

Б.Г. Лукичев¹, О.Ю. Подгаецкая², А.В. Карунная¹, А.Ш. Румянцев¹
ИНДОКСИЛ СУЛЬФАТ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК*B.G. Lukichev, A.V. Karunnaya, A.Sh. Rummyantsev*
INDOXYL SULPHATE AT CHRONIC KIDNEY DISEASE¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; ² ООО Центр семейной медицины «Моника», Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре приведены литературные данные о механизмах токсического действия индоксил сульфата при дисфункции почек.

Ключевые слова: индоксил сульфат, оксидативный стресс, интерстициальный фиброз, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз.

ABSTRACT

Literary data about the mechanisms of toxic effect of indoxyl sulfate at kidney dysfunction are provided in the review.

Key words: indoxyl sulfate, oxidative stress, interstitial fibrosis, cardiovascular diseases, osteoporosis.**ВВЕДЕНИЕ**

Нарушение функции почек постепенно приводит к развитию особого варианта синдрома хронической полиорганной недостаточности. В рамках механизмов его формирования рассматривается группа веществ, которые принято называть уремическими токсинами (УТ) [1]. Более 20 лет назад J. Bergstrom, P. Furst [2] описали критерии, которым должно соответствовать вещество, являющиеся УТ. Таковыми, по мнению авторов, могут считаться химически идентифицированные структуры, присутствующие в биологических жидкостях и соответствующие следующим характеристикам:

- их содержание в крови и тканях у уремических больных должно во много раз превышать такие же концентрации у здоровых людей;
- высокое содержание в тканях должно коррелировать с развитием уремических симптомов;
- токсический эффект в диапазонах концентраций, определяемых в тканях уремического больного, должен быть подтвержден не только в опытах *in vitro*, но и в эксперименте на лабораторных животных;
- концентрации, используемые в экспериментах, должны соответствовать таковым у больных.

Приведенные критерии позволяют понять, что термин «уремические» связан с тем, что вещества,

обычно присутствующие в плазме крови практически здорового человека, накапливаются в высоких («токсичных») концентрациях не только в крови, но и в тканях организма по мере снижения функции почек.

В 1999 г. Европейское Общество Искусственных Органов (European Society for Artificial Organs, ESAO) учредило Европейскую группу по уремическим токсинам (European Uremic Toxins (EUTox) Work Group), которая к настоящему времени идентифицировала более 100 веществ, отвечающих критериям УТ [1, 3–5]. Первоначально их разделили на 3 группы в соответствии с молекулярной массой:

1. Низкомолекулярные вещества (молекулярная масса <500 Да);
2. Среднемолекулярные вещества (молекулярная масса 500–12 000 Да);
3. Крупномолекулярные вещества (молекулярная масса >12 000 Да).

Кроме молекулярной массы, необходимы такие показатели, как растворимость в воде и степень связи с белками крови. 25 веществ (за исключением двух, имевших молекулярную массу < 500 Да) были идентифицированы не только в свободном, но и связанном с белками виде. О токсичности судили по соотношению их концентрации в крови больных и здоровых лиц [1, 6]. В перечень не вошли соединения с молекулярной массой >60 000 Да и неорганические вещества даже с известными токсическими свойствами (фосфаты, алюминий, калий, H₂O₂ и т. д.).

Карунная А.В. 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корпус 54, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел. (812) 234-01-65, E-mail: a.v.karunnaya@yandex.ru

В последующих публикациях EUTox [7, 8] были рассмотрены специальные вопросы вариабельности приведенных концентраций токсинов и стандартизации процедуры изучения их токсических эффектов.

В обзоре G. Cohen и соавт. [7] был опубликован обновленный список УТ. В него дополнительно были включены конечные продукты гликирования, накопление которых стимулирует воспалительную реакцию и ассоциировано с поражением эндотелия:

- 3-карбокситетрагидро-2H-пирон-2-фуранпропионовая кислота (СМРPF), блокирующая связывание лекарственных средств с альбумином и ассоциированная с развитием нейропатии и анемии;
- провоспалительные цитокины;
- диметилгуанидин, ингибирующий активность Са-АТФазы;
- гиппуровая кислота, способствующая снижению толерантности к глюкозе и препятствующая связыванию лекарственных препаратов с белками;
- гомоцистеин, накопление которого приводит к повреждению эндотелия сосудов;
- индол-3-уксусная кислота, обладающая провоспалительной цитотоксичностью и ассоциированную со снижением синтеза оксида азота;
- индоксил сульфат, ассоциированный с поражением эндотелия, угнетением репаративных процессов и реакции остеобластов на паратгормон, конкурентно угнетающий связывание лекарственных препаратов с белками, активирующий оксидативный стресс и пролиферацию клеток гладкой мускулатуры;
- кинуренин, ассоциированный с развитием нейропатии;
- хинолиновая кислота, также ассоциированная с развитием нейропатии;
- индолуксусная кислота, угнетающая синтез оксида азота;
- фенолы, ассоциированные с дисфункцией иммунной системы и развитием нейропатии [8, 9].

Динамика уровня обсуждаемых УТ широко используется при изучении эффективности применения различных вариантов заместительной почечной терапии: хронического гемодиализа [16, 19, 21, 22, 26–28], перитонеального диализа [22], энтеросорбции [29–31].

Длительное время наименее изученными оставались свойства УТ, связанные с белками крови. Это было обусловлено тем, что они не элиминируются во время стандартного диализа, и связь с белком не позволяет реализовать их токсический эффект, так как предполагалось, что последний обусловлен только свободной фракцией. Первые

публикации о роли УТ, связанных с белками крови при уремии, относятся к началу 70-х годов прошлого века [10]. Однако только в 1993–1994 гг. была доказана роль белковосвязанных УТ в развитии ряда осложнений у пациентов, получающих гемодиализ [11–13]. Установлено, что некоторые из них необычайно токсичны, и их уровень в крови в несколько раз превосходит уровень веществ, находящихся в свободном состоянии [14].

Часть белковосвязанных УТ имеют непосредственное отношение к развитию и прогрессированию не только ХБП, но и других систем организма, в частности – сердечно-сосудистой.

Связь кардиальной и почечной патологии давно привлекает внимание как кардиологов, так и нефрологов. В настоящее время стало понятным, что любое повреждение почек, как острое, так и хроническое, ассоциируется не только с высокой общей летальностью, в первую очередь, за счет сердечно-сосудистых заболеваний. Например, в 2009 г. в США 31% смертей были обусловлены именно этой причиной [15]. Следует отметить, что у пациентов даже с ранними стадиями ХБП вероятность умереть от сердечно-сосудистых событий в 5–10 раз выше, чем вероятность дожить до терминальных стадий ренального заболевания [16]. Это объясняется сходством патогенетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП (дисфункция эндотелия, активация ренин-ангиотензиновой системы, оксидативный стресс, системный воспалительный ответ), параллелизмом между формированием и прогрессированием коронарного и некоронарного атеросклероза и гломерулосклероза с повышением риска развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений [17, 18].

Наиболее важными представителями УТ, роль которых в патогенезе патологии сердечно-сосудистой системы была доказана, признаны индоксил сульфат, паракрезол сульфат (p-крезол), карбокситетрагидро-2H-пиронпропионовая кислота [15, 16, 19, 20].

Характерной чертой УТ, связанных с белками, является их более медленная элиминация по сравнению с водорастворимыми веществами [5, 14, 22]. В частности, известно, что во время стандартного сеанса гемодиализа через диализную мембрану путем диффузии выводятся вещества, находящиеся в свободном, водорастворимом состоянии. Попытки применения гемодиализа, использования диализаторов большой площади и высокой проницаемости сопровождалась увеличением клиренса этих веществ, главным образом, за счет свободной

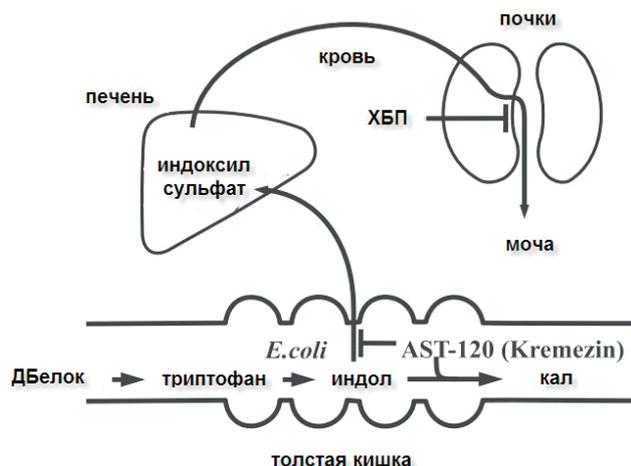


Рис. 1. Схема метаболизма индоксил сульфата. ДБелок – белок диетарного происхождения, AST-120 (Kremezin) – энтеросорбент.

фракции [23]. Доказательства этого были получены благодаря применению высокоэффективной жидкостной хроматографии, при помощи которой стало возможным определять не только общую, но и свободную концентрацию различных веществ [8, 11, 17, 23–25].

Однако недавно было показано, что современная оптимальная конвективная стратегия, в частности – гемодиализация – позволяет удалять в том числе и часть связанных с белком уремических токсинов [27, 28]. В остром эксперименте было продемонстрировано преимущество этой тактики по сравнению с гемодиализом на высокопроницаемых мембранах, причем постдиффузионная гемодиализация имела большие преимущества по сравнению с преддиффузионной техникой проведения процедуры [24, 25].

ИНДОКСИЛ СУЛЬФАТ

Индоксил сульфат (ИС) является продуктом метаболизма незаменимой аминокислоты триптофана. Его молекулярная масса составляет 213 Да. Схема метаболизма ИС представлена на рис.1.

Часть триптофана, образующегося из диетарного белка в тонкой кишке, поступая в толстую кишку, превращается в индол под действием триптофаназы, которую продуцирует кишечная флора, в частности, *E.coli*. Далее часть индола удаляется вместе с каловыми массами, а часть всасывается

Содержание ИС в сыворотке крови здоровых лиц и пациентов с ХБП, $X \pm \sigma$

| Индоксил сульфат | Здоровые, мг/дл | Пациенты с ХБП, мг/дл |
|------------------|-----------------|-----------------------|
| Общий | 0,60±5,40 | 53,00–263,00 |
| Свободный | 0 | 3,22–7,15 |

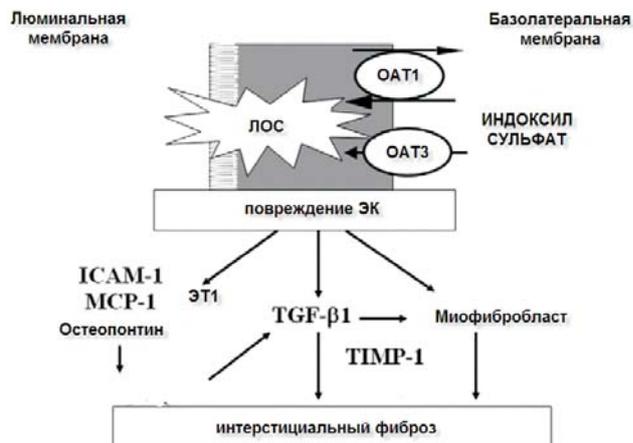


Рис. 2. Схема развития интерстициального фиброза при воздействии индоксил сульфата. ЛОС – свободные радикалы, ОАТ – органический анионный транспортер, ЭТ – эндотелин, ЭК – эпителиальные клетки.

ся и с током крови попадает в печень, где после окисления и сульфатирования превращается в ИС. Следует отметить, что индол является прототипом не только ИС, но целого семейства связанных с белками уремических токсинов [37, 38]. Из печени ИС поступает в кровь, где не менее 90% его связано с альбуминами [37, 38]. В связи с тем, что в физиологических условиях белковосвязанные вещества не могут проникать через базальную мембрану, основная часть ИС экскретируется почками путем тубулярной канальцевой секреции. При ХБП клиренс этого УТ снижается и концентрация его в крови постепенно повышается [18, 37–39]. В таблице представлено содержание ИС в сыворотке крови здоровых лиц и пациентов с ХБП.

Пионерами изучения токсического воздействия ИС на организм являются японские исследователи Т. Niwa и М. Ize, которые в 1993 г. [12] установили, что при удалении 5/6 массы почек у лабораторных животных введение ИС приводило к ускорению развития гломерулярного склероза и снижению скорости клубочковой фильтрации. В дальнейшем эти данные были неоднократно подтверждены [4, 13, 20, 41, 42].

В многочисленных исследованиях, выполненных *in vitro* и *in vivo*, у пациентов с ХБП на диализном этапе, а также получающих заместительную почечную терапию, последовательно уточнены механизмы токсического воздействия ИС на организм. Как уже было сказано, этот УТ принимает участие в прогрессировании тубулоинтерстициального фиброза и гломерулярного склероза при ХБП (рис. 2).

Около 90% ИС в сыворотке крови связано с альбумином. Поэтому путем клубочковой фильтрации из организма удаляется лишь небольшая его часть,

находящаяся в свободном состоянии. Основной путь элиминации – канальцевая секреция.

Одним из механизмов повреждения почек УТ на уровне канальцевых клеток является угнетение их транспортных систем. Установлено, что ИС попадает из крови в клетки канальцевого эпителия благодаря органическим анионным транспортёрам типов 1 и 3 (OAT1 и OAT3). При этом OAT1 расположен на базолатеральной мембране клеток проксимальных канальцев, а OAT3 – проксимальных и дистальных канальцев.

Накопление ИС активизирует НАДФ-оксигеназу, которая стимулирует развитие локального оксидативного стресса [20, 48]. Активированные формы кислорода образуются в реакциях одно-, двух- и трехэлектронного восстановления кислорода. Возникновение активированного кислорода в клетке можно рассматривать как последовательные этапы восстановления кислорода до воды. Продуктами одноэлектронного восстановления являются супероксидный анион-радикал и гидроперекисный радикал.

Супероксидный анион-радикал (O_2^-) не обладает сильными окислительными свойствами. Он генерируется в основном за счет «паразитных» химических реакций, происходящих в начале и середине цепи дыхательных ферментов митохондрий. При этом донорами электронов служат ионы Fe^{3+} , Cu^{2+} , семихиноны и некоторые другие продукты дыхания. В отличие от кислорода, для передвижения которого мембраны не представляют преграды, супероксидный анион-радикал, обладая зарядом, окружен молекулами воды, что не дает ему возможности преодолеть гидрофобный мембранный барьер. Кроме того, время полужизни радикала составляет несколько микросекунд, поэтому он быстро становится источником более активных форм кислорода, дисмутируя до пероксида водорода.

Гидропероксильный радикал (HO_2) – более сильный окислитель, чем O_2^- . Он возникает при протонировании O_2^- в кислой среде, при взаимодействии H_2O_2 с органическими радикалами. Гидропероксильный радикал способен проникать сквозь биологические мембраны, свободно диффундировать между компартментами клетки и реагировать с ненасыщенными жирными кислотами, некоторыми аминокислотами, такими как гистидин, метионин и триптофан.

Пероксид водорода (H_2O_2), гидроперекисный анион ($H^+ + HO_2^-$) и пероксидный анион ($H^+ + O_2^{2-}$) – продукты двухэлектронного переноса на молекулу O_2 . Радикалы $H^+ + O_2^{2-}$ и $H^+ + HO_2^-$ быстро протониру-

ются в кислой среде, но могут вступать в реакции с органическими радикалами. H_2O_2 – окислитель средней силы, сам по себе он не инициирует перекисное окисление липидов, но служит источником образования гидроксильного радикала. H_2O_2 возникает в ферментативных реакциях с оксидазами, переносящими 2 электрона на O_2 , и реакции дисмутации $HO_2\cdot$ и $O_2\cdot^-$ в основном с участием, а также и без участия супероксиддисмутазы. Это соединение не является свободным радикалом, но участвует в качестве окислителя во многих реакциях. В отличие от супероксида, H_2O_2 способен диффундировать через мембраны. Пероксид может инактивировать некоторые ферменты, окисляя их тиоловые группы.

В процессе окислительного стресса происходит повреждение основных клеточных структур: ДНК, белков и липидов. Молекула ДНК может повреждаться напрямую, в основном – гидроксид-радикалом и (в гораздо меньшей степени) супероксид-анионом кислорода. Наиболее распространенный и легко обнаруживаемый тип повреждения белков – образование карбонильных групп при окислении аминокислот лизина, аргинина и пролина. Свободные радикалы атакуют белки по всей длине полипептидной цепи, нарушая не только первичную, но и вторичную, а также третичную их структуру, что приводит к агрегации или фрагментации белковой молекулы. Многие ферменты, содержащие SH-группы, такие как АТФазы или дегидрогеназы, легко окисляются в результате свободнорадикальной атаки.

Процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) является важной причиной накопления клеточных дефектов. Основным субстратом ПОЛ являются полиненасыщенные цепи жирных кислот, входящие в состав клеточных мембран, а также липопротеинов. Их атака кислородными радикалами приводит к образованию гидрофобных радикалов, взаимодействующих друг с другом. Образующиеся липидные радикалы, в свою очередь, могут атаковать молекулы белков и нуклеиновых кислот. Альдегидные группы этих соединений образуют межмолекулярные сшивки, что сопровождается нарушением структуры макромолекул и дезорганизует их функционирование. Окисление липидов приводит к нарушению нормальной упаковки мембранного бислоя, что способствует повреждению и мембраносвязанных белков, например, Na/K-АТФазы, принимающей непосредственное участие в поддержании ионного гомеостаза клетки. В митохондриях могут повреждаться как ферменты матрикса, так и компоненты дыхательной цепи.

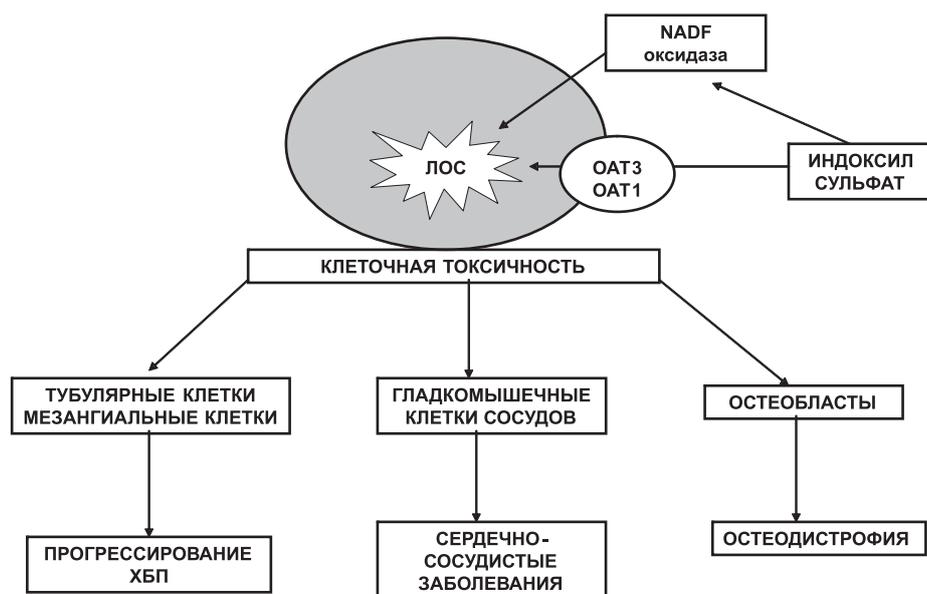


Рис. 3. Механизм токсического действия индоксил сульфата при уремии. ЛОС – локальный оксидативный стресс, ОАТ – органический анионный транспортер.

Поврежденные мембраны утрачивают энергетический потенциал, контроль за ионными потоками и медиаторными системами, в конечном счете, это приводит к гибели клетки [20, 48].

Свободные радикалы в клетках канальцев активируют NF-κB (ядерный фактор каппа В), который увеличивает экспрессию PAI-1 (ингибитора активатора плазминогена 1-го типа). Роль PAI-1 в патогенезе ХБП подтверждена на примере PAI-1-дефицитных крыс, которые отличаются замедленным снижением функции почек [40]. Было показано, что введение ИС таким крысам вызывает развитие фиброза почек, а его введение крысам с повышенным артериальным давлением приводило к экспрессии трансмембранного белка клеток, провоцировало старение клеток, сопровождавшееся фиброзом почечной паренхимы [20, 41].

Наряду с этим, увеличивается продукция TGF-β1 (трансформирующего фактора роста – β1), TIMP-1 (тканевого ингибитора металлопротеиназы-1) и про-альфа-1-коллагена, и некоторых химокинов, таких как ICAM1 (межклеточная молекула адгезии 1-го типа), MCP1 (моноцит хемоаттрактант 1-го типа), остеопонтин и эндотелин1. Они способствуют инфильтрации эпителия макрофагами, которые, в свою очередь, синтезируют TGF-β1. TGF-β1 стимулирует продукцию TIMP-1 и коллагена. Поврежденные эпителиальные клетки трансформируются в миофибробласты по механизму эпителиально-мезенхимальной трансформации [47], что в дальнейшем приводит к развитию интерстициального фиброза. Нарушение функции проксимальных канальцев приводит к повышению давления сначала в них, а затем и в клубочках, что ведет к развитию гломерулярного склероза.

Таким образом, ИС, который накапливается у пациентов с уремией, способствует повреждению практически всех клеток нефрона [5, 40, 57, 58, 61–63]. Гибель нефрона замыкает этот порочный круг [12, 40, 45].

Изучена возможная связь между концентрацией ИС и кислород-чувствительным механизмом в эритропоэтин-чувствительных клетках, которая может частично объяснить недостаточность продукции эритропоэтина в почках при терминальной стадии почечной недостаточности [5].

Немаловажно, что ИС участвует в прогрессировании не только ХБП, но и в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [64–66] (рис. 3).

Известно, что он ингибирует пролиферацию эндотелия и его способность к регенерации и стимулирует пролиферацию гладкомышечных стенок сосудистой стенки [14, 31, 56, 67–70]. В эндотелиальных клетках ИС потенцирует локальный оксидативный стресс посредством изменения баланса между про- и антиоксидативными механизмами по механизму, аналогичному описанному выше в клетках нефрона.

S. Lekawanvijit и соавт. [79] опытным путём доказали, что ИС усиливает синтез сердечных фибробластов и гипертрофию миоцитов новорожденных мышечных клеток за счет усиления синтеза провоспалительных цитокинов – ИЛ-1β, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли. Французские исследователи S. Liabeuf, T.V. Drüeke, Z.A. Massy [18] подтвердили выводы ряда предшествующих исследователей [15, 28, 73] о том, что у диализных пациентов повышенный уровень в крови свободного ИС позволяет прогнозировать сердечно-сосудистые события. У больных с ХБП в преддиализный период данный показатель

может быть использован как независимый фактор риска, подобно Фремингемскому [55].

Установлено также, что сывороточная концентрация ИС ассоциирована с высоким уровнем ЛПНП, которые являются фактором риска атеросклероза, особенно у пациентов на гемодиализе [74]. Кроме того, экспериментально установлено, что ИС ингибирует продукцию оксида азота эндотелием через активизацию свободных радикалов в эндотелиальных клетках [75]. Н. Yamamoto и соавт. [85] установили влияние ИС на сосудистую стенку с усилением пролиферации гладкомышечных клеток сосудов крыс. К. Таки и соавт. [82], на основании изучения течения атеросклероза у 224 гемодиализных больных, высказали мнение, что ИС играет в прогрессировании атеросклероза роль, аналогичную холестерину.

А. Adijiang и соавт. [84] показали на модели крыс с артериальной гипертензией, что высокая концентрация ИС ассоциирована с уплотнением стенок и кальцификацией аорты у мышей с повышенным АД. Авторы объясняют это обстоятельство тем, что остеобластспецифический протеин, остеоопонтин, связывающий его фактор 1 алкалинфосфатазы и остеокальцин способствуют снижению экспрессии актина в гладкомышечных клетках и трансформации гладкомышечных клеток стенки аорты в остеобластоподобные клетки под влиянием ИС.

Недавно показано, что ИС может усиливать костные изменения при ХБП (см. рис. 3). В культуре остеобластов он вызывал экспрессию ОАТЗ, за счет чего накапливался в них. Возникающий при этом локальный оксидативный стресс сопровождался уменьшением числа рецепторов к ПТГ [86]. Следовательно, ретенция ИС может вести к развитию остеодистрофии. Назначение энтеросорбента AST-120 (Kremezin) приводило к снижению цитотоксичности ИС и замедляло прогрессию остеодистрофии у крыс с ХБП [87].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ литературных данных позволяет сделать вывод о доказанности отрицательного влияния ИС на основные гомеостатические функции организма пациентов с ХБП. Нам представляется особо важным то обстоятельство, что данный УТ может быть использован для динамического наблюдения за пациентами, получающими заместительную почечную терапию, по сути дела, в качестве маркера уремической интоксикации. Кроме того, высокий уровень ИС должен настораживать практического врача в плане высокой вероятности развития сердечно-сосудистых

катастроф и прогрессирования костных нарушений у пациентов с ХБП. С целью нормализации данного показателя может быть использована малобелковая диета (додиализный этап ХБП), а также энтеросорбенты (додиализный и диализный этап ХБП).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003; 63 (5): 1934-1943
2. Bergstrom J, Furst P. Uremic toxins. *Kidney Int* 1978; 8 (Suppl. 1): 9-12
3. Rutkowski P. Kliniczne i metaboliczne następstwa zatrucia mocznicowego. *Przegl Lek* 2006; 63 (4): 209-217
4. Vanholder R, De Smet R, Lameire NH. Redesigning the map of uremic toxins. *Contrib Nephrol* 2001; 133: 42-70
5. Chiang CK, Tanaka T, Nangaku M. Dysregulated oxygen metabolism of the kidney by uremic toxins: review. *J Ren Nutr* 2012; 22(1): 77-80
6. Синюхин ВН, Стецюк ЕА, Арзуманов СВ. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013; 1: 30-35
7. 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
8. Сивков АВ, Синюхин ВН, Бебешко ЕВ. Уремический токсин паракрезол у больных с терминальной стадией ХПН. *Экспериментальная и клиническая урология* 2012; №1: 68-71
9. Vanholder R, Schepers E, Pletinck A et al. An update on protein-bound uremic retention solutes. *J Ren Nutr* 2012; 22 (1): 90-94
10. Wengle B, Hellström K. Volatile phenols in serum of uraemic patients. *Clin Sci* 1972; 43:493-498
11. Niwa T. Phenol and p-cresol accumulated in uremic serum measured by HPLC with fluorescence detection. *Clin Chem* 1993; 39: 108-111
12. Niwa T, Ise M, Miyazaki T. Progression of glomerular sclerosis in experimental uremic rats by administration of indole, a precursor of indoxyl sulfate. *Am J Nephrol* 1994; 14(3):207-212
13. Niwa T, Ise M. Indoxyl sulfate, a circulating uremic toxin, stimulates the progression of glomerular sclerosis. *J Lab Clin Med* 1994; 124: 96-104
14. Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med* 2001; 344: 102-107
15. Kochanek KD, Xu J, Murphy SL, Minino AM, Kung HS. Deaths: preliminary Data for 2009. *Nat Vital Stat Rep* 2011;4:59
16. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, Collins AJ. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:489-495
17. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология*. 2005; 9(3):7-15
18. Шутов АМ, Серов ВА. Кардиоренальный и ренокардиальный синдромы. *Нефрология* 2009; 13(4):59-63
19. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K et al. Removal of middle molecules and protein-bound solutes by peritoneal dialysis and relative with uremic symptoms. *Kidney Int* 2003; 64: 2238-2243
20. Bammens B, Evenepoel P, Keuleers H et al. Free serum concentration of the protein-bound retention solute p-cresol predicts mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69: 1081-1087
21. De Smet R, Kaer J van, Vlem B et al. Toxicity of free p-cresol: a prospective and cross-sectional analysis. *Clin Chemistry* 2003; 49: 470-478
22. Liabeuf S, Drüeke TB, Massy ZA. Protein-Bound Uremic Toxins: New Insight from Clinical Studies. *Toxins* 2011; 3: 911-919

23. Sirich TL, Luo FJ, Plummer NS, Hostetter TH, Meyer TW. Selectively increasing the clearance of protein-bound uremic solutes. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(4):1574-1579
24. Bammens B, Evenepoel P, Keuleers H, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Free serum concentrations of the protein-bound retention solute p-cresol predict mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69: 1081–1087
25. 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
26. Cheng-Jui Lin, Chih-Kuang Chuang, Hsuan-Liang Liu et al. The serum levels of P-cresol and Indoxyl sulfate in different hemodialysis vintage. *J Clin Medicine and Research* 2011; 3(8): 114-119
27. Meert N, Beerenhout C, Schepers E, Glorieux G, Kooman J, Vanholder R. Evolution of protein-bound uraemic solutes during predilution haemofiltration. *J Nephrol* 2009; 22 (3): 352-357
28. Fagugli RM, De Smet R, Buoncristiani U, Lameire N, Vanholder R. Behavior of nonprotein- bound and proteinbound uremic solutes during daily hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (2): 339-347
29. Martinez A, Recht N, Hostetter T, Meyer T. Removal of p-cresol sulfate by hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3430–3437
30. De Smet R, David F, Sandra P, Van Kaer J 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
31. De Loor H, Bammens B, Evenepoel P et al. Gas chromatographic- mass spectrometric analysis for measurement of p-cresol and its conjugated metabolites in uremic and normal serum. *Clin Chem* 2005; 51(8): 1535-1538
32. Niwa T. Update of uremic toxin research by mass spectrometry. *Mass Spectrom* 2011; 30(3):510-521
33. Niwa T, Miyazaki T, Tsukushi S et al. Accumulation of indoxil-beta-D-glucuronide in uremic serum: suppression of its production by oral sorbent and efficient removal by hemodialysis. *Nephron* 1996; 74: 72–78
34. Lin CJ, Wu CJ, Pan CF et al. Serum protein-bound uraemic toxins and clinical outcomes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3693–3700
35. Meijers BK, Bammens B, de Moor et al. Free p-cresol is associated with cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 73: 1174–1180
36. Niwa T, Nomura T, Sugiyama S, Miyazaki T, Tsukushi S, Tsutsui S. The protein metabolite hypothesis, a model for the progression of renal failure: an oral adsorbent lowers indoxyl sulfate levels in undialyzed uremic patients. *Kidney Int* 1997; 62 (Suppl 1) S23-S28
37. Sanaka T, Sugino N, Teraoka S, Ota K. Therapeutic effects of oral sorbent in undialyzed uremia. *Am J Kidney Dis* 1988; 12: 97–103
38. Fujii H, Nishijima F, Goto S et al. Oral charcoal adsorbent (AST-120) prevents progression of cardiac damage in chronic kidney disease through suppression of oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2089–2095
39. Lin CJ, Chen HH, Pan CF et al. p-Cresylsulfate and indoxyl sulfate level at different stages of chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal* 2011; 25(3): 191-197
40. Curtius HC, Mettler M, Ettlinger L. Study of the intestinal tyrosine metabolism using stable isotopes and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr* 1976; 126: 569–580
41. Vanholder R, Meert N, Schepers E et al. Review on uraemic solutes II-Variability in reported concentrations: causes and consequences. *NDT* 2007; 22: 3115–3121
42. Burchell B, Coughtrie MW. Genetic and environmental factors associated with variation of human xenobiotic glucuronidation and sulfation. *Environ Health Perspect* 1997; 105 (Suppl. 4): 739–747
43. Vanholder R, Bammens B, de Loor H et al. The unfortunate end of p-cresol as a uraemic toxin. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(5): 1464–1467
44. Vanholder R, van Laecke S, Glorieux G. What is new in uremic toxicity? *Pediatr Nephrol* 2008; 23(8): 1211–1221
45. Meijers BK, Evenepoel P. The gut–kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate and CKD progression. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(3): 759–761
46. de Carvalho JT Jr, Dalboni MA, Watanabe R et al. Effects of spermidine and p-cresol on polymorphonuclear cell apoptosis and function. *Artif Organs* 2011; 35(2): 27-32
47. Галишон П, Гертиг А. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как биомаркер почечного фиброза: готовы ли мы применить теоретические знания на практике? *Нефрология* 2013; 17 (4): 9-16
48. Miyazaki T, Ise M, Hirata M et al. Indoxyl sulfate stimulates renal synthesis of transforming growth factor-beta 1 and progression of renal failure. *Kidney Int Suppl* 1997; 63: S211–S214
49. Adijiang A, Shimizu H, Higuchi Y et al. Indoxyl sulfate reduces klotho expression and promotes senescence in the kidneys of hypertensive rats. *J Ren Nutr* 2011; 21: 105–109
50. Namba S, Okuda Y, Morimoto A et al. A serum indoxil sulfate is a useful predictor of chronic kidney disease. *Rinsho Byori* 2010; 58(5):448-453
51. Nii-Kono T, Iwasaki Y, Uchida M et al. Indoxil sulfate induces skeletal resistance to parathyroid hormone in cultured osteoblastic cell. *Kidney Int* 2007: April, 71(8); 738-743
52. Chiang CK, Tanaka T, Inagi R et al. Indoxil sulfate, a representative uremic toxin suppresses erythropoietin production in a HIF-dependent manner. *Lab Invest* 2011; 91(11):1564-1571
53. Shimizu H, Bolati D, Adijiang A et al Indoxil sulfate down-regulates renal expression of Klotho through production of ROS and activation of nuclear factor-kB. *Am J Nephrol* 2011; 33(4): 319-324
54. Kawakami T, Inagi R, Wada T et al. Indoxyl sulfate inhibits proliferation of human proximal tubular cells via endoplasmic reticulum stress. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299(3): F568-F576
55. Shimizu H, Bolati D, Adijiang A et al. Senescence and dysfunction of proximal tubular cells are associated with activated p 53 expression by indoxil sulfate. *J Cell Physiol* 2010; 299(5): 1110-1117
56. Oda T, Yung Y, Kim H et al. PAI-1 deficiency attenuates the fibrogenic response to uretral obstruction. *Kidney Int* 2001; 60: 587–596
57. Woojin Lee, Richard B. Transporters and renal drug elimination. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004; V 44: 137-166
58. Richard B. Transporters and renal drug elimination. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004; V 44: 137-166
59. Taki K, Nakamura S, Miglinas M, Enomoto A, Niwa T. Accumulation of indoxyl sulfate in OAT1/3-positive tubular cells in kidneys of patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2006 Jul; 16(3): 199-203
60. Hosoya K, Tachikawa M. Role organic anion/cation transporters at the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers involving uremic toxins. *Clin Exper Nephrol* 2011; 15(4):478-485
61. Бердникова НГ. Особенности фармакокинетики лекарственных средств при заболеваниях почек и у больных на гемодиализе. В: Кулес ВГ., ред. *Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2009; 186-197
62. Niwa T. Uremic toxicity of indoxyl sulfate. *Nagoya J Med Sci* 2010; 72: 1 – 11
63. Wu IW, Hsu KH, Lee CC et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(3): 938-947
64. Yu M, Kim YJ, Kang DH. Indoxyl sulfate-induced endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease via an induction of oxidative stress. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (5): 30–39
65. Miyamoto Y, Watanabe H, Otagiri M, Maruyama T. New insight into the redox properties of uremic solute indoxyl sulfate as a pro- and anti-oxidant. *Ther Apher Dial* 2011; 15 (2): 129–131
66. 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: 461–466
67. Niwa T, Miyazaki T, Hashimoto N et al. Suppressed serum and urine levels of indoxil sulfate by oral sorbent in experimental uremic rats. *Am J Nephrol* 1992; 12: 201–206

68. Rottenbourg J. Residual renal function and recovery of renal function in patients treated by CAPD. *Kidney Int* 1993; 43 (Suppl. 40): S106–S110
69. Gelasco AK, Raymond JR. Indoxyl sulfate induces complex redox alterations in mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006 Jun; 290(6):F1551-8
70. 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
71. Motojima M, Hosokawa A, Yamamoto H et al. Uremic toxins of organic anions upregulate PAI-1 expression by induction of NF- κ B and free radicals in proximal tubular cells. *Kidney Int* 2003; 63 (6): 1671-1680
72. Кузьмин ОБ. Механизмы развития и прогрессирования нефропатии у больных сердечной недостаточностью с хроническим кардиоренальным синдромом. *Нефрология* 2011; 15, 2:20-29
73. Niwa T. Role of indoxil sulfate in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease: experimental and clinical effects of oral sorbent AST-120. *Ther Apher Dial* 2011; 15(2):120-124
74. Barreto F et al. Serum Indoxyl Sulfate Is Associated with Vascular Disease and Mortality in Chronic Kidney Disease Patients. *Clin J. Of the American Society of Nephrology* 2009; 4(10):1551-1558
75. Fuji H, Nakai K, Fukagawa M. Role of oxidative stress and indoxil sulfate in progression of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Ther Apher Dial* 2011; 15(20): 125-128
76. Dou L, Bertrand E, Cerini C et al. The uremic solutes p-cresol and indoxyl sulfate inhibit endothelial proliferation and wound repair. *Kidney Int* 2004; 65: 442–451
77. Dou L, Jourde-Chiche N, Faure V et al. The uremic solute indoxil sulfate induces oxidative stress in endothelial cells. *J Thromb Haemost* 2007; 5(6):1302-1308
78. Miyamoto Y, Watanabe H, Otagiri M, Maruyama T. New insight into the redox properties of uremic solute indoxil sulfate as a pro and anti-oxidant. *Ther Apher Dial* 2011; 15(2):129-131
79. Lekawanvijit S, Adrahtas A, Kelly DJ, Kompa A R et al. Does indoxil sulfate, a uraemic toxin, have direct effects on cardiac fibroblasts and myocytes? *Eur Heart J* 2010; 31(14):1771-1779
80. Schepers E, Meert N, Glorieux G et al. p-Cresylsulphate, the main in vivo metabolite of p-cresol, activates leucocyte free radical production. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 592-596
81. Meijers BK, Claes K, Bammens B et al. p-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1182–1189
82. Taki K, Tsuruta Y, Niwa T. Indoxil Sulfate and atherosclerotic Risk Factors in Hemodialysis Patients. *Nephrology* 2007; 27(1): 30 – 35
83. Owada S, Goto S, Bannai K, Hayashi H, Nishijima F, Niwa T. Indoxyl sulfate reduces superoxide scavenging activity in the kidneys of normal and uremic rats. *Am J Nephrol* 2008; 28(3):446-54
84. Adijag A, Goto S, Uramoto S, Nishijima F, Niwa T/ Indoxil sulfate promotes aortic calcification with expression of osteoblast-specific proteins in hypertensive rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(6):1892-1901
85. Yamamoto H, Tsuruoka S, Ioka T et al. Indoxil sulfate stimulates proliferation of rat vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 2006; 69:1780-1785
86. Nii-Kono T, Iwasaki Y, Uchida M, Fujieda A, Hosokawa A, Motojima M, Yamato H, Kurokawa K, Fukagawa M. Indoxyl sulfate induces skeletal resistance to parathyroid hormone in cultured osteoblastic cells. *Kidney Int* 2007; 71: 738–743
87. Iwasaki Y, Yamato H, Nii-Kono T, Fujieda A, Uchida M, Hosokawa A, Motojima M, Fukagawa M. Administration of oral charcoal adsorbent (AST-120) suppresses low-turnover bone progression in uraemic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2768–2774

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 10.11.2013 г.
Принята в печать 13.01.2014 г.