ОБЗОРИ
REVIEWS

НОВИ ЕФЕКТИ НА НЯКОИ ОТ СТАРИТЕ УРЕМИЧНИ ТОКСИНИ

Д. Йонова[1], Е. Възелов[1], И. Попов[2], И. Трендафилов[1], В. Папазов[1], И. Георгиева[1] и Р. Бонева[3]

[1]Клиничен център по диализа, МФ при МУ – София
[2]Първа вътрешна клиника, УМБАЛ – Стара Загора
[3]Клиника по нефрология и диализа, УМБАЛ „Д-р Георги Странски" – Плевен

NEW EFFECTS OF SOME OLD UREMIC TOXINS

D. Yonova[1], E. Vazelov[1], I. Popov[2], I. Trendafilov[1], V. Papazov[1], I. Georgieva[1] and R. Boneva[3]

[1]Dialysis Center, Medical University – Sofia
[2]First Internal Clinic, UMHAT – Stara Zagora
[3]Nephrology and Dialysis Clinic, UMHAT "Dr. Georgi Stranski" – Pleven

Резюме:

Уремичните симптоми се проявяват при пациенти в напредналите фази на бъбречна недостатъчност вследствие на задържане в тялото им на субстанции, които при запазена бъбречна функция се изхвърлят от организма чрез отделената урина. Тези субстанции са токсични и увреждат редица от физиологичните им функции. Обаче не всички патофизиологични действия на известните уремични токсини са разкрити, както и не са изолирани и доказани всички субстанции, участващи в уремичната интоксикация. Извънбъбречните методи за очистване на уремичните токсини се "справят" по-лесно с по-нискомолекулните съединения и по-трудно с белтъчносвързаните и високомолекулните съединения. Усъвършенстването на тези и откриването на нови методи дават надежда за по-пълно преодоляване на уремийната интоксикация и удължаване живота на този контингент болни.

Ключови думи:

хронична бъбречна недостатъчност, уремични токсини, гуанидинови съединения, крайни продукти на напреднало гликозилиране, белтъчносвързани уремични субстанции

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Д. Йонова, Клиника по диализа, УМБАЛ "Александровска", ул."Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София, тел. 02 9230889; 02 9230515; 02 9230463; e-mail: dr_ionova@email.com

Summary:

The uremic symptoms appear in patients with advanced chronic renal failure by retention of substances that in healthy subjects are secreted by the kidneys into the urine. These compounds are toxic and disturb many physiologic functions. However, many of the retained compounds remain unknown, as well as many of the effects of the known uremic toxins. Extra-renal methods of clearing are more effective for removing low molecular weight than high molecular weight uremic toxins or toxic protein-bound substances. The improvement of these methods and the implementation of new strategies give hope for a better standard of life and life prolongation of the uremic patients.

Key words:

chronic renal failure, uremic toxins, guanidine compounds, advanced glycation end products, protein-bound uremic solutes

Address for correspondence:

Assoc. Prof. D. Yonova, M. D., Dialysis Center, UMHAT "Aleksandrovska", 1 "Sv. G. Sofiyski" St., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 9230889; +359 2 9230515; +359 2 9230463; e-mail: dr_ionova@email.com

Въведение

Уремичният синдром се дължи на задръжка на множество крайни продукти на белтъчната обмяна, които при здрави индивиди се очистват през бъбреците. Голяма част от тези крайни продукти влияят на биологичните и биохимичните функции в човешкото тяло и увреждат редица телесни функции – те се наричат уремични токсини; тяхното количество се увеличава с напредване загубата на работеща бъбречна тъкан и задълбочаване на бъбречната недостатъчност. Описанието и класифицирането на тези токсини е направено благодарение на множество in vitro проучвания. Те са спомогнали за идентификация на редица нови уремични фактори, както и за разкриването на нови свойства и действия на вече известните токсини.

Известните уремични токсини с нови токсични ефекти

Гуанидиновите съединения са малки водноразтворими токсини, чиито невротоксични ефекти са разкрити неотдавна [1, 2]. Някои от тях – гуанидин, гуанидиносукцинова киселина, креатинин – като прекурсори на метилгуанидина, както и самият той, са силно повишени в биологичните течности и тъкани на уремиците [2].

В миналото гуанидиновите съединения не бяха свързвани със сърдечно-съдови увреждания с изключение на асиметричния диметиларгинин, който е силен инхибитор на азотнооксидната синтетаза (NOS) – ензим с високопротективно действие върху съдовия ендотел [3]. Наскоро беше разкрито, че други гуанидинови субстанции стимулират активността на левкоцитите, адхезията им към стените на кръвоносните съдове, отключвайки образуването на плаки, стенози, тромбози и атероматоза [4, 5]. Метилгуанидинът и гуанидинът стимулират пролиферацията на недиференцирани HL-60 клетки, а антипролиферативният ефект на калцитриола се неутрализира от метилгуанидина и гуанидиносукцинова киселина. Метилгуанидинът и гуанидиноцетната киселина увеличават вътреклетъчното образуване на TNF-α в нормални човешки моноцити [6, 7]. В други скорошни проучвания са изследвани въздействията на група уремични субстанции върху структурните модификации на албумините чрез дезаминиране [8, 9]. Гуанидинът и гуанидиносукциновата киселина са най-силно активни в това отношение. Дезаминираните албумини имат намален свързващ капацитет към хомоцистеина и предполагат наличието на несвързан белтъчно хомоцистеин, който притежава токсичен потенциал.

Гуанидиновите съединения имат малки размери и са водноразтворими, което предполага, че подобно на уреята могат лесно да се извличат от кръвта при диализна процедура, но до неотдавна тяхната кинетика не е била проучена. При скорошни изследвания е установено, че различните гуанидинови субстанции имат различно разпределение в телесните пространства и някои от тях – метилгуанидинът и гуанидиноцетната киселина – двойно по-бавно се елиминират от уреята. Това изисква увеличаване на диализната продължителност и/или честота [10].

В резюме, новите проучвания разкриват ролята на гуанидиновите съединения върху увреждането на кръвоносните съдове, освен известната им невротоксичност и въпреки че са сравними по молекулно тегло с уреята, те са причислени към субстанциите, по-трудно елиминируеми от диализните процедури, подобно на фосфатите и някои ксантини [11].

Крайните продукти на напреднало гликозилиране (КПНГ) са резултат от неензимни реакции на глюкозата или редуцираните захариди със свободни аминогрупи. Освен в процеса на стареене те се появяват и при развитие на захарен диабет и хронична бъбречна недостатъчност. При хронична бъбречна недостатъчност главна причина за образуването им са оксидативният и карбонилният стрес, а не толкова глюкозният метаболизъм [12, 13]. *In vivo* при уремично болни са изолирани 4 КПНГ, образувани от взаимодействие на захариди с аргининови и лизинови аминогрупи: N-епсилон-карбоксиметиллизин; N-епсилон-карбоксиетиллизин; глиоксал-индуцирани имидазолинони (Арг I) и метилглиоксал-индуцирани имидазолинони (Арг II).

N-епсилон-карбоксиметиллизинът N-епсилон-карбоксиетиллизинът и Арг I албуминът предизвикват увеличена хемилуминисцентна продукция от левкоцитите (индикатор на образуване на оксидативни радикали) и повишено образуване на един липополизахариден рецептор – CD14. Арг I албуминът провокира и пролиферация на левкоцитите.

Тези данни потвърждават проинфламаторната и атерогенна роля на КПНГ, които се акумулират при уремици [14].

Белтъчносвързаните уремични субстанции съдържат хетерогенни молекули като индоксилсулфат, хипурова киселина, хомоцистеин и фенолови съединения, които са трудно диализабилни [14, 15]. Те притежават множество токсични ефекти, но доскоро не беше доказано вредното им въздействие върху кръвоносните съдове, с изключение на това на хомоцистеина. Сега има доказателства за потискане на ендотелната про-

лиферация и зарастването на рани, т.е. проявите на ендотелна дисфункция от 2 от тези съединения – *p*-крезол и индоксил-сулфат. *P*-крезолът увреждa и пермеабилитета, и бариерната функция на ендотела и повишава патологичната клетъчна адхезия [15, 16]. Нови проучвания показват невротоксичния ефект на индоксил-сулфата, спермина, фенола и *p*-крезола [17, 18], а други – HPLC фракциите, съдържащи белтъчносвързани уремични съединения и фенол като индивидуална субстанция, потискат влиянието на калцитриола върху паратиреоидните жлези и предизвикват резистентност към калцитриола [19, 20]. Две съвременни проучвания акцентират относно влиянието на *p*-крезола върху някои клинични симптоми на уремията [21, 22].

Освен повлияването на гуанидиновите съединения върху хомоцистеина, той е разследван и заради връзката му с увреденото метилиране на ДНК и на модела на генна експресия и лечението с фолиева киселина не само понижава серумните нива на хомоцистеина, а възстановява метаболизма на ДНК и генната експресия [23, 24].

В заключение, уремията води до акумулация на субстанции, които при добре функциониращи бъбреци се елиминират от човешкото тяло. Някои от тях нямат вредно въздействие върху физиологичните функции, други интоксикират човешкия организъм, оформяйки т.нар. „уремичен синдром”. За съжаление тези уремични токсини не са напълно идентифицирани, както не са напълно разкрити и техните вредни въздействия, поради което се налага необходимостта от по-подробна класификация и развитие на терапевтични стратегии за преодоляване уремийната интоксикация при бъбречна недостатъчност.

Библиография

1. V a n h o l d e r , R. et al. Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. – Kidney Int., 63, 2003, 1934-1943.
2. D e D e y n, P. P. et al. Endogenous guanidino compounds as uremic neurotoxins. – Kidney Int., 78, 2001, Suppl., S77-S83.
3. Z o c c a l i , C. et al. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. – J. Am. Soc. Nephrol., 13, 2002, 490-496.
4. V a l l a n c e , P. et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. – Lancet, 339, 1992, 572-575.
5. M a r e s c a u , B. et al. Guanidino compounds in serum and urine of nondialyzed patients with chronic renal insufficiency. – Metabolism, 46, 1997, 1024-1031.
6. G l o r i e u x , G. L. et al. In vitro study of the potential role of guanidines in leukocyte functions related to atherogenesis and infection. – Kidney Int., 65, 2004, 2184-2192.
7. R o s s , R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. – N. Engl. J. Med., 340, 1999, 115-126.
8. S t e n v i n k e l , P. et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. – Kidney Int., 55, 1999, 1899-1911.
9. H i r a y a m a , A. et al. Inhibition of neutrophil superoxide production by uremic concentrations of guanidino compounds. – J. Am. Soc. Nephrol., 11, 2000, 684-689.
10. P e r n a , A. F. et al. Plasma protein aspartyl damage is increased in hemodialysis patients: Studies on causes and consequences. – J. Am. Soc. Nephrol., 15, 2004, 2747-2754.
11. V a n h o l d e r , R. C., R. V. De Smet et S. M. Ringoir. Assessment of urea and other uremic markers for quantification of dialysis efficacy. – Clin. Chem., 38, 1992, 1429-1436.
12. M i y a t a , T. et al. Implication of an increased oxidative stress in the formation of advanced glycation end products in patients with end-stage renal failure. – Kidney Int., 51, 1997, 1170-1181.
13. M i y a t a , T. et al. Monocyte/macrophage response to beta 2-microglobulin modified with advanced glycation end products. – Kidney Int., 49, 1996, 538-550.
14. W i t k o - S a r s a t, V. et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. – J. Immunol., 161, 1998, 2524-2532.
15. G l o r i e u x , G. et al. In vitro evidence for immune activating effect of specific AGE structures retained in uremia. – Kidney Int., 66, 2004, 1873-1880.
16. V a n h o l d e r , R. et al. Uremic toxicity: Present state of the art. – Int. J. Artif. Organs., 24, 2001, 695-725.
17. L e s a f f e r , G. et al. Intradialytic removal of protein-bound uraemic toxins: Role of solute characteristics and of dialyser membrane. – Nephrol. Dial. Transplant., 15, 2000, 50-57.
18. D o u , L. et al. The uremic solutes p-cresol and indoxyl sulfate inhibit endothelial proliferation and wound repair. – Kidney Int., 65, 2004, 442-451.
19. C e r i n i , C. et al. P-cresol, a uremic retention solute, alters the endothelial barrier function in vitro. – Thromb. Haemost., 92, 2004, 140-150.
20. D ' H o o g e, R. et al. Involvement of voltage- and ligand-gated Ca2channels in the neuroexcitatory and synergistic effects of putative uremic neurotoxins. – Kidney Int., 63, 2003, 1764-1775.
21. C a n a l e j o , A. et al. Effects of uremic ultrafiltrate on the regulation of the parathyroid cell cycle by calcitriol. – Kidney Int., 63, 2003, 732-737.
22. B a m m e n s , B. et al. Removal of middle molecules and protein-bound solutes by peritoneal dialysis and relation with uremic symptoms. – Kidney Int., 64, 2003, 2238-2243.
23. D e S m e t, R. et al. Toxicity of free p-cresol: A prospective and cross-sectional analysis. – Clin. Chem., 49, 2003, 470-477.
24. I n g r o s s o , D. et al. Folate treatment and unbalanced methylation and changes of allelic expression induced by hyperhomocysteinaemia in patients with uraemia. – Lancet, 361, 2003, 1693-1699.

Постъпил за печат на 21 май 2013 г.