

УРЕМИЧЕСКИЕ ТОКСИНЫ МИКРОБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ – ЗНАЧИМЫЙ ФАКТОР НАРУШЕНИЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Пятченков М.О., Щербаков Е.В., Трандина А.Е., Бунтовская А.С., Захаров М.В., Бельских А.Н.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru

Цель исследования – изучить взаимосвязь сывороточного уровня уремиических токсинов микробного происхождения с электрокардиографическими показателями, характеризующими нейровегетативную регуляцию ритма сердца, у пациентов на программном гемодиализе. Проведен сравнительный анализ данных суточного мониторирования ЭКГ у 80 гемодиализных больных и 80 лиц без нарушения функции почек. Концентрацию индоксил сульфата и п-крезил сульфата в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа, триметиламин-N-оксида – методом жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии. Независимые ассоциации между показателями изучали с помощью многофакторного регрессионного анализа. В группе терминальной почечной недостаточности показано значимое снижение временных и частотных характеристик variability сердечного ритма, а также циркадного индекса. Средние значения скорректированного интервала QTc у больных на диализе, напротив, были значительно выше по сравнению с контролем и отрицательно коррелировали с параметрами длительности и разности длительности интервалов R–R (NN), а также со спектральной мощностью в диапазонах очень низких, низких и высоких частот. Многофакторный регрессионный анализ показал, что после учета всех зависимых факторов сывороточный уровень индоксил сульфата являлся независимым предиктором снижения стандартного отклонения от средней длительности всех синусовых интервалов NN, служащего интегральным показателем, характеризующим variability сердечного ритма. В то же время концентрация п-крезил сульфата независимо предсказывала снижение мощности высокочастотного компонента, которая преимущественно опосредуется парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы. У пациентов на программном гемодиализе наблюдаются выраженные нарушения симпатовагальной регуляции сердечного ритма, чему в значительной степени может способствовать повышение уровня в крови индоксил сульфата и п-крезил сульфата.

Ключевые слова: уремиические токсины, индоксил сульфат, п-крезил сульфат, триметиламин-N-оксид, терминальная почечная недостаточность, гемодиализ, variability сердечного ритма, кардиоваскулярная автономная нейропатия.

MICROBIAL-DERIVED UREMIC TOXINS – SIGNIFICANT FACTOR OF HEART RATE VARIABILITY DISORDERS IN PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS

Pyatchenkov M.O., Shcherbakov E.V., Trandina A.E., Buntovskaya A.S., Zakharov M.V., Belskykh A.N.

FGBVOU VO «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defense, Saint Petersburg, Russian Federation, e-mail: pyatchenkovMD@yandex.ru

Purpose of the study was to assess the relationship serum levels of microbial-derived uremic toxins with electrocardiographic parameters characterizing autonomic regulation of heart rhythm in patients on maintenance hemodialysis. A comparative analysis of heart rate variability indices was performed in 80 patients receiving hemodialysis treatment and 80 age- and sex-matched healthy controls with normal renal function. Serum concentrations of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate were assessed by ELISA using commercially available kit, trimethylamine-N-oxide – by liquid chromatography/mass spectrometry. Independent associations between the indicators were estimated using multivariate regression analysis. A significant decrease in time and frequency domain parameters of heart rate variability, as well as the circadian index in the end-stage renal disease group was shown. On the contrary, the average values of the corrected QT interval in dialysis patients were significantly higher compared to control and negatively correlated with the parameters of the duration and difference in the duration of the R–R (NN) intervals, as well as with very low, low and high frequencies power. In the multivariate regression analysis after adjusted for all dependent factors, serum level of indoxyl sulfate was found to be an independent determinant of decrease in the standard deviation of N-N intervals, which is an integral indicator characterizing heart rate variability. At the same time, the concentration of p-cresyl sulfate independently predicted a decrease in the high frequencies power (a measure of parasympathetic modulation). Hemodialysis

patients have strongly impaired sympathovagal heart rhythm regulation, which can be mediated by an increased serum concentrations of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate.

Keywords: uremic toxins, indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate, trimethylamine-N-oxide, end-stage renal disease, hemodialysis, heart rate variability, cardiovascular autonomic neuropathy.

Введение

Вегетативная дисфункция, в частности кардиоваскулярная автономная нейропатия, является одним из наиболее недооцененных осложнений терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН). Нарушения симпатовагальной регуляции сердечной деятельности встречаются более чем у половины пациентов, находящихся на гемодиализе (ГД), и ассоциированы с неблагоприятными прогнозами, в том числе с повышенным риском кардиоваскулярных осложнений [1]. Симпатическая гиперактивность играет важную роль в развитии артериальной гипертензии, а также связана с увеличением частоты сердечных сокращений в состоянии покоя, что приводит к гипертрофии и фиброзу миокарда. Это, в свою очередь, значительно повышает риск внезапной сердечной смерти от фатальных аритмий [2]. Таким образом, оценка как симпатического, так и парасимпатического тонуса может быть клинически значимой у пациентов с ТПН.

В последние годы параметры вариабельности сердечного ритма (ВСР), полученные на основе динамики частоты сердечных сокращений, все чаще используются в качестве маркеров вегетативной модуляции ритма сердца. Некоторые из них стали потенциальными диагностическими инструментами, которые могут поддерживать процессы принятия клинических решений и терапевтические стратегии у лиц с заболеваниями почек. Снижение ВСР, измеряемое с помощью 24-часового мониторинга ЭКГ, является независимым предиктором смертности у пациентов, находящихся на хроническом ГД, а терапия диализом улучшает некоторые показатели ВСР [3].

Растущее число исследований подтверждает участие уремических токсинов микробного происхождения (УТМП) в развитии и прогрессировании различных осложнений у больных с ТПН [4]. Наиболее изученными из них считаются индоксил сульфат (ИС), п-крезил сульфат (ПКС) и триметиламин-N-оксид (ТМАО). Эти соединения образуются в результате бактериальной ферментации пищевых белков в толстой кишке при активном участии дисбиотической кишечной микробиоты. В многочисленных исследованиях была продемонстрирована связь повышения их уровня с атеросклерозом, кальцификацией сосудов, артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью и кардиоваскулярной смертностью [5]. Значительно меньше известно о роли УТМП в развитии кардиоваскулярной автономной нейропатии.

Цель исследования – изучить взаимосвязь сывороточного уровня ИС, ПКС и ТМАО с показателями, характеризующими нейровегетативную регуляцию ритма сердца у больных на программном гемодиализе.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 80 пациентов с ТПН (40 мужчин и 40 женщин), получающих лечение гемодиализом в режиме 3 раза в неделю по 4 часа, при условии соблюдения предписанного соотношения коэффициента очищения по мочеvine $eKt/V \geq 1,2$. От всех участников было получено информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» (протокол № 262 от 26.04.2022 г.). Критерии исключения: клинические признаки острой инфекции; активная онкологическая патология; любой тип аритмии, который препятствует анализу ВСР, или имплантируемый кардиостимулятор, гемодинамически значимые пороки клапанов сердца, сердечно-сосудистые события в течение последних 6 месяцев, декомпенсированная сердечная недостаточность; заболевания, сопровождающиеся дисфункцией вегетативной нервной системы, за исключением сахарного диабета (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, амилоидоз, аутоиммунные заболевания, травмы спинного мозга). В качестве контроля также были обследованы 80 лиц с умеренной артериальной гипертензией и/или дислипидемией, но без нарушения функции почек.

Исследование ВСР проводили по данным 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ на аппарате «Кардиотехника-07» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург) в междиализный день. Пациентов просили избегать напитков с кофеином и других стимуляторов за 24 часа до и в течение всего периода записи. Результаты анализировались опытным специалистом. Артефакты и эктопические ритмы были заменены интерполированными нормальными синусовыми ритмами. Оценивали временные (VAR – вариационный размах как разность между максимальным и минимальным значениями интервалов NN; avNN50 – средняя продолжительность интервала NN; SDNN – стандартное отклонение величин интервалов NN за весь рассматриваемый период; pNN50 – отношение NN-интервалов, отличающихся более чем на 50 мс, ко всем NN-интервалам; rMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN; SDNN index – среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам, на которые поделен период наблюдения; SDANN – стандартное отклонение величин усредненных интервалов NN, полученных за все 5-минутные участки, на которые поделен период регистрации) и спектральные (VLF – очень низкочастотный компонент, LF – низкочастотный компонент, HF – высокочастотный компонент, нормированный показатель pHF, рассчитанный как $HF/(HF+LF)$), CVBP – средневзвешенная вариация ритмограммы, индекс вагосимпатического

взаимодействия LF/HF) параметры ВРС. Кроме того, анализировали среднее значение циркадного индекса (ЦИ) и скорректированного интервала QT (QTc).

Всем пациентам было выполнено стандартное клинико-лабораторное обследование. Сывороточную концентрацию ИС, ПКС и ТМАО определяли по ранее описанной методике [6].

Статистический анализ проводили с использованием SPSS Statistics (Version 26.0, IBM Corp, Armonk, NY). В зависимости от характера распределения непрерывные переменные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение или медианы (межквартильный диапазон). Различия между группами соответственно анализировали с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна–Уитни. Показатели, распределение которых отличалось от нормального, были логарифмически преобразованы. Корреляция Пирсона была использована для анализа связи уровня ИС, ПКС и ТМАО с параметрами нейровегетативной регуляции сердечного ритма. Переменные, которые показали значимую ассоциацию, были включены в многофакторный регрессионный анализ. Значения p менее 0,05 считались статистически значимыми во всех тестах.

Результаты исследования и их обсуждение. Медиана возраста больных ТПН составила 62,5 (51,3–69,8) года, продолжительность заместительной почечной терапии – 52 (21,5–120) месяца, 30 (37,5%) больных имели сахарный диабет, 70 (87,5%) – артериальную гипертензию, 33 (41,3%) принимали по этому поводу бета-блокаторы, 13 (16,3%) – злоупотребляли курением. Уровень систолического артериального давления (САД) у них составил 145 (135–150) мм рт. ст., диастолического (ДАД) – 80 (75–90) мм рт. ст., ИМТ – $27,5 \pm 5,7$ кг/м², уровень гемоглобина – $113,4 \pm 15,6$ г/л, альбумина – $37,1 \pm 3,9$ г/л, С-реактивного белка (СРБ) – $6,9$ (2,7–13,8) мг/л, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – $2,8 \pm 1,0$ ммоль/л, калия (K⁺) – $5,8 \pm 0,8$ ммоль/л, натрия (Na⁺) – $138,5 \pm 3,3$ ммоль/л, магния (Mg⁺⁺) – $0,9 \pm 0,1$ ммоль/л, ионизированного кальция (Ca⁺⁺) – $1,15$ (1,1–1,3) ммоль/л, паратгормона (ПТГ) – 303 (162,2–492,8) пг/мл, бикарбоната (HCO₃⁻) – $23,6 \pm 3,1$ ммоль/л. Сывороточные концентрации ИС, ПКС и ТМАО соответственно составили 2,1 (1,4–3,0) мкмоль/л, 33,6 (19,1–50,6) нг/мл и 5223,3 (3389,3–9445,7) нг/мл.

У здоровых лиц контрольной группы в анамнезе не было известных заболеваний почек, а лабораторные показатели не выходили за пределы референсных значений. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, статусу курения, встречаемости сахарного диабета, уровню ДАД и проценту больных, принимающих бета-блокаторы.

Анализ данных суточного мониторинга ЭКГ показал значимое снижение временных и частотных параметров ВРС, а также ЦИ в группе ТПН (табл. 1). При этом возраст, пол, ИМТ, уровень САД, ДАД, ЛПНП, статус курения, наличие сахарного диабета и

терапия бета-блокаторами не оказывали существенного влияния на исследованные показатели нейровегетативной регуляции сердечного ритма.

Средние значения QTc у больных на диализе, напротив, были значительно выше по сравнению с контролем и значимо коррелировали с avNN (r=-0,351; p=0,001), SDNN (r=-0,327; p=0,003), log-rMSSD (r=-0,288; p=0,01), SDNN index (r=-0,387; p<0,001), SDANN (r=-0,303; p=0,006), log-VLF (r=-0,323; p=0,003), log-LF (r=-0,290; p=0,009), log-HF (r=-0,355; p=0,001).

Для проверки гипотезы о наличии потенциальной связи между повышенным уровнем УТП и тяжестью кардиоваскулярной автономной нейропатии на первом этапе был проведен корреляционный анализ. Установлено, что log-ИС значимо коррелировал с SDNN (r=-0,594; p<0,001), log-rMSSD (r=-0,348; p=0,002), SDNN index (r=-0,519; p<0,001), SDANN (r=-0,587; p<0,001), log-VLF (r=-0,488; p<0,001), log-LF (r=-0,427; p<0,001), log-HF (r=-0,433; p<0,001), ЦИ (r=-0,496; p<0,001) и QTc (r=0,282; p=0,011).

Аналогичным образом была обнаружена значимая ассоциация log-ПКС с log-VAR (r=0,281; p=0,01), SDNN (r=-0,323; p=0,003), log-rMSSD (r=-0,449; p<0,001), SDNN index (r=-0,382; p<0,001), SDANN (r=-0,292; p=0,009), log-VLF (r=-0,286; p=0,01), log-LF (r=-0,372; p=0,001), log-HF (r=-0,496; p<0,001) и ЦИ (r=-0,263; p=0,018).

Log-ТМАО, в свою очередь, значимо коррелировал только с log-HF (r=-0,222; p=0,049) и QTc (r=0,24; p=0,032).

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей нейровегетативной регуляции сердечного ритма в исследуемых группах

Показатель	ТПН (гемодиализ) n=80	Контроль n=80	p
VAR, мс	866(688-1131)	946 (832-1143)	p=0,039
avNN, мс	780,8±94,2	813,9±111,3	p=0,044
SDNN, мс	103,5±38,5	133,4±40,8	p<0,001
pNN50, %	1 (0-4)	3 (1-7)	p=0,002
rMSSD, мс	18,5 (14-26)	23 (16-30)	p=0,018
SDNNindex, мс	36,4±15,2	47,9±15,3	p<0,001
SDANN, мс	93,4±37	120,5±40,4	p<0,001
VLF	872 (588-1627,5)	1709 (1065,3-2720,8)	p<0,001
LF	354 (200-693)	809 (446-1206,3)	p<0,001
HF	91,5 (56,3-247,3)	184,5 (90,5-308,8)	p=0,008
nHF, %	24 (17-32)	20 (14-29)	p=0,03
CBVP	846 (709,5-1088,5)	1019 (788-1400,8)	p=0,021
LF/HF	3,1 (2,1-4,9)	4,1 (2,4-6,3)	p=0,03
ЦИ	117,5±11,9	125,7±13,8	p<0,001
QTc, мс	431±22,6	420,2±19,6	p=0,002

Наличие независимой ассоциации между изученными параметрами было проверено с помощью многомерной линейной регрессии. Модели были скорректированы с учетом всех факторов, имевших линейную зависимость с переменной отклика. Проведенный таким образом анализ показал, что у больных с ТПН сывороточный уровень ИС являлся независимым предиктором снижения SDNN, служащего интегральным показателем, характеризующим ВСР в целом за период записи, и зависящим от воздействия как симпатического, так и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (табл. 2). В то же время концентрация ПКС значимо предсказывала снижение HF (табл. 3). Мощность в этом частотном диапазоне в основном опосредуется парасимпатическим отделом и обусловлена дыхательной синусовой аритмией.

Таблица 2

Факторы, ассоциированные с SDNN у больных, получающих лечение гемодиализом

Предикторы	Корреляция Пирсона		Множественная линейная регрессия	
	r	p	β	p
log-длительность ЗПТ	-0,248	0,026	0,099	0,326
гемоглобин	0,225	0,045	0,032	0,693
альбумин	0,3	0,007	0,187	0,021
log-СРБ	-0,538	p<0,001	-0,269	0,024
log-Ca ⁺⁺	-0,318	0,004	-0,068	0,498
log-ПТГ	-0,282	0,011	0,053	0,552
Mg ⁺⁺	0,482	p<0,001	0,273	0,001
K ⁺	-0,442	p<0,001	-0,268	0,001
log-ИС	-0,594	p<0,001	-0,275	0,008

Таблица 3

Факторы, ассоциированные с log-HF у больных, получающих лечение гемодиализом

Предикторы	Корреляция Пирсона		Множественная линейная регрессия	
	r	p	β	p
log-длительность ЗПТ	-0,252	0,024	-0,032	0,777
гемоглобин	0,409	p<0,001	0,198	0,037
альбумин	0,222	0,047	0,038	0,672
log-СРБ	-0,433	p<0,001	-0,052	0,707
log-Ca ⁺⁺	-0,291	0,009	0,013	0,912
log-ПТГ	-0,301	0,007	-0,014	0,894
Na ⁺	0,261	0,018	0,163	0,082
Mg ⁺⁺	0,335	0,002	0,266	0,005
HCO ₃ ⁻	-0,421	p<0,001	-0,242	0,017
log-ИС	-0,433	p<0,001	-0,107	0,353
log-ПКС	-0,496	p<0,001	-0,230	0,025

В этом исследовании авторы обнаружили, что временные показатели ВСР и ЦИ были значительно снижены у лиц на диализе по сравнению с контрольной группой. Снижение высокочастотного компонента (HF) и соотношения LF/HF также свидетельствовало о наличии

у них вагосимпатического дисбаланса, а более низкие значения низкочастотного компонента (LF) косвенно указывали на нарушения барорецепторного компенсаторного ответа. Полученные авторами результаты согласуются с данными других аналогичных зарубежных [7] и отечественных работ [8, 9, 10].

Предыдущие исследования в популяции гемодиализных больных показали сильную связь между нарушенной ВСР и неблагоприятными исходами, включая эпизоды интрадиализной гипотензии, госпитализацию и смертность, связанную с сердечно-сосудистыми заболеваниями. У пациентов, находящихся на лечении перитонеальным диализом, сниженная ВРС также являлась независимым предиктором как кардиоваскулярной, так и общей смертности [3, 11]. Между тем, патофизиологические механизмы, лежащие в основе кардиоваскулярной автономной нейропатии при ХБП, в настоящее время до конца не известны. Традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, такие как пожилой возраст, гипертония и диабет, по всей видимости, лишь частично объясняют эти нарушения. В то же время факторы, включающие уремическую среду, связанные с ТПН дисбаланс жидкости и электролитов, а у пациентов на диализе – прерывистый характер терапии, могут спровоцировать значительные изменения в эндоневринальном пространстве, приводящие к повреждению нервных волокон периферической и центральной нервной системы и вызывающие дисфункцию барорецепторов [11]. Кроме того, нарушению функции барорецепторов способствуют ремоделирование сосудов и повышенная жесткость артерий, тогда как гипертрофия миокарда притупляет кардиопульмональный и хемочувствительный рецепторный контроль [12]. Дополнительные механизмы, включая гиперактивацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, эндотелиальную дисфункцию, воспаление, метаболический ацидоз, анемию и инсулинорезистентность, также могут приводить к дисбалансу между симпатическими и парасимпатическими реакциями [7, 11, 12].

Все больше данных свидетельствуют о том, что УТМП могут играть важную роль в дисфункции вегетативной нервной системы у пациентов с ТПН. Так, исследование N. Oshima и соавторов показало, что уремические токсины, включая ИС, действуют на бульбоспинальные нейроны в рострально-вентролатеральном отделе продолговатого мозга, который является важным центром вегетативной регуляции [13]. В работе В. Cheng и соавторов более низкая концентрация ИС была связана с более высоким соотношением LF/HF, а снижение уровня ИС на фоне процедур перитонеального диализа хоть и не значимо, но положительно коррелировало с изменением уровня чувствительности барорефлекса [14]. По данным исследования W. Tang и соавторов, повышенный уровень ИС также связан с аномально увеличенным интервалом QTc, который является независимым фактором риска внезапной сердечной смерти и часто наблюдается у пациентов с нарушением функции почек

[15]. В проведенном авторами статьи исследовании были обнаружены схожие ассоциации. Отсутствие взаимосвязи ТМАО с параметрами ВСР может быть связано с особенностями кинетики его молекулы, которая, в отличие от ИС и ПКС, не связана с белками плазмы и легче удаляется при гемодиализе.

Заключение. Результаты настоящего исследования дают основание рассматривать ИС и ПКС в качестве факторов риска нарушений нейровегетативной регуляции ритма сердца у лиц на программном гемодиализе. Дисбаланс между симпатическими и парасимпатическими реакциями может способствовать развитию у них аритмогенного фона. Вполне вероятно, что терапевтические вмешательства, нормализующие уровень УТМП, в ближайшем будущем станут эффективным инструментом улучшения прогноза больных ТПН.

Список литературы

1. Soomro Q., Charytan D. Cardiovascular autonomic nervous system dysfunction in chronic kidney disease and end-stage kidney disease: disruption of the complementary forces // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2021. Vol. 30. Is. 2. P. 198–207. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000686.
2. Vonend O., Rump L., Ritz E. Sympathetic overactivity--the Cinderella of cardiovascular risk factors in dialysis patients // *Semin. Dial.* 2008. Vol. 21. Is. 4. P. 326–330. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2008.00456.x.
3. Chiang J., Huang J., Lin L., Chang C., Chu F., Lin Y., Wu C., Lee J., Hwang J., Lin J., Chiang F. Detrended Fluctuation Analysis of Heart Rate Dynamics Is an Important Prognostic Factor in Patients with End-Stage Renal Disease Receiving Peritoneal Dialysis // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. Is. 2. P. e0147282. DOI: 10.1371/journal.pone.0147282.
4. 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. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-3-7-15.
5. 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. Is. 4. P. 280. DOI: 10.3390/toxins14040280.
6. Пятченков М.О., Щербаков Е.В., Трандина А.Е., Глушаков Р.И., Леонов К.А., Казей В.И. Изменения состава кишечной микробиоты и содержания уремических токсинов микробного происхождения у больных, находящихся на программном гемодиализе // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2024. Т. 26. № 1. С. 51–60. DOI: 10.17816/brmma624008.

7. Faitatzidou D., Dipla K., Theodorakopoulou M., Koutlas A., Tsitouridis A., Dimitriadis C., Pateinakis P., Zafeiridis A., Papagianni A., Jadoul M., Sarafidis P. Heart rate variability at rest and in response to stress: Comparative study between hemodialysis and peritoneal dialysis patients // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2023. Vol. 248. Is. 20. P. 1745–1753. DOI: 10.1177/15353702231198081.
8. Сизова О.А., Карасева Н.В., Гончарова Е.В. Показатели вариабельности ритма сердца, дисперсии интервала QT и поздних потенциалов желудочков у больных с хронической почечной недостаточностью // *Медицинский алфавит*. 2018. Т. 3. № 25. С. 35–39.
9. Крутиков Е.С., Цветков В.А., Чистякова С.И. Показатели вариабельности сердечного ритма у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих программный гемодиализ // *Таврический медико-биологический вестник*. 2018. Т. 21. № 11. С. 79–83.
10. Бунова С.С., Михайлова Л.В., Билевич О.А., Рубцова Е.Н. Вариабельность сердечного ритма у больных на программном гемодиализе: гендерные различия // *Нефрология и диализ*. 2012. Т. 14. № 3. С. 170-173.
11. Chou Y., Tsai T. Autonomic dysfunction in chronic kidney disease: An old problem in a new era // *J. Formos. Med. Assoc.* 2016. Vol. 115. Is. 9. P. 687–688. DOI: 10.1016/j.jfma.2016.04.008.
12. Salman I. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Chronic Kidney Disease: a Comprehensive Review // *Curr. Hypertens. Rep.* 2015. Vol. 17. Is. 8. P. 59. DOI: 10.1007/s11906-015-0571-z.
13. Oshima N., Onimaru H., Matsubara H., Uchida T., Watanabe A., Takechi H., Nishida Y., Kumagai H. Uric acid, indoxyl sulfate, and methylguanidine activate bulbospinal neurons in the RVLM via their specific transporters and by producing oxidative stress // *Neuroscience*. 2015. Vol. 304. P. 133–145. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.07.055.
14. Cheng B., Lai Y., Huang C., Lu C. Improved cardiovascular autonomic function and decreased protein-bound uremic toxins in patients with end-stage renal disease after peritoneal dialysis // *J. Int. Med. Res.* 2020. Vol. 48. Is. 7. P. 300060520933797. DOI: 10.1177/0300060520933797.
15. Tang W.H., Wang C.P., Chung F.M., Huang L.L., Yu T.H., Hung W.C., Lu L.F., Chen P.Y., Luo C.H., Lee K.T., Lee Y.J., Lai W.T. Uremic retention solute indoxyl sulfate level is associated with prolonged QTc interval in early CKD patients // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. Is. 3. P. e0119545. DOI: 10.1371/journal.pone.0119545.