

Уремические токсины: история вопроса и современное состояние проблемы

В. М. Ермоленко, Н. А. Михайлова, С. Батэрдэнэ

Кафедра нефрологии и гемодиализа ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, г. Москва

Термин уремия, предложенный в 1840 г. P. Pioggy и D. L'Heritier (101), произошел вследствие слияния двух древнегреческих слов *ouros* (моча) и *haima* (кровь) и означает «моча в крови». Каким образом кровь становится похожей на мочу и последствия этой трансформации, были предметом изучения в течение нескольких веков.

Гиппократ не высказывался о точном месте образования мочи в организме, хотя описал 4 болезни, вызванные заболеванием почек. Две из этих болезней связаны с обструкцией камнями мочевых путей, одна не идентифицирована, а в четвертой, возможно, речь идет о кистозном заболевании почек.

Аристотель считал, что моча образуется в мочевом пузыре и только C. Gallen, живший во II–III веке н.э., считающийся первым нефрофизиологом, в эксперименте на собаках установил, что моча образуется из крови в почках и по мочеточникам поступает в мочевой пузырь.

Прошло почти 500 лет, прежде чем было установлено, что утрата функции почек и прежде всего прекращение мочеотделения приводит к развитию уремии. Так еще, H. Boerhaave, проживший в Нидерландах (1668–1738 г.), у адвоката, умершего от обструкции мочевых путей, обнаружил такую жидкость, напоминающую мочу, в желудочках мозга (20). Еще раньше A. Vesalius (1514–1564 г.), а в последующем Albrecht von Haller (77), стремясь уточнить функцию почек в организме, производили у животных бинефрэктомии или перевязывали мочеточники и отмечали (A. Haller) появление «уринозной рвоты». Считали (41), что токсической субстанцией, отравляющей организм, является выделенная из мочевых камней мочевины, однако позднее Segalas и N. Vanquelin (114), в эксперименте показали, что введение мочевины не вызывает токсического эффекта кроме увеличения диуреза. В то же время у животных с удаленными почками концентрация мочевины в крови постоянно увеличивалась вплоть до самой смерти (103). Аналогичные данные вскоре были зарегистрированы у больных, в то время как у здоровых

людей содержание мочевины в крови оставалось не высоким.

Поскольку не было выявлено соответствия между степенью нарушения функции почек и уровнем мочевины в крови, R. Christenson (27) предположил, что развитие уремического синдрома, клинически имитирующего картину отравления нейротоксическими ядами, связано не только с ретенцией в крови мочевины, но и других субстанций, в частности аммония карбоната, способного вызывать нарушения со стороны ЦНС (43). Это послужило подтверждением выдвинутой еще в 1839 г. T. Addison (2) гипотезы, что уремия представляет собой состояние, индуцируемое нейротоксинами, которые элиминируются здоровыми почками, но накапливаются в крови при уремии. Примерно в это же время впервые было обращено внимание, что уремическому состоянию сопутствует низкий гемоглобин, называемый в то время гематозином (25), а P. Rayet (105) установил, что при уремии в крови уменьшено число эритроцитов.

P. Pioggy (101), ученик Корвизара и создатель плессиметра, пытался реанимировать концепцию уремии как присутствие мочи в крови, однако позднее он подчеркивал различия между понятиями «уремический» и «уринемический».

Интерес к мочеvine как уремическому токсину возродился во второй половине XIX века, когда был разработан микрометод ее определения (ранее для одного определения требовалось 50 мл крови) и стало возможным производить повторные венопункции (127) у одного и того же больного. Уже много позднее, в конце прошлого века высокотехнологичными исследованиями было показано, что мочевина, синтез которой при острой и хронической уремии повышен (3), не является совершенно безобидным соединением, а ингибирует активность NaK_2Cl переносчика, поддерживающего постоянный объем клеток (74), уменьшает сродство кислорода к гемоглобину (85), снижает синтез NO на посттрансляционном уровне, а ее низкий уровень в крови коррелирует с неблагоприятным исходом у больных на гемодиализе

(133, 95). В то же время острая индукция высоких значений мочевины в крови больных не вызывает заметных расстройств (61). Не являясь истинным уремическим токсином, мочевины служат маркером элиминации других токсинов во время процедур диализа, а определение содержания мочевины в крови и диализирующем растворе (исследование клиренса) в настоящее время используют практически исключительно для вычисления показателя Kt/V , характеризующего адекватность заместительной почечной терапии.

Поскольку данные о токсичности аммония карбоната, как и раньше мочевины, не получили подтверждения при непосредственном введении животным, развитие уремического синдрома стали связывать с креатинином (113) и его метаболитами, а в дальнейшем с промежуточными продуктами метаболизма, молекулярная масса которых была больше таковой мочевины, но меньше молекулярной массы альбумина (108), что являлось, по существу, первой гипотезой «средних молекул» (СМ), ставшей популярной только через 120 лет.

Во второй половине прошлого века стало приоритетным наряду с креатинином изучение других гуанидиновых соединений (структурные метаболиты мочевины и аргинина) как возможных уремических токсинов. Гуанидиновые соединения (метилгуанидин-МГ, гуанидинсукциниловая кислота-ГСК, гуанидинацетоксусная кислота-ГАК, гуанидинпропионая кислота-ГПК, гуанидинбензойная кислота-ГБК и гуанидинобутиламин), общий пул которых уступает лишь пулу мочевины, являются промежуточными продуктами метаболизма белков; креатин и аргинин также относятся к гуанидинам.

Креатинин-продукт мышечного метаболизма, накапливается в организме при ХПН, однако его токсичность выражена слабо. В модельных опытах (культура тканей) он блокировал Cl -каналы и снижал контрактильность кардиомиоцитов (35, 138). Во время процедур гемодиализа креатинин диффундирует из эритроцитов в плазму, увеличивая суммарную элиминацию (34).

Аргинин повышает продукцию NO , в то время как его аналоги представляют конкурентные ингибиторы NO -синтазы (75). Угнетение синтеза NO сопровождается венозной и артериальной вазоконстрикцией (141), повышением системного АД (106), ишемическим повреждением клубочков (17), иммунной дисфункцией (73), неврологическими нарушениями (60). Асимметричный диметиларгинин (ADMA) является potentным эндогенным ингибитором синтеза NO . Концентрация ADMA в сыворотке у больных с уреемией повышена (76), диализ-

занс низкий (65) вследствие связи ADMA с белками плазмы (уровень в плазме во время процедуры гемодиализа практически не изменяется), что является одной из причин развития гипертензии при ХПН (7, 47, 80). Повышенные симметричного диметиларгинина (SDMA) масштабнее, но он менее активен. Ингибирующая способность метилгуанидина на синтез NO составляет всего 5% от таковой синтетического соединения-N-монометил-L-аргинина (121).

Интерес к гуанидинам был индуцирован их способностью вызывать при введении животным уремия-подобный синдром (45), ингибировать активацию аденозиндифосфатом тромбоцитарного фактора III (55), угнетать трансформацию лимфоцитов в лимфобласты (1971) и активность транскетолазы, с участием которой образуется миелиновая оболочка периферических нервов (137), влиять на состояние ЦНС (70, 66).

Из всех гуанидиновых соединений наибольшей концентрации в крови и СМЖ достигает ГСК, уровень которой может в 6-36 раз превышать норму (<1.5 мкг/л). А. Тапака и соавт. (130) обнаружили у больных с преддиализной ХПН и на гемодиализе повышение в плазме тауроциамина, ГСК, ГВК, МГ, креатинина, гуанидина и α -N-ацетил-L-аргинина (предшественника ГСК), в то время как уровень ГАК был значимо снижен. В эритроцитах также было повышено содержание гуанидиновых соединений, которое однако не коррелировало с креатинином плазмы. Во время процедуры гемодиализа уровень гуанидиновых соединений в плазме значимо снижался, а в эритроцитах уменьшался незначительно или не изменялся, указывая на различную степень связи гуанидинов с белками плазмы.

Большинство гуанидиновых соединений экскретируется почками и у больных с ХПН их выведение снижается, в то время как экскреция МГ при уремии, как и ГСК, существенно повышена, свидетельствуя о секреции МГ и ГСК в канальцах, что в известной степени объясняет различия в токсичности гуанидинов. Имеются также данные об увеличении продукции МГ и ГСК при уремии (29, 46, 67, 126). Введение МГ крысам с почечной недостаточностью, вызванной аденином, дозозависимо снижало выживаемость животных, в то время как ГСК и креатинин обладали незначительной токсичностью (146).

К конечным продуктам метаболизма белка принадлежит и p -крезол, который образуется в кишечнике из тирозина при участии кишечной флоры (*enterobacteria*, *clostridium preferringers*). Тирозин первоначально превращается или в 4-гидроксифенилуксусную, или гидроксibenзойную кислоту и в последующем

после декарбоксилирования в *p*-крезол или фе-нол (31). У здоровых людей продукция и экс-креция с мочой *p*-крезола возрастает при бел-ковой нагрузке (44), а у больных с додиализ-ной ХПН снижается после перевода на диету с ограничением белка (140). Такой же эффект оказывает и назначение антибиотиков, воздей-ствующих на интестинальную флору (145), ко-торая у больных с уремией склонна к усилен-ной продукции *p*-крезола (52), и назначение омепразола, нарушающего ферментацию и всасывание белка (39). Курение и некоторые соединения-толуен, ментофураны, содержа-щиеся в травяных сборах, психомиметики по-вышают содержание *p*-крезола в крови (6).

В сыворотке больных на гемодиализе об-щая концентрация *p*-крезола составляет в сред-нем 89 мкМ (наивысшие значения 177 мкМ) (32), а свободной биологически активной фракции, отсвобождающейся у здоровых, соответственно 11,0 мкМ и 25 мкМ. Несколько меньше значе-ния обнаружены у больных на перитонеальном диализе (средняя концентрация 62 мкМ, мак-симальная – 84 мкМ) (134). *p*-Крезол умень-шает потребление кислорода срезами коры го-ловного мозга крыс (70), повышает в крови активность варфарина и diaзепам (64), увели-чивает проницаемость клеточных мембран, вызывая утечку ЛДГ из гепатоцитов крыс (131), блокирует К⁺-каналы (37). Во время процеду-ры гемодиализа даже с использованием высо-копроницаемых мембран элиминируется не более 30% *p*-крезола от исходного уровня. Большие количества *p*-крезола, возможно, элиминировать во время альбуминового диа-лиза или ежедневного диализа.

Ниже приведены данные еще о некото-рых классах веществ, считающихся уремичес-кими токсинами.

Результатом деятельности избыточного числа и площади расселения микробов в желу-дочно-кишечном тракте больных является уси-ленное образование из холина алифатических аминов-диметиламина (ДМА) и триметилами-на (ТМА). Холин при уремии частично прямо трансформируется в ТМА или после абсорб-ции окисляется триметилдегидрогеназой в пе-чени в ДМА (116).

У экспериментальных животных ДМА и ТМА легко проникают через гематоэнцефали-ческий барьер и аккумулируются в сером ве-ществе головного мозга, вызывая нарушения поведения (117). В культуре фибробластов эти соединения влияют на их функцию (81), а, присутствуя в повышенной концентрации в клетках, препятствуют интернализации α₂-микроглобулина, инсулина и эпидермального фактора роста. Хотя кишечная элиминация алифатических аминов при уремии повышена

(12), у больных на гемодиализе амины накап-ливаются в мышечной ткани и сером веществе головного мозга, а общее содержание этих веществ в организме оказалось значимо выше расчетного, установленного на основании их уровня в сыворотке и значений общей воды тела. Присутствие ДМА и ТМА в выдыхаемом больными воздухе, сообщают ему «рыбий за-пах» (117). Через полгода после успешной транс-плантации почки образование ДМА и ТМА уменьшается в 3-5 раз. (56).

Кристаллы спермина Antony van Leewen-hoek обнаружил в семенной жидкости еще в 1678 г. (72). Другими представителями семейства полиаминов являются спермидин и путресцин, молекулярная масса которых составляет 150-350 Да. Концентрация этих веществ в биологи-ческих жидкостях у здоровых людей повыше-на в периоды физиологического роста, а также у больных псориазом, злокачественными но-вообразованиями, уремией (123).

Полиамины вовлечены в сохранение струк-туры ДНК (23, 90), процессы экспрессии генов (15), дифференциацию клеток (122), синтез внеклеточного матрикса (125) и в ряд других важнейших биологических реакций. При уре-мии доказанным эффектом полиаминов явля-ется угнетение миграции полиморфноядерных лейкоцитов, продукции ими свободных ради-калов кислорода, роста эритроидных колоний (68), поступление ионов кальция в клетки го-ловного мозга (110), активности NO-синтазы (129).

D. Stabellini и соавт. (125) выделили поли-амины из диализирующего раствора гемоди-ализных больных и хроматографически разде-лили по подвижности на 4 пика, 2 из которых содержали спермин, спермидин и путресцин. Молекулярная масса полиаминов колебалась от 1000 до 5000 Да, свидетельствуя, что они ко-нъюгируются с различными белковыми носи-телями. Выделенные полиамины и диализиру-ющий раствор влияли на синтез белка и внеклеточного матрикса в культуре клеток. В то же время путресцин при введении бинеф-рэктомированным крысам, как и некоторые другие соединения (ацетонин, крезол, индол, метилгуанидин), не влияли на поглощение кислорода срезами диафрагмы животных или их концентрацию необходимо было увеличить в 10 раз (53).

При определенной степени нарушения функции почек как у животных, так и у чело-века, безвариантно развивается терминальная почечная недостаточность вне зависимости от исходного заболевания почек, что предпо-лагает существование общего механизма прогрес-сирования, одним из звеньев которого призна-ются уремиические токсины. Таким токсином

считается, в частности, индоксил сульфат, который образуется в кишечнике из триптофана в результате деятельности кишечной флоры (33, 38, 88) и после всасывания доставляется переносчиком органических катионов из крови в эпителий проксимальных канальцев и в почечный интерстиций, усугубляя их повреждение свободными радикалами кислорода. Аналогичное воздействие оказывает индолацетоксиуксусная кислота, активирующая, как и индоксил сульфат, NF- κ B, способный через цитокины индуцировать фиброз интерстиция (86).

Наряду с активацией NF- κ B индоксил сульфат повышает экспрессию гена PAI-1, ингибитора активатора пламиногена, ускоряющего прогрессирование почечной недостаточности (107).

Антиоксиданты, ингибиторы NF- κ B и снижение в сыворотке больных и экспериментальных животных концентрации индоксил сульфата сорбентами замедляют прогрессирование ХПН (87, 91, 93, 111, 112). Замедленное развитие почечной недостаточности наблюдается у PAI-1-дефицитных мышей (-/-) с односторонней обструкцией мочеточника (94).

Одновременно с индоксил сульфатом в сыворотке больных накапливается индоксил- β -D-глюкуронид, скорость продукции которого пропорциональна сывороточной концентрации индоксил сульфата. Содержание индоксил сульфата и индоксил- β -D-глюкуронида снижалось у больных с додиализной ХПН при пероральном назначении сорбента AST-120 и у больных во время процедур гемодиализа, несмотря на 50% связывание с белками плазмы (92).

Биоптерины (биоптерин и неоптерин) образуются из гуанозинтрифосфата макрофагов, участвуют в синтезе нейротрансмиттеров-тирозина, ДОПА, норадреналина и 5-гидрокситриптофана и в норме экскретируются почками. При ХПН содержание птеринов и их дериватов в сыворотке повышено, коррелируя с концентрацией креатинина, а в моче снижено (16, 71). Одновременно у больных в сыворотке и в СМЖ выявлено повышение триптофана и фенилаланина (100, 128). По данным P. Altmann и соавт. (4), уровень биоптерина и неоптерина (13,6 и 66,2 мкг/л) был у больных на гемодиализе в несколько раз выше, чем у здоровых испытуемых (92,4 и 2,8 мкг/л). У реципиентов почечного трансплантата секреция птеринов активированными лимфоцитами повышается перед появлением клинических симптомов отторжения трансплантата. При циклоsporиновой нефротоксичности уровень неоптерина в сыворотке и неоптериновый индекс (отношение неоптерин/креатинин в крови) остается не повышенным (63).

Нарушение метаболизма птеринов при уремии сказывается не только на продукции нейротрансмиттеров, но и различных цитокинов. Концентрация фенилуксусной кислоты, ингибирующей синтез iNOS в плазме больных уреимией, равняется в среднем 3,5 мМ, в то время как у здоровых составляет менее 5 мкм (58). В культуре остеобластов фенилуксусная кислота дозозависимо уменьшала пролиферацию клеток, снижала уровень в надосадочной жидкости остеокальцина и щелочной фосфатазы, свидетельствуя о возможной роли вещества в патогенезе развития адинамического заболевания скелета (144).

Глюкоза и другие редуцированные сахара неэнзиматически взаимодействуют со свободными NH₂ группами аминокислот формируя основания Шиффа, сохраняющие стабильность в течение нескольких дней, стабильные продукты Амадора, которые, подвергаясь дегидратации (реакция Maillard), конвертируются в конечные продукты гликирования (КПГ). Последние представляют пептиды с присоединенными продуктами дегидратации, имеющими молекулярную массу от 2000 до 6000 Да (96). Представителями КПГ являются имидазолы, пирролы, альдегиды, пентозидин, N-(карбоксиметил)-лизин. Основания Шиффа нарушают взаимодействие рецептора витамина Д с воспринимающим элементом ДНК (97), индуцируют продукцию моноцитами интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ (57), модифицируют β_2 -микроглобулин, из которого формируются фибриллы ассоциированного с диализом амилоидоза (83), инактивируют NO (24), усугубляют оксидативный стресс (143). КПГ могут абсорбироваться в желудочно-кишечном тракте из пищевых продуктов (84) и накапливаться в организме не только при ХПН, но и у больных диабетом, у которых они модифицируют почечные белки, и у пожилых людей, однако экспрессия специфических рецепторов КПГ повышена в основном при уремии (1). Максимальная концентрация КПГ в сыворотке отмечена у больных сахарным диабетом и почечной недостаточностью, но их уровень в крови пациентов на перитонеальном диализе не выше, чем гемодиализных больных, несмотря на постоянный контакт с глюкозой (69).

В 1990 г. M. Wills (142) опубликовал достаточно скромный список органических соединений, которые аккумулируются в крови больных с почечной недостаточностью и могут быть ассоциированы с различными проявлениями уремии. Этот список включал конечные продукты белкового метаболизма (мочевина, креатинин, гуанидины, некоторые аминокислоты, полипептиды), полиамины, фенолы, производ-

ные индола, органические кислоты, карнитин, миоинозитол, «средние молекулы», сульфаты, фосфаты (всего 23 названия). За прошедшие 18 лет этот список существенно пополнился как новыми классами соединений (конечные продукты гликирования), так и новыми номинантами внутри некоторых классов (белок, ингибирующий гранулоциты-GIP I и GIP II среди веществ со средней молекулярной массой, лептин с молекулярной массой 16 кДа и т. д.). Каждое новое вещество, классифицируемое как уремический токсин или как его именуют в настоящее время «уремическое ретенционное соединение» (uremic retention solutes), должно отвечать классическим критериям уремических токсинов, сформулированных J. Bergstrom (19), но одновременно следует учитывать, что на его концентрацию в крови и биологические эффекты могут оказывать влияние экзогенные факторы (лекарства, сборы трав и т. д.), состояние кишечной флоры, возможность взаимодействия «токсических» веществ с другими соединениями, связывание этих веществ с белками плазмы и т. д. Поэтому по расчетам M. Hohenegger и соавт. (53), чтобы скоррелировать 10 основных симптомов уремии с воздействием 10-20 уремических токсинов, необходимо провести не менее 200 экспериментов. Следует принимать во внимание и остаточную функцию почек, вклад которой в поддержание адекватности ЗПТ и элиминации различных токсических веществ трудно переоценить.

В 1999 г. Европейское общество искусственных органов (ESAO) учредило Европейскую группу по уремическим токсинам (EUTox), которая на основании кропотливой литературной проработки идентифицировала 90 уремических токсинов. Первоначально было выбрано 857 публикаций, посвященных уремическим токсинам, в дальнейшем из общего количества было отобрано 55 работ, в которых была указана в одних и тех же единицах концентрация токсинов в крови больных в сравнении со здоровыми людьми (в отдельных случаях приходилось производить перерасчет) и в конечном итоге была создана «энциклопедия», в которой содержались сведения об упомянутых 90 токсинах (135). Все идентифицированные токсины были разделены на 3 группы: 45 водорастворимых низкомолекулярных (<500Да) веществ, 25 токсинов в большинстве случаев с низкой молекулярной массой, связанных с белками, и так называемые СМ (n=22) с молекулярной массой от 500 до 2000 Да и более. В перечень не вошли соединения с молекулярной массой >60000Да и неорганические вещества даже с известными токсическими свойствами (фосфаты, алюминий, калий, H₂O₂ и т.д.). По отношению Cu/CN, где Cu концентрация ве-

ществ в крови больных и CN-у здоровых, судили о токсических концентрациях перечисленных в «энциклопедии» веществ. В последующих публикациях EUTox (30, 136) были рассмотрены специальные вопросы variability приведенных концентраций токсинов и стандартизации процедуры изучения их токсических эффектов.

Согласно «энциклопедическому» списку, в группу низкомолекулярных соединений входят гуанидины, аминокислоты, оксалаты, тиамин, мочева кислота, уридин, симметричный диметиларгинин, ксантин и т. д. Группа токсинов, связанных с белками, включает гиппуровую кислоту, гомоцистеин, производные индола, лептин, мелатонин, пентозидин, р-крезол, фенол, путресцин, ретинол-связывающий белок, спермин, спермидин и т. д. Особую группу представляют СМ. СМ-класс соединений в большинстве случаев неуточненной структуры с молекулярной массой от 500 до 2000 Да, которые присутствуют в сыворотке больных с уреимией в низкой концентрации, но способные, как считают, оказывать различные токсические эффекты (13, 14). СМ гораздо эффективнее удаляются через более проницаемую перитонеальную мембрану у больных на перитонеальном диализе, чем через целлюлезную мембрану во время процедуры гемодиализа. В токсических концентрациях СМ начинают накапливаться в сыворотке при клиренсе эндогенного креатинина менее 11 мл/мин (13).

При хроматографической идентификации из плазмы, мочи и эритроцитов (гемолизат) больных выделено до 10 пиков СМ, и, если в плазме больных содержание СМ было повышено, то в эритроцитах их уровень часто был таким, как у здоровых (10). Это обстоятельство заставило G. Chapman и соавт. (26) сомневаться в токсических свойствах СМ, а особенности их распределения в организме затрудняли создание математической модели оптимальной элиминации. У более «слабых» гемодиализных больных уровень СМ в крови был выше, чем у сохраненных, хотя не удалось выявить зависимости между фракциями СМ и какими-либо симптомами уремии (10, 18).

В то же время с использованием другой техники идентификации P. Fagner и соавт. (40) выявили корреляцию между отдельными пиками СМ и развитием полинейропатии. После успешной трансплантации почки содержание СМ в сыворотке нормализовалось быстрее, чем клиренс креатинина (8).

J. Menyhart J. и Grof (82) предположили, что СМ представляют собой группу неизвестных пептидов со сниженной способностью к диффузии через диализную мембрану. Из сыворотки больных они посредством катионооб-

менной хроматографии выделили пептиды с молекулярной массой от 500 до 5000 Да и разделили их на 3 фракции, каждая из которых содержала не менее 7 подфракций. Аминокислотный состав подфракций оказался не одинаковым и отличался от известных пептидов. Часть этих пептидов полностью элиминировалась во время процедуры гемодиализа, некоторые частично, а уровень остальных практически не изменился. Авторы предположили, что пептиды представляют собой продукты почечной деградации различных гормонов. Некоторые из них могут оказывать токсическое действие, но пока не стандартизованы методы выделения и не уточнено строение СМ их роль, как уремических токсинов, целесообразно считать гипотетической (142).

Другие исследователи менее категоричны в этом отношении. Целый ряд соединений, перечисленных в «энциклопедии» токсинов, при превышении физиологической концентрации способны оказывать различные токсические эффекты. Например, повышение уровня в сыворотке паратормона нарушает минерализацию скелета, эритропоз, функцию сердца и печени, снижает иммунитет (5, 78, 104, 120). Протеин I, ингибирующий гранулоциты (GPI), структурно схожий с легкими цепями каппа, нарушает фагоцитарную функцию полиморфноядерных лейкоцитов (54), а GPII, частично гомологичный β_2 -микроглобулину, снижает поглощение глюкозы гранулоцитами и респираторный взрыв (48).

Кинетика элиминации СМ >12 кДа при ЗПТ аналогична кинетике веществ с более низкомолекулярной массой. Уровень цистатина С (ММ 13,3 кДа), Слага клеточного протеина (СС16, ММ 15,8 кДа), ретинол-связывающего белка повышен в крови больных с уреемией (62). Цистатин С является ингибитором цистеинпротеиназы, а СС16 супрессирует иммунологическую защиту легких (99).

Лептин (ММ 16 кДа), угнетая аппетит (98), вызывает потерю массы тела у экспериментальных животных (49) и, накапливаясь в сыворотке (несвязанная с белком фракция) больных с ХПН (115), индуцирует уменьшение тощей массы тела (147). У больных с ХПН выявлена обратная зависимость между концентрацией лептина и показателями нутритивного статуса (альбумин сыворотки, тощая масса тела) и прямая зависимость между лептином и С-реактивным белком (51, 59). Уровень гомоцистеина-содержащий серу аминокислоты, образующейся деметилированием метионина, повышен в сыворотке больных с ХПН в 2-4 раза и является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений как при уремии (21, 109), так и в общей популяции (22,

28). У больных с почечной недостаточностью гомоцистеин не только индуцирует развитие атеросклероза, усиливая пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов (132), но и провоцирует тромботические осложнения (50). Примеры токсического влияния гуанидинов, полиаминов, р-крезола, биоптеринов и т.д. были приведены выше.

В то же время роль других «uremic retention solutes» не столь однозначна. E. Weisinger и соавт. (139) применяли протеомный подход к выделению и изучению уремических токсинов. Метод представляет собой комбинацию капиллярного электрофореза плазмы больных на гемодиализе и ультрафильтрации для разделения полипептидов с молекулярной массой от 800 до 10 000 Да по подвижности и последующего их анализа посредством масс-спектрометрии. Ультрафильтрат плазмы содержал 1394 полипептида при проведении процедуры с использованием высокопроницаемых мембран и 1046 полипептидов при применении мембран с низкой проницаемостью. В ультрафильтрате нормальной плазме обнаружено соответственно 544 и 490 полипептидов. Фрагмент с молекулярной массой 950,6 Да был идентифицирован с белком, обогащенным пролином, содержащимся в слюне, а пептид с молекулярной массой 1291,8 оказался фрагментом α -фибриногена. Структура остальных полипептидов и их токсический потенциал остались не уточненными.

Неопределенная ситуация с уремическими токсинами усугубляется отсутствием зависимости между различной степенью элиминации токсинов и исходами лечения больных гемодиализом. В мультицентровом рандимизированном исследовании, охватывающем 1846 больных, относительный риск смерти и вторичных исходов (частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений, снижение на 15% альбумина сыворотки и т.д.) не различались у пациентов, получающих стандартное лечение (степень снижения мочевины-66,3%, Kt/V-1,16), и тех, у которых перечисленные показатели вследствие использования высокопроницаемых мембран равнялись 72,5%, 1,71 и 1,53 (36). Таким образом, в крови больных с нарушенной функцией почек накапливаются вещества с доказанными токсическими свойствами и соединения, роль которых в патофизиологии уремического синдрома требует уточнения. Будущие исследования должны внести определенность в учение об уремических токсинах.

Литература

1. Abel M., Rithaler U., Zhang Y. et al. Expression of receptors for advanced glycosylated end-products in renal

- disease. *NDT*, 1995, 10, 1662-1667.
2. Addison T. On the disorders of the brain connected with diseased kidneys. *Guy's Hosp. Rep.* 1839, 4, 1-9.
 3. Almdal T., Egfjord M., Hansen B., Vilstrup H. Increased hepatic capacity of urea synthesis in acute and chronic uraemia in rats. *Clin. Nutr.*, 1991, 10, 206-212.
 4. Altmann P., Sawyer N., Cunningham J., Marsh F. Pterin metabolism in hemodialysis patients. *Pteridines*, 1989, 1, 111-117.
 5. Amann K., Wiest G., Mall G. et al. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1994, 4, 1814-1819.
 6. Anderson I., Mullen W., Meeker J. et al. Pennyroyal toxicity: measurement of toxic metabolite levels in two cases and review of literature. *Ann. intern. Med.*, 1996, 124, 726-734.
 7. Anderstam B., Katzarski K., Bergström J. Serum levels of N-dimethyl-L-arginine, a potential endogenous nitric oxide inhibitor in dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1997, 8, 1437-1442.
 8. Asaba H., Bergström J., Fjörst P. et al. The effect of renal transplantation on middle molecules in plasma and urine. *Clin. Nephrol.*, 1977, 8, 329-334.
 9. Asaba H., Alvestrand A., Bergström J. et al. Uremic middle molecules in non-dialyzed azotemic patients: relation to symptom and clinical biochemistries. *Clin. Nephrol.*, 1982, 17, 90-95.
 10. Asaba H. Accumulation and excretion of middle molecules. *Clin. Nephrol.*, 1983, 19, 116-123.
 11. Asaba H., Alvestrand A., Fjörst P. et al. Clinical implications of uremic middle molecules in regular hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.*, 1983, 19, 179-187.
 12. Baba S., Watanabe Y. Fecal methylamine and dimethylamin in chronic renal failure. *Analyt. Biochem.*, 1988, 175, 252-257.
 13. Babb A., Popovich R., Christopher T. et al. The genesis of the square-metre-hour hypothesis. *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs* 1971, 17, 81-91.
 14. Babb A., Farrell P., Uvell D. et al. Hemodialyser evaluation by examination of solute molecular spectra. *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs* 1972, 18, 98-105.
 15. Bachrach U., Wand Y., Tabib A. Polyamines: new cues in cell signal transduction. *News Physiol. Sci.*, 2001, 16, 106-109.
 16. Baker H., Frank J., Bacchi C. et al. Biopterin content of human and rat fluids and tissues determined protozoologically. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1974, 27, 1247-1253.
 17. Baylis C., Mitruka B., Deng A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produced systemic hypertension and glomerular damage. *J. Clin. Investig.*, 1992, 90, 278-281.
 18. Bergström J., Fjörst P., Zimmerman L. Uremic middle molecules exist and are biologically active. *Clin. Nephrol.*, 1979, 11, 229-238.
 19. Bergström J. Uremia is an intoxication. *Kidney int.*, 1985, 28, Suppl 17, S2-S4.
 20. Boerhaave H. In: Van Swieten G. *Commentaria in Hermanii Boerhaave aphorismos*. Paris 1773, v. 4, p. 168, №1229.
 21. Bostom A., Shemin D., Lapane K. et al. Hyperhomocysteinemia and traditional cardiovascular disease risk factors in end-stage renal disease patients on dialysis: a case-control study. *Atherosclerosis*, 1995, 114, 93-103.
 22. Boushey C., Beresford S., Omenn G., Motulsky A. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA*, 1995, 274, 1049-1057.
 23. Brune B., Hartzell P., Nicotera P., Orrenius S. Spermine prevents endonuclease activation and apoptosis in thymocytes. *Exp. Cell. Res.*, 1991, 195, 323-329.
 24. Bucala R., Tracey K., Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J. Clin. Investig.*, 1991, 87, 432-438.
 25. Cameron J. Towards the millennium: the history of renal anemia and the rational use of epoetin. *NDT*, 1999, 44 (Suppl 2), 10-21.
 26. Chapman G., Ward R., Farrell P. Separation and quantification of the «middle molecules» in uremia. *Kidney int.*, 1980, 17, 82-88.
 27. Christenson R. On granular degeneration of the kidney and their connexion with albuminuria etc. Ed. Adamant Black, Edinburgh, 1839.
 28. Clarke R., Robinson K., Naughten E. et al. Hyperhomocysteinemia an independent risk factors for vascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 1149-1155.
 29. Cohen B. Guanidiniosuccinic acid in uremia. *Arch. intern. Med.*, 1970, 126, 846-850.
 30. Cohen G., Glorieux G., Thornalley P. et al. Review on uraemic toxins III. Recommendation for handling uraemic retention solutes in vitro-towards a standardized approach for research on uraemia. *NDT*, 2007, 22, 3381-3390.
 31. Curtis H., Mettler M., Ettlinger L. Study of intestinal tyrosine metabolism using stable isotopes and gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr.*, 1976, 126, 569-580.
 32. De Smet R., David F., Sandra P. et al. A sensitive HPLC method for the quantification of free and total p-cresol in patients with chronic renal failure. *Clin. Chim. Acta*, 1998, 278, 1-21.
 33. Deguchi T., Ohtsuki S., Otagiri M. et al. Major role of organic anion transporter 3 in the transport of indoxyl sulfate in the kidney. *Kidney int.*, 2002, 61, 1760-1768.
 34. Descombes E., Perriard F., Fellay G. Diffusion kinetics of urea, creatinine and uric acid in blood during hemodialysis: clinical implications. *Clin. Nephrol.*, 1993, 40, 286-295.
 35. D'Hooge R., Rei Y., Marescan B., De Deyn P. Convulsive action and toxicity of uremic guanidino compounds: behavioral assessment and relation to brain concentration in adult mice. *J. Neurol. Sci.*, 1992, 112, 96-105.
 36. Eknoyan G., Beck G., Chenn G. et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *Engl. J. Med.*, 2002, 347, 2010-2019.
 37. Elliott A., Elliott J. Voltage-dependent inhibition of RCK1 K⁺ channels by phenol, p-cresol and benzyl alcohol. *Mol. Pharmacol.*, 1997, 51, 475-483.
 38. Enomoto A., Takeda M., Tojo A. et al. Role of organic anion transporters in the tubular transport of indoxyl sulfate and the induction of its nephrotoxicity. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002, 13, 1711-1720.
 39. Evenepoel P., Claus D., Geypens B. et al. Evidence for impaired assimilation and increased colonic fermentation of protein related to gastric acid suppression therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998, 12, 1011-1019.
 40. Fagner P., Man N., Cueille G. et al. Improved separation and quantification of the «middle molecules» G4-2 in uremia. *Clin. Chem.*, 1983, 29, 703-707.
 41. Fourcroy A., Vanquelin N. *Premoiere pour serviz a l'histoire naturelli, chemique et medicale, de l'urine humanie contenant quelques taits nouveaux sur son analyse et son alterations spontanee*. *Ann. Chemie*, 1779, 31, 48-71.
 42. Fourcroy A., Vanquelin N. *Nonvelles experiences sur l'uree*. *Ann. Mus. Histoire Naturelle*, 1808, 11, 226.
 43. Frerichs t. *Die Brightsche Nierenkrankheit und deren Behandlung*. Vieweg and Sohn, Braunschweig, 1851.
 44. Geypens B., Clans D., Evenepoel P. et al. Influence of dietary protein supplementations on the formation of bacterial metabolites in the colon. *Gut*, 1977, 41, 70-76.
 45. Giovannetti S., Biagini M., Balestri P. Uremia-like syndrome in dogs chronically intoxicated with methylguanidine and creatinine. *Clin. Sci.*, 1969, 36, 445-452.
 46. Giovannetti S., Balestri P., Barsotti G. Methylguanidine in uremia. *Arch. intern. Med.*, 1973, 131, 709-713.
 47. Goonasekera C., Rees D., Woolard P. et al. Nitric oxide synthase inhibitors and hypertension in children and

- adolescents. *J. Hypertens.* 1997, 15, 901-909.
48. Haag-Weber M., Mai B., H?rl W. Isolation of granulocyte inhibitory protein from uremic patients with homology of β 2-microglobulin. *NDT.* 1994, 9, 382-388.
 49. Haalas J., Gajiwala K., Maffei M. et al. Weight-reduction effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science.* 1995, 269, 543-546.
 50. Harpel P., Zhang X., Borth W. Homocysteine and hemostasis: pathogenetic mechanisms predisposing to thrombosis. *J. Nutr.*, 1996, 126, 1285S-1289S.
 51. Heimberger O., L?nnqvist F., Danielsson A. et al. Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1997, 8, 1423-1430.
 52. Hida M., Aiba Y., Samamura S. et al. Inhibition of the accumulation of uremic toxins in the blood and their precursors in the foods after oral administration of Lebenin, a lactic acid bacteria preparation in uremic patients undergoing hemodialysis. *Nephron*, 1996, 74, 349-355.
 53. Hohenegger M., Vermes M., Esposito R., Giordano C. Effect of some uremic toxins on oxygen consumption of rats in vivo and in vitro. *Nephron*, 1988, 48, 154-158.
 54. H?rl W., Haag-Weber M., Georgopoulos A., Block L. Physicochemical characterization of polypeptide present in uremic serum that inhibits the biological activity of polymorphonuclear cells. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 1990, 87, 6353-6357.
 55. Horowitz H. Uremic toxins and platelet function. *Arch. intern. Med.*, 1970, 7, 823.
 56. Ihle B., Cox R., Dunn S., Simenhoff M. Determination of body burden of uremic toxins. *Clin. Nephrol.* 1984, 22, 82-89.
 57. Imani F., Horii Y., Suthanthiran M. et al. Advanced glycosylation end-product specific receptor on human and rat T-lymphocytes mediate synthesis of interferon gamma: role in tissue remodeling. *J. exp. Med.*, 1993, 178, 2165-2172.
 58. Jankowski J., Giet M., Jankowski V. et al. Increased plasma phenylacetic acid in patients with end-stage renal failure inhibits iNOS expression. *J. Clin. Investig.*, 2003, 112, 256-254.
 59. Johansen K., Mulligan K., Tai V., Shambelan M. Leptin body composition and induces of malnutrition in dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1997, 8, 195A.
 60. Johns R., Moscicki J., Difazio C. Nitric oxide synthase inhibitor dose-dependently and reversibly reduces the threshold for halothane anesthesia: a role for nitric oxide in mediating consciousness. *Anesthesiology*, 1992, 77, 779-784.
 61. Johnson W., Hagge W., Wagoner R. et al. Effects of urea loading in patients with far-advanced renal failure. *Mayo Clin. Proc.*, 1972, 47, 21-29.
 62. Kabanda A., Jadonl M., Pochet J. et al. Determinants of the serum concentrations of low molecular weight proteins in patients on maintenance hemodialysis. *Kidney int.*, 1994, 45, 1689-1696.
 63. Kaneda Y., Suga A. Usefulness of serum neopterin in renal transplantation considering the neopterin/creatinine ratio. *Nephron*, 1988, 49, 259-260.
 64. Keweloh H., Diefenbach R., Rehm H. Increase of fenol tolerance of *Esherichia coli* by alteration of the fatty acid composition of the membrane lipid. *Arch. Microbiol.* 1991, 157, 49-53.
 65. Kielstein J., B?ger R., Bode-B?ger S. et al. Low dialysis of asymmetric dimethylarginine (ADMA)-in vivo and in vitro evidence of significant protein binding. *Clin. Nephrol.*, 2004, 62, 295-300.
 66. Kishore B. Some observations on the in vivo and in vitro effects of guanidinosuccinic acid on the nervous system of laboratory animals. *Acta Med. Bio.*, 1983, 31, 79-85.
 67. Kopple J., Gordon S., Wang M., Swendseid M. Factors affecting serum and urinary guanidinosuccinic acid level in normal and uremic subjects. *J. Lab. Clin. Med.*, 1977, 90, 303-311.
 68. Kusher D., Beckman B., Nguyen L. et al. Polyamines in the anemia of end-stage renal disease. *Kidney int.*, 1991, 39, 725-732.
 69. Lamb E., Cattell W., Dawney A. In vitro formation of advanced glycation products in peritoneal dialysis fluid. *Kidney int.*, 1995, 47, 1768-1774.
 70. Lascelles P., Taylor W. The effect upon tissue respiration in vitro metabolites which accumulate in uremic coma. *Clin. Sci.*, 1966, 31, 403-413.
 71. Leeming R., Blair J., Melikian V., O?Gorman D. Biopterin derivatives in human body fluids and tissues. *J. Clin. Pathol.*, 1976, 29, 444-451.
 72. Leuwenhoek A. van. Observations D. Anthonii Leuwenhoek de natis e semine genitali animalcules. *Phil. Trans.*, 1678, 12, 1040-1043.
 73. Liew F., Millott S., Parkinson C. et al. Macrophage killing of *Leishmania* parasite in vivo is mediated by nitric oxide from L-arginine. *J. Immunol.*, 1990, 144, 4794-4797.
 74. Lim J., Gasson C., Kaji D. Urea inhibits NaK2Cl cotransport in human erythrocytes. *J. Clin. Invest.*, 1995, 96, 2126-2132.
 75. MacAllister R., Whitley G., Vallance P. Effects of guanidine and uremic compounds on nitric oxide pathways. *Kidney int.*, 1994, 45, 737-742.
 76. MacAllister R., Rambausek M., Vallance P. et al. Concentration of dimethyl-L-arginine in the plasma of patients with end-stage renal failure. *NDT*, 1997, 11, 2449-2452.
 77. Mani N. La deconverte de l'uremie experimentale pur Jean-Lous Prevost et Jean Batiste Dumas. Geneve, 1821, *Med. Hyg.* 1963, 21, 408-409.
 78. Massry S., Smogorzewski M. Mechanisms through which parathyroid hormone mediated its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin. Nephrol.*, 1994, 14, 219-231.
 79. Massry S., Smogorzewski M. Parathyroid hormone, chronic renal failure and the liver. *Kidney int.*, 1997, 52, Suppl. 62, S5-S7.
 80. Matsuoka H., Itoh S., Kimoto M. et al. Asymmetrical dimethylarginine, an endogenous nitric oxide inhibitor, in experimental hypertension. *Hypertension*, 1997, 29, 242-247.
 81. Maxfield F., Willingham M., Davies P., Pastan I. Amines inhibit the clustering of β 2-macroglobulin and EGF on the fibroblast cell surface. *Nature* 1979, 277, 661.
 82. Menyhart J., Grof J. Many hitherto unknown peptides are principal constituents of «uremic» middle molecules. *Clin. Chem.*, 1981, 27, 1712-1716.
 83. Miyata T., Inagi R., Iida Y. et al. Involvement of β 2-microglobulin modified with advanced glycation end products in the pathogenesis of hemodialysis-associated amyloidosis. *J. Clin. Investig.*, 1994, 93, 521-528.
 84. Miyata T., Ueda T., Shinzato T. et al. Accumulation of albumin-linked and free-form pentosidine in the circulation of uremic patients with end-stage renal failure: renal implication in the pathophysiology of pentosidine. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1996, 7, 1198-1206.
 85. Monti J., Brunet P., Berland Y. et al. Opposite effects of urea on hemoglobin-oxygen affinity in anemia in chronic renal failure. *Kidney int.*, 1995, 48, 827-831.
 86. Morrissey J., Klahr S. Enalapril decreases nuclear factor KB activation in the kidney with uretral obstruction. *Kidney int.*, 1997, 52, 926-933.
 87. Motojima M., Nishuima F., Ikoma M. et al. Role for «uremic toxin» in progressive loss of intact nephrons in chronic renal failure. *Kidney int.*, 1991, 40, 461-469.
 88. Motojima M., Hosokawa A., Yamato H. et al. Uraemic toxins induced proximal tubular injury via organic anion transporter 1-mediated uptake. *Br. J. Pharmacol.*, 2002, 135, 555-563.

Полный список литературы см. на сайте www.urt.ru