

© Ф.А. Юсупов, А.А. Юлдашев, 2023
УДК 611.8 + 611.61

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-29-38

НЕРВНАЯ СИСТЕМА И ПОЧКИ. ПЕРЕКРЕСТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Фуркат Абдулахатович Юсупов¹, Акмал Акбарович Юлдашев²

^{1,2}Кафедра неврологии, психиатрии и нейрохирургии медицинского факультета Ошский государственный университета, г. Ош, Кыргызстан

¹ furcat_y@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

² akmal.yuldashev.2017@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4179-9205>

РЕФЕРАТ

В физиологических состояниях нервная система и почки взаимодействуют друг с другом для поддержания нормального гомеостаза. Однако патологические состояния, такие как гипертоническая болезнь, патология самой почки как острое, так и хроническое, нарушают это взаимодействие. При остром повреждении почек (ОПП) различной этиологии и хронической болезни почек (ХБП) поврежденные почки могут оказывать существенное влияние на функцию центральной нервной системы. ХБП является независимым фактором риска развития цереброваскулярных заболеваний и когнитивных нарушений, обусловленными многими факторами, включая задержку уремических токсинов и фосфатов, были предложены в качестве специфических для ХБП факторов, ответственных за структурные и функциональные церебральные изменения у пациентов с ХБП, тем не менее необходимы дополнительные исследования для определения точного патогенеза. Наш обзор посвящается взаимодействию почки и нервной системы в физиологических условиях и при патофизиологических состояниях, пытаемся подробно раскрыть механизмы дисфункции нервной системы при патологиях почек.

Ключевые слова: острое повреждение почек, головной мозг, хронические болезни почек, неврологические расстройства

Для цитирования: Юсупов Ф.А., Юлдашев А.А. Нервная система и почки. Перекрестные механизмы взаимодействия в норме и при патологии. *Нефрология* 2023;27(2):29-38. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-29-38

NERVOUS SYSTEM AND KIDNEYS. CROSS-MECHANISMS OF INTERACTION IN NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS

Furkat A. Yusupov¹, Akmal A. Yuldashev²

^{1,2}Department of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery of the Medical Faculty, Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

¹ furcat_y@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

² akmal.yuldashev.2017@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4179-9205>

ABSTRACT

In physiological states, the nervous system and kidneys interact with each other to maintain normal homeostasis in the body. However, pathological conditions such as hypertension, pathology of the kidney itself, both acute and chronic, disrupt this interaction. In acute kidney injury (AKI of various etiologies) and chronic kidney disease (CKD), damaged kidneys can have a significant impact on the function of the central nervous system. CKD is an independent risk factor for the development of cerebrovascular diseases and cognitive impairment due to many factors, including the retention of uremic toxins and phosphates, have been proposed as CKD-specific factors responsible for structural and functional cerebral changes in patients with CKD, however, additional studies are needed to determine the exact pathogenesis. Our review is devoted to the interaction of the kidney and the nervous system in physiological conditions and pathophysiological conditions, we are trying to reveal in detail the mechanisms of dysfunction of the nervous system in kidney pathologies.

Keywords: acute kidney injury, brain, chronic kidney disease, neurological disorders

For citation: Yusupov F.A., Yuldashev A.A. Nervous system and kidneys. Cross-mechanisms of interaction in normal and pathological conditions. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(2):29-38. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-29-38

ВВЕДЕНИЕ

Нервная система и почки взаимодействуют для поддержания нормального гомеостаза в организме. Однако патологические состояния, такие как гипертония и повреждение почек, могут нарушить это взаимодействие, что в дальнейшем приводит к нарушению нормального гомеостаза. Хроническая болезнь почек (ХБП) является актуальной проблемой здравоохранения во всем мире, так как широко распространённая патология. Распространённость в США составляет 13,1% [1]. Среди неврологических расстройств при ХБП преобладают цереброваскулярные заболевания и когнитивные нарушения. Ежегодная частота инсульта составляет 15,1 и 9,6% у пациентов, находящихся на гемодиализе, и пациентов с ХБП соответственно, тогда как ежегодная частота инсульта составляет 2,6% у пациентов без ХБП по данным United States Renal Data System 2006. У пациентов с 3–5-й стадией ХБП независимо от сосудистых факторов риска резко возрастают осложнения со стороны почек и головного мозга (когнитивные нарушения) [2, 3]. Острое повреждение почек (ОПП) также является новым бременем для здоровья во всем мире, особенно у критически больных пациентов, и имеет высокую заболеваемость и смертность [4]. Метаанализ с участием более 3 млн пациентов показал, что 1 из 5 взрослых и 1 из 3 детей во всем мире испытывали ОПП (определение KDIGO) госпитализированных в стационар [5]. ОПП может привести к уремической энцефалопатии [6]; кроме того, эпидемиологические исследования показали, что ОПП связано с последующим риском развития инсульта и деменции [7–9]. Таким образом, поврежденные почки могут оказывать повреждающее влияние на центральную нервную систему (ЦНС), что нельзя недооценивать, поскольку распространённость ХБП и ОПП растёт, а неврологические расстройства связаны с более высокой заболеваемостью и смертностью, низким качеством жизни и увеличением финансовых расходов здравоохранения в большинстве стран мира. Недавние исследования показали, что нервная система может влиять на течение ОПП и ХБП прямо

или косвенно через иммунную систему (нейроиммунomodуляция). S. Tanaka et. al [10] в своем обзоре уделяют особое внимание возможным основным механизмам, которые способствуют неврологическим расстройствам у пациентов с ХБП и ОПП, а также нервному и нейроиммунному контролю заболевания почек, которое является новой и многообещающей терапевтической мишенью у пациентов с заболеванием почек.

Нервная система и почка взаимодействуют различными способами для поддержания нормального физиологического состояния. Например, нейроэндокринные и почечные взаимодействия ответственны за регуляцию осмоляльности крови вазопрессином [11–13]. Системные изменения осмоляльности обнаруживаются осморецепторами, экспрессируемыми в определенных областях ЦНС. Нейронная активность в этих областях регулирует секрецию вазопрессина из гипоталамуса и задней доли гипофиза, а также стимулирует или подавляет жажду и натриевый аппетит. Циркулирующий вазопрессин действует на рецепторы вазопрессина-2, экспрессируемые в почечном собирательном канальце, что увеличивает количество каналов аквапорина-2 в апикальной мембране и приводит к усиленной реабсорбции воды почками [10]. Другим примером являются почечные сенсорные афферентные и симпатические эфферентные нервы, работающие вместе с почкой для поддержания баланса натрия [14]. Почечные сенсорные нервы, которые иннервируют преимущественно стенку малого таза и в меньшей степени почечные сосуды и паренхиму [15], возбуждаются повышенным тазовым давлением и растяжением тазовой стенки [10]. Напротив, симпатические нервы иннервируют всю почечную сосудистую сеть с наиболее плотной иннервацией афферентных артериол; канальцы также иннервируются симпатическими нервами. Таким образом, норадреналин, высвобождаемый из симпатических нервных окончаний, может непосредственно воздействовать на почечную сосудистую сеть и канальцевые эпителиальные клетки. Повышенная эфферентная почечная симпатическая нервная активность увеличивает секрецию

ренина (юктагломерулярные гранулированные клетки), уменьшает экскрецию натрия с мочой (канальцевые эпителиальные клетки) и почечный кровоток (сосудистые гладкомышечные клетки). У нормальных крыс односторонняя почечная денервация (абляция как сенсорных афферентных, так и симпатических эфферентных нервов) увеличивала ипсилатеральную экскрецию натрия с мочой (из-за симпатической абляции), а увеличение контралатеральной эфферентной почечной симпатической нервной активности снижало контралатеральную экскрецию натрия с мочой [16]. Стимуляция почечных сенсорных афферентных нервов снижала контралатеральную эфферентную почечную симпатическую нервную активность с увеличением контралатеральной экскреции натрия с мочой [17]. Эти данные подтверждают существование ингибирующего реноренального рефлекса – увеличение афферентной активности почечного нерва подавляет эфферентную почечную симпатическую активность. Несколько исследований также показали, что увеличение эфферентной почечной симпатической активности (ЭПСА) увеличивает афферентную активность почечного нерва [18–20], предполагая систему отрицательной обратной связи между эфферентной почечной симпатической активностью и афферентной активностью почечного нерва (ААПН). Ингибирующий реноренальный рефлекс важен для контроля баланса натрия, поскольку чувствительность почечного сенсорного афферентного нерва модулируется количеством потребляемого натрия. Увеличение тазового давления приводило к большей ипсилатеральной реакции ААПН и контралатеральной экскреции натрия с мочой у крыс, получавших диету с высоким содержанием натрия, по сравнению с крысами, получавшими диету с низким содержанием натрия [21], т.е. при высоком потреблении натрия ААПН дополнительно подавляет ЭПСА через ингибирующий реноренальный рефлекс, что приводит к увеличению экскреции натрия с мочой для предотвращения задержки натрия. Напротив, при низком потреблении натрия подавленная ААПН приводит к увеличению ЭПСА и сни-

жению экскреции натрия с мочой для предотвращения потери натрия. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять точный механизм, с помощью которого ответы ААПН зависят от потребления натрия, хотя вклад ангиотензина II [22], норадреналина [18] и эндотелина [23, 24] был предположен. Таким образом, в здоровых условиях почечные сенсорные афферентные и симпатические эфферентные нервы и почка действуют вместе, чтобы поддерживать баланс натрия в ответ на ряд диетического потребления натрия через ингибирующие реноренальные рефлекторные пути. Почечные нервы играют основную роль в патогенезе гипертонии у крыс со спонтанно вызванной гипертонией [25, 26]. Полученные данные свидетельствуют о том, что подавленная ААПН приводит к увеличению ЭПСА, как это наблюдается при низком потреблении натрия, что приводит к задержке натрия и гипертонии у крыс со спонтанно вызванной гипертонией. Действительно, сообщалось, что ангиотензин II и норадреналин способствуют снижению чувствительности почечных сенсорных афферентных нервов и при низком потреблении натрия [27, 28]. Это нарушение ингибирующего реноренального рефлекса также наблюдалось при различных патологических состояниях, таких как сахарный диабет [29], сердечная недостаточность [30], гипоксия [31], обструкция мочеточника [32], цирроз печени [33] и ишемически-реперфузионное повреждение почек [34]. При патологии почек активация почечных сенсорных афферентных нервов может вызывать рефлекс, отличающийся от ингибирующего реноренального рефлекса. По данным U.C. Корр et al. [35], у крыс с гипертонией с двумя почками и одним клипом денервация клипированной почки увеличивала экскрецию натрия с мочой из интактной почки и ишемизированной почки, что сопровождалось снижением контралатеральной ЭПСА. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что почечные сенсорные афферентные нервы в ишемизированных почках увеличивают контралатеральную ЭПСА. Механизм перехода от ингибирующего к возбуждающему реноренальному рефлексу при почечных

патологиях еще предстоит определить, хотя возбуждение почечных хемочувствительных нервов повышенным аденозином может играть определенную роль [36, 37]. Таким образом, почечная денервация представляется разумным подходом к лечению гипертензии. Денервация почек интенсивно изучалась у людей с рефрактерной артериальной гипертензией, хотя эффективность все еще спорна [38–41]. Почки и головной мозг требуют стабильно высокого кровотока и имеют общие анатомические характеристики в своей артериальной сосудистой сети. Оба органа имеют «сосудистые напряжения» (афферентная артериола в почке и перфорирующие артериолы в головном мозге), которые представляют собой короткие и мелкие артериолы, разветвленные от гораздо более крупных артерий, которые обеспечивает ауторегуляцию и перфузию нейронов [42]. Сосуды этих двух органов подвержены традиционным факторам риска развития атеросклероза, таким как возраст, гипертензия, диабет, дислипидемия и курение, что согласуется с тем фактом, что сосудистые напряжения подвергаются большому пульсирующему давлению и находятся под прямым влиянием жесткости и гемодинамики крупных артерий. Таким образом, можно утверждать, что ухудшение функции почек и цереброваскулярной функции просто отражает общее повреждение сосудов. Однако многие эпидемиологические исследования показали, что ХБП является фактором риска развития цереброваскулярных заболеваний, независимым от традиционных факторов риска развития атеросклероза [43–51]. На рисунке 1 представлены механизмы неврологических расстройств при ОПП и ХБП.

Лейкоареоз – это патология белого вещества головного мозга, которое, как полагают, связано с нарушениями перфузии в артериолах, которые проникают через глубокие структуры мозга. Он распознается как гиперинтенсивность перивентрикулярного и белого вещества при T2-взвешенной или FLAIR МРТ и морфологически характеризуется потерей нейронов, демиелинизацией и глиозом. Считается, что лейкоареоз представляет со-

бой ишемии и связан с более высоким риском инсульта и деменции [52]. Пациенты с ХБП имеют высокую распространенность лейкоареоза [53, 54]. ХБП также является фактором риска когнитивных нарушений [2, 55, 56], что объясняется, по крайней мере, частично, субклиническим заболеванием мелких сосудов. Уремические токсины, которые накапливаются при ХБП, по-видимому, оказывают прямое влияние на цереброваскулярные заболевания и когнитивные функции. Обширный обзор соответствующих сообщений об уремических токсинах и цереброренальных взаимодействиях показал, что мочева кислота, индоксилсульфат, п-крезилсульфат, интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α и паратиреоидные гормоны, вероятно, оказывают влияние на ЦНС, хотя механизмы до конца не изучены [56]. Соединения гуанидина также были исследованы как потенциальные уремические нейротоксины [57]. Гуанидиносукцинат вызывал внутренние цельные клеточные токи в первичных нейронах спинного мозга мышей благодаря разности потенциалов на лиганд – зависимым Ca²⁺ каналах, обуславливающих индуцированную кальцием нейротоксичность [58]. Гиперфосфатемия также может быть причиной повреждения сосудов у пациентов с ХБП. В мышечной модели ХБП высокие уровни фосфатов вызывали эндотелиальную дисфункцию и повышали экспрессию VCAM-1 (белок, входящий в суперсемейство иммуноглобулинов) и ICAM-1 (молекула клеточной адгезии, присутствующая в низкой концентрации на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток) в эндотелиальных клетках [59]. Повышенные уровни фосфата непосредственно вызывают кальцификацию среднего слоя артерий, остеогенное фенотипическое изменение гладкомышечных клеток сосудов. Гладкомышечные клетки аорты в условиях повышенного содержания фосфатов показали увеличение отложения минералов с экспрессией костеобразующих факторов транскрипции (например, Runx2) и белков прокальцификации, таких как остеокальцин, остеопонтин и щелочная фосфатаза [60, 61]. Примечательно, что это фенотипическое изменение гладкомышечных

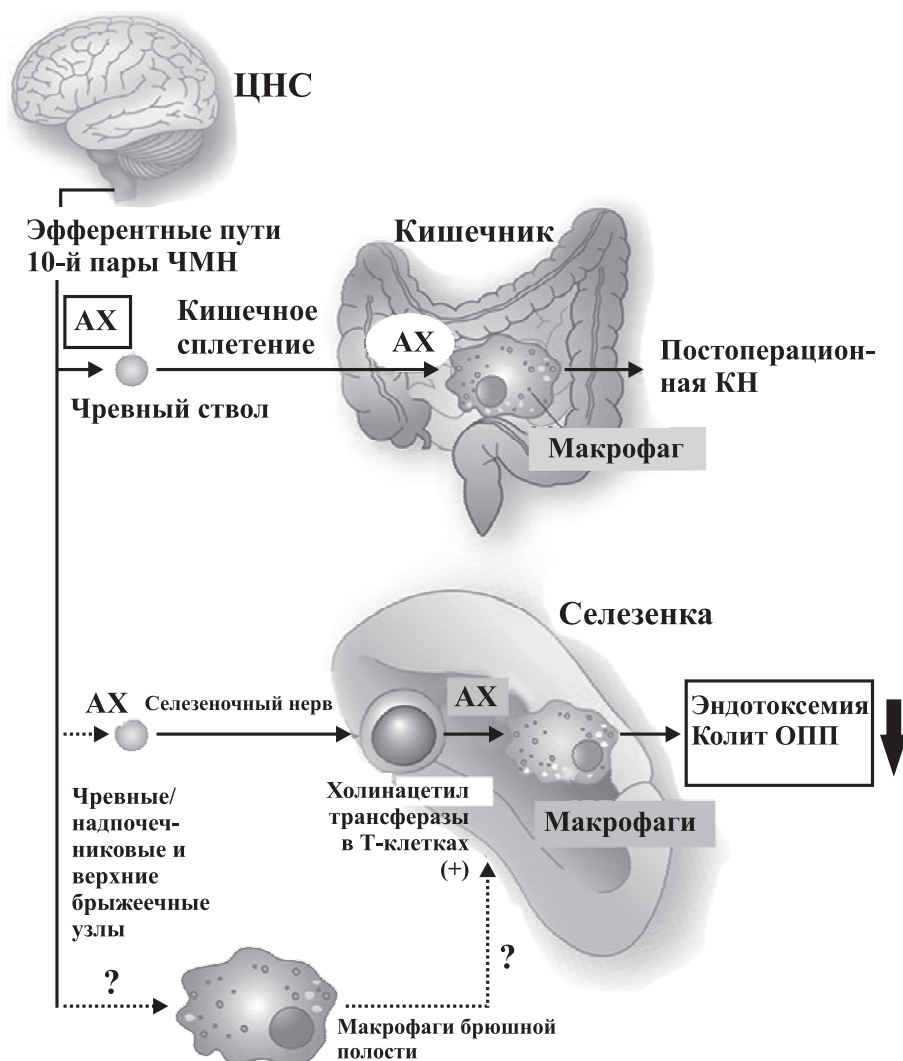
клеток сосудов было подтверждено экспериментами по отслеживанию линии на мышах [62], а кальцинированные образцы артерий человека также показали экспрессию Runx2, остеокальцина и щелочной фосфатазы [63]. Эти изменения, вызванные высоким уровнем фосфата, опосредуются натрий-зависимыми фосфатными котранспортерами, Pit-1 и Pit-2 , через которые фосфаты могут проникать в гладкомышечные клетки сосудов [64, 65]. Фактор роста фибробластов-23, который часто повышается у пациентов с ХБП и вызывает фосфатурию, также может непосредственно способствовать цереброваскулярным заболеваниям [66–68]. Индоксилсульфат индуцировал окислительный стресс и повышал уровни экспрессии маркеров остеобластов в гладкомышечных клетках аорты человека [69] и дугообразной аорте крыс с гипертензией [70]. Было также показано, что фосфат и индоксилсульфат индуцируют выработку активных форм кислорода и снижают жизнеспособность клеток в эндотелиальных клетках головного мозга [71]. Обсуждается, что липопротеин высокой плотности (ЛПВП), который считается антиатерогенным, может иметь измененный фенотип при ХБП. ЛПВП был выделен у 82 детей с ХБП 2–5 стадии, у которых не было сопутствующих заболеваний, влияющих на функцию ЛПВП, и было исследовано его влияние на эндотелиальные клетки аорты человека [72]. По сравнению с ЛПВП, выделенным из контроля, ЛПВП, выделенный от детей с ХБП, ингибировал выработку оксида азота и увеличивал выработку супероксида и экспрессию VCAM-1; вредное воздействие на эндотелиальные клетки сильно коррелировало со стадией ХБП, причем наиболее заметные эффекты вызывались ЛПВП, выделенным у детей на диализе. Важно отметить, что снижение продукции оксида азота *ex vivo* (вне живого организма) было значительно связано с увеличением артериальной жесткости из-за увеличения скорости пульсовой волны аорты и толщины интимы сонной артерии у детей с ХБП. Кроме того, параллельное наблюдение за детьми с ХБП, перенесшими трансплантацию почки, показало, что вредные эффекты ЛПВП на эндотели-

альные клетки были ниже, когда ЛПВП был выделен у пациентов через 3 мес после трансплантации. Эти результаты согласуются с наблюдением, что уровни холестерина ЛПВП не были связаны с общей или сердечно-сосудистой смертностью у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации [73] СКФ < 90 мл/мин и предполагают, что ХБП индуцирует модифицированный фенотип ЛПВП, который вреден для эндотелиальных клеток и атерогенен. Мало что известно о механизме фенотипического изменения ЛПВП у пациентов с ХБП, хотя накопленный симметричный диметиларгинин [74] и измененный белковый состав [75] частиц ЛПВП у пациентов с ХБП могут играть определенную роль. Патологические изменения, происходящие в головном мозге при ОПП, могут объяснить более высокий риск последующего инсульта и деменции. Ишемически-реперфузионное повреждение почек у мышей увеличивало пикноз нейронов и количество активированных клеток микроглии в гиппокампе через 24 ч [76]. Мозг мышей с ОПП также имел повышенные уровни воспалительных цитокинов как в коре головного мозга, так и в гиппокампе, а также активацию астроцитов в коре головного мозга и мозолистом теле, и у этих мышей была снижена двигательная активность. Ишемически-реперфузионное повреждение почек у крыс также приводило к нарушениям двигательной и локомоторной активности, которые сопровождались значительным повышением регуляции Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) в гиппокампе и стриатуме [77], предполагая, что TLR4 играет важную роль; это также было показано во взаимодействии почек и легких при ОПП [78]. Другое исследование показало, что оборот дофамина был снижен в стриатуме, промежуточном мозге и гипоталамусе, что сопровождалось снижением спонтанной двигательной активности у крыс с ишемически-реперфузионным повреждением почек [79]. Тонкие механизмы патологических изменений в головном мозге при ОПП нуждаются в дальнейшем изучении и уточнении. Хорошо известно, что почечный нерв участвует в патогенезе гипертензии. Недавние исследования показа-



Рисунок 1. Структурное и функциональное повреждение головного мозга, вызванное ХБП и ОПП [10].

Figure 1. Structural and functional brain damage caused by CKD and AKI [10].

Рисунок 2. Противовоспалительные нервные цепи, вызванные стимуляцией эфферентного блуждающего нерва.
Figure 2. Anti-inflammatory neural circuits elicited by stimulation of the afferent vagus nerve.

ли, что почечный нерв также может усиливать воспаление почек и фиброз у мышей [80, 81]. Ипсилатеральная почечная денервация за 2 дня до операции односторонней обструкции мочеточника заметно подавляла инфильтрацию иммунных клеток и фиброз в почке, предполагая, что почечный нерв усиливает воспаление почек и фиброз [80]. Авторы дополнительно исследовали, какие нейротрансмиттеры, высвобождаемые почечными сенсорными афферентными и симпатическими эфферентными нервами, ответственны за усиление повреждения почек. Непрерывная инфузия пептида, связанного с геном кальцитонина или норадреналина, в денервированную почку дозозависимо отменяла защитный эффект почечной денервации, но инфузия нейропептида-У или субстанция Р не влияла на почечные исходы. В соответствии с этими результатами блокирование рецепторов CGRP и $\alpha 2$ -адренергических рецепторов, экспрессируемых в канальцевых эпителиальных клетках, также обеспечивало защиту от воспаления почек и фиброза. Блуждающий нерв представляет собой двусторонний длинный нервный пучок, состоящий из аксонов как эфферентных, так и афферентных нейронов. Эфферентные нейроны обеспечивают вход для большинства органов на периферии и некоторых скелетных мышц, а афферентные нейроны передают сенсорную информацию от висцеральных органов в ЦНС. Исследования [82, 83] показали результаты, что противовоспалительный сигнал спускается из ЦНС через блуждающий нерв в селезенку, чтобы ослабить периферическое воспаление. После этого этот путь был интенсивно изучен; теперь он известен как холинергический противовоспалительный путь, представленный ниже (рисунок 2).

Стимуляция нейронов в определенной области мозга, нейронов С1 также может активировать холинергический противовоспалительный путь и защитить почку от ОПП [84]. Нейроны С1, расположенные в продолговатом мозге, опосредуют вегетативные реакции на различные стрессы, такие как воспаление, гипоксия и гипотензия [85]. Исследования показали, что активация холинергического

противовоспалительного (ХПП) пути может привести к защите почек при ОПП. Эти результаты показывают, что активация ХПП может изменять фенотип спленоцитов, что способствует защите почек. Взаимодействие между селезенкой и почкой при ОПП представляется сложным [86, 87]. Повышенная симпатическая активность селезенки была важна для пролиферации и дифференцировки миелоидных предшественников в селезенке, что способствовало последующему образованию атеросклеротической бляшки при диабете. Таким образом, важно определить, как селезенка взаимодействует с почкой в контексте активации ХПП и улучшения состояния почек при ОПП. Перитонеальные макрофаги также могут быть вовлечены в активацию ХПП (см. рисунок 2) [88].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При патологических состояниях взаимодействие между нервной системой и почками нарушается, что ухудшает нормальный гомеостаз организма (например, гипертония и повреждение почек могут привести к нарушению реноренального рефлекса и обработки натрия). Как ОПП, так и ХБП оказывают прямое повреждающее влияние на ЦНС, и механизм является многофакторным и требует дальнейшего изучения. Все больше данных свидетельствуют о том, что нервная система, включая почечный, блуждающий и селезеночный нервы (последние два участвуют в активации холинергического противовоспалительного пути), модулируют течение ОПП и ХБП. Значение этих взаимодействий между нервной системой и почками возрастает, учитывая высокую распространенность ОПП и ХБП. Определение механизма, с помощью которого ОПП и ХБП вызывают неврологические расстройства, и разработка соответствующих вмешательств должны снизить заболеваемость и смертность у пациентов с ОПП и ХБП. Поэтому механизмы взаимовлияния ЦНС, почки и селезенки в норме и при патологических состояниях являются перспективным направлением и требуют дальнейшего углубленного изучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ
REFERENCES

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007 Nov 7;298(17):2038–2047. doi: 10.1001/jama.298.17.2038
2. Kurella M, Chertow GM, Fried LF et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2127–2133. doi: 10.1681/ASN.2005010005
3. Yaffe K, Ackerson L, Kurella Tamura M et al. Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc* 2010;58(2):338–345. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02670.x
4. Chertow GM, Burdick E, Honour M et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(11):3365–3370. doi: 10.1681/ASN.2004090740
5. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(9):1482–1493. doi: 10.2215/CJN.00710113
6. Grams ME, Rabb H. The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;81(10):942–948. doi: 10.1038/ki.2011.241
7. Wu VC, Wu PC, Wu CH, Huang TM, Chang CH, Tsai PR et al. The impact of acute kidney injury on the long-term risk of stroke. *J Am Heart Assoc* 2014;3(4):e000933. doi: 10.1161/JAHA.114.000933
8. Guerra C, Linde-Zwirble WT, Wunsch H. Risk factors for dementia after critical illness in elderly Medicare beneficiaries. *Crit Care* 2012;16(6):R233. doi: 10.1186/cc11901
9. Tsai HH, Yen RF, Lin CL, Kao CH. Increased risk of dementia in patients hospitalized with acute kidney injury: A nationwide population-based cohort study. *PLoS One* 2017;12(2):e017167. doi: 10.1371/journal.pone.0171671
10. Tanaka S, & Okusa, M.D. Crosstalk between the nervous system and the kidney. *Kidney international* 2020; 97(3): 466–476. doi: 10.1016/j.kint.2019.10.032
11. Robertson GL. Physiology of ADH secretion. *Kidney Int Suppl* 1987;21:S20–26
12. Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL et al. Neuroendocrine control of body fluid metabolism. *Physiol Rev* 2004;84(1):169–208. doi: 10.1152/physrev.00017.2003
13. Agre P, Homer W. Smith award lecture. Aquaporin water channels in kidney. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(4):764–777. doi: 10.1681/ASN.V114764
14. Kopp UC. Role of renal sensory nerves in physiological and pathophysiological conditions. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015;308(2):R79–95. doi: 10.1152/ajpregu.00351.2014
15. Marfurt CF, Echtenkamp SF. Sensory innervation of the rat kidney and ureter as revealed by the anterograde transport of wheat germ agglutinin-horseradish peroxidase (WGA-HRP) from dorsal root ganglia. *J Comp Neurol* 1991;311(3):389–404
16. Colindres RE, Spielman WS, Moss NG et al. Functional evidence for renorenal reflexes in the rat. *Am J Physiol* 1980;239(3):F265–270
17. Kopp UC, Smith LA. Role of prostaglandins in renal sensory receptor activation by substance P and bradykinin. *Am J Physiol* 1993;265(3 Pt 2):R544–551
18. Kopp UC, Cicha MZ, Smith LA et al. Dietary sodium modulates the interaction between efferent and afferent renal nerve activity by altering activation of alpha2-adrenoceptors on renal sensory nerves. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;300(2):R298–310. doi: 10.1152/ajpregu.00469.2010
19. Kopp UC, Cicha MZ, Smith LA et al. Renal sympathetic nerve activity modulates afferent renal nerve activity by PGE2-dependent activation of alpha1- and alpha2- adrenoceptors on renal sensory nerve fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293(4):R1561–1572. doi: 10.1152/ajpregu.00485.2007
20. Nijima A. The effect of efferent discharges in renal nerves on the activity of arterial mechanoreceptors in the kidney in rabbit. *The Journal of physiology* 1972;222(2):335–343
21. Kopp UC, Cicha MZ, Smith LA. Endogenous angiotensin modulates PGE(2)-mediated release of substance P from renal mechanosensory nerve fibers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282(1):R19–30. doi: 10.1152/ajpregu.2002.282.1.R19
22. Kopp UC, Cicha MZ, Smith LA. Angiotensin blocks substance P release from renal sensory nerves by inhibiting PGE2-mediated activation of cAMP. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;285(3):F472–483. doi: 10.1152/ajprenal.00399.2002
23. Kopp UC, Grisk O, Cicha MZ et al. Dietary sodium modulates the interaction between efferent renal sympathetic nerve activity and afferent renal nerve activity: role of endothelin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;297(2):R337–351. doi: 10.1152/ajpregu.91029.2008
24. Kopp UC, Cicha MZ, Smith LA. Differential effects of endothelin on activation of renal mechanosensory nerves: stimulatory in high-sodium diet and inhibitory in low-sodium diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;291(5):R1545–1556. doi: 10.1152/ajpregu.00878.2005
25. Malpas SC. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev* 2010;90(2):513–557. doi: 10.1152/physrev.00007.2009
26. Johns EJ, Kopp UC, DiBona GF. Neural control of renal function. *Compr Physiol* 2011;1(2):731–767. doi: 10.1002/cphy.c100043
27. Kopp UC, Cicha MZ, Smith LA. Impaired interaction between efferent and afferent renal nerve activity in SHR involves increased activation of alpha2-adrenoceptors. *Hypertension* 2011 Mar;57(3):640–647. doi: 10.1161/HYPERTENSION.110.166595
28. Kopp UC, Cicha MZ. Impaired substance P release from renal sensory nerves in SHR involves a pertussis toxin-sensitive mechanism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286(2):R326–333. doi: 10.1152/ajpregu.00493.2003
29. Kopp UC, Cicha MZ, Yorek MA. Impaired responsiveness of renal sensory nerves in streptozotocin-treated rats and obese Zucker diabetic fatty rats: role of angiotensin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;294(3):R858–866. doi: 10.1152/ajpregu.00830.2007
30. Kopp UC, Cicha MZ, Smith LA. Impaired responsiveness of renal mechanosensory nerves in heart failure: role of endogenous angiotensin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284(1):R116–124. doi: 10.1152/ajpregu.00336.2002
31. Chien CT, Fu TC, Wu MS, Chen CF. Attenuated response of renal mechanoreceptors to volume expansion in chronically hypoxic rats. *Am J Physiol* 1997;273(5):F712–17
32. Ma MC, Huang HS, Chen CF. Impaired renal sensory responses after unilateral ureteral obstruction in the rat. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(4):1008–1016. doi: 10.1681/ASN.V1341008
33. Ma MC, Huang HS, Chien CT, Wu MS, Chen CF. Temporal decrease in renal sensory responses in rats after chronic ligation of the bile duct. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283(1):F164–172. doi: 10.1152/ajprenal.00231.2001
34. Ma MC, Huang HS, Wu MS, Chien CT, Chen CF. Impaired renal sensory responses after renal ischemia in the rat. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(7):1872–1883. doi: 10.1097/01.asn.0000022009.44473.56
35. Kopp UC, Buckley-Bleiler RL. Impaired renorenal reflexes in two-kidney, one clip hypertensive rats. *Hypertension* 1989;14(4):445–452
36. Katholi RE, Hageman GR, Whitlow PL, Woods WT. Hemodynamic and afferent renal nerve responses to intrarenal adenosine in the dog. *Hypertension* 1983;5(2 Pt 2):149–154
37. Katholi RE, Whitlow PL, Hageman GR, Woods WT. Intrarenal adenosine produces hypertension by activating the sympathetic nervous system via the renal nerves in the dog. *J Hypertens* 1984;2(4):349–359
38. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *The New England journal of medicine* 2014;370(15):1393–1401. doi: 10.1056/NEJMoa1402670
39. Esler MD, Krum H, Schlaich M et al. Renal sympathetic denervation for treatment of drug-resistant hypertension: one-year results from the Symplicity HTN-2 randomized, controlled trial.

Circulation 2012;126(25):2976–2982. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.130880

40. Kandzari DE, Bhatt DL, Brar S et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J* 2015;36(4):219–227. doi: 10.1093/eurheartj/ehu441

41. Symplicity HTN1. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57(5):911–917. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163014

42. Ito S, Nagasawa T, Abe M, Mori T. Strain vessel hypothesis: a viewpoint for linkage of albuminuria and cerebro-cardiovascular risk. *Hypertens Res* 2009;32(2):115–121. doi: 10.2215/CJN.00710113

43. Муркамилов ИТ и др. Диабетическая нефропатия: распространенность и факторы риска. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета* 2021;1(77)

Murkamilov IT et al. Diabetic nephropathy: prevalence and risk factors. *Bulletin of the Volgograd State Medical University* 2021;1(77). (In Russ.)

44. Айтбаев КА, Муркамилов ИТ, Фомин ВВ и др. Роль эпигенетических механизмов в патогенезе диабетической нефропатии. *Нефрология* 2021;25(2):35–42. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-2-35-42>

Aitbaev KA, Murkamilov IT, Fomin VV et al. The role of epigenetic mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(2):35–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2021-25-2-35-42>

45. Кинванлун ИГ и др. Клинико-функциональная характеристика доплерографической картины почек. *The Scientific Heritage* 2021;67(2):39–45

Kinvanlun IG et al. Clinical and functional characteristics of the doppler picture of the kidneys. *The Scientific Heritage* 2021;67(2):39–45. (In Russ.)

46. Муркамилов ИТ и др. Бета-2-микроглобулин как биомаркер при хронической болезни почек. *The Scientific Heritage* 2021;59(2)

Murkamilov IT et al. Beta-2-microglobulin as a biomarker in chronic kidney disease. *The Scientific Heritage* 2021;59(2). (In Russ.)

47. Муркамилов ИТ и др. Вторичная профилактика хронической болезни почек: ренопротективный потенциал блокатора рецепторов ангиотензина II телмисартана. *The Scientific Heritage* 2021;63(2)

Murkamilov IT et al. Secondary prevention of chronic kidney disease: renoprotective potential of angiotensin II receptor blocker telmisartan. *The Scientific Heritage* 2021;63(2). (In Russ.)

48. Муркамилов ИТ и др. Факторы риска развития инсульта у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек: современное состояние проблемы. *Казанский медицинский журнал* 2020;101(6):825–833

Murkamilov IT et al. Risk factors for stroke in patients with end-stage chronic kidney disease: current state of the problem. *Kazan Medical Journal* 2020;101(6):825–833. (In Russ.)

49. Муркамилова ЖА и др. Цистатин С и жесткость сосудов как маркеры нефро- и цереброваскулярных заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста. *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета* 2020;20(5):34–44

Murkamilova ZhA et al. Cystatin C and vascular stiffness as markers of nephro- and cerebrovascular diseases in the elderly and senile. *Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University* 2020;20(5):34–44. (In Russ.)

50. Муркамилова ЖА и др. Структурно-функциональное состояние сосудов и эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у больных пожилого и старческого возраста. *The Scientific Heritage* 2021;58(2):52–58

Murkamilova ZhA et al. Structural and functional state of vessels and endothelial dysfunction in chronic kidney disease in elderly and senile patients. *The Scientific Heritage* 2021;58(2):52–58. (In Russ.)

51. Муркамилов ИТ и др. Клинико-патогенетические аспекты формирования хронической болезни почек при хронической обструктивной болезни легких. *The Scientific Heritage* 2020;55(2):18–26

Murkamilov IT et al. Clinical and pathogenetic aspects of the formation of chronic kidney disease in chronic obstructive pulmonary disease. *The Scientific Heritage* 2020;55(2):18–26. (In Russ.)

52. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666

53. Khatri M, Wright CB, Nickolas TL et al. Chronic kidney disease is associated with white matter hyperintensity volume: the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Stroke* 2007;38(12):3121–3126. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.493593

54. Weiner DE, Bartolomei K, Scott T et al. Albuminuria, cognitive functioning, and white matter hyperintensities in homebound elders. *Am J Kidney Dis* 2009;53(3):438–447. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.08.022

55. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(7):1904–1911. doi: 10.1097/01.asn.0000131529.60019.fa

56. Watanabe K, Watanabe T, Nakayama M. Cerebro-renal interactions: impact of uremic toxins on cognitive function. *Neurotoxicology* 2014;44:184–193. doi: 10.1016/j.neuro.2014.06.014

57. De Deyn PP, Vanholder R, D'Hooge R. Nitric oxide in uremia: effects of several potentially toxic guanidino compounds. *Kidney Int Suppl* 2003(84):S25–28. doi: 10.1046/j.1523-1755.63.s84.9.x

58. D'Hooge R, Van de Vijver G, Van Bogaert PP et al. Involvement of voltage- and ligand-gated Ca²⁺ channels in the neuroexcitatory and synergistic effects of putative uremic neurotoxins. *Kidney Int* 2003;63(5):1764–1775. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00912.x

59. Six I, Maizel J, Barreto FC et al. Effects of phosphate on vascular function under normal conditions and influence of the uraemic state. *Cardiovasc Res* 2012;96(1):130–139

60. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000;87(7):E10–17. doi: 10.1161/01.res.87.7.e10

61. Steitz SA, Speer MY, Curinga G et al. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers. *Circ Res* 2001;89(12):1147–1154. doi: 10.1161/hh2401.101070

62. Speer MY, Yang HY, Brabb T et al. Smooth muscle cells give rise to osteochondrogenic precursors and chondrocytes in calcifying arteries. *Circ Res* 2009;104(6):733–741. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.183053

63. Tyson KL, Reynolds JL, McNair R et al. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(3):489–494. doi: 10.1161/01.ATV.0000059406.92165.31

64. Li X, Yang HY, Giachelli CM. Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2006;98(7):905–912. doi: 10.1161/01.RES.0000216409.20863.e7

65. Crouthamel MH, Lau WL, Leaf EM et al. Sodium-dependent phosphate cotransporters and phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells: redundant roles for PiT-1 and PiT-2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33(11):2625–2632. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302249

66. Marebwa BK, Adams RJ, Magwood GS et al. Fibroblast growth factor23 is associated with axonal integrity and neural network architecture in the human frontal lobes. *PLoS One* 2018;13(9):e0203460. doi: 10.1371/journal.pone.0203460

67. Wright CB, Dong C, Stark M et al. Plasma FGF23 and the risk of stroke: the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Neurology* 2014;82(19):1700–1706. doi: 10.1212/WNL.0000000000000410

68. Wright CB, Shah NH, Mendez AJ et al. Fibroblast Growth Factor 23 Is Associated With Subclinical Cerebrovascular Damage: The Northern Manhattan Study. *Stroke* 2016;47(4):923–928. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012379

69. Mutieliefu G, Enomoto A, Jiang P et al. Indoxyl sulphate induces oxidative stress and the expression of osteoblast-specific

proteins in vascular smooth muscle cells. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(7):2051–2058. doi: 10.1186/2050-6511-14-60

70. Adijiang A, Goto S, Uramoto S et al. Indoxyl sulphate promotes aortic calcification with expression of osteoblast-specific proteins in hypertensive rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(6):1892–1901. doi: 10.1093/ndt/gfm861

71. Stinghen AE, Chillon JM, Massy ZA, Boullier A. Differential effects of indoxyl sulfate and inorganic phosphate in a murine cerebral endothelial cell line (bEnd.3). *Toxins (Basel)* 2014;6(6):1742–1760. doi: 10.3390/toxins6061742

72. Shroff R, Speer T, Colin S et al. HDL in children with CKD promotes endothelial dysfunction and an abnormal vascular phenotype. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(11):2658–2668. doi: 10.1681/ASN.2013111212

73. Zewinger S, Speer T, Kleber ME et al. HDL cholesterol is not associated with lower mortality in patients with kidney dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(5):1073–1082. doi: 10.1681/ASN.2013050482

74. Speer T, Rohrer L, Blyszczuk P et al. Abnormal high-density lipoprotein induces endothelial dysfunction via activation of Toll-like receptor-2. *Immunity* 2013;38(4):754–768. doi: 10.1016/j.immuni.2013.02.009

75. Holzer M, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T et al. Uremia alters HDL composition and function. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(9):1631–1641. doi: 10.1681/ASN.2010111144

76. Liu M, Liang Y, Chigurupati S et al. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(7):1360–1370. doi: 10.1681/ASN.2007080901

77. Salama M, Farrag SM, Abulasrar S et al. Up-regulation of TLR-4 in the brain after ischemic kidney-induced encephalopathy in the rat. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2013;12(5):583–586. doi: 10.2174/1871527311312050006

78. Doi K, Ishizu T, Tsukamoto-Sumida M et al. The high-mobility group protein B1-Toll-like receptor 4 pathway contributes to the acute lung injury induced by bilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2014;86(2):316–326. doi: 10.1038/ki.2014.62

79. Adachi N, Lei B, Deshpande G et al. Uraemia suppresses central dopaminergic metabolism and impairs motor activity in rats. *Intensive Care Med* 2001;27(10):1655–1660. doi: 10.1007/s001340101067

80. Kim J, Padanilam BJ. Renal nerves drive interstitial fibrogenesis in obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(2):229–242. doi: 10.1681/ASN.2012070678

81. Kim J, Padanilam BJ. Renal denervation prevents long-term sequelae of ischemic renal injury. *Kidney Int* 2015;87(2):350–358. doi: 10.1038/ki.2014.300

82. Bernik TR, Friedman SG, Ochani M et al. Pharmacological stimulation of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Exp Med* 2002;195(6):781–788. doi: 10.1084/jem.20011714

83. Kramer AA, Postler G, Salhab KF et al. Renal ischemia/reperfusion leads to macrophage-mediated increase in pulmonary vascular permeability. *Kidney Int* 1999;55(6):2362–2367

84. Abe C, Inoue T, Inglis MA et al. C1 neurons mediate a stress-induced anti-inflammatory reflex in mice. *Nat Neurosci* 2017;20(5):700–707. doi: 10.1038/nn.4526

85. Guyenet PG, Stornetta RL, Bochorishvili G et al. C1 neurons: the body's EMTs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;305(3):R187–204. doi: 10.1152/ajpregu.00054.2013

86. Doi K, Rabb H. Impact of acute kidney injury on distant organ function: recent findings and potential therapeutic targets.

Kidney Int 2016;89(3):555–564. doi: 10.1016/j.kint.2015.11.019

87. Gigliotti JC, Okusa MD. The spleen: the forgotten organ in acute kidney injury of critical illness. *Nephron Clin Pract* 2014;127(1–4):153–157. doi: 10.1159/000363255

88. Inoue T, Abe C, Kohro T et al. Non-canonical cholinergic anti-inflammatory pathway-mediated activation of peritoneal macrophages induces Hes1 and blocks ischemia/reperfusion injury in the kidney. *Kidney Int* 2019;95(3):563–576. doi: 10.1016/j.kint.2018.09.020

Сведения об авторах:

Проф. Юсупов Фуркат Абдулахатович, д-р мед наук
714000, Кыргызстан, г. Ош, ул. Ленина, д. 331. Ошский государственный университет медицинский факультет, каф. неврологии, психиатрии и нейрохирургии, зав. кафедрой. Тел.: (+996) 557202071. E-mail: furcat_y@mail.ru. ORCID:0000-0003-0632-6653

Аспирант Юлдашев Акмал Акбарович

714000, Кыргызстан, г. Ош, ул. Ленина, д. 331. Ошский государственный университет медицинский факультет, каф. неврологии, психиатрии и нейрохирургии. Тел.: (+996) 559062491, E-mail: akmal.yuldashev.2017@list.ru. ORCID:0000-0002-4179-9205

About the authors:

Prof. Furkat A. Yusupov, MD, PhD, DMedSci
714000. Kyrgyzstan, Osh, Lenin Street, 331 Osh State University Medical Faculty, Department of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery Head of the Department of the of, member of the Board of the Society of Specialists in Chronic Kidney Disease of Kyrgyzstan. Tel.: (+996) 557202071. E-mail: furcat_y@mail.ru. ORCID:0000-0003-0632-6653

Postgraduate student Akmal A. Yuldashev, MD

714000. Kyrgyzstan, Osh, Lenin Street, 331 Osh State University Medical Faculty, Department of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. Phone: (+996) 559062491, E-mail: akmal.yuldashev.2017@list.ru. ORCID:0000-0002-4179-9205

Вклад авторов: все авторы сделали одинаковый вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.

Статья поступила в редакцию 30.03.2022;
одобрена после рецензирования 25.09.2022;
принята к публикации 10.04.2023.
The article was submitted 30.03.2022;
approved after reviewing 25.09.2022;
accepted for publication 10.04.2023.