

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ СОЛИ НА МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТИПА СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

Д.О. Драгунов^{1,2,*}, А.В. Соколова^{1,2}, В.М. Митрохин¹, Г.П. Арутюнов¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117321, Россия

² Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»
ул. Шарикоподшипниковская, д. 9, г. Москва, 115088, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Потребление соли в современном обществе является серьезной проблемой, так как избыточное поступление натрия в организм связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ухудшает их течение.

Цель исследования — выявление маркеров, связанных с высоким потреблением соли, у пациентов с гипертонической болезнью.

Методы. Проведено ретроспективное обсервационное исследование типа случай-контроль, скринирован 251 человек, включены 194 пациента с гипертонической болезнью, имевшие стабильный уровень потребления соли. Уровень потребления соли оценивался по опроснику «Charlton: SaltScreener». Были изучены результаты проведенного медицинского обследования: клинический и биохимический анализы крови, оценены уровень интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18. Для статистической обработки полученных данных использовали язык R, программное обеспечение RStudio.

Результаты. Средний возраст пациентов, включенных в анализ, составил $72,47 \pm 9,80$ года, большую часть выбранной когорты представляли женщины ($n = 151$, 60,1%). Все включенные в анализ пациенты были разделены на группы в зависимости от уровня суточного потребления соли: ≤ 5 г соли в сутки ($n = 12$); 6–10 г соли в сутки ($n = 144$); >10 г соли в сутки ($n = 38$). Самой многочисленной группой (74,2%) оказалась группа пациентов, потребляющая от 6 до 10 г соли в сутки, тогда как менее 5 г/сут соли потребляли только 6,2% изучаемой когорты пациентов. В окончательный анализ включены пациенты, потребляющие ≥ 6 г/сут и имеющие уровень С-реактивного белка (СРБ) <20 мг/л. Проведенный анализ позволил заключить, что существует взаимосвязь между уровнем моноцитов, СРБ и уровнем потребления соли, и выдвинуть гипотезу: чем выше уровень потребления соли, тем выше уровень моноцитов в крови пациента при уровне СРБ <20 мг/л. Построение моделей позволило выявить тесную взаимосвязь уровней моноцитов с уровнем потребления соли, и при переходе с низкого потребления на высокое резко повышается вероятность повышения уровня абсолютного количества моноцитов в крови при условии уровня СРБ <20 мг/л.

Заключение. Данные исследования демонстрируют прямую связь между уровнем потребления соли более 10 г/сут и уровнем моноцитов в крови. Однако значимость такой связи пропадает при повышении СРБ до 20 мг/л и более.

Ключевые слова: соль, натрий, лейкоциты, моноциты, С-реактивный белок, интерлейкины, цитокины, воспаление

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Драгунов Д.О., Соколова А.В., Митрохин В.М., Арутюнов Г.П. Влияние уровня потребления соли на маркеры воспаления у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: ретроспективное обсервационное исследование типа случай-контроль. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(5): 47–63. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-5-47-63>

Поступила 12.03.2021

Принята после доработки 19.07.2021

Опубликована 28.10.2021

IMPACT OF SALT INTAKE ON INFLAMMATION MARKERS IN CARDIOVASCULAR DISEASE: A RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL CASE-CONTROL STUDY

Dmitrii O. Dragunov^{1,2,*}, Anna V. Sokolova^{1,2}, Vadim M. Mitrokhin¹,
Grigorii P. Arutyunov¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117321, Russia

² Research Institute for Healthcare Organisation
and Medicine Management of Moscow Department of Healthcare
Sharikopodshipnikovskaya str., 9, Moscow, 115088, Russia

ABSTRACT

Background. Salt intake currently poses a serious threat due to the cardiovascular challenge incurred by excessive sodium consumption.

Objectives. The identification of markers associated with high salt intake in hypertensive patients.

Methods. A retrospective observational case-control study surveyed 251 persons, including 194 hypertensive patients with stable salt intake. The intake was assessed in the "Charlton: SaltScreener" questionnaire. General, biochemical blood panels and interleukin levels (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18) were evaluated in the outcome of medical examination. Statistical data processing was performed with R using the RStudio software.

Results. The mean patient age in survey was 72.47 ± 9.8 years, women prevailed in the selected cohort ($n = 151$, 60.1%). All patients were assigned in cohorts by the daily salt intake rate, ≤ 5 g ($n = 12$), 6–10 g ($n = 144$), >10 g salt per day ($n = 38$). The largest cohort (74.2%) united patients consuming 6–10 g salt per day, whereas only 6.2% patients consumed salt <5 g/day. Final analysis included patients consuming ≥ 6 g/day and having a C-reactive protein (CRP) level <20 mg/L. The analysis elicited an association between the monocyte count, CRP and salt intake towards the statement that higher salt intake leads to higher monocyte counts at CRP <20 mg/L in blood. Modelling revealed a close monocyte count–salt intake relationship, with a low-to-high intake transition sharply increasing the probability of elevated absolute monocyte count in blood provided the CRP level is <20 mg/L.

Conclusion. The study infers a direct relationship between salt intake >10 g/day and blood monocyte count. However, its significance ceases at CRP rising to ≥ 20 mg/L.

Keywords: salt, sodium, leukocytes, monocytes, C-reactive protein, interleukins, cytokines, inflammation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Dragunov D.O., Sokolova A.V., Mitrokhin V.M., Arutyunov G.P. Impact of salt intake on inflammation markers in cardiovascular disease: a retrospective observational case-control study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2021; 28(5): 47–63. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-5-47-63>

Submitted 12.03.2021

Revised 19.07.2021

Published 28.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Потребление соли в современном обществе является серьезной проблемой, поскольку избыточное поступление натрия в организм связано с развитием таких заболеваний, как артериальная гипертензия, и ухудшает их течение [1–4]. Так, еще в 1988 году в исследовании INTERSALT [5] были определены популяции населения, в которых не было выявлено повышение артериального давления с возрастом. Эти популяции характеризовались крайне низким потреблением соли — менее 3 г в сутки.

В настоящее время рекомендуемым и безопасным уровнем потребления соли в популяции считается показатель менее 6 г в сутки [6]. Однако чаще всего уровень потребления соли в развитых странах может достигать 12 г в сутки [7], что приводит к повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний [1, 8–11].

Серьезной проблемой для врача становится изучение уровня потребления соли пациентами, в особенности страдающими сердечно-сосудистыми заболеваниями, например гипертонической болезнью, хронической сердечной недостаточностью и т.д. Однако в современных условиях именно контроль потребления соли является затруднительным. Золотым стандартом изучения потребления соли по-прежнему считается определение натрия в суточной моче [7], однако исследования последних лет показали, что физиология обмена натрия более сложна, чем представлялось ранее. Так, в исследовании MARS 500 [12] было показано, что пики экскреции натрия в моче более 6 г могут возникать более чем через 3 дня с момента перевода испытуемых на диету с низким содержанием натрия. Следовательно, изучение суточной экскреции натрия может не отражать истинное потребление соли пациентами, кроме того, это достаточно трудоемкий процесс и проведение его в рутинной клинической практике является проблематичным. Существуют мето-

дики определения уровня потребления натрия, которые позволяют исследовать только утреннюю порцию мочи и по соотношению натрия и креатинина предположительно определять уровень суточного потребления натрия [13, 14]. Но эти исследования были проведены до момента изменения понимания физиологии натриевого обмена и данные формулы не валидированы на все популяции. Таким образом, нельзя распространять эти результаты на все группы населения, все еще нет единой надежной методики, которая позволяла бы определить с высокой точностью уровень потребления соли. В связи с этим актуальна необходимость точного, до грамма, определения уровня потребления натрия пациентами. Вероятно, более простым методом было бы отнесение пациента к определенным группам потребления соли. Для решения этой задачи не обязательно использовать дорогие и трудоемкие методики определения натрия в моче. Возможно использование более простых диетических опросников потребления продуктов, которые позволят отнести пациента в определенную группу потребления соли, даже с учетом неизбежной погрешности относительно истинного потребления натрия.

Ранее было показано, что диета с высоким содержанием соли способна изменять цитокиновый профиль, а также влиять на уровень других маркеров воспаления у здоровых добровольцев, способствуя развитию воспаления в тканях [15–19]. Однако подобных исследований у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями все еще недостаточно.

Цель исследования — выявление маркеров, связанных с высоким потреблением соли у пациентов с гипертонической болезнью.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное наблюдательное исследование типа случай-контроль, в качестве

влияющего фактора был использован уровень потребления соли пациентами.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включены мужчины и женщины в возрасте 40 лет и более; с наличием установленного диагноза «гипертоническая болезнь»; с наличием подписанного информированного согласия пациента на участие в клиническом исследовании; женщины с детородным потенциалом должны согласиться использовать эффективный метод предупреждения беременности от даты скрининга до окончания исследования за исключением случаев, когда их сексуальный (-е) партнер (-ы) хирургически стерилизован (-ы) или когда эти женщины не имеют половых контактов.

Критерии невключения

Критерии невключения: любые тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, угрожают жизни больного или ухудшают прогноз заболевания, включая острые инфекционно-воспалительные заболевания; любые обострения хронических воспалительных заболеваний и острые воспалительные заболевания; маловероятное сотрудничество с пациентом во время исследования, низкая приверженность терапии по социальным, психологическим, экономическим и иным причинам; недееспособность; злоупотребление алкоголем или лекарственными средствами; беременность, период лактации.

Условия проведения

Проанализированы созданные нами ранее базы данных пациентов с гипертонической болезнью, отобранные для дальнейшего анализа пациенты, имеющие данные об уровне потребления соли: государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ») — 56 пациентов, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 6 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГП № 6 ДЗМ») — 106 пациентов, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 64 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГП № 64 ДЗМ») — 89 пациентов.

Продолжительность исследования

Создание базы данных проведено в 2017 году. Окончательный анализ завершен в 2020 году.

Описание медицинского вмешательства

Уровень потребления соли оценивался по опроснику «Charlton: SaltScreener» [20], в котором пациенты отмечали употребляемые ими продукты в течение последней недели, оценка результатов проводилась с учетом коэффициента частоты употребления данного продукта. С целью установить наличие постоянного уровня потребления соли пациентов опрашивали как минимум дважды за период наблюдения [21].

Исходы исследования

Основной исход исследования

Изменение уровня ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 у пациентов на фоне разного уровня потребления натрия.

Дополнительный исход исследования

Изменение количества лейкоцитов, моноцитов у пациентов на фоне разного уровня потребления натрия и разного уровня С-реактивного белка (СРБ). Изучалась взаимосвязь между уровнем СРБ, потреблением натрия и количеством моноцитов в крови пациентов.

Анализ в подгруппах

Всего был скринирован 251 человек, не соответствовали критериям включения 57, включены в исследование 194 пациента, которые были разделены на три группы в зависимости от уровня потребления соли: потребляющие ≤ 5 г соли в сутки ($n = 12$); потребляющие от 6 до 10 г соли в сутки ($n = 144$) и потребляющие более 10 г соли в сутки ($n = 38$). В каждой группе были оценены уровни ИЛ, СРБ, моноцитов и лейкоцитов.

На окончательном этапе анализа была исключена группа с низким потреблением натрия, так как количество пациентов, потребляющих менее 5 г натрия в сутки, было незначительным, также исключены пациенты, у которых не было данных об уровне СРБ и моноцитов в крови.

Методы регистрации исходов

У всех включенных пациентов были изучены результаты проведенного медицинского обследования: клинический (лейкоциты, лейкоцитарная формула) и биохимический анализ крови (СРБ), оценен уровень интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 (определены в плазме крови с помощью наборов для иммуноферментного анализа производства «Вектор-Бест»).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Для расчета размера выборки и мощности использования использовался язык R, программ-

ное обеспечение RStudio пакет *pwr*. В качестве оценки величины эффекта использовался средний эффект, предложенный Я. Коэном. Предполагаемая мощность исследования составила 80% ($\text{power} = 0,8$). Ошибки I рода 0,05 ($\text{sig. level} = 0,05$).

Методы статистического анализа данных

Для статистической обработки полученных данных использовали язык R, программное обеспечение RStudio (пакеты *tidyverse*, *ggstatsplot*, *googlesheets4*, *logistf*, *stargazer*). Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова, анализа значений асимметрии и эксцесса и построением графиков *qqplot* и гистограмм распределения. При изложении результатов пользовались методами непараметрической и параметрической статистики. Количественные показатели представлены в форме среднего значения (M) $\pm$ стандартное отклонение (S) или медианой, 25-м и 75-м процентилями. При сравнении более двух категориальных переменных с непрерывными значениями использовался многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) при распределении непрерывных переменных, близком к нормальному, в противном случае использовался его непараметрический аналог тест Краскела — Уоллиса. Для сравнения двух групп применялся робастный тест при распределении, отличающемся от нормального. Для сравнения результатов между независимыми неправильно распределенными выборками применяли критерий Манна — Уитни. Для сравнения категориальных переменных строились таблицы частот, которые впоследствии проверялись с помощью теста χ^2 . Для изучения влияния одного или нескольких факторов на рассматриваемый признак проводилось построение многофакторной или однофакторной логистической регрессии с обратным отбором предикторов в модели, при признаках полного разделения дополнительно строилась логистическая регрессионная модель по методу Firth (Log-F модель). Качество моделей проверялось с помощью информационного критерия Акаике (AIC) или теста отношения правдоподобия, предикторы оценивались с помощью отношения шансов. При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование включены 194 пациента, средний возраст которых составил $72,47 \pm 9,80$ года (минимальный возраст 41 год, максимальный —

97 лет), большую часть выбранной когорты представляли женщины ($n = 151$, 60,1%). Все включенные в анализ пациенты ($n = 194$) были разделены на группы в зависимости от уровня суточного потребления соли: пациенты, потребляющие ≤ 5 г соли в сутки ($n = 12$; 6,2%); пациенты, потребляющие 6–10 г соли в сутки ($n = 144$; 74,2%); пациенты, потребляющие более 10 г соли в сутки ($n = 38$; 19,6%).

Принципы формирования выборки исследования представлены на рисунке 1.

Обращает на себя внимание, что самой многочисленной (74,2%) оказалась группа пациентов, потребляющая от 6 до 10 г соли в сутки, тогда как менее 5 г/сут соли потребляли только 6,2% изучаемой когорты пациентов. Стоит отметить, что группы, несмотря на существенное различие в уровне потребления соли, не различались по основным клиническим характеристикам (табл. 1).

Окружность талии в среднем составила $106,7 \pm 15,8$ см, индекс массы тела — в среднем $31,18 \pm 8,5$ кг/м², уровень артериального давления — в среднем $132/77,9 \pm 19,6/11,5$ мм рт. ст., однако наиболее высокий уровень артериального давления был в группе потребления соли от 6 до 10 г/сут. Диагноз хронической сердечной недостаточности был установлен у 190 (75,7%) пациентов, из них 76 пациентов имели сохраненную фракцию выброса ($\geq 50\%$), 39 пациентов — промежуточную (40–49%) и 75 пациентов — низкую ($< 40\%$). Сахарный диабет 2-го типа был установлен у 86 (44,3%) пациентов, хроническая болезнь почек — у 172 (88,7%) пациентов, инфаркт миокарда перенесли 102 (52,6%) пациента. Выявлены различия по наличию нозологий у пациентов в зависимости от уровня потребления соли (табл. 2).

Так, например, фибрилляцию предсердий имел только один пациент в группе с уровнем потребления соли ≤ 5 г/сут, уровень встречаемости постинфарктного кардиосклероза в группах пациентов, потреблявших 6–10 г/сут и больше 10 г/сут натрия, статистически не различался ($p = 0,08$; $\chi^2 = 3,07$), тогда как встречаемость хронической сердечной недостаточности имела достоверные статистические различия в этих группах ($p = 0,03$; $\chi^2 = 4,63$).

Обращают на себя внимание значения уровня СРБ — единственного предиктора, который был крайне неправильно распределен, причем как в общей популяции, так и в отдельности в каждой подгруппе. Следует отметить, что в исследование не включались пациенты с выраженными воспалительными заболеваниями (например,

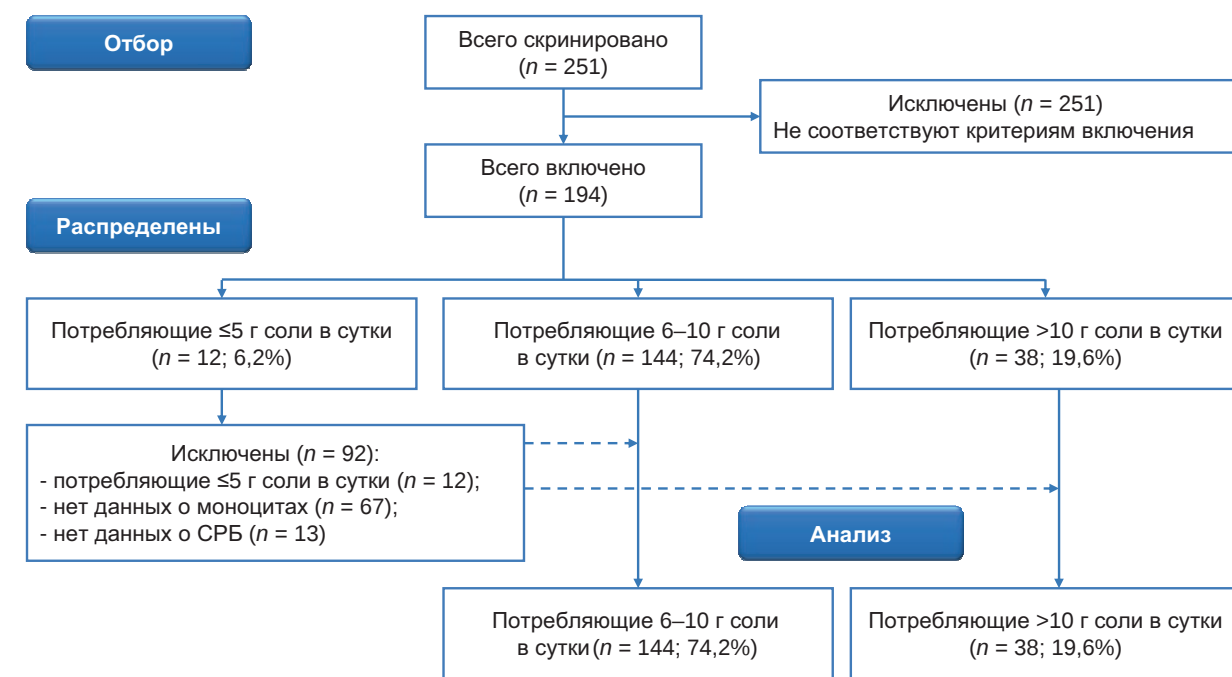


Рис. 1. Формирование выборки исследования.

Fig. 1. Study sample selection workflow.

Таблица 1. Основные клинические показатели пациентов, включенных в анализ (n = 194)

Table 1. Main clinical parameters in survey (n = 194)

Показатель	Уровень потребления соли			p-value
	≤5 г/сут (n = 12)	6–10 г/сут (n = 144)	>10 г/сут (n = 38)	
Возраст (годы)	75,25 ± 7,77	74,24 ± 10,00	76,73 ± 11,70	0,3
ИМТ (кг/м ²)	30,62 ± 4,14	30,81 ± 6,32	33,67 ± 16,32	0,218
Объем талии (см)	102,57 ± 7,72	105,61 ± 16,56	106,92 ± 15,30	0,81
САД (мм рт. ст.)	120,63 ± 12,66	132,63 ± 19,88	124,29 ± 17,45	0,03*
ДАД (мм рт. ст.)	73,75 ± 7,44	79,33 ± 11,55	73,43 ± 10,97	0,01*
Пульсовое АД (мм рт. ст.)	46,88 ± 7,04	53,30 ± 14,23	50,86 ± 12,45	0,317
Фракция выброса (%)	43,14 ± 14,02	50,97 ± 12,89	49,61 ± 12,97	0,293
Лейкоциты (×10 ⁹ /л)	8,20 ± 2,69	7,21 ± 1,98	7,06 ± 2,06	0,405
Моноциты (абс.)	0,55 ± 0,17	0,59 ± 0,21	0,63 ± 0,24	0,611
Моноциты (%)	6,27 ± 1,20	8,04 ± 2,08	8,55 ± 3,00	0,09
Общий холестерин (ммоль/л)	4,21 ± 1,60	4,77 ± 1,39	5,04 ± 1,15	0,321
Триглицериды (ммоль/л)	1,00 ± 0,31	1,72 ± 1,39	1,38 ± 0,62	0,37
ЛПНП (ммоль/л)	3,65 ± 0,59	2,75 ± 1,21	2,95 ± 1,07	0,482
СРБ (мг/л)	20,84 [17,9; 51,2]	9,20 [3,9; 19,4]	5,89 [0,4; 12,0]	0,102
Креатинин (мкмоль/л)	108,71 ± 22,07	104,24 ± 38,46	95,50 ± 18,08	0,427
СКФ (мл/мин)	55,70 ± 21,21	58,14 ± 16,62	60,99 ± 17,93	0,668

Примечание: * — различия между группами менее 0,05. ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, АД — артериальное давление, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, СРБ — С-реактивный белок, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Note: * — inter-cohort differences < 0.05. ИМТ — body mass index, САД — systolic blood pressure, ДАД — diastolic blood pressure, АД — blood pressure, ЛПНП — low-density lipoprotein, СРБ — C-reactive protein, СКФ — glomerular filtration rate in CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) estimation.

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от уровня потребления соли и наличия нозологий ($n = 194$)
Table 2. Patient distribution by salt intake and nosology ($n = 194$)

Нозология	Уровень потребления соли			p-value
	≤5 г/сут ($n = 12$)	6–10 г/сут ($n = 144$)	>10 г/сут ($n=38$)	
Хроническая сердечная недостаточность (n)	10	112	36	0,05
Постинфарктный кардиосклероз (n)	3	73	12	0,06
Фибрилляция предсердий (n)	1	46	18	0,05
Сахарный диабет (n)	3	53	12	0,63
Абдоминальное ожирение (n)	6	79	24	0,51
Ожирение				
Нет	2	28	5	0,76
Избыточная масса тела	3	41	12	
Ожирение 1	6	45	10	
Ожирение 2	1	22	7	
Ожирение 3	0	8	4	

пневмонией), что подтверждается уровнем лейкоцитов, который не отличается в группах и находился в пределах нормальных значений.

Основные результаты исследования

Оценка влияния маркеров воспаления у пациентов с различным потреблением соли

С целью выявления различий между уровнем воспаления и уровнем потреблением соли была построена дисперсионная модель и проведен анализ Краскела — Уоллиса. В качестве зависимых переменных был выбран уровень потребления соли, в качестве предикторов использовались значения маркеров воспаления. Как можно видеть из таблицы 3, практически все маркеры воспаления не показали каких-либо отличий в группах, кроме уровня моноцитов и уровня СРБ.

Дисперсионный анализ индивидуальных уровней СРБ показал значимое отличие между группами, хотя при проведении непараметрического варианта теста межгрупповые различия исчезают. Также можно видеть, что значения уровня моноцитов стремятся к статистической значимости. В связи с этим мы предположили, что существует взаимосвязь между уровнем моноцитов, СРБ и уровнем потребления соли.

Группа пациентов, потребляющих ≤5 г/сут соли, была исключена из данного анализа из-за ее малочисленности ($n = 12$). В анализ были включены пациенты, потребляющие ≥6 г/сут соли и имеющие в результатах анализа крови значение уровня СРБ и уровня моноцитов ($n = 102$). Численность группы потребляющих 6–10 г/сут соли составила 77 пациентов, а потребляющих более 10 г/сут соли — 25 пациентов.

Дополнительные результаты исследования

Изучение зависимости между уровнями моноцитов, СРБ и потребления соли

Проведен анализ зависимости между уровнем моноцитов и уровнем потребления соли, без учета уровня значения СРБ, по результатам которого наличия каких-либо различий между группами не наблюдалось, $p = 0,491$ (рис. 2).

Изучение индивидуального уровня СРБ показало различный уровень его значений, а проведенный анализ позволил выдвинуть гипотезу о взаимосвязи уровня моноцитов и потребления соли и определить уровень СРБ ≥20 мг/л как пороговый, влияющий на эту взаимосвязь. В связи с этим из анализа были исключены пациенты с уровнем СРБ 20 мг/л и более: из группы пациентов, потребляющих 6–10 г/сут соли, исключены 55 человек, из группы пациентов, потребляющих более 10 г/сутки соли, — 19. Средний уровень СРБ оставшихся пациентов составил $7,86 \pm 6,16$ мг/л. При повторном проведении анализа сравнения групп пациентов с уровнем СРБ <20 мг/л наблюдаются выраженные межгрупповые различия, $p = 0,016$ (рис. 3).

Таким образом, полученные данные позволили выдвинуть гипотезу: чем выше уровень потребления соли, тем выше уровень моноцитов в крови пациента. Однако очевидно, что при этом у пациента не должно быть других активных воспалительных процессов (СРБ <20 мг/л), которые влияют на эту зависимость.

Изучение уровня цитокинов в группе пациентов с СРБ менее 20 мг/л

В связи с тем что наиболее значимые различия в уровне моноцитов были получены

Таблица 3. Определение значимости влияния маркеров воспаления у пациентов с различным потреблением соли
Table 3. Inflammation marker impact significance at different salt intake

Маркер воспаления	Уровень потребления соли			F-value	p-value (ANOVA)	p-value (Kruskal — Wallis)
	≤5 г/сут	6–10 г/сут	>10 г/сут			
ИЛ-2 (пг/мл)	0 [0; 0,02]	0 [0; 0,11]	0	0,398	0,67	0,58
ИЛ-4 (пг/мл)	0 [0; 0,315]	0,1 [0; 0,6]	0,65 [0,54; 0,75]	0,118	0,88	0,33
ИЛ-6 (пг/мл)	1,55 [0,7; 5,2]	0,31 [0; 1,6]	1,94 [1,28; 2,60]	0,145	0,86	0,55
ИЛ-8 (пг/мл)	0,18 [0,08; 0,64]	0 [0; 0,62]	0,83 [0,41; 1,25]	0,06	0,93	0,78
ИЛ-18 (пг/мл)	144,7 [135,7; 184,0]	110 [86,6; 162,8]	203 [144; 263]	0,48	0,62	0,45
ИЛ-1 В (пг/мл)	0	0	0	0,17	0,83	0,78
ИЛ-10 (пг/мл)	0 [0; 3,1]	0 [0; 6,7]	9,5 [4,7; 14,3]	0,17	0,84	0,75
СРБ (мг/л)	20,84 [17,9; 51,2]	9,20 [3,9; 19,4]	5,9 [0,4; 12]	3,17	0,04*	0,10
Лейкоциты (10^9)	8,2 ± 2,7	7,2 ± 1,98	7,06 ± 2,06	0,91	0,405	0,48
Моноциты (абс.)	0,54 ± 0,16	0,58 ± 0,21	0,63 ± 0,23	0,49	0,61	0,77
Моноциты (относ.)	6,26 ± 1,19	8,04 ± 2,10	8,55 ± 3,10	2,4	0,09	0,06*
Лимфоциты абс. ($\times 10^9$)	10,4 [2,90; 17,35]	2,3 [1,9; 3,1]	2,13 [1,84; 3,23]	1,2	0,29	0,152

Примечание: * $p < 0,05$. Сокращения: ИЛ — интерлейкин, СРБ — С-реактивный белок.

Note: * — $p < 0.05$. Abbreviations: ИЛ — interleukin, СРБ — C-reactive protein.

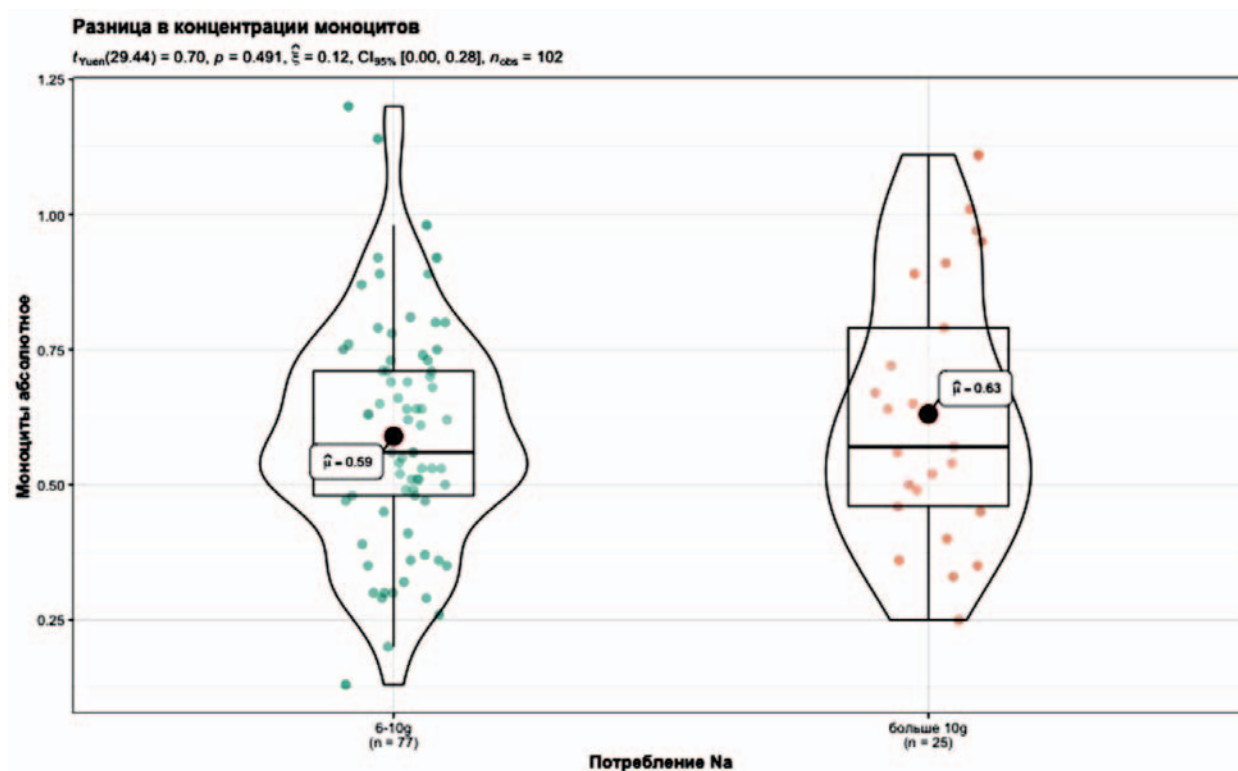


Рис. 2. Зависимость между уровнем моноцитов и уровнем потребления натрия у пациентов с различным уровнем С-реактивного белка.

Fig. 2. Monocyte count–sodium intake relationship at different C-reactive protein levels.

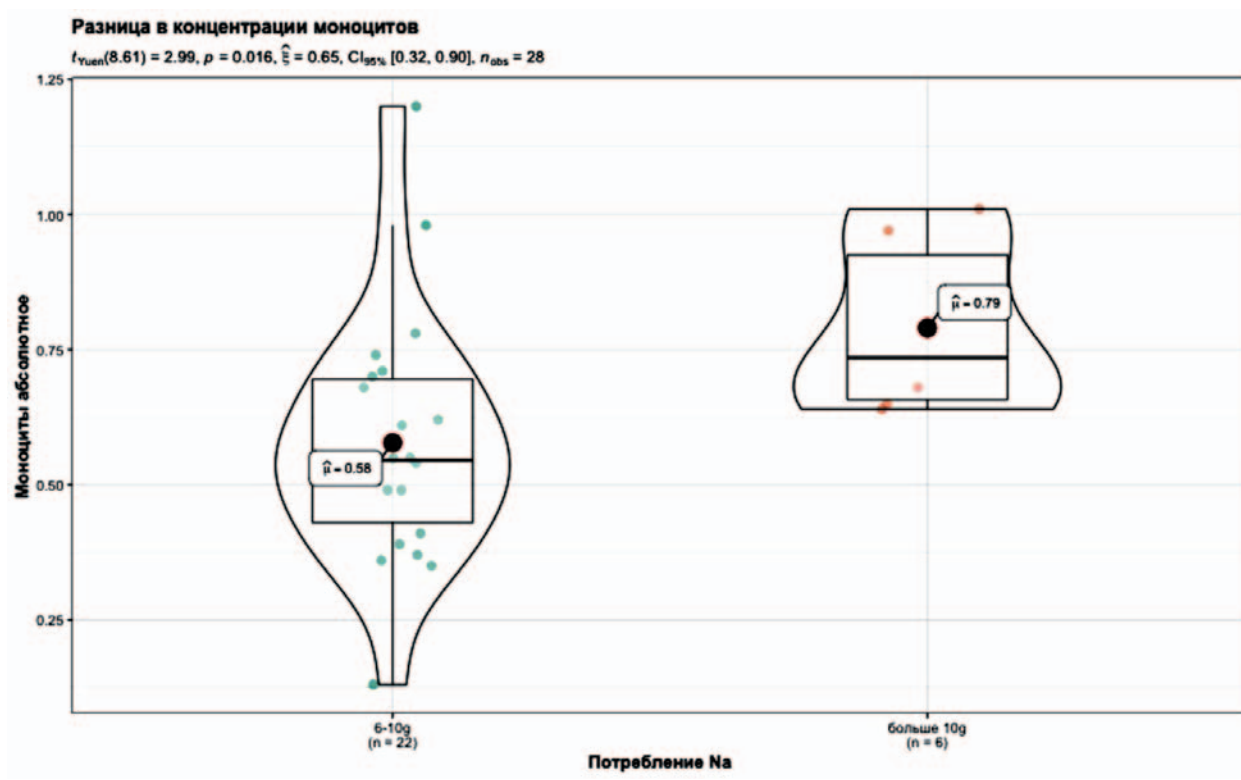


Рис. 3. Зависимость между уровнем моноцитов и уровнем потребления соли у пациентов с уровнем С-реактивного белка менее 20 мг/л.

Fig. 3. Monocyte count — sodium intake relationship at C-reactive protein <20 mg/L.

Таблица 4. Уровень цитокинов в группе пациентов с СРБ менее 20 мг/л

Table 4. Cytokine levels in CRP <20 mg/L cohort

Маркер воспаления	6–10 г/сут	>10 г/сут	W	p-value
ИЛ-2 (пг/мл)	0 [0; 0,16]	0	48	0,34
ИЛ-4 (пг/мл)	0,1 [0; 0,6]	0,65 [0,54; 0,75]	19	0,287
ИЛ-6 (пг/мл)	0,0 [0; 1,9]	1,94 [1,28; 2,6]	18,5	0,25
ИЛ-8 (пг/мл)	0 [0; 0,59]	0,83 [0,41; 1,25]	28	0,63
ИЛ-18 (пг/мл)	108 [87,2; 145,7]	203 [144; 263]	28	0,66
ИЛ-1 В (пг/мл)	0	0	39	0,66
ИЛ-10 (пг/мл)	0,7 [0; 8,64]	9,5 [4,7; 14,3]	30	0,75
СРБ (мг/л)	6,7 [3,1; 12,3]	2,0 [0,4; 7,9]	199	0,08

на диетах с содержанием соли 6–10 г/сут и более 10 г/сут, были проанализированы уровни цитокинов и СРБ в этих группах пациентов при условии уровня СРБ менее 20 мг/л. При проведении анализа различия уровней цитокинов в группах не достигли статистической значимости, однако стоит отметить тенденцию к более высокому уровню ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-10 на диете с содержанием соли более 10 г/сутки (табл. 45).

Моделирование результатов исследования

Для изучения зависимости между потреблением соли и уровнем маркеров воспаления перво-

начально была построена многофакторная модель, включающая переменные: ИЛ, лейкоциты, моноциты, лимфоциты, СРБ. Однако полученная модель оказалась недостоверной. В связи с этим было построено 5 логит-моделей, включающих переменные: моноциты, СРБ, лейкоциты (табл. 5).

При проверке моделей между собой с помощью дисперсионного анализа все построенные модели хорошо взаимодействовали между собой ($p = 0,1825$), т.е. статистически значимых различий между ними не было, что позволяет применять каждую из них.

Таблица 5. Взаимосвязь уровня потребления натрия с уровнем моноцитов и С-реактивного белка¹. Уровень потребления соли ≥ 6 г/сут**Table 6.** Sodium intake — monocyte count — C-reactive protein relationship¹. Salt intake ≥ 6 g/day

Зависимая переменная	Модель				
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Моноциты (абс.)	3,4 (–1,3, 8,0)	8,2** (0,3, 16,0)	5,3* (–0,1, 10,7)	5,5** (0,03, 10,9)	
С-реактивный белок	–0,02 (–0,1, 0,04)	–0,1 (–0,4, 0,2)	–0,05 (–0,3, 0,2)		
Моноциты относит.	–0,3 (–1,0, 0,3)	–0,5 (–1,4, 0,3)			
Лейкоциты					0,6** (0,04, 1,1)
Константа	–0,6 (–5,1, 3,8)	–1,2 (–6,8, 4,5)	–4,2** (–8,4, –0,01)	–4,6** (–8,4, –0,8)	–5,0** (–9,0, –1,1)
Лог. вероятности	–16,1	–9,5	–10,3	–10,4	–12,5
Информационный критерий Акаике	40,3	26,9	26,7	24,8	29,1

Примечание: * — $p < 0,1$; ** — $p < 0,05$. 1 — данные в таблице представлены в виде логарифма отношения шансов (Log (отношение шансов)) и доверительного интервала.

Note: * — $p < 0,1$; ** — $p < 0,05$. 1 — data presented as logarithms of odds ratio (Log (odds ratio)) with confidence intervals.

Модель 1 включает предикторы: уровень моноцитов и уровень СРБ от минимального значения 0,2 мг/л до максимального значения 185,7 мг/л, выявленного у исследуемой когорты пациентов. Результаты модели демонстрируют отсутствие зависимости изучаемых параметров с уровнем потребления соли (модель недостоверна). В связи с этим последующие модели (2–5) были построены с учетом уровня значения СРБ менее 20 мг/л (данный уровень СРБ был определен ранее проведенным анализом). Все модели достоверны, однако самостоятельного значения уровень СРБ в моделях не имеет, и при его исключении (модель 4) достоверность модели только улучшается (AIC = 24,8). Стоит отметить наличие чрезвычайно высокой зависимости уровня абсолютного числа моноцитов и уровня потребления соли (модели 2–4) — модели выдадут крайне высокие значения отношения шансов, что возможно при «идеальном» разделении значений и приводит к завышению коэффициентов модели, а также затруднению ее вероятностной интерпретации. В связи с этим была построена логистическая модель, основанная на штрафном методе Firth (Log-F). Были тестированы несколько вариантов модели в зависимости от уровня СРБ, и наилучшая модель была получена на выборке группы пациентов с уровнем СРБ < 20 мг/л (характеристики модели LRT = 8,69, $p = 0,0031$; абсолютное число моноцитов log (отношение шансов) 5,14; ДИ (3,86; 13,73), $\chi^2 = 8,69$, $p = 0,003$).

Модель 5 демонстрирует зависимость общего количества лейкоцитов и уровня потребления соли, однако их влияние намного меньше, чем у моноцитов, что, по-видимому, связано с выраженной связью между этими показателями ($r = 0,67$, $p < 0,0001$). Интерпретация модели 5 за-

ключается в том, что при переходе с более низкого уровня потребления соли на более высокий уровень вероятность увеличения общего количества лейкоцитов повышается на 42%, ОШ 1,75 (1,1; 3,31). Видимо, это влияние также возникает из-за повышения фракции моноцитов в общем количестве лейкоцитов.

Таким образом, результаты моделирования позволяют сделать вывод о том, что моноциты непосредственно находятся в тесной взаимосвязи с уровнем поступления соли и при переходе с низкого потребления на высокое резко повышается вероятность повышения уровня абсолютного количества моноцитов в крови при условии уровня СРБ менее 20 мг/л.

Нежелательные явления

Выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Таким образом, присутствует прямая связь между уровнем потребления соли более 10 г/сут и уровнем моноцитов в крови, при этом такая связь прослеживается как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако значимость такой связи пропадает при повышении СРБ до 20 мг/л и более.

Обсуждение основного результата исследования

Проблема потребления натрия на настоящий момент по своему профилактическому значению не уступает проблеме табакокурения. Так, снижение потребления соли на 15% в популяции

способно снизить смертность на 8,5 млн, тогда как снижение потребления табака на 20% предотвращает только 3,1 млн смертей за 10 лет [22]. Таким образом, избыточное потребление натрия в популяции приводит к выраженным неблагоприятным экономическим эффектам. Однако на сегодня не до конца ясны все механизмы неблагоприятного воздействия избыточного потребления натрия пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В нашем исследовании мы попытались изучить влияние различного уровня потребления соли на воспалительный профиль пациентов. В исследовании В. Yi и соавт. (2015) [15] было показано, как нахождение на диетах с фиксированным содержанием натрия (12, 9 и 6 г/сут) может повлиять на цитокины и другие показатели воспаления в крови у здоровых людей в рамках эксперимента Mars520. В среднем время соблюдения каждого уровня диеты составляло 50 ± 10 дней. Среднее количество лейкоцитов, а также абсолютное количество моноцитов были статистически значимо выше в период нахождения добровольцев на диете с высоким содержанием натрия — 12 г/сут, тогда как различий между уровнем 9 и 6 г/сут не прослеживалось. При повторном переходе на высокосолеую диету (12 г/сут) уровни моноцитов и лейкоцитов так же повышались, как и в первый период диеты. Изученные в экспериментальной работе цитокины показали следующие результаты: ИЛ-6 продемонстрировал тенденцию к нарастанию при увеличении натрия в диете, а противовоспалительный цитокин ИЛ-10, напротив, продемонстрировал рост на низкосолеовой диете. Результаты, полученные в этом исследовании, позволили нам сформировать собственный протокол ретроспективного исследования маркеров воспаления у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так как именно эта группа в клинической практике представляет наибольший интерес. Как следует из результатов В. Yi и соавт. [15], изменение цитокинов, рост количества моноцитов и общего количества лейкоцитов у здоровых людей начинаются при переводе на диету с содержанием соли 12 г/сут, в меньшей степени изменения заметны при уровне потребления соли в диете 9 и 6 г/сут. Исползованный нами опросник позволяет выявить такие же уровни соли в диете (суточное потребление менее 5 г, 6–10 г, более 10 г/сут). По сравнению с результатами, полученными на здоровых добровольцах, у больных основным отличием является выраженное влияние любого воспалительного заболевания с повышением уровня СРБ. Несмотря на то что в нашем протоколе строго исключали пациентов,

имеющих какие-либо острые воспалительные заболевания или обострения хронических заболеваний, при анализе результатов была выявлена некоторая группа пациентов с высокими уровнями СРБ при отсутствии других клинических проявлений наличия воспалительного процесса. Воспаление играет роль не только в возникновении патологии, но и в прогрессировании хронических заболеваний. Также существуют доказательства того, что уровень воспаления увеличивается с возрастом — у пожилых людей выявлены более высокие уровни циркулирующих цитокинов, хемокинов и белков острой фазы, а также более высокая экспрессия генов, участвующих в воспалении. Стоит отметить, что повышение потребления соли приводит к изменению напряжения сдвига пристеночного слоя крови, к перенапряжению механизмов реабсорбции, индуцируя как системное воспаление, так и воспаление в конкретной зоне. Учитывая пожилой возраст изучаемой нами когорты пациентов (в среднем $72,47 \pm 9,80$ года), наличие коморбидной патологии и высокий уровень потребления соли (>6 г/сут), можно сказать, что выявленные нами различные уровни СРБ свидетельствуют о неодинаковом уровне системного воспаления. Это привело нас к выявлению уровня СРБ >20 мг/л, при котором прекращается строгая зависимость между количеством моноцитов и типом диеты. Также в нашем исследовании не прослеживается такой зависимости между ИЛ-6 и ИЛ-10, как в исследовании на здоровых добровольцах. Таким образом, моноциты более чувствительны к диете с высоким содержанием натрия (более 10 г/сут) при условии отсутствия обострения хронических или наличия острых воспалительных заболеваний, которые, по-видимому, способствуют изменению клеточного состава крови.

Существуют данные о том, что изменение уровня потребления соли в диете может изменить не только общее количество моноцитов, но и изменить соотношения фенотипа клеток. Так, в исследовании X. Zhou и соавт. в 2013 г. [23] было продемонстрировано, что при переходе здоровых добровольцев на диету с содержанием соли 15 г/сут происходило изменение соотношения в пользу фенотипа CD14⁺⁺/CD16⁺ моноцитов, причем этот эффект наблюдался как *in vivo*, так и *in vitro*. В исследовании 2019 года E. Wenstedt и соавт. [24] были показаны более детальные механизмы действия натрия на моноциты. У 11 здоровых добровольцев изучалось влияние диеты, содержащей менее 3 г и более 12 г соли в сутки, в течение 7 дней на фенотип моноцитов, уровень цитокинов, инфильтрацию кожи макрофагами. В исследовании была продемонстрирована

тенденция к увеличению общего числа моноцитов при переходе на высокосолевую диету, изменению фенотипа моноцитов CD14⁺⁺/CD16⁺, также обращало на себя внимание увеличение экспрессии рецепторов CCR2 на классических фенотипах моноцитов. Из всех изученных цитокинов повышался уровень только ИЛ-6 *in vitro*. Авторы также показали, что увеличение экспрессии рецепторов CCR2 повышало хемотаксис моноцитов с трансэндотелиальной миграцией моноцитов, что приводило к увеличению содержания макрофагов в тканях.

Механизмы связи между моноцитами в условиях разной концентрации натрия были также изучены в экспериментальном исследовании F. Schierke и соавт. [25]. В отличие от выше представленных исследований, изучались механизмы эндотелиальной дисфункции и хронического повреждения гликокаликса при разном содержании натрия. В исследовании было показано, что поведение моноцитов в присутствии разной концентрации ионов Na⁺ было разным, так же как и адгезия к эндотелиальным клеткам при концентрации 150 ммоль/24 ч была значительно выше (0,22 ± 0,009 нН, +37%) по сравнению с 130 ммоль/24 ч (0,16 ± 0,05 нН, *p* = 0,01). Кроме того, было продемонстрировано, что в условиях перегрузки натрием происходит разрушение главного компонента гликозаминогликанов — гепаринсульфата.

Ограничения исследования

Основным ограничением нашего исследования является его ретроспективный характер. Поэтому для окончательного подтверждения наших выводов необходимо проведение проспективного исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mozaffarian D., Fahimi S., Singh G.M., Micha R., Khatibzadeh S., Engell R.E., Lim S., Danaei G., Ezzati M., Powles J.; Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(7): 624–634. DOI: 10.1056/NEJMoa1304127
2. Suckling R.J., He F.J., Markandu N.D., MacGregor G.A. Dietary salt influences postprandial plasma sodium concentration and systolic blood pressure. *Kidney Int.* 2012; 81(4): 407–411. DOI: 10.1038/ki.2011.369
3. Yamamoto K., Takeda Y., Yamashita S., Sugiura T., Wakamatsu Y., Fukuda M., Ohte N., Dohi Y., Kimura G. Renal dysfunction impairs circadian variation of endothelial function in patients with

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, присутствует прямая связь между уровнем потребления соли более 10 г/сут и уровнем моноцитов в крови, при этом такая связь прослеживается как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако значимость такой связи пропадает при повышении СРБ 20 мг/л и более.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым Этическим комитетом государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы» (ул. Павловская, д. 24, г. Москва, Россия), протокол № 23 от 18.11.2019 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Independent Committee for Ethics of City Clinical Hospital No. 4, Department of Healthcare of Moscow (Pavlovskaya str., 24, Moscow, Russia), Minutes No. 23 of 18.11.2019. All persons enrolled in the study provided a free written informed consent.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

- essential hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2010; 4(6): 265–271. DOI: 10.1016/j.jash.2010.09.004
4. Kopp C., Linz P., Dahlmann A., Hammon M., Jantsch J., Müller D.N., Schmieder R.E., Cavallaro A., Eckardt K.U., Uder M., Luft F.C., Titze J. 23Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension.* 2013; 61(3): 635–640. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00566
5. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ.* 1988; 297(6644): 319–328. DOI: 10.1136/bmj.297.6644.319
6. Nishida C., Uauy R., Kumanyika S., Shetty P. The joint WHO/FAO expert consultation on diet, nutri-

- tion and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. *Public. Health. Nutr.* 2004; 7(1A): 245–250. DOI: 10.1079/phn2003592
7. Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Соколова А.В. Современный взгляд на обмен натрия. *Клиническая Нефрология*. 2018; 1: 62–73. DOI: 10.18565/nephrology.2018.1.62-73
8. Mills K.T., Chen J., Yang W., Appel L.J., Kusek J.W., Alper A., Delafontaine P., Keane M.G., Mohler E., Ojo A., Rahman M., Ricardo A.C., Soliman E.Z., Steigerwalt S., Townsend R., He J.; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Sodium Excretion and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA*. 2016; 315(20): 2200–2210. DOI: 10.1001/jama.2016.4447
9. Wang Y.J., Yeh T.L., Shih M.C., Tu Y.K., Chien K.L. Dietary Sodium Intake and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020; 12(10): 2934. DOI: 10.3390/nu12102934
10. Müller S., Quast T., Schröder A., Hücke S., Klotz L., Jantsch J., Gerzer R., Hemmersbach R., Kolanus W. Salt-dependent chemotaxis of macrophages. *PLoS One*. 2013; 8(9): e73439. DOI: 10.1371/journal.pone.0073439
11. Padberg J.S., Wiesinger A., di Marco G.S., Reuter S., Grabner A., Kentrup D., Lukasz A., Oberleithner H., Pavenstädt H., Brand M., Kumpers P. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease. *Atherosclerosis*. 2014; 234(2): 335–343. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.016
12. Rakova N., Jüttner K., Dahmann A., Schröder A., Linz P., Kopp C., Rauh M., Goller U., Beck L., Agureev A., Vassilieva G., Lenkova L., Johannes B., Wabel P., Moissl U., Vienken J., Gerzer R., Eckardt K.U., Müller D.N., Kirsch K., Morukov B., Luft F.C., Titze J. Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na(+) balance. *Cell Metab*. 2013; 17(1): 125–131. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.11.013
13. Kawasaki T., Itoh K., Uezono K., Sasaki H. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1993; 20(1): 7–14. DOI: 10.1111/j.1440-1681.1993.tb01496.x
14. Tanaka T., Okamura T., Miura K., Kadowaki T., Ueshima H., Nakagawa H., Hashimoto T. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16(2): 97–103. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001307
15. Yi B., Titze J., Rykova M., Feuerecker M., Vassilieva G., Nichiporuk I., Schelling G., Morukov B., Choukèr A. Effects of dietary salt levels on monocytic cells and immune responses in healthy human subjects: a longitudinal study. *Transl. Res.* 2015; 166(1): 103–110. DOI: 10.1016/j.trsl.2014.11.007
16. Titze J. A different view on sodium balance. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2015; 24(1): 14–20. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000085
17. Schatz V., Neubert P., Schröder A., Binger K., Gebhard M., Müller D.N., Luft F.C., Titze J., Jantsch J. Elementary immunology: Na⁺ as a regulator of immunity. *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32(2): 201–210. DOI: 10.1007/s00467-016-3349-x
18. Laffer C.L., Scott R.C. 3rd, Titze J.M., Luft F.C., Eljovich F. Hemodynamics and Salt-and-Water Balance Link Sodium Storage and Vascular Dysfunction in Salt-Sensitive Subjects. *Hypertension*. 2016; 68(1): 195–203. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA-HA.116.07289
19. Bogdan C. Macrophages as host, effector and immunoregulatory cells in leishmaniasis: Impact of tissue micro-environment and metabolism. *Cytokine X*. 2020; 2(4): 100041. DOI: 10.1016/j.cytex.2020.100041
20. Charlton K.E., Steyn K., Levitt N.S., Jonathan D., Zulu J.V., Nel J.H. Development and validation of a short questionnaire to assess sodium intake. *Public. Health. Nutr.* 2008; 11(1): 83–94. DOI: 10.1017/S1368980007000146
21. Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов Г.П., Митрохин В.М., Камкин А.Г., Аатышев Т.В. Взаимосвязь уровня ИЛ-18, ИЛ-6 и уровня потребления натрия у пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом. *Кардиология*. 2017; 57(1S): 355–359. DOI: 10.18087/cardio.2389
22. Asaria P., Chisholm D., Mathers C., Ezzati M., Beaglehole R. Chronic disease prevention: health effects and financial costs of strategies to reduce salt intake and control tobacco use. *Lancet*. 2007; 370(9604): 2044–2053. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61698-5
23. Zhou X., Zhang L., Ji W.J., Yuan F., Guo Z.Z., Pang B., Luo T., Liu X., Zhang W.C., Jiang T.M., Zhang Z., Li Y.M. Variation in dietary salt intake induces coordinated dynamics of monocyte subsets and monocyte-platelet aggregates in humans: implications in end organ inflammation. *PLoS One*. 2013; 8(4): e60332. DOI: 10.1371/journal.pone.0060332
24. Wenstedt E.F., Verberk S.G., Kroon J., Neele A.E., Baardman J., Claessen N., Pasaoglu Ö.T., Rademaker E., Schrooten E.M., Wouda R.D., de Winter M.P., Aten J., Vogt L., Van den Bossche J. Salt increases monocyte CCR2 expression and inflammatory responses in humans. *JCI Insight*. 2019; 4(21): e130508. DOI: 10.1172/jci.insight.130508
25. Schierke F., Wyrwoll M.J., Wisdorf M., Niedzielski L., Maase M., Ruck T., Meuth S.G., Kusche-Vihrog K. Nanomechanics of the endothelial glycocalyx contribute to Na⁺-induced vascular inflammation. *Sci. Rep.* 2017; 7: 46476. DOI: 10.1038/srep46476

REFERENCES

1. Mozaffarian D., Fahimi S., Singh G.M., Micha R., Khatibzadeh S., Engell R.E., Lim S., Danaei G., Ezzati M., Powles J.; Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(7): 624–634. DOI: 10.1056/NEJMoa1304127
2. Suckling R.J., He F.J., Markandu N.D., MacGregor G.A. Dietary salt influences postprandial plasma sodium concentration and systolic blood pressure. *Kidney Int.* 2012; 81(4): 407–411. DOI: 10.1038/ki.2011.369
3. Yamamoto K., Takeda Y., Yamashita S., Sugiura T., Wakamatsu Y., Fukuda M., Ohte N., Dohi Y., Kimura G. Renal dysfunction impairs circadian variation of endothelial function in patients with essential hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2010; 4(6): 265–271. DOI: 10.1016/j.jash.2010.09.004
4. Kopp C., Linz P., Dahlmann A., Hammon M., Jantsch J., Müller D.N., Schmieder R.E., Cavallaro A., Eckardt K.U., Uder M., Luft F.C., Titze J. 23Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension.* 2013; 61(3): 635–640. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00566
5. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ.* 1988; 297(6644): 319–328. DOI: 10.1136/bmj.297.6644.319
6. Nishida C., Uauy R., Kumanyika S., Shetty P. The joint WHO/FAO expert consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. *Public. Health. Nutr.* 2004; 7(1A): 245–250. DOI: 10.1079/phn2003592
7. Dragunov D.O., Arutyunov G.P., Sokolova A.V. Modern view on the sodium exchange. *Clinical Nephrology.* 2018; 1: 62–73 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/nephrology.2018.1.62-73
8. Mills K.T., Chen J., Yang W., Appel L.J., Kusek J.W., Alper A., Delafontaine P., Keane M.G., Mohler E., Ojo A., Rahman M., Ricardo A.C., Soliman E.Z., Steigerwalt S., Townsend R., He J.; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Sodium Excretion and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA.* 2016; 315(20): 2200–2210. DOI: 10.1001/jama.2016.4447
9. Wang Y.J., Yeh T.L., Shih M.C., Tu Y.K., Chien K.L.. Dietary Sodium Intake and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020; 12(10): 2934. DOI: 10.3390/nu12102934
10. Müller S., Quast T., Schröder A., Hücke S., Klotz L., Jantsch J., Gerzer R., Hemmersbach R., Kolanus W. Salt-dependent chemotaxis of macrophages. *PLoS One.* 2013; 8(9): e73439. DOI: 10.1371/journal.pone.0073439
11. Padberg J.S., Wiesinger A., di Marco G.S., Reuter S., Grabner A., Kentrup D., Lukasz A., Oberleithner H., Pavenstädt H., Brand M., Kümpers P. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease. *Atherosclerosis.* 2014; 234(2): 335–343. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.016
12. Rakova N., Jüttner K., Dahlmann A., Schröder A., Linz P., Kopp C., Rauh M., Goller U., Beck L., Agureev A., Vassilieva G., Lenkova L., Johannes B., Wabel P., Moissl U., Vienken J., Gerzer R., Eckardt K.U., Müller D.N., Kirsch K., Morukov B., Luft F.C., Titze J. Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na(+) balance. *Cell Metab.* 2013; 17(1): 125–131. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.11.013
13. Kawasaki T., Itoh K., Uezono K., Sasaki H. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1993; 20(1): 7–14. DOI: 10.1111/j.1440-1681.1993.tb01496.x
14. Tanaka T., Okamura T., Miura K., Kadowaki T., Ueshima H., Nakagawa H., Hashimoto T. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16(2): 97–103. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001307
15. Yi B., Titze J., Rykova M., Feuerecker M., Vassilieva G., Nichiporuk I., Schelling G., Morukov B., Choukèr A. Effects of dietary salt levels on monocytic cells and immune responses in healthy human subjects: a longitudinal study. *Transl. Res.* 2015; 166(1): 103–110. DOI: 10.1016/j.trsl.2014.11.007
16. Titze J. A different view on sodium balance. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2015; 24(1): 14–20. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000085
17. Schatz V., Neubert P., Schröder A., Binger K., Gebhard M., Müller D.N., Luft F.C., Titze J., Jantsch J. Elementary immunology: Na⁺ as a regulator of immunity. *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32(2): 201–210. DOI: 10.1007/s00467-016-3349-x
18. Laffer C.L., Scott R.C. 3rd, Titze J.M., Luft F.C., Eljovich F. Hemodynamics and Salt-and-Water Balance Link Sodium Storage and Vascular Dysfunction in Salt-Sensitive Subjects. *Hypertension.* 2016; 68(1): 195–203. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07289
19. Bogdan C. Macrophages as host, effector and immunoregulatory cells in leishmaniasis: Impact of tissue micro-environment and metabolism. *Cytokine X.* 2020; 2(4): 100041. DOI: 10.1016/j.cytok.2020.100041
20. Charlton K.E., Steyn K., Levitt N.S., Jonathan D., Zulu J.V., Nel J.H. Development and validation of a short questionnaire to assess sodium intake. *Public. Health. Nutr.* 2008; 11(1): 83–94. DOI: 10.1017/S1368980007000146
21. Dragunov D.O., Sokolova A.V., Arutyunov G.P., Mitrokhin V.M., Kamkin A.G., Latyshev T.V. Correlations

- of IL-18 and IL-6 with sodium consumption in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus. *Kardiologia*. 2017; 57(1S): 355–359 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18087/cardio.2389
22. Asaria P., Chisholm D., Mathers C., Ezzati M., Beaglehole R. Chronic disease prevention: health effects and financial costs of strategies to reduce salt intake and control tobacco use. *Lancet*. 2007; 370(9604): 2044–2053. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61698-5
23. Zhou X., Zhang L., Ji W.J., Yuan F., Guo Z.Z., Pang B., Luo T., Liu X., Zhang W.C., Jiang T.M., Zhang Z., Li Y.M. Variation in dietary salt intake induces coordinated dynamics of monocyte subsets and monocyte-platelet aggregates in humans: implications in end organ inflammation. *PLoS One*. 2013; 8(4): e60332. DOI: 10.1371/journal.pone.0060332
24. Wenstedt E.F., Verberk S.G., Kroon J., Neele A.E., Baardman J., Claessen N., Pasaoglu Ö.T., Rademaker E., Schrooten E.M., Wouda R.D., de Winter M.P., Aten J., Vogt L., Van den Bossche J. Salt increases monocyte CCR2 expression and inflammatory responses in humans. *JCI Insight*. 2019; 4(21): e130508. DOI: 10.1172/jci.insight.130508
25. Schierke F., Wyrwoll M.J., Wisdorf M., Niedzielski L., Maase M., Ruck T., Meuth S.G., Kusche-Vihrog K. Nanomechanics of the endothelial glycocalyx contribute to Na⁺-induced vascular inflammation. *Sci. Rep*. 2017; 7: 46476. DOI: 10.1038/srep46476

ВКЛАД АВТОРОВ

Драгунов Д.О.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка визуализации данных.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Соколова А.В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы,

целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Митрохин В.М.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Арутюнов Г.П.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dragunov D.O.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Visualisation — preparing data for visualisation.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Sokolova A.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Mitrokhin V.M.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Arutyunov G.P.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Драгунов Дмитрий Олегович* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий организационно-методическим отделом по терапии государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы».

<https://orcid.org/0000-0003-1059-8387>

Контактная информация: e-mail: tamops2211@gmail.com; тел.: +7 (910) 463-40-39;

ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117321, Россия.

Соколова Анна Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий специалист организационно-методического отдела по терапии государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы».

<https://orcid.org/0000-0003-0823-9190>

Dmitrii O. Dragunov* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Medicine Propaedeutics, Faculty of Paediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; Head of Therapy Administration and Management Office, Research Institute for Healthcare Organisation and Medicine Management of Moscow Department of Healthcare.

<https://orcid.org/0000-0003-1059-8387>

Contact information: e-mail: tamops2211@gmail.com; tel.: +7 (910) 463-40-39;

Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117321, Russia.

Anna V. Sokolova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Medicine Propaedeutics, Faculty of Paediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; Leading Specialist, Therapy Administration and Management Office, Research Institute for Healthcare Organisation and Medicine Management of Moscow Department of Healthcare.

<https://orcid.org/0000-0003-0823-9190>

Митрохин Вадим Михайлович — кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2576-1207>

Арутюнов Григорий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-6645-2515>

Vadim M. Mitrokhin — Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Chair of Physiology, Pirogov Russian National Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2576-1207>

Grigorii P. Arutyunov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Chair of Internal Medicine Propaedeutics, Faculty of Paediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-6645-2515>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author