



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2026.339>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

# Изучение влияния эффективности гипонатриевого солезаменителя на показатели полиорганной патологии в экспериментальной модели «диетарного» старения на основе D-галактозы указывает на важную роль коррекции элементного баланса при солезависимой артериальной гипертонии и старении

Т.Р. Гришина<sup>1</sup>, Е.А. Брагина<sup>1</sup>, В.И. Демидов<sup>1</sup>, А.Г. Калачева<sup>1</sup>, Н.Ю. Жидоморов<sup>1</sup>, Т.Е. Богачева<sup>1</sup>, А.А. Гаранин<sup>1</sup>, И.В. Гоголева<sup>1</sup>, О.А. Лиманова<sup>1</sup>, Л.Э. Федотова<sup>1</sup>, Е.А. Бахирев<sup>1</sup>, И.О. Смирнов<sup>1</sup>, К.И. Ворожбит<sup>1</sup>, А.М. Завьялова<sup>1</sup>, Б.И. Беликов<sup>1</sup>, Д.С. Руденко<sup>1</sup>, И.Ю. Торшин<sup>3</sup>, М.А. Рогозин<sup>1</sup>, А.Н. Галустян<sup>2</sup>, О.А. Громова<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Шереметевский пр-т, д. 8, Иваново 153012, Российская Федерация)

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург 194100, Российская Федерация)

<sup>3</sup> Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2., Москва 2119333, Российская Федерация)

Для контактов: Ольга Алексеевна Громова, e-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Гипонатриевые солезаменители (ГНСЗ) с пониженным содержанием хлорида натрия и включением органических и неорганических солей калия, магния, кальция широко используются в диетарной коррекции у пациентов с артериальной гипертонией.

**Цель:** изучение эффектов приема ГНСЗ на модели ускоренного «диетарного» старения у белых крыс, вызванного D-галактозой в сочетании с пальмовым маслом, L-метионином в диете, хлоридом натрия в питьевой воде и сульфатом железа.

**Материал и методы.** Исследование выполнено на 30 крысах-самцах линии Wistar массой 300–500 г. Воспроизведение модели проводилось до 13-го дня эксперимента, после 13-го дня все животные переводились на стандартную диету и части из них дотировали ГНСЗ до 54-го дня эксперимента. На 0-й, 13-й и 54-й дни у животных были изучены значения 60 показателей, включая результаты общего, биохимического анализа крови и неврологического тестирования.

**Результаты.** При воспроизведении модели формировался комплекс нарушений, включающий отклонения биомаркеров полиорганной патологии, нарушения кроветворения и ухудшение неврологического состояния животных. Применение ГНСЗ с 13-го по 54-й день эксперимента снижало полиорганную патологию ускоренного старения. Например, при воспроизведении модели отмечено повышение креатинина в сыворотке (интактные:  $35,67 \pm 1,21$  мкмоль/л; модель, 54-й день:  $39,17 \pm 1,47$  мкмоль/л;  $p=0,000628$ ) на фоне достоверного снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (интактные:  $167,41 \pm 7,26$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; модель, 54-й день:  $153,4 \pm 6,32$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;  $p=0,002646$ ). Препарат способствовал восстановлению уровней креатинина в сыворотке (модель, 54-й день:  $39,17 \pm 1,47$  мкмоль/л; ГНСЗ:  $33,33 \pm 1,86$  мкмоль/л;  $p=0,000628$ ) и СКФ (модель, 54-й день:  $153,4 \pm 6,32$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; ГНСЗ:  $181,1 \pm 12,27$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;  $p=0,002646$ ) в сторону значений, нормальных для интактных животных. Его применение приводило к восстановлению обмена железа и электролитов, нормализуя значения коэффициента насыщения трансферрина железом (модель, 54-й день:  $69,88 \pm 11,79\%$ ; ГНСЗ:  $46,7 \pm 10,8\%$ ;  $p=0,053335$ ,

что достоверно не отличалось от значений для интактных животных), магния (модель, 54-й день:  $1,12 \pm 0,01$  ммоль/л; ГНСЗ:  $1,22 \pm 0,14$  ммоль/л;  $p=0,004019$ , что достоверно не отличалось от значений для интактных животных), натрия (модель, 54-й день:  $141,42 \pm 1,3$  ммоль/л; ГНСЗ:  $138,13 \pm 1,61$  ммоль/л;  $p=0,069579$ ) и калия в сыворотке (модель, 54 сут:  $7,29 \pm 0,05$  ммоль/л; ГНСЗ:  $8,06 \pm 1,72$ ). Также препарат снижал поражения печени, возникающие при воспроизведении модели, способствовал ослаблению хронического воспаления, нормализовал показатели кроветворения (восстановление фракций незрелых ретикулоцитов, средней и высокой флуоресценции). Результаты клинико-неврологического тестирования животных, проведенного с использованием методик «открытое поле» и теста Порсолта, показали, что возникающие при воспроизведении модели неврологические нарушения успешно компенсировались с использованием ГНСЗ.

**Заключение.** Курсовое применение ГНСЗ способствует торможению патофизиологии старения в изученной экспериментальной модели.

#### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

модель старения, солезаменители, D-галактоза, метионин, полиорганная патология, перегрузка железом

#### Для цитирования

Гришина Т.Р., Брагина Е.А., Демидов В.И., Калачева А.Г., Жидоморов Н.Ю., Богачева Т.Е., Гаранин А.А., Гоголева И.В., Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Бахирев Е.А., Смирнов И.О., Ворожбит К.И., Завьялова А.М., Беликов Б.И., Руденко Д.С., Торшин И.Ю., Рогозин М.А., Галустян А.Н., Громова О.А. Изучение влияния эффективности гипонатриевого солезаменителя на показатели полиорганной патологии в экспериментальной модели «диетарного» старения на основе D-галактозы указывает на важную роль коррекции элементного баланса при солевывисимой артериальной гипертензии и старении. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2026; 19 (1): xx–xx. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2026.339>.

### The effects of low-sodium salt substitute on multiple organ pathology markers in the experimental “dietary-related” aging model based on D-galactose highlight the significant role of correcting elemental balance in salt-dependent arterial hypertension and aging

T.R. Grishina<sup>1</sup>, E.A. Bragina<sup>1</sup>, V.I. Demidov<sup>1</sup>, A.G. Kalacheva<sup>1</sup>, N.Yu. Zhidomorov<sup>1</sup>, T.E. Bogacheva<sup>1</sup>, A.A. Garanin<sup>1</sup>, I.V. Gogoleva<sup>1</sup>, O.A. Limanova<sup>1</sup>, L.E. Fedotova<sup>1</sup>, E.A. Bakhirev<sup>1</sup>, I.O. Smirnov<sup>1</sup>, K.I. Vorozhbit<sup>1</sup>, A.M. Zavyalova<sup>1</sup>, B.I. Belikov<sup>1</sup>, D.S. Rudenko<sup>1</sup>, I.Yu. Torshin<sup>3</sup>, M.A. Rogozin<sup>1</sup>, A.N. Galustyan<sup>2</sup>, O.A. Gromova<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Ivanovo State Medical University (8 Sheremetyevsky Ave., Ivanovo 153012, Russian Federation)

<sup>2</sup> Saint Petersburg Pediatric Medical University (2 Litovskaya Str., Saint Petersburg 194100, Russian Federation)

<sup>3</sup> Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences (44 corp. 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russian Federation)

**Corresponding author:** Olga A. Gromova, email: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

#### ABSTRACT

**Background.** Low-sodium salt substitutes (LSSS) are widely used in the dietary management of patients with arterial hypertension.

**Objective:** To investigate the effects of LSSS in white rats using a model of accelerated “dietary-related” aging induced by D-galactose combined with palm oil, dietary L-methionine, sodium chloride in drinking water, and ferrous sulfate.

**Material and methods.** The study included 30 male Wistar rats weighing 300–500 g. Model induction was performed until Day 13; after that, all animals with reproduced pathology were switched to a standard diet, and a subset of these animals received LSSS therapy until Day 54 of the experiment. On Days 0, 13, and 54, sixty parameters were assessed, including the results of complete blood count, serum biochemistry, and neurological testing.

**Results.** The model reproduced a complex of disorders, including altered biomarkers of multiple organ pathology, hematopoietic dysfunction, and deterioration of neurological status. The use of LSSS from Day 13 to Day 54 mitigated the progression of accelerated multiple organ aging. In particular, model induction increased serum creatinine (intact:  $35.67 \pm 1.21$   $\mu\text{mol/l}$ ; model, Day 54:  $39.17 \pm 1.47$   $\mu\text{mol/l}$ ;  $p=0.000628$ ) with a significant reduction in glomerular filtration rate (GFR) (intact:  $167.41 \pm 7.26$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; model, Day 54:  $153.4 \pm 6.32$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $p=0.002646$ ). The LSSS promoted the normalization of serum creatinine (model, Day 54:  $39.17 \pm 1.47$   $\mu\text{mol/l}$ ; LSSS:  $33.33 \pm 1.86$   $\mu\text{mol/l}$ ;  $p=0.000628$ ) and GFR (model, Day 54:  $153.4 \pm 6.32$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; LSSS:  $181.1 \pm 12.27$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>;  $p=0.002646$ ), bringing these parameters toward values typical of intact animals. Furthermore, LSSS contributed to the normalization of iron and electrolyte metabolism. It restored transferrin saturation (model, Day 54:  $69.88 \pm 11.79\%$ ; LSSS:  $46.7 \pm 10.8\%$ ;  $p=0.053335$ ), with levels comparable to those of intact animals. Improvements were also noted in the levels of magnesium (model, Day 54:  $1.12 \pm 0.01$  mmol/l; LSSS:  $1.22 \pm 0.14$  mmol/l;  $p=0.004019$ ), sodium (model, Day 54:  $141.42 \pm 1.3$  mmol/l; LSSS:  $138.13 \pm 1.61$  mmol/l;  $p=0.069579$ ), and potassium (model, Day 54:  $7.29 \pm 0.05$  mmol/l; LSSS:  $8.06 \pm 1.72$  mmol/l). LSSS also reduced liver damage induced by the model, alleviated chronic inflammation, and normalized hematopoiesis (restoration of immature reticulocyte fractions, medium- and high-fluorescence fractions). Neurological evaluation using the open field and Porsolt tests demonstrated that model-induced neurological impairments were effectively mitigated by LSSS therapy.

**Conclusion.** Standardized LSSS administration promotes attenuation of aging-related pathophysiology in the studied experimental model.

#### KEYWORDS

aging model, salt substitutes, D-galactose, methionine, multiple organ pathology, iron overload

#### For citation

Grishina T.R., Bragina E.A., Demidov V.I., Kalacheva A.G., Zhidomorov N.Yu., Bogacheva T.E., Garanin A.A., Gogoleva I.V., Limanova O.A., Fedotova L.E., Bakhirev E.A., Smirnov I.O., Vorozhbit K.I., Zavyalova A.M., Belikov B.I., Rudenko D.S., Torshin I.Yu., Rogozin M.A., Galustyan A.N., Gromova O.A. The effects of low-sodium salt substitute on multiple organ pathology markers in the experimental “dietary-related” aging model based on D-galactose highlight the significant role of correcting elemental balance in salt-dependent arterial hypertension and aging. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2026; 19 (1): xx–xx (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2026.339>.

#### Основные моменты

##### Что уже известно об этой теме?

- ▶ Избыточное потребление соли является основным фактором риска гипертензии и сердечно-сосудистой патологии
- ▶ Солезаменители с пониженным содержанием натрия и обогащенные калием и магнием могут снижать артериальное давление и улучшать состояние сосудов
- ▶ Экспериментальные модели «диетарной» гипертензии позволяют оценивать эффективность гипотензивных вмешательств

##### Что нового дает статья?

- ▶ Показано, что гипонатриевый солезаменитель (ГНСЗ) достоверно снижает систолическое и диастолическое давление у крыс с «диетарной» гипертензией
- ▶ ГНСЗ улучшал биохимические показатели (липидный спектр, электролитный баланс, ферменты печени) по сравнению с контролем
- ▶ Длительное применение ГНСЗ уменьшало выраженность сосудистых и органных повреждений в экспериментальной модели

##### Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ ГНСЗ может рассматриваться как потенциальная диетологическая мера для пациентов с гипертензией и метаболическими нарушениями
- ▶ Результаты служат основанием для дальнейших клинических исследований применения ГНСЗ в группах риска
- ▶ Открывается возможность включения ГНСЗ в профилактическую кардиологию и диетологические рекомендации

#### Highlights

##### What is already known about the subject?

- ▶ Excessive sodium intake is a major risk factor for hypertension and cardiovascular pathology
- ▶ Low-sodium salt substitutes enriched with potassium and magnesium may lower blood pressure and improve vascular health
- ▶ Experimental models of diet-induced hypertension help evaluate the efficacy of antihypertensive interventions

##### What are the new findings?

- ▶ The low-sodium salt substitute (LSSS) was shown to significantly reduce systolic and diastolic blood pressure in rats with diet-induced hypertension
- ▶ LSSS improved biochemical parameters, including lipid profile, electrolyte balance, and liver enzymes, compared to the control group
- ▶ Long-term use of LSSS reduced vascular and organ damage in the experimental model

##### How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ LSSS can be a viable dietary strategy for patients with hypertension and metabolic disorders
- ▶ The findings provide rationale for further clinical studies of LSSS in at-risk populations
- ▶ LSSS substitutes hold potential for integration into preventive cardiology and dietary guidelines

## ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Гипосолевые и безнатриевые диеты трудно переносятся пациентами с артериальной гипертензией (АГ) и характеризуются низкой комплаентностью к лечению. Одним из перспективных направлений является использование гипонатриевых солезаменителей (ГНСЗ) при приготовлении пищи. Пробразом современных солезаменяющих смесей является морская соль, представляющая собой естественную комбинацию хлоридов натрия, магния и калия, сульфатов магния и кальция, бромида и карбоната магния, которая была предложена в качестве альтернативы столовой соли [1]. Исследовательская программа INTERSALT убедительно показала важность этого подхода для профилактики и лечения АГ [2].

При разработке заменителей поваренной соли следует решить вопрос о включении в их состав хлорида натрия. Например, начиная с 1970-х гг. выпускается отечественная диетическая соль Санасол<sup>®</sup>, которая является безнатриевой

солевой смесью. Ее применение при ограничении поваренной соли в диете у пациентов с АГ снижает солевой голод, способствует нормализации артериального давления, позволяет снизить дозы диуретиков и бета-адреноблокаторов [3, 4]. При исследовании солезаменителей известны случаи повышения секреции альдостерона, гиперкалиемии, особенно на фоне приема калийсберегающих диуретиков [5].

По мере углубления представлений о роли различных ионов в регуляции артериального давления стали появляться более сложные комбинации солей. ГНСЗ был разработан на кафедре фармакологии ФГБОУ ВПО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России. Данный препарат представляет собой оригинальный заменитель поваренной соли с пониженным содержанием натрия хлорида и включением органических и неорганических солей калия, магния, кальция, глютаминовой кислоты. Он хорошо имитирует вкус поваренной соли (3,6 балла, 4,3 балла для хлорида натрия), имеет низкую токсичность (ЛД<sub>50</sub><sup>1</sup> 12,8±1,5 г/кг массы при введении

<sup>1</sup> ЛД<sub>50</sub> (летальная доза, 50%) – термин в токсикологии, который означает среднюю дозу вещества, вызывающую гибель половины членов испытываемой группы.

крысам в желудок; ЛД50 для хлорида натрия –  $7,0 \pm 1,3$  г/кг), снижает солевой голод, имеет выраженный антигипертензивный, противоотечный эффекты, на модели АГ и сердечной недостаточности оказывает благоприятные метаболические эффекты<sup>2</sup>.

Таким образом, несмотря на накопленные данные о способности ГНСЗ снижать артериальное давление и улучшать отдельные кардиометаболические показатели, системные эффекты подобных вмешательств в условиях комплексных диетарных факторов риска остаются изученными недостаточно. В частности, ограничено число экспериментальных работ, оценивающих влияние солезаменителей на формирование полиорганной патологии, включая нарушения функции почек, печени, обмена железа, системного воспаления и поведенческих проявлений, характерных для ускоренного старения. Между тем именно сочетание высокой натриевой нагрузки, избыточного потребления насыщенных жиров, метаболических нарушений и прооксидантных факторов рассматривается как важный патогенетический механизм возраст-ассоциированной патологии. В связи с этим представляет интерес экспериментальная оценка эффектов ГНСЗ в моделях, воспроизводящих комплекс диетарных факторов риска и связанных с ними системных нарушений.

**Цель** – изучение эффектов приема ГНСЗ на модели ускоренного «диетарного» старения у белых крыс, вызванного D-галактозой в сочетании с пальмовым маслом, L-метионином в диете, хлоридом натрия в питьевой воде и сульфатом железа.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

### Экспериментальные животные / Experimental animals

Исследование было выполнено на 30 крысах-самцах линии Wistar массой 300–500 г., которые были распределены на четыре группы так, чтобы индивидуальное значение массы тела не отклонялось от среднего по группе более чем на 20%. Взвешивание осуществляли на электронных весах для взвешивания крыс/мышей (Cas Corporation, Россия).

В первой группе (n=6, интактный контроль, возраст 3,5 мес) животные получали нормальную диету и питье в виде чистой питьевой воды. Во второй группе (n=6, естественное старение, возраст более 1 года) крысы также получали нормальную диету и питье в виде чистой питьевой воды. В третьей (n=12) и четвертой (n=6) группах возраст животных составлял 3,5 мес и воспроизводилась модель старения.

Животные содержались в стандартных условиях в соответствии с СП 2.2.1.3218-14<sup>3</sup> (в поликарбонатных клетках, группами одного пола (самцы), на подстилке, клетки покрыты стальными решетчатыми крышками с кормовым углублением). В качестве подстилки использовались опилки. Корм для содержания лабораторных животных ЛБК-120 (АО «БиоПро», Россия), приготовленный по ГОСТ Р 50258-92<sup>4</sup>, давался *ad libitum* в кормовое углубление стальной решетчатой крышки клетки. Данные о составе и качестве корма от производителя хранились в документации лаборатории и в файле исследования. Животным давалась вода *ad libitum* в стандартных поилках со стальными крышками-носиками, соответствующая ГОСТ Р 51232-98<sup>5</sup>.

Соблюдались контролируемые условия окружающей среды (18–26 °С, относительная влажность воздуха 30–70%). В комнатах содержания животных поддерживался 12-часовой цикл освещения. Контроль условий окружающей среды осуществлялся измерителем комбинированным Testo (TestoAG, Германия) и фиксировался в соответствующем журнале. Для акклиматизации лабораторные животные до начала исследования содержались 5 дней в одиночных клетках. Во время этого периода у них ежедневно контролировалось клиническое состояние путем визуального осмотра. Животные с обнаруженными в ходе осмотра отклонениями не были включены в экспериментальные группы.

### Модель ускоренного старения / Accelerated aging model

Модель старения воспроизводили следующим образом: животным в течение 12 сут в питание включали пальмовое масло в дозе 30 г/кг/сут (CandleM, Индонезия), раствор D-галактозы в дозе 0,5 г/кг/сут (CAS 59-23-4, Himedia, Индия) и L-метионин в дозе 0,15 г/кг/сут *per os* путем зондирования (CAS 63-68-3, ServiceBio), 1% раствор натрия хлорида в виде питья, а также внутривентрикулярно вводили железо сернокислое – 25 мг/кг/сут (АО «ЛенРеактив», Россия).

Разработанная модель ускоренного старения ориентирована на реалистичное моделирование нарушений диеты, которые повсеместны для различных популяций человека, в т.ч. в пожилом возрасте. Так, перегрузка D-галактозой нарушает углеводный обмен и ускоряет нейродегенеративные изменения мозга, характерные для пожилых людей. Перегрузка хлоридом натрия соответствует формированию солезависимых форм АГ. Перегрузка насыщенными жирами пальмового масла создает условия для атерогенеза сосудов и дисфункции печени. Нарушения печени усиливаются вследствие перегрузки метионином, трансформирующимся в избыток гомоцистеина (особенно на фоне дефицита потребления фолатов), вызывая эндотелиальную дисфункцию. Перегрузка железом усиливает эндотелиопатию, атерогенез, нарушения функции печени, также стимулируя развитие полиорганной патологии, характерной для пожилых.

### Ход эксперимента / Experimental process

Через 13 дней от начала эксперимента крысам контрольной группы, группы естественного старения и группы «модель старения» (n=6) вводили золазепам (Золетил®, Virbac, Франция) в дозировке 20 мг (10 мг золазепама + 10 мг тилетамина), забирали кровь для биохимического анализа и секционный материал (печени, почек, мозга, сердца, кожи) для патоморфологического анализа. У крыс с моделью старения проводили неврологическое тестирование: тест «открытое поле» и плавающий тест.

Остальных крыс переводили на нормальную диету и обычный питьевой режим. С 13-го дня исследования в третьей группе «модель старения» (n=6) животные медикаментозного лечения не получали. Одновременно в четвертой группе «модель старения + ГНСЗ» животные получали препарат (1% раствор, 0,02 мг/мл/сут) *per os* в течение 1 мес. На 54-й день исследования животных из третьей (n=6) и четвертой (n=6)

<sup>2</sup> Бранчевский Л.Л., Гришина Т.Р. Авторское свидетельство СССР № 1375237, 1988 г.

<sup>3</sup> СП 2.2.1.3218-14 от 29 августа 2014 г. № 51 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)».

<sup>4</sup> ГОСТ Р 50258-92 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия».

<sup>5</sup> ГОСТ Р 51232-98 «Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля качества».

групп наркотизировали, проводили забор крови для биохимического анализа и секционного материала (печени, почек, мозга, сердца, кожи) для патогистологического изучения.

#### Оцениваемые показатели / Evaluated indicators

Наблюдения за животными проводили ежедневно. Фиксировали общее состояние, аппетит, особенности поведения, интенсивность и характер двигательной активности, частоту и глубину дыхательных движений, состояние волосяного и кожного покрова, положение хвоста, количество и консистенцию фекальных масс. На 0-й, 13-й, 54-й дни в крови определяли показатели, перечисленные в **таблице 1**.

#### Патогистологическое исследование секционного материала / Histopathological examination of autopsy specimens

На 13-й и 54-й дни исследования животных выводили из эксперимента путем достижения наркотической смерти с использованием золазепама (Золетил®, Virbac, Франция). Посредством краниотомии головной мозг извлекали целиком и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, через 1 сут с помощью фронтальных разрезов выделяли зону прецентральной извилины переднего мозга, мозжечок, ствол головного мозга.

После эвисцерации сердце, печень, почки и фрагменты кожного покрова фиксировали в 10% растворе нейтраль-

**Таблица 1 (начало).** Показатели, оцениваемые в эксперименте

**Table 1 (beginning).** Parameters evaluated in experiment

| Показатель / Parameter  | Единицы / Units  |
|---|--|
| Креатинин в сыворотке / Serum creatinine  | мкмоль/л // $\mu\text{mol/l}$                            |
| Скорость клубочковой фильтрации / Glomerular filtration rate  | мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> // ml/min/1,73 м <sup>2</sup> |
| Белок общий / Total protein   | г/л // g/l   |
| Аспаратаминотрансфераза / Aspartate aminotransferase  | Ед/л // U/l  |
| Аланинаминотрансфераза / Alanine aminotransferase   | Ед/л // U/l  |
| Фолаты в сыворотке / Serum folates  | нмоль/л // nmol/l  |
| Витамин В12 (цианкобаламин) в сыворотке / Serum vitamin B12 (cyanocobalamin)                          | пг/мл // pg/ml   |
| Железо в сыворотке / Serum iron   | мкмоль/л // $\mu\text{mol/l}$                            |
| Ферритин / Ferritin   | мкг/л // mcg/l   |
| Трансферрин / Transferrin   | г/л // g/l   |
| Коэффициент насыщения трансферрина железом / Transferrin iron saturation coefficient                  | %  |
| Билирубин общий / Total bilirubin   | мкмоль/л // $\mu\text{mol/l}$                            |
| Билирубин прямой / Direct bilirubin   | мкмоль/л // $\mu\text{mol/l}$                            |
| Лейкоциты / Leukocytes  | $10^9/\text{л}$ // $10^9/\text{l}$                       |
| Эритроциты / Erythrocytes   | $10^{12}/\text{л}$ // $10^{12}/\text{l}$                 |
| Гемоглобин в крови / Blood hemoglobin   | г/л // g/l   |
| Гематокрит / Hematocrit   | %  |
| Средний объем эритроцита / Mean corpuscular volume  | фл / fl  |
| Среднее содержание гемоглобина в эритроците / Mean corpuscular hemoglobin content                     | пг / pg  |
| Средняя концентрация гемоглобина в эритроците / Mean corpuscular hemoglobin concentration             | г/л // g/l   |
| Стандартное отклонение распределения эритроцитов / Standard deviation of erythrocyte distribution     | фл / fl  |
| Коэффициент вариации распределения эритроцитов / Coefficient of variation of erythrocyte distribution | %  |
| Тромбоциты / Thrombocytes   | $10^9/\text{л}$ // $10^9/\text{l}$                       |
| Ширина распределения тромбоцитов по объему / Thrombocyte distribution width by volume                 | фл / fl  |
| Средний объем тромбоцита / Mean thrombocyte volume  | фл / fl  |
| Коэффициент больших тромбоцитов / Large thrombocyte ratio   | %  |
| Нейтрофилы / Neutrophils  | $10^9/\text{л}$ , % // $10^9/\text{l}$ , %               |
| Лимфоциты / Lymphocytes   | $10^9/\text{л}$ , % // $10^9/\text{l}$ , %               |
| Моноциты / Monocytes  | $10^9/\text{л}$ , % // $10^9/\text{l}$ , %               |
| Эозинофилы / Eosinophils  | $10^9/\text{л}$ , % // $10^9/\text{l}$ , %               |
| Базофилы / Basophils  | $10^9/\text{л}$ , % // $10^9/\text{l}$ , %               |
| Индекс Ментцера / Mentzer Index   | у.е. / c.u.  |
| Индекс Сирдаха / Sirdah Index   | у.е. / c.u.  |
| Скорость оседания эритроцитов / Erythrocyte sedimentation rate  | мм/ч // mm/h   |
| Ретикулоциты / Reticulocytes  | $10^9/\text{л}$ , % // $10^9/\text{l}$ , %               |

Таблица 1 (окончание). Показатели, оцениваемые в эксперименте

Table 1 (end). Parameters evaluated in experiment

| Показатель / Parameter   | Единицы / Units              |
|--|------------------------------|
| Фракция незрелых ретикулоцитов / Immature reticulocyte fraction  | %                            |
| Фракция низкой флюоресценции / Low fluorescence fraction   | %                            |
| Фракция средней флюоресценции / Mean fluorescence fraction   | %                            |
| Фракция высокой флюоресценции / High fluorescence fraction   | %                            |
| Магний в сыворотке / Serum magnesium   | ммоль/л // $\mu\text{mol/l}$ |
| Натрий в сыворотке / Serum sodium  | ммоль/л // $\mu\text{mol/l}$ |
| Калий в сыворотке / Serum potassium  | ммоль/л // $\mu\text{mol/l}$ |
| Открытое поле, горизонтальная активность, темные области / Open field, horizontal activity, dark areas   | у.е. / c.u.                  |
| Открытое поле, горизонтальная активность, светлые области / Open field, horizontal activity, light areas | у.е. / c.u.                  |
| Открытое поле, горизонтальная активность, общее значение / Open field, horizontal activity, total        | у.е. / c.u.                  |
| Открытое поле, вертикальная активность, стенка / Open field, vertical activity, wall                     | у.е. / c.u.                  |
| Открытое поле, вертикальная активность, на вису / Open field, vertical activity, hanging                 | у.е. / c.u.                  |
| Открытое поле, вертикальная активность, общее значение / Open field, vertical activity, total            | у.е. / c.u.                  |
| Открытое поле, норки / Open field, minks   | у.е. / c.u.                  |
| Открытое поле, груминг короткий / Open field, short grooming   | у.е. / c.u.                  |
| Открытое поле, груминг длительный / Open field, long grooming  | у.е. / c.u.                  |
| Открытое поле, болюсы / Open field, boluses  | у.е. / c.u.                  |
| Тест Порсолта, время неподвижности / Porsolt test, immobility time                                       | с / sec                      |
| Тест Порсолта, время активного плавания / Porsolt test, active swimming time                             | с / sec                      |
| Тест Порсолта, время борьбы / Porsolt's test, struggle time  | с / sec                      |

ного формалина, через 1 сут ткани препарировали, выделяли фрагменты миокарда левого желудочка, правой и левой долей печени, кортикальные отделы правой и левой почек, которые повторно фиксировали. После вторичной фиксации и промывки материала проводку (обезжизнение) тканей головного мозга, печени и почек осуществляли с помощью 99% изопропилового спирта. В дальнейшем кусочки заливали парафином и изготовленные на санном микротоме Microm<sup>®</sup> HM 325 (Thermo Fisher Scientific Microm International GmbH, Германия) гистологические срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

Дубликаты срезов с помощью набора реактивов компании ООО «БиоВитрум» (Россия) окрашивали по Перльсу для выявления в тканях трехвалентного железа. Результатом проведенной реакции должно быть образование окрашенной в синий цвет соли – берлинской лазури.

#### Статистический анализ / Statistical analysis

Для изученных показателей проводили подсчет среднего и стандартного отклонения ( $M \pm m$ ). Оценку статистической достоверности осуществляли по критерию Манна–Уитни. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При необходимости тесты на нормальность распределения выполняли с помощью визуального анализа наблюдаемых и ожидаемых гистограмм распределения данных с подтверждением тестом  $\chi^2$  нулевой гипотезы об отсутствии отличий между наблюдаемым распределением и ожидаемым нормальным распределением ( $p > 0,05$ ). Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и таблиц MS Excel (Microsoft, США).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Результаты экспериментального исследования показали, что при воспроизведении модели формируется комплекс нарушений, включающий отклонения биомаркеров полиорганной патологии, нарушения кроветворения и ухудшение неврологического состояния животных. Применение ГНСЗ с 13-го по 54-й день эксперимента обращало вспять эти неблагоприятные изменения. Для некоторых показателей ГНСЗ способствовал восстановлению значений до интервалов нормы, характерных для группы интактных животных.

#### Биомаркеры полиорганной патологии / Multiple organ pathology biomarkers

В случае изученных биомаркеров полиорганной патологии (табл. 2) воспроизведение модели приводило к поражению почек (изменения креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уровней натрия) и печени (изменения показателей аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), фолатов, витамина В12, ферритина). Применение ГНСЗ в ряде случаев компенсировало нарушения, возникающие при воспроизведении модели.

#### Функции почек

Прежде всего следует отметить изменения показателей функции почек. При воспроизведении модели наблюдалось повышение креатинина в сыворотке (интактные:  $35,67 \pm 1,21$  мкмоль/л; модель, 54-й день:  $39,17 \pm 1,47$  мкмоль/л;  $p = 0,000628$ ) на фоне достоверного снижения СКФ (интактные:  $167,41 \pm 7,26$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; модель, 54-й день:  $153,4 \pm 6,32$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;  $p = 0,002646$ ). Эти

Таблица 2. Биомаркеры полиорганной патологии при воспроизведении модели и в динамике лечения

Table 2. Biomarkers of multiple organ pathology during model induction and treatment dynamics

| Показатель / Parameter  | Интактные / Intact | Модель, 54-й день / Model, Day 54 | $p_n / p_i$ | ГНСЗ / LSSS        | $p_n / p_i$ |
|---|--------------------|-----------------------------------|-------------|--------------------|-------------|
| Креатинин, мкмоль/л // Creatinine, $\mu\text{mol/l}$  | 35,67 $\pm$ 1,21   | 39,17 $\pm$ 1,47                  | 0,000628    | 33,33 $\pm$ 1,86   | 0,00008     |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> // Glomerular filtration rate, ml/min/1,73 м <sup>2</sup> | 167,41 $\pm$ 7,26  | 153,40 $\pm$ 6,32                 | 0,002646    | 181,10 $\pm$ 12,27 | 0,00071     |
| Белок общий, г/л // Total protein, g/l  | 59,15 $\pm$ 2,21   | 61,62 $\pm$ 1,24                  | 0,022479    | 61,13 $\pm$ 0,76   | NS          |
| Аланинаминотрансфераза, Ед/л // Alanine aminotransferase, U/l   | 22,78 $\pm$ 3,20   | 39,10 $\pm$ 1,18                  | 0,000008    | 28,30 $\pm$ 2,87   | 0,00004     |
| Фолаты, нмоль/л // Foliates, nmol/l   | 50,82 $\pm$ 14,01  | 26,82 $\pm$ 5,99                  | 0,003321    | 29,77 $\pm$ 5,36   | NS          |
| Витамин В12, пг/мл // Vitamin B12, pg/ml  | 264,50 $\pm$ 58,12 | 380,50 $\pm$ 29,04                | 0,001451    | 275,00 $\pm$ 49,29 | 0,000949    |
| Коэффициент насыщения трансферрина железом, % / Transferrin iron saturation coefficient, %                            | 29,48 $\pm$ 8,29   | 69,88 $\pm$ 11,79                 | 0,053335    | 46,70 $\pm$ 10,80  | 0,057574    |
| Магний, ммоль/л // Magnesium, $\mu\text{mol/l}$   | 1,25 $\pm$ 0,08    | 1,12 $\pm$ 0,01                   | 0,004019    | 1,22 $\pm$ 0,14    | 0,070877    |
| Натрий, ммоль/л // Sodium, $\mu\text{mol/l}$  | 140,03 $\pm$ 1,65  | 141,42 $\pm$ 1,30                 | 0,069579    | 138,13 $\pm$ 1,61  | 0,001623    |
| Калий, ммоль/л // Potassium, $\mu\text{mol/l}$  | 7,95 $\pm$ 0,33    | 7,29 $\pm$ 0,05                   | 0,002001    | 8,06 $\pm$ 1,72    | NS          |

Примечание.  $p_n$  – различия с интактными животными;  $p_c$  – различия с группой контроля; ГНСЗ – гипонатриевый солезаменитель; NS (англ. not significant) – статистически недостоверно.

Note.  $p_n$  – differences with intact animals;  $p_c$  – differences with control group; LSSS – low-sodium salt substitute; NS – not significant.

изменения указывают на повреждение тканей почек и обусловленное этим снижение функциональной активности почек при воспроизведении модели ускоренного «диетарного» старения. ГНСЗ способствовал восстановлению уровней креатинина в сыворотке (модель, 54-й день: 39,17 $\pm$ 1,47 мкмоль/л; ГНСЗ: 33,33 $\pm$ 1,86 мкмоль/л;  $p=0,000628$ ) и СКФ (модель, 54-й день: 153,4 $\pm$ 6,32 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; ГНСЗ: 181,1 $\pm$ 12,27 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;  $p=0,002646$ ) в сторону значений, нормальных для интактных животных.

### Функции печени

Полиорганное поражение, возникающее при воспроизведении модели, также затрагивало состояние и биосинтетическую функцию печени. При воспроизведении модели установлено возрастание уровней АЛТ (интактные: 22,78 $\pm$ 3,20 Ед/л; модель, 54-й день: 39,10 $\pm$ 1,18 Ед/л;  $p=0,000008$ ) и витамина В12 (интактные: 264,50 $\pm$ 58,12 пг/мл; модель, 54-й день: 380,50 $\pm$ 29,04 пг/мл;  $p=0,001451$ ), что указывает на усиленное повреждение гепатоцитов. В то же время биосинтез фолатов в печени снижался (интактные: 50,82 $\pm$ 14,01 нмоль/л; модель, 54-й день: 26,82 $\pm$ 5,99 нмоль/л;  $p=0,003321$ ).

Применение ГНСЗ приводило к изменению АЛТ в сторону значений интактных животных (модель, 54-й день: 39,10 $\pm$ 1,18 Ед/л; ГНСЗ: 28,30 $\pm$ 2,87 Ед/л;  $p=0,000008$ ; интактные: 22,78 $\pm$ 3,20 Ед/л), восстановлению уровней витамина В12 (модель, 54-й день: 380,50 $\pm$ 29,04 пг/мл; ГНСЗ: 275,00 $\pm$ 49,29 пг/мл;  $p=0,001451$ , что достоверно не отличалось от значений для интактных животных) и к небольшому повышению уровней фолатов в сторону значений, нормальных для группы интактных животных (модель, 54-й день: 26,82 $\pm$ 5,99 нмоль/л; ГНСЗ: 29,77 $\pm$ 5,36 нмоль/л;  $p=0,003321$ ; интактные: 50,82 $\pm$ 14,01 нмоль/л).

### Обмен железа

Воспроизведение модели приводило к нарушениям обмена железа и уровней электролитов в крови: установ-

лено возрастание коэффициента насыщения трансферрина железом (интактные: 29,48 $\pm$ 8,29%; модель, 54-й день: 69,88 $\pm$ 11,79%;  $p=0,053335$ ) и натрия в сыворотке (интактные: 140,03 $\pm$ 1,65 ммоль/л; модель, 54-й день: 141,42 $\pm$ 1,30 ммоль/л;  $p=0,069579$ ) при падении уровней магния (интактные: 1,25 $\pm$ 0,08 ммоль/л; модель, 54-й день: 1,12 $\pm$ 0,01 ммоль/л;  $p=0,004019$ ) и калия (интактные: 7,95 $\pm$ 0,33 ммоль/л; модель, 54-й день: 7,29 $\pm$ 0,05 ммоль/л;  $p=0,002001$ ) в сыворотке.

ГНСЗ способствовал восстановлению обмена железа и электролитов, нормализуя значения коэффициента насыщения трансферрина железом (модель, 54-й день: 69,88 $\pm$ 11,79%; ГНСЗ: 46,70 $\pm$ 10,80%;  $p=0,053335$ , что достоверно не отличалось от значений для интактных животных), магния (модель, 54-й день: 1,12 $\pm$ 0,01 ммоль/л; ГНСЗ: 1,22 $\pm$ 0,14 ммоль/л;  $p=0,004019$ , что достоверно не отличалось от значений для интактных животных), натрия (модель, 54-й день: 141,42 $\pm$ 1,30 ммоль/л; ГНСЗ: 138,13 $\pm$ 1,61 ммоль/л;  $p=0,069579$ ) и калия (модель, 54-й день: 7,29 $\pm$ 0,05 ммоль/л; ГНСЗ: 8,06 $\pm$ 1,72 ммоль/л;  $p=0,002001$ , что достоверно не отличалось от значений для интактных животных) в сыворотке.

### Кроветворение / Hematopoiesis

Анализ значений показателей общего анализа крови (табл. 3) позволяет утверждать, что воспроизведение модели негативно сказывается на процессах кроветворения (нарушения распределения размеров эритроцитов и тромбоцитов, уровней других форменных элементов крови) и сопровождается, в частности, возрастанием хронического системного воспаления (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровни лейкоцитов, в т.ч. нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и др.). Применение ГНСЗ приводило к нормализации значений большинства показателей к интервалам нормы.

Воспроизведение модели приводило к выраженному усилению провоспалительного фона: установлены достоверные повышения уровней лейкоцитов (интактные: 4,63 $\pm$ 1,26 $\times$ 10<sup>9</sup>/л;

Таблица 3. Показатели общего анализа крови и индексы Ментцера и Сирдаха

Table 3. Complete blood count parameters, Mentzer and Sirdah Indexes

| Показатель / Parameter  | Интактные / Intact | Модель, 54-й день / Model, Day 54 | $p_n / p_i$ | ГНСЗ / LSSS    | $p_n / p_i$          |
|---|--------------------|-----------------------------------|-------------|----------------|----------------------|
| Лейкоциты, $10^9/л$ // Leukocytes, $10^9/l$   | 4,63±1,26          | 9,21±0,40                         | 0,000074    | 6,67±2,50      | 0,027694             |
| Эритроциты, $10^{12}/л$ // Erythrocytes, $10^{12}/l$  | 6,15±0,55          | 8,21±0,37                         | 0,000020    | 8,51±0,71      | NS                   |
| Гемоглобин в крови, г/л // Blood hemoglobin, g/l  | 148,83±4,54        | 143,50±1,87                       | 0,016941    | 143,33±7,23    | NS                   |
| Гематокрит, % / Hematocrit, %   | 48,97±2,27         | 43,67±0,96                        | 0,000659    | 42,70±1,12     | 0,070047             |
| Средний объем эритроцита, фл / Mean corpuscular volume, fl  | 49,08±2,50         | 52,45±1,15                        | 0,009999    | 50,43±4,33     | NS                   |
| Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг / Mean corpuscular hemoglobin content, pg                   | 15,78±0,33         | 17,15±0,52                        | 0,000270    | 16,90±10       | NS                   |
| Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л // Mean corpuscular hemoglobin concentration, g/l        | 285,67±31,24       | 327,50±1,05                       | 0,010961    | 336,00±10,99   | 0,058479             |
| Коэффициент вариации распределения эритроцитов, % / Coefficient of variation of erythrocyte distribution, % | 14,72±0,55         | 15,45±0,10                        | 0,010712    | 15,07±0,88     | NS                   |
| Тромбоциты, $10^9/л$ // Thrombocytes, $10^9/l$  | 509,67±121,63      | 844,50±19,36                      | 0,000475    | 1083,33±360,06 | 0,082648             |
| Ширина распределения тромбоцитов по объему / Thrombocyte distribution width by volume                       | 15,22±0,12         | 14,70±0,09                        | 0,000005    | 14,93±0,19     | 0,01354              |
| Средний объем тромбоцита, фл / Mean thrombocyte volume, fl  | 7,75±0,47          | 7,35±0,29                         | 0,056624    | 7,27±0,14      | NS                   |
| Коэффициент больших тромбоцитов, % / Large thrombocyte ratio, %   | 12,87±2,27         | 10,25±1,89                        | 0,028062    | 9,60±0,24      | NS                   |
| Нейтрофилы, $10^9/л$ // Neutrophils, $10^9/l$   | 1,70±0,95          | 2,66±0,70                         | 0,038399    | 2,80±0,80      | NS                   |
| Моноциты, $10^9/л$ // Monocytes, $10^9/l$   | 0,52±0,23          | 0,70±0,09                         | 0,064528    | 0,56±0,31      | NS                   |
| Эозинофилы, $10^9/л$ // Eosinophils, $10^9/l$   | 0,11±0,07          | 0,17±0,01                         | 0,050041    | 0,08±0,01      | $3,8 \times 10^{-7}$ |
| Нейтрофилы, % / Neutrophils, %  | 40,95±15,28        | 28,75±7,01                        | 0,059321    | 43,67±5,68     | 0,001267             |
| Лимфоциты, % / Lymphocytes, %   | 43,53±16,63        | 61,80±7,21                        | 0,021906    | 47,13±4,53     | 0,001303             |
| Эозинофилы, % / Eosinophils, %  | 3,00±0,00          | 1,80±0,26                         | 0,000048    | 1,37±0,57      | 0,066582             |
| Индекс Ментцера, у.е. / Mentzer Index, с.и.   | 5,68±0,04          | 6,29±0,55                         | 0,020691    | 6,24±0,84      | NS                   |
| Индекс Сирдаха, у.е. / Sirdah Index, с.и.   | -1,07±0,51         | 1,03±3,12                         | 0,081072    | 2,69±5,83      | NS                   |
| Скорость оседания эритроцитов, мм/ч // Erythrocyte sedimentation rate, mm/h                                 | 15,00±10,32        | 36,50±1,38                        | 0,001765    | 17,00±12,03    | 0,005187             |
| Фракция незрелых ретикулоцитов, % / Immature reticulocyte fraction, %                                       | 43,25±6,07         | 26,70±0,90                        | 0,000506    | 42,90±4,16     | $7,3 \times 10^{-5}$ |
| Фракция низкой флуоресценции, % / Low fluorescence fraction, %  | 63,80±8,60         | 73,25±1,60                        | 0,021332    | 57,10±4,16     | $3,8 \times 10^{-5}$ |
| Фракция средней флуоресценции, % / Mean fluorescence fraction, %  | 19,35±3,21         | 14,15±3,13                        | 0,008723    | 19,07±2,71     | 0,00797              |
| Фракция высокой флуоресценции, % / High fluorescence fraction, %  | 20,85±1,99         | 12,60±4,24                        | 0,001688    | 23,83±6,08     | 0,002447             |

Примечание.  $p_n$  – различия с интактными животными;  $p_c$  – различия с группой контроля; ГНСЗ – гипонатриевый солевой заменитель; NS (англ. not significant) – статистически недостоверно.

Note.  $p_n$  – differences with intact animals;  $p_c$  – differences with control group; LSSS – low-sodium salt substitute; NS – not significant.

модель, 54-й день:  $9,21 \pm 0,40 \times 10^9/л$ ;  $p=0,000074$ ), нейтрофилов (интактные:  $1,70 \pm 0,95 \times 10^9/л$ ; модель, 54-й день:  $2,66 \pm 0,70 \times 10^9/л$ ;  $p=0,038399$ ), моноцитов (интактные:  $0,52 \pm 0,23 \times 10^9/л$ ; модель, 54-й день:  $0,70 \pm 0,09 \times 10^9/л$ ;  $p=0,064528$ ), эозинофилов (интактные:  $0,11 \pm 0,07 \times 10^9/л$ ; модель, 54-й день:  $0,17 \pm 0,01 \times 10^9/л$ ;

$p=0,050041$ ), нейтрофилов (интактные:  $40,95 \pm 15,28\%$ ; модель, 54-й день:  $28,75 \pm 7,01\%$ ;  $p=0,059321$ ). Возрастание хронического воспаления подтверждалось и повышением уровней СОЭ (интактные:  $15,00 \pm 10,32$  мм/ч; модель, 54-й день:  $36,50 \pm 1,38$  мм/ч;  $p=0,001765$ ).

Использование ГНСЗ способствовало ослаблению хронического воспаления. Оно приводило к нормализации уровня лейкоцитов (модель, 54-й день:  $9,21 \pm 0,40 \times 10^9/\text{л}$ ; ГНСЗ:  $6,67 \pm 2,50 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p=0,000074$ ), нейтрофилов (модель, 54-й день:  $2,66 \pm 0,70 \times 10^9/\text{л}$ ; ГНСЗ:  $2,80 \pm 0,80 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p=0,038399$ ), В случае других показателей значения полностью возвращались к норме и достоверно не отличались от значений для интактных животных, что наглядно видно по уровням моноцитов (модель, 54-й день:  $0,70 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$ ; ГНСЗ:  $0,56 \pm 0,31 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p=0,064528$ ), эозинофилов (модель, 54-й день:  $0,17 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ ; ГНСЗ:  $0,08 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p=0,050041$ ), нейтрофилов (модель, 54-й день:  $28,75 \pm 7,01\%$ ; ГНСЗ:  $43,67 \pm 5,68\%$ ;  $p=0,059321$ ) и СОЭ (модель, 54-й день:  $36,50 \pm 1,38$  мм/ч; ГНСЗ:  $17,00 \pm 12,03$  мм/ч;  $p=0,001765$ ).

ГНСЗ практически не оказывал влияния на некоторые эритроцитарные показатели кроветворения, которые нарушались при воспроизведении модели ускоренного старения, включая уровни эритроцитов (интактные:  $6,15 \pm 0,55 \times 10^{12}/\text{л}$ ; модель, 54-й день:  $8,21 \pm 0,37 \times 10^{12}$ ;  $p=0,00002$ ), гемоглобина (интактные:  $148,83 \pm 4,54$  г/л; модель, 54-й день:  $143,50 \pm 1,87$  г/л;  $p=0,016941$ ), гематокрит (интактные:  $48,97 \pm 2,27\%$ ; модель, 54-й день:  $43,67 \pm 0,96\%$ ;  $p=0,000659$ ) и среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (интактные:  $285,67 \pm 31,24$  г/л; модель, 54-й день:  $327,50 \pm 1,05$  г/л;  $p=0,010961$ ).

Применение ГНСЗ также не приводило к улучшению показателей тромбоцитарного кроветворения, которые нарушались при воспроизведении модели, включая уровни тромбоцитов (интактные:  $509,67 \pm 121,63 \times 10^9/\text{л}$ ; модель, 54-й день:  $844,50 \pm 19,36 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p=0,000475$ ; ГНСЗ:  $1083,33 \pm 360,06 \times 10^9/\text{л}$ ), средний объем тромбоцита (интактные:  $7,75 \pm 0,47$  фл; модель, 54-й день:  $7,35 \pm 0,29$  фл;  $p=0,056624$ ; ГНСЗ:  $7,27 \pm 0,14$  фл) и коэффициент больших тромбоцитов (интактные:  $12,87 \pm 2,27\%$ ; модель, 54-й день:  $10,25 \pm 1,89\%$ ;  $p=0,028062$ ; ГНСЗ:  $9,60 \pm 0,24\%$ ).

В то же время ГНСЗ способствовал нормализации среднего объема эритроцита (интактные:  $49,08 \pm 2,50$  фл; модель, 54-й день:  $52,45 \pm 1,15$  фл;  $p=0,009999$ ; ГНСЗ:  $50,43 \pm 4,33$  фл;  $p=0,010000$ ), коэффициента вариации распределения эритроцитов (интактные:  $14,72 \pm 0,55\%$ ; модель, 54-й день:  $15,45 \pm 0,10\%$ ;  $p=0,010712$ ; ГНСЗ:  $15,07 \pm 0,88\%$ ;  $p=0,010712$ ) и, в особенности, показателей ретикулоцитов и фракций флюоресценции.

Воспроизведение модели ускоренного старения приводило к падению фракции незрелых ретикулоцитов (интактные:  $43,25 \pm 6,07\%$ ; модель, 54-й день:  $26,70 \pm 0,90\%$ ;  $p=0,000506$ ), фракций средней (интактные:  $19,35 \pm 3,21\%$ ; модель, 54-й день:  $14,15 \pm 3,13\%$ ;  $p=0,008723$ ) и высокой (интактные:  $20,85 \pm 1,99\%$ ; модель, 54-й день:  $12,60 \pm 4,24\%$ ;  $p=0,001688$ ) флюоресценции, тогда как фракция низкой флюоресценции возрастала (интактные:  $63,80 \pm 8,60\%$ ; модель, 54-й день:  $73,25 \pm 1,60\%$ ;  $p=0,021332$ ).

Применение ГНСЗ фактически обращало вспять все эти неблагоприятные изменения, т.к. приводило к значениям данных показателей, достоверно не отличавшимся от значений для интактных животных в случае фракции незрелых ретикулоцитов (модель, 54-й день:  $26,70 \pm 0,90\%$ ; ГНСЗ:  $42,90 \pm 4,16\%$ ;  $p=0,000506$ ), фракции низкой флюоресценции (модель, 54-й день:  $73,25 \pm 1,60\%$ ; ГНСЗ:  $57,10 \pm 4,16\%$ ;  $p=0,021332$ ), фракции средней флюоресценции (модель, 54-й день:  $14,15 \pm 3,13\%$ ; ГНСЗ:  $19,07 \pm 2,71\%$ ;  $p=0,008723$ ) и фракции высокой флюоресценции (модель, 54-й день:  $12,60 \pm 4,24\%$ ; ГНСЗ:  $23,83 \pm 6,08\%$ ;  $p=0,001688$ ).

## Неврологическое тестирование / Neurological testing

Результаты неврологического тестирования животных, проведенного с использованием методики «открытое поле» и теста Порсолта (табл. 4), показали, что возникающие при воспроизведении модели неврологические нарушения успешно компенсировались с использованием ГНСЗ.

В тесте «открытое поле» при воспроизведении модели старения установлено достоверное подавление всех разновидностей горизонтальной и вертикальной активностей животных: горизонтальная – темные области (интактные:  $66,00 \pm 9,21$  у.е.; модель, 54-й день:  $38,00 \pm 5,66$  у.е.;  $p=0,00009$ ), светлые области (интактные:  $38,00 \pm 5,83$  у.е.; модель, 54-й день:  $9,50 \pm 2,17$  у.е.;  $p=0,00001$ ), общее значение (интактные:  $104,00 \pm 15,03$  у.е.; модель, 54-й день:  $47,17 \pm 7,60$  у.е.;  $p=0,00003$ ); вертикальная – стенка (интактные:  $14,00 \pm 2,28$  у.е.; модель, 54-й день:  $5,83 \pm 0,75$  у.е.;  $p=0,00008$ ), на вису (интактные:  $3,00 \pm 0,89$  у.е.; модель, 54-й день:  $1,00 \pm 0,63$  у.е.;  $p=0,00077$ ), общее значение (интактные:  $17,00 \pm 3,03$  у.е.; модель, 54-й день:  $6,83 \pm 1,33$  у.е.;  $p=0,00008$ ). Снизились число обследованных норок (интактные:  $5,00 \pm 0,89$  у.е.; модель, 54-й день:  $3,17 \pm 0,75$  у.е.;  $p=0,00172$ ) и количество периодов короткого груминга (интактные:  $5,00 \pm 0,89$  у.е.; модель, 54-й день:  $1,17 \pm 0,75$  у.е.;  $p=0,00001$ ) на фоне увеличения количества болюсов (интактные:  $4,00 \pm 0,89$  у.е.; модель, 54-й день:  $7,00 \pm 0,89$  у.е.;  $p=0,00009$ ). Описанные изменения показателей теста указывают на формирование у животных дистресса, переходящего в своего рода «апатию» («депрессию»).

Применение ГНСЗ приводило к частичной, но достоверной компенсации клинично-неврологических нарушений, вызванных воспроизведением модели ускоренного диетарного старения. В тесте «открытое поле» восстановление показателей в сторону значений в группе интактных животных отмечено для горизонтальной активности в темных (модель, 54-й день:  $38,00 \pm 5,66$  у.е.; ГНСЗ:  $44,17 \pm 5,56$  у.е.;  $p=0,000095$ ) и светлых (модель, 54-й день:  $9,50 \pm 2,17$  у.е.; ГНСЗ:  $15,00 \pm 3,29$  у.е.;  $p=0,00001$ ) областях, для вертикальной активности на стенке (модель, 54-й день:  $5,83 \pm 0,75$  у.е.; ГНСЗ:  $6,33 \pm 1,37$  у.е.;  $p=0,000076$ ) и на вису (модель, 54-й день:  $1,00 \pm 0,63$  у.е.; ГНСЗ:  $1,83 \pm 0,75$  у.е.;  $p=0,000775$ ), увеличивалось число периодов короткого груминга (модель, 54-й день:  $1,17 \pm 0,75$  у.е.; ГНСЗ:  $3,00 \pm 0,89$  у.е.;  $p=0,000007$ ). Значения после терапии достоверно не отличались от значений для интактных животных для длительного груминга (модель, 54-й день:  $1,17 \pm 0,75$  у.е.; ГНСЗ:  $1,83 \pm 0,75$  у.е.;  $p=0,032718$ ) и для числа болюсов (модель, 54-й день:  $7,00 \pm 0,89$  у.е.; ГНСЗ:  $4,67 \pm 0,82$  у.е.;  $p=0,000085$ ).

В тесте Порсолта получены схожие результаты: при воспроизведении модели увеличивалось время неподвижности (интактные:  $135,00 \pm 7,07$  с; модель, 54-й день:  $182,00 \pm 3,58$  с;  $p=0,000001$ ), сокращалось время активного плавания (интактные:  $106,00 \pm 3,74$  с; модель, 54-й день:  $68,83 \pm 2,64$  с;  $p=0,00002$ ) и время борьбы (интактные:  $59,00 \pm 5,29$  с; модель, 54-й день:  $49,17 \pm 1,33$  с;  $p=0,002619$ ). Применение ГНСЗ приводило к восстановлению значений этих показателей: время неподвижности (модель, 54-й день:  $182 \pm 3,58$  с; ГНСЗ:  $135,83 \pm 3,06$  с;  $p=0,000001$ ), время активного плавания (модель, 54-й день:  $68,83 \pm 2,64$  с; ГНСЗ:  $99,33 \pm 1,63$  с;  $p=0,002723$ ), время борьбы (модель, 54-й день:  $49,17 \pm 1,33$  с; ГНСЗ:  $60,50 \pm 3,02$  с;  $p=0,002619$ ) после терапии достоверно не отличались от значений в группе интактных животных.

Таблица 4. Результаты неврологического тестирования

Table 4. Results of neurological testing

| Показатель / Parameter   | Интактные / Intact | Модель, 54-й день / Model, Day 54 | $p_n / p_i$ | ГНСЗ / LSSS | $p_n / p_i$          |
|--|--------------------|-----------------------------------|-------------|-------------|----------------------|
| Открытое поле, горизонтальная активность, темные области, у.е. / Open field, horizontal activity, dark areas, c.u.   | 66,00±9,21         | 38,00±5,66                        | 0,000095    | 44,17±5,56  | 0,04306              |
| Открытое поле, горизонтальная активность, светлые области, у.е. / Open field, horizontal activity, light areas, c.u. | 38,00±5,83         | 9,50±2,17                         | 0,000010    | 15,00±3,29  | 0,004025             |
| Открытое поле, горизонтальная активность, общее значение, у.е. / Open field, horizontal activity, total, c.u.        | 104,00±15,03       | 47,17±7,60                        | 0,000027    | 57,83±6,11  | 0,012005             |
| Открытое поле, вертикальная активность, стенка, у.е. / Open field, vertical activity, wall, c.u.                     | 14,00±2,28         | 5,83±0,75                         | 0,000076    | 6,33±1,37   | NS                   |
| Открытое поле, вертикальная активность, на вису, у.е. / Open field, vertical activity, hanging, c.u.                 | 3,00±0,89          | 1,00±0,63                         | 0,000775    | 1,83±0,75   | 0,032718             |
| Открытое поле, вертикальная активность, общее значение, у.е. / Open field, vertical activity, total, c.u.            | 17,00±3,03         | 6,83±1,33                         | 0,000075    | 8,17±1,33   | 0,056471             |
| Открытое поле, норки, у.е. / Open field, minks, c.u.   | 5,00±0,89          | 3,17±0,75                         | 0,001717    | 3,00±0,89   | NS                   |
| Открытое поле, груминг короткий, у.е. / Open field, short grooming, c.u.   | 5,00±0,89          | 1,17±0,75                         | 0,000007    | 3,00±0,89   | 0,001717             |
| Открытое поле, груминг длительный, у.е. / Open field, long grooming, c.u.  | 2,00±0,63          | 1,17±0,75                         | 0,032718    | 1,83±0,75   | 0,078027             |
| Открытое поле, болюсы, у.е. / Open field, boluses, c.u.  | 4,00±0,89          | 7,00±0,89                         | 0,000085    | 4,67±0,82   | 0,000418             |
| Тест Порсолта, время неподвижности, с / Porsolt test, immobility time, sec   | 135,00±7,07        | 182,00±3,58                       | 0,000001    | 135,83±3,06 | 10 <sup>-10</sup>    |
| Тест Порсолта, время активного плавания, с / Porsolt test, active swimming time, sec                                 | 106,00±3,74        | 68,83±2,64                        | 0,000000    | 99,33±1,63  | 2,7×10 <sup>-9</sup> |
| Тест Порсолта, время борьбы, с / Porsolt's test, struggle time, sec  | 59,00±5,29         | 49,17±1,33                        | 0,002619    | 60,50±3,02  | 3,6×10 <sup>-5</sup> |

Примечание.  $p_n$  – различия с интактными животными;  $p_c$  – различия с группой контроля; ГНСЗ – гипонатриевый солезаменитель; NS (англ. not significant) – статистически недостоверно.

Note.  $p_n$  – differences with intact animals;  $p_c$  – differences with control group; LSSS – low-sodium salt substitute; NS – not significant.

## ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

### Ключевой результат / Key result

Главный результат исследования состоит в том, что применение ГНСЗ после индукции модели (с 13-го по 54-й день) сопровождалось уменьшением выраженности полиорганной патологии и функциональных нарушений, включая:

- нормализацию почечных показателей (снижение креатинина и восстановление расчетной СКФ);
- ослабление маркеров гепатоцеллюлярного повреждения (снижение АЛТ) и частичную нормализацию показателей, косвенно отражающих печеночную дисфункцию и одноуглеродный обмен (сывороточные фолаты / витамин В12);
- сдвиг показателей системного воспаления и кроветворения в сторону интактных значений (снижение лейкоцитоза и СОЭ, восстановление ретикулоцитарных фракций);
- поведенческую компенсацию нарушений в тестах «открытое поле» и Порсолта.

Эти результаты в целом согласуются с исходной логикой применения ГНСЗ: снижение натриевой нагрузки при одновременном увеличении поступления катионов (прежде всего, калия и магния) теоретически должно уменьшать солезависимые сосудисто-почечные и воспалительные эффекты и тем самым ослаблять вклад «диетарных» факторов риска в фенотип ускоренного старения. Подобное направление воздействия согласуется с клиническими и популяционными данными

о том, что стратегии замещения соли (меньше натрия, больше калия) снижают артериальное давление и улучшают прогноз по сердечно-сосудистым исходам в группах риска. Эти подходы поддерживаются и рекомендациями Всемирной организации здравоохранения по ограничению натрия и использованию низконатриевых солезаменителей в общей взрослой популяции при исключении лиц с нарушением экскреции калия [6, 7].

Улучшение функции почек наблюдалось параллельно с нормализацией электролитного профиля, снижение воспалительных показателей сопровождалось восстановлением ретикулоцитарных фракций, поведенческая компенсация сочеталась с системными улучшениями обмена и воспаления. Эти сопряженные изменения правдоподобно отражают системный (а не органоспецифический) эффект вмешательства в условиях мультифакторной модели старения.

### Почечная дисфункция и электролитный баланс / Renal dysfunction and electrolyte balance

В исследовании индукция модели сопровождалась признаками ухудшения функции почек: повышение уровня креатинина и снижение расчетной СКФ к 54-му дню. На фоне применения ГНСЗ наблюдалось значимое улучшение: креатинин снижался до значений, сопоставимых с интактными животными, а расчетная СКФ возрастала, превышая уровень группы «модель» и приближаясь к интактному диапазону. Одновременно отмечались нормализация магния и сдвиг натрия

в сыворотке в сторону более низких значений относительно «модели», калий также демонстрировал тенденцию к восстановлению.

Сопоставление с литературой показывает, что такие изменения биологически правдоподобны. Высокая солевая нагрузка рассматривается как фактор, ухудшающий функцию почек не только через повышение давления, но и через эффекты на внутрисочечную гемодинамику, окислительный стресс и повреждение канальцевого эпителия. Механистические работы демонстрируют усиление реактивных форм кислорода и воспалительных каскадов при высокосолевым воздействием, а клинические/трансляционные обзоры подчеркивают связь высокой натриевой нагрузки с нарушением почечных показателей и метаболического баланса [8]. Рандомизированные данные у людей подтверждают, что увеличение калия снижает давление без неблагоприятного влияния на почечную функцию у взрослых при отсутствии противопоказаний, а современные обзоры подчеркивают центральную роль почек в калий-опосредованном снижении давления и натрийурезе [9].

#### Печеночные изменения и ось «железо – окислительный стресс» / Liver changes and iron – oxidative stress axis

В модели к 54-му дню отмечалось усиление биохимических признаков гепатоцеллюлярного повреждения (рост АЛТ), а также изменения маркеров, которые часто интерпретируются в контексте печеночной дисфункции и одноуглеродного обмена: снижение уровня фолатов и повышение сывороточного витамина В12. На фоне применения ГНСЗ концентрация АЛТ снижалась, витамин В12 возвращался к значениям, близким к интактным, а фолаты демонстрировали частичную компенсацию (без полного восстановления до интактного уровня).

Для модели D-галактозы накоплены свидетельства, что она воспроизводит важные механистические компоненты старения (оксидативный стресс, гликацию, митохондриальную дисфункцию) и может приводить к полиорганным изменениям [10].

В нашем дизайне к этому добавлены факторы, которые сами по себе способны усиливать печеночную уязвимость: высокожировой компонент (как модельный аналог «западного» питания) и прооксидантная нагрузка железом. Причем железо рассматривается как ключевой усилитель липопероксидации и клеточного повреждения: при перегрузке железом описан вклад железозависимой липидной пероксидации и ферроптоза в повреждение печени, а обзоры по ферроптозу подчеркивают роль избытка железа в превышении антиоксидантной способности клетки и запуске каскада повреждения [11].

Отдельного комментария требует повышение уровня витамина В12. В клинической литературе подчеркивается, что высокие концентрации В12 в сыворотке при отсутствии экзогенного введения могут возникать при заболеваниях печени из-за высвобождения связанного В12 при цитолизе гепатоцитов и/или снижения печеночного клиренса транспортных форм кобаламина [12]. Следовательно, динамика В12 в нашей модели логично поддерживает трактовку «печеночного компонента» полиорганный патологии и представляет собой дополнительный аргумент в пользу гепатопротекторного эффекта ГНСЗ.

#### Воспаление и показатели крови / Inflammation and blood counts

Показатели общего анализа крови и СОЭ в исследовании указывают на системный воспалительный сдвиг при воспроизведении модели: выраженный лейкоцитоз и рост СОЭ к 54-му дню, а также изменения лейкоформулы и тромбоцитарного

звена. На фоне применения ГНСЗ лейкоцитоз уменьшался, а СОЭ снижалась практически до интактных значений. Одновременно наиболее информативным блоком выглядят ретикулоцитарные фракции: в группе «модель» снижалась фракция незрелых ретикулоцитов и доли средне- и высокофлуоресцентных ретикулоцитов при увеличении низкофлуоресцентной фракции, а при использовании ГНСЗ эти параметры возвращались к уровням, близким к интактным.

Хроническое стерильное низкоинтенсивное воспаление рассматривается как один из ключевых «механистических столпов» старения и фон, на котором ускоряется прогрессирование возраст-ассоциированных заболеваний. Влиять на него могут как нутритивные факторы, так и метаболические сигналы. В этом контексте снижение лейкоцитоза и СОЭ на фоне применения ГНСЗ можно интерпретировать как ослабление системного воспалительного компонента модели.

Ретикулоцитарные фракции целесообразно трактовать как маркеры динамики эритропоэза и стресс-ответа костного мозга. Современная гематологическая литература указывает, что ретикулоцитарные фракции отражают раннюю эритропоэтическую активность, а разделение ретикулоцитов по флуоресценции соответствует степени зрелости [13]. Следовательно, сдвиг к более зрелым фракциям в группе «модель» может отражать угнетение/замедление ранних стадий эритропоэза или дисрегуляцию созревания на фоне воспаления и метаболического стресса, а восстановление степени содержания нуклеиновых кислот при применении ГНСЗ – косвенно указывать на нормализацию регуляции кроветворения.

#### Неврологическое состояние и поведенческие тесты / Neurological status and behavioral tests

В тесте «открытое поле» у животных с моделью наблюдались снижение горизонтальной и вертикальной активности, уменьшение груминга и одновременное увеличение числа болюсов. Такая комбинация обычно обсуждается как снижение исследовательского поведения / локомоторной активности с признаками повышенной эмоциональной реактивности. На фоне использования ГНСЗ отмечались частичная/существенная компенсация показателей активности и нормализация количества болюсов.

Эта динамика согласуется с общими представлениями о поведенческих эффектах D-галактозной модели: систематические обзоры и экспериментальные работы демонстрируют, что насыщение диеты D-галактозой может сопровождаться нейроповеденческими нарушениями на фоне оксидативного стресса и воспаления. При этом важно признать, что существуют публикации, где определенные режимы D-галактозы не приводили к ожидаемым изменениям исследовательского поведения или тревожности, что подчеркивает зависимость эффекта от дозы/длительности/пути введения и сопутствующих факторов [10].

В тесте Порсолта в модели увеличивалось время неподвижности и снижалось время активного плаванья/борьбы. На фоне применения ГНСЗ время неподвижности практически возвращалось к интактному уровню, а активные компоненты поведения частично/полностью восстанавливались. Классическая интерпретация теста связывает рост неподвижности с «депрессивно-подобным» поведением или пассивной стратегией копирования, однако в современных руководствах подчеркиваются ограничения и неоднозначность трактовок (влияние моторных эффектов, обучения, протокола, условий содержания) [14].

**Новизна и значимость полученных данных / Novelty and significance of obtained data**

С точки зрения научной новизны статья добавляет важный аргумент в пользу того, что солезаменители могут рассматриваться не только как инструмент снижения потребления натрия, но и как потенциальное вмешательство, способное модифицировать системный фенотип диетарно-обусловленного ускоренного старения на уровне функциональных маркеров органов-мишеней, воспаления и поведения. Это расширяет рамку интерпретации эффектов ГНСЗ: от сугубо гемодинамического (через давление) к многокомпонентному (через электролитный баланс, почечно-сосудистую ось, воспалительный фон и, вероятно, прооксидантные каскады).

Практическая значимость заключается в том, что исследование связывает управляемое нутритивное вмешательство с измеримыми устойчивыми биомаркерами органов-мишеней (по крайней мере на уровне креатинина/СКФ и АЛТ), а также демонстрирует, что на фоне применения ГНСЗ улучшаются параметры, отражающие системное воспаление и кроветворение. Учитывая растущее значение глобальных рекомендаций по снижению потребления натрия и внедрению ГНСЗ, такие экспериментальные данные могут рассматриваться как доклиническое обоснование для более целевых клинических исследований в группах с солезависимыми и метаболическими рисками.

**Ограничения исследования и их возможное влияние на выводы / Limitations of the study and their possible impact on conclusions**

Во-первых, размеры групп в ключевых сравнениях ограничены, а число анализируемых показателей велико. При множественных сравнениях без коррекции возрастает риск ложноположительных находок. Кроме того, некоторые эффекты выглядят пограничными по р-значениям (например, показатели железа), что требует осторожной формулировки выводов («тенденция», «частичная нормализация») и подтверждения в расширенной выборке или независимом эксперименте.

Во-вторых, модель и вмешательство мультикомпонентны: одновременно задействованы D-галактоза, жировой компонент, метионин (через гипергомоцистеинемию), солевая и железозависимая нагрузка. Это усиливает реалистичность модельного аналога сложной диеты, но ограничивает возможность связать наблюдаемые изменения с одним конкретным путем, а также усложняет объяснение контрастов с более узкопрофильными D-галактозными протоколами, где эффекты бывают менее выражены.

В-третьих, часть ключевых механизмов в работе не измерялась напрямую: не представлены маркеры оксидативного стресса, цитокины / острофазные белки, параметры ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а для натриевой нагрузки не использована оценка экскреции натрия/калия (24-часовая моча), которая считается наиболее валидной для количественной оценки соли. При этом сывороточный натрий физиологически слабо отражает натриевое потребление из-за жесткой гомеостатической регуляции.

В-четвертых, поведенческие тесты чувствительны к условиям содержания и вмешательствам экспериментатора, а тестирование Порсолта имеет известные ограничения интерпретации. Эти факторы могут вносить систематическую вариабельность, которая должна быть признана как возможный источник неопределенности.

В-пятых, исследование выполнено на самцах в пределах одной линии, что ограничивает экстраполяцию на самок и на

иные генетические фоны. С учетом половых различий в воспалительных и метаболических путях это следует обозначить как ограничение внешней валидности.

**Итоговый вывод и перспективы / Final summary and prospects**

В совокупности полученные данные поддерживают вывод о том, что ГНСЗ в условиях комплексной «диетарной» модели ускоренного старения уменьшает выраженность функциональных проявлений полиорганной патологии (прежде всего, почечной и печеночной), ослабляет воспалительный компонент (на уровне лейкоцитоза и СОЭ), нормализует параметры, отражающие регуляцию кроветворения (ретикулоцитарные фракции), и сопровождается улучшением поведенческих показателей.

Перспективные вопросы для дальнейших исследований логично сформулировать так:

- какие механистические звенья являются ведущими (натрийурез / ренин-ангиотензин-альдостероновая система, антиоксидантные эффекты катионов, снижение железо-индуцированного окислительного стресса / ферроптоза, влияние на эндотелиальную дисфункцию при метиониновой нагрузке);
- каков вклад каждого компонента солезаменителя (калий/магний/кальций и органические анионы) и существует ли доза-эффект;
- воспроизводимы ли эффекты на расширенной выборке с учетом коррекции на множественные сравнения;
- сохраняются ли улучшения при более длительном наблюдении и как они соотносятся с морфологическими изменениями органов (включая количественную оценку отложения железа и воспалительных изменений);
- насколько результаты транслируемы к популяциям с различным риском гиперкалиемии, учитывая, что международные рекомендации по применению ГНСЗ предполагают исключение лиц с нарушенной экскрецией калия.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION**

Так называемые «солевые эксцессы» и следующие за ними тяжелые гипертонические кризы чаще наблюдаются у пациентов, которые долго находились на низкосолевой диете. Поэтому вполне обосновано появление разработок по созданию пищевых добавок, заменяющих поваренную соль, которые благодаря своим органолептическим свойствам могли бы улучшить переносимость гипонатриевой диеты (в т.ч. устранить стрессирующий фактор абстиненции, нивелирующий положительные эффекты гипонатриевых диет, корректировать электролитные и метаболические нарушения у пациентов с АГ). Целесообразность применения солезаменителей определяется уменьшением отрицательных последствий избыточного поступления хлорида натрия.

В настоящей работе изучены эффекты ГНСЗ с оптимизированным ионным составом на модели ускоренного «диетарного» старения у белых крыс, вызванного D-галактозой в сочетании с пальмовым маслом, L-метионином в диете, хлоридом натрия в питьевой воде и сульфатом железа. При воспроизведении модели отмечено повышение уровней креатинина в сыворотке на фоне достоверного снижения СКФ. ГНСЗ способствовал восстановлению данных показателей в сторону значений, нормальных для интактных животных.

Полиорганные поражения, возникающие при воспроизведении модели, также затрагивали состояние и биосинтетическую функцию печени и отчасти компенсировались ГНСЗ (нормализа-

ция коэффициента насыщения трансферрина железом, уровней натрия, магния и калия в сыворотке крови). Терапия приводила к ослаблению хронического воспаления (нормализация уровня лейкоцитов, в т.ч. нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов). Воспроизведение модели ускоренного старения приводило к падению фракции незрелых ретикулоцитов, а применение ГНСЗ позволяло достичь значений этих показателей, достоверно не отличавшихся от значений для интактных животных.

Результаты неврологического тестирования животных, проведенного с использованием методики «открытое поле» и теста Порсолта, показали, что возникающие при воспроизведении модели неврологические нарушения успешно компенсировались с использованием терапии препаратом. Таким образом, ГНСЗ не только является эффективным заменителем соли, но и проявляет некоторые геропротекторные эффекты.

| ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ   | ARTICLE INFORMATION  |
|---|--|
| <p>Поступила: 15.09.2025<br/> В доработанном виде: 11.02.2026<br/> Принята к печати: 16.03.2026<br/> Опубликована: 30.03.2026</p>   | <p>Received: 15.09.2025<br/> Revision received: 11.02.2026<br/> Accepted: 16.03.2026<br/> Published: 30.03.2026</p>  |
| Вклад авторов   | Authors' contribution  |
| Авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи  | The authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. The authors have read and approved the final version of the manuscript  |
| Конфликт интересов  | Conflict of interests  |
| Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов   | The authors declare no conflict of interests   |
| Финансирование  | Funding  |
| Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки  | The authors declare no funding   |
| Этические аспекты   | Ethics declarations  |
| Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 4 от 23.09.2024)  | The study was approved by the Ethics Committee of the Ivanovo State Medical University (protocol No. 4 dated September 23, 2024)   |
| Раскрытие данных  | Data sharing   |
| Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору   | Raw data could be provided upon reasonable request to the author   |
| Комментарий издателя  | Publisher's note   |
| Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации | The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS LLC disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content |
| Права и полномочия  | Rights and permissions   |
| © 2026 Авторы; ООО «ИРБИС»<br>Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA<br>( <a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/</a> )  | © 2026 The Authors. Publishing services by IRBIS LLC<br>This is an open access article under CC BY-NC-SA license<br>( <a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/</a> )  |

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Beard T.C. Sea-salt in Pritikin bread. *Med J Austr.* 1987; 147 (5): 264. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1987.tb133445.x>.
2. 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): 319–28. <https://doi.org/10.1136/bmj.297.6644.319>.
3. Люсов В.А., Харченко В.И., Савенков П.М. и др. Метод оптимизации гипотензивной терапии пациентов гипертонической болезнью диуретиками и заменителем поваренной соли. *Кардиология.* 1985; 25 (10): 76–82.  
Lyusov V.A., Kharchenko V.I., Savenkov P.M., et al. Method for optimizing hypotensive therapy in patients with hypertension using diuretics and a salt substitute. *Kardiologiya.* 1985; 25 (10): 76–82 (in Russ.).
4. Люсов В.А., Харченко В.И., Мартянова И.И. и др. Потенцирование гипотензивного эффекта лабеталола у пациентов гипертонической болезнью при воздействии на баланс натрия в организме. *Кардиология.* 1987; 27 (2): 71–7.  
Lyusov V.A., Kharchenko V.I., Martyanova I.I., et al. Potentiation of the hypotensive effect of labetalol in patients with hypertension by influencing the sodium balance in the body. *Kardiologiya.* 1987; 27 (2): 71–7 (in Russ.).
5. Haddad A., Strong E. Potassium in salt substitutes. *N Engl J Med.* 1975; 292 (20): 1082.
6. World Health Organization. Guideline: sodium intake for adults and children. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241504836> (accessed 07.08.2025).
7. World Health Organization. Guideline: potassium intake for adults and children. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241504829> (accessed 07.08.2025).
8. Rabadi M.M., Verde M.R., Camilliere M., et al. renal and vascular functional decline in aged low birth weight murine adults. *Kidney Blood Pressure Res.* 2024; 49 (1): 1075–90. <https://doi.org/10.1159/000542141>.
9. Aburto N.J., Hanson S., Gutierrez H., et al. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ.* 2013; 346: f1378. <https://doi.org/10.1136/bmj.f1378>.

10. Parameshwaran K., Irwin M.H., Steliou K., Pinkert C.A. D-galactose effectiveness in modeling aging and therapeutic antioxidant treatment in mice. *Rejuvenation Res.* 2010; 13 (6): 729–35. <https://doi.org/10.1089/rej.2010.1020>.
11. Yu.Y., Jiang L., Wang H., et al. Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis. *Blood.* 2020; 136 (6): 726–39. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002907>.
12. Sugihara T., Koda M., Okamoto T., et al. Falsely elevated serum vitamin b12 levels were associated with the severity and prognosis of chronic viral liver disease. *Yonago Acta Med.* 2017; 60 (1): 31–9.
13. Chang C.C., Kass L. Clinical significance of immature reticulocyte fraction determined by automated reticulocyte counting. *Am J Clin Pathol.* 1997; 108 (1): 69–73. <https://doi.org/10.1093/ajcp/108.1.69>.
14. Yankelevitch-Yahav R., Franko M., Huly A., Doron R. The forced swim test as a model of depressive-like behavior. *J Vis Exp.* 2015; 97: 52587. <https://doi.org/10.3791/52587>.

#### Сведения об авторах / About the authors

Гришина Татьяна Романовна, д.м.н., проф. / *Tatiana R. Grishina, Dr. Sci. Med., Prof.* – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1665-1188>. eLibrary SPIN-code: 1241-0701.

Брагина Екатерина Андреевна / *Ekaterina A. Bragina* – ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4972-8030>.

Демидов Вадим Игоревич, к.м.н., доцент / *Vadim I. Demidov, PhD, Assoc. Prof.* – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1064-8201>. WoS ResearcherID: F-9158-2019. Scopus Author ID: 56806409700.

Калачева Алла Геннадьевна, к.м.н., доцент / *Alla G. Kalacheva, PhD, Assoc. Prof.* – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6144-5781>. Scopus Author ID: 55227267300. eLibrary SPIN-code: 4917-2391.

Жидоморов Николай Юрьевич, к.м.н., доцент / *Nikolay Yu. Zhidomarov, PhD, Assoc. Prof.* – ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5125-0419>. eLibrary SPIN-code: 4226-9075.

Богачева Татьяна Евгеньевна, к.м.н., доцент / *Tatiana E. Bogacheva, PhD, Assoc. Prof.* – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-4886>. Scopus Author ID: 57188826213. eLibrary SPIN-code: 8970-6270.

Гаранин Алексей Алексеевич / *Alexey A. Garanin* – ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6673-554X>.

Гоголева Ирина Викторовна, к.м.н., доцент / *Irina V. Gogoleva, PhD, Assoc. Prof.* – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2178-8285>. Scopus Author ID: 35773149200. eLibrary SPIN-code: 6599-7955.

Лиманова Ольга Адольфовна, к.м.н., доцент / *Olga A. Limanova, PhD, Assoc. Prof.* – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2342-3036>. eLibrary SPIN-code: 4654-5159.

Федотова Любовь Эдуардовна, к.м.н., доцент / *Lyubov E. Fedotova, PhD, Assoc. Prof.* – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0778-1562>.

Бахирев Евгений Александрович / *Evgeniy A. Bahirev* – ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8104-7798>.

Смирнов Илья Олегович / *Ilya O. Smirnov* – ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0277-7569>.

Ворожит Ксения Игоревна / *Kseniia I. Vorozhbit* – ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4774-4694>.

Завьялова Александра Михайловна / *Aleksandra M. Zavyalova* – ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9625-8194>.

Беликов Богдан Ильич / *Bogdan I. Belikov* – ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3538-7324>.

Руденко Дмитрий Сергеевич / *Dmitriy S. Rudenko* – ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4989-5612>.

Торшин Иван Юрьевич / *Ivan Yu Torshin* – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>.

Рогозин Михаил Александрович / *Mikhail A. Rogozin* – ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2744-4268>.

Галустян Анна Николаевна, к.м.н., доцент / *Anna N. Galustyan, PhD, Assoc. Prof.* – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9679-632X>.

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф. / *Olga A. Gromova, Dr. Sci. Med., Prof.* – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. WoS ResearcherID: J-4946-2017. Scopus Author ID: 7003589812. eLibrary SPIN-code: 6317-9833. E-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com).