

# Солечувствительность и церебральная микроангиопатия (болезнь мелких сосудов)

*Л.А. Добрынина, К.В. Шамтиева, А.А. Шабалина*

По данным Всемирной организации здравоохранения, солечувствительность – повышение артериального давления при солевой нагрузке, имеется не менее чем у 1/3 населения, что наряду с установленным независимым от артериальной гипертонии (АГ) влиянием солечувствительности на риск сосудистых осложнений и смертности создает серьезную проблему для современного здравоохранения. Исследования роли солечувствительности в развитии возрастзависимой церебральной микроангиопатии (ЦМА) у людей единичны, однако экспериментальные данные указывают на ее ускоренное развитие при использовании солевой диеты на моделях гипертензивных крыс. Основным признанным фактором риска развития ЦМА является АГ, однако успехи в ее лечении не привели к ожидаемому снижению частоты осложнений ЦМА, остающейся основной причиной сосудистых когнитивных расстройств и смешанных форм с болезнью Альцгеймера, частой причиной инсультов, нарушений ходьбы и функции тазовых органов у пожилых. В обзоре проводится анализ установленных для гипернатриемии механизмов развития АГ и повреждения сосудистой стенки, оценивается их потенциальная роль в развитии ЦМА, обсуждаются подходы в определении солечувствительности и перспективы ведения больных с солечувствительной АГ и ЦМА.

**Ключевые слова:** солечувствительность, церебральная микроангиопатия (болезнь мелких сосудов), артериальная гипертония.

## Введение

Церебральная микроангиопатия (ЦМА)/болезнь мелких сосудов (в России входит в более широкое понятие дисциркуляторной энцефалопатии, за рубежом обозначается как small vessel disease/cerebral microangiopathy), ассоциированная с возрастом и сосудистыми факторами риска, является причиной развития 1/4 всех ишемических инсультов, значительной части кровоизлияний в мозг, основной причиной сосудистых когнитивных расстройств и смешанных форм с болезнью Альцгеймера, большой доли нарушений ходьбы и функции тазовых органов у пожилых [1–5]. Основным признанным фактором риска ЦМА является артериальная гипертония (АГ) [4, 6]. Связь АГ с ЦМА подтверждена морфологически, экспериментально, соответствием тяжести АГ выраженности МРТ-признаков (МРТ – магнитно-резонансная томография) ЦМА – гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) и лакун, а также клинических проявлений – когнитивных расстройств, инсультов и риска смерти [7–19]. Однако ведущие исследователи указывают, что в значительной части случаев прямые причинно-след-

ственные отношения между ними отсутствуют [4, 6]. Подтверждением этого является развитие возрастзависимой ЦМА при легкой АГ или ее отсутствии, невозможность прогнозирования течения ЦМА при контроле АГ [20–22]. Кроме того, успехи в лечении АГ не привели к существенному снижению частоты ЦМА и связанных с нею когнитивных расстройств, а недавние полногеномные исследования ассоциаций (GWAS, genome-wide association studies) показали, что лишь менее 3% наследуемой вариабельности артериального давления (АД) способно объяснить клинические осложнения АГ [23]. Это обосновывает необходимость переоценки роли дополнительных факторов в течении АГ с развитием ЦМА.

Патогенез ЦМА остается неуточненным [6]. На протяжении длительного времени единственным механизмом развития клинических проявлений ЦМА считалась ишемия вследствие артериолосклероза на фоне длительной АГ или АГ с кризовым течением [8, 9, 12]. В последние годы всё большее признание в объяснении механизмов развития ЦМА получает гипотеза ранней дисфункции эндотелия, независимой от АГ, с сопутствующей повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для белков и жидкой части плазмы, персистирующим отеком и иммунным воспалением мозга [6, 24].

Поскольку основная роль в иницировании АГ у людей и у экспериментальных животных принадлежит нарушению выделения натрия почками с сопутствующим электролитным и водным дисгомеостазом [25], можно предполагать, что избыточное потребление соли солечувствительными

ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

**Лариса Анатольевна Добрынина** – докт. мед. наук, зав. 3-м неврологическим отделением.

**Камила Витальевна Шамтиева** – врач-невролог, аспирант 3-го неврологического отделения.

**Алла Анатольевна Шабалина** – канд. мед. наук, зав. лабораторией гемореологии, гемостаза и фармакокинетики.

Контактная информация: Добрынина Лариса Анатольевна, [dobrla@mail.ru](mailto:dobrla@mail.ru)

людьми может являться одним из наиболее значимых факторов развития АГ и ЦМА. Известно, что почечные формы АГ характеризуются наибольшими нарушениями в гомеостазе натрия и имеют наиболее тяжелые церебральные осложнения [26]. С данным предположением согласуется и связь гипернатриемии с отеком тканей мозга [27].

### История изучения солечувствительности и ее роли в развитии ЦМА

Уточнение влияния гипернатриемии на гомеостаз организма имеет давнюю историю. Началом ее доказательного изучения, вероятно, можно считать исследование W. Kempner середины XX века. W. Kempner в 1948 г. представил свидетельства значительного снижения АД у 60% больных АГ на низкосолевой диете [28], что наряду с подтверждением роли солевой нагрузки в развитии АГ позволило предположить различия в солечувствительности между больными АГ. Позже M.H. Weinberger et al. было отмечено, что солечувствительность присутствует как у больных АГ (51%), так и у лиц с нормальным АД (26%) [29]. Установлено, что солечувствительность независимо от уровня АД повышает риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности, который может снизиться на 10–20% при уменьшении потребления соли [30–34].

Несмотря на признание независимой роли солечувствительности в развитии сердечно-сосудистых осложнений, исследования ее роли при ЦМА единичны. Ранее была продемонстрирована возможность не менее чем 2-кратного ускорения развития осложнений ЦМА у спонтанно гипертензивных крыс (модель SHR) на высокосолевой диете [35, 36]. Экспериментальные данные совпали с недавними клинико-нейровизуализационными сопоставлениями. Было установлено, что у больных ЦМА и АГ выраженность микроструктурных изменений в мозге зависит от количества потребляемой соли, а у больных с разным генезом перенесенных инсультов после проведения поправки на возраст и уровень АД длительное употребление повышенного количества соли было связано с 2- и 3-кратно более частым развитием таких МРТ-признаков ЦМА, как острые лакунарные инфаркты, лакуны, ГИБВ, микрокровоизлияния, и их суммарной выраженностью [37, 38]. Авторы указывают, что проведенное ими исследование является первым в оценке вклада длительного употребления повышенного количества соли в развитие ЦМА, а полученные данные обосновывают проведение более крупных, продолженных исследований с использованием пищевых протоколов по приему соли [38].

Предположения о значимой роли солечувствительности в развитии ЦМА явились основанием для проведения в настоящем обзоре анализа экспериментальных и клинических данных по влиянию гипернатриемии на гомеостаз организма и развитие АГ, эндотелий сосудов и глиально-нейрональное взаимодействие; обсуждения рекомендаций по употреблению соли и перспектив использования накопленных данных при изучении и ведении больных ЦМА.

### Физиология и потребление хлорида натрия

Хлорид натрия (NaCl, поваренная соль) – основное соединение, поддерживающее осмоляльность внеклеточной жидкости. На  $\text{Na}^+$  приходится 90% всех ионов межклеточного пространства. Его концентрация в сыворотке крови в диапазоне 135–145 ммоль/л является определяющим условием нормального электролитного и жидкостного гомеостаза организма, включая циркулирующую и депонированную кровь, лимфу, ликвор и др. [39, 40]. Натрий широко используется в кулинарии, приправах и консервировании пищевых продуктов, значительная часть населения потребляет лечебную и столовую высокоминерализованную воду [30]. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, суточная доза натрия не должна превышать 2 г [30]. Ежедневное повышенное потребление соли может стать причиной хронической гипернатриемии и повышения АД [30].

### Хроническая гипернатриемия и солечувствительная АГ

Полученные в эксперименте и клинической практике данные о значимой роли соли в развитии АГ, а также о независимом от уровня АД влиянии солечувствительности на риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности [41, 42] позволяют предположить, что в условиях хронической гипернатриемии потенциальные механизмы развития ЦМА у солечувствительных людей могут быть опосредованы как развитием тяжелой АГ, так и описанными для гипернатриемии и не связанными с высоким АД механизмами повреждения сосудов. Понимая относительную условность разделения потенциальных повреждающих механизмов солечувствительности на развитие ЦМА, мы провели их анализ в поисках возможных объяснений несоответствия тяжести АГ выраженности ЦМА.

Солечувствительность связана с множеством генетических полиморфизмов, повышается при старении, у людей с метаболическим синдромом или ожирением [40]. Ведущими повреждающими механизмами солечувствительности являются увеличение объема циркулирующей жидкости и, соответственно, ударного объема сердца; изменение функционирования почек с дисгомеостазом натрия, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и ее рецепторов; центральная симпатическая активация; воспалительные процессы в почках и др. Подходы в определении ведущих повреждающих механизмов солечувствительности окончательно не уточнены. Однако очевидно, что выработка рекомендаций по потреблению соли невозможна без уточнения индивидуальной кинетики натрия и солечувствительности, зависящих от множества факторов.

Хроническая гипернатриемия приводит к гиперосмоляльности крови и других биологических жидкостей, что является причиной задержки воды с отеком интерстиция и гипогидратации клеток вследствие изменяющегося гради-

ента осмотического давления. А.С. Guyton et al. во второй половине XX века было показано, что с данными свойствами гипернатриемии связано развитие объемной АГ, которая, в свою очередь, приводит к увеличению экскреции натрия и воды со снижением АД [43–45]. Этот механизм регуляции объема крови и других внеклеточных жидкостей посредством выведения натрия и воды при повышении АД был обозначен как прессорный натрийурез [43, 44]. Показано, что у солечувствительных лиц изменяются условия его протекания и необходим более высокий уровень АД для выведения натрия почками и восстановления его гомеостаза [43, 44]. Установлено, что у солечувствительных лиц развитие АГ происходит в отсутствие необходимого компенсаторного снижения периферического сопротивления [46]. Причиной последнего может являться накопление  $\text{Na}^+$  в эндотелии и гладкомышечных клетках стенки сосудов, что приводит к сужению их просвета и развитию высокой чувствительности к вазопрессорам даже в отсутствие увеличения концентрации в крови вазоконстрикторов – катехоламинов, ангиотензина, антидиуретического гормона и др. [39]. В качестве одной из причин высокого периферического сопротивления рассматривается симпатическая активация. Связь периферической и центральной симпатикотонии с высоким потреблением соли подтверждена как экспериментальными, так и клиническими наблюдениями [47, 48]. Избыточное потребление соли изменяет функционирование РААС, играющей ключевую роль в гомеостазе натрия и регуляции АД [40, 49]. Наконец, установлено, что универсальное для экспериментальной солечувствительной АГ тубулоинтерстициальное накопление Т-лимфоцитов имеет положительное окрашивание на ангиотензин II [50]. В последующих исследованиях было выявлено, что Т-лимфоциты способны секретировать ангиотензиноген, ангиотензинпревращающий фермент и ренин и, соответственно, регулировать продукцию ангиотензина II и его патологические реакции [51].

Кроме хорошо известных свойств ангиотензина II, связанных с развитием АГ, – вазоконстрикции, задержки натрия и воды, симпатической активации, установлено его участие в патологических реакциях в качестве росткового и провоспалительного агента, индуцирующего продукцию фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (IL-6), интерферона- $\gamma$ , профибротического трансформирующего фактора роста  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) [52–54]. Считается, что продукция этих биологически активных веществ осуществляется посредством влияния транскрипционного фактора  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла [55].

### **Солечувствительность и механизмы повреждения сосудистой стенки**

В эксперименте на животных установлена независимая от повышения АД связь потребления большого количества соли с развитием ригидности артериальной стенки, а так-

же ее опосредованность усилением профибротического действия TGF- $\beta$ 1 [56, 57]. С этими экспериментальными данными согласуется то, что у пациентов с АГ уменьшение употребления натрия способствовало снижению ригидности крупных периферических артерий [58].

Лишь ограниченное число исследований посвящено оценке влияния высокого потребления соли на церебральные сосуды. В эксперименте выявлено нарушение АДФ-зависимой (АДФ – аденозиндифосфат) вазодилатации, позволяющее предположить участие независимых от эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) механизмов, и ответа гладкомышечных клеток церебральных сосудов на простагландин [59, 60].

На различных экспериментальных животных моделях уточнялось влияние высокого содержания натрия в пище на эндотелиальную функцию. Установлено, что у нормальных мышей солевая нагрузка не приводит к нарушению ГЭБ [61]. В то же время у спонтанно гипертензивных крыс, предрасположенных к инсульту (модель SHR-SP), отмечается усиление дисфункции изначально измененного ГЭБ [62, 63].

Результаты исследований последних лет позволили установить, что повреждение эндотелия с повышением проницаемости сосудистой стенки определяется буферной емкостью гликокаликса эндотелия и эритроцитов по отношению к натрию [64, 65]. Гликокаликс представляет собой гелеобразный слой воды и отрицательно заряженных гликозамингликанов, удерживающих натрий. При избыточном потреблении соли он разрушается, что приводит к выходу натрия за пределы сосудистого русла в межклеточное пространство [64, 65]. Еще одним механизмом, опосредующим сосудистую проницаемость, является дисфункция эпителиального натриевого канала на поверхности эндотелия церебральных артерий, отмечаемая на ранних стадиях солечувствительной АГ [66].

Важнейшим механизмом нарушения функции эндотелия при солечувствительной АГ считается расстройство механизмов вазодилатации, связанное со снижением концентрации в крови оксида азота (NO) [67]. У солечувствительных лиц повышенное потребление соли приводит к увеличению выработки изопростанов (стереоизомеры простагландинов, образуемые при окислении жирных кислот в обход циклооксигеназы и используемые в качестве индикаторов уровня окислительного стресса), снижению экскреции метаболитов NO, содержание которых в физиологических условиях увеличивается в ответ на солевую нагрузку и которые способствуют снижению тонуса сосудистой стенки. Предполагается, что истощение NO происходит при его участии в утилизации сольиндуцированных свободных радикалов, компенсаторных реакциях, связанных с избыточной продукцией профибротического фактора – TGF- $\beta$ 1 [68, 69]. У солечувствительных лиц происходит увеличение в плазме крови уровня ADMA (асимметричный

диметиларгинин), эндогенного конкурентного ингибитора эндотелиального NO, который образуется при протеолизе внутриклеточных белков, содержащих метилированный аргинин, чего не наблюдается при солечувствительном фенотипе [70]. Асимметричный диметиларгинин рассматривается как универсальный маркер эндотелиальной дисфункции при гиперхолестеринемии, атеросклерозе, сахарном диабете и метаболическом синдроме [71, 72].

В настоящее время появляется всё больше данных, свидетельствующих о связи избыточного потребления соли с иммунным воспалением. Установлено значение IL-17 в развитии эндотелиальной дисфункции через блокирование протеинкиназы (Rho-киназы), влияющей на eNOS, что приводит к снижению содержания NO в крови и нарушению опосредуемых им реакций. Потребление избыточного количества соли ассоциируется с увеличением продукции IL-17 посредством повышения уровня ангиотензина II в крови и активации Т-хелперных лимфоцитов кишечника [61, 73]. Ключевое значение IL-17 подтверждается тем, что повышение его уровня в крови до тех же значений, которые достигаются при питании с высоким содержанием соли, воспроизводит нейроваскулярную и когнитивную дисфункцию [61]. В дополнение к этому, у мышей с отсутствием IL-17 или при введении антител, нейтрализующих его, не развивалось осложнений, связанных с потреблением больших количеств соли [61]. Клеточная специфичность нейроваскулярных изменений, вызванных потреблением больших количеств соли, подтверждается тем фактом, что периваскулярные макрофаги, опосредующие цереброваскулярные ангиотензин-II-опосредованные эффекты АГ, не участвуют в механизмах эндотелиальной дисфункции [61].

### Диагностирование солечувствительности

При всей актуальности диагностирования индивидуальной солечувствительности, позволяющего стратифицировать риски развития сердечно-сосудистых осложнений и проводить лечение солечувствительных лиц, общепризнанные экспресс-тесты и маркеры ее определения отсутствуют. Актуальность ее диагностирования обосновывается и тем, что универсальное ограничение потребления соли во всей популяции сопряжено с развитием осложнений у нечувствительных к соли лиц, например, развитием йод-дефицитного гипотиреоза, гиповолемии и гипотонии у больных с острой дегидратацией или диареей, снижением аппетита с недоеданием и ограничением потребления энергии и жизненно необходимых компонентов пищи [74, 75]. В нескольких исследованиях была показана обратная связь низкого потребления соли с развитием сердечно-сосудистых осложнений [76].

В самом крупном до настоящего времени международном многоцентровом продолженном исследовании GenSalt заключение о солечувствительности АД было сделано на основании повышения систолического АД (>5 мм рт. ст.)

в ответ на устойчивое увеличение потребления соли с пищей [77, 78]. Солечувствительность АД определялась в интервале между 7-дневным ограниченным (51,3 ммоль/сут) и 7-дневным высоким (307,8 ммоль/сут) содержанием натрия. Уровни АД во время диетической солевой нагрузки измерялись трижды в одно и то же время в утренние часы на визитах к врачу на 5-й, 6-й и 7-й дни и рассчитывались как среднее из 9 измерений [77, 78].

В 2013 г. Н. Oberleithner предложил методику оценки индивидуальной солечувствительности по скорости оседания эритроцитов, прошедших предварительную обработку для экранирования их гликокаликса, в растворах разной молярности хлорида натрия. Основой методики являются положения о функциональном единстве гликокаликса мембран эндотелия и эритроцитов, являющегося натриевым буфером крови, возможности его разрушения при превышении резервных возможностей с выходом натрия за пределы сосудистого русла [64, 65].

Равноценно используемый подход в выявлении солечувствительных лиц – поиск определяющих ее генетических полиморфизмов. В рамках упомянутого выше исследования GenSalt более 10 лет проводятся поиски диагностически значимых полиморфизмов солечувствительности АД с целью генотипирования пациентов по солечувствительности и создания рациональных диетических рекомендаций [77, 78].

Наибольшее число исследований посвящено изучению полиморфизмов функционирования ПААС: генов ангиотензиногена (*AGT*), ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*), альдостеронсинтазы (*CYP11B2*), рецепторов ангиотензина II (*AGTR1*, *AGTR2*) и ренина (*REN*) [79]. Результаты исследований были противоречивыми [80]. Другие изучаемые полиморфизмы относятся к семейству транспортеров растворенных веществ: натрий-бикарбонатного котранспортера в почках (*SLC4A5*); натрий-кальциевых обменников (*SLC8A1* и *SLC24A3*), участвующих в регуляции тонуса сосудов [81]. Выявлено повышение систолического АД при увеличении содержания соли в рационе лиц с носительством данных полиморфизмов [79]. Установлена связь солечувствительности с полиморфизмами генов компонентов систем внутриклеточной сигнализации – киназы рецепторов G-белков (*GRK4*), модулирующей работу рецепторов дофамина в почках, почечный кровоток и, соответственно, натрийурез; цАМФ-зависимой (цАМФ – циклический аденозинмонофосфат) протеинкиназы типа 1 (*PRKG1*), определяющей экспрессию  $Na^+/K^+$ -АТФазы и переносчиков натрия в почках;  $\alpha$ -аддуцинов (семейство белков цитоскелета,  $\alpha$ -ADD), эндотелина (ET), eNOS и др. [82–84]. В ходе недавнего исследования ученые Медицинской школы Университета Бостона (Boston University School of Medicine, USA) установили высокую диагностическую значимость для развития солечувствительной АГ носительства *GNAI2* (rs10510755) (guanine nucleotide-binding

protein G(i) subunit alpha-2). Показано, что независимо от пола и возраста наличие данного однонуклеотидного полиморфизма многократно усиливает вероятность развития солечувствительной АГ, что позволило авторам обозначить его как генетический маркер солечувствительности [78].

В последние годы появились исследования, свидетельствующие о том, что избыточное употребление соли может быть значимым фактором эпигенетической дисрегуляции экспрессии генов, связанных с АГ и ЦМА [85–90]. Учитывая потенциальную обратимость механизмов эпигенетической дисрегуляции, актуальным является уточнение патогенетически важных для развития солечувствительной АГ и ЦМА эпигенетических маркеров. Среди эпигенетических механизмов важную роль в развитии ЦМА могут играть процессы, регулируемые микроРНК [80]. Считается, что не менее 30% генов человека регулируются микроРНК [85]. В исследованиях установлено влияние микроРНК 124 и 135a на ген минералкортикоидного рецептора – *MRNR3C2*, а микроРНК 24 – на синтез альдостерона и кортизола [87, 89]. При солечувствительной АГ на высокосолевогой диете описана связь повышения уровня микроРНК 26b и 320 и снижения уровня микроРНК 21 с сосудистым ремоделированием, повышения уровня микроРНК 143, 145, 21, 133, 1, 29b с гипертрофией гладкомышечных клеток сосудов, увеличением содержания коллагена 1-го и 3-го типов в стенке артерий с последующим ремоделированием сосудов [86, 88, 90].

### Лечение солечувствительной АГ

В настоящее время принципы ведения больных с солечувствительной АГ не разработаны. Всемирной организацией здравоохранения предложены общие рекомендации по приему поваренной соли – до 5 г/сут [30]. Однако с учетом приведенных выше данных об отрицательном влиянии ограничения соли у нечувствительных к соли лиц они нуждаются в уточнении, предполагающем дифференцированный подход для лиц с разной солечувствительностью. Для больных с уже установленной солечувствительной АГ отсутствуют общепризнанные рекомендации по лекарственной терапии.

В эксперименте выявлено, что прием блокатора ангиотензиновых рецепторов азилсартана приводит к уменьшению солечувствительности путем избирательного снижения натриево-водородного обмена в проксимальных канальцах почек [91].

На различных моделях АГ установлено, что введение цитостатиков, таких как монометил фумарат, циклоспорин А, циклофосфамид, приводит к уменьшению Т-клеточной активности и снижению АД [92–97]. Отмечено антигипертензивное действие монометила фумарата у больных, принимавших его для лечения псориаза и ревматоидного артрита. Данный эффект сохранялся во время приема препарата и прекращался после его отмены, что соотносилось с уровнем TNF- $\alpha$  в моче. Эффективность

препарата связывали с подавлением активности упоминавшегося выше NF- $\kappa$ B [98].

Перспективным классом для лечения солечувствительной АГ, возможно, станут соединения, индуцирующие образование 20-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (20-HETE) из арахидоновой кислоты в почках. 20-HETE в норме уменьшает реабсорбцию натрия и воды в нефроне, тем самым способствуя натрийурезу и снижению АД [99–101]. Данный метаболит также предотвращает эффекты TGF- $\beta$ 1, который играет важную роль в увеличении клубочковой проницаемости для альбумина, обладая, таким образом, не только антигипертензивным, но и нефропротективным эффектом [102]. Следует отметить, что продукция 20-HETE уменьшается под влиянием повышенной экспрессии аллеля гена цитохрома P450 *CYP4A11*, на которую, в свою очередь, влияет наличие гиперинсулинемии у солечувствительных больных вне зависимости от уровня АД [103].

Еще одним многообещающим гипотензивным средством для солечувствительных гипертоников может стать агонист рецептора активатора пролиферации пероксисом- $\alpha$  – фенофибрат [104]. В экспериментальной модели установлены его антигипертензивные способности, ассоциированные со снижением содержания IL-6, TNF- $\alpha$ , активности NF- $\kappa$ B [105, 106].

В качестве перспективной стратегии лечения рассматривается воздействие на HIF-1 $\alpha$  (индуцируемый гипоксией фактор-1 $\alpha$ ), регулирующий eNOS [107], гемоксигеназу-1 и циклооксигеназу-2. При высоком потреблении натрия происходит сверхэкспрессия этих ферментов в почечной ткани, что обеспечивает натрийуретический эффект и, соответственно, снижение АД [107].

### Заключение

Проведенный анализ данных литературы о запускаемых гипернатриемией изменениях гомеостаза организма у больных с солечувствительностью показал, что в потенциальное влияние на развитие ЦМА помимо солечувствительной АГ, связанной с многочисленными описанными выше механизмами, значимый вклад может вносить повреждение сосудистой стенки церебральных сосудов. Связанные с гипернатриемией дефицит NO, избыточная продукция профибротического фактора – TGF- $\beta$ 1, провоспалительных цитокинов обуславливают развитие эндотелиальной дисфункции и ригидности сосудистой стенки. Характер связанных с гипернатриемией реакций соответствует описанным для ЦМА, что позволяет предполагать высокую значимость солечувствительности в ее развитии. Необходимы исследования на солечувствительных моделях животных, проспективные исследования с ведением пищевых протоколов по приему соли и использованием различных подходов в оценке солечувствительности для улучшения понимания повреждающих процессов, оптимизации диагностики солечувствительности, определения пре-

диктивных биомаркеров поражения сосудов мозга. Это позволит приблизиться к разработке алгоритмов ведения больных с солечувствительностью и модифицировать течение возрастзависимой ЦМА, одной из наиболее значимых проблем современного здравоохранения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

- Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *International Stroke Incidence Collaboration*. *Stroke* 1997 Mar;28(3):491-9.
- Norrving B. Lacunar infarcts: no black holes in the brain are benign. *Practical Neurology* 2008 Aug;8(4):222-8.
- Poggesi A, Pracucci G, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Verdelho A, Hennerici M, Langhorne P, O'Brien J, Scheltens P, Visser MC, Crisby M, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D, Pantoni L; Leukoaraiosis And DISability Study Group. Urinary complaints in nondisabled elderly people with age-related white matter changes: the Leukoaraiosis And DISability (LADIS) study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2008;56(9):1638-43.
- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet. Neurology* 2010 Jul;9(7):689-701.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Selkoe FW, Seshadri S; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011 Sep;42(9):2672-713.
- Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *The Lancet. Neurology* 2013 May;12(5):483-97.
- Колтовер А.Н. Гипертоническая ангиопатия головного мозга. *Архив патологии* 1986;11:34-9.
- Гулевская Т.С., Людковская И.Г. Артериальная гипертония и патология белого вещества мозга. *Архив патологии* 1992;2:33-59.
- Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина; 2009. 296 с.
- Fischer CM. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology* 1965 Aug;15:774-84.
- Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathologica* 1969 Dec;12(1):1-15.
- Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М.: Медицина; 1987. 224 с.
- Kaiser D, Weise G, Möller K, Scheibe J, Pösel C, Baasch S, Gawlitza M, Lobsien D, Diederich K, Minnerup J, Kranz A, Boltze J, Wagner DC. Spontaneous white matter damage, cognitive decline and neuroinflammation in middle-aged hypertensive rats: an animal model of early-stage cerebral small vessel disease. *Acta Neuropathologica Communications* 2014;2(1):169-83.
- Dufouil C, de Kersaint-Gilly A, Besançon V, Levy C, Auffray E, Brunereau L, Alperovitch A, Tzourio C. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities the EVA MRI cohort. *Neurology* 2001 Apr;56(7):921-26.
- Marsh EB, Gottesman RF, Hillis AE, Maygers J, Lawrence E, Llinas RH. Predicting symptomatic intracerebral hemorrhage versus lacunar disease in patients with longstanding hypertension. *Stroke* 2014 Jun;46(6):1679-83.
- DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010 Jul;341:c3666.
- The LADIS Study Group; Poggesi A, Pantoni L, Inzitari D, Fazekas F, Ferro J, O'Brien J, Hennerici M, Scheltens P, Erkinjuntti T, Visser M, Langhorne P, Chabriat H, Waldemar G, Wallin A, Wahlund A. 2001–2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovascular Diseases* 2011;32(6):577-88.
- Filomena J, Riba-Llena I, Vinyoles E, Tovar JL, Mundet X, Castañé X, Vilar A, López-Rueda A, Jiménez-Baladó J, Cartanyà A, Montaner J, Delgado P; ISSYS Investigators. Short-term blood pressure variability relates to the presence of subclinical brain small vessel disease in primary hypertension. *Hypertension* 2015 Sep;66(3):634-40.
- Abraham HM, Wolfson L, Moscufo N, Guttmann CR, Kaplan RF, White WB. Cardiovascular risk factors and small vessel disease of the brain: blood pressure, white matter lesions, and functional decline in older persons. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2016 Jan;36(1):132-42.
- Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besançon V, Bousser MG, Guillon P, MacMahon S, Mazoyer B, Neal B, Woodward M, Tzourio-Mazoyer N, Tzourio C; PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005 Sep;112(11):1644-50.
- Sachdev P, Wen W, Chen X, Brodaty H. Progression of white matter hyperintensities in elderly individuals over 3 years. *Neurology* 2007 Jan;68(3):214-22.
- Weber R, Weimar C, Blatchford J, Hermansson K, Wanke I, Möller-Hartmann C, Gizewski ER, Forsting M, Demchuk AM, Sacco RL, Saver JL, Warach S, Diener HC, Diehl A; PROGRESS Imaging Substudy Group. Telmisartan on top of antihypertensive treatment does not prevent progression of cerebral white matter lesions in the prevention regimen for effectively avoiding second strokes (PROGRESS) MRI substudy. *Stroke* 2012 Sep;43(9):2336-42.
- Munroe PB, Barnes MR, Caulfield MJ. Advances in blood pressure genomics. *Circulation Research* 2013 Mar;112(10):1365-79.
- Poggesi A, Pasi M, Pescini F, Pantoni L, Inzitari D. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2016 Jan;36(1):72-94.
- Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, de Souza AA, Dubinina J, George E, Hamza S, Speed J, Hall ME. Hypertension: physiology and pathophysiology. *Comprehensive Physiology* 2012 Oct;2(4):2393-442.
- Arnold R, Issar T, Krishnan AV, Pussell BA. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRSM Cardiovascular Disease* 2016 Nov;5:2048004016677687. eCollection 2016 Jan-Dec.
- Kim SW. Hyponatremia: successful treatment. *Electrolyte & Blood Pressure* 2006 Nov;4(2):66-71.
- Kempner W. Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. *The American Journal of Medicine* 1948 Apr;4(4):545-77.
- Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 1984;6:820-5.
- World Health Organization. Guideline: sodium intake for adults and children, 2012. Geneva, Switzerland: WHO; 56 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/110243/retrieve>. Accessed 2019 Sep 20.
- Weinberger MH. Salt sensitivity is associated with an increased mortality in both normal and hypertensive humans. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)* 2002 Jul-Aug;4(4):274-6.
- Farquhar WB, Edwards DG, Jurkowitz CT, Weintraub WS. Dietary sodium and health: more than just blood pressure. *Journal of the American College of Cardiology* 2015 Mar;65(10):1042-50.
- Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2009 Nov;339:b4567.

34. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *The Lancet* 2011 Jul;378(9789):380-2.
35. Yamori Y, Horie R, Nara Y, Tagami M, Kihara M, Mano M, Ishino H. Pathogenesis and dietary prevention of cerebrovascular diseases in animal models and epidemiological evidence for the applicability in man. In: *Prevention of cardiovascular diseases, an approach to active long life*. Yamori Y, Lenfant C, editors. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 1987: 163-77.
36. Okamoto K, Yamamoto K, Morita N, Ohta Y, Chikugo T, Higashizawa T, Suzuki T. Establishment and use of the M strain of stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Journal of Hypertension*. Supplement 1986 Oct;4(3):S21-4.
37. Heye AK, Thrippleton MJ, Chappell FM, Hernández Mdel C, Armitage PA, Makin SD, Maniega SM, Sakka E, Flatman PW, Dennis MS, Wardlaw JM. Blood pressure and sodium: association with MRI markers in cerebral small vessel disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2016 Jan;36(1):264-74.
38. Makin S, Mubki GF, Doubal FN, Shuler K, Staals J, Dennis MS, Wardlaw JM. Small vessel disease and dietary salt intake: cross-sectional study and systematic review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2017 Dec;26(12):3020-8.
39. Литвицкий П.Ф. Клиническая патофизиология. М.: Клиническая медицина; 2015. 776 с.
40. Rust P, Ekmekcioglu C. Impact of salt intake on the pathogenesis and treatment of hypertension. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2017;956:61-84.
41. Morimoto A, Uzu T, Fujii T, Nishimura M, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *The Lancet* 1997 Dec;350(9093):1734-7.
42. Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE, Weinberger M. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. *Hypertension* 2001 Feb;37(2 Pt 2):429-32.
43. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AV Jr, Scheel KW, Manning RD Jr, Norman RA Jr. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *The American Journal of Medicine* 1972 May;52(5):584-94.
44. Guyton AC. Long-term arterial pressure control: an analysis from animal experiments and computer and graphic models. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 1990 Nov;259(5 Pt 2):R865-77.
45. Luzardo L, Noboa O, Boggia J. Mechanisms of salt-sensitive hypertension. *Current Hypertension Reviews* 2015;11(1):14-21.
46. Schmidlin O, Forman A, Sebastian A, Morris RC Jr. What initiates the pressor effect of salt in salt-sensitive humans? Observations in normotensive blacks. *Hypertension* 2007 May;49(5):1032-9.
47. Strazzullo P, Barbato A, Vuoitto P, Galletti F. Relationships between salt sensitivity of blood pressure and sympathetic nervous system activity: a short review of evidence. *Clinical and Experimental Hypertension* 2001 Jan-Feb;23(1-2):25-33.
48. Fujita T. Mechanism of salt-sensitive hypertension: focus on adrenal and sympathetic nervous systems. *Journal of the American Society of Nephrology* 2014 Jun;25(6):1148-55.
49. Baldo MP, Rodrigues SL, Mill JG. High salt intake as a multifaceted cardiovascular disease: new support from cellular and molecular evidence. *Heart Failure Reviews* 2015 Jul;20(4):461-74.
50. Alvarez V, Quiroz Y, Nava M, Pons H, Rodríguez-Iturbe B. Overload proteinuria is followed by salt-sensitive hypertension caused by renal infiltration of immune cells. *American Journal of Physiology. Renal Physiology* 2002 Nov;283(5):F1132-41.
51. Hoch NE, Guzik TJ, Chen W, Deans T, Maalouf SA, Gratz P, Wyand C, Harrison DG. Regulation of T-cell function by endogenously produced angiotensin II. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2009 Feb;296(2):R208-16.
52. Sriramula S, Haque M, Majid DS, Francis J. Involvement of tumor necrosis factor-alpha in angiotensin II-mediated effects on salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy. *Hypertension* 2008 May;51(5):1345-51.
53. Chamartini B, Williams GH, Ricchiuti V, Srikumar N, Hopkins PN, Luther JM, Jeunemaitre X, Thomas A. Inflammation and hypertension: the interplay of interleukin-6, dietary sodium, and the renin-angiotensin system in humans. *American Journal of Hypertension* 2011 Oct;24(10):1143-8.
54. Weigert C, Brodbeck K, Klopfer K, Häring HU, Schleicher ED. Angiotensin II induces human TGF-beta 1 promoter activation: similarity to hyperglycaemia. *Diabetologia* 2002 Jun;45(6):890-8.
55. Gu JW, Tian N, Shparago M, Tan W, Bailey AP, Manning RD Jr. Renal NF-kappaB activation and TNF-alpha upregulation correlate with salt-sensitive hypertension in Dahl salt-sensitive rats. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2006 Dec;291(6):R1817-24.
56. Safar ME, Temmar M, Kakou A, Lacolle P, Thornton SN. Sodium intake and vascular stiffness in hypertension. *Hypertension* 2009 Aug;54(2):203-9.
57. Ying WZ, Sanders PW. Dietary salt increases endothelial nitric oxide synthase and TGF-beta1 in rat aortic endothelium. *The American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 1999 Oct;277(4):H1293-8.
58. Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, Seals DR. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension* 2004 Jul;44(1):35-41.
59. Foulquier S, Dupuis F, Perrin-Sarrado C, Maguin Gaté K, Merhi-Soussi F, Liminana P, Kwan YW, Capdeville-Atkinson C, Lartaud I, Atkinson J. High salt intake abolishes AT(2)-mediated vasodilation of pial arterioles in rats. *Journal of Hypertension* 2011 Jul;29(7):1392-9.
60. Zhu J, Yu M, Friesema J, Huang T, Roman RJ, Lombard JH. Salt-induced ANG II suppression impairs the response of cerebral artery smooth muscle cells to prostacyclin. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 2005 Feb;288(2):H908-13.
61. Faraco G, Brea D, Garcia-Bonilla L, Wang G, Racchumi G, Chang H, Buendia I, Santisteban MM, Segarra SG, Koizumi K, Sugiyama Y, Murphy M, Voss H, Anrather J, Iadecola C. Dietary salt promotes neurovascular and cognitive dysfunction through a gut-initiated TH17 response. *Nature Neuroscience* 2018 Feb;21(2):240-9.
62. Ueno M, Sakamoto H, Tomimoto H, Akiguchi I, Onodera M, Huang CL, Kanenishi K. Blood-brain barrier is impaired in the hippocampus of young adult spontaneously hypertensive rats. *Acta Neuropathologica* 2004 Jun;107(6):532-8.
63. Nakagawa T, Hasegawa Y, Uekawa K, Ma M, Katayama T, Sueta D, Toyama K, Kataoka K, Koibuchi N, Maeda M, Kuratsu J, Kim-Mitsuyama S. Renal denervation prevents stroke and brain injury via attenuation of oxidative stress in hypertensive rats. *Journal of the American Heart Association* 2013 Oct;2(5):e000375.
64. Oberleithner H, Wilhelmi M. Determination of erythrocyte sodium sensitivity in man. *Pflügers Archiv. European Journal of Physiology* 2013 May;465(10):1459-66.
65. Oberleithner H. Sodium selective erythrocyte glycocalyx and salt sensitivity in man. *Pflügers Archiv. European Journal of Physiology* 2015 Jun;467(6):1319-25.
66. Sun Y, Zhang JN, Zhao D, Wang QS, Gu YC, Ma HP, Zhang ZR. Role of the epithelial sodium channel in salt-sensitive hypertension. *Acta Pharmacologica Sinica* 2011 Jun;32(6):789-97.
67. Bragulat E, de la Sierra A, Antonio MT, Coca A. Endothelial dysfunction in salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension* 2001 Feb;37(2):444-8.
68. Laffer CL, Bolterman RJ, Romero JC, Elijovich F. Effect of salt on isoprostanes in salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension* 2006 Mar;47(3):434-40.
69. Kanbay M, Chen Y, Solak Y, Sanders PW. Mechanisms and consequences of salt sensitivity and dietary salt intake. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2011 Jan;20(1):37-43.
70. Matsuoka H, Itoh S, Kimoto M, Kohno K, Tamai O, Wada Y, Yasukawa H, Iwami G, Okuda S, Imaizumi T. Asymmetrical dimethylarginine

- nine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in experimental hypertension. *Hypertension* 1997 Jan;29(1 Pt 2):242-7.
71. Sibal L, Agarwal SC, Home PD, Boger RH. The role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Current Cardiology Reviews* 2010 May;6(2):82-90.
  72. Бакулин И.С., Танащян М.М., Раскуражев А.А. Эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс при церебральном атеросклерозе и возможности их патогенетической коррекции. *Нервные болезни* 2018;2:3-10.
  73. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, Iwakura Y, Blinder Y, Guzik TJ, Harrison DG. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension* 2010 Feb;55(2):500-7.
  74. Burnier M, Wuerzner GPD, Bochud M. Salt, blood pressure and cardiovascular risk: what is the most adequate preventive strategy? A Swiss perspective. *Frontiers in Physiology* 2015;6:227.
  75. Zeanandin G, Molato O, Le Duff F, Guérin O, Hébuterne X, Schneider SM. Impact of restrictive diets on the risk of undernutrition in a free-living elderly population. *Clinical Nutrition* 2012 Feb;31(1):69-73.
  76. Van Horn L. Dietary sodium and blood pressure: how low should we go? *Progress in Cardiovascular Diseases* 2015 Jul-Aug;58(1):61-8.
  77. GenSalt Collaborative Research Group. Genetic epidemiology network of salt sensitivity (GenSalt): rationale, design, methods, and baseline characteristics of study participants. *Journal of Human Hypertension* 2007;21(8):639-46.
  78. Zhang X, Frame AA, Williams JS, Wainford RD. GNAI2 polymorphic variance associates with salt sensitivity of blood pressure in the Genetic Epidemiology Network of Salt Sensitivity study. *Physiological Genomics* 2018;50(9):724-5.
  79. Citterio L, Simonini M, Zagato L, Salvi E, Delli Carpini S, Lanzani C, Messaggio E, Casamassima N, Frau F, D'Avila F, Cusi D, Barlassina C, Manunta P. Genes involved in vasoconstriction and vasodilation system affect salt-sensitive hypertension. *PLoS One* 2011 May;6(5):e19620.
  80. Добрынина Л.А., Забитова М.Р., Калашникова Л.А., Гнедовская Е.В., Пирадов М.А. Артериальная гипертензия и церебральная микроангиопатия: генетические и эпигенетические аспекты взаимосвязи. *Acta Naturae* 2018;10(2):4-16.
  81. Carey RM, Schoeffel CD, Gildea JJ, Jones JE, McGrath HE, Gordon LN, Park MJ, Sobota RS, Underwood PC, Williams J, Sun B, Raby B, Lasky-Su J, Hopkins PN, Adler GK, Williams SM, Jose PA, Felder RA. Salt sensitivity of blood pressure is associated with polymorphisms in the sodium-bicarbonate cotransporter. *Hypertension* 2012 Nov;60(5):1359-66.
  82. Felder RA, Jose PA. Mechanisms of disease: the role of GRK4 in the etiology of essential hypertension and salt sensitivity. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2006 Nov;2(11):637-50.
  83. Citterio L, Ferrandi M, Delli Carpini S, Simonini M, Kuznetsova T, Molinari I, Dell' Antonio G, Lanzani C, Merlino L, Brioni E, Staessen JA, Bianchi G, Manunta P. cGMP-dependent protein kinase 1 polymorphisms underlie renal sodium handling impairment. *Hypertension* 2013 Dec;62(6):1027-33.
  84. Felder RA, White MJ, Williams SM, Jose PA. Diagnostic tools for hypertension and salt sensitivity testing. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2013 Jan;22(1):65-76.
  85. Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005 Jan;120(1):15-20.
  86. Liu Y, Taylor NE, Lu L, Usa K, Cowley AW Jr, Ferreri NR, Yeo NC, Liang M. Renal medullary microRNAs in Dahl salt-sensitive rats: miR-29b regulates several collagens and related genes. *Hypertension* 2010 Apr;55(4):974-82.
  87. Söber S, Laan M, Annilo T. MicroRNAs miR-124 and miR-135a are potential regulators of the mineralocorticoid receptor gene (NR3C2) expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2010 Jan;391(1):727-32.
  88. Ling S, Nanhwan M, Qian J, Kodakandla M, Castillo AC, Thomas B, Liu H, Ye Y. Modulation of microRNAs in hypertension-induced arterial remodeling through the beta1 and beta3-adrenoreceptor pathways. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2013 Dec;65:127-36.
  89. Robertson S, MacKenzie SM, Alvarez-Madrazo S, Diver LA, Lin J, Stewart PM, Fraser R, Connell JM, Davies E. MicroRNA-24 is a novel regulator of aldosterone and cortisol production in the human adrenal cortex. *Hypertension* 2013 Sep;62(3):572-8.
  90. Kontaraki JE, Marketou ME, Zacharis EA, Parthenakis FI, Vardas PE. Differential expression of vascular smooth muscle-modulating microRNAs in human peripheral blood mononuclear cells: novel targets in essential hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2014 Aug;28(8):510-6.
  91. Garza AE, Rariy CM, Sun B, Williams J, Lasky-Su J, Baudrand R, Yao T, Moize B, Hafiz WM, Romero JR, Adler GK, Ferri C, Hopkins PN, Pojoga LH, Williams GH. Variants in striatin gene are associated with salt-sensitive blood pressure in mice and humans. *Hypertension* 2015 Jan;65(1):211-7.
  92. Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, Gordon K, Rincón J, Chávez M, Parra G, Herrera-Acosta J, Gómez-Garre D, Largo R, Egido J, Johnson RJ. Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from angiotensin II exposure. *Kidney International* 2001 Jun;59(6):2222-32.
  93. Quiroz Y, Pons H, Gordon KL, Rincón J, Chávez M, Parra G, Herrera-Acosta J, Gómez-Garre D, Largo R, Egido J, Johnson RJ, Rodríguez-Iturbe B. Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from nitric oxide synthesis inhibition. *American Journal of Physiology. Renal Physiology* 2001 Jul;281(1):F38-47.
  94. Mattson DL, James L, Berdan EA, Meister CJ. Immune suppression attenuates hypertension and renal disease in the Dahl salt-sensitive rat. *Hypertension* 2006 Jul;48(1):149-56.
  95. Tian N, Gu JW, Jordan S, Rose RA, Hughson MD, Manning RD Jr. Immune suppression prevents renal damage and dysfunction and reduces arterial pressure in salt-sensitive hypertension. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 2007 Feb;292(2):H1018-25.
  96. Mervaala E, Müller DN, Park JK, Dechend R, Schmidt F, Fiebeler A, Bieringer M, Breu V, Ganten D, Haller H, Luft FC. Cyclosporin A protects against angiotensin II-induced end-organ damage in double transgenic rats harboring human renin and angiotensinogen genes. *Hypertension* 2000 Jan;35(1 Pt 2):360-6.
  97. Khraibi AA, Norman RA, Dzielak DJ. Chronic immunosuppression attenuates hypertension in Okamoto spontaneously hypertensive rats. *American Journal of Physiology* 1984;247(5 Pt 2):H722-6.
  98. Herrera J, Ferrebuz A, MacGregor EG, Rodríguez-Iturbe B. Mycophenolate mofetil treatment improves hypertension in patients with psoriasis and rheumatoid arthritis. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006 Dec;17(12 Suppl 3):S218-25.
  99. Laffer CL, Gainer JV, Waterman MR, Capdevila JH, Laniado-Schwartzman M, Nasjletti A, Brown NJ, Elijovich F. The T8590C polymorphism of CYP4A11 and 20-hydroxyecosatetraenoic acid in essential hypertension. *Hypertension* 2008 Mar;51(3):767-72.
  100. Williams JM, Murphy S, Burke M, Roman RJ. 20-hydroxyecosatetraenoic acid: a new target for the treatment of hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2010 Oct;56(4):336-44.
  101. Wu CC, Gupta T, Garcia V, Ding Y, Schwartzman ML. 20-HETE and blood pressure regulation: clinical implications. *Cardiology in Review* 2014 Jan-Feb;22(1):1-12.
  102. Dahly-Vernon AJ, Sharma M, McCarthy ET, Savin VJ, Ledbetter SR, Roman RJ. Transforming growth factor-beta, 20-HETE interaction, and glomerular injury in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 2005 Apr;45(4):643-8.
  103. Laffer CL, Elijovich F. Differential predictors of insulin resistance in nondiabetic salt-resistant and salt-sensitive subjects. *Hypertension* 2013 Mar;61(3):707-15.
  104. Gilbert K, Nian H, Yu C, Luther JM, Brown NJ. Fenofibrate lowers blood pressure in salt-sensitive but not salt-resistant hypertension. *Journal of Hypertension* 2013 Apr;31(4):820-9.



105. Lee DL, Wilson JL, Duan R, Hudson T, El-Marakby A. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  activation decreases mean arterial pressure, plasma interleukin-6, and COX-2 while increasing renal CYP4A expression in an acute model of DOCA-salt hypertension. PPAR Research 2011;2011:502631.
106. Wilson JL, Duan R, El-Marakby A, Alhashim A, Lee DL. Peroxisome proliferator activated receptor- $\alpha$  agonist slows the progression of hypertension, attenuates plasma interleukin-6 levels and renal inflammatory markers in angiotensin II infused mice. PPAR Research 2012;2012:645969.
107. Li N. Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ -mediated gene activation in the regulation of renal medullary function and salt sensitivity of blood pressure. American Journal of Cardiovascular Disease 2012;2(3):208-15.

## Salt Sensitivity and Cerebral Microangiopathy (Small Vessel Disease)

L.A. Dobrynina, K.V. Shamtieva, and A.A. Shabalina

According to the World Health Organization, salt sensitivity, which is the blood pressure increase in response to high salt diet, occurs in at least one-third of the population. Along with the established effect of salt sensitivity on the risk of vascular complications and mortality independent of hypertension it poses a serious public health problem. Studies on the role of salt sensitivity in the development of age-dependent cerebral microangiopathy/small vessel disease (SVD) in humans are uncommon, but experimental data show its acceleration in hypertensive rats due to high salt diet. Hypertension is the major risk factor for SVD. However, advances in its treatment did not lead to the expected reduction in complications of SVD, which remains the main cause of vascular cognitive disorders and their mixed forms with Alzheimer's disease, strokes, gait and pelvic disorders in the elderly. In this review we analyze the developmental mechanisms of hypertension and vascular wall damage established for hypernatremia, evaluate their potential role in the development of SVD, discuss approaches in identifying salt sensitivity and perspectives for managing patients with salt-sensitive hypertension and SVD.

**Key words:** salt sensitivity, cerebral microangiopathy (small vessel disease), arterial hypertension.



Продолжается подписка на научно-практический журнал

### “НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ”

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 840 руб., на один номер – 420 руб.

Подписной индекс 81610.



Продолжается подписка на научно-практический журнал

### “АТМОСФЕРА. НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ”

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 760 руб., на один номер – 380 руб.

Подписной индекс 37211.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.  
Редакционную подписку на любой журнал издательства “Атмосфера”  
можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51