

**КАРДИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ СОЕВОГО БЕЛКА
ПРИ ВЫСОКОСОЛЕВОЙ ДИЕТЕ У ЯВАНСКИХ МАКАК**

© 2023 г. А. Н. Куликов¹, О. Н. Береснева¹*, Г. Т. Иванова², М. М. Парастаева¹,
Е. О. Богданова^{1,3}, И. Г. Каюков¹, А. Г. Кучер¹, С. В. Орлов⁴

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

³Отдел экспериментальных и научных исследований Межрегионального лабораторного центра,
Санкт-Петербург, Россия

⁴Научно-исследовательский институт медицинской приматологии,
Краснодарский край, Сочи–Адлер, Россия

*E-mail: beresnevaolga@list.ru

Поступила в редакцию 15.03.2023 г.

После доработки 12.05.2023 г.

Принята к публикации 15.05.2023 г.

Избыточное потребление соли сопровождается развитием кардиоваскулярных нарушений, не всегда связанных с ростом артериального давления (АД). Учитывая кардиопротективное действие соевых белков при хронической болезни почек, встал вопрос о возможности нивелировать диетарными интервенциями, в частности протеинами сои, повреждающее действие высокосолевого рациона на сердечно-сосудистую систему. Цель работы – изучить влияние длительного применения диеты с высоким содержанием NaCl и соевым белком на ремоделирование миокарда и гистоморфологию кожи обезьян. Исследование выполнено на самцах яванских макак (*Macaca fascicularis*). Контрольная группа получала стандартный рацион (2 г NaCl/кг корма). Вторая – высокосолевого рациона (8 г NaCl/кг корма), третья – высокосолевого рациона и соевый протеин SUPRO760 (200 г/кг корма). ЭхоКГ, регистрацию АД и ЧСС выполняли исходно, через 4 и 12 мес. Через 12 мес. проводили гистологическое исследование кожно-мышечного лоскута. У всех животных в течение 12 мес. АД и ЧСС значительно не изменялись. У макак на высокосолевого рациона к концу исследования отмечено ухудшение систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ). У животных, получавших дополнительно соевый протеин, эти изменения нивелировались. Через 12 мес. у макак, получавших соевый протеин, масса миокарда ЛЖ была меньше, а сократимость ЛЖ выше, чем у животных, потреблявших избыток соли без соевого белка. У обезьян на высокосолевого рациона выявлены накопление коллагеновых волокон в гиподерме, гиалинизация цитоплазмы гладкомышечных клеток капилляров, периваскулярный и периневральный отек сетчатого слоя дермы. У животных, получавших соевый белок, ремоделирование капилляров кожи было менее выражено. Таким образом, высокое потребление соли приводит к неблагоприятным структурным и функциональным нарушениям сердца и сосудов у яванских макак, не связанным с повышением АД. Включение в рацион соевого изолята снижает последствия негативного влияния высокосолевого рациона на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: обезьяны, высокосолевого рациона, соевый протеин, артериальное давление, ремоделирование миокарда, эхокардиография

DOI: 10.31857/S0869813923060055, **EDN:** WHBVEN

ВВЕДЕНИЕ

Высокое содержание соли в пищевом рационе является одной из причин гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2]. Традиционно считали, что высокое потребление соли способствует задержке жидкости и приводит к развитию артериальной гипертензии (АГ) по объемно-зависимому пути. Однако в последние годы обсуждают и другой механизм роста артериального давления (АД) при повышенном содержании натрия в рационе, согласно которому нарастание резистивности мелких сосудов кожи может быть одной из причин, способствующих росту АД независимо от экспансии объема [3, 4].

Сторонники солевой гипотезы показали, что уменьшение количества потребляемой соли всего от 1.8 до 2.5 г/день приводит к снижению уровня артериального давления и последующему уменьшению сердечно-сосудистых событий [5]. Это относится к солечувствительной гипертензии, которая определяется как повышение значений АД не менее чем на 5% вследствие солевой нагрузки [6]. Однако далеко не все исследователи согласны с тем, что резкое снижение поступления натрия в организм приносит очевидную пользу. Более того есть работы, доказывающие обратное — наличие *J*-зависимости кардиоваскулярного риска и общей смертности у людей с очень низким потреблением соли [7–9].

Потенциальные негативные последствия строгого ограничения потребления натрия для населения в целом связаны с тем, что этот ион играет важную роль в регуляции различных физиологических процессов [10]. Кроме того, существуют значительные индивидуальные различия в гемодинамическом эффекте высокого потребления соли. Так, широко известен феномен “сольрезистентности”, когда высокое потребление хлористого натрия у людей не приводит к повышению АД, по-видимому, этот же феномен отмечен у некоторых видов животных, в частности у крыс [3, 11, 12]. Кроме того, необходимо отметить, что взаимоотношения между пищевым натрием, артериальной гипертензией и повреждениями кардиоваскулярной системы далеко не однозначны. Особый интерес вызывают представления о том, что рацион с высоким содержанием поваренной соли является независимым фактором развития ремоделирования органов, не ассоциированным с ростом АД [12, 13]. Так, независимо от изменения АД, высокое потребление хлорида натрия вызывает дисфункцию эндотелия и ремоделирование сердца, в частности гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ). Результаты ряда наших предыдущих исследований также показали, что у крыс Wistar высокое содержание хлорида натрия в рационе не всегда ассоциируется с увеличением АД, зато связано с гипертрофией ЛЖ. Причиной отсутствия повышения АД в таком случае, возможно, является способность почек значительно увеличивать экскрецию натрия [12], а кожных депо связывать его избыток [14, 15]. Действует ли такой механизм у млекопитающих других биологических видов, в частности приматов, остается неизвестным. Следует отметить, что многие стороны процесса ремоделирования миокарда на фоне большого поступления натрия с пищей в настоящее время изучены недостаточно. Также важно указать, что длительное высокое потребление натрия приводит к уменьшению количества кожных капилляров, что на самом деле может представлять собой первый шаг в развитии гипертонии. У предрасположенных лиц может быть ослаблена сосудорасширяющая реакция кожи, что приводит к развитию солечувствительной гипертонии [16].

В дополнение к вышеуказанным механизмам в последнее время огромный интерес вызывает определение роли аминокислот в патофизиологии солечувствительной АГ. Показано, что существенную роль в прогрессировании дисфункции почек при чувствительности к соли играет лизин [17, 18]. Экспериментальные исследования показали, что добавление лизина в рацион чувствительных к соли крыс

Dahl ослабляло развитие АГ и уменьшало повреждение почек. Защитное действие лизина на почки опосредовано усилением диуреза и экскреции углеродных метаболитов [19].

Недавно установлено, что введение в пищевой рацион соевых продуктов способно оказывать определенное нефро- и кардиопротективное действие при хронической болезни почек, как у людей, так и у экспериментальных животных [4, 20, 21]. Результаты наших более ранних исследований также позволяют предполагать, что назначение изолированных протеинов сои на фоне высокосолевой диеты может уменьшить проявления ремоделирования миокарда у крыс [22]. В литературе имеются данные о благоприятном антиатерогенном воздействии пищевого рациона, включающего соевый протеин, у обезьян [23, 24]. Однако ни в одном исследовании не изучали феномен прямого воздействия хлорида натрия на миокард у приматов. Соответственно, не ясно, может ли у них повреждающее действие избытка соли на сердечно-сосудистую систему нивелироваться другими диетарными интервенциями, в частности протеинами сои.

В связи с этим мы провели исследование, целью которого стало изучение влияния длительного применения рационов питания с различным содержанием хлорида натрия и соевого белка на ремоделирование миокарда и кожи у яванских макаков.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на взрослых самцах яванских макаков (*Macaca fascicularis*, питомник ФГБНУ “НИИ МП”, возраст в начале эксперимента – 6–8 лет, масса тела – 5.15–9.7 кг). Животные были распределены на три группы (по 6 особей в каждой), сопоставимые по массе и возрасту. Первая группа (контроль) получала стандартный рацион (гранулированный корм, пищевая ценность – 340 ккал/100 г корма), содержащий 2 г NaCl/кг корма. Вторая (HS-группа) – рацион с высоким содержанием соли (8 г NaCl/кг корма), третья (HS + Soy-группа) – высокосолевую диету в сочетании с изолированным соевым протеином SUPRO-760 (все белковые составляющие “стандартного рациона” заменены на соевый белок – 200 г/кг корма; ProteinTechnologyInternational, USA). Соевый изолят SUPRO-760 содержит более 90% полноценного протеина, сравнимого с белками молока, яиц и мяса. Он хорошо усваивается, содержит все необходимые аминокислоты и 306 мг % изофлавонов.

Во время эксперимента обезьян содержали в индивидуальных клетках. Период адаптации к условиям индивидуального содержания перед проведением исследований составил 30 дней. В помещении поддерживали естественную продолжительность светового дня. Температура воздуха составляла $23 \pm 3^\circ\text{C}$, относительная влажность – $52.5 \pm 17.5\%$. Животных обследовали клинически, регистрировали массу тела (весы электронные MERCURY M-ER 333F, MERCURYWP TECH GROUP CO., LTD, Seoul, the Republic of Korea) и рост. На момент включения в исследование все обезьяны по данным ветеринарного обследования были здоровы. Срок эксперимента составил 12 мес.

Систолическое (АДс) и диастолическое (АДд) артериальное давление (АД) у макаков регистрировали осциллометрическим методом на ветеринарном тонометре МЛ-410 ВЭТ (“Микролюкс”, Россия) под наркозом. В качестве наркоза использовали тилетамин/золазепам – Золетил 100 – в дозе 0.05 мл/кг (серия 75 TD, Virbac, Франция) и ксилазин – Ксила 2% (серия 358047, INTERCHEMIE, Голландия) – в дозе 0.1 мл/кг.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). ЭхоКГ выполняли всем экспериментальным животным исходно, через 4 и через 12 мес. наблюдения. После регистрации АД у наркотизированных животных проводили ЭхоКГ секторным датчиком с частотой 3–5 МГц на ультразвуковой системе Chison SonoTouch 60 (Китай).

Для максимального контакта геля и ультразвукового датчика с кожей у обезьян выбривали шерсть над областью сердца. ЭхоКГ выполняли в *B*-режиме (двумерное сканирование), *M*-режиме (одномерное сканирование), а так же в режимах импульсного и тканевого доплера.

В парастернальном сечении по длинной оси ЛЖ измеряли: конечно-диастолический размер ЛЖ (КДРлж, см), конечно-систолический размер ЛЖ (КСРлж, см), толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (Тмжп-д, см) и в систолу (Тмжп-с, см), толщину задней стенки ЛЖ в диастолу (Тзс-д, см) и в систолу (Тзс-с, см), передне-задний размер левого предсердия (ЛП-п-зад, см). В четырехкамерном сечении из верхушечного доступа измеряли: размер основания правого желудочка (ПЖ-баз, см), размер правого предсердия по короткой оси (ПП-гориз, см), величину систолической экскурсии плоскости митрального кольца (MAPSE, см), величину систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца (TAPSE, см). Частоту сердечных сокращений (ЧСС, мин⁻¹) оценивали по временному интервалу двух сердечных циклов при регистрации движений передней створки митрального клапана в *M*-режиме. Из пятикамерной апикальной проекции регистрировали кровотоки в выходном тракте ЛЖ.

По итогам измерений рассчитывали показатели систолической функции и ремоделирования ЛЖ, а также некоторые параметры центральной гемодинамики, такие как ударный объем (УО, мл) и сердечный выброс (СВ, л/мин). Фракцию укорочения левого желудочка (ФУ, %) вычисляли по формуле:

$$\text{ФУ} = [(КДРлж - КСРлж)/КДРлж] \times 100\%;$$

фракцию выброса левого желудочка методом Тейхольца (ФВ_Т, %):

$$\text{ФВ} = [(7/(2.4 + КДРлж)) \times КДРлж^3 - (7/(2.4 + КСРлж)) \times КСРлж^3] / [(7/(2.4 + КДРлж)) \times КДРлж^3] \times 100\%;$$

относительную толщину стенки левого желудочка (ОТС, ед) по формуле:

$$\text{ОТС} = (\text{Тзс-д} \times 2) / \text{КДРлж}.$$

Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г) оценивали по формуле:

$$\text{ММЛЖ} = 0.8 \times \left\{ 1.04 \times \left[(\text{КДРлж} + \text{Тмжп-д} + \text{Тзс-д})^3 - \text{КДРлж}^3 \right] \right\} + 0.6.$$

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали с помощью исследования доплеровского спектра трансмитрального кровотока при расположении контрольного объема на уровне кончиков открытых створок митрального клапана. Измеряли: максимальную скорость трансмитрального потока в раннюю диастолу (*E*, см/с), максимальную скорость трансмитрального потока в систолу предсердий (*A*, см/с), время изоволюметрического расслабления левого желудочка (*IVRT*, с). Кроме того, исследовали максимальную скорость экскурсии фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (*e'*, см/с) и рассчитывали отношение *E/e'* для косвенной оценки давления наполнения ЛЖ.

Гистологическое исследование. Фрагменты кожно-мышечного лоскута забирали у обезьян со сроком эксперимента 12 мес. в день выполнения ЭхоКГ. Образцы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина (рН 7.4). Обезвоживание и пропитывание парафином проводили по стандартизированной методике в автоматическом гистологическом процессоре Excelsior AS (Thermo, США) в готовом растворе IsoPREP (Биовитрум, Россия) и парафиновой среде HISTOMIX (Биовитрум, Россия). Срезы толщиной 1.5–2 мкм изготавливали с использованием ротационного микротомы HM 325 (Thermo, США). Затем срезы депарафинировали, дегидратировали, окрашивали гематоксилином и эозином и трихром по Маллори. Микроско-

пическое исследование выполняли на микроскопе AXIO LAB.A1 (Carl Zeiss) при ув. $\times 200$, $\times 400$.

Распространенность коллагеновых волокон в гиподерме оценивали полуколичественно в баллах в гистологических препаратах, окрашенных по Маллори (0 – $< 10\%$; 1 балл – $10\text{--}25\%$; 2 балла – $26\text{--}50\%$; 3 балла – $> 50\%$).

Статистический анализ. Результаты исследования представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). При предварительном тестировании методами Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка выяснилось, что исследуемые переменные соответствуют закону нормального распределения, поэтому при статистическом анализе данных были использованы методы параметрической статистики: mixed ANOVA при сравнении данных 3-х исследуемых групп (с *post-hoc* анализом по критерию Тьюки) и однофакторный дисперсионный анализ для связанных выборок при исследовании динамики того или иного показателя в каждой из групп в ходе 12-ти месячного наблюдения. Различия считали значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные всех 3-х экспериментальных групп в начале исследования не отличались по уровню АД и эхокардиографическим показателям ($p > 0.05$ для каждого из показателей). В течение всего периода наблюдения значимых изменений АД и ЧСС у макак исследуемых групп не выявлено (рис. 1).

Также у животных контрольной группы в течение 12 мес. значимых изменений, исследованных эхокардиографических показателей, не наблюдалось (рис. 2–4).

У макак HS-группы, получавших высокосолевого рацион, через 4 мес. солевой нагрузки значимых изменений эхокардиографических показателей не выявлено. Однако к 12-му мес. наблюдения отмечено снижение ФУ и ФВ по сравнению с величинами, оцененными в 4 мес. Кроме того, значительно снизилась по сравнению с исходной величина E – пиковой скорости трансмитрального кровотока, указывающая на замедление релаксации ЛЖ (рис. 3). Перечисленные изменения могут свидетельствовать об ухудшении систолической и диастолической функций ЛЖ на фоне длительного воздействия избытка натрия в диете (рис. 2, 3). Кроме того, у этих животных наблюдалась тенденция к увеличению массы миокарда левого желудочка, которая, однако, не достигла уровня статистической значимости (рис. 4).

Использование протеинов сои в качестве источника белка на фоне избытка соли в диете макак HS + Soy-группы предупреждало снижение ФВ и ФУ. Более того, к моменту завершения исследования у животных данной группы значимо увеличилась величина систолической экскурсии плоскости митрального кольца (TAPSE), появились признаки улучшения диастолической функции ЛЖ в виде повышения величины e' – максимальной скорости экскурсии фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу, а также снижения отношения E/e' . Уменьшилась и толщина межжелудочковой перегородки, что можно трактовать как признак позитивного ремоделирования миокарда (рис. 2–4). Таким образом, введение протеинов сои в рацион макак, получавших избыток соли, способствовало сохранению сократимости, улучшению диастолической функции, а замедляло развитие изменений структуры ЛЖ.

К моменту завершения эксперимента макаки, получавшие рацион с избытком соли (HS-группа), имели снижение фракции укорочения ЛЖ, увеличение толщины задней стенки ЛЖ в систолу и массы ЛЖ, по сравнению с животными, дополнительно получавшими протеины сои (HS + Soy-группа). Кроме того, обезьяны, получавших соевый изолят, по перечисленным параметрам не отличались от контрольных животных (рис. 2–4).

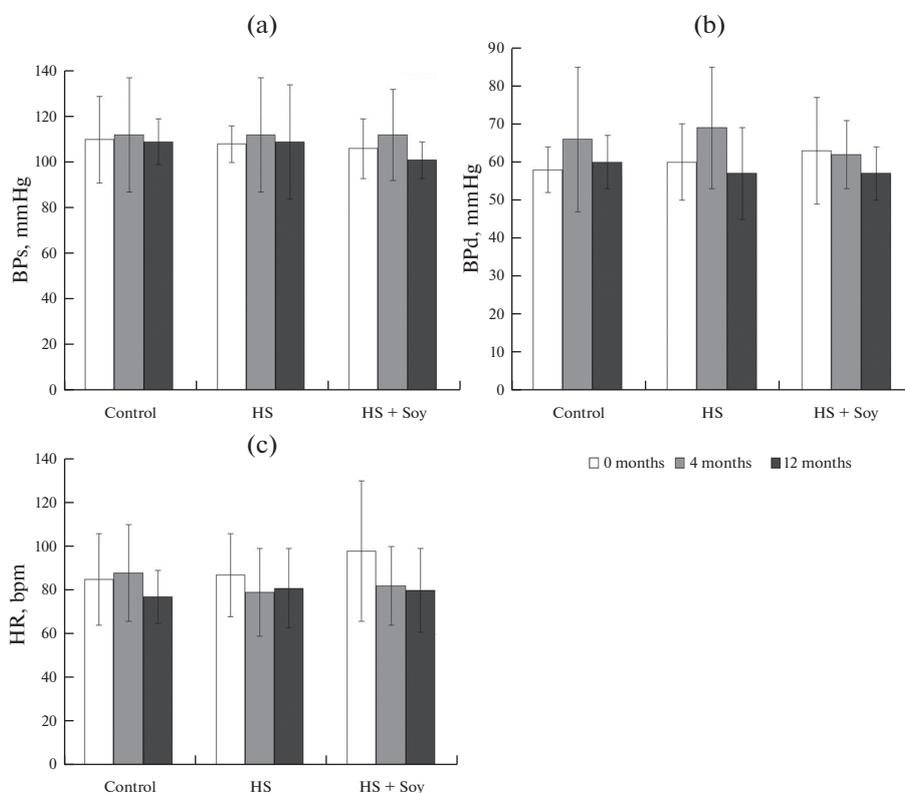


Рис. 1. Динамика уровня артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у яванских макак, получавших различную по количеству соли диету. Уровень систолического АД (а), диастолического АД (б) и ЧСС (с) у животных перед началом эксперимента (0 months), через 4 (4 months) и 12 (12 months) мес. наблюдения. Экспериментальные группы: Control ($n = 6$) – контрольные животные, получавшие стандартную диету (2 г NaCl/кг корма), HS ($n = 6$) – животные, получавшие высокосолевою диету (8 г NaCl/кг корма), HS + Soy ($n = 6$) – животные, получавшие высокосолевою диету (8 г NaCl/кг корма) и соевый белковый изолят SUPRO-760 (200 г/кг корма). Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Остальные исследованные эхокардиографические показатели (конечно-диастолический размер ЛЖ, толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, толщина межжелудочковой перегородки в систолу, конечно-систолический размер ЛЖ, передне-задний размер левого предсердия, базальный размер правого желудочка, размер правого предсердия по горизонтальной оси, относительная толщина стенки левого желудочка, величина систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца, максимальная скорость трансмитрального потока в систолу предсердий) у макак каждой группы значимо не изменялись в течение всего срока наблюдения, также отсутствовали межгрупповые различия данных показателей в соответствующие сроки наблюдения.

В конце эксперимента (через 12 мес.) у обезьян исследовали морфологию артериол, расположенных в гиподерме на границе с кожей, а также капиллярные пучки и нервные волокна в сетчатом слое дермы (рис. 5). По сравнению с контрольной группой (рис. 5а–5с), у животных, получавших рацион с высоким содержанием NaCl и стандартным белком (рис. 5д–5ф), наблюдали большую распространен-

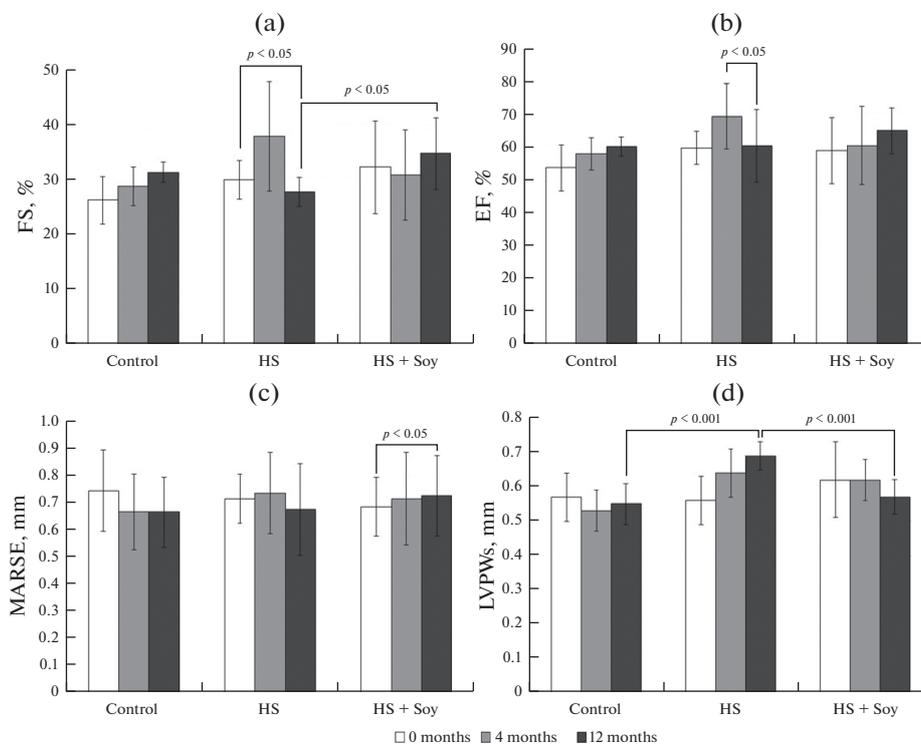


Рис. 2. Влияние высокосолевой диеты и соевых протеинов на эхокардиографические показатели сократимости левого желудочка у яванских макаков. (а) – Фракция укорочения (FS), (б) – фракция выброса (EF) левого желудочка, (с) – величина систолической экскурсии плоскости митрального кольца (MAPSE), (д) – толщина задней стенки ЛЖ в систолу (LVPWs) у животных перед началом эксперимента (0 months), через 4 (4 months) и 12 (12 months) мес. наблюдения. Экспериментальные группы: Control ($n = 6$) – контрольные животные, получавшие стандартную диету (2 г NaCl/кг корма), HS ($n = 6$) – животные, получавшие высокосолевую диету (8 г NaCl/кг корма), HS + Soy ($n = 6$) – животные, получавшие высокосолевую диету (8 г NaCl/кг корма) и соевый белковый изолят SUPRO-760 (200 г/кг корма). Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), p – значимость различий.

ность коллагеновых волокон в гиподерме (рис. 5e): распространенность коллагеновых волокон в группах Control, HS + Soy соответствовала 0 баллов, в группе HS – 1 баллу. Также в гиподерме крыс, получавших высокосолевую диету без соевого протеина, толщина стенок артериол была больше в среднем на 18%, чем у животных остальных групп (рис. 5f).

В капиллярно-венозных пучках сетчатого слоя дермы животных с высокосолевой диетой наблюдали признаки периваскулярного отека и гиалинизацию ГМК стенок капилляров, также присутствовал периневральный отек (рис. 6b). В группе животных, получавших соевый белок, ремоделирование капилляров было менее выраженным, однако сохранялись признаки периваскулярного и эндоневрального отека (рис. 6c).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хорошо известно, что избыточное употребление соли далеко не всегда приводит к повышению АД у животных и человека, это свойство называют “солерезистент-

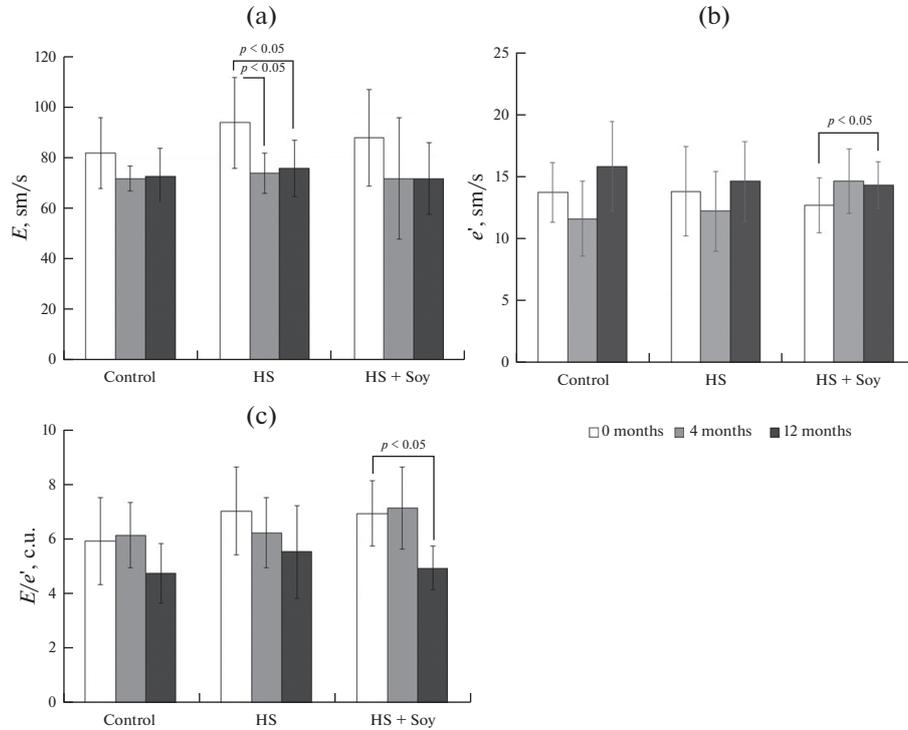


Рис. 3. Влияние высокосолевого питания и соевых протеинов на эхокардиографические показатели диастолической функции левого желудочка у яванских макаков. (а) – Максимальная скорость трансмитрального потока в раннюю диастолу (E), (б) – максимальная скорость экскурсии фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (e'), (с) – соотношение E/e' у животных перед началом эксперимента (0 months), через 4 (4 months) и 12 (12 months) мес. наблюдения. Экспериментальные группы: Control ($n = 6$) – контрольные животные, получавшие стандартную диету (2 г NaCl /кг корма), HS ($n = 6$) – животные, получавшие высокосолевого питания (8 г NaCl /кг корма), HS + Soy ($n = 6$) – животные, получавшие высокосолевого питания (8 г NaCl /кг корма) и соевый белковый изолят SUPRO-760 (200 г/кг корма). Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), p – значимость различий.

ность” [5], в отличие от т. н. “солечувствительности”, описываемой как гипертензивный ответ [5, 25]. Однако насколько такая “резистентность” обеспечивает безопасность? Существует множество ретроспективно и экспериментально полученных фактов, указывающих на то, что длительное и обильное употребление соли само по себе вызывает существенные неблагоприятные сдвиги в работе сердечно-сосудистой и других систем, не опосредованные повышением АД [26]. В тоже время большинство этих данных получено в экспериментах на мелких лабораторных животных, преимущественно на грызунах [27, 28]. Справедливо и то, что результаты подобных работ следует с осторожностью переносить на человека, а этические ограничения не позволяют выполнять длительные активные исследования на людях [29]. В такой ситуации наиболее оправданным решением выглядит использование приматов для моделирования перегрузки натрием у человека, что и было реализовано в ходе проведенного исследования.

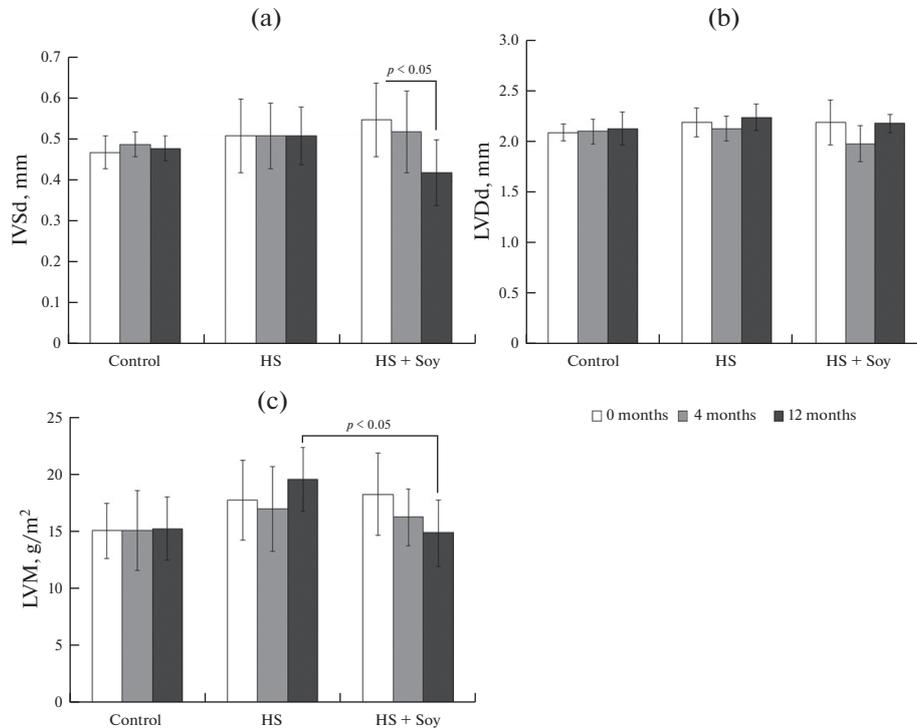


Рис. 4. Влияние высокосолевой диеты и соевых протеинов на показатели морфометрии сердца при эхокардиографии у яванских макаков. (а) – Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (IVSd), (б) – конечно-диастолический размер левого желудочка (LVDd), (с) – масса миокарда ЛЖ (LVM) у животных перед началом эксперимента (0 months), через 4 (4 months) и 12 (12 months) мес. наблюдения. Экспериментальные группы: Control ($n = 6$) – контрольные животные, получавшие стандартную диету (2 г NaCl/кг корма), HS ($n = 6$) – животные, получавшие высокосолевую диету (8 г NaCl/кг корма), HS + Soy ($n = 6$) – животные, получавшие высокосолевую диету (8 г NaCl /кг корма) и соевый белковый изолят SUPRO-760 (200 г/кг корма). Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), p – значимость различий.

При изучении экспериментальной модели избыточного потребления хлорида натрия с пищей у яванских макаков установлено, что высокосолевой рацион не вызывает значимых изменений АД через 4 и 12 мес. наблюдения. Зато отмечены морфологические и функциональные изменения работы сердца при эхокардиографическом исследовании. Так у макаков, получавших избыток соли (группа 2), к 12 мес. наблюдения возникли отчетливые нарушения диастолической функции в виде снижения скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (E) и признаки снижения систолической функции ЛЖ, выражающиеся в понижении фракции укорочения и фракции выброса ЛЖ, наблюдалась тенденция к росту массы миокарда ЛЖ. При исследовании кожи у животных отмечены изменения стенки артериол и избыточное накопление коллагеновых волокон в гиподерме, а также гиалинизация цитоплазмы гладкомышечных клеток капилляров, периваскулярный и периневральный отек сетчатого слоя дермы.

Эти данные перекликаются с результатами других исследователей. Так, в работе Whaley-Connell и соавт. [30] было показано, что у трансгенных (mRen2) крыс со

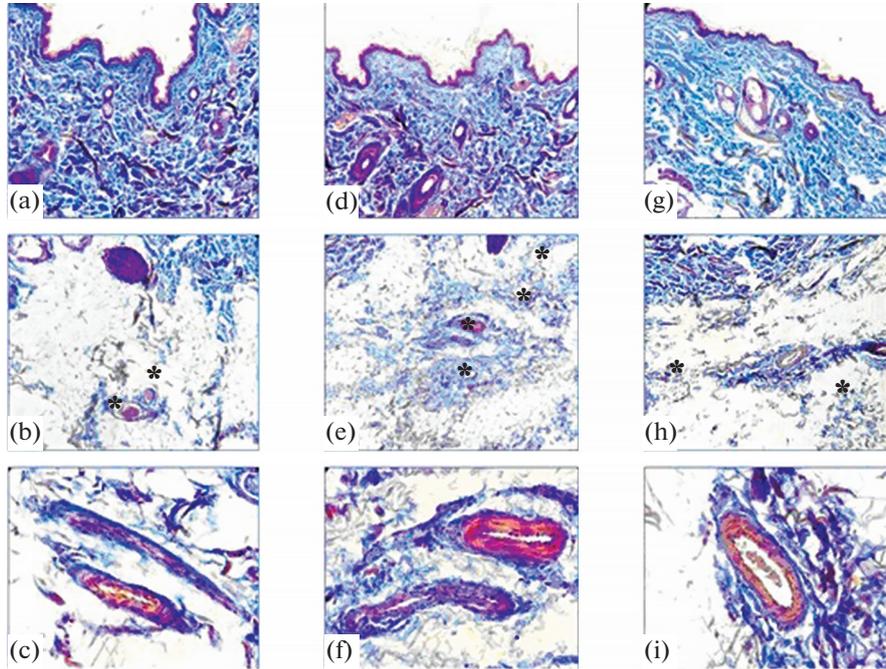


Рис. 5. Микрофотографии кожи яванских макак (срок эксперимента 12 мес.; окраска трихром по Маллори; 1, 2 ряд горизонтально – ув. $\times 200$, 3 ряд – ув. $\times 400$): а–с – стандартный рацион (контрольная группа); (а) – эпидермис и дерма; (б) – гиподерма; (с) – артериола и венула гиподермы; (d–f) – рацион с высоким содержанием NaCl и стандартным белком: (d) – эпидермис и дерма; (e) – гиподерма; (f) – артериола и венула гиподермы; (g–i) – рацион с высоким содержанием NaCl и соевым белком: (g) – эпидермис и дерма; (h) – гиподерма; (i) – артериола гиподермы. * – Коллагеновые волокна гиподермы.

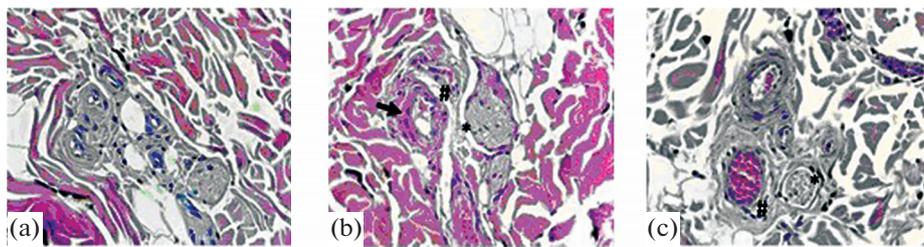


Рис. 6. Микрофотографии пучка капилляров с нервом сетчатого слоя дермы у яванских макак (срок эксперимента 12 мес.; окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$): (а) – стандартный рацион (контрольная группа); (b) – рацион с высоким содержанием NaCl и стандартным белком (стрелка – гиалинизация цитоплазмы гладкомышечных клеток стенки капилляра, # – признаки периваскулярного отека, * – признаки периневрального отека); (с) – рацион с высоким содержанием NaCl и соевым белком (# – признаки периваскулярного отека, * – признаки эндоневрального отека).

сверхэкспрессией трансгена мышинового ренина избыток соли в рационе приводит возникновению диастолической дисфункции ЛЖ, не связанной с нарастанием массы миокарда или АГ. По итогам китайского популяционного и когортного исследований установлено, что избыточное потребление соли прямо связано с индексом ремоделирования ЛЖ и негативно ассоциировано с параметрами диастоли-

ческой функции (скорость продольной деформации в период раннего и позднего диастолического наполнения), а также с фракцией укорочения и фракцией выброса ЛЖ [31].

Наши предыдущие исследования, проведенные на крысах, показали, что при высоком поступлении натрия с пищей даже в случаях отсутствия роста АД, в миокарде животных отмечаются отчетливые проявления ремоделирования в виде гипертрофии и, преимущественно, периваскулярного фиброза [6]. Это позволяет предполагать наличие механизма прямого воздействия хлорида натрия на мышцу сердца у крыс.

Изменения кожи у макак, длительно получавших избыток соли, также демонстрируют развитие фиброза и изменение стенок сосудов в гиподерме, наличие периваскулярного и периневрального отека. Многие исследователи указывают на то, что чрезмерное поступление соли приводит не только к ремоделированию миокарда, но и к развитию фиброза миокарда, почек, артерий разного калибра, включающих аорту и коронарные артерии [32–34].

В числе механизмов негативного влияния избытка соли на миокард и сосуды рассматривают: профибротический эффект, опосредованный гиперэкспрессией TGF- β 1 и провоспалительных цитокинов [35, 36]; эндотелиальную дисфункцию, вызванную прямым или косвенным угнетением образования оксида азота [37, 38], повышенную продукцию эндотелина-1 [34], угнетение экспрессии рецепторов AT2 [39], рецептора эстрогена, связанного с G-белком (GPER) [40]; прямое повреждение гликокаликса и клеток эндотелия [41, 42], а так же усиление его апоптоза [43–45]. Возможно, значительная часть этих эффектов ассоциирована или контролируется изменениями экспрессии ряда нуклеарных факторов транскрипции [46, 47].

В контексте “солевого повреждения” особый интерес представляла группа экспериментальных животных, получавших наряду с избытком соли соевые протеины (группа 3). У этих макак через 4 мес. наблюдения при эхокардиографии отмечена тенденция к снижению E – скорости релаксации ЛЖ. Однако к истечению года показатели диастолической функции улучшились, что выразалось в увеличении скорости ранней диастолической деформации миокарда (e') и снижении соотношения E/e' , отражающего, вероятно, снижение давления наполнения ЛЖ. Косвенным показателем улучшения диастолического наполнения может выступать и уменьшение толщины межжелудочковой перегородки в диастолу. Кроме того, у животных данной группы отмечены признаки повышения сократительной активности ЛЖ в виде увеличения систолической экскурсии митрального кольца (MAPSE) и тенденции к росту ФВ.

К моменту завершения исследования макаки, получавшие наряду с избытком соли протеины сои, не отличались по эхокардиографическим параметрам и уровню АД от животных контрольной группы, но отличались от макак на высокосолевым рационе меньшей массой миокарда ЛЖ и лучшей сократимостью ЛЖ. Кроме того, по данным гистологического исследования кожи выраженность отечно-фибротических изменений у них также была меньше. Можно полагать, что у яванских макак соевый белковый изолят оказывает кардиопротективный эффект в условиях солевой перегрузки.

В качестве потенциального механизма, объясняющего такой эффект, можно рассматривать влияние изофлавонов, содержащихся в соевом изоляте, таких, например, как генистеин, выступающий в роли фитоэстрогена. Предполагают, что он, связываясь с ГСПГ (глобулином, связывающим половые гормоны), увеличивает концентрацию свободных эстрогенов в организме [48]. В ряде работ приводят доказательства антиканцерогенного, ангиогенного, антифибротического и органопротективного эффектов генистеина, но существует также возможность позитивного эпигеномного воздействия содержащихся в сое микроРНК [48–50].

Возвращаясь к возможным проэстрогенным эффектам изофлавонов уместно упомянуть одно исследование, в котором изучали воздействие активации рецептора эстрогена связанного с G-белком (GPER) у самок крыс mRen2.Lewis, находящихся на высокосолевом питании [40]. Было показано, что активация GPER предупреждает развитие “солевой” концентрической гипертрофии ЛЖ и улучшает его диастолическую функцию (увеличивает e' и снижает отношение E/e'). Примечательно, что этот эффект не был опосредован изменением АД.

Еще одним важным аспектом полученных в нашей работе данных являются отчетливые изменения кожи у макак с избыточным количеством соли в питании. Наличие периваскулярного и периневрального отека косвенно указывает на то, что кожа может выполнять роль депо натрия в организме при его избыточном поступлении.

Существуют доказательства того, что натрий накапливается без соразмерной задержки воды в коже и предположительно связан с протеогликанами [14, 51]. Это позволило Titze и соавт. [51] сформулировать гипотезу о том, что высокое потребление соли приводит к увеличению производства и сульфатации гликозаминогликанов в коже (и таким образом – накоплению положительных ионов Na^+), а диета с низким содержанием соли – к снижению полимеризации и сульфатации гликозаминогликанов и высвобождению Na^+ из кожного резервуара. Таким образом, становится возможным “осмотически неактивное накопление Na^+ ” при котором не будут возникать гиперволемиа и АГ. Изучили регуляторные механизмы внеклеточного осмотически неактивного накопления Na^+ , в которых важную роль играют моноциты, снабженные транскрипционным фактором для связывающего протеина, усиливающего тонус (TonEBP/Nfat5). Было показано, что при повышении локальной осмолярности TonEBP связывается с промоторами многих генов, индуцируя их экспрессию и запуская тем самым клеточную и внеклеточную защиту от осмотического стресса. В том числе TonEBP связывается с промоторной областью фактора роста эндотелия сосудов-C (VEGF-C), увеличивая секрецию VEGF-C макрофагами в интерстиций. VEGF-C в свою очередь индуцирует гиперплазию кожной лимфатической капиллярной системы и увеличение плотности лимфатических капилляров, что способствует выведению Na^+ или Cl^- из кожи [52]. Высказано предположение, что нарушение этих механизмов и является причиной “солечувствительности”.

Возвращаясь к результатам наших экспериментов, необходимо отметить убедительные гистологические признаки периваскулярного отека кожи, что, возможно, противоречит гипотезе “осмотически неактивного накопления натрия”. Однако вышеперечисленные изменения могут быть и следствием дистрофии, вызванной повреждающим действием избытка соли на сердечно-сосудистую систему. В любом случае проблема метаболизма натрия в норме и при патологии требует дальнейших исследований. В литературе нам удалось найти лишь одно исследование, посвященное влиянию изменений солевой нагрузки у яванских макак на реактивность рецепторов ангиотензина II [53].

Результаты настоящей работы можно рассматривать как подтверждение гипотезы о том, что высокое потребление натрия хлорида с пищей приводит к неблагоприятным структурным и функциональным изменениям сердца и сосудов, не опосредованным повышением АД. Включение в рацион соевого изолята, вероятно, снижает последствия этого негативного влияния. Конкретные механизмы такого положительного воздействия еще предстоит исследовать.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Условия содержания макак соответствовали стандартам, указанным ГОСТ 33218-2014 “Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ух-

да за нечеловекообразными приматами” и в “Постановлении об утверждении СП 2.2.1.3218-14 “Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)”.

Все манипуляции, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям биоэтической комиссии ФГБНУ “НИИ МП”.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов исследований.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-015-00221 А “Физиологические механизмы адаптации сердечнососудистой системы и почек к высокому поступлению хлорида натрия с пищей у млекопитающих разных видов”.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Н.К. – сбор и обработка данных, написание статьи; О.Н.Б. – планирование эксперимента, сбор данных, написание статьи; Г.Т.И. – сбор данных, написание статьи; М.М.П. – планирование эксперимента, участие в обсуждении результатов и написании статьи; Е.О.Б. – выполнение гистологического исследования; И.Г.К. – идея работы, планирование эксперимента, участие в обсуждении результатов; А.Г.К. – идея работы, планирование эксперимента, участие в обсуждении результатов; С.В.О. – редактирование манускрипта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kurtz TW, Pravenec M, DiCarlo SE (2022) Mechanism-based strategies to prevent salt sensitivity and salt-induced hypertension. *Clin Sci (Lond)* 136: 599–620. <https://doi.org/10.1042/CS20210566>
2. Ertuglu LA, Elijovich F, Laffer CL, Kirabo A (2021) Salt-Sensitivity of Blood Pressure and Insulin Resistance. *Front Physiol* 12:2260. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.793924>
3. Kanbay M, Chen Y, Solak P, Sanders PW (2011) Mechanisms and consequences of salt sensitivity and dietary salt intake. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 20: 37–43. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32834122f1>
4. Selvarajah V, Connolly K, McEniery C, Wilkinson I (2018) Skin Sodium and Hypertension: A Paradigm Shift? *Curr Hypertens Rep* 20: 94. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0892-9>
5. Mishra S, Ingole S, Jain R (2018) Salt sensitivity and its implication in clinical practice. *Indian Heart J* 70: 56–564. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.10.006>
6. Maaliki D, Itani MM, Itani HA (2022) Pathophysiology and genetics of salt-sensitive hypertension. *Front Physiol* 13: 1001434. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1001434>
7. Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L, Tikhonoff V, Seidlerová J, Richart T, Jin Y, Olszanec-ka A, Malyutina S, Casiglia E, Filipovský J (2011) Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *Jama* 305: 1777–1785. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.574>
8. O'Donnell M, Yusuf S, Mente A, Gao P, Mann JF, Teo K, McQueen M, Sleight P, Sharma AM, Dans A, Probstfield J (2011) Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. *JAMA* 306: 2228–2239. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1729>
9. Mente A, O'Donnell M, Yusuf S (2021) Sodium intake and health: what should we recommend based on the current evidence? *Nutrients* 13: 3232. <https://doi.org/10.3390/nu13093232>

10. O'Donnell M, Mente A, Alderman MH, Brady AJB, Diaz R, Gupta R, López-Jaramillo P, Luft FC, Lüscher TF, Mancía G (2020) Salt and cardiovascular disease: Insufficient evidence to recommend low sodium intake. *Eur Heart J* 41: 3363–3373.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa586>
11. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, Appel LJ, Whelton PK (2007) Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: Observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 334: 885–888.
<https://doi.org/10.1136/bmj.39147.604896.55>
12. Парастаева ММ, Береснева ОН, Иванова ГТ, Швед НВ, Кучер АГ, Зубина ИМ, Каюков ИГ (2016) Артериальная гипертензия и потребление соли: вклад в ремоделирование сердца. *Нефрология* 20: 97–105. [Parastaeva MM, Beresneva ON, Ivanova GT, Shved NV, Kucher AG, Zubina IM, Kayukov IG (2016) Hypertension and salt intake: contribution to cardiac remodeling. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 20: 97–105. (In Russ)].
13. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, McQueen M, Dagenais G, Wielgosz A, Lear S, Ah STL, Wei L, Diaz R, Avezum A, Lopez-Jaramillo P (2018) Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. *Lancet* 392: 496–506.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31376-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31376-X)
14. Иванова ЛН, Арчибасова ВК, Штеренталь И (1978) Натрийдепонирующая функция кожи у белых крыс. *Физиол Ж СССР им ИМ Сеченова* 64: 358–363. [Ivanova LN, Archibasova VK, Shterental' I (1978) Sodium-depositing function of the skin in white rats. *Fiziol Zh SSSR Im IM Sechenova* 64: 358–363. (In Russ)].
15. Titz J, Dahlmann A, Lerchl K, Kopp C, Rakova N, Schröder A, Luft F (2014) Spooky sodium balance. *Kidney Int* 85: 759–767.
<https://doi.org/10.1038/ki.2013.367>
16. Cheng Y, Song H, Pan X, Xue H, Wan Y, Wang T (2018) Urinary metabolites associated with blood pressure on a low- or high-sodium diet. *Theranostics* 8: 1468–1480.
<https://doi.org/10.7150/thno.22018>
17. Rinschen MM, Palygin O, El-Meanawy A, Domingo-Almenara X, Palermo A, Dissanayake LD, Golosova D, Schafroth MA, Guijas C, Demir F, Jaegers J, Gliozzi ML, Xue J, Hoehne M, Benzing T (2022) Accelerated lysine metabolism conveys kidney protection in salt-sensitive hypertension. *Nat Commun* 13: 4099.
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-31670-0>
18. Rinschen MM, Palygin O, Guijas C, Palermo A, Palacio-Escat N, Domingo-Almenara X, Montenegro-Burke R, Saez-Rodriguez J, Staruschenko A, Siuzdak G (2019) Metabolic rewiring of the hypertensive kidney. *Sci Signal* 12: eaax9760.
<https://doi.org/10.1126/scisignal.aax>
19. McGraw NJ, Krul ES, Grunz-Borgmann E, Parrish AR (2016) Soy-based renoprotection. *World J Nephrol* 5: 233–257.
<https://doi.org/10.5527/wjnv5.i3.233>
20. Jheng H-F, Hirotsuka M, Goto T, Shibata M, Matsumura Y, Kawada T (2017) Dietary low-fat soy milk powder retards diabetic nephropathy progression via inhibition of renal fibrosis and renal inflammation. *Mol Nutr Food Res* 61: 61.
<https://doi.org/10.1002/mnfr.201600461>
21. Caponio GR, Wang DQ-H, Di Ciaula A, De Angelis M, Portincasa P (2020) Regulation of cholesterol metabolism by bioactive components of soy proteins: Novel translational evidence. *Int J Mol Sci* 22:227.
<https://doi.org/10.3390/ijms22010227>
22. Каюков ИГ, Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ, Куликов АН, Кучер АГ, Каралоглы ДД, Орлов СВ (2019) Протеины сои противодействуют ремоделированию сердца у крыс Wistar, получающих рацион с высоким содержанием хлорида натрия. *Нефрология* 23: 92–99. [Kayukov IG, Beresneva ON, Parastaeva MM, Ivanova GT, Kulikov AN, Kucher AG, Karal-ogly DD, Orlov SV (2019) Soybean proteins counteract heart remodeling in Wistar rats fed a high sodium chloride diet. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 23: 92–99. (In Russ)].
<https://doi.org/10.36485/1561-6274-2019-236-92-99>
23. Wagner JD, Zhang L, Greaves KA, Shadoan MK, Schwenke DC (2000) Soy protein reduces the arterial low-density lipoprotein (LDL) concentration and delivery of LDL cholesterol to the arteries of diabetic and nondiabetic male cynomolgus monkeys. *Metabolism* 49: 1188–1196.
<https://doi.org/10.1053/meta.2000.8620>
24. Walker SE, Adams MR, Franke AA, Register TC (2000) Effects of dietary soy protein on iliac and carotid artery atherosclerosis and gene expression in male monkeys. *Atherosclerosis* 196: 106–113.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.02.007>
25. Majid DS, Prieto MC, Navar LG (2015) Salt-Sensitive Hypertension: Perspectives on Intrarenal Mechanisms. *Curr Hypertens Rev* 11: 38–48.
<https://doi.org/10.2174/1573402111666150530203858>

26. *Robinson AT, Edwards DG, Farquhar WB* (2019) The influence of dietary salt beyond blood pressure. *Curr Hypertens Rep* 21: 42.
<https://doi.org/10.1007/s11906-019-0948-5>
27. *Yuan BH, Leenen FH* (1991) Dietary sodium intake and left ventricular hypertrophy in normotensive rats. *Am J Physiol* 261: H1397–H1401.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.1991.261.5.H1397>
28. *Safar ME, Thuilliez C, Richard V, Benetos A* (2000) Pressure-independent contribution of sodium on large artery structure and function in hypertension. *Cardiovasc Res* 46: 269–276.
[https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(99\)00426-5](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(99)00426-5)
29. *Jaques DA, Wuertzner G, Ponte B* (2021) Sodium intake as a cardiovascular risk factor: a narrative review. *Nutrients* 13: 3177.
<https://doi.org/10.3390/nu13093177>
30. *Whaley-Connell AT, Habibi J, Aroor A, Ma L, Hayden M R, Ferrario CM, Demarco VG, Sowers JR* (2013) Salt loading exacerbates diastolic dysfunction and cardiac remodeling in young female Ren2 rats. *Metabolism* 62: 1761–1771.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.08.010>
31. *Li K, Song H, Wei F, Liu D, Zhao Y, Yin H, Cui Y, Zhang H, Liu Z* (2022) High salt intake damages myocardial viability and induces cardiac remodeling via chronic inflammation in the elderly. *Front Cardiovasc Med* 9: 95269.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.952691>
32. *Yu HC, Burrell LM, Black MJ, Wu LL, Dilley RJ, Cooper ME, Johnston CI* (1998) Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats. *Circulation* 98: 2621–2628.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.98.23.2621>
33. *Grigorova YN, Juhasz O, Zernetkina V, Fishbein KW, Lakatta EG, Fedorova OV, Bagrov AY* (2016) Aortic fibrosis, induced by high salt intake in the absence of hypertensive response, is reduced by a monoclonal antibody to marinobufagenin. *Am J Hypertens* 29: 641–646
<https://doi.org/10.1093/ajh/hpv155>
34. *Xiao H, Lu H, Xue Y, Jia Z, Dai M, He K, Zhao R* (2023) Deleterious effect in endothelin receptor-mediated coronary artery smooth muscle contractility in high-salt diet rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 33: 234–244.
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.10.010>
35. *Wu C, Yosef N, Thalhamer T, Zhu C, Xiao S, Kishi Y, Regev A, Kuchroo VK* (2013) Induction of pathogenic TH 17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature* 496: 513–517.
<https://doi.org/10.1038/nature11984>
36. *Namai-Takahashi A, Sakuyama A, Nakamura T, Miura T, Takahashi J, Kurosawa R, Masahiro Kohzuki M, Ito O* (2019) Xanthine oxidase inhibitor, febuxostat ameliorates the high salt intake-induced cardiac hypertrophy and fibrosis in Dahl Salt-Sensitive rats. *Am J Hypertens* 32: 26–33
<https://doi.org/10.1093/ajh/hpy143>
37. *Li J, White J, Guo L, Zhao X, Wang J, Smart EJ, Li XA* (2009) Salt inactivates endothelial nitric oxide synthase in endothelial cells. *J Nutr* 139: 447–451.
<https://doi.org/10.3945/jn.108.097451>
38. *Kagota S, Tamashiro A, Yamaguchi Y, Sugiura R, Kuno T, Nakamura K, Kunitomo M* (2001) Downregulation of vascular soluble guanylate cyclase induced by high salt intake in spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol* 134: 737–744.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704300>
39. *Gonzalez M, Lobos L, Castillo F, Galleguillos L, Lopez NC, Michea L* (2005) High-salt diet inhibits expression of angiotensin type 2 receptor in resistance arteries. *Hypertension* 45: 853–859.
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000161990.98383.ad>
40. *Jessup JA, Lindsey SH, Wang H, Chappell MC, Groban L* (2010) Attenuation of salt-induced cardiac remodeling and diastolic dysfunction by the GPER agonist G-1 in female mRen2.Lewis rats. *PLoS One* 5: e15433.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015433>
41. *Patik JC, Lennon SL, Farquhar WB, Edwards DG* (2021) Mechanisms of dietary sodium-induced impairments in endothelial function and potential countermeasure. *Nutrients* 13: 270.
<https://doi.org/10.3390/nu13010270>
42. *Zhu J, Mori T, Huang T, Lombard JH* (2004) Effect of high-salt diet on NO release and superoxide production in rat aorta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H575–H583.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00331.2003>
43. *Dmitrieva NI, Burg MB* (2007) High NaCl promotes cellular senescence. *Cell Cycle* 6: 3108–3113.
<https://doi.org/10.4161/cc.6.24.5084>
44. *Siu PM, Bae S, Bodyak N, Rigor DL, Kang PM* (2007) Response of caspase-independent apoptotic factors to high salt diet-induced heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 42: 678–686.
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2007.01.001>
45. *Kataoka K, Tokutomi Y, Yamamoto E, Nakamura T, Fukuda M, Dong YF, Ichijo H, Ogawa H, Kim-Mitsuyama S* (2011) Apoptosis signal-regulating kinase1 deficiency eliminates cardiovas-

- cular injuries induced by high-salt diet. *J Hypertens* 29: 76–84.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833fc8b0>
46. Zhu Q, Hu J, Wang L, Wang W, Wang Z, Li PL, Li N (2021) Overexpression of MicroRNA-429 transgene into the renal medulla attenuated salt-sensitive hypertension in Dahl S rats. *Am J Hypertens* 34: 1071–1077.
<https://doi.org/10.1093/ajh/hpab089>
 47. Орлов СВ, Береснева ОН, Зарайский МИ, Карал-Оглы ДД, Парастаева ММ, Иванова ГТ, Кучер АГ, Куликов АН, Смирнов АВ, Каюков ИГ (2021) Изменения экспрессии микроРНК в моче яванских макак (*Macaca fascicularis*) при высоком потреблении поваренной соли. Вопросы питания 90: 94–102. [Orlov SV, Beresneva ON, Zاراisky MI, Karal-Ogly DD, Parastaeva MM, Ivanova GT, Kucher AG, Kulikov AN, Smirnov AV, Kayukov IG (2021) Urinary miRNA expression in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) fed high salt rations. *Vopr Pitan* 90: 94–102. (In Russ)].
<https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-94-102>
 48. Тарумов РА, Гребенюк АН, Башарин ВА, Ковтун ВЮ (2014) Биологические свойства фитоэстрогена генистеина (обзор литературы). Медицина экстремальных ситуаций 48: 55–68 [Tarumov RA, Grebenyuk AN, Basharin VA, Kovtun VYu (2014) Biological properties of genistein phytoestrogen (literature review). *Emergency Medicine* 48: 55–68. (In Russ)].
 49. Береснева ОН, Парастаева ММ, Кучер АГ, Иванова ГТ, Каюков ИГ, Смирнов АВ (2011) Ренопротективные эффекты соевой белковой диеты. Нефрология 15: 26–34. [Beresneva ON, Parastaeva MM, Kucher AG, Ivanova GT, Kayukov IG, Smirnov AV (2011) Renoprotective effects of soy protein diet. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 15: 26–34. (In Russ)].
 50. Смирнов АВ, Кучер АГ, Добронравов ВА, Береснева ОН, Парастаева ММ, Сиповский ВГ, Зарайский МИ, Иванова ГТ, Сиповская ЕБ, Каюков ИГ (2012) Диетарный соевый протеин замедляет развитие интерстициального почечного фиброза у крыс с односторонней обструкцией мочеточника: введение в нутритивную эпигеномику. Нефрология 16: 75–83. [Smirnov AV, Kucher AG, Dobronravov VA, Beresneva ON, Parastaeva MM, Sipovskiy VG, Zاراisky MI, Ivanova GT, Sipovskaya EB, Kayukov IG (2012) Dietary soy protein slows the development of interstitial renal fibrosis in rats with unilateral ureteral obstruction: an introduction to nutritional epigenomics. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 16: 75–83. (In Russ)].
 51. Titze J, Lang R, Iliis C, Schwind K, Kirsch K, Dietsch P, Luft F, Hilgers K (2003) Osmotically inactive skin Na⁺ storage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 285: F1108–F1117.
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00200.2003>
 52. Titze J, Dahlmann A, Lerchl K, Kopp C, Rakova N, Schröder A, Luft F (2014) Spooky sodium balance. *Kidney Int* 85: 759–767.
<https://doi.org/10.1038/ki.2013.367>
 53. Platia MP, Catt KJ, Hodgen GD, Aguilera G (1986) Regulation of primate angiotensin II receptors during altered sodium intake. *Hypertension* 8: 1121–1122.
<https://doi.org/10.1161/01.hyp.8.12.1121>

Cardioprotective Effect of Soy Protein on a High-Salt Diet in Cynomolgus Monkeys

A. N. Kulikov^a, O. N. Beresneva^{a, *}, G. T. Ivanova^b, M. M. Parastaeva^a,
 E. O. Bogdanova^{a, c}, I. G. Kayukov^a, A. G. Kucher^a, and S. V. Orlov^d

^aFirst Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

^bPavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

^cDepartment of Experimental and Scientific Research, Interregional Laboratory Center, St. Petersburg, Russia

^dFederal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute of Medical Primatology”, Krasnodar Territory, Sochi-Adler, Russia

*e-mail: beresnevaolga@list.ru

Excessive salt intake is accompanied by the development of cardiovascular disorders, not always associated with an increase in blood pressure (BP). Given the cardioprotective effect of soy proteins in chronic kidney disease, the question arose of the possibility of leveling dietary interventions, in particular soy proteins, the damaging effect of a high-salt diet on the cardiovascular system. The aim of this work is to study the effect of long-term use of a diet high in NaCl and soy protein on myocardial remodeling and skin histomorphology in monkeys. The study was performed on male Javan macaques (*Macaca fascicularis*). The control group received a standard diet (2 g NaCl/kg feed). The second was a high-salt diet (8 g NaCl/kg feed), the third was a high-salt diet and SUPRO760

soy protein (200 g/kg feed). Echocardiography, registration of BP and heart rate were performed at baseline, after 4 and 12 months. After 12 months, a histological examination of the musculocutaneous flap was performed. In all animals, BP and heart rate did not change significantly during 12 months. In macaques on a high-salt diet, by the end of the study, deterioration in systolic and diastolic functions of the left ventricle (LV) was noted. In animals receiving additional soy protein, these changes leveled out. After 12 months, macaques fed soy protein had LV myocardial mass smaller and higher LV contractility than animals fed excess salt without soy protein. In monkeys on a high-salt diet, accumulation of collagen fibers in the hypodermis, hyalinization of the cytoplasm of capillary smooth muscle cells, perivascular and perineural edema of the reticular dermis were revealed. In animals treated with soy protein, skin capillary remodeling was less pronounced. Thus, high salt intake leads to adverse structural and functional disorders of the heart and blood vessels in cynomolgus monkeys, not associated with an increase in blood pressure. The inclusion of soy isolate in the diet reduces the negative effects of a high-salt diet on the cardiovascular system.

Keywords: monkeys, high-salt diet, soy protein, blood pressure, myocardial remodeling