

© И.Б. Соколова, Г.Т. Иванова, 2020
УДК 616.61-089 : 612.135 : 612.82]-092.4

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-87-92

И.Б. Соколова, Г.Т. Иванова*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ НЕФРЭКТОМИЯ: ПОЧКИ И СОСТОЯНИЕ МОЗГОВОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: выяснить, достаточен ли уровень регенерации почечной ткани после нефрэктомии 5/6 массы почек для предотвращения патологического ухудшения микроциркуляции в коре головного мозга. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Методом прижизненной микроскопии исследовали плотность микрососудистой сети пиальной оболочки коры головного мозга у крыс Вистар через 4 мес после удаления 5/6 массы почечной ткани. Одновременно методом лазерной доплеровской флоуметрии в ткани коры измеряли уровень перфузии и насыщения кислородом (SO_2). Для оценки степени регенерации почки после резекции проводили морфологическое исследование тканей почек при окраске препаратов гематоксилином–эозином и по Массону. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показано, что через 4 мес после нефрэктомии в пиальной оболочке плотность микрососудистой сети снижалась в среднем в 1,3 раза по сравнению с ложнооперированными животными, а количество артериальных сосудов – в 1,5 раза. Статистически значимо снижался уровень тканевой перфузии (в среднем на 20%) и SO_2 (в среднем с 95 до 91%). На морфологических препаратах отсутствовали признаки истинной регенерации; выявили гипертрофию клубочков, развитие фиброза, деформацию сосудов и клубочковых структур. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Регенерации почки через 4 мес после удаления 5/6 массы почечной ткани недостаточно для нормализации ее функции и, следовательно, не предотвращает нарушения мозгового кровообращения. В коре головного мозга крыс после 5/6 нефрэктомии наблюдаются значительные нарушения микроциркуляции: уменьшение плотности микрососудистой сети, снижение скорости мозгового кровотока и тканевой сатурации кислородом, что является признаками формирования лакунарных инсультов.

Ключевые слова: нефрэктомия, регенерация, микроциркуляция, плотность микрососудистой сети, тканевая перфузия, тканевое насыщение кислородом

I.B. Sokolova, G.T. Ivanova*

5/6 NEPHRECTOMY: RENAL TISSUE REGENERATION AND CONDITION OF BRAIN MICROCIRCULATION

I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

THE AIM. To find out if the level of regeneration of renal tissue after nephrectomy 5/6 kidney mass is sufficient to prevent pathological deterioration of microcirculation in the cerebral cortex. **MATERIAL AND METHODS.** The method of intravital microscopy was used to study the density of the microvascular network of the pial sheath of the cerebral cortex in Wistar rats 4 months after the removal of 5/6 of the renal tissue mass. At the same time, the level of perfusion and oxygen saturation (SO_2) were measured in the cortical tissue using laser Doppler flowmetry. To assess the degree of kidney regeneration after resection, a morphological study of kidney tissue was carried out when staining with hematoxylin-eosin and Masson. **RESULTS.** It was shown that 4 months after nephrectomy in the pial membrane, the density of the microvascular network decreased by an average of 1.3 times compared with falsely operated animals, and the number of arterial vessels by 1.5 times. The level of tissue perfusion (on average by 20%) and SO_2 (on average from 95 to 91%) decreased statistically significantly. On morphological preparations, there were no signs of true regeneration; revealed glomerular hypertrophy, the development of fibrosis, deformation of blood vessels, and tubular structures. **CONCLUSION.** Renal regeneration 4 months after nephrectomy 5/6 kidney mass is insufficient to normalize its function, and therefore does not prevent the cerebrovascular accident. Significant microcirculation disorders are observed in rat cerebral cortex: a decrease in the density of the microvascular network, a decrease in the rate of cerebral blood flow and tissue oxygen saturation, which are signs of the formation of lacunar strokes.

Keywords: nephrectomy, regeneration, microcirculation, microvascular network density, tissue perfusion, tissue oxygen saturation

Для цитирования: Соколова И.Б., Иванова Г.Т. * Экспериментальная нефрэктомия: почки и состояние мозговой микроциркуляции. *Нефрология* 2020;24(4):87-92. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-87-92

For citation: Sokolova I.B., Ivanova G.T. * 5/6 Nephrectomy: renal tissue regeneration and condition of brain microcirculation. *Nephrology* 2020; 24 (4):87-92 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-4-87-92

*Иванова Г.Т. 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6. Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН. Тел.: +7(812)328-07-01 (доб.119); e-mail: tazhim@list.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

*Ivanova G.T. 199034, Russia, St. Petersburg, Makarova Emb., 6. I.P. Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences. Phone: +7(812)328-07-01 (ext. 119); e-mail: tazhim@list.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени нефрэктомия (НЭ) и резекция почечной ткани остаются единственным эффективным методом борьбы с почечно-клеточным раком [1]. Наиболее тяжелым случаем является сочетанное применение НЭ и резекции второй почки или резекция почки при анатомическом отсутствии или не функционировании парного органа. При таком вмешательстве частота развития острого снижения почечной функции встречается более чем у 50% больных, прогрессирующая хроническая болезнь почек (ХБП) – более чем у 40% [2]. ХБП оказывает мощное, разностороннее воздействие на сосудистую систему, кровообращение и микроциркуляцию в головном мозге [3–5]. У пациентов с ХБП 5 стадии в несколько раз чаще развиваются геморрагические, ишемические [6, 7], лакунарные инсульты [8] и повышается риск формирования когнитивных нарушений и деменций [9, 10] по сравнению со здоровым контингентом той же возрастной категории. Исследование механизмов формирования мозговых патологий при ХБП и разработка новых методов их предупреждения и лечения – актуальная задача современной медицины и физиологии.

Цель представленного исследования – выяснить, достаточен ли уровень регенерации почечной ткани после нефрэктомии 5/6 массы почек для предотвращения патологического ухудшения микроциркуляции в коре головного мозга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на крысах-самцах линии Wistar (n=30). Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище. Исследования проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», принятых Европейской конвенцией 19.07.2014 г.

НЭ у крыс проводили по описанной ранее методике [11] в 2 этапа: на первом этапе удаляли 2/3 части левой почки, на втором – полностью правую почку. Контролем служили ложнопериоперированные (ЛО) крысы, которые подвергались аналогичному оперативному вмешательству, но без удаления почечной ткани.

Через 4 мес после НЭ у крыс (n=15) проводили прижизненное исследование плотности микрососудистой сети пиальной оболочки сенсомоторной коры головного мозга. Для этого крыс наркотизировали золетилом (20 мг/кг) (Virbac, Франция) интраперитонеально. В теменной области черепа вы-

сверливали отверстие ($S \approx 1 \text{ см}^2$), твердую мозговую оболочку в пределах отверстия удаляли, тем самым открывая поле сенсомоторной коры для дальнейшего исследования. Поверхность мозга непрерывно орошали раствором Кребса с температурой 37 °С. На протяжении всего эксперимента измеряли среднее АД в бедренной артерии с помощью устройства для инвазивного измерения АД у крыс. Температуру тела животного поддерживали на уровне 38 °С. Визуализацию пиальных артерий (при общем увеличении оптической системы в 40 крат) проводили с помощью оригинальной установки, включающей в себя стереоскопический микроскоп MC-2ZOOM («Микромед», Россия), цветную камеру – видеоокуляр для микроскопа DCM-510 (Scopetek, Китай) и персональный компьютер. На статических изображениях с помощью компьютерной программы для цитофотометрии «Photo M» (авторская разработка А. Черниговского, http://www.t_lambda.chat.ru) определяли количество артериальных микрососудов и общее количество микрососудов на определенной площади.

У тех же экспериментальных животных с помощью многофункционального лазерного диагностического комплекса ЛАКК-М («ЛАЗМА», Россия) измеряли перфузию и уровень насыщения кислородом в ткани коры головного мозга. Датчик прибора размещали в 3 точках над сенсомоторной корой с приблизительными координатами AP = 1, 2, 3 мм от брегмы; SD=1,0 мм латерально от сагитального шва. Прилагаемое к комплексу ЛАКК-М программное обеспечение автоматически рассчитывало среднюю величину показателя микроциркуляции – перфузию (П) (перфузионные единицы) и методом оптической тканевой оксиметрии определяло уровень тканевой сатурации кислородом (SO_2 , %). Группой сравнения для экспериментальных животных служили ЛО-животные (n=15) той же возрастной категории.

После проведения микроциркуляторных исследований для определения степени регенерации почку извлекали, фиксировали в растворе цинк-этанол-формальдегида [12] и проводили стандартные процедуры для получения морфологических препаратов. Соответствующую процедуру проводили и у ЛО-животных, извлекая левую почку. Препараты окрашивали по стандартному протоколу гематоксилином–эозином и по Массону. Проводили светооптическое исследование препаратов почки.

Математическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2003 и программы InStat 3.02 («GraphPad Software Inc.», США).

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и его ошибки. Сравнение средних данных независимых выборок при нормальном характере распределения вариантов в совокупности данных (выборке) рассчитывали при помощи t-критерия Стьюдента. При распределении вариант в выборке, отличном от нормального, при сравнении двух групп применяли U-критерий Манна–Уитни. Достоверным уровнем отличий считали вероятность не менее 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 4 мес после удаления 5/6 почечной ткани мы наблюдали репарацию оставшегося почечного фрагмента. Процентное отношение массы почки к массе животного (рис. 1,А) у животных после НЭ было статистически значимо выше, чем в группе ЛО-крыс ($p = 0,001$, $U = 4,0$, $n = 9$, критерий Манна–Уитни); по плотности почечной ткани вышеуказанные группы не различались между собой (см. рис. 1,Б).

Однако на морфологических препаратах (рис. 2, 3) отсутствовали признаки истинной регенерации. На месте удаленного фрагмента сформировался функционально неактивный рубец, а почечная ткань гипертрофировалась. Было показано, что через 4 мес после НЭ в гипертрофированной почке клубочки увеличились в размере, их форма стала неправильной, щель между клубочками и стенкой капсулы деформировалась – места с расширенными участками чередовались с областью полного прилегания клубочка к стенке капсулы (рис. 2,А). Трубочки коркового вещества почки у крыс с НЭ были более извитыми, чем у ЛО-животных (см. рис. 2,Б).

После НЭ увеличилась площадь соединительной ткани в экстрацеллюлярном пространстве как коркового, так и мозгового слоев почек (окраска по Массону) по сравнению с ЛО-животными, что указывает на развитие фиброза почечной ткани (рис. 3,А, Б). Также были обнаружены неравномерность наполнения кровью и деформация кровеносных сосудов, в

частности, некоторые участки сосудов расширились и переполнились кровью, другие – спались.

Через 4 мес наблюдения уровень АД у животных с НЭ был значимо большим и составлял $159 \pm 1,5$ мм рт. ст. по сравнению с контрольными, ЛО-крысами ($117,4 \pm 3,5$ мм рт. ст., $p < 0,001$).

Плотность микрососудистой сети пиальной оболочки и плотность артериальных сосудов у нефрэктомированных крыс была в среднем в 1,3 и 1,5 раза ниже, чем у контрольных животных (рис. 4) ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента).

На рис. 5,А представлено понижение перфузии в ткани сенсомоторной коры головного мозга у крыс после НЭ относительно контрольных (в среднем на 20 %) ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента). После удаления 5/6 почечной ткани также снижалось насыщение ткани коры головного мозга кислородом – в среднем с 96,8 до 89,2 % (см. рис. 5,Б) ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента).

ОБСУЖДЕНИЕ

5/6 НЭ – удаление 5/6 массы ткани почек – одна из наиболее адекватных моделей для изучения процессов, связанных с развитием почечной недостаточности. Показано, что после резекции 5/6 почечной паренхимы у крыс развивается прогрессирующая уремия, к 4 мес после НЭ уровень мочевины превышал контрольный уровень в среднем в 4 раза [13], повышается АД [14]. Регенерация почечной ткани после резекции является компенсаторным механизмом, позволяющим оставшейся части органа хотя бы частично осуществлять выделительную функцию. Однако проведенные нами исследования показали, что увеличение размеров почечной культи через 4 мес после НЭ (см. рис.1) не представляло собой истинную тканевую регенерацию: на морфологических препаратах отсутствовали ее признаки (см. рис. 2, 3). Показанные нами дегенеративные изменения структуры почки могут являться причиной нарушений функционального состояния нефронов, приводящих к

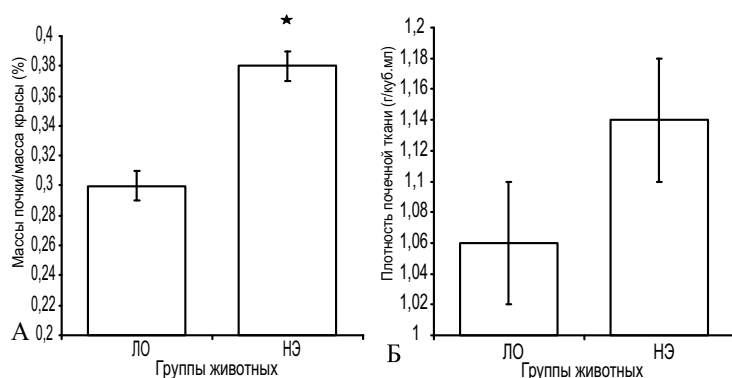


Рисунок 1. Репарация культи почки через 4 мес после удаления 5/6 массы почечной ткани. А – процентное соотношение массы почечной культи к массе крысы (%). Группы экспериментальных животных: ЛО – ложнооперированные, НЭ – нефрэктомированные; * $p = 0,001$, $U = 4,0$, $n = 9$, критерий Манна–Уитни. Б – плотность почечной ткани. Группы экспериментальных животных: ЛО – ложнооперированные; НЭ – нефрэктомированные. Статистически значимой разницы нет.

Figure 1. Renal stump repair 4 months after removal of 5/6 of the renal tissue mass. A. Percentage of renal stump weight to rat weight (%). Groups of experimental animals: LO – sham-operated; NE – nephrectomized, * $p = 0.001$, $U = 4.0$, $n = 9$, Mann-Whitney test. B. Density of renal tissue. Groups of experimental animals: LO – sham-operated; NE – nephrectomized. There is no statistically significant difference.

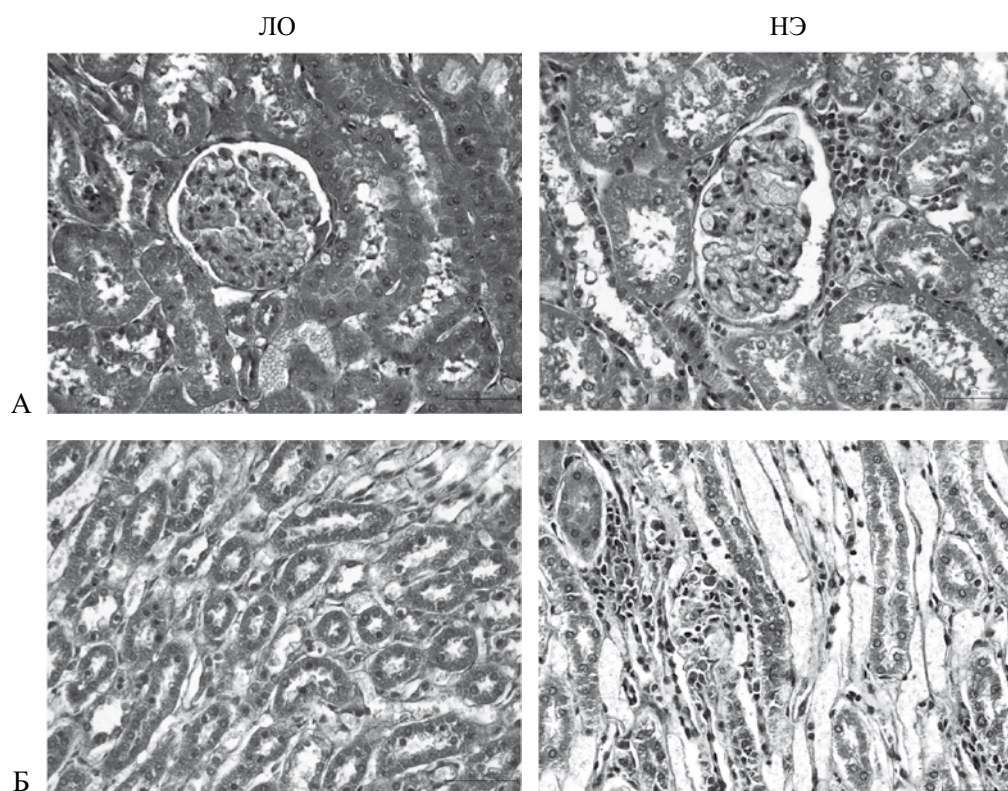


Рисунок 2. Морфологические изменения в структуре почечной ткани через 4 мес после 5/6 нефрэктомии. А – клубочки коркового слоя; Б – мозговой слой. ЛО – ложнооперированные крысы; НЭ – крысы после нефрэктомии. Окраска гематоксилином и эозином.

Figure 2. Morphological changes in the structure of renal tissue 4 months after 5/6 nephrectomy. Hematoxylin and eosin stain. A – glomeruli of the cortical layer, B – the cerebral layer. LO – sham-operated rats, NE – rats after nephrectomy.

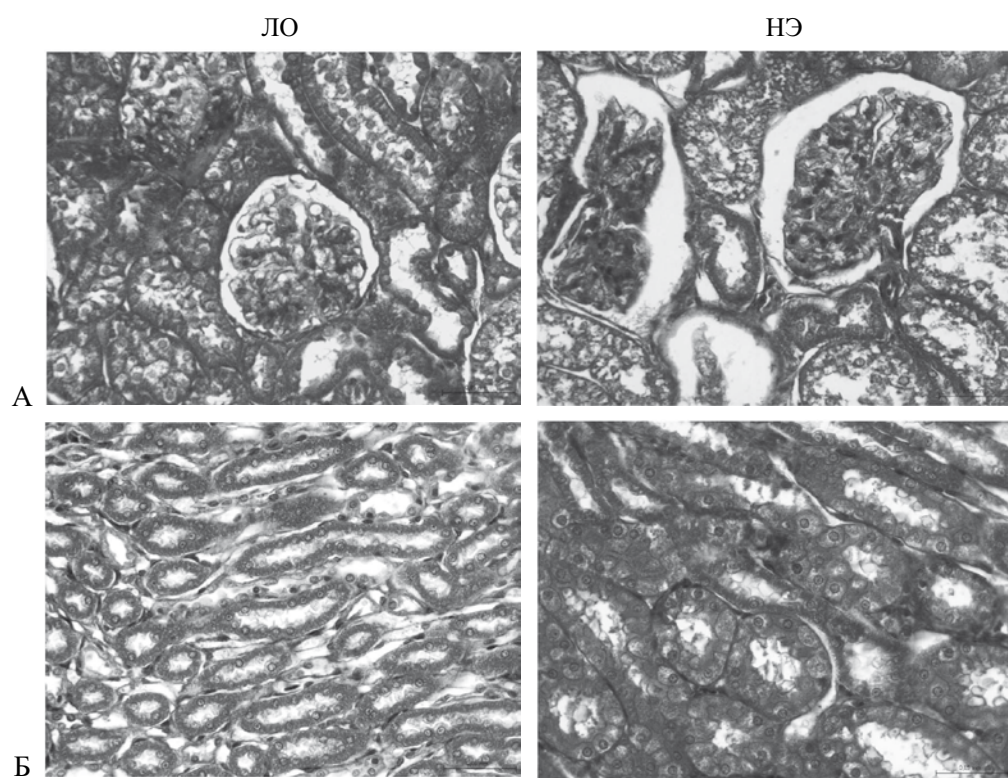


Рисунок 3. Морфологические изменения в структуре почечной ткани через 4 мес после субтотальной нефрэктомии. А – клубочки коркового слоя; Б – мозговой слой. ЛО – ложнооперированные крысы; НЭ – крысы после нефрэктомии. Окраска по Массону.

Figure 3. Morphological changes in the structure of renal tissue 4 months after subtotal nephrectomy. Masson stain. A – glomeruli of the cortical layer, B – the cerebral layer, LO – sham-operated rats, NE – rats after nephrectomy.

развитию почечной недостаточности. Выявленная активизация процессов образования соединительной ткани в экстрацеллюлярном пространстве, приводящая к фиброзу, может еще больше ухудшать функциональное состояние почки за счет сдавливания и деформации сосудов и тубулярных структур. Представленные морфологические

данные свидетельствуют о том, что регенерация оставшегося после 5/6 НЭ почечного фрагмента не приводит к компенсации функции этого органа, вследствие чего развивается ХБП.

Одно из осложнений ХБП – лакунарные инсульты [15, 16]. Изучение механизмов формирования ишемизированных тканевых зон в головном моз-

ге у пациентов с ХБП необходимо для разработки эффективных методов предотвращения и лечения этих осложнений. Основной целью представленного исследования было показать, какие именно и в какой степени происходят ухудшения процессов микроциркуляции в головном мозге у экспериментальных животных после удаления 5/6 массы ткани почек. Продemonстрированное нами значительное уменьшение плотности пиальной микрососудистой сети и особенно артерий и артериол у крыс после НЭ – важнейший показатель развития лакунарных инсультов. Как известно, наиболее эффективный газообмен в ткани головного мозга происходит на уровне артерий и артериол диаметром менее 100 мкм [17]. Высокое напряжение кислорода (pO_2) в ткани наблюдали на расстоянии не более 30–40 мкм от этих сосудов [18, 19]. Урежение микрососудистого русла приводит к формированию в мозге ишемизированных тканевых зон с низким pO_2 . Причинами деградации церебральных микрососудов могут быть структурные изменения в сосудистой стенке, вызванные накоплением уремических токсинов в плазме крови [9]. Интоксикация приводит к развитию окислительного стресса во всех мозговых структурах [20], дисфункции эндотелия [21], кальцификации сосудистой стенки [22], атеросклерозу, повышению тромбообразования [23], активации астроглии [24], пролиферации гладкомышечных клеток [25].

Нарушения в структуре и функции микрососудистой сети и пиальных артерий повлияли на динамические характеристики микроциркуляции в коре головного мозга: перфузии и SO_2 (см. рис. 4). У нефрэктомированных животных мы выявили понижение перфузии в среднем на 20 % (см. рис. 4,А) и SO_2 – на 4 % (см. рис. 4,Б). Снижение скорости тканевого кровотока в головном мозге, интегральным показателем которого является измеряемая нами перфузия, характерно для ХБП [26]. Понижение SO_2 сигнализирует о недостаточном снабжении ткани мозга кислородом.

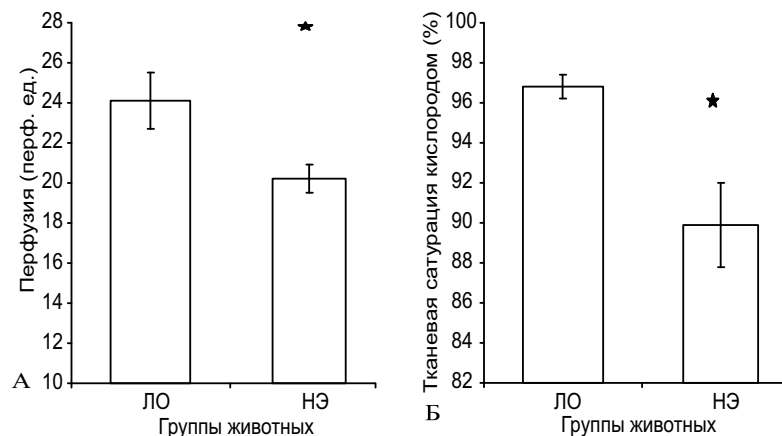


Рисунок 5. Динамические показатели микроциркуляции (А) и уровень насыщения ткани кислородом (Б) в сенсомоторной коре головного мозга у экспериментальных животных. Группы животных: ЛО – ложнооперированные; НЭ – нефрэктомированные. * Различия между группами достоверны ($p < 0.05$, t-критерий Стьюдента).
Figure 5. Dynamic indicators of microcirculation (A) and tissue oxygen saturation level (B) in the sensorimotor cortex of experimental animals. Groups of animals: LO – sham-operated; NE – nephrectomized. * – differences between groups are significant ($p < 0.05$, Student's t-test).

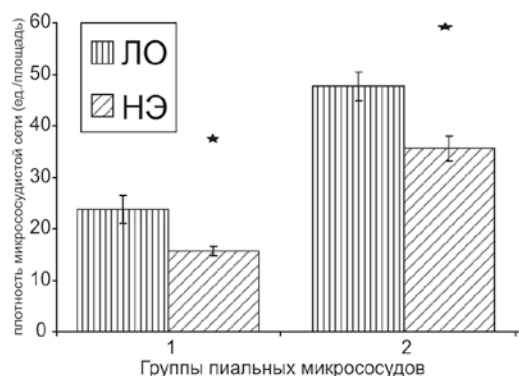


Рисунок 4. Плотность микрососудистой сети в пиальной оболочке сенсомоторной коры головного мозга экспериментальных животных. 1 – артериальные сосуды; 2 – все пиальные сосуды на площади подсчета. Группы животных: ЛО – ложнооперированные; НЭ – нефрэктомированные. * Различия между группами достоверны ($p < 0.05$, t-критерий Стьюдента).
Figure 4. The density of the microvascular network in the pial membrane of the sensorimotor cortex of experimental animals. 1 – arterial vessels; 2 – all pial vessels in the area of counting. Groups of animals: LO – sham-operated; NE – nephrectomized. * – differences between groups are significant ($p < 0.05$, Student's t-test).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Степень регенерации почки после экспериментальной нефрэктомии недостаточна для предотвращения патологического ухудшения мозгового кровообращения. В коре головного мозга у крыс после удаления 5/6 массы почек наблюдаются значительные нарушения микроциркуляции: уменьшение плотности микрососудистой сети, снижение скорости мозгового кровотока и тканевой сатурации кислородом, что является признаками формирования лакунарных инсультов.

Работа выполнена с использованием животных из биокolleкции ИФ РАН.

Авторы выражают благодарность д-ру мед. наук, проф. Д.Э. Коржевскому и сотрудникам лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы отдела общей и частной морфологии «Института экспериментальной медицины РАН», Санкт-Петербург, за помощь в проведении морфологических исследований.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 19-015-00047).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК
REFERENCES

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака почки. М., 2014; 38
Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of kidney cancer. Moscow, 2014; 38 (In Russ.)
2. Матвеев ВБ, Волкова МИ, Алборов СВ и соавт. Резекция единственной функционирующей почки при опухолях почечной паренхимы. *Онкоурология* 2017;13(2):27–35. doi: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-27-35
Matveev WB, Volkova MI, Alborov SV et al. Resection of the only functioning kidney in tumors of the renal parenchyma. *Oncourology* 2017;13(2):27–35 (In Russ.). doi: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-27-35
3. Guo J, Lu L, Hua Y et al. Vasculopathy in the setting of cardio-renal syndrome: roles of protein-bound uremic toxins. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017;313:H1–H13
4. Vogels SC, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Koek HL. The association of chronic kidney disease with brain lesions on MRI or CT: a systematic review. *Maturita* 2012;71(4):331–336. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.01.008
5. Yakushiji Y, Nanri Y, Hirotsu T et al. Marked cerebral atrophy is correlated with kidney dysfunction in nondisabled adults. *Hypertens Res* 2010;33(12):1232–1237. doi: 10.1038/hr.2010.171
6. Seliger S, Gillen D, Longstreth W et al. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;64:603–609
7. Hussein E, Kaskar O, Goldstein L. Chronic kidney disease and stroke. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21:500–508. doi: 10.1053/j.ackd.2014.09.001
8. Kobayashi S, Ikeda T, Moriya H et al. Asymptomatic cerebral lacunae in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;44:35–41
9. Assem M, Lando M, Grissi M et al. The impact of uremic toxins on cerebrovascular and cognitive disorders. *Toxins* 2018;10(7):22–27. doi: 10.3390/toxins10070303
10. Murray A. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15:123–132
11. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Неворотин АИ и др. Гипергомоцистеинемия усугубляет повреждения нефрона при экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Нефрология* 2005;9(4):67–74. doi: 10.24884/1561-6274-2005-9-4-67-74
Smirnov AV, Dobronravov VA, Nevorotin AI et al. Hyperhomocysteinemia exacerbates the nephron injuries induced by experimental kidney failure. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2005;9(4):67–74 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2005-9-4-67-74
12. Коржевский ДЭ. Теоретические основы и практическое применение методов иммуногистохимии. СпецЛит, СПб, 2012, 109
Korzhevsky DE. Theoretical foundations and practical application of immunohistochemistry methods. SPb, SpecLit, 2012, 109
13. Иванова ГТ, Лобов ГИ, Береснева ОН, Парастаева ММ. Изменение реактивности сосудов крыс с экспериментальным уменьшением массы функционирующих нефронов. *Нефрология* 2019;23(4):88–95. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-88-95
Ivanova GT, Lobov GI, Beresneva ON, Parastaeva MM. Changes in the reactivity of vessels of rats with an experimental decrease in the mass of functioning nephrons. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(4):88–95 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-88-95
14. Ohno Y, Kanno Y, Takenaka T. Central blood pressure and chronic kidney disease. *World J Nephrol* 2016;1:90–100. doi: 10.5527/wjn.v5.i1.90
15. Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *Lancet Neurol* 2014;13:823–833
16. Fabjan H, Hojs R. Stroke and renal dysfunction. *Eur J Inter Med* 2014;25(1):18–24. doi: 10.1016/j.ejim.2013.08.710
17. Linninger A, Gould I, Marinnan T et al. Cerebral microcirculation and oxygen tension in the human secondary cortex. *Annals Biomed Engin* 2013;41(11):2264–2284
18. Вовенко ЕП, Чуйкин АЕ. Профили тканевого напряжения кислорода вблизи артериол и венул коры головного мозга крыс при развитии острой анемии. *Рос физиол журн им. И. М. Сеченова* 2009;95(7):673–687
Vovenko EP, Chuykin AE. Profili tkanevogo napryazheniya kisloroda vblizi arteriol i venul kory golovnogogo mozga krysv pri razvitiy ostroy anemii. *Ros fiziol zhurn im. I. M. Sechenova* 2009;95(7):673–687 (In Russ.)
19. Tsai A, Johnson P, Intaglietta M. Oxygen gradients in the microcirculation. *Physiol Res* 2003;83:933–963
20. Gouraju S, Rao P, Bitla A et al. Role of gut-derived uremic toxins on oxidative stress and inflammation in patients with chronic kidney disease. *Indian J Nephrol* 2017;27:359–364. doi: 10.4103/ijn.IJN_71_17
21. Bugnicourt J, Silveira C, Bengrine A et al. Chronic renal failure alter endothelial function in cerebral circulation in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301:H1143–H1152
22. Henaut L, Chillon J, Kamel S, Massy Z. Updates on the mechanisms and the care of cardiovascular calcification in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2018;38:233–250. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.02.004
23. Sauls D, Wolberg A, Hoffman M. Elevated plasma homocysteine leads to alteration in fibrin clot structure and stability: implication for the mechanism of thrombosis in hyperhomocysteinemia. *J Thromb Haemost* 2003;1:300–306
24. Garrison A, Parrott J, Tunon A et al. Kynurenine pathway metabolic balance influences microglia activity: targeting kynurenine monooxygenase to dampen neuroinflammation. *Psychoneuroendocrinology* 2018;94:1–10. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.04.019
25. Henaut L, Mary A, Chillon J et al. The impact of uremic toxins on vascular smooth muscle cell function. *Toxins* 2018;10:1–21
26. Курапова МВ, Низямова АР, Ромашева ЕП, Давыдкин ИЛ. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической болезнью почек. *Известия Самарского научного центра РАН* 2013;15(3(6)):1823–1826
Kurapova MV, Nizyamova AR, Romasheva EP, Davydkin IL. Endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences* 2013;15(3(6)):1823–1826 (In Russ.)

Сведения об авторах:

Соколова Ирина Борисовна, канд. биол. наук
199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, старший научный сотрудник. Тел.: +7(812)707-15-53; e-mail: SokolovaIB@infran.ru. ORCID: 0000-0002-7483-1080

Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем, старший научный сотрудник. Тел.: +7(812)328-07-01 (доб. 119); e-mail: tazhim@list.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

About the authors:

Irina B. Sokolova, PhD, senior researcher
Affiliation: 199034, Russia, St. Petersburg, Makarova Emb., 6. I.P. Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences, Laboratory of physiology of cardiovascular and lymphatic systems. Phone: +7(812)707-15-53; e-mail: SokolovaIB@infran.ru. ORCID: 0000-0002-7483-1080

Galina T. Ivanova, PhD, senior researcher
Affiliation: 199034, Russia, St. Petersburg, Makarova Emb., 6. I.P. Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences, Laboratory of physiology of cardiovascular and lymphatic systems. Phone: +7(812)328-07-01 (ext. 119); e-mail: tazhim@list.ru. ORCID: 0000-0003-0188-5173

Поступила в редакцию: 19.11.2019

Принята в печать: 20.05.2020

Article received: 19.11.2019

Accepted for publication: 20.05.2020