

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov634081>

EDN: YEIJPQ



Уремические токсины микробного происхождения как фактор сосудистого ремоделирования у больных, получающих лечение гемодиализом

М.О. Пятченков¹, Е.В. Щербаков¹, А.Е. Трандина¹, К.А. Леонов², П.Д. Соболев²,
А.Г. Никифорова², Ю.Е. Рубцов¹, О.А. Нагибович¹

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

² Экзактэ Лабс, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В популяции лиц с хронической болезнью почек высокие уровни уремиических токсинов микробного происхождения независимо от наличия традиционных факторов риска являются предикторами повышенного риска неблагоприятных исходов вследствие различных кардиоваскулярных осложнений. Между тем механизмы этой ассоциации остаются в значительной степени неизученными.

Цель — изучить взаимосвязь содержания уремиических токсинов микробного происхождения индоксил сульфата, п-крезил сульфата и триметиламин-N-оксида с показателями сосудистого ремоделирования у пациентов, получающих лечение гемодиализом.

Материалы и методы. В исследование включено 80 гемодиализных больных и 80 лиц без нарушения функции почек, сопоставимых по полу, возрасту, индексу массы тела и статусу курения. Наличие и степень выраженности сосудистого ремоделирования оценивали по показателям индекса сосудистой жесткости, толщины комплекса интима-медиа, кальцификации брюшной аорты, эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии. Концентрацию индоксил сульфата и п-крезил сульфата в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа. Уровень триметиламин-N-оксида определяли методом жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии.

Результаты. У пациентов на диализе отмечены значимо более высокие показатели индекса сосудистой жесткости по сравнению с контрольными значениями ($9,5 \pm 1,5$ против $7,8 \pm 1,2$, $p < 0,001$) и толщины комплекса интима-медиа ($1,04 \pm 0,2$ против $0,95 \pm 0,15$ мм; $p = 0,001$), а также более низкий уровень эндотелий-зависимой вазодилатации ($3,9 \pm 1,2$ против $7,5 \pm 0,8\%$, $p < 0,001$). Медиана индекса кальцификации брюшной аорты в этой группе составила $4,5$ ($0,0 - 9,0$). Многофакторный регрессионный анализ показал, что даже с учетом других зависимых факторов сывороточный уровень индоксил сульфата являлся предиктором повышения индекса сосудистой жесткости ($\beta = 0,266$; $p = 0,002$) и толщины комплекса интима-медиа ($\beta = 0,372$; $p = 0,001$), концентрация п-крезил сульфата значимо ассоциирована со значениями индекса сосудистой жесткости ($\beta = 0,143$; $p = 0,048$) и кальцификации брюшной аорты ($\beta = 0,21$; $p = 0,032$), а содержание триметиламин-N-оксида независимо влияло на индекс сосудистой жесткости ($\beta = 0,223$; $p = 0,004$), толщину комплекса интима-медиа ($\beta = 0,208$; $p = 0,024$) и эндотелий-зависимую вазодилатацию ($\beta = -0,262$; $p = 0,004$).

Заключение. Обнаруженная в данном исследовании взаимосвязь между повышенным содержанием уремиических токсинов микробного происхождения и суррогатными маркерами сердечно-сосудистых заболеваний (показателями индекса сосудистой жесткости, толщины комплекса интима-медиа, кальцификации брюшной аорты и эндотелий-зависимой вазодилатации) может свидетельствовать о значимой роли индоксил сульфата, п-крезил сульфата и триметиламин-N-оксида в сосудистом ремоделировании у лиц, получающих лечение гемодиализом.

Ключевые слова: уремиические токсины микробного происхождения; индоксил сульфат; п-крезил-сульфат; триметиламин-N-оксид; сосудистое ремоделирование; индекс сосудистой жесткости; толщина комплекса интима-медиа; кальцификация брюшной аорты; эндотелий-зависимая вазодилатация; хроническая болезнь почек; терминальная почечная недостаточность; гемодиализ.

Как цитировать

Пятченков М.О., Щербаков Е.В., Трандина А.Е., Леонов К.А., Соболев П.Д., Никифорова А.Г., Рубцов Ю.Е., Нагибович О.А. Уремические токсины микробного происхождения как фактор сосудистого ремоделирования у больных, получающих лечение гемодиализом // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2025. Т. 17. № 1. С. 76–88. DOI: 10.17816/mechnikov634081 EDN: YEIJPQ

Рукопись получена: 06.07.2024

Рукопись одобрена: 21.10.2024

Опубликована online: 27.03.2025

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov634081>

EDN: YEJJPQ

Microbial-Derived Uremic Toxins as a Factor of Vascular Remodeling in Patients Receiving Hemodialysis Treatment

Mikhail O. Pyatchenkov¹, Evgeniy V. Shcherbakov¹, Alexandra E. Trandina¹, Klim A. Leonov², Pavel D. Sobolev², Aiyyna G. Nikiforova², Yuri E. Rubtsov¹, Oleg A. Nagibovich¹

¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Exacte Labs, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: In the population of patients with chronic kidney disease, higher levels of microbial-derived uremic toxins, regardless of the presence of traditional risk factors, predict an increased risk of adverse outcomes due to various cardiovascular complications. Meanwhile, the mechanisms of this association remain largely unexplored.

AIM: To study associations between concentrations of microbial-derived uremic toxins indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and trimethylamine-N-oxide and vascular remodeling in patients receiving hemodialysis treatment.

METHODS: This study included 80 hemodialysis patients and 80 individuals with normal kidney function. The groups were comparable by gender, age, body mass index and smoking intake status. The presence and severity of vascular remodeling were assessed using cardio-ankle vascular index, carotid intima-media thickness, abdominal aortic calcification scores and brachial artery endothelium-dependent vasodilation (flow-mediated dilation). The concentrations of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate in blood serum were determined by ELISA. The serum levels of trimethylamine-N-oxide were assessed by liquid chromatography/mass spectrometry.

RESULTS: Compared with healthy controls, dialysis patients showed significantly higher cardio-ankle vascular index (9.5 ± 1.5 vs. 7.8 ± 1.2 , $p < 0.001$) and carotid intima-media thickness (1.04 ± 0.2 vs. 0.95 ± 0.15 mm, $p = 0.001$), as well as lower flow-mediated dilation (3.9 ± 1.2 vs. $7.5 \pm 0.8\%$, $p < 0.001$). The median abdominal aortic calcification in this group was 4.5 (0–9.0). In the multivariate regression analysis adjusted for other dependent factors, indoxyl sulfate was found to be an independent determinant of cardio-ankle vascular index ($\beta = 0.266$; $p = 0.002$) and carotid intima-media thickness ($\beta = 0.372$; $p = 0.001$). Similarly, p-cresyl sulfate was a predictor of cardio-ankle vascular index ($\beta = 0.143$; $p = 0.048$) and abdominal aortic calcification ($\beta = 0.21$; $p = 0.032$), while trimethylamine-N-oxide was independently associated with cardio-ankle vascular index ($\beta = 0.223$; $p = 0.004$), carotid intima-media thickness ($\beta = 0.208$; $p = 0.024$) and flow-mediated dilation ($\beta = -0.262$; $p = 0.004$).

CONCLUSION: The relationship between an increased serum microbial-derived uremic toxins and surrogate markers of cardiovascular diseases (cardio-ankle vascular index, carotid intima-media thickness, abdominal aortic calcification and flow-mediated dilation) found in this study may indicate a significant role of indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and trimethylamine-N-oxide in vascular remodeling in individuals receiving hemodialysis treatment.

Keywords: microbial-derived uremic toxins; indoxyl sulfate; p-cresyl sulfate; trimethylamine-N-oxide; vascular remodeling; cardio-ankle vascular index; carotid intima-media thickness; abdominal aortic calcification; flow-mediated dilation; chronic kidney disease; end stage renal disease; hemodialysis.

To cite this article

Pyatchenkov MO, Shcherbakov EV, Trandina AE, Leonov KA, Sobolev PD, Nikiforova AG, Rubtsov YuE, Nagibovich OA. Microbial-Derived Uremic Toxins as a Factor of Vascular Remodeling in Patients Receiving Hemodialysis Treatment. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2025;17(1):76–88. DOI: [10.17816/mechnikov634081](https://doi.org/10.17816/mechnikov634081) EDN: YEJJPQ

Submitted: 06.07.2024

Accepted: 21.10.2024

Published online: 27.03.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одним из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний во всем мире, демонстрирующим на протяжении последних лет один из самых высоких темпов роста [1]. Нарушение функции почек напрямую связано с высокими показателями заболеваемости и смертности в целом и кардиоваскулярными заболеваемостью и смертностью в частности [2]. Важно отметить, что пациенты с ХБП чаще умирают от сердечно-сосудистых осложнений еще до достижения терминальной стадии почечной недостаточности [3], а уровень кардиоваскулярной смертности у лиц, находящихся на диализе, в 10–30 раз выше, чем в общей популяции [4]. Широкая распространенность традиционных факторов риска [пожилой возраст, мужской пол, курение, высокий индекс массы тела (ИМТ), артериальная гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия] не может в полной мере объяснить повышенную частоту неблагоприятных клинических исходов, наблюдаемую у этих больных. В то же время по мере прогрессирования почечной недостаточности гораздо большую значимость приобретают нетрадиционные, специфичные для ХБП факторы риска, такие как анемия, белково-энергетическая недостаточность, воспаление, окислительный стресс, нарушения минерально-костного обмена, накопление уремических токсинов и др. [3, 5].

Уремические токсины представляют собой чрезвычайно гетерогенную группу молекул с различными значениями молекулярной массы, физико-химическими свойствами и биологическими функциями. Они образуются в результате экзогенного поступления, эндогенного или микробного метаболизма. К настоящему времени идентифицировано по меньшей мере 150 различных уремиических токсинов, включая более 25 соединений диетического и кишечного происхождения [6, 7]. Уремические токсины микробного происхождения индоксил сульфат (ИС), п-крезил сульфат (ПКС) и триметиламин-N-оксид (ТМАО) синтезируются в результате катаболизма кишечными бактериями триптофана, фенилаланина, тирозина и четвертичных аминов, включая бетаин, L-карнитин или фосфатидилхолин, поступающих с пищей. Этому в значительной степени способствует часто наблюдаемый у лиц с ХБП кишечный дисбактериоз [8, 9]. Индуцированные уреимией нарушения целостности кишечного барьера облегчают системную транслокацию этих соединений, где они оказывают патогенное воздействие на широкий спектр мишеней, включая сосуды и миокард [10].

В популяции больных ХБП повышенные уровни уремиических токсинов микробного происхождения независимо от традиционных факторов риска прогнозируют риск неблагоприятных исходов вследствие различных кардиоваскулярных осложнений, включая коронарные события, аритмии, внезапную сердечную смерть и застойную сердечную недостаточность [11–13]. Одними из наиболее

важных модуляторов этой патологической ассоциации являются атеросклероз и сосудистая кальцификация, распространенность которых существенно возрастает по мере снижения функции почек [2]. Многочисленные экспериментальные работы убедительно продемонстрировали ангиотоксичные эффекты уремиических токсинов микробного происхождения, включая трансдифференцировку и апоптоз гладкомышечных клеток, дисфункцию эндотелиоцитов, активацию воспаления, окислительного стресса, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и модификацию профиля микроРНК [14]. В то же время наблюдательные клинические исследования не предоставили столь однозначных результатов. С одной стороны, более высокие сывороточные концентрации ИС, ПКС и ТМАО были связаны с большим риском фатальных или нефатальных атеросклеротических сердечно-сосудистых событий, а также коррелировали с тяжестью кальцификации сосудов [15–17]. Однако когортное исследование CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort), включавшее 3407 пациентов с ХБП, но без терминальной стадии почечной недостаточности, не подтвердило наличие статистически значимых взаимосвязей между почечным клиренсом ИС и ПКС и развитием сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и инсульта после корректировки на скорость клубочковой фильтрации [18]. Аналогичные результаты получены у больных, находящихся на диализе, хотя в одном из них, а именно в исследовании HEMO (Hemodialysis Study), высокие уровни ИС служили предикторами сердечной смерти только в подгруппе пациентов с низким содержанием альбумина [19–21]. С учетом этих противоречивых клинических ассоциаций определение этиологических факторов и молекулярных механизмов, лежащих в основе сосудистой дисфункции, имеет решающее значение для улучшения неблагоприятных исходов в популяции больных ХБП.

Цель — изучить взаимосвязь содержания уремиических токсинов микробного происхождения с показателями сосудистого ремоделирования у пациентов, получающих лечение гемодиализом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование является продолжением предыдущей работы авторов, показавшей у гемодиализных больных выраженные качественные и количественные изменения состава кишечной микробиоты со значительным повышением концентрации в крови ИС, ПКС и ТМАО [22].

Обследовано 80 (40 мужчин и 40 женщин) пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на лечении программным гемодиализом в клинике нефрологии и эфферентной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. В группу сравнения вошли 80 лиц без нарушения функции почек, сопоставимых по полу, возрасту, ИМТ и статусу курения. Критерии

исключения: острые воспалительные и некомпенсированные хронические заболевания, стойкие нарушения сердечного ритма, онкологическая патология в стадии прогрессирования, хирургические вмешательства или травма за 3 мес. до исследования.

У всех пациентов определены стандартные клинико-лабораторные показатели. Акцент сделан на учет максимального количества предикторов, влияющих на изучаемые параметры сосудистого ремоделирования, что было доказано в предыдущих исследованиях: уровень артериального давления, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), кальция ионизированного (Ca^{++}) и др. Уровень ТМАО в сыворотке крови определяли методом жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии с использованием системы Shimadzu-8060 в сочетании с жидкостным хроматографом Shimadzu LC-30AD (Япония). Сывороточные концентрации ПКС и ИС определяли методом иммуноферментного анализа по инструкции коммерческого набора (Cloud-Clone Corp., США) на планшетном анализаторе Victor X5 (PerkinElmer Inc., США).

Наличие и степень выраженности сосудистого ремоделирования оценивали по следующим показателям: индексу сосудистой жесткости (cardio-ankle vascular index, CAVI), толщине комплекса интима-медиа (ТКИМ), индексу кальцификации брюшной аорты (КБА), эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД).

Сердечно-лодыжечный CAVI измеряли с помощью прибора Vasera-VS 1500 (Fucuda Denshi, Япония). Пациентов просили не курить, не есть и не пить как минимум в течение 4 ч до обследования, принимать лекарственные средства разрешали. Обследуемый находился в положении лежа на спине, электроды электрокардиографа были размещены на обоих предплечьях, микрофон для определения тонов сердца был на груди, манжеты были обернуты вокруг запястий и лодыжек. Длительность регистрации составила 30–60 мин непосредственно во время процедуры гемодиализа, поскольку значение CAVI у большинства пациентов достаточно стабильно в течение этого периода. Для анализа использовали средние значения CAVI справа и слева. У диализных больных с артерио-венозными фистулами на руках CAVI измеряли на контралатеральной конечности. Стоит отметить, что CAVI, отражающий жесткость аорты, бедренной и большеберцовой артерий, не зависит от уровня артериального давления, связан с ТКИМ и коррелирует со степенью артериального фиброза у больных на диализе [23].

ТКИМ оценивали при дуплексном сканировании сонных артерий в В-режиме с цветовым доплеровским картированием потоков линейным датчиком частотой 7–10 МГц на ультразвуковом аппарате LOGIQ P6 (GE Healthcare, США). Измерения проводили с двух сторон в трех областях (в дистальном отделе общей сонной артерии на расстоянии 1 см проксимальнее луковички, на уровне бифуркации и в самой проксимальной части внутренней сонной артерии вблизи ее истока), свободных от атеросклеротических

бляшек. Среднее из шести полученных таким образом значений использовали для расчета ТКИМ.

Для определения степени кальцификации брюшной аорты применяли полуколичественную балльную систему, предложенную L. Kaupilla и соавт. [24]. При латеральной поясничной рентгенографии по шкале от 0 до 3 баллов оценивали тяжесть кальцинированных отложений отдельно на передней и задней стенках аорты в каждом сегменте поясничных позвонков (L_1-L_4): 0 — кальцинированных отложений нет, 1 — кальцинированные отложения занимают менее 1/3 стенки аорты, 2 — кальцинировано от 1/3 до 2/3 стенки аорты, 3 — кальцинировано более 2/3 стенки аорты. Полученная таким образом сумма баллов варьировала в диапазоне 0–24. Чем выше общий балл, тем более выражена кальцификация: 0 — норма, 1–6 — умеренная кальцификация, 7 и выше — тяжелая кальцификация.

ЭЗВД оценивали с помощью ультразвуковой системы LOGIQ P6 (GE Healthcare, США), оснащенной линейным датчиком частотой 7–10 МГц, по рекомендованной методике [25]. Испытуемых информировали о необходимости избегать физических нагрузок, не курить, а также не употреблять продукты с высоким содержанием жира, витамин С и кофеин по крайней мере в течение 8 ч перед исследованием. После 20 мин отдыха в положении лежа в помещении с регулируемой температурой (22–24°C) исследуемую руку каждого пациента удобно фиксировали в вытянутом положении и измеряли артериальное давление. Определяли исходный конечный диастолический диаметр плечевой артерии (среднее значение в трех измерениях) на 2–4 см выше локтевой ямки. После этого накачивали манжету на 50 мм рт. ст. выше исходного систолического артериального давления (САД) до исчезновения пульса. Через 5 мин в манжете быстро спускали воздух для индукции реактивной гиперемии и измеряли диаметр плечевой артерии в период от 45-й до 60-й секунды после декомпрессии. У диализных больных исследование проводили на «нефистульной» руке. Эндотелий-независимая вазодилатация не оценена ввиду плохой переносимости или отказа большинства пациентов от приема нитроглицерина.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы SPSS Statistics 26. Нормальность распределения проверена с применением теста Колмогорова–Смирнова.

Для сравнения исходных характеристик использованы *t*-критерий Стьюдента или *U*-критерий Манна–Уитни и χ^2 Пирсона для непрерывных и категориальных переменных соответственно. Для выявления предикторов сосудистого ремоделирования у больных на диализе применен множественный линейный регрессионный анализ. В качестве зависимых переменных выступали CAVI, ТКИМ, КБА и ЭЗВД. Независимые переменные включали:

- традиционные факторы кардиоваскулярного риска (пол, возраст, ИМТ, курение, уровни артериального давления и ЛПНП, наличие сахарного диабета);

- факторы, связанные с терминальной стадией почечной недостаточности [длительность заместительной почечной терапии, Kt/V^1 , уровни гемоглобина, альбумина, С-реактивного белка (СРБ), концентрация бикарбоната в плазме крови (сНСО_3), Ca^{++} , фосфора, паратгормона (ПТГ)];
- терапии статинами и препаратами, нормализующими фосфорно-кальциевый обмен;
- уровни ТМАО, ИС и ПКС.

В регрессионную модель включали только ковариаты, показавшие значимую линейную зависимость с переменной отклика (оценено с помощью коэффициента корреляции Пирсона). Показатели с распределением, отличным от нормального, перед анализом логарифмически преобразованы. Значение $p < 0,05$ считали признаком статистической значимости результатов всех тестов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики пациентов приведены в табл. 1. Пациентов на диализе характеризовали более высокие показатели САД, мочевой кислоты, С-реактивного белка, ионизированного кальция, неорганического фосфора, ТМАО, ИС, ПКС, частоты приема блокаторов ренин-ангиотензин альдостероновой системы (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или сартанов), блокаторов кальциевых каналов и антиагрегантов. Уровень гемоглобина, сывороточного альбумина и липопротеидов низкой плотности в этой группе, напротив, был значительно ниже, чем у лиц без нарушения функции почек. Существенных различий по уровню диастолического артериального давления (ДАД), встречаемости сахарного диабета, частоте использования статинов и бета-блокаторов между группами не установлено. Содержание паратгормона и бикарбоната исследовано только в группе больных почечной недостаточностью в терминальной стадии и соответственно составило 303 (162,2–492,8) пг/мл и $23,6 \pm 3,1$ ммоль/л. Об эффективности гемодиализа у этих больных свидетельствовало оптимальное значение коэффициента очищения Kt/V по мочеvine 1,46 (1,39–1,57). С целью профилактики и лечения минерально-костных нарушений 43,8% лиц с терминальной стадией почечной недостаточности принимали препараты витамина D_3 , 90% — фосфатбиндеры, 15% — кальцимитетики.

Результаты инструментальных исследований приведены в табл. 2. Как видно из представленных данных, САVI в группе терминальной стадии почечной недостаточности был значительно выше контрольного значения ($9,5 \pm 1,5$ против $7,8 \pm 1,2$; $p < 0,001$). У больных на диализе САVI не зависел от пола ($p = 0,261$), \log -ИМТ ($r = -0,026$; $p = 0,820$), \log -ДАД ($r = 0,124$; $p = 0,274$), статуса курения ($p = 0,651$), наличия сахарного диабета ($p = 0,806$), Kt/V ($r = 0,02$; $p = 0,858$),

уровней гемоглобина ($r = 0,099$; $p = 0,384$) и альбумина ($r = 0,067$; $p = 0,557$). На САVI также не влияла терапия статинами ($p = 0,995$), препаратами витамина D_3 ($p = 0,308$), фосфатбиндерами ($p = 0,131$) и кальцимитетиками ($p = 0,098$). В то же время САVI в этой группе значимо коррелировал с показателями \log -возраст, \log -длительность заместительной почечной терапии, \log -САД, мочевая кислота, \log -СРБ, ЛПНП, \log - Ca^{++} , фосфор, \log -ПТГ, сНСО_3 , \log -ТМАО, \log -ИС и \log -ПКС. Между тем многофакторный регрессионный анализ показал, что только \log -ПТГ, \log -ТМАО, \log -ИС и \log -ПКС были независимыми предикторами САVI у больных, получающих лечение гемодиализом (табл. 3).

Сравниваемые группы значимо различались по ТКИМ в сторону увеличения данного показателя у больных на диализе ($1,04 \pm 0,2$ против $0,95 \pm 0,15$ мм; $p = 0,001$). ТКИМ в группе терминальной стадии почечной недостаточности значимо коррелировала с показателями \log -возраст, \log -длительность заместительной почечной терапии, мочевая кислота, \log -СРБ, ЛПНП, \log - Ca^{++} , фосфор, \log -ПТГ, \log -ТМАО, \log -ИС, \log -ПКС. \log -САД также был прямо ассоциирован с ТКИМ, однако эта связь не достигала статистической значимости ($r = 0,214$; $p = 0,057$). Напротив, не выявлена значимая корреляция ТКИМ с \log -ИМТ ($r = 0,097$; $p = 0,39$), \log -ДАД ($r = 0,056$; $p = 0,622$), Kt/V ($r = -0,089$; $p = 0,434$), уровнями гемоглобина ($r = 0,036$; $p = 0,751$), альбумина ($r = 0,023$; $p = 0,839$), сНСО_3 ($r = -0,182$; $p = 0,106$), Пол ($p = 0,051$), курение ($p = 0,201$), сопутствующий диабет ($p = 0,988$), терапия статинами ($p = 0,166$), препаратами витамина D_3 ($p = 0,834$), кальцимитетиками ($p = 0,889$) и фосфатбиндерами ($p = 0,785$) тоже значимо не влияли на ТКИМ. При многофакторном линейном регрессионном анализе с учетом зависимых факторов обнаружено, что \log -длительность заместительной почечной терапии, \log -ТМАО и \log -ИС были независимыми предикторами, определяющими ТКИМ у больных на диализе (табл. 4).

Медиана индекса КБА у больных на диализе составила 4,5 (0,0–9,0), причем у половины представителей этой группы показатели превышали пороговое значение 4,5, что, по данным литературы, повышает риск смерти от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний [26]. КБА значимо коррелировала с показателями \log -возраст, \log -длительность заместительной почечной терапии, \log -САД, мочевая кислота, \log -СРБ, ЛПНП, \log - Ca^{++} , фосфор, \log -ПТГ, \log -ИС, \log -ПКС. В то же время не выявлена значимая ассоциация КБА с полом ($p = 0,053$), \log -ИМТ ($r = 0,148$; $p = 0,191$), наличием сахарного диабета ($p = 0,98$), курением ($p = 0,05$), \log -ДАД ($r = 0,118$; $p = 0,296$), Kt/V ($r = 0,045$; $p = 0,691$), уровнями гемоглобина ($r = -0,155$; $p = 0,169$), альбумина ($r = -0,131$; $p = 0,247$), сНСО_3 ($r = -0,188$; $p = 0,096$), терапией статинами ($p = 0,081$), препаратами витамина D_3 ($p = 0,953$), кальцимитетиками ($p = 0,113$), фосфатбиндерами ($p = 0,061$) и, что интересно, с \log -ТМАО

¹ Формула для определения адекватности гемодиализа, где K — степень очистки — способность диализатора к очистке крови от мочевины; t — продолжительность терапии; V — объем жидкости в пациенте.

Таблица 1. Основные клинико-лабораторные характеристики пациентов**Table 1.** The main clinical and laboratory characteristics of the patients

Показатель	Терминальная почечная недостаточность (гемодиализ; n=80)	Контроль (n=80)	Уровень p
Возраст, Me (Q ₁ -Q ₃), лет	62,5 (51,3-69,8)	62 (57-65)	p=0,828
Пол мужской, n (%)	40 (50)	40 (50)	p=1,0
Курение, n (%)	13 (16,3)	23 (28,7)	p=0,058
Индекс массы тела, M±SD, кг/м ²	27,5±5,7	28,4±5,1	p=0,294
Систолическое артериальное давление, Me (Q ₁ -Q ₃), мм рт. ст.	145 (135-150)	130 (125-140)	p <0,001
Диастолическое артериальное давление, Me (Q ₁ -Q ₃), мм рт. ст.	80 (75-90)	80 (75-85)	p=0,883
Сахарный диабет, n (%)	30 (37,5)	24 (30)	p=0,316
Креатинин, Me (Q ₁ -Q ₃), мкмоль/л	644,8 (506,3-820,9)	78 (72-88,8)	p <0,001
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	-	86,5 (73,3-103)	-
Гемоглобин, M±SD, г/л	113,4±15,6	138,8±10,5	p <0,001
Альбумин, M±SD, г/л	37,1±3,9	39,7±3,9	p <0,001
Мочевая кислота, M±SD, мкмоль/л	414,2±94,4	297,5±67,5	p <0,001
C-реактивный белок, Me (Q ₁ -Q ₃), мг/л	6,9 (2,7-13,8)	2,4 (0,9-5,4)	p <0,001
Липопротеины низкой плотности, M±SD, ммоль/л	2,8±1,0	3,2±1,1	p=0,01
Кальций ионизированный, Me (Q ₁ -Q ₃), ммоль/л	1,15 (1,1-1,3)	1,1 (1,0-1,2)	p=0,005
Фосфор, M±SD, ммоль/л	1,7±0,6	1,1±0,2	p <0,001
Паратгормон, Me (Q ₁ -Q ₃), пг/мл	303 (162,2-492,8)	-	-
Бикарбонат в плазме крови, M±SD, ммоль/л	23,6±3,1	-	-
Длительность заместительной почечной терапии, Me (Q ₁ -Q ₃), мес.	52 (21,5-120)	-	-
Медикаментозная терапия, n (%)			
• блокаторы ренин-ангиотензин альдостероновой системы, n (%)	60 (75)	39 (48,8)	p <0,001
• блокаторы Ca ⁺⁺ -каналов, n (%)	37 (46,3)	23 (28,7)	p=0,022
• бета-блокаторы, n (%)	33 (41,3)	32 (40)	p=0,872
• статины, n (%)	27 (33,8)	37 (46,3)	p=0,107
• антиагреганты, n (%)	61 (76,3)	42 (52,5)	p=0,002
• фосфатбиндеры, n (%)	72 (90)	-	-
• препараты витамина D ₃ , n (%)	35 (43,8)	-	-
• кальциймиметики, n (%)	12 (15)	-	-
Триметиламин-N-оксид, Me (Q ₁ -Q ₃), нг/мл	5223,3 (3389,3-9445,7)	227,1 (140,4-434,0)*	p <0,001
Индоксил сульфат, Me (Q ₁ -Q ₃), мкмоль/л	2,1 (1,4-3,0)	0,1 (0-0,3)*	p <0,001
p-Крезил сульфат, Me (Q ₁ -Q ₃), нг/мл	33,6 (19,1-50,6)	6,4 (4,0-9,2)*	p <0,001

Примечание. M±SD — среднее значение и среднеквадратическое отклонение; Me (Q₁-Q₃) — медиана и межквартильный размах.
*показатель рассчитан для 20 представителей группы контроля.

Note. M±SD, mean and standard deviation; Me (Q₁-Q₃), median and interquartile range. *parameter value is calculated for 20 participants of the control group.

Таблица 2. Показатели сосудистого ремоделирования в исследуемых группах**Table 2.** Parameters of vascular remodeling in the study groups

Показатель	Терминальная стадия почечной недостаточности (гемодиализ; n=80)	Контроль (n=80)	Уровень p
Индекс сосудистой жесткости, M±SD	9,5±1,5	7,8±1,2	p <0,001
Толщина комплекса интима-медиа, M±SD, мм	1,04±0,2	0,95±0,15	p=0,001
Кальцификация брюшной аорты, Me (Q ₁ -Q ₃)	4,5 (0-9,0)	-	-
Эндотелий-зависимая вазодилатация, M±SD, %	3,9±1,2	7,5±0,8	p <0,001

Примечание. M±SD — среднее значение и среднеквадратическое отклонение; Me (Q₁-Q₃) — медиана и межквартильный размах.

Note. M±SD, mean and standard deviation; Me (Q₁-Q₃), median and interquartile range.

Таблица 3. Факторы, ассоциированные с индексом сосудистой жесткости у больных, получающих лечение гемодиализом**Table 3.** Factors associated with cardio-ankle vascular index in patients receiving hemodialysis treatment

Предикторы	Корреляция Пирсона		Множественная линейная регрессия	
	<i>r</i>	<i>p</i>	β	<i>p</i>
log-ПТГ	0,696	<0,001	0,436	<0,001
log-ТМАО	0,44	<0,001	0,223	0,004
log-ИС	0,604	<0,001	0,266	0,002
log-ПКС	0,411	<0,001	0,143	0,048

Примечание. ПТГ — паратгормон; ИС — индоксил сульфат; ПКС — п-крезил сульфат; ТМАО — триметиламин-N-оксид.

Note. ПТГ, parathyroid hormone; ИС, indoxyl sulfate; ПКС, p-cresyl sulfate; ТМАО, trimethylamine-N-oxide.

Таблица 4. Факторы, ассоциированные с каротидной толщиной комплекса интима-медия у больных, получающих лечение гемодиализом**Table 4.** Factors associated with carotid intima-media thickness in patients receiving hemodialysis treatment

Предикторы	Корреляция Пирсона		Множественная линейная регрессия	
	<i>r</i>	<i>p</i>	β	<i>p</i>
log-длительность ЗПТ	0,549	<0,001	0,269	0,036
log-ТМАО	0,305	0,006	0,208	0,024
log-ИС	0,574	<0,001	0,372	0,001
log-ПКС	0,324	<0,001	0,078	0,4

Примечание. ЗПТ — заместительная почечная терапия; ИС — индоксил сульфат; ПКС — п-крезил сульфат; ТМАО — триметиламин-N-оксид.

Note. ЗПТ, renal replacement therapy; ИС, indoxyl sulfate; ПКС, p-cresyl sulfate; ТМАО, trimethylamine-N-oxide.

Таблица 5. Факторы, ассоциированные с кальцификацией брюшной аорты у больных, получающих лечение гемодиализом**Table 5.** Factors associated with abdominal aortic calcification in patients receiving hemodialysis treatment

Предикторы	Корреляция Пирсона		Множественная линейная регрессия	
	<i>r</i>	<i>p</i>	β	<i>p</i>
log-длительность ЗПТ	0,585	<0,001	0,400	0,003
log-ИС	0,346	0,001	-0,015	0,890
log-ПКС	0,351	0,001	0,210	0,032

Примечание. ЗПТ — заместительная почечная терапия; ИС — индоксил сульфат; ПКС — п-крезил сульфат.

Note. ЗПТ, renal replacement therapy; ИС, indoxyl sulfate; ПКС, p-cresyl sulfate.

Таблица 6. Факторы, ассоциированные с эндотелий-зависимой вазодилатацией плечевой артерии у больных, получающих лечение гемодиализом**Table 6.** Factors associated with brachial artery endothelium-dependent vasodilation (flow-mediated dilation) in patients receiving hemodialysis treatment

Предикторы	Корреляция Пирсона		Множественная линейная регрессия	
	<i>r</i>	<i>p</i>	β	<i>p</i>
log-длительность ЗПТ	-0,64	<0,001	-0,269	0,019
log-Ca ⁺⁺	-0,598	<0,001	-0,220	0,043
log-ТМАО	-0,393	<0,001	-0,262	0,004
log-ИС	-0,458	<0,001	-0,128	0,178
log-ПКС	-0,255	0,022	-0,001	0,987

Примечание. ЗПТ — заместительная почечная терапия; Ca⁺⁺ — кальций ионизированный; ИС — индоксил сульфат; ПКС — п-крезил сульфат; ТМАО — триметиламин-N-оксид.

Note. ЗПТ, renal replacement therapy; Ca⁺⁺, ionized calcium; ИС, indoxyl sulfate; ПКС, p-cresyl sulfate; ТМАО, trimethylamine-N-oxide.

($r=0,196$; $p=0,081$). Из всех изученных уремиических токсинов микробного происхождения только \log -ПКС, наряду с показателем \log -длительность заместительной почечной терапии, по данным многофакторного линейного регрессионного анализа, независимо влияли на выраженность КБА у больных на диализе (табл. 5).

По сравнению с контрольными показателями у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности наблюдали значительно более низкий уровень ЭЗВД ($3,9\pm 1,2$ против $7,5\pm 0,8\%$; $p < 0,001$). Значимых взаимосвязей ЭЗВД с полом ($r=0,297$; $p=0,068$), \log -ИМТ ($r=-0,008$; $p=0,941$), \log -ДАД ($r=-0,199$; $p=0,077$), курением ($r=0,145$; $p=0,186$), наличием сахарного диабета ($r=-0,164$; $p=0,146$), Kt/V ($r=0,061$; $p=0,59$), уровнями гемоглобина ($r=0,069$; $p=0,545$), альбумина ($r=0,2$; $p=0,075$), терапией статинами ($r=-0,213$; $p=0,058$), препаратами витамина D₃ ($r=0,1$; $p=0,376$), кальцимитетиками ($r=-0,033$; $p=0,771$), фосфатбиндерами ($r=0,1$; $p=0,379$) у больных на диализе не установлено. Переменные, показавшие значимую ассоциацию с ЭЗВД при корреляционном анализе, включены в многофакторный регрессионный анализ. К ним относились \log -возраст, \log -длительность заместительной почечной терапии, \log -САД, мочевиная кислота, \log -СРБ, ЛПНП, \log -Ca⁺⁺, фосфор, \log -ПТГ, сНCO₃, \log -ТМАО, \log -ИС и \log -ПКС. Обнаружено, что \log -длительность заместительной почечной терапии, \log -Ca⁺⁺ и \log -ТМАО были независимыми предикторами сниженной ЭЗВД у больных на диализе (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышенные сердечно-сосудистые заболеваемость и смертность у больных ХБП в значительной степени обусловлены патологией сосудистой системы. Один из первых отчетов, опубликованный еще 50 лет назад, показал, что атеросклеротические осложнения, такие как инфаркт миокарда, инсульт и рефрактерная застойная сердечная недостаточность, являются наиболее частыми причинами смерти пациентов на поддерживающем диализе [27]. Последующие исследования показали, что снижение скорости клубочковой фильтрации тесно связано с прогрессированием атеросклероза, более высоким риском инсульта, поражения периферических артерий, а частота смертельных случаев от инфаркта миокарда значительно выше у пациентов, находящихся на диализе, чем в общей популяции [2, 5, 28, 29]. Т. Ohtake и соавт. на момент начала диализной терапии примерно у половины пациентов с ХБП наблюдали значительный стеноз коронарных артерий независимо от симптомов сердечно-сосудистых заболеваний, а при наличии сопутствующего сахарного диабета доля таких больных увеличивалась до 90% [30]. Кроме того, по мере прогрессирования ХБП существенно возрастает распространенность сосудистой кальцификации — до 65% в когорте больных ХБП стадий 2–4 [31] и 74% среди пациентов с терминальной

стадией почечной недостаточности [32]. Сосудистая кальцификация преимущественно поражает медиальный сосудистый слой и проявляется артериальной ригидностью, то есть снижением эластичности артерий, что приводит к повышению артериального давления, увеличению постнагрузки на левый желудочек и, как следствие, к гипертрофии его миокарда [33].

Полученные в настоящем исследовании данные также свидетельствовали о наличии выраженной ангиопатии в группе пациентов с почечной недостаточностью терминальной стадии. Средние значения CAVI, ТКИМ и ЭЗВД значительно отличались в худшую сторону у больных на диализе по сравнению с контрольными показателями. В то же время данные рентгенографии свидетельствовали о высокой распространенности выраженной кальцификации брюшной аорты у этих больных. Необходимо отметить, что использованные методы оценки сосудистого ремоделирования в настоящее время широко применяют в клинической практике в качестве суррогатных маркеров субклинического атеросклероза и артериосклероза независимо от стадии и причины ХБП, а полученные в ходе исследования показатели являются независимыми предикторами кардиоваскулярной смертности [34].

Вторая часть работы посвящена выявлению факторов риска сосудистого ремоделирования у больных, получающих лечение гемодиализом. Внимание было сосредоточено на уремиических токсинах микробного происхождения, поскольку результаты исследований последних лет показали, что эти соединения могут способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП посредством различных механизмов, особенно эндотелиальной дисфункции и кальцификации сосудов [2, 14]. Важным выводом этого исследования было то, что повышенное содержание ИС, ПКС и ТМАО продемонстрировало независимую связь с CAVI, ТКИМ, КБА и ЭЗВД в группе пациентов с почечной недостаточностью терминальной стадии. Полученные данные в целом согласуются с результатами других аналогичных исследований. Так, В.С. Hsu и соавт. выявили положительную корреляцию между сывороточным ТМАО и жесткостью периферических артерий, измеренной по скорости плече-лодыжечной пульсовой волны, у пациентов с ХБП стадий 3–5 [35]. В работе Р.У. Huang и соавт. ТМАО в сыворотке крови значимо коррелировал со скоростью распространения каротидно-бедренной пульсовой волны у 115 диализных больных [36]. Небольшое кросс-секционное исследование L. He и соавт. показало, что пожилой возраст более высокие уровни ТМАО, продолжительность гемодиализной терапии, ПТГ в плазме крови и наличие сахарного диабета были независимыми факторами риска развития КБА у пациентов, находящихся на гемодиализе [37]. В исследовании 2019 г., проведенном С.Н. Wang и соавт., у 110 больных ХБП стадий 3–5 повышенные сывороточные уровни ИС отрицательно

коррелировали со значениями индекса сосудистой реактивности, измеренными с помощью метода цифрового термомониторинга [38]. По данным M. Rossi и соавт., общие и свободные концентрации ИС и ПКС значимо коррелировали с ТКИМ и ЭЗВД. Эта связь сохранялась даже после поправки на такие хорошо известные факторы риска, как возраст, пол, наличие сахарного диабета, терапия статинами, ИМТ, курение в анамнезе, уровень сывороточного альбумина и САД. В обследованной когорте пациентов с умеренной и тяжелой ХБП повышение содержания каждого из уремиических токсинов микробного происхождения на 10 мкмоль/л увеличивало вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний на 47 и 34% соответственно [39]. В 2021 г. G. Glorieux и соавт. продемонстрировали, что более высокие уровни ПКС в сыворотке крови коррелируют с маркерами повреждения эндотелия, главным образом ангиопоэтином-2 — белком, играющим важную роль в ангиогенезе и участвующим в утолщении интимы сонной артерии, артериальной жесткости и гипертрофии миокарда левого желудочка [40]. Результаты отечественных работ также позволяют рассматривать повышение уровня уремиических токсинов микробного происхождения, в частности ИС, в качестве значимой детерминанты сосудистого ремоделирования у больных с ХБП стадий 3–5д [41, 42].

К преимуществам настоящего исследования можно отнести одновременное использование нескольких методик, позволяющих изучить различные параметры сосудистого ремоделирования (жесткость сосудов, степень их кальцификации, эндотелиальную дисфункцию). Кроме того, авторы постарались учесть максимально возможное количество сопутствующих факторов, способных повлиять на результаты исследований. Наиболее значимые из них включены в качестве ковариат многомерного регрессионного анализа при оценке влияния уремиических токсинов микробного происхождения на САВИ, ТКИМ, КБА и ЭЗВД. Между тем дизайн поперечного исследования ограничивает возможность сделать вывод о прямых ангиотоксичных эффектах ИС, ПКС и ТМАО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные в исследовании связи между повышенным содержанием уремиических токсинов микробного происхождения и суррогатными маркерами сердечно-сосудистых заболеваний (САВИ, ТКИМ, КБА и ЭЗВД) могут свидетельствовать о значимой роли ИС, ПКС и ТМАО в сосудистом ремоделировании у лиц, получающих лечение гемодиализом. Последующие работы в данном направлении должны помочь определить точные механизмы, лежащие в основе уремиической ангиотоксичности, а также изучить потенциал направленных на эти механизмы различных терапевтических стратегий, что может стать решающим шагом в улучшении неблагоприятных исходов в популяции больных ХБП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. *М.О. Пятченков* — разработка концепции, проведение исследования, написание черновика рукописи; *Е.В. Щербаков, Ю.Е. Рубцов* — проведение исследования; *А.Е. Трандина, К.А. Леонов, П.Д. Соболев, А.Г. Никифорова* — формальный анализ; *О.А. Нагибович* — пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Этический комитет. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (№ 262 от 26.04.2022). Все участники исследования добровольно подписали форму информированного согласия до включения в исследование.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали внутренний рецензент, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: *M.O. Pyatchenkov:* conceptualization, investigation, original draft preparation; *E.V. Shcherbakov, Yu.E. Rubtsov:* investigation; *A.E. Trandina, K.A. Leonov, P.D. Sobolev, and A.G. Nikiforova:* formal analysis; *O.A. Nagibovich:* review and editing. All authors approved the version of the manuscript to be published, and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of it are appropriately reviewed and resolved.

Ethics approval: The study was approved by the local ethics committee at Kirov Military Medical Academy (Protocol No. 262 dated April 26, 2022). All study participants voluntarily signed an informed consent form prior to being included in the study.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors declare that they have had no relationships, activities, or interests over the past three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: The authors did not use any previously published information (text, illustrations, or data) in this work.

Data availability statement: All the data obtained in this study is available in the article.

Generative AI: No generative AI was used in preparing this article.

Provenance and peer-review: This work was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved an in-house reviewer, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N 7. P. e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765
- El Chamieh C., Liabeuf S., Massy Z. Uremic toxins and cardiovascular risk in chronic kidney disease: what have we learned recently beyond the past findings? // *Toxins (Basel)*. 2022. Vol. 14, N 4. P. 280. doi: 10.3390/toxins14040280
- Vlagopoulos P.T., Sarnak M.J. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in chronic kidney disease // *Med Clin North Am*. 2005. Vol. 89, N 3. P. 587–611. doi: 10.1016/j.mcna.2004.11.003
- Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2020. Vol. 141, N 9. P. e139–e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757
- Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C., et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention // *Hypertension*. 2003. Vol. 42, N 5. P. 1050–1065. doi: 10.1161/01.HYP.0000102971.85504.7c
- Duranton F., Cohen G., De Smet R., et al. European Uremic Toxin Work Group. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins // *J Am Soc Nephrol*. 2012. Vol. 23, N 7. P. 1258–1270. doi: 10.1681/ASN.2011121175
- Rapp N., Evenepoel P., Stenvinkel P., Schurgers L. Uremic toxins and vascular calcification-missing the forest for all the trees // *Toxins (Basel)*. 2020. Vol. 12, N 10. P. 624. doi: 10.3390/toxins12100624
- Лукичев Б.Г., Румянцев А.Ш., Акименко В. Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. Сообщение первое // *Нефрология*. 2018. Т. 22, № 4. С. 57–73. EDN: XWBYWL doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-57-73
- Лукичев Б.Г., Подгаецкая О.Ю., Карунная А.В., Румянцев А.Ш. Индоксил сульфат при хронической болезни почек // *Нефрология*. 2014. Т. 18, № 1. С. 25–32. EDN: RXQXLT doi: 10.24884/1561-6274-2014-18-1-20-24
- Пятченков М.О., Власов А.А., Щербаков Е.В., Саликова С.П. Уремические токсины микробного происхождения: роль в патогенезе коморбидной патологии у пациентов с хронической болезнью почек // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023. Т. 33, № 3. С. 7–15. EDN: DZGPXN doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-3-7-15
- Fan P.C., Chang J.C., Lin C.N., et al. Serum indoxyl sulfate predicts adverse cardiovascular events in patients with chronic kidney disease // *J Formos Med Assoc*. 2019. Vol. 118, N 7. P. 1099–1106. doi: 10.1016/j.jfma.2019.03.005
- Wu I.W., Hsu K.H., Hsu H.J., et al. Serum free p-cresyl sulfate levels predict cardiovascular and all-cause mortality in elderly hemodialysis patients – a prospective cohort study // *Nephrol Dial Transplant*. Vol. 27, N 3. P. 1169–1175. doi: 10.1093/ndt/gfr453
- Shafi T., Powe N.R., Meyer T.W., et al. Trimethylamine N-Oxide and Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients // *J Am Soc Nephrol*. 2017. Vol. 28, N 1. P. 321–331. doi: 10.1681/ASN.2016030374
- Guo J., Lu L., Hua Y., et al. Vasculopathy in the setting of cardiorenal syndrome: roles of protein-bound uremic toxins // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017. Vol. 313, N 1. P. H1–H13. doi: 10.1152/ajpheart.00787.2016
- Shafi T., Meyer T.W., Hostetter T.H. Free levels of selected organic solutes and cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients: results from the Retained Organic Solutes and Clinical Outcomes (ROSCO) investigators // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, N 5. P. e0126048. doi: 10.1371/journal.pone.0126048
- Liabeuf S., Barreto D.V., Barreto F.C., et al. European Uraemic Toxin Work Group (EUTox). Free p-cresylsulphate is a predictor of mortality in patients at different stages of chronic kidney disease // *Nephrol Dial Transplant*. 2010. Vol. 25, N 4. P. 1183–1191. doi: 10.1093/ndt/gfp592
- Kim R.B., Morse B.L., Djurdjev O., et al. Advanced chronic kidney disease populations have elevated trimethylamine N-oxide levels associated with increased cardiovascular events // *Kidney Int*. 2016. Vol. 89, N 5. P. 1144–1152. doi: 10.1016/j.kint.2016.01.014
- Chen Y., Zelnick L.R., Huber M.P., et al. CRIC Study Investigators. Association between kidney clearance of secretory solutes and cardiovascular events: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study // *Am J Kidney Dis*. 2021. Vol. 78, N 2. P. 226–235. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.12.005
- Kaysen G.A., Johansen K.L., Chertow G.M., et al. Associations of trimethylamine n-oxide with nutritional and inflammatory biomarkers and cardiovascular outcomes in patients new to dialysis // *J Ren Nutr*. 2015. Vol. 25, N 4. P. 351–356. doi: 10.1053/j.jrn.2015.02.006
- Stubbs J.R., Stedman M.R., Liu S., et al. Trimethylamine N-Oxide and cardiovascular outcomes in patients with ESKD receiving maintenance hemodialysis // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019. Vol. 14, N 2. P. 261–267. doi: 10.2215/CJN.06190518
- Shafi T., Sirich T.L., Meyer T.W., et al. Results of the HEMO Study suggest that p-cresol sulfate and indoxyl sulfate are not associated with cardiovascular outcomes // *Kidney Int*. 2017. Vol. 92, N 6. P. 1484–1492. doi: 10.1016/j.kint.2017.05.012
- Пятченков М.О., Щербаков Е.В., Трандина А.Е., и др. Изменения состава кишечной микробиоты и содержания уремиических токсинов микробного происхождения у больных, находящихся на программном гемодиализе // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2024. Т. 26, № 1. С. 51–60. EDN: HYDCYI doi: 10.17816/brmma624008
- Ichihara A., Yamashita N., Takemitsu T., et al. Cardio-ankle vascular index and ankle pulse wave velocity as a marker of arterial fibrosis in kidney failure treated by hemodialysis // *Am J Kidney Dis*. 2008. Vol. 52, N 5. P. 947–955. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.06.007
- Kauppila L.I., Polak J.F., Cupples L.A., et al. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study // *Atherosclerosis*. 1997. Vol. 132, N 2. P. 245–250. doi: 10.1016/s0021-9150(97)00106-8
- Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J., et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the Inter-

- national Brachial Artery Reactivity Task Force // *J Am Coll Cardiol*. 2002. Vol. 39, N 2. P. 257–265. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01746-6
Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2002. Vol. 39, N 6. P. 1082
26. Bai J., Zhang A., Zhang Y., et al. Abdominal aortic calcification score can predict all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients // *Ren Fail*. 2023. Vol. 45, N 1. P. 2158869. doi: 10.1080/0886022X.2022.2158869
27. Lindner A., Charra B., Sherrard D.J., Scribner B.H. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis // *N Engl J Med*. 1974. Vol. 290, N 13. P. 697–701. doi: 10.1056/NEJM197403282901301
28. Valdivielso J.M., Rodríguez-Puyol D., Pascual J., et al. Atherosclerosis in chronic kidney disease: more, less, or just different? // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019. Vol. 39, N 10. P. 1938–1966. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312705
29. Скородумова Е.А., Александров М.В., Обрезан А.Г., и др. Клинико-электрокардиографическая характеристика инфаркта миокарда, протекающего на фоне хронической болезни почек // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2016. Т. 8, № 1. С. 61–66. EDN: WCIDXB
30. Ohtake T., Kobayashi S., Moriya H., et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination // *J Am Soc Nephrol*. 2005. Vol. 16, N 4. P. 1141–1148. doi: 10.1681/ASN.2004090765
31. Bundy J.D., Cai X., Scialla J.J., et al. CRIC study investigators. serum calcification propensity and coronary artery calcification among patients with CKD: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study // *Am J Kidney Dis*. 2019. Vol. 73, N 6. P. 806–814. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.024
32. Yao Z., Wang C., Zhang Q., et al. Prevalence of abdominal artery calcification in dialysis patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis // *Int Urol Nephrol*. 2017. Vol. 49, N 11. P. 2061–2069. doi: 10.1007/s11255-017-1685-9
33. Lee S.J., Lee I.K., Jeon J.H. Vascular calcification – new insights into its mechanism // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 8. P. 2685. doi: 10.3390/ijms21082685
34. Kousios A., Kouis P., Hadjivasilis A., Panayiotou A. Cardiovascular risk assessment using ultrasonographic surrogate markers of atherosclerosis and arterial stiffness in patients with chronic renal impairment: a narrative review of the evidence and a critical view of their utility in clinical practice // *Can J Kidney Health Dis*. 2020. Vol. 7. P. 2054358120954939. doi: 10.1177/2054358120954939
35. Hsu B.G., Wang C.H., Lin Y.L., et al. Serum Trimethylamine n-oxide level is associated with peripheral arterial stiffness in advanced non-dialysis chronic kidney disease patients // *Toxins (Basel)*. 2022. Vol. 14, N 8. P. 526. doi: 10.3390/toxins14080526
36. Huang P.Y., Hsu B.G., Lai Y.H., et al. Serum trimethylamine n-oxide level is positively associated with aortic stiffness measured by carotid-femoral pulse wave velocity in patients undergoing maintenance hemodialysis // *Toxins (Basel)*. 2023. Vol. 15, N 9. P. 572. doi: 10.3390/toxins15090572
37. He L., Yang W., Yang P., et al. Higher serum trimethylamine-N-oxide levels are associated with increased abdominal aortic calcification in hemodialysis patients // *Ren Fail*. 2022. Vol. 44, N 1. P. 2019–2027. doi: 10.1080/0886022X.2022.2145971
38. Wang C.H., Lai Y.H., Kuo C.H., et al. Association between serum indoxyl sulfate levels and endothelial function in non-dialysis chronic kidney disease // *Toxins (Basel)*. 2019. Vol. 11, N 10. P. 589. doi: 10.3390/toxins11100589
39. Rossi M., Campbell K., Johnson D., et al. Uraemic toxins and cardiovascular disease across the chronic kidney disease spectrum: an observational study // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014. Vol. 24, N 9. P. 1035–1042. doi: 10.1016/j.numecd.2014.04.006
40. Glorieux G., Vanholder R., Van Biesen W., et al. Free p-cresyl sulfate shows the highest association with cardiovascular outcome in chronic kidney disease // *Nephrol Dial Transplant*. 2021. Vol. 36, N 6. P. 998–1005. doi: 10.1093/ndt/gfab004
41. Гасанов М.З., Коломыйцева М.Н., Батюшин М.М. Роль уремиической интоксикации в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с хронической болезнью почек 3А–5Д стадий // Архивъ внутренней медицины. 2021. Т. 11, № 5(61). С. 370–379. EDN: НХР0УН doi: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-370-379
42. Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Голоева В.Г., Икоева З.Р. Клиническое значение уремиического токсина индоксил сульфата и воспаления в развитии сосудистой кальцификации и сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек С3–С5Д стадии // Терапевтический архив. 2023. Т. 95, № 6. С. 468–474. EDN: SJZZPD doi: 10.26442/00403660.2023.06.202267

REFERENCES

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765
2. ElChamieh C, Liabeuf S, Massy Z. Uremic toxins and cardiovascular risk in chronic kidney disease: what have we learned recently beyond the past findings? *Toxins (Basel)*. 2022;14(4):280. doi: 10.3390/toxins14040280
3. Vlagopoulos PT, Sarnak MJ. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Med Clin North Am*. 2005;89(3):587–611. doi: 10.1016/j.mcna.2004.11.003
4. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139–e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757
5. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension*. 2003;42(5):1050–1065. doi: 10.1161/01.HYP.0000102971.85504.7c
6. Duranton F, Cohen G, De Smet R, et al. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins [published correction appears in *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(12):2127–2129. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(7):1258–1270. doi: 10.1681/ASN.2011121175
7. Rapp N, Evenepoel P, Stenvinkel P, Schurgers L. Uremic toxins and vascular calcification-missing the forest for all the trees. *Toxins (Basel)*. 2020;12(10):624. doi: 10.3390/toxins12100624
8. Lukichev BG, Rumyantsev AS, Akimenko V. Colonic microbiota and chronic kidney disease. Message one. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2018;22(4):57–73. EDN: XWBYWL (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-57-73
9. Lukichev BG, Karunnaya AV, Rumyantsev AS. Indoxyl sulfate at chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2014;18(1):25–32. EDN: RXQXLT doi: 10.24884/1561-6274-2014-18-1-20-24

10. Pyatchenkov MO, Vlasov AA, Sherbakov EV, Salikova SP. Microbial-derived uremic toxins: role in the pathogenesis of comorbidities in patients with chronic kidney disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(3):7–15. EDN: DZGPXN doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-3-7-15
11. Fan PC, Chang JC, Lin CN, et al. Serum indoxyl sulfate predicts adverse cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(7):1099–1106. doi: 10.1016/j.jfma.2019.03.005
12. Wu IW, Hsu KH, Hsu HJ, et al. Serum free p-cresyl sulfate levels predict cardiovascular and all-cause mortality in elderly hemodialysis patients – a prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(3):1169–1175. doi: 10.1093/ndt/gfr453
13. Shafi T, Powe NR, Meyer TW, et al. Trimethylamine n-oxide and cardiovascular events in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):321–331. doi: 10.1681/ASN.2016030374
14. Guo J, Lu L, Hua Y, et al. Vasculopathy in the setting of cardiorenal syndrome: roles of protein-bound uremic toxins. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;313(1):H1–H13. doi: 10.1152/ajpheart.00787.2016
15. Shafi T, Meyer TW, Hostetter TH, et al. Free levels of selected organic solutes and cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients: results from the Retained Organic Solute and Clinical Outcomes (ROSCO) investigators. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126048. doi: 10.1371/journal.pone.0126048
16. Liabeuf S, Barreto DV, Barreto FC, et al. Free p-cresylsulphate is a predictor of mortality in patients at different stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(4):1183–1191. doi: 10.1093/ndt/gfp592
17. Kim RB, Morse BL, Djurdjev O, et al. Advanced chronic kidney disease populations have elevated trimethylamine N-oxide levels associated with increased cardiovascular events. *Kidney Int*. 2016;89(5):1144–1152. doi: 10.1016/j.kint.2016.01.014
18. Chen Y, Zelnick LR, Huber MP, et al. Association between kidney clearance of secretory solutes and cardiovascular events: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(2):226–235.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.12.005
19. Kaysen GA, Johansen KL, Chertow GM, et al. Associations of trimethylamine n-oxide with nutritional and inflammatory biomarkers and cardiovascular outcomes in patients new to dialysis. *J Ren Nutr*. 2015;25(4):351–356. doi: 10.1053/j.jrn.2015.02.006
20. Stubbs JR, Stedman MR, Liu S, et al. Trimethylamine n-oxide and cardiovascular outcomes in patients with ESKD receiving maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(2):261–267. doi: 10.2215/CJN.06190518
21. Shafi T, Sirich TL, Meyer TW, et al. Results of the HEMO Study suggest that p-cresol sulfate and indoxyl sulfate are not associated with cardiovascular outcomes. *Kidney Int*. 2017;92(6):1484–1492. doi: 10.1016/j.kint.2017.05.012
22. Pyatchenkov MO, Sherbakov EV, Trandina AE, et al. Changes in the composition of the gut microbiota and content of microbial-derived uremic toxins in patients undergoing hemodialysis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2024;26(1):51–60. EDN: HYDCYI doi: 10.17816/bmhma624008
23. Ichihara A, Yamashita N, Takemitsu T, et al. Cardio-ankle vascular index and ankle pulse wave velocity as a marker of arterial fibrosis in kidney failure treated by hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(5):947–955. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.06.007
24. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, et al. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis*. 1997;132(2):245–250. doi: 10.1016/s0021-9150(97)00106-8
25. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257–265. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01746-6 Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(6):1082.
26. Bai J, Zhang A, Zhang Y, et al. Abdominal aortic calcification score can predict all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2023;45(1):2158869. doi: 10.1080/0886022X.2022.2158869
27. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 1974;290(13):697–701. doi: 10.1056/NEJM197403282901301
28. Valdivielso JM, Rodríguez-Puyol D, Pascual J, et al. Atherosclerosis in chronic kidney disease: more, less, or just different? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(10):1938–1966. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312705
29. Skorodumova EA, Aleksandrov MV, Obresan AG, et al. Clinical and electrocardiographic characteristics of myocardial infarction associated with chronic kidney disease. *Herald of north-western state medical university named after I.I. Mechnikov*. 2016;8(1):61–66. EDN: WCIDXB
30. Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(4):1141–1148. doi: 10.1681/ASN.2004090765
31. Bundy JD, Cai X, Scialla JJ, et al. Serum calcification propensity and coronary artery calcification among patients with CKD: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(6):806–814. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.024
32. Yao Z, Wang C, Zhang Q, et al. Prevalence of abdominal artery calcification in dialysis patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(11):2061–2069. doi: 10.1007/s11255-017-1685-9
33. Lee SJ, Lee IK, Jeon JH. Vascular calcification-new insights into its mechanism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2685. doi: 10.3390/ijms21082685
34. Kousios A, Kouis P, Hadjivasilis A, Panayiotou A. Cardiovascular risk assessment using ultrasonographic surrogate markers of atherosclerosis and arterial stiffness in patients with chronic renal impairment: a narrative review of the evidence and a critical view of their utility in clinical practice. *Can J Kidney Health Dis*. 2020;7:2054358120954939. doi: 10.1177/2054358120954939
35. Hsu BG, Wang CH, Lin YL, et al. Serum trimethylamine n-oxide level is associated with peripheral arterial stiffness in advanced non-dialysis chronic kidney disease patients. *Toxins (Basel)*. 2022;14(8):526. doi: 10.3390/toxins14080526
36. Huang PY, Hsu BG, Lai YH, et al. Serum trimethylamine n-oxide level is positively associated with aortic stiffness measured by carotid-femoral pulse wave velocity in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Toxins (Basel)*. 2023;15(9):572. doi: 10.3390/toxins15090572
37. He L, Yang W, Yang P, et al. Higher serum trimethylamine-N-oxide levels are associated with increased abdominal aortic calcification in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2022;44(1):2019–2027. doi: 10.1080/0886022X.2022.2145971

38. Wang CH, Lai YH, Kuo CH, et al. Association between serum indoxyl sulfate levels and endothelial function in non-dialysis chronic kidney disease. *Toxins (Basel)*. 2019;11(10):589. doi: 10.3390/toxins11100589
39. Rossi M, Campbell K, Johnson D, et al. Uraemic toxins and cardiovascular disease across the chronic kidney disease spectrum: an observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(9):1035–1042. doi: 10.1016/j.numecd.2014.04.006
40. Glorieux G, Vanholder R, Van Biesen W, et al. Free p-cresyl sulfate shows the highest association with cardiovascular outcome in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(6):998–1005. doi: 10.1093/ndt/gfab004
41. Gasanov MZ, Kolomyitseva MN, Batyushin MM. 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. EDN: HXPOYN doi: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-370-379
42. Dzgoeva FU, Remizov OV, Goloeva VG, Ikoeva ZR. Clinical significance of uremic toxin indoxyl sulfate and inflammation in the development of vascular calcification and cardiovascular complications in stage C3–C5D chronic kidney disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(6):468–474. EDN: SJZPD doi: 10.26442/00403660.2023.06.202267

ОБ АВТОРАХ

* **Пятченков Михаил Олегович**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Боткинская, д. 21;
ORCID: 0000-0002-5893-3191;
eLibrary SPIN: 5572-8891;
e-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru

Щербаков Евгений Вячеславович;
ORCID: 0000-0002-3045-1721;
eLibrary SPIN: 6337-6039;
e-mail: evgenvmeda@mail.ru

Трандина Александра Евгеньевна;
ORCID: 0000-0003-1875-1059;
eLibrary SPIN: 6089-3495;
e-mail: sasha-trandina@rambler.ru

Леонов Клим Андреевич, канд. хим. наук;
ORCID: 0000-0003-4268-1724;
e-mail: leonov_k90@mail.ru

Соболев Павел Дмитриевич;
ORCID: 0000-0003-3634-596X;
e-mail: pavel.sobolev@exactelabs.com

Никифорова Айына Григорьевна;
ORCID: 0000-0002-5719-0787;
e-mail: aiyyana.nikiforova@exactelabs.com

Рубцов Юрий Евгеньевич, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-1865-4251;
eLibrary SPIN: 1096-5120;
e-mail: rubtsov Yuri@yandex.ru

Нагибович Олег Александрович, д-р мед наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-1520-0860;
eLibrary SPIN: 8694-2012;
e-mail: olegnagibovich@mail.ru

AUTHORS INFO

* **Mikhail O. Pyatchenkov**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 21 Botkinskaya St., Saint Petersburg, 194044, Russia;
ORCID: 0000-0002-5893-3191;
eLibrary SPIN: 5572-8891;
e-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru

Evgeniy V. Shcherbakov, MD;
ORCID: 0000-0002-3045-1721;
eLibrary SPIN: 6337-6039;
e-mail: evgenvmeda@mail.ru

Aleksandra E. Trandina, MD;
ORCID: 0000-0003-1875-1059;
eLibrary SPIN: 6089-3495;
e-mail: sasha-trandina@rambler.ru

Klim A. Leonov, Cand. Sci. (Chemistry);
ORCID: 0000-0003-4268-1724;
e-mail: leonov_k90@mail.ru

Pavel D. Sobolev, MD;
ORCID: 0000-0003-3634-596X;
e-mail: pavel.sobolev@exactelabs.com

Aiyyana G. Nikiforova, MD;
ORCID: 0000-0002-5719-0787;
e-mail: aiyyana.nikiforova@exactelabs.com

Yuri E. Rubtsov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-1865-4251;
eLibrary SPIN: 1096-5120;
e-mail: rubtsov Yuri@yandex.ru

Oleg A. Nagibovich, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-1520-0860;
eLibrary SPIN: 8694-2012;
e-mail: olegnagibovich@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author