

DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-253-262

УДК 616.1:616.6

EDN: FJYEEN



Л.А. Камышникова\*, К.С. Горбачевская,  
О.А. Ефремова, Н.И. Оболонкова, О.А. Болховитина

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

## БИОМАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

L.A. Kamyshnikova\*, K.S. Gorbachevskaya,  
O.A. Efremova, N.I. Obolonkova, O.A. Bolkhovitina

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

## Biomarkers of Adverse Cardiovascular Events in Kidney Disease

### Резюме

В обзоре представлена информация по анализу научно-исследовательских сведений в отечественных и международных источниках литературы о факторах риска и биомаркерах развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической болезнью почек и острым повреждением почек. Исследования биомаркеров имеют важное значение, особенно на ранних стадиях хронической болезни почек, когда профилактические и лечебные мероприятия работают более эффективно. В обзоре рассматриваются такие предикторы сердечно-сосудистых событий при хронической болезни почек как биомаркеры: окислительного стресса (малоновый диальдегид, ишемически-модифицированный альбумин; супероксид дисмутаза), воспаления (интерлейкин-6, интерлейкин-18), острого повреждения почек (молекула повреждения почек 1; нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин), кардиоспецифические биомаркеры (высококочувствительный тропонин) и циркулирующие микрорибонуклеиновые кислоты: 133a и 21, а также обсуждаются перспективы дальнейшего изучения биомаркеров. Отдельный акцент сделан на необходимости установления пороговых значений для различных биомаркеров при хронической болезни почек в зависимости от степени снижения функции почек, что позволит эффективно использовать эти показатели в клинической практике сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку обычные референсные значения, используемые в общей популяции, будут выше при заболеваниях почек. В настоящее время известны референсные значения для тропонина и натрийуретических пептидов, которые в популяции с хронической болезнью почек не достаточно изучены, по сравнению с общей популяцией.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, острое повреждение почек, предикторы, сердечно-сосудистая система, биомаркеры

### 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 02.02.2023 г.

Принята к публикации 03.07.2023 г.

**Для цитирования:** Камышникова Л.А., Горбачевская К.С., Ефремова О.А. и др. БИОМАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(4): 253-262. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-253-262. EDN: FJYEEN

### Abstract

Based on domestic and international literature the review refers to the analysis of the research data on risk factors and biomarkers for the development of adverse cardiovascular events in patients with chronic kidney disease and acute kidney injury. Biomarker studies are important, especially in the early stages of chronic kidney disease, that is, in patients with creatinine clearance above 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, when preventive and therapeutic measures work more effectively. Among the potential predictors of adverse cardiovascular events, the biomarkers related to the following pathological processes

\*Контакты: Людмила Александровна Камышникова, e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

\*Contacts: Lyudmila A. Kamyshnikova, e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>

(conditions) should be noted: oxidative stress (malondialdehyde, ischemic-modified albumin; superoxide dismutase), inflammation (interleukin-6, interleukin-18), acute kidney injury (kidney injury molecule 1; neutrophil gelatinase-associated lipocalin), cardiospecific biomarkers (highly sensitive troponin) and circulating microribonucleic acids (specific miRNA-133a, miRNA-21), as well as the prospects for further study of some biomarkers in cardioneurology are discussed. A separate emphasis is placed on the need to establish threshold values for various molecules in chronic kidney disease, depending on the degree of decline in kidney function, which will allow these indicators to be effectively used in clinical practice as diagnostic and prognostic biomarkers for cardiovascular diseases, since their usual reference values are used in the general population, will be higher in kidney disease. Currently, only for troponin and natriuretic peptides, certain reference values are established, which are less clear-cut in the population with chronic kidney disease than in the general population, and for all other biomarkers, cut-off values are not yet known.

**Key words:** chronic kidney disease, acute kidney injury, predictors, cardiovascular system, biomarkers

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

### Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.02.2023

Accepted for publication on 03.07.2023

**For citation:** Kamyshnikova L.A., Gorbachevskaya K.S., Efremova O.A. et al. Biomarkers of Adverse Cardiovascular Events in Kidney Disease. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(4): 253-262. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-253-262. EDN: FJYEEN

АВП — аргинин-вазопрессин, вч-ТнТ — высокочувствительный тропонин Т, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, КИМ-1 — молекула повреждения почек-1, ММП — матричная металлопротеиназа, МикроРНК — микрорибонуклеиновая кислота, МПО — миелопероксидаза, НУП — натрийуретические пептиды, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОПП — острое повреждение почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СОД — супероксиддисмутазы, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ХБП — хроническая болезнь почек, Gal 3 — галектин 3, NGAL — нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин

## Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), влияющим на общую и сердечно-сосудистую смертность [1, 2]. ССЗ являются одной из основных причин заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП [3]. У пациентов, находящихся на хроническом диализе, уровень сердечно-сосудистой смертности в десять-двадцать раз выше, чем в общей популяции [4, 5].

Своевременная диагностика и лечение ССЗ улучшат исходы ХБП и качество жизни пациентов, приведут к сокращению числа госпитализаций и расходов медицинских ресурсов и, таким образом, приведут к общему снижению прямых и косвенных затрат на лечение [6]. В последние годы все больше исследователей в области кардионефрологии активно изучают различные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы, как в качестве факторов риска ССЗ у пациентов с ХБП, так и с целью раннего выявления и профилактики жизнеугрожающих состояний [4, 7, 8].

## Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Причины выраженного увеличения числа сердечно-сосудистых событий (ССС) при прогрессировании ХБП продолжают изучаться, но считается, что они обусловлены сложным механизмом действия традиционных и нетрадиционных факторов риска ССЗ.

Традиционные факторы риска хорошо известны и широко представлены как в общей популяции, так и в популяции с ХБП. Они были изучены и идентифицированы в известном Фремингемском исследовании и включают возраст, мужской пол, артериальную

гипертензию, сахарный диабет, гиперлипидемию, наследственность и курение [7]. В более поздних исследованиях были добавлены факторы и механизмы развития ССЗ, характерные для ХБП: воспаление, окислительный стресс, нарушение метаболизма уремиических клеток, недоедание, гипергомоцистеинемия, гиперурикемия, повышение уровня лептина, дефицит карнитина, сосудистая кальцификация, гипертриглицеридемия, анемия, эндотелиальная дисфункция, быстрые изменения объема циркулирующей крови и электролитов при диализе, нарушение свертывания крови, иммуносупрессивная терапия после трансплантации почки, симпатическая гиперактивность, сердечные микрососудистые заболевания, высокий уровень конечных продуктов гликолиза, нарушенный баланс оксида азота, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) [4, 7-9].

Tawfik A.M. с соавт. (2022) описывают не традиционные факторы риска, связанные с прогрессированием ХБП, и разделяют их на ряд категорий: воспаление, окислительный стресс, анемия, уремия, эндотелиальная дисфункция, нарушение кальциево-фосфорного обмена и вторичный гиперпаратиреоз [7] и проч., внутри которых можно изучить конкретные молекулы, участвующие в патогенезе ССЗ при ХБП, которые могут быть использованы в качестве биомаркеров.

## Биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний при хронической болезни почек

Поскольку известно, что около 10% взрослого населения в общей популяции имеют ту или иную форму ХБП, и что до 50% из них умирают от ССЗ, не достигая конечной стадии ХБП, вполне понятна необходимость выявления биомаркеров ССЗ при ХБП [3, 4] (табл. 1).

Таблица 1. Некоторые биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний при заболеваниях почек  
 Table 1. Some biomarkers of cardiovascular disease in kidney disease

Группа маркеров/ Markers group	Биомаркеры/ Biomarkers
Биомаркеры окислительного стресса/ Oxidative stress biomarkers	Супероксиддисмутаза/ Superoxide dismutase Миелопероксидаза/ Myeloperoxidase Ишемически-модифицированный альбумин/ Ischemic modified albumin Малоновый диальдегид/ Malondialdehyde асимметричный диметиларгинин/ Asymmetric dimethylarginine Конечные продукты гликолиза/ Glycolysis end products
Биомаркеры острого повреждения почек/ Biomarkers of acute kidney injury	Молекула повреждения почек-1 (КИМ-1)/ KIM-1 (Kidney injury molecule-1) Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL)/ NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)
Кардиоспецифические биомаркеры/ Cardiospecific biomarkers	Высокочувствительный тропонин T/ High-sensitive troponin
Нейрогормоны/ Neurohormones	Натрийуретические пептиды (НУП)/ Natriuretic peptides Эндотелин/ Endothelin Аргинин-вазопрессин / Arginine-Vasopressin
Биомаркеры воспаления/ Inflammation biomarkers	С-реактивный белок/ C-reactive protein Интерлейкин-1 (ИЛ-1)/ Interleukin-1 (IL-1) Интерлейкин-6 (ИЛ-6)/ Interleukin-6 (IL-6) Интерлейкин-18 (ИЛ-18)/ Interleukin-18 (IL-18)
Биомаркеры нарушений минерального обмена/ Biomarkers of mineral metabolism disorders	Остеопротегерин/ Osteoprotegerin Фетуин-А/ Fetuin-A Фактор роста фибробластов-23/Fibroblast growth factor-23 Витамин D/Vitamin D Гормон паращитовидной железы/ Parathyroid hormone
Биомаркеры состояния экстрацеллюлярного матрикса / Biomarkers associated with the matrix	Галектин 3/ Galectin 3
МикроРибонуклеиновые кислоты (микроРНК)/ Microribonucleic acids (microRNA)	МикроРНК-133а/ MicroRNA-133a МикроРНК-21/ MicroRNA-21
Биомаркеры эндотелиальной дисфункции / Biomarkers of endothelial dysfunction Биомаркеры гипоксии / Biomarkers of hypoxia	Матричная металлопротеиназа (ММП-2, ММП-9)/ Matrix metalloproteinase (MMP-2, MMP-9) Фактор, индуцируемый гипоксией-1а (HIF-1а)/ Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1a) Эндогенный эритропоэтин (ЭПО)/ Endogenous erythropoietin (EPO)

Сложность при определении биомаркеров заключается в их «референтном значении», учитывая, что концентрация зависит от выделительной и метаболической функции почек. В настоящее время приняты более высокие целевые значения, которые имеют диагностическое и прогностическое значение для популяции с ХБП [7, 8].

Ниже приводятся данные о биомаркерах ССЗ при ХБП, разделенные на группы по патогенезу.

## Биомаркеры окислительного стресса

Учитывая, что окислительный стресс играет одну из доминирующих ролей в патогенезе атеросклероза, важно исследовать биомаркеры, которые могли бы быть предикторами ССС у пациентов с ХБП. Среди биомаркеров выделяют следующие: миелопероксидаза, малоновый диальдегид, асимметричный диметиларгинин и другие молекулы перекисного окисления липидов и белков [10].

Основным источником окислительного стресса является миелопероксидаза (МПО). Неконтролируемая сверхэкспрессия МПО связана с негативными сердеч-

но-сосудистыми исходами и повышенным риском сердечно-сосудистой смертности [10, 11].

Защита от повышенного окислительного стресса проходит через несколько барьерных линий, первой из которых является супероксиддисмутаза (СОД). СОД представляет собой наиболее эффективный и доступный для изучения в качестве биомаркера внутриклеточный фермент [12]. Есть данные о потенциальной роли СОД в развитии сосудистой кальцификации, которая оказывает пагубное влияние на сердечно-сосудистую систему, а также способствует развитию ХБП [13]. Однако, отдельных исследований направленных на изучение уровня СОД, как биомаркера у пациентов с ССЗ и ХБП не проводилось. Ишемически-модифицированный альбумин (ИМА) также является одним из новых биомаркеров ССС, связанных с ишемическими состояниями и повышенным окислительным стрессом. Биомаркер хорошо изучен при ССЗ [14], также есть единичные исследования его уровня при ХБП [15]. Наличие ХБП усиливает окислительный стресс, кроме того процедура гемодиализа дополнительно способствует его повышению. Авторы показывают увеличение ИМА по мере снижения

скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и делают вывод, что данный биомаркер подходит для определения окислительного стресса при ХБП [15].

## Биомаркеры острого повреждения почек

В настоящее время активно ведутся исследования по биомаркерам острого повреждения почек (ОПП) при ССЗ. Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL), и молекула повреждения почек-1 (kidney injury molecule-1, KIM-1) являются наиболее часто исследуемыми из группы биомаркеров ОПП и потенциально могут играть роль в патогенезе ХБП и прогнозировании сердечно-сосудистых событий (ССС).

Известно, что значения NGAL повышены в атеросклеротических бляшках, а его экспрессия увеличивается в условиях ишемии, гипоксии и инфаркта миокарда. Уровень NGAL регулируется реакцией сосудистого воспаления на ишемию [16]. В последние годы в исследованиях изучалась связь между NGAL и заболеваниями коронарных сосудов. В статье Freitas I.A. с соавт. (2020) проанализированы восемь новых биомаркеров прогноза у пациентов с атеросклеротической болезнью коронарных артерий. Основные результаты свидетельствовали о том, что повышенный уровень NGAL связан с лучшим прогнозом после остановки сердца и сопутствующего повреждения почек [17]. Имеются данные, что NGAL может быть новым биомаркером, помогающим в стратификации риска у пациентов с ишемической болезнью сердца [18]. Следует отметить, что мониторинг данного биомаркера может иметь существенное значение для ранней диагностики и течения болезни не только у пациентов с ХБП, но и у пациентов с кардиоренальным синдромом, сердечной недостаточностью, сердечно-легочным шунтированием и кардиоторакальными операциями [19].

Не являются исключением и пациенты с ХБП, у которых повышенный уровень NGAL в плазме может быть независимым предиктором будущих ССС [20]. Было замечено, что увеличение NGAL в моче повышает частоту ишемических атеросклеротических событий у пациентов с ХБП и не зависит от СКФ, альбуминурии и сопутствующих заболеваний [21].

KIM-1 высвобождается при ишемическом и токсическом воздействии возбудителей на проксимальные канальцы почки. Исследования показывают, что повышенный уровень KIM-1 в моче может быть связан с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН) и смертности от всех причин у пациентов с ХБП. Данные об использовании указанной молекулы в качестве потенциального биомаркера сердечно-сосудистых событий ожидаются [22]. Feldreich T. et al. (2019) в группе пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности выявили, что KIM-1 плазмы представляет собой биомаркер кальцификации коронарных артерий и увеличивает риск летальности от ССЗ. [23].

## Кардиоспецифические биомаркеры

Высокочувствительный тропонин Т (вч-ТнТ) оказался лучшим прогностическим биомаркером сердечно-сосудистых исходов и биомаркером острых ССС в группе пациентов с ХБП [24]. Авторы мета-анализа (2022) пришли к выводу, что повышенные уровни тропонина были связаны с тяжелой диффузной ИБС у диализных и додиализных пациентов [25]. Ledwoch J. и соавторы (2022) в своем исследовании выявили слабую отрицательную корреляцию между расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) и вчТнТ (Pearson  $r = -0,16$ ;  $p < 0,001$ ), при этом рСКФ была единственной переменной, которая была независимо связана с вчТнТ [24]. Авторы выделяют пороговое значение вч-ТнТ 40 нг/л для острой СН у пациентов с рСКФ  $\geq 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (чувствительность 73 %, специфичность 71 %), при рСКФ  $< 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — 55 нг/л (чувствительность 63 %, специфичность 62 %). Прогностическая точность вч-ТнТ у пациентов, госпитализированных по поводу острой СН, в отношении 30-дневной летальности ниже у пациентов со сниженной функцией почек [24]. Таким образом, пороговые значения вч-ТнТ для прогнозирования острой СН у пациентов со сниженной рСКФ в реальной клинической практике требуют дальнейшего исследования.

Имеются данные по различным пороговым значениям тропонина при ХБП по отношению к общей популяции при остром инфаркте миокарда (ОИМ). В медицинских учреждениях, согласно отечественным клиническим кардиологическим рекомендациям [26], для определения ОИМ используют десятикратное повышение тропонина и его динамику увеличения во времени. В недавнем метаанализе Kampmann et al. (2022) обсуждают пороговые значения тропонина у пациентов с нарушением функции почек при ОИМ и предлагают следующие значения для постановки ОИМ при ХБП: 42 нг/л для тропонина I и 48 нг/л для тропонина T. Для пациентов, находящихся на диализе, пороговое значение тропонина T значительно выше (более 239 нг/л). Конкретное значение уровня тропонина I для диализных пациентов пока точно не установлено из-за отсутствия результатов исследований [27].

## Нейрогормоны

Мозговой натрийуретический пептид В-типа (BNP) и его N-концевой фрагмент (NT-proBNP) являются индикаторами декомпенсации СН и также могут быть использованы для диагностики и прогнозирования ССЗ у пациентов с ХБП. Однако их обычные стандартные референтные значения, используемые в общей популяции, повышаются при ХБП [16]. Это связано со сниженным клиренсом натрийуретических пептидов при ХБП, что необходимо учитывать при клиренсе креатинина менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Исследования с участием пациентов, находящихся на диализе, подтвердили прогностическое значение NT-proBNP в отношении



более низкой выживаемости и повышенного риска сердечно-сосудистой смертности [28].

Аргинин-вазопрессин (АВП) представляет собой антидиуретический и сосудосуживающий пептидный гормон, высвобождаемый в ответ на гиперосмоляльность и гиповолемию. Ключевые функции АВП — реабсорбция воды в почечных канальцах, увеличение периферического сосудистого сопротивления и последующее повышение артериального давления [29]. Из-за плохой стабильности и короткого периода полувыведения АВП для диагностических целей в клиническую практику был введен копепптин (С-концевой сегмент провазопрессина — СТ-proAVP) в качестве надежного эквивалента АВП [30]. В литературе есть доказательства повышения АВП у пациентов с СН [29]. Среди пациентов с СН с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ) АВП был независимо связан с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и более высоким риском смерти или повторных госпитализаций по поводу СН. Также было обнаружено, что копепптин является значимым предиктором плохого прогноза в популяции с СН [30].

Уровни циркулирующего в плазме эндотелина-1 и родственных пептидов, образующихся во время синтеза эндотелина-1, широко изучались как потенциальные биомаркеры риска ССС. Jankowich M. (2020) описывает связь эндотелина-1 со старением и ХБП, а также взаимосвязь между уровнями эндотелина-1 и признаками ремоделирования сердца, включая увеличение диаметра левого предсердия и увеличение массы левого желудочка [31]. Имеются данные об увеличении уровня эндотелина-1 по мере снижения рСКФ при стадиях 1–4 ХБП [32].

## Биомаркеры воспаления

Учитывая важность воспаления как фактора, влияющего на развитие атеросклероза, в большом количестве исследований изучались индивидуальные воспалительные биомаркеры для прогнозирования ССС у пациентов с ХБП.

С-реактивный белок (СРБ) является наиболее известным и наиболее часто используемым биомаркером острой фазы системного воспаления в общей популяции и у пациентов с ХБП. В исследовании Tawfik A.M. et al. (2022) [7] обнаружена обратная корреляция между клиренсом креатинина и высокочувствительным СРБ ( $p=0,0174$ ). Повышенные уровни высокочувствительного СРБ обнаружены не только у пациентов, находящихся на гемодиализе, но и у лиц пожилого возраста с ХБП [7].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) представляет собой белок — биомаркер воспаления, продуцируемый печенью, является потенциальным предиктором смертности от всех причин и ССЗ в популяции пациентов с ХБП на разных стадиях заболевания почек [33]. В исследование STABILITY было включено 14611 пациентов с известными исходными уровнями ИЛ-6. За время наблюдения ССС развились у 1459 человек (10,0%). Более высокие уровни ИЛ-6 были независимо связаны с риском

ССС ( $p < 0,001$ ) при ХБП. Повышенный уровень ИЛ-6 ( $\geq 2,0$  против  $< 2,0$  нг/л) был связан с повышенным риском ССС как при сохраненной функции почек так и при ХБП различных стадий: 2,9% событий/год при сохраненной функции почек (СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [отношение рисков (ОР), 1,35; 95% доверительный интервал (ДИ), 1,02–1,78], 3,3% — при легкой стадии ХБП (СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [ОР, 1,57; 95% ДИ, 1,35–1,83], 5,0% — от умеренной до тяжелой ХБП (СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), при [ОР, 1,60; 95% ДИ, 1,28–1,99]. У пациентов с хроническим коронарным синдромом повышенный уровень ИЛ-6 был связан с риском ССС во всех группах ХБП. Авторы делают вывод, что ИЛ-6 и стадия ХБП могут являться предикторами для проведения противовоспалительной терапии у пациентов с хроническим коронарным синдромом [33]. Отечественные исследователи также выявили обратную взаимосвязь между ИЛ-6 и рСКФ ( $r = -0,42$ ,  $p = 0,0001$ ) у пациентов с ХСН и ХБП [34].

Экспериментальные данные свидетельствуют о роли ИЛ-1 в заболеваниях почек и артериальной гипертонии. Изучение ИЛ-1 в качестве биомаркера сердечно-сосудистого риска показало многообещающие результаты у пациентов, находящихся на гемодиализе и после трансплантации почки. Исследование Schunk et al. (2021) продемонстрировало, что ИЛ-1 $\alpha$  представляет собой центральный регулятор лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии при инфаркте миокарда и ХБП, поэтому ингибирование ИЛ-1 $\alpha$  может служить новой стратегией противовоспалительного лечения для этой популяции [35].

Интерлейкин-18 (ИЛ-18) является все чаще упоминаемым и тестируемым биомаркером воспаления для прогнозирования ССС у пациентов с ХБП. ИЛ-18 инициирует каскад других провоспалительных цитокинов, которые запускают лимфоцитарный ответ Т-хелперов 1 или 2. Эта активация лимфоцитов включает иммунный ответ и ускоряет процесс атеросклероза. Повышенные уровни ИЛ-18 в сыворотке крови являются важным индикатором сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХБП [36].

## Биомаркеры нарушений минерального обмена

Среди нарушений минерального обмена у пациентов с ХБП отмечаются дисбаланс сывороточного фосфора, кальция и магния, повышение уровней индукторов сосудистой кальцификации (щелочная фосфатаза, остеокальцин, остеоонектин, костный морфогенный белок, фактор роста фибробластов-23), снижение ингибиторов сосудистой кальцификации. (фетуин-А, остеоопонтин, матричный белок Gla и  $\alpha$ -Klotho) [37]. Поэтому руководство KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) рекомендует эти биомаркеры для популяции пациентов с ХБП [38]. Целевые значения паратиреоидного гормона (ПТГ) изменяются по мере прогрессирования ХБП, достигая значений в девять раз выше по сравнению с референтными значениями в общей популяции [38].

Дисбаланс магния, кальция и фосфора связаны с повышенным риском СН, развитием сосудистых кальцинозов и последующими осложнениями, а гиперфосфатемия широко распространена на последней стадии ХБП [39]. Повышенные значения фосфата и кальция в сыворотке крови способствует возникновению повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в связи с возникновением кальцификации сосудов и эндотелиальной дисфункции [40]. Поскольку сосудистая кальцификация способствуют значительному увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при ХБП, требуется изучение кальцификации, связанных с ней биомаркеров и подходов к ее коррекции [38].

Фактор роста фибробластов-23 (FGF-23) является биомаркером, который стимулирует сосудистую кальцификацию. Повышенные значения биомаркера связаны с прогрессированием ХБП, ССЗ на фоне атеросклероза и увеличением сердечно-сосудистой летальности [41, 42].

В группу эндогенных ингибиторов сосудистой кальцификации входят отдельные молекулы, которые также тестировались в качестве биомаркеров резистентности к сердечно-сосудистым заболеваниям при ХБП [43]. Фетuin-A, остеопонтин, остеопротегерин и матричный белок Gla и  $\alpha$ -Klotho — лишь некоторые из изученных ингибиторов у пациентов с ХБП [8]. Доказана связь сывороточного остеопротегерина с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП [44].

## Биомаркеры состояния экстрацеллюлярного матрикса

Галектин-3 (Gal-3) — белок из семейства галектинов,  $\beta$ -галактозидсвязывающих лектинов, выполняющий важные функции во многих биологических процессах, включая сердечный и почечный фиброз и формирование СН [45]. Первоначально Gal-3 изучался как биомаркер повреждения сердца, но в нескольких последних исследованиях оценивалась его роль как биомаркера повреждения почек [46, 47]. Уровень Gal-3 в плазме после операции на сердце изучали для прогнозирования ОПП у 1498 пациентов, а самый высокий терциль Gal-3 был связан с тяжелым ОПП (отношение шансов (ОШ) 2,95;  $p < 0,001$ ) [48].

В долгосрочном исследовании 1320 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и рСКФ  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> Тап и соавт. (2018) продемонстрировали, что Gal-3 был независимо связан с удвоением уровня креатинина в сыворотке (ОР 1,19 ДИ 95% [1,14; 1,24],  $p < 0,001$ ) даже после поправки на исходную рСКФ и статус альбуминурии [49]. Имеются данные, что уровень Gal-3 в плазме крови при поступлении в отделение интенсивной терапии пациентов с различными ССЗ был надежно связан с ОПП независимо от других известных предикторов ОПП (ОШ 1,12 ДИ 95% [1,04; 1,2]). Увеличение Gal-3 в плазме коррелировало с тяжестью ОПП и составляло 16,6 (12,7–34,2) нг/мл при отсутствии ОПП,

от 23,6 (18,2–34,2) нг/мл для 1 стадии до 38 (24,5–57,1) нг/мл для 3 стадии ОПП [50]. Эти исследования предполагают потенциальное использование Gal-3 в плазме крови и моче в качестве биомаркера тяжести ОПП в гетерогенной популяции независимо от происхождения почечной дисфункции. Кроме того, сообщается, что Gal-3 играет ключевую роль в почечном интерстициальном фиброзе и прогрессировании ХБП [51]. Gal-3 является надежным биомаркером неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с ОПП [52]. Эти результаты подчеркивают роль Gal-3 при кардиоренальном синдроме. Некоторые доклинические исследования начали идентифицировать Gal-3 как значимый прогностический фактор при кардиоренальном синдроме 3-го типа (острый ренокардиальный синдром) [53].

## Биомаркеры эндотелиальной дисфункции

В метаанализе (2016), включавшем 16 исследований, суммирована взаимосвязь между матриксной металлопротеиназой-2 (ММП-2) и субклиническим атеросклерозом у пациентов с ХБП [54]. В приведенных исследованиях наиболее часто изучались ММП-2 и тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 и их взаимосвязи с показателем субклинического атеросклероза (толщина комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий). Только ММП-2 продемонстрировал устойчивую положительную взаимосвязь с КИМ. Авторы приходят к заключению, что дисбаланс ММП-2 вовлечен в патогенез атеросклероза и его клинические проявления и сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с ХБП [54]. Имеются данные, что повышенная активность ММП-2 и ММП-9 в почечных канальцах может привести к структурным изменениям в базальной мембране канальцев, что запускает эпителиально-мезенхимальный переход, при котором уменьшается клеточная адгезия, а эпителиальные клетки приобретают мезенхимальный фенотип, экспрессируя и продуцируя  $\alpha$ -гладкомышечный актин и белок внеклеточного матрикса [55]. Все эти механизмы впоследствии запускают канальцевую атрофию и фиброз почек. ММП-2 и ММП-9 способны высвобождать латентный трансформирующий ростовой фактор бета, который действует как посредник в перекрестных взаимодействиях между эндотелиальными клетками и клетками гладкой мускулатуры сосудов [55]. Дисбаланс ММП и изменения в эндотелиальных клетках являются факторами аномального увеличения внеклеточного матрикса, кальцификации сосудов, атерогенеза, способствуют высокому пульсовому давлению, что ведет к прогрессированию ССЗ и ХБП [55]. В литературных данных сообщается об ограничении использования биомаркеров эндотелиальной дисфункции, в том числе (ММП-7, ММП-9) в клинических условиях [1]. Zhang J. (2022) выделяет следующие ограничения: эндотелиальные биомаркеры ССЗ у человека обычно неспецифичны и имеют лимитированную чувствительность; небольшой размер выборок в клинических

исследованиях может стать серьезным препятствием для разработки надежных биомаркеров [1]. Поэтому важны многоцентровые крупные клинические испытания для оценки ММП. Следует учитывать, что биомаркеры эндотелиального происхождения обычно связаны с другими биомаркерами, и без взаимодействия с ними изолированное использование эндотелиальных биомаркеров ограничивает их применение.

## Микрорибонуклеиновые кислоты

Микрорибонуклеиновые кислоты (микроРНК) представляют собой эндогенные малые некодирующие РНК из 21–24 нуклеотидов, которые посттранскрипционно контролируют экспрессию генов, индуцируя дестабилизацию микроРНК-мишени или ингибируя трансляцию белка [16].

Атеросклероз, как основной патофизиологический процесс ССЗ, регулируется рядом молекул микроРНК. Существуют молекулы, участвующие в дисфункции эндотелия (микроРНК-31, 126) [56], развитии атеросклеротических бляшек (21, 155, 221), гомеостазе холестерина (122, 33a/b), неоангиогенезе (155, 210, 221, 222) и даже нестабильности и разрыве бляшки (100, 127, 145) [57].

Большое количество микроРНК было протестировано в качестве потенциальных диагностических и прогностических биомаркеров различных заболеваний сердца и сосудов. Изменение экспрессии было зарегистрировано у пациентов с ГЛЖ, ИБС, хронической сердечной недостаточностью, заболеванием периферических артерий и инсультом [58, 59].

В небольшом количестве исследований изучалась ассоциация микроРНК-133a с возникновением ССС в популяции пациентов с ХБП, а также ее связь с факторами риска ССЗ и другими осложнениями при ХБП [58, 60]. У 30 пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на регулярном гемодиализе, изучали уровни микроРНК-133a в плазме крови методом ПЦР [60]. Показано достоверное снижение уровня микроРНК-133a в группе пациентов на гемодиализе с ГЛЖ по сравнению с пациентами без ГЛЖ и с контрольной группой. Elmadbouly A.A. et al. (2017) делают заключение, что уровень микроРНК-133a в плазме можно использовать в качестве нового биомаркера для прогнозирования ГЛЖ и дисфункции левого желудочка у пациентов с ХБП на гемодиализе. [60].

Wang, Y. и соавторы (2020) изучали циркулирующую микроРНК-21 как диагностический биомаркер у пожилых пациентов с кардиоренальным синдромом 2 типа (т.е. хроническая почечная дисфункция возникла вследствие хронической кардиальной патологии) [16]. Авторы показывают, что в популяции пожилых пациентов циркулирующая микроРНК -21 имеет высокую диагностическую ценность при кардиоренальном синдроме 2 типа (чувствительность 55,9% и специфичность 84,9%) в отличии от комбинации микроРНК 21 и цистатина С (чувствительность 88,1% и специфичность 83,6%) [16].

## Биомаркеры гипоксии

Известно, что распространенность анемии увеличивается с прогрессированием ХБП и хронической СН. Физиопатологические механизмы анемии, такие как снижение эндогенного эритропоэтина (ЭПО) и снижение транспорта кислорода, приводят к тканевой гипоксии [61]. Поэтому представляется перспективным у пациентов с хронической СН и ХБП изучение биомаркеров гипоксии: фактор, индуцируемый гипоксией-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) и ЭПО. Ефремова Е.В. и соавт. (2022) [34] при изучении различных биомаркеров у пациентов с хронической СН и ХБП получили преимущество ЭПО над другими маркерами. По мнению авторов, это указывает на определяющую роль гипоксии, а не только миокардиального стресса и воспаления в прогнозе у таких пациентов. Низкий уровень ЭПО свидетельствуют о благоприятном прогнозе в течение года наблюдения у пожилых пациентов с хроническим кардиоренальным синдромом [34]. В этом же исследовании не выявлено взаимосвязи HIF-1 $\alpha$  с рСКФ ( $r = -0,05$ ,  $p = 0,64$ ) и ЭПО ( $r = 0,16$ ,  $p = 0,15$ ) [34]. Поэтому, учитывая высокий прогностический потенциал данных биомаркеров и неоднозначность полученных результатов, следует продолжать их изучение.

## Перспективы дальнейших исследований биомаркеров ССЗ при заболеваниях почек (ХБП и ОПП)

Данные о значениях микроРНК для прогнозирования ССЗ является многообещающей, в настоящее время она недостаточно протестирована для рутинного использования у пациентов с ХБП, что требует ее дальнейшего изучения, особенно определение пороговых значений при конкретных клинических состояниях.

Исследование Gal-3 как в качестве диагностического биомаркера у пациентов с ССЗ при ХБП, так и индикатора прогноза у данной когорты пациентов также представляется крайне перспективным.

Несмотря на то, что ММП демонстрируют большой потенциал в качестве биомаркеров субклинического атеросклероза и ИБС, они недостаточно изучены при ХБП. Необходимы более масштабные исследования с участием нескольких ММП с более однородными подходами к определению ССЗ при ХБП.

Важной клинической задачей является установление референсных значений для различных биомаркеров при ХБП. Референсные значения определены только для тропонина и натрийуретических пептидов, которые в популяции с ХБП менее изучены, чем для ССЗ в общей популяции. Для всех остальных биомаркеров пороговых значения не достаточно изучены. Кроме того, известно, что по мере снижения рСКФ уровень биомаркера может изменяться, что требует изучения диапазона изменения в зависимости от стадии ХБП для возможности применения в клинической практике в качестве диагностического или прогностического биомаркера.



ЭПО и NIF-1α демонстрируют высокий прогностический потенциал при кардиоренальном синдроме, однако они недостаточно изучены в крупномасштабных исследованиях и не определены пороговые значения по данным биомаркерам с учетом стадии ХБП.

## Заключение

Несмотря на многочисленные достижения в кардионефрологии, смертность пациентов с ХБП от ССЗ остается высокой, что требует постоянного поиска более новых и надежных биомаркеров и предикторов сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП. На данный момент большинство изученных предикторов сердечно-сосудистого исхода у пациентов с ХБП позволяют оценить прогноз при выраженной клинической симптоматике [7, 38]. Кроме того, важно не просто выявлять биомаркеры, но и определять их пороговые значения у пациентов с разными стадиями ХБП.

Исследования биомаркеров имеют важное значение именно на ранних стадиях ХБП (у пациентов с клиренсом креатинина выше или равным 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), когда профилактические и лечебные мероприятия работают более эффективно. В настоящее время многие молекулы, участвующие в окислительном стрессе, воспалении, ОПП и других патологических процессах, активно изучаются как биомаркеры ССЗ у пациентов с ХБП, в том числе на ранних стадиях.

Таким образом, требуются новые исследования, которые позволили бы своевременно и эффективно предотвращать сердечно-сосудистые заболевания у пациентов с ХБП, улучшая их выживаемость.

### Вклад авторов:

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

**Камышникова Л.А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>): формирование идеи и концепции рукописи, анализ и систематизация данных литературы, поиск литературных источников, написание статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственность за все аспекты рукописи

**Горбачевская К.С.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2650-1738>): поиск литературных источников

**Ефремова О.А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>): редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи

**Оболонкова Н.И.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5308-8072>): научное консультирование и поиск литературных источников

**Болховитина О.А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7961-4352>): научное консультирование и поиск литературных источников

### Author Contribution:

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

**Kamyshnikova L.A.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6129-0625>): formation of the idea and concept of the manuscript, analysis and systematization of literature data, search for literary sources, writing an article, final approval of the manuscript for publication, responsibility for all aspects of the manuscript

**Gorbachevskaya K.S.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2650-1738>): search for literary sources

**Efremova O.A.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6395-1626>): editing the manuscript, approval of the final version of the article

**Obolonkova N.I.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1595-3501>): scientific advice and search for literary sources

**Bolkhovitina O.A.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7961-4352>): scientific advice and search for literary sources

### Список литературы / References:

- Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2022; 23(2): 73. doi: 10.31083/j.rcm2302073.
- Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease. 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020; 395: 709–733. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
- Di Lullo L, Gorini A, Russo D. et al. Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients: From Pathophysiology to treatment. *Cardiorenal Med.* 2015; 5: 254–266. doi: 10.1159/000435838.
- House A.A., Wanner C., Sarnak M.J. et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019; 95: 1304–1317. DOI: 10.1016/j.kint.2019.02.022.
- Segall L, Nistor I, Covic A. Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Integrative Review. *Biomed Res. Int.* 2014; 2014: 21. doi: 10.1155/2014/937398.
- Romero-Gonzalez G., Ravassa S., Gonzalez O. et al. Burden and challenges of heart failure in patients with chronic kidney disease. A call to action. *Nefrologia (English Edition).* 2020; 40(3): 223–236. doi: 10.1016/j.nefro.2020.06.006.
- Tawfik A.M., Tawfik H.M. Nontraditional risk factors in chronic kidney disease: correlation between creatinine clearance, Framingham risk score, endothelial dysfunction, and inflammation. *Egypt J Intern Med.* 2022; 34: 29. doi: 10.1186/s43162-022-00110-2.
- Stopic B., Medic-Brkic B., Savic-Vujovic K. et al. Biomarkers and Predictors of Adverse Cardiovascular Events in Different Stages of Chronic Kidney Disease. *Dose-Response.* 2022; 20(3). doi:10.1177/15593258221127568.
- Efremova O.A., Kamyshnikova L.A., Obolonkova N.I., et al. Mechanisms of Development of Heart Failure in Chronic Kidney Disease. *Challenges in Modern Medicine.* 2022; 45(3): 237–252. doi: 10.52575/2687-0940-2022-45-3-237-252.
- Kong AS.-Y., Lai K.S., Hee C.-W. et al. Oxidative Stress Parameters as Biomarkers of Cardiovascular Disease towards the Development and Progression. *Antioxidants.* 2022; 11(6): 1175. doi: 10.3390/antiox11061175.
- Afshinnia F., Zeng L., Byun, J. et al. Michigan Kidney Translational Core, C.I.G. Myeloperoxidase Levels and Its Product 3-Chlorotyrosine Predict Chronic Kidney Disease Severity and Associated Coronary Artery Disease. *Am. J. Nephrol.* 2017;46:73–81. doi: 10.1159/000477766.
- Ighodaro O.M., Akinloye O.A. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria J Med.* 2018;54(4):287–293. doi: 10.1016/j.ajme.2017.09.001.
- Tsai Y.-T., Yeh H.-Y., Chao Ch.-T., et al. Superoxide Dismutase 2 (SOD2) in Vascular Calcification: A Focus on Vascular Smooth Muscle Cells, Calcification Pathogenesis, and Therapeutic Strategies *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2021;2021:6675548. doi: 10.1155/2021/6675548



14. Nepal M., Jaisawal S., Guragain M., et al. Ischemic Modified Albumin (IMA) As a Novel Marker for Ischemic Heart Disease and Surrogate Marker for Other High Oxidative -Ischemic Conditions. *J Cardiovascular Disease Res.* 2017;8(4):112-116. doi: 10.1155/2021/9945424. 1
15. Ozkurt S., Ozcan O., Dogan I. Assessment of Ischemia Modified Albumin as a Marker of Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2021;(4): 1006-1012.
16. Wang, Y., Liang, Y., Zhao, W. et al. Circulating miRNA-21 as a diagnostic biomarker in elderly patients with type 2 cardiorenal syndrome. *Sci Rep.* 2020;10:4894. doi:10.1038/s41598-020-61836-zISI.
17. Freitas I.A., Lima N.A., Silva G.B.D.Jr et al. Novel biomarkers in the prognosis of patients with atherosclerotic coronary artery disease. *Rev Port Cardiol.* 2020;39(11):667-672. doi: DOI: 10.1016/j.repc.2020.05.010.
18. Li C., Zhang Z., Peng Y., et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are associated with the presence and severity of coronary heart disease. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220841. doi: 10.1371/journal.pone.0220841.
19. Medić B., Rovčanin B., Basta Jovanović G. et al. Kidney Injury Molecule-1 and Cardiovascular Diseases: From Basic Science to Clinical Practice. *BioMed Res Int.* 2015;2015:854070. doi: 10.1155/2015/854070.
20. Hasegawa M., Ishii J., Kitagawa F., et al. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Predictor of Cardiovascular Events in Patients with Chronic Kidney Disease. *BioMed Res Int.* 2016;2016:8761475. doi: 10.1155/2016/8761475.
21. Liu K.D., Yang W., Go A.S., et al. Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Risk of Cardiovascular Disease and Death in CKD: Results From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(2):267-274. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.07.025.
22. Park M., Hsu C.Y., Go A.S., et al. Urine kidney injury biomarkers and risks of cardiovascular disease events and all-cause death: The CRIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):761-771. doi: 10.2215/CJN.08560816.
23. Feldreich T., Nowak C., Fall T., et al. Circulating proteins as predictors of cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Nephrol.* 2019;32(1):111-119. doi: 10.1007/s40620-018-0556-5.
24. Ledwoch, J., Krauth, A., Kraxenberger, J. et al. Accuracy of high-sensitive troponin depending on renal function for clinical outcome prediction in patients with acute heart failure. *Heart Vessels.* 2022;37:69–76. doi:10.1007/s00380-021-01890-3.
25. Michos E.D., Wilson L.M., Yeh H.C., et al. Prognostic Value of Cardiac Troponin in Patients With Chronic Kidney Disease Without Suspected Acute Coronary Syndrome. *Ann Intern Med.* 2014;161(7):491-501. doi: 10.7326/M14-0743.
26. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4103. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4103.
27. Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Society of Cardiology 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4103. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4103> [In Russian].
28. Kampmann J., Heaf J., Backer Mogensen C., et al. Troponin Cut-Offs for Acute Myocardial Infarction in Patients with Impaired Renal Function—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics.* 2022;12:276. doi:10.3390/diagnostics12020276.
29. Goldsmith S.R. Arginine Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Current Status and Possible New Directions. *J. Cardiol.* 2019;74:49–52. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.03.001.
30. Schill F., Timpka S., Nilsson P.M., et al. Copeptin as a Predictive Marker of Incident Heart Failure. *ESC Heart Fail.* 2021;8:3180-3188. doi: 10.1002/ehf2.13439.
31. Jankowich M., Choudhary G. Endothelin-1 levels and cardiovascular events. *Trends Cardiovasc Med.* 2020 Jan;30(1):1-8. doi: 10.1016/j.tcm.2019.01.007.
32. Kocyigit I., Eroglu E., Kaynar A.S. et al. The association of endothelin-1 levels with renal survival in polycystic kidney disease patients. *J Nephrol.* 2019;32:83–91. doi: 10.1007/s40620-018-0514-2.
33. Batra G., Ghukasyan Lakic T., Lindbäck J. et al. STABILITY Investigators. Interleukin 6 and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease and Chronic Coronary Syndrome. *JAMA Cardiol.* 2021;6(12):1440-1445. doi: 10.1001/jamacardio.2021.3079.
34. Ефремова Е.В., Шутов А.М. Прогностические биомаркеры при хроническом кардиоренальном синдроме у пациентов старшей возрастной группы. *Нефрология и диализ.* 2022. 24(2):357-365. doi: 10.28996/2618-9801-2022-2-357-365
35. Efremova E.V., Shutov A.M. Predictive biomarkers in elderly patients with chronic cardiorenal syndrome. *Nephrology and Dialysis.* 2022;24(2):357-365. Russian. doi: 10.28996/2618-9801-2022-2-357-365
36. Schunk S.J., Triem S., Schmit D., et al. Interleukin-1 $\alpha$  Is a Central Regulator of Leukocyte-Endothelial Adhesion in Myocardial Infarction and in Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2021;144(11):893-908. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053547.
37. Formanowicz D., Wanic-Kossowska M., Pawliczak E., Radom M., Formanowicz P. Usefulness of serum interleukin-18 in predicting cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease — systems and clinical approach. *Sci Rep.* 2015;5:18332. doi: 10.1038/srep18332.
38. Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Голоева В.Г. и др. Обновленные механизмы кальцификации сердечно-сосудистой системы и ее коррекции при хронической болезни почек. *Нефрология* 2020;24(5):18-28. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-18-28.
39. Dzgoeva F.U., Remizov O.V., Goloeva V.G. et al. Updated mechanisms of calcification of cardiovascular system and its correction in chronic kidney disease. *Nephrology* 2020;24(5):18-28 doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-18-28 [In Russian].
40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD); *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
41. Daisuke S., Noriaki T., Motoko T. et al. Associations Between Corrected Serum Calcium and Phosphorus Levels and Outcome in Dialysis Patients in the Kumamoto Prefecture. *Hemodial Int.* 2020; 24(2):202–211. doi: 10.1111/hdi.1282.
42. Raikou V.D. Serum phosphate and chronic kidney and cardiovascular disease: Phosphorus potential implications in general population. *World J Nephrol.* 2021;10(5):76-87. doi: 10.5527/wjn.v10.i5.76.
43. Takashi Y., Wakino S., Minakuchi H. et al. Circulating FGF23 is not associated with cardiac dysfunction, atherosclerosis, infection or inflammation in hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab.* 2020;38(1):70–77. doi: 10.1007/s00774-019-010277.
44. Waziri B., Duarte R., Naicker S. Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Current Perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2019;12:263-276. doi:10.2147/IJNRD.S191156.

43. Bäck M., Aranyi T., Cancela M.L., et al. Endogenous Calcification Inhibitors in the Prevention of Vascular Calcification: A Consensus Statement From the COST Action EuroSoftCalcNet. *Front Cardiovasc Med.* 2019;5:196. doi: 10.3389/fcvm.2018.00196.
44. Demir P., Erdenen F., Aral H., et al. Serum Osteoprotegerin Levels Related With Cardiovascular Risk Factors in Chronic Kidney Disease. *J Clin Lab Anal.* 2016;30(6):811-817. doi: 10.1002/jcla.21941.
45. Boutin L., Dépret F., Gayat E., Legrand M., Chadjichristos CE. Galectin-3 in Kidney Diseases: From an Old Protein to a New Therapeutic Target. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(6):3124. doi: 10.3390/ijms23063124.
46. Hara A., Niwa M., Noguchi K. et al. Galectin-3 as a Next-Generation Biomarker for Detecting Early Stage of Various Diseases. *Biomolecules.* 2020;10:389. doi: 10.3390/biom10030389.
47. Li M., Yuan Y., Guo K. et al. Value of Galectin-3 in Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020;20:333-342. doi:10.1007/s40256-019-00387-9.
48. Wyler Von Ballmoos M., Likosky D.S., Rezaee M.; et al. Galectin-3 Is Associated with Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *BMC Nephrol.* 2018;19:280. doi: 10.1186/s12882-018-1093-0.
49. Tan K.C.B., Cheung, C.L., Lee, A.C.H. et al. Galectin-3 Is Independently Associated with Progression of Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetologia.* 2018;61:1212-1219. doi: 10.1007/s00125-018-4552-z.
50. Boutin L., Legrand M., Sadoune M et al. Galectin-3 Is Associated with Major Adverse Kidney Events and Death after ICU Admission. *Crit. Care.* 2022;26:13. doi: 10.1186/s13054-021-03878-x.
51. Desmedt V., Desmedt S., Delanghe J.R., Speeckaert R., Speeckaert M.M. Galectin-3 in Renal Pathology: More Than Just an Innocent Bystander? *Am. J. Nephrol.* 2016;43:305-317. doi: 10.1159/000446376.
52. Hara A., Niwa M., Kanayama T. et al. Galectin-3: A Potential Prognostic and Diagnostic Marker for Heart Disease and Detection of Early Stage Pathology. *Biomolecules.* 2020;10:1277. doi: 10.3390/biom10091277.
53. Prudhomme M., Coutrot M., Michel T. et al. Acute Kidney Injury Induces Remote Cardiac Damage and Dysfunction Through the Galectin-3 Pathway. *JACC: Basic Transl. Sci.* 2019;4:717-732. doi: 10.1016/j.jacbs.2019.06.005.
54. Kousios A., Kouis P., Panayiotou A.G. Matrix Metalloproteinases and Subclinical Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Int. J. Nephrol.* 2016;2016:9498013. doi: 10.1155/2016/9498013.
55. Ravarotto V., Simioni F., Pagnin E. et al. Oxidative stress—chronic kidney disease—cardiovascular disease: A vicious circle. *Life Sci.* 2018;210:125-131. doi: 10.1016/j.lfs.2018.08.067.
56. Гилязова ИР, Хасанова ГМ, Иванова ЕА, и др. Исследование профилей экспрессии экзосомальных микроРНК-126 и микроРНК-218 у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС). *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2022;8(4):424-438. doi: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-2.
- Gilyazova IR, Khasanova GM, Ivanova EA, et al. Study of the exosomal microRNA-126 and microRNA-218 expression profiles in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). *Research Results in Biomedicine.* 2022;8(4):424-438. Russian. doi: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-2
57. Silva D.C.P., Carneiro F.D., Almeida K.C. et al. Role of miRNAs on the Pathophysiology of Cardiovascular Diseases. *Arq Bras Cardiol.* 2018;11(05):738-746. doi: 10.5935/abc.20180215.
58. Romaine S.P.R., Tomaszewski M., Condorelli G. et al. MicroRNAs in cardiovascular disease: an introduction for clinicians. *Heart.* 2015;101(12):921-928. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305402.
59. Eyileten C., Wicik Z., De Rosa S. et al. MicroRNAs as Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Ischemic Stroke—A Comprehensive Review and Bioinformatic Analysis. *Cells.* 2018;7(12):249. doi: 10.3390/cells7120249.
60. Elmadbouly A.A., Hamdy R.M., Elsaed A.M. et al. The Plasma Level of miRNA-133a as a Novel Biomarker for Prediction of Left Ventricular Hypertrophy and Dysfunction in Hemodialysis Patients. *Am J Biochem.* 2017;7(5):91-99. doi: 10.5923/j.ajb.20170705.02.
61. Buliga-Finis O.N., Ouatu A., Tanase D.M., et al. Managing Anemia: Point of Convergence for Heart Failure and Chronic Kidney Disease? *Life.* 2023;13(6):1311. doi: 10.3390/life13061311



### *Уважаемые коллеги!*

Сообщаем Вам, что теперь у нас есть телеграм-канал:

<https://t.me/medarhive>,

в котором публикуются новости о деятельности журнала, в том числе о проводимых им в рамках расширения образовательной деятельности мероприятиях, а также медицинские новости, анонсы интересных мероприятий и другое.

***Подписывайтесь на наш канал!***