс с начальной стадией дисфункции почек способствует подъему уровня АД, снижению натрийуреза по сравнению с животными с  $\frac{3}{4}$  НЭ, получавших стандартный рацион. При избыточном потреблении поваренной соли у крыс после НЭ происходит некоторое увеличение интенсивности кожной микроциркуляции при одновременном снижении вариативности показателя МЦР. Высокосолевая диета у крыс с резекцией  $\frac{3}{4}$  функционирующих нефронов модифицирует характеристики спектральных составляющих флуктуаций показателя микроциркуляции, указывая на усиление тонуса микрососудов кожи в эндотелиальном, нейрогенном и миогенном диапазонах. При гипернатриевой нагрузке у животных с  $\frac{3}{4}$  НЭ наблюдается снижение реактивности сосудов микроциркуляторного русла на АХ и НП. Наблюдаемая эндотелиальная дисфункция микрососудов может быть опосредована как снижением продукции NO эндотелием, так и снижением чувствительности ГМК к NO.

**Соблюдение этических стандартов.** Все манипуляции с животными проводили в соответствии с принципами Базельской декларации при одобрении этической комиссии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (протокол № 06/03). Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Düsing P, Zietzer A, Goody PR, Hosen MR, Kurts C, Nickenig G, Jansen F. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approach-

- es. *J Mol Med* 2021;99(3):335–348. <https://doi.org/10.1007/s00109-021-02037-7>
2. Masuda C, Dohi K, Sakurai Y, Bessho Y, Fukuda H, Fujii S et al. Impact of Chronic Kidney Disease on the Presence and Severity of Aortic Stenosis in Patients at High Risk for Coronary Artery Disease. *Cardiovasc Ultrasound* 2011;9:31 <https://doi.org/10.1186/1476-7120-9-31>
  3. Temmar M, Liabeuf S, Renard C, Czernichow S, El Esper N, Shahapuni I et al. Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. *J Hypertens* 2010;28:163–169. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328331b81e>
  4. Jablonski KL, Racine ML, Geolfos CJ, Gates PE, Chonchol M, McQueen MB et al. Dietary sodium restriction reverses vascular endothelial dysfunction in middle-aged/older adults with moderately elevated systolic blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:335–343. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.010>
  5. Filippini T, Malavolti M, Whelton PK, Vinceti M. Sodium intake and risk of hypertension: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational cohort studies. *Curr Hypertens Rep* 2022;24:133–144. <https://doi.org/10.1007/s11906-022-01182-9>
  6. Brown RB. Salt-Sensitive Hypertension: Mediation by Salt-Induced Hypervolemia and Phosphate-Induced Vascular Calcification. *Clin Med Insights Cardiol* 2023;6:17:11795468231158206. <https://doi.org/10.1177/11795468231158206>
  7. Balafa O, Kalaitzidis RG. Salt sensitivity and hypertension. *J Hum Hypertens* 2021;35(3):184–192. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00407-1>
  8. Kulikov AN, Beresneva ON, Ivanova GT Parastaeva MM, Bogdanova EO, Kayukov IG et al. Cardioprotective Effect of Soy Protein on a High-Salt Diet in Cynomolgus Monkeys. *J Evol Biochem Phys* 2023;59:969–981. <https://doi.org/10.1134/S0022093023030286>
  9. Lobov GI, Ivanova GT. Regulation of Arterial Tone in Rats Fed a Long-Term High-Salt Diet. *J Evol Biochem Phys* 2021;57:145–155. <https://doi.org/10.1134/S0022093021010142>
  10. Du MF, Yao S, Zou T, Mu JJ, Zhang XY, Hu GL et al. Associations of plasma uromodulin and genetic variants with blood pressure responses to dietary salt interventions. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2021;23(10):1897–1906. <https://doi.org/10.1111/jch.14347>
  11. Zicha J, Řezáčová L, Vaněčková I. Nitric oxide and salt resistance in Dahl rats: no role of inducible NO synthase. *Physiol Res* 2023;72(1):123–127. <https://doi.org/10.33549/physiolres.935047>
  12. Bovée DM, Cuevas CA, Zietse R, Danser AHJ, Mirabito Colafella KM, Hoorn EJ. Salt-sensitive hypertension in chronic kidney disease: distal tubular mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020;319(5):F729–F745. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00407.2020>
  13. Yatabe MS, Yatabe J, Yoneda M, Watanabe T, Otsuki M, Felder RA, et al. Salt sensitivity is associated with insulin resistance, sympathetic overactivity, and decreased suppression of circulating renin activity in lean patients with essential hypertension. *Am J Clin Nutr* 2010;92(1):77–82. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.29028>
  14. Titze J, Dahlmann A, Lerchl K, Kopp C, Rakova N, Schroder A et al. Spooky sodium balance. *Kidney Int.* 2014;85(4):759–767. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.367>
  15. Schneider MP, Raff U, Kopp C, Scheppach JB, Toncar S, Wanner C, et al. Skin sodium concentration correlates with left ventricular hypertrophy in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1867–1876. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016060662>
  16. Selvarajah V, Maki-Petaja KM, Pedro L, Bruggraber SFA, Burling K, Goodhart AK et al. Novel mechanism for buffering dietary salt in humans: effects of salt loading on skin sodium, vascular endothelial growth factor C, and blood pressure. *Hypertension* 2017;70(5):930–937. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION.117.10003>
  17. Selvarajah V, Connolly K, McEniery C, Wilkinson I. Skin sodium and hypertension: a paradigm shift? *Curr Hypertens Rep* 2018;20(11):94. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0892-9>
  18. Houben A, Martens RJH, Stehouwer CDA. Assessing microvascular function in humans from a chronic disease perspective. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(12):3461–3472. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017020157>
  19. Begey AL, Liu KL, Lo M, Josset-Lamaugarny A, Picard N, Gauthier C et al. Cutaneous and renal vasodilatory response to local pressure application: A comparative study in mice. *Microvasc Res.* 2018;115:44–51. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2017.08.007>
  20. Lee S, Kim SJ. Effects of Normal Reference Range of Phosphorus and Corresponding PTH on Endothelial Function in CKD Patients. *Front Med (Lausanne)* 2022; 12:9:935977. doi: 10.3389/fmed.2022.935977
  21. Ivanova GT, Beresneva ON Functional State of Mesenteric Arteries and Vessels of the Skin Microcirculatory Bed in Rats with Experimental Kidney Dysfunction. *J Evol Biochem Phys* 2023;59:1648–1659. <https://doi.org/10.1134/S0022093023050150>
  22. Sánchez-Lozada LG, Madero M, Mazzali M, Feig DI, Nakagawa T, Lanasa MA et al. Sugar, salt, immunity and the cause of primary hypertension. *Clin Kidney J* 2023; 16(8):1239–1248. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad058>
  23. Bie P. Mechanisms of Sodium Balance: Total Body Sodium, Surrogate Variables, and Renal Sodium Excretion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2018;315:R945–R962. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00363.2017>
  24. Rucker AJ, Rudemiller NP, Crowley SD. Salt, hypertension, and immunity. *Annu Rev Physiol* 2018;80:283–307. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121134>
  25. Titze J, Shakibaei M, Schaffhuber M, Schulze-Tanzil G, Porst M, Schwind KH et al. Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na<sup>+</sup> storage in the skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287(1):H203–208. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01237.2003>
  26. Крупаткин АИ, Сидоров ВВ. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М., 2005  
Krupatkin AI, Sidorov VV Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation. М., 2005 (In Russ.)
  27. Bogdanova E, Sadykov A, Ivanova G, Zubina I, Beresneva O, Semenova N et al. Mild Chronic Kidney Disease Associated with Low Bone Formation and Decrease in Phosphate Transporters and Signaling Pathways Gene Expression. *Int J Mol Sci* 2023;24:7270. <https://doi.org/10.3390/ijms24087270>
  28. Kvandal P, Stefanovska A, Veber M, Kvernmo HD, Kirkeboen KA. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandines. *Microvasc Res* 2003;65(3):160–171. [https://doi.org/10.1016/s0026-2862\(03\)00006-2](https://doi.org/10.1016/s0026-2862(03)00006-2)
  29. Drábková N, Hojná S, Zicha J, Vaněčková I. Contribution of selected vasoactive systems to blood pressure regulation in two models of chronic kidney disease. *Physiol Res* 2020;69(3):405–414. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934392>
  30. Priestley JR, Buelow MW, McEwen ST, Weinberg BD, Delaney M, Balus SF et al. Reduced angiotensin II levels cause generalized vascular dysfunction via oxidant stress in hamster cheek pouch arterioles. *Microvasc Res* 2013;89: 134–145. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2013.04.004>
  31. Lano G, Burtsey S, Sallée M. Indoxyl Sulfate, a Uremic Endotheliotoxin. *Toxins (Basel)* 2020;12(4):229. doi: 10.3390/toxins12040229
  32. Bovée DM, Uijl E, Severs D, Rubio-Beltrán E, van Veghel R, Maassen van den Brink A. et al. Dietary salt modifies the blood pressure response to renin-angiotensin inhibition in experimental chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2021;320(4):F654–F668. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00603.2020>
  33. Allen LA, Schmidt JR, Thompson CT, Carlson BE, Beard DA, Lombard JH. High salt diet impairs cerebral blood flow regulation via salt-induced angiotensin II suppression. *Microcirculation* 2019;26(3):e12518. <https://doi.org/10.1111/micc.12518>
  34. Schneider MP, Raff U, Kopp C, Scheppach JB, Toncar S, Wanner C et al. Skin sodium concentration correlates with left ventricular hypertrophy in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(6):1867–76. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016060662>

**Сведения об авторах:**

Ведущий научный сотрудник Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук

199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем. Тел.: 8 (812) 328-07-01, E-mail: ivanovagt@infran.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

Доц. Хасун Мохамад Халедович, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: nefrolog2013@mail.ru ORCID 0000-0002-5722-8693

Старший научный сотрудник 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. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: marina\_parastaeva@list.ru. ORCID: 0000-0002-4526-8671

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед. наук

199106, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7(911)2677413. E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-104

Старший научный сотрудник 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. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: beresnevaolga@list.ru ORCID: 0000-0002-7532-2405

**About the authors:**

Leading researcher Ivanova Galina T., PhD. Biol. sciences 199034, Russia, St. Petersburg, nab. Makarova, D. 6. Federal State Budgetary Institution of Science, I. P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Laboratory of Physiology of Cardiovascular and Lymphatic Systems. Tel.: 8

(812) 328-07-01, E-mail: ivanovagt@infran.ru ORCID: 0000-0003-0188-5173

Associate Professor Khasun Mohamad H., MD, PhD

197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstogo str., 17, building 54. The First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlova, Department of Propaedeutics of Internal Diseases. Tel.: (812) 346-39-26, E-mail: nefrolog2013@mail.ru ORCID 0000-0002-5722-8693

Senior Researcher Parastaeva Marina M., PhD. Biol. sciences

197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstogo str., 17, building 54. The First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlova, Research Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Renal Physiology. Tel.: (812) 346-39-26, E-mail: marina\_parastaeva@list.ru . ORCID: 0000-0002-4526-8671

Prof. Rumyantsev Alexander Sh., MD, PhD, DMedSci

199106, Russia, St. Petersburg, 21st line V.O., 8a. St. Petersburg State University, department of faculty therapy. Tel.: +7 (812) 326-03-26. Russia, 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy, 6–8. Pavlov St. Petersburg State Medical, Department of Propaedeutics of Internal Diseases. Phone: +7(911) 267-74-13, E-mail: rash.56@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9455-104

Senior Researcher Beresneva Olga N., PhD. Biol. sciences,

197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstogo str., 17, building 54. The First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlova, Scientific Research Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Kidney Physiology. Tel.: (812) 346-39-26, E-mail beresnevaolga@list.ru ORCID: 0000-0002-7532-2405

**Источники финансирования.** Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» и Госзадания № НИОКТР 121061700145-2.

**Вклад авторов:** все авторы сделали одинаковый вклад в подготовку публикации.

**Contribution of the authors:** the authors contributed equally to this article.

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

Статья поступила в редакцию 29.11.2023;  
одобрена после рецензирования 10.01.2024;  
принята к публикации 19.01.2024  
The article was submitted 29.11.2023;  
approved after reviewing 10.01.2024;  
accepted for publication 19.01.2024