

**М.З. Гасанов\*, М.Н. Коломыйцева, М.М. Батюшин**

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
кафедра внутренних болезней № 1, кафедра внутренних болезней № 2, Ростов-на-Дону, Россия

## РОЛЬ УРЕМИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 3А-5Д СТАДИЙ

**M.Z. Gasanov\*, M.N. Kolomyitseva, M.M. Batyushin**

Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Department of the Internal Medicine  
№ 1, Department of the Internal Medicine № 2, Rostov-on-Don, Russia

## The Role of Uremic Intoxication in the Development of Cardiovascular Remodeling in Patients with Chronic Kidney Disease Stages 3a-5d

### Резюме

В последние десятилетия распространенность хронической болезни почек (ХБП) в популяции имеет отчетливую тенденцию к росту. Это связано, прежде всего, с увеличением частоты встречаемости главных факторов, приводящих к ее развитию: сахарного диабета и артериальной гипертензии. Прогрессирование ХБП на фоне действия обозначенных факторов приводит к неуклонной потере почками их фильтрационной способности и развитию осложнений, связанных с этим процессом. К ним относятся, прежде всего, метаболические нарушения, расстройства кислотно-основного равновесия, дизэлектrolитемии, уремическая интоксикация, гипергидратация, белково-энергетическая недостаточность, саркопения. Большинство из них участвует в развитии эндотелиальной дисфункции и формировании сердечно-сосудистого ремоделирования (ССР), как ключевого компонента кардиоренального континуума. При этом наблюдается взаимное негативное влияние патологии сердечно-сосудистой системы на функцию почек и проявлений ХБП на сердечно-сосудистую гемодинамику. Этот «порочный круг» приводит к развитию терминальной почечной недостаточности и повышению сердечно-сосудистого риска и смертности от болезней системы кровообращения пациентов на поздних стадиях ХБП. В связи с чем настоящая работа посвящена изучению роли уремической интоксикации и, в частности, индоксил сульфата, в развитии ССР у пациентов с ХБП на разных стадиях болезни.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистое ремоделирование, кардиоренальный континуум, хроническая болезнь почек, индоксил сульфат

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 26.03.2021 г.

Принята к публикации 12.08.2021 г.

**Для цитирования:** Гасанов М.З., Коломыйцева М.Н., Батюшин М.М. РОЛЬ УРЕМИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 3А-5Д СТАДИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(5): 370-379. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-370-379

### Abstract

In recent decades, the prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the population has a clear upward trend. This is due, first of all, to an increase in the frequency of occurrence of the main factors leading to its development: diabetes mellitus and arterial hypertension. The progression of CKD against the background of the action of these factors leads to a steady loss of the kidneys of their filtration capacity and the development of complications associated with this process. These include, first of all, metabolic and acid-base disorders, electrolyte abnormalities, uremic

\*Контакты: Митхат Зульфугарович Гасанов, e-mail: mitkhat@mail.ru

\*Contacts: Mithat Z. Gasanov, e-mail: mitkhat@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>

intoxication, overhydration, protein-energy wasting, sarcopenia and others. Most of them are involved in the development of endothelial dysfunction and the formation of cardiovascular remodeling (CVR), as a key component of the cardiorenal continuum. At the same time, there is a mutual negative influence of pathology of the cardiovascular system on renal function and manifestations of CKD on cardiovascular hemodynamics. This "vicious circle" leads to the development of end-stage renal disease and an increase in cardiovascular risk and mortality from diseases of the circulatory system in patients with advanced stages of CKD. In this connection, this work is devoted to the study of the role of uremic intoxication and, in particular, indoxyl sulfate, in the development of CVR in patients with CKD at different stages of the disease.

**Key words:** cardiovascular remodeling, cardiorenal syndrome, chronic kidney disease, Indoxyl sulfate

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

### Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 26.03.2021

Accepted for publication on 12.08.2021

**For citation:** Gasanov M.Z., Kolomyitseva M.N., Batyushin M.M. The Role of Uremic Intoxication in the Development of Cardiovascular Remodeling in Patients with Chronic Kidney Disease Stages 3a-5d. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(5): 370-379. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-370-379

ГД — гемодиализ, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИС — индоксил сульфат, ЛСК — линейная скорость кровотока, ОСА — общая сонная артерия, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССР — сердечно-сосудистое ремоделирование, ТПН — терминальная почечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек

## Введение

В настоящее время отмечается отчетливая тенденция к росту числа пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), имеющей разнородную этиологическую структуру. По мере прогрессирования заболевания у части пациентов развивается терминальная почечная недостаточность (ТПН) [1]. С одной стороны, ХБП усугубляет течение артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, цереброваскулярной патологии, а также микрососудистых нарушений при сахарном диабете (СД), вызывая гемодинамические и метаболические нарушения и значительно повышая сердечно-сосудистый риск и смертность пациентов от болезней системы кровообращения, в том числе, на ранних стадиях заболевания [2]. По данным исследования SPRINT наличие ХБП существенно повышало частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (2,84%/год против 1,55%/год,  $p < 0,001$ ) [3]. С другой стороны, сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания способствуют ускорению темпов потери функции почек, что замыкает порочный круг и вносит свой вклад в сердечно-сосудистую смертность [4, 5]. В связи с чем, ХБП выходит за рамки только нефрологической сферы и представляется мультидисциплинарной проблемой, что требует значительных усилий для более детального изучения патогенетических механизмов развития кардиоренального синдрома.

В данном аспекте, ключевую роль в развитии сердечно-сосудистой патологии при ХБП играет прогрессирование сердечно-сосудистого ремоделирования (ССР) [6]. ССР связано с широким спектром метаболических и гемодинамических нарушений, наибольший вклад среди которых вносят уремическая интоксикация, электролитные расстройства, системный воспалительный процесс, артериальная гипертензия, сосудистая кальцификация, гиперфосфатемия, протеинурия,

анемия. Перечисленные факторы и их высокая распространенность у пациентов с ХБП составляют основу кардиоренального континуума [7, 8].

Уремические токсины, накапливающиеся в организме в условиях ХБП, проявляют биологическую активность, вызывая токсические эффекты. Согласно классификации Европейской рабочей группы по уремическим токсинам EUTOx (2012), в зависимости от размера и связывающих свойств выделяют свободные водорастворимые низкомолекулярные соединения (0,5 кДа), средние молекулы (0,5–60 кДа) и соединения, связанные с белками [9]. Их содержание у пациентов с ХБП значительно превышает этот показатель в группе здоровых лиц и имеет прямую связь с симптомами уремии. Особый интерес для изучения представляет связанный с альбумином индоксил сульфат (ИС), как ключевой маркер уремической интоксикации в обсуждаемой когорте больных. В условиях нарушения фильтрационной способности почек, его концентрация в крови увеличивается. Вместе с тем ИС играет важную роль в прогрессировании ССР, особенно в группе диализных больных, так как полностью не проникает через диализную мембрану и, накапливаясь в организме, вызывает развитие осложнений [10,11]. Широкий спектр таких биологических эффектов ИС, как потенцирование системного воспаления, активация воспалительного ответа и оксидативного стресса, кальцификация сосудистой стенки, влияние на адипоциты и иммунные клетки, стимуляция пролиферации эндотелиальных клеток, может приводить к эндотелиальной дисфункции и прогрессированию ССР [12-15]. Кроме того, ИС способен реализовывать свой профибротический эффект через влияние на дифференцировку гладкомышечных и эпителиальных клеток проксимальных канальцев почек [16].

Несмотря на достигнутый прогресс в изучении патофизиологических механизмов влияния уремических

токсинах на процессы ССР, работ, посвященных сравнительной оценке уровней ИС и показателей морфометрии сосудистой стенки и скорости кровотока, нами обнаружено не было, что представляет исследовательский интерес. Настоящая работа призвана оценить роль уремической интоксикации в формировании ССР, а также значение ИС в качестве перспективного молекулярного маркера этого патологического процесса.

**Целью** данного исследования явилось изучение роли уремической интоксикации и, в частности, ИС в развитии ССР у пациентов с ХБП на разных стадиях болезни.

Критериями включения в исследование были: наличие у больного ХБП 3А-5Д стадий, применение программного гемодиализа у пациентов с ХБП 5Д стадии. Критериями исключения из исследования были: наличие острой или обострение хронической инфекции, требующей активного лечения, алкоголизм, наркомания, а также психические расстройства, беременность, грудное вскармливание, иммуносупрессивная терапия в настоящее время или в течение предшествующих 3 месяцев, наследственные заболевания обмена веществ и отсутствие согласия на участие в исследовании.

Нами проведено одномоментное поперечное исследование. На первом этапе у всех пациентов был выполнен сбор клинично-анамнестических и антропометрических данных, выявление сопутствующих заболеваний. Далее проводилось лабораторно-инструментальное обследование: ОАК (анализатор Sysmex XT 2000i, Япония), ОАМ (анализатор мочи Dirui H-1000), биохимический анализ крови (анализатор ARCHITECT CI8200, США), а также УЗИ (бассейны плечевой, сонной и почечных артерий), ЭхоКГ (на аппарате Toshiba Aplio 300, Япония), проба с эндотелийзависимой вазодилатацией, определение в сыворотке крови концентрации индоксил сульфата (ИС) (аппарат Luminex MAGPIX (США), лабораторный набор «Индоксил сульфат» BlueGene Corp, (США)) методом ИФА (диапазон измерения — 1-25 нг/мл, чувствительность метода — 0,1 нг/мл).

На втором этапе был произведен статистический анализ полученных данных для изучения роли ИС в реализации ССР. С целью определения межгрупповых различий мы распределили всех пациентов на две группы: 1-я — пациенты с ХБП 5Д, получающие лечение программным гемодиализом, 2-я — пациенты — с ХБП 3А-5.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ Statistica 10.0 и IBM SPSS Statistics 25. Характер распределения количественных показателей определялся на основании критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, а также критерия Шапиро-Уилка при объеме выборки менее 30, с дополнительной оценкой эксцесса, асимметрии. При этом количественные показатели при нормальном распределении выборок были представлены нами средним значением и стандартной ошибкой средней, а при распределении, отличным от нормального — медианой (Me) и 25 и 75 перцентилями. Определение достоверности

различий между качественными показателями проводилась с помощью непараметрического критерия  $\chi^2$ , между количественными показателями в группах — с помощью критерия Манна-Уитни. При количестве групп более 2 использовался критерий Краскела-Уоллиса. Корреляционный анализ проводился с помощью критерия Спирмена, при этом сила связи определялась по шкале Чеддока. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевых гипотез  $p < 0,05$ . С целью определения качества разработанных нами диагностических критериев мы использовали ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic curve) с анализом AUC (площади под кривой).

## Материалы и методы

Нами было обследовано 70 пациентов с ХБП 3А-5Д стадий. Средний возраст пациентов составил  $59,3 \pm 12,5$  лет, при этом достоверной разницы между группами обнаружено не было (1-я группа —  $58,72 \pm 12,5$  лет, 2-я группа  $59,91 \pm 12,67$  лет,  $p_{1-2} = 0,74$ ). Средний возраст пациентов в зависимости от стадии ХБП составил: 3А стадия —  $63,2 \pm 11,78$  лет, 3Б стадия —  $59,27 \pm 13,7$  лет, 4 стадия —  $55,86 \pm 13,8$  лет, 5 стадия —  $62,5 \pm 4,9$  лет, 5Д стадия —  $58,72 \pm 12,5$  лет,  $p_{3А-5Д} = 0,81$ ). Выборку составили 30 мужчин (42,3 %) и 40 женщин (57,7 %), также статистической значимой разницы между группами по данному показателю выявлено не было ( $p_{1-2} = 0,089$ ,  $p_{3А-5Д} = 0,17$ ). Этиологическая структура ХБП у пациентов достаточно разнообразна и определялась следующим образом: наиболее часто были диагностированы хронический тубулоинтерстициальный нефрит (22 пациента — 31 %), гипертоническая нефропатия (25 пациентов — 35,2 %), а также диабетическая нефропатия (15 пациентов — 21,1 %) и хронический гломерулонефрит (15 пациентов — 21,1 %). Стоит отметить, что подавляющее большинство пациентов страдали артериальной гипертензией (61 пациент — 85,9 %), при этом III степень имели 46,5 %, II — 42,3 % и I — 1,4 % больных. Из сопутствующей патологии, патогенетически связанной с ХБП, были выявлены: сахарный диабет (СД) — у 19 пациентов — 26,8 %, ожирение (23 пациента — 32,4 %), мочекаменная болезнь (15 пациентов — 21,1 %), ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 27 пациентов — 38,0 %. Длительность анамнеза ХБП в среднем составила  $9,24 \pm 9,7$  лет [5; 37].

Количество больных с ХБП, находящихся на программном ГД составило 36 человек (50,7 %), не получающих ГД — 34 (47,9 %). Распределение пациентов по стадиям ХБП было следующим: 3А стадия — 10 пациентов (14,3 %), 3Б — 15 (21,4 %), 4 — 7 (10 %), 5 — 2 (2,9 %), 5Д — 36 (51,4 %).

В группе диализных больных было выявлено статистически значимое повышение концентрации традиционных маркеров нарушения фильтрационной способности почек — мочевины и креатинина, а также значимое различие уровней калия, кальция и хлора (таблица 1). Лабораторная характеристика больных по стадиям ХБП представлена в таблице 2.

Таблица 1. Лабораторные показатели сыворотки крови пациентов 1-й и 2-й групп  
Table 1. Laboratory serum counts of patients of the 1st and 2nd groups

Показатель/ Indicator	1-я группа/1 <sup>st</sup> group	2-я группа/2 <sup>nd</sup> group	p
	Me[Q1;Q3]		
*Креатинин, мкмоль/л *Creatinine, μmol / l	810,35 [671,7;949,1]	146,0 [113,0;174,0]	<0,001
*Мочевина, ммоль/л *Urea, mmol / l	20,25 [16,99;23,61]	9,9 [7,9;12,6]	<0,001
*СКФ, мл/мин/1,73м² *GFR, ml / min / 1.73m²	5,0 [4,0;5,5]	37,5[29,0;45,0]	<0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л Uric acid, μmol / l	404,26 [363,55;441,8]	391,5 [308,0;446,0]	0,3
*Натрий, ммоль/л *Sodium, mmol / l	137,6 [135,0; 139,55]	139,45 [138,2;141,2]	0,01
*Калий, ммоль/л *Potassium, mmol / l	5,76 [4,93;6,23]	4,64 [4,34;4,98]	<0,001
*Кальций, ммоль/л *Calcium, mmol / l	1,1 [1,08;1,23]	1,08 [1,01;1,14]	0,008
*Хлор, ммоль/л *Chloride, mmol / l	101,5 [99,0;103,0]	104,0 [102,0;105,0]	0,002

Примечание: \* - уровни статистически значимы на основании критерия Манна-Уитни  
Note: \* — the levels are statistically significant based on the Mann-Whitney U test

Таблица 2. Лабораторные показатели сыворотки крови пациентов, ранжированных по стадиям ХБП  
Table 2. Laboratory serum counts in patients ranked by stage of CKD

Показатель/ Indicator	ХБП 3А/ CKD G3a	ХБП 3Б/ CKD G3b	ХБП 4/ CKD G4	ХБП 5/ CKD G5	ХБП 5Д/ CKD G5D	p
	Me[Q1;Q3]	Me[Q1;Q3]	Me[Q1;Q3]	Me[Q1;Q3]	Me[Q1;Q3]	
*Креатинин, мкмоль/л *Creatinine, μmol / l	107,0 [104,0;123,0]	146,0 [129,5;153,0]	177,0 [171,0;200,5]	411,0 [331,0;491,0]	810,4 [671,7;949,1]	<0,001
*Мочевина, ммоль/л *Urea, mmol / l	7,6 [5,7;9,9]	9,5 [8,95;12,4]	12,4 [10,8;15,0]	16,9 [15,6;18,2]	20,25 [16,99;23,61]	<0,001
*СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> *GFR, ml / min / 1.73m <sup>2</sup>	51,0 [47,0;55,0]	37,0 [34,0;39,5]	28,0 [25,0;28,5]	11,0 [10,0;12,0]	5,0 [4,0;5,5]	<0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л Uric acid, μmol / l	400,5 [324,0; 443,0]	420,0 [307,0;479,5]	358,0 [319,0;392,0]	348,0 [250,0;446,0]	404,3 [363,6;441,8]	0,78
Натрий, ммоль/л Sodium, mmol / l	139,9 [138,5;141,4]	139,4 [138,2;141,1]	139,7 [138,4;140,6]	137,3 [136,9;137,7]	137,6 [135,0;139,6]	0,51
*Калий, ммоль/л *Potassium, mmol / l	4,6 [4,3;4,9]	4,6 [4,4;4,9]	5,0 [4,4;5,0]	4,8 [4,8;4,8]	5,8 [4,9;6,2]	0,001
*Кальций, ммоль/л *Calcium, mmol / l	1,0 [1,0;1,1]	1,1 [1,0;1,1]	1,1 [1,1;1,2]	1,1[ 1,1;1,2]	1,1 [1,1;1,2]	0,02
*Хлор, ммоль/л *Chloride, mmol / l	103,5 [102,0;107,0]	104,0 [103,0;105,0]	105,0 [103,0;106,0]	102,5 [99,0; 106,0]	101,5 [99,0;103,0]	0,03

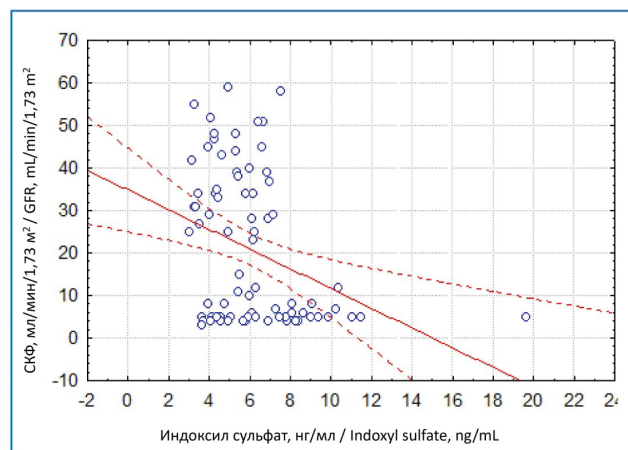
Примечание: \* - уровни статистически значимы на основании критерия Краскела-Уоллиса  
Note: \* — the levels are statistically significant based on the Mann-Whitney U test

## Результаты и обсуждение

При анализе полученных данных было установлено, что медиана концентрации ИС составила 5,65 [4,33; 7,12] нг/мл, при этом наблюдались достоверные различия между группами сравнения — наибольшая концентрация определялась в диализной группе по сравнению с додиализной группой: 6,17 [4,62;8,28] нг/мл и 5,3 [4,2;6,28] нг/мл соответственно (p<sub>1-2</sub>=0,009). Кроме того, отмечалась тенденция к нарастанию уровня ИС при прогрессировании ХБП (критерий Краскела-Уоллиса, p<sub>3A-5Д</sub>=0,05), соответственно по стадиям: 3А — 4,6

[4,1;6,6] нг/мл, 3Б — 5,3 [4,3;5,9] нг/мл, 4 — 5,5 [4,4;6,5] нг/мл, и 5 — 6,1 [6,0;6,3] нг/мл. Нами была обнаружена умеренная отрицательная корреляционная связь между уровнем СКФ и ИС (r=−0,33) (рисунок 1).  
Увеличение уровней ИС при снижении СКФ свидетельствует о росте уремической интоксикации при прогрессировании ХБП. При этом, полученные данные подтверждаются приростом таких известных показателей почечной дисфункции, как креатинин и мочевина на фоне увеличения стадии болезни (таблица 1, 2). Стоит отметить, что ИС представляется не только в качестве





**Рисунок 1.** Корреляционная зависимость уровня ИС и СКФ в общей когорте пациентов

**Figure 1.** Correlation between the level of IS and GFR in the general cohort of patients

побочного продукта, он также выступает в роли ключевого регулятора обмена мышечной ткани, эндотелиальной функции, оксидативного стресса и других процессов в обсуждаемой когорте пациентов, что требует дальнейшего изучения.

С целью оценки внутрисердечной гемодинамики и ССР всем пациентам была выполнена эхокардиография, а также УЗИ почечных, сонных и плечевых артерий.

В связи с выраженным воздействием эндогенной уремии на эндокард, нами был проведен анализ состояния клапанов сердца: наибольшие изменения в виде недостаточности определялись на митральном и трикуспидальном клапанах (рисунок 2, 3). Стоит отметить, что недостаточность трикуспидального клапана являлась статистически значимо чаще в группе пациентов, получающих лечение ГД ( $p_{1-2}=0,008$ ). Также на основании критерия Тау-Кендалла было выявлено достоверное различие в частоте указанного показателя в зависимости от стадии ХБП ( $T=0,23$ ,  $p_{3A-5D}=0,021$ ).

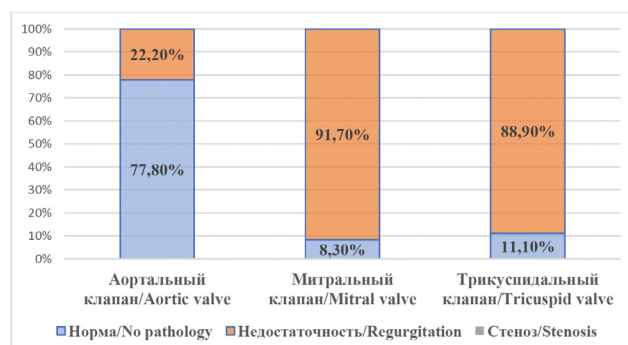
Сформировавшаяся у пациентов клапанная дисфункция, косвенно демонстрирует адаптационные

процессы, происходящие в сердечно-сосудистой системе больных с ХБП в ответ на нарушения гомеостаза и изменения гемодинамики, проявляющиеся, в том числе гипергидратацией и увеличением пред- и постнагрузки. Подобные изменения особенно выражены у пациентов, получающих лечение ГД в связи с наличием и особенностями функционирования сосудистого доступа и регулярного проведения процедур ГД.

Нами была выявлена статистически значимая разница в диаметре аорты в зоне синуса Вальсальвы между первой и второй группами ( $p_{1-2}=0,005$ ) (таблица 3). Кроме того, отмечалась тенденция к уменьшению диаметра аорты в синотубулярном соединении пациентов, получающих ГД по сравнению с додиализной группой ( $p_{1-2}=0,038$ ) (таблица 3). Однако, в результате анализа (выполненного с помощью критерия Краскела-Уоллиса) показателей ЭхоКГ в группах пациентов, ранжированных по стадиям ХБП, статистически значимые различия были выявлены только в диаметре аорты в зоне синуса Вальсальвы ( $p_{3A-5D}=0,02$ ). В первой группе наблюдения достоверно чаще встречалась гипертрофия миокарда, в частности, межжелудочковой перегородки ( $p_{1-2}=0,007$ ), а также задней стенки левого желудочка ( $p_{1-2}=0,011$ ) (таблица 3). Обсуждаемые изменения демонстрируют сердечно-сосудистое ремоделирование преимущественно в группе диализных больных, вероятно, обусловленные особенностями перераспределения жидкости в организме, а также эндотелиальной дисфункцией.

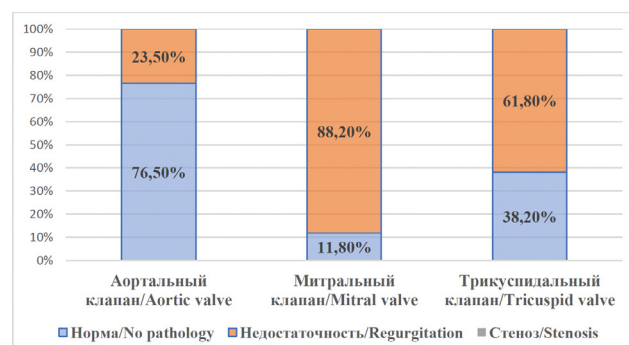
Показатель Е/а является компонентом комплексной оценки диастолической функции левого желудочка. Он был ниже 1,0 в обеих группах и достоверно ниже в группе пациентов, получающих лечение программным ГД ( $p_{1-2}=0,05$ ), что соответствовало наличию диастолической дисфункции и свидетельствовало о более выраженных нарушениях внутрисердечной гемодинамики в 1-й группе больных.

При оценке гемодинамики в системе плечевой артерии было обнаружено значительное повышение линейной скорости кровотока в группе пациентов, находящихся на программном ГД, и установлена умеренная



**Рисунок 2.** Особенности изменений клапанного аппарата сердца у пациентов с ХБП 5Д

**Figure 2.** Features of changes in the heart valve apparatus in patients with CKD 5D



**Рисунок 3.** Изменение клапанного аппарата сердца у пациентов с ХБП 3А-5 стадий

**Figure 3.** Changes in the heart valve apparatus in patients with CKD stages 3A-5

Таблица 3. Показатели ЭхоКГ у пациентов 1-й и 2-й групп  
Table 3. Echocardiography parameters in patients of the 1st and 2nd groups

Показатель/ Indicator	1-я группа/ 1 <sup>st</sup> group	2-я группа/ 2 <sup>nd</sup> group	p
	Me[Q1;Q3])		
*Диаметр аорты (синус Вальсальвы), мм / *Aortic diameter (Valsalva sinus), mm	31,5 [28,0;33,0]	33,0 [32,0;34,0]	0,005
*Диаметр аорты (синотубулярная зона), мм / *Aortic diameter (sinotubular junction), mm	32,0 [30,0;34,0]	33,0 [32,0;34,0]	0,038
ФВ, %/ EF, %	58,5 [53,5;64,0]	60,0[56,0;63,0]	0,4
МОК, л/мин / CO, L/min	5,5 [4,2;6,5]	4,5 [4,1;5,3]	0,07
*МЖП, мм / *IVST, mm	12,5 [12,0;13,4]	12,0 [11,2;12,3]	0,007
*ЗСЛЖ, мм / *LVPWT, mm	12,4 [12,0;13,5]	12,0 [11,2;12,3]	0,011
E/A ratio	0,7 [0,7;0,8]	0,8 [0,7;0,9]	0,05

Примечание: \*- уровни статистически значимы на основании критерия Манна-Уитни; ФВ — фракция выброса, МОК — минутный объем кровотока, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, E/A — соотношение скоростей раннего (E) и предсердного диастолического потока (A)  
Note: \* — the levels are statistically significant based on the Mann-Whitney U test; EF — ejection fraction, CO — cardiac output, IVST — interventricular septum thickness, LVPWT — left ventricular posterior wall thickness, E/A ratio — the ratio of peak velocity blood flow from left ventricular relaxation in early diastole (the E wave) to peak velocity flow in late diastole caused by atrial contraction (the A wave)

Таблица 4. Показатели кровотока в плечевой артерии у пациентов 1-й и 2-й групп  
Table 4. Indicators of blood flow in the brachial artery in patients of the 1st and 2nd groups

Показатель/ Indicator	1-я группа/ 1 <sup>st</sup> group	2-я группа/ 2 <sup>nd</sup> group	p
	Me[Q1;Q3])		
*V <sub>сис</sub> т ПЛА, см/с / Blood flow velocity along the brachial artery in systole, cm/s	4,6 [4,1;5,3]	4,1[3,7;4,7]	0,008
*V <sub>диаст</sub> ПЛА, см/с / Blood flow velocity along the brachial artery in diastole, cm/s	4,2 [3,9;4,9]	3,9[3,5;4,5]	0,011
*V <sub>сис</sub> т -V <sub>диаст</sub> ПЛА, см/с / Difference in linear velocities of blood flow along the brachial artery in systole and diastole, cm/s	47,5[35,0;59,0]	56,0 [48,0;69,0]	0,015
*dПЛА <sub>сис</sub> т, мм / Diameter of the brachial artery in systole, mm	63,0 [47,5;77,0]	76,0 [67,0;83,0]	0,008
dПЛА <sub>диаст</sub> , мм / Diameter of the brachial artery in diastole, mm	16,5 [11,0;21,5]	18,0 [17,0;20,0]	0,057
RI ПЛА / Resistance index of the brachial artery	0,8 [0,7;0,8]	0,8 [0,7;0,8]	0,6

Примечание: \*- уровни статистически значимы на основании критерия Манна-Уитни; V<sub>сист</sub> ПЛА — скорость кровотока в систолу по плечевой артерии, V<sub>диаст</sub> ПЛА — скорость кровотока в диастолу по плечевой артерии, dПЛА<sub>сист</sub> — диаметр плечевой артерии в систолу, dПЛА<sub>диаст</sub> — диаметр плечевой артерии в диастолу, RI ПЛА — индекс резистентности плечевой артерии  
Note: \* — the levels are statistically significant based on the Mann-Whitney U test

отрицательная корреляционная связь (r=-042) этого показателя со стадией ХБП (таблица 4). Наибольшие различия в скорости кровотока определялись в систолу (p<sub>1-2</sub>= 0,008) по сравнению с диастолой (p<sub>1-2</sub>= 0,011), а также в систолодиастолической разнице (p<sub>1-2</sub>= 0,015). Кроме того, были обнаружены более низкие значения диаметра плечевой артерии в систолу у пациентов 1-й группы (p<sub>1-2</sub>= 0,008). По всей видимости, это связано с более выраженной сосудистой жесткостью у пациентов, получающих лечение ГД, на фоне гиперхолестеринемии, генерализованного атеросклероза и сосудистой кальцификации.

В 1-й и 2-й группах пациентов были обнаружены значительные изменения почечного кровотока по мере прогрессирования ХБП. Так, снижение скорости

кровотока было отмечено на всех уровнях архитектоники почечных артерий: в устье, воротах, в сегментарных и междолевых артериях преимущественно в 1-й группе по сравнению со 2-й группой (таблица 5). Максимальные изменения отмечались в области сегментарных и междолевых артерий, как справа, так и слева и значения этих параметров были значительно ниже у диализных больных (таблица 5). Распределение пациентов всей когорты по стадиям ХБП позволило выявить статистически значимые различия в показателях почечного кровотока с помощью критерия Краскела-Уоллиса: (p<sub>RI</sub>=0,24, p<sub>V<sub>макс</sub>устье</sub>=0,035, p<sub>V<sub>макс</sub>сег</sub>=0,016, p<sub>V<sub>мин</sub>сег</sub>=0,007, p<sub>V<sub>мин</sub>меж</sub>=0,02) и слева (p<sub>V<sub>макс</sub>устье</sub>=0,025, p<sub>V<sub>мин</sub>устье</sub>=0,011, p<sub>V<sub>макс</sub>вор</sub>=0,011, p<sub>V<sub>мин</sub>вор</sub>=0,004, p<sub>V<sub>макс</sub>сег</sub>=0,015, p<sub>V<sub>мин</sub>сег</sub>=0,001, p<sub>V<sub>макс</sub>меж</sub>=0,004, p<sub>V<sub>мин</sub>меж</sub>=0,001).

Полученные данные демонстрируют картину внутрипочечной гемодинамики у пациентов с ХБП и отражают выраженность нарушений почечного кровотока, особенно в 1-й группе пациентов. Причинами этого могут быть как нефросклероз, развивающийся на фоне неконтролируемой гипергликемии или повышенного артериального давления, так и другие причины, в том числе уремическая интоксикация, потенцирующая эндотелиальную дисфункцию и последующее сосудистое ремоделирование. Обозначенные процессы ускоряют темпы прогрессирования ХБП и ухудшают прогноз заболевания.

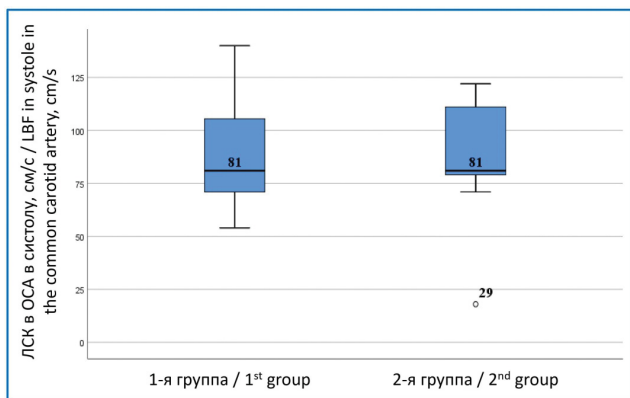
С целью оценки гемодинамики в мозговых артериях был изучен кровоток в системах общей, внутренней

и наружной сонных артерий, а также в брахиоцефальном стволе. Наибольшие межгрупповые различия определялись в показателях линейной скорости кровотока в систолу в общей сонной артерии ( $p_{1-2}=0,03$ ) (рисунок 4) и наружной сонной артерии ( $p_{1-2}=0,04$ ) (рисунок 5). Достоверной разницы в показателях линейной скорости кровотока (ЛСК) в системе сонных артерий в зависимости от стадии ХБП обнаружено не было. Обнаружено уменьшение ЛСК по общей и наружной сонным артериям во 1-й группе по сравнению с 2-й, что, вероятно, связано с особенностями сердечного ремоделирования в группе диализных больных (чаще встречается гипертрофия миокарда, диастолическая дисфункция, клапанная патология), увеличением МОК,

Таблица 5. Параметры почечного кровотока у пациентов 1-й и 2-й групп  
Table 5. Renal blood flow parameters in patients of the 1st and 2nd groups

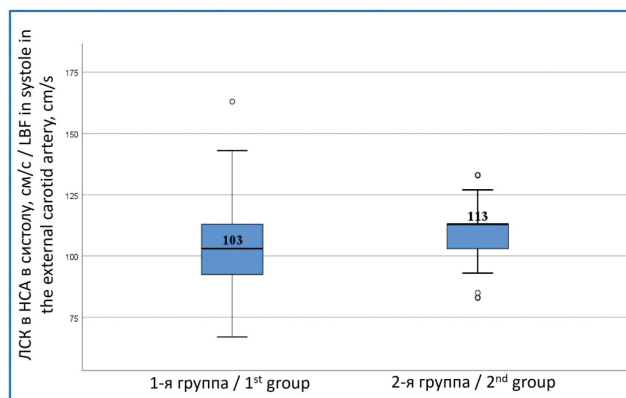
Показатель/ Indicator	1-я группа/ 1 <sup>st</sup> group	2-я группа/ 2 <sup>nd</sup> group	p
	Me[Q1;Q3]		
V <sub>max</sub> в устье справа, см/с / V <sub>max</sub> in the proximal right main renal artery, cm/s	54,0[52,5;57,5]	74,5 [61,0;85,0]	0,002
V <sub>min</sub> в устье справа, см/с / V <sub>min</sub> in the proximal right main renal artery, cm/s	21,0 [21,0;23,5]	24,5 [21,0;29,0]	0,4
RI в устье справа / Resistance index in the main proximal renal artery on the right	0,6 [0,6;0,6]	0,6 [0,6;0,7]	0,13
V <sub>max</sub> в воротах справа, см/с / V <sub>max</sub> in the distal right main renal artery, cm/s	55,0 [49,5; 57,5]	67,5 [54,0;78,0]	0,07
V <sub>min</sub> в воротах справа, см/с / V <sub>min</sub> in the distal right main renal artery, cm/s	22,0 [17,0;23,0]	30,0 [21,0; 32,0]	0,03
V <sub>max</sub> в сегментарных справа, см/с / V <sub>max</sub> in the right segmental arteries, cm/s	22,0 [21,0; 32,5]	50,0 [36,0;54,0]	0,001
V <sub>min</sub> в сегментарных справа, см/с / V <sub>min</sub> in the right segmental arteries, cm/s	9,0 [9,0;10,5]	19,0 [13,0;20,0]	0,001
V <sub>max</sub> в междольевых справа, см/с / V <sub>max</sub> in the right interlobar arteries, cm/s	13,0 [13,0;17,0]	22,0 [20,0;26,0]	0,008
V <sub>min</sub> в междольевых справа, см/с / V <sub>min</sub> in the right interlobar arteries, cm/s	6,0 [5,0;6,5]	11,0 [10,0;11,0]	<0,001
V <sub>max</sub> в устье слева, см/с / V <sub>max</sub> in the proximal left main renal artery, cm/s	59,0 [50,5;59,0]	75,0 [67,0;89,0]	0,001
V <sub>min</sub> в устье слева, см/с / V <sub>min</sub> in the proximal left main renal artery, cm/s	23,0 [21,5;24,0]	32,5 [23,0;33,0]	0,03
RI в устье слева / Resistance index in the main proximal renal artery on the left	0,6 [0,6;0,6]	0,7 [0,6;0,7]	0,021
V <sub>max</sub> в воротах слева, см/с / V <sub>max</sub> in the distal left main renal artery, cm/s	51,0[49,0;57,0]	77,0 [57,0;87,0]	0,014
V <sub>min</sub> в воротах слева, см/с / V <sub>min</sub> in the distal left main renal artery, cm/s	23,0[16,0;25,0]	31,0[21,0;31,0]	0,021
V <sub>max</sub> в сегментарных слева, см/с / V <sub>max</sub> in the left segmental arteries, cm/s	23,0[23,0;28,0]	53,0[40,0;53,0]	0,006
V <sub>min</sub> в сегментарных слева, см/с / V <sub>min</sub> in the left segmental arteries, cm/s	8,0[7,5;10,0]	19,0[12,0;19,0]	0,003
V <sub>max</sub> в междольевых слева, см/с / V <sub>max</sub> in the left interlobar arteries, cm/s	14,0[14,0;18,0]	23,0[23,0;31,0]	<0,001
V <sub>min</sub> в междольевых слева, см/с / V <sub>min</sub> in the left interlobar arteries, cm/s	5,0[4,5;5,0]	11,0[11,0;12,0]	<0,001

Примечание: \* - уровни статистически значимы на основании критерия Манна-Уитни; Vmax — максимальная скорость кровотока, Vmin — минимальная скорость кровотока; RI — индекс резистентности  
Note: \* — the levels are statistically significant based on the Mann-Whitney U test; Vmax — maximum blood flow velocity, Vmin — minimum blood flow velocity; RI — resistance index



**Рисунок 4.** ЛСК в систолу в общей сонной артерии ( $p_{1-2}=0,03$ )

**Figure 4.** Linear blood flow velocity in systole in the common carotid artery in patients of the 1st and 2nd groups ( $p_{1-2} = 0.03$ )



**Рисунок 5.** ЛСК в систолу в наружной сонной артерии ( $p_{1-2}=0,04$ )

**Figure 5.** Linear blood flow velocity into systole in the external carotid artery in patients of the 1st and 2nd groups ( $p_{1-2} = 0.04$ )

потерей почками фильтрационной способности и другими причинами. По всей видимости, это перевешивает вклад эндотелиальной дисфункции магистральных артерий на фоне уремической интоксикации в нарушение баланса сил сосудистого сопротивления и влияние на центральную гемодинамику. Однако, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

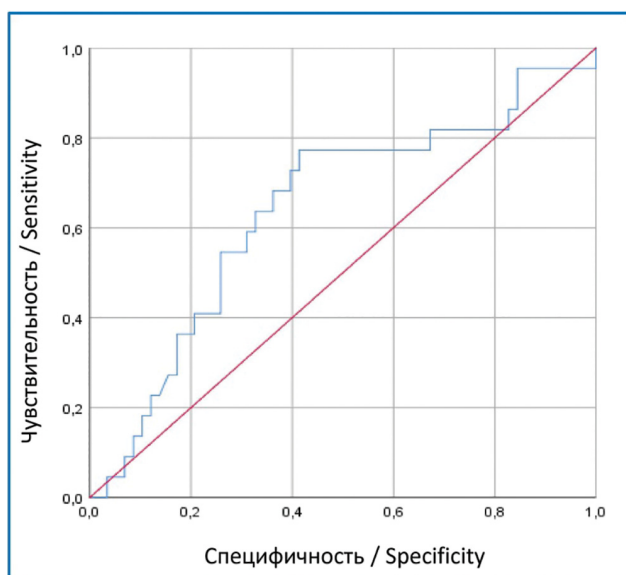
При проведении корреляционного анализа факторов, имевших достоверные различия между 1-й и 2-й группами с помощью критерия Спирмена, мы выявили синергичные изменения показателей гемодинамики в сосудах плечевой, сонных и почечных артерий, гипертрофии миокарда, а также уровней метаболического и электролитного дисбаланса. Корреляционный анализ уровня ИС показал наиболее значимую связь согласно шкале Чеддока с уровнем мочевины ( $r=0,6$ ,  $p < 0,001$ ), фосфора ( $r=0,4$ ,  $p < 0,001$ ), толщиной паренхимы почки ( $r=0,66$ ,  $p=0,02$ ), и слабую связь с диаметром аорты в синотубулярной области ( $r=0,3$ ,  $p=0,011$ ) и линейной скоростью кровотока по ОСА в систолу ( $r=0,2$ ,  $p=0,04$ ), что демонстрирует зависимость величины показателя обозначенного уремического молекулярного маркера и выраженности процессов ССР.

Также нами был проведен ROC-анализ с целью более глубокого понимания роли ИС в развитии ССР и возможности использования его в качестве биологического маркера прогрессии данного феномена при ХБП. Так, площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи концентрации ИС и вероятности расширения плечевой артерии менее 10% (как косвенного показателя наличия у пациента эндотелиальной дисфункции) после пробы с эндотелийзависимой вазодилатацией, составила  $0,64 \pm 0,07$  (95% ДИ = 0,5-0,8). Полученная модель была статистически значимой ( $p=0,04$ ) [17].

Пороговое значение уровня ИС в точке cut-off равно 5,76 нг/мл. При равном или превышающем данное значение уровне ИС прогнозировался высокий риск ССР. Чувствительность и специфичность метода составили 77,3% и 55,2% соответственно (рисунок 6).

Проба с эндотелийзависимой вазодилатацией является дополнительным и доступным в практическом здравоохранении методом косвенной оценки наличия у пациента эндотелиальной дисфункции. Вместе с тем определение уровня ИС и учет этого показателя совместно с полученными данными об изменениях диаметра и ЛСК плечевой артерии после проведения пробы, позволяют повысить прогностическую значимость метода и представляют собой эффективную модель оценки вероятности развития эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХБП на фоне уремической интоксикации.

Площадь под ROC-кривой зависимости увеличения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей

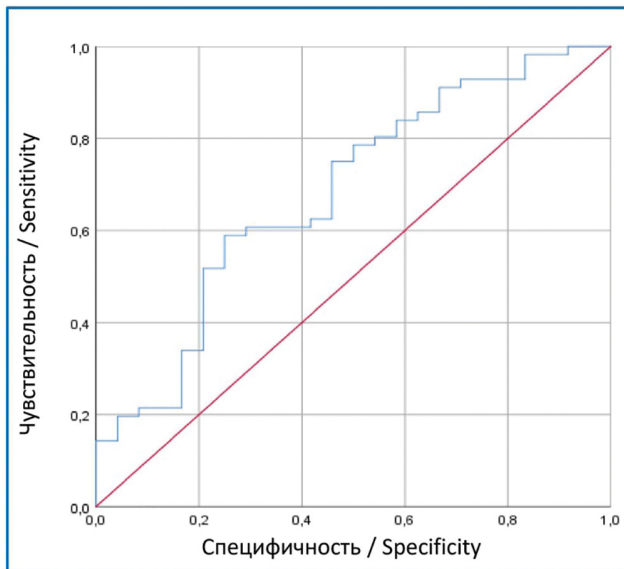


**Рисунок 6.** ROC-кривая зависимости сужения плечевой артерии от уровня индоксил сульфата

**Figure 6.** ROC-curve of the dependence of the narrowing of the brachial artery on the level of Indoxyl sulfate

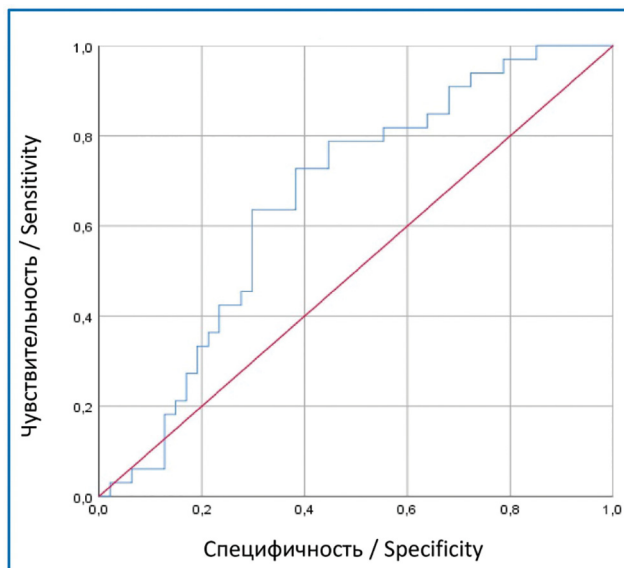


сонной артерии, как одного из предикторов ССР от уровня ИС составила  $0,68 \pm 0,066$  (95 % ДИ = 0,6-0,8). Полученная модель была статистически значимой ( $p=0,021$ ). Стоит отметить, что достоверной разницы в значениях ТКИМ между стадиями ХБП выявлено не было ( $p > 0,05$ ).



**Рисунок 7.** ROC-кривая зависимости увеличения ТКИМ общей сонной артерии от уровня индоксил сульфата

**Figure 7.** ROC-curve of the dependence of the increase in ICIM in the common carotid artery on the level of Indoxyl sulfate



**Рисунок 8.** ROC-кривая зависимости толщины паренхимы правой почки от уровня индоксил сульфата

**Figure 8.** ROC-curve of the dependence of the thickness of the parenchyma of the right kidney on the level of Indoxyl sulfate

При пороговом значении уровня ИС в точке cut-off равном или превышающем 4,8 нг/мл прогнозируется высокий риск увеличения ТКИМ общей сонной артерии. Чувствительность и специфичность метода составляют 75,0 % и 54,2 % соответственно (рисунок 7). Увеличение ТКИМ у пациентов с ХБП на фоне уремической интоксикации является потенциальным неблагоприятным предиктором не только ССР, но и сердечно-сосудистых событий.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи толщины паренхимы почки по данным УЗИ и концентрации ИС, составила  $0,66 \pm 0,06$  (95 % ДИ = 0,54-0,78). Полученная модель была статистически значимой ( $p=0,03$ ). Точка отсечения уровня ИС была 5,3 нг/мл с чувствительностью и специфичностью 78,8 % и 55,3 % соответственно (рисунок 8).

Очевидно, что прогрессирование ХБП ассоциировано с нефросклерозом, уменьшением размеров почек, в том числе паренхимы по данным УЗИ и нарушением их функций, что ассоциировано с уремической интоксикацией. Обсуждаемая диагностическая модель косвенно демонстрирует возможности прогнозирования темпов прогрессирования ХБП в зависимости от уровня ИС.

## Заключение

Таким образом, анализ полученных результатов позволил выявить особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХБП на разных стадиях болезни и оценить вклад ИС, как показателя уремической интоксикации в его развитие. Было установлено, что у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, обозначенные изменения встречались достоверно чаще и сопровождалась повышенным уровнем ИС, что может не только косвенно свидетельствовать о роли последнего в этом патологическом процессе, но и создает возможность использования определения уровня ИС, как дополнительного диагностического маркера для определения тяжести течения и прогноза ХБП.

Вместе с тем требует комплексной оценки вклад других факторов в развитие ССР у пациентов с ХБП и дальнейшего изучения патогенетические механизмы, через которые они реализуют свои эффекты. В то же время повторное определение уровня ИС, а также ультразвуковое исследование сердечно-сосудистой системы в динамике позволят не только построить прогностическую модель оценки вероятности формирования ССР и темпов его прогрессирования в обсуждаемой группе больных, но и своевременно провести фармакологическую коррекцию.

## Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Гасанов М.З. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>): концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи

**Коломыйцева М.Н.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6905-6115>): концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи

**Батюшин М.М.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>): концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, утверждение итогового варианта текста рукописи

### Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

**Gasanov M.Z.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>): research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication

**Kolomyitseva M.N.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6905-6115>): research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication

**Batyushin M.M.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>): research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, approving the final version of the publication

### Список литературы/ References:

1. Арингазина А.М., Нарманова О.Ж., Нускабаева Г.О. и др. Хроническая болезнь почек: распространенность и факторы риска (обзор литературы). Анализ риска здоровью. 2020; 2: 164-174. doi: 10.21668/health.risk/2020.2.18.  
Aringazina A.M., Narmanova O.Zh., Nuskabaeva G.O. et al. Chronic kidney disease: prevalence and risk factors (literature review). Health Risk Analysis. 2020; 2: 164–174. doi: 10.21668/health.risk/2020.2.18. [in Russian].
2. Айдаров З.А., Жамилова Г.К., Юсупов А.Ф. и др. Хроническая почечная недостаточность и сердечно-сосудистые заболевания: проблема междисциплинарная. The Scientific Heritage. 2020; 49-2(49): 10-17.  
Aidarov Z., Zhamilova G., Yusupov A. et al. Chronic renal insufficiency and cardiovascular diseases: an interdisciplinary problem. The Scientific Heritage. 2020; 49-2(49): 10-17. [in Russian].
3. Rakesh Malhotra, Ronit Katz, Vasantha Jotwani et al. Urine markers of kidney tubule cell injury and kidney function decline in SPRINT trial participants with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2020; 15(3): 349-358. doi: 10.2215/CJN.02780319.
4. Батюшин М.М. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020; 16(6): 938-947. doi:10.20996/1819-6446-2020-11-06.  
Batyushin M.M. Chronic Kidney Disease: Current State of the Problem. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2020; 16(6): 938-947. doi:10.20996/1819-6446-2020-11-06. [in Russian].
5. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. и др. Факторы риска развития инсульта у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек: современное состояние проблемы. Казанский медицинский журнал. 2020; 101(6): 825-833.  
Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V. et al. Stroke risk factors in patients with end-stage kidney disease: current status of the problem. Kazan Medical Journal. 2020; 101(6): 825–833. doi: 10.17816/KMJ2020-825. [in Russian].
6. Цыганкова О.В., Худякова А.Д., Латынцева Л.Д. и др. Сердечно-сосудистый континуум: от факторов риска до систолической сердечной недостаточности. Атеросклероз. 2017; 13(4): 42-46.  
Tsygankova O.V., Khudyakova A.D., Latyntseva L.D. et al. Cardiovascular continuum: from risk factors to the systolic heart failure (the clinical case). Atherosclerosis. 2017; 13(4): 42-46. [in Russian].
7. Faiez Zannad, Patrick Rossignol. Cardiorenal Syndrome Revisited. Circulation. 2018; 138(9): 929-944. doi: 10.1161/circulationaha.117.028814.
8. Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Пасечник Д.Г. и др. Ремоделирование почечных артерий — инициатор и мишень кардиоренального континуума. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015; 14(1): 90-96. doi: <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-90-96>.  
Levitskaya T.S., Batyushin M.M., Pasechnik D.G. et al. Renal arteries remodelling — the initiator and target of cardiorenal continuum. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(1):90–96. doi: <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-90-96>. [in Russian].
9. Flore Duranton, Gerald Cohen, Rita De Smet et al. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. J Am Soc Nephrol. 2012;23(7):1258-70. doi: 10.1681/ASN.2011121175.
10. Xiao TAN, Xuesen CAO, Jianzhou ZOU et al. Indoxyl sulfate, a valuable biomarker in chronic kidney disease and dialysis. Hemodialysis International. 2017; 21: 161–167. doi:10.1111/hdi.12483.
11. Гасанов М.З. Саркопения у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность, особенности патогенеза и клиническое значение. Нефрология. 2021; 25(1): 47-58. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-1-47-58>.  
Gasanov M.Z. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease: prevalence, pathogenesis and clinical significance. Nephrology (Saint-Petersburg). 2021; 25(1): 47-58. doi: <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-1-47-58>. [in Russian].
12. Takuya Wakamatsu, Suguru Yamamoto, Toru Ito et al. Indoxyl sulfate promotes macrophage IL-1 production by activating aryl hydrocarbon receptor/NF- $\kappa$ B/MAPK Cascades, but the NLRP3 inflammasome was not activated. Toxins (Basel). 2018; 10(3): 124. doi: 10.3390/toxins10030124.
13. Emiko Sato, Takefumi Mori, Eikan Mishima et al. Metabolic alterations by indoxyl sulfate in skeletal muscle induce uremic sarcopenia in chronic kidney disease. Sci Rep. 2016; 6: 36618. doi: 10.1038/srep36618.
14. Hideki Fujii, Kentaro Nakai, Masafumi Fukagawa. Role of oxidative stress and indoxyl sulfate in progression of cardiovascular disease in chronic kidney disease. Ther Apher Dial. 2011; 15(2): 125-8. doi: 10.1111/j.1744-9987.2010.00883.x.
15. Yiru Wu, Xue Han, Liyan Wang et al. Indoxyl sulfate promotes vascular smooth muscle cell calcification via the JNK/Pit-1 pathway. Ren Fail. 2016;38(10):1702-1710. doi: 10.3109/0886022X.2016.1155397.
16. Hénaut L, Mary A, Chillon JM et al. The Impact of Uremic Toxins on Vascular Smooth Muscle Cell Function. Toxins (Basel). 2018; 10(6): 218. doi:10.3390/toxins10060218.
17. Самолюк М.О., Григорьева Н.Ю. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология. 2019; 59(3S): 4-9. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2524>.  
Samolyuk M.O., Grigorieva N.Yu. Evaluation of endothelial dysfunction and the possibility of its correction at the present stage in patients with cardiovascular diseases. Cardiology. 2019; 59(3S): 4-9. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2524>. [in Russian].