

«Кто верит в Магомеда, кто в Аллаха, кто в Иисуса...»

В.С. Высоцкий



Уремические токсины. Современный взгляд на проблему

В.Ю. Ряснянский

Каф. внутренних болезней с курсом терапии и
нефрологии

Северо-Западный государственный
университет

им. И.И. Мечникова

Почему это важно

- ХБП – бесспорный фактор риска сердечно-сосудистой летальности, при которой общепопуляционные сердечно-сосудистые факторы риска теряют свою значимость
- При ХБП происходит аккумуляция токсических веществ, для которых доказана связь с воспалением, оксидативным стрессом, кальцификацией сосудов, поражением эндотелия, повышением риска общей и сердечно-сосудистой летальности
- Идентификация уремических токсинов и разработка способов их элиминации – важный способ повышения выживаемости
- **Практическая сторона вопроса интервенционных вмешательств в отношении уремических токсинов развивается очень медленно**

План

1. Продукты ретенции механизмы накопления, определение уремиических ТОКСИНОВ
2. Классификация и особенности элиминации

Особенность ХБП –накопление различных метаболитов, среди которых значительная доля тех, которые оказывают токсический эффект

ПРОДУКТЫ РЕТЕНЦИИ – МЕСТО И ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРЕМИЧЕСКИХ ТОКСИНОВ, МЕХАНИЗМЫ НАКОПЛЕНИЯ

Место уремических токсинов среди продуктов, накапливающихся при нарушении функции почки



Определение Massry/Koch (1977)

1. Химические свойства токсина должны быть идентифицированы и описаны
 2. Имеется возможность количественного анализа
 3. Уровень повышен при уремии
 4. Выявляются отношения между уровнем токсина в биологических жидкостях с одним или более проявлениями уремии
 5. Уменьшение уровня токсина в биологических жидкостях сопровождается уменьшением проявлений уремии
 6. Введение токсина приводящее к сопоставимым при уремии уровням должно воспроизводить соответствующие уремические проявления у нормальных лабораторных животных или человека (демонстрация токсичности *in vitro* – недостаточный критерий)
- Каждый из перечисленных пунктов представляет конкретную научно-практическую проблему, как по отношению к отдельным продуктам ретенции, так и в общей методологии изучения уремических токсинов

Неоднородность в данных о концентрациях – как оценивать продукты ретенции, если по данным литературы вариабельность их концентрации может кратной десяткам или сотням

	Molecular weight	H	L	H/L
Pentosidine ^a (mg/L)	342	896	0.2	4112
TNF- α ^{a,b} (ng/L)	26000	1419	4.9	289.6
Interleukin-1 β ^{a,b} (ng/L)	32000	428	2.6	164.6
Cholecystokinin ^b (ng/L)	3866	526	6.7	78.5
Taurocyamine ^c (μ g/L)	174	6000	78.3	76.6
γ -Guanidinobutyrate ^c (μ g/L)	145	400	10.1	39.6
Neuropeptide Y ^b (ng/L)	4272	862.9	25.2	34.2
3-Deoxyglucosone ^a (μ g/L)	162	1700	59	28.8

H Highest reported concentration; *L* lowest reported concentration; *H/L* ratio of highest over lowest concentration; *TNF* tumor necrosis factor

^a Protein-bound

^b Middle molecule

^c Guanidino compound

Изучено 378 публикаций в отношении 78 продуктов ретенции, изучено соотношение между максимальным и минимальным значениями (H/L), в группу где это соотношение меньше 3 вошло 33 продукта, от 3 до 8,5 – 20 и больше 8,5 – 25 продуктов ретенции.

Расчетный СКФ – ненадежный предиктор уровня уремических токсинов

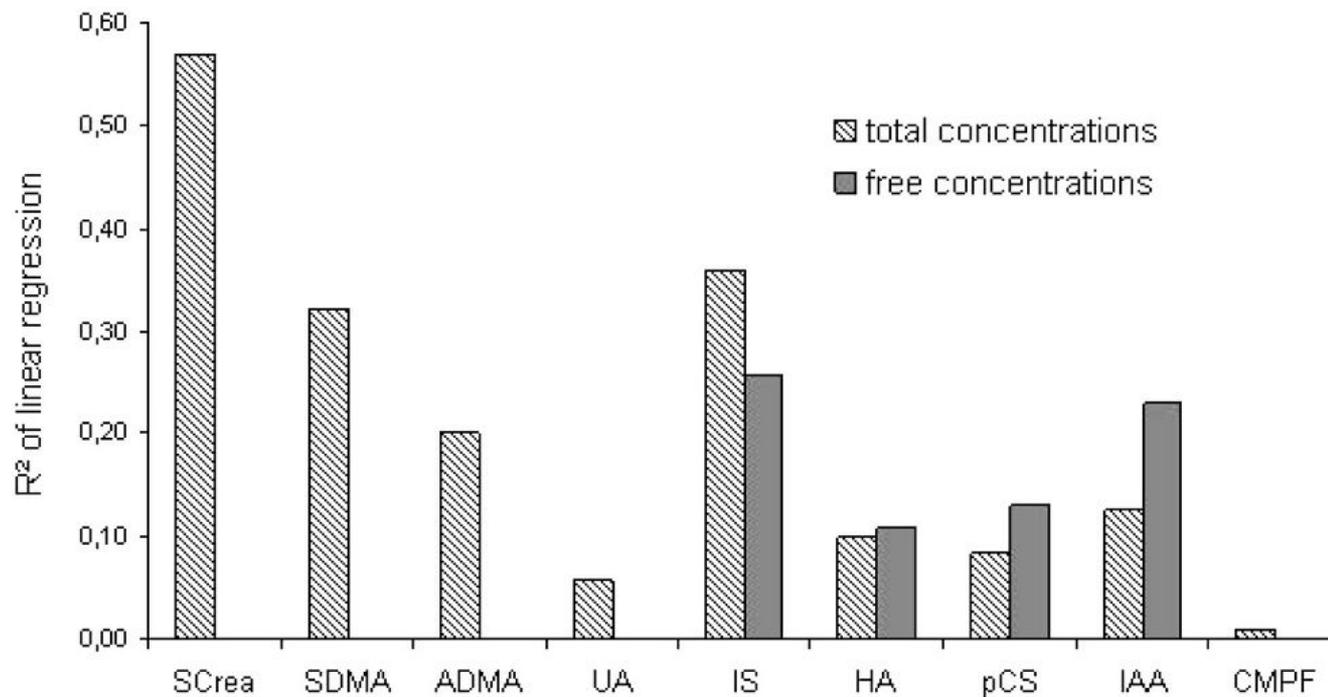
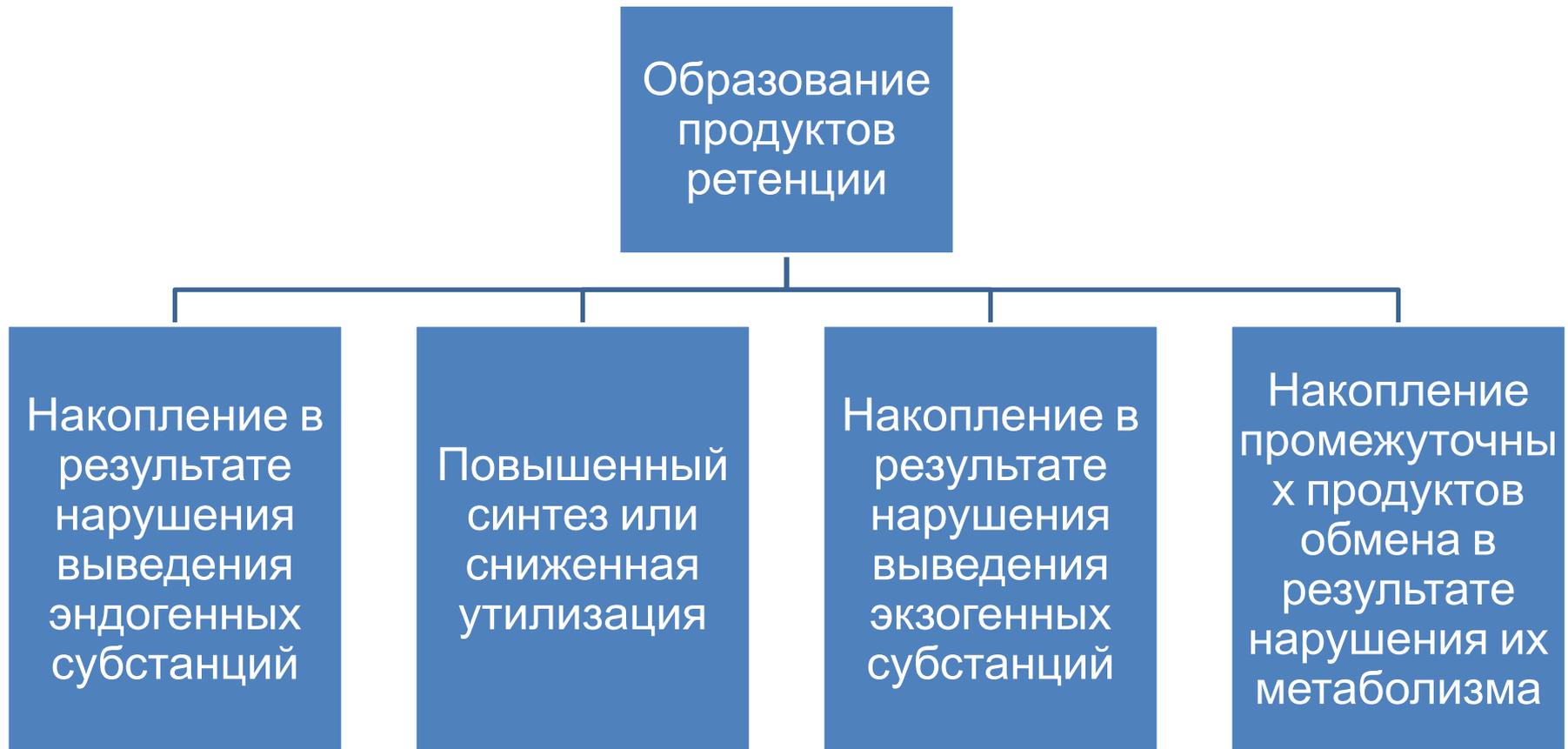


Figure 1. | Coefficient of determination (R^2) of the linear regression analysis for different natural logarithmic uremic retention solute concentrations (total and free concentrations) as a function of the eGFR as calculated according to Stevens *et al.* (8). The limits of $R^2 = 0.4$ and 0.2 are indicated as dashed lines. The association between eGFR and the natural logarithm of uremic retention solutes was significant ($P < 0.05$), except for total CMPF.

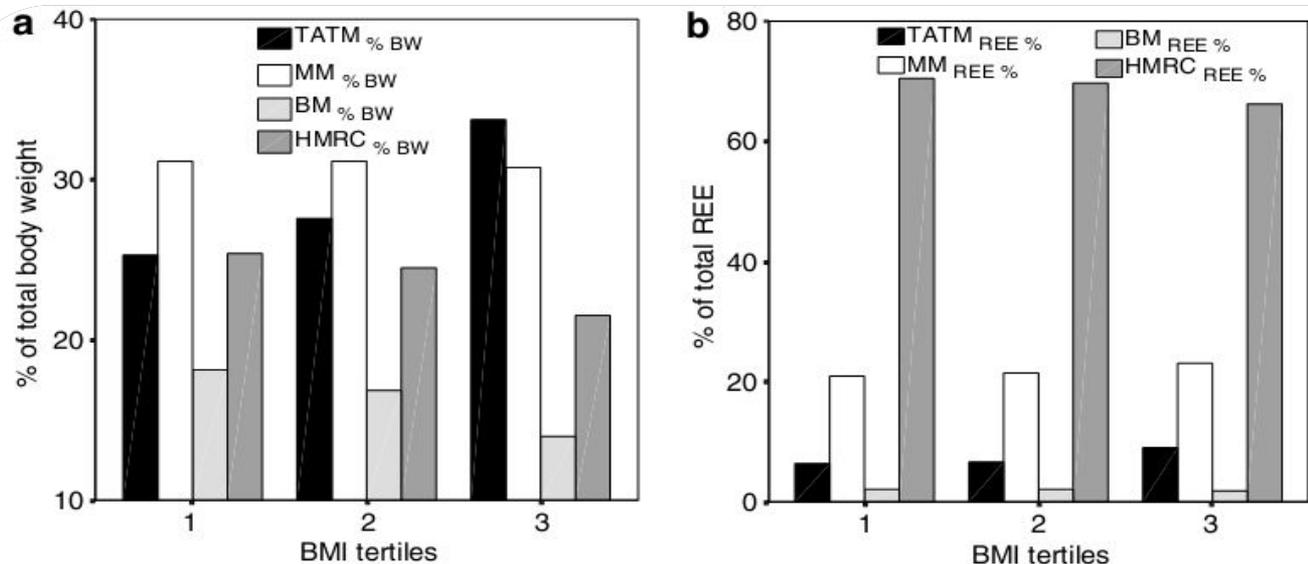
Предиктивный уровень СКФ в отношении ряда важных токсинов меньше 50%

Механизмы образования продуктов ретенции и уремических токсинов



В ряде случаев накопление уремических токсинов связано не с тем, что страдает выделительная функция почки, а с тем, что накапливаются метаболиты, которые почка даже при относительно сохранной СКФ не в состоянии элиминировать

Вклад различных органов тканей в ИМТ и основной обмен

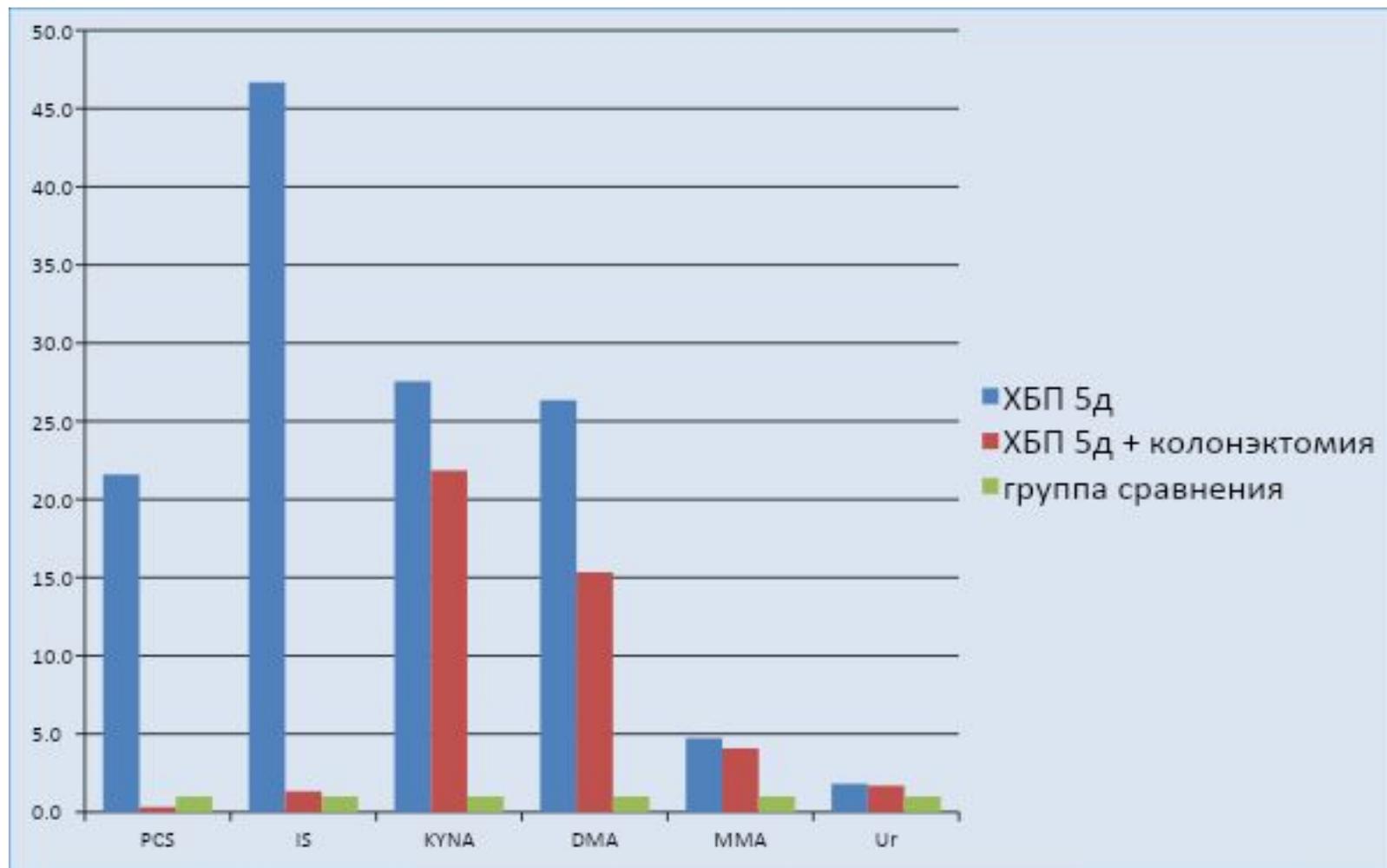


Жировая ткань
Мышечная ткань
Костная ткань
Органы с высоким уровнем метаболизма (сердце, мозг, печень, почки, селезенка и кишечник)

SR Sarkaret al. Kidney International(2006) 70, 1832–1839

Концентрация уремических токсинов зависит от удельного веса и активности органов с высоким уровнем метаболизма, по мере нарастания ИМТ их удельный вес снижается, а значит можно ожидать и снижения концентрации уремических токсинов

Кратность изменения уремических токсинов при ХБП 5 Д, ХБП 5 Д после колонэктомии по сравнению со здоровыми лицами



Метаболиты, концентрация которых повышается после гемодиализа (диализные токсины?)

Metabolite	Percent Change with Hemodialysis	P for Percent Change	Catabolic Pathway
Thyroxine	27	<0.0001	
Erythrose-4-phosphate	35	<0.0001	Pentose phosphate
Guanosine	60	<0.0001	Nucleotide
Xanthine	34	<0.0001	Nucleotide
Glyceraldehyde	31	<0.0001	Glycolysis
2-Deoxyuridine	15	0.0021	Nucleotide
Glycerol	13	0.0089	Lipolysis
Uridine	21	0.010	Nucleotide
Deoxycholate	14	0.015	
Glycochenodeoxycholate	53	0.051	
Taurochenodeoxycholate	31	0.051	
Acetoacetate	28	0.058	Ketosis
Pyruvate	15	0.076	Glycolysis
Adenosine diphosphate	32	0.33	Nucleotide
Lactate	16	0.33	Glycolysis
Nicotinamide adenine dinucleotide	30	0.82	
Glycocholate	13	0.98	

Во время диализа может активироваться ряд катаболических процессов, включающих гликолиз, липолиз, разрушение нуклеотидов

Выводы

- Снижение СКФ, задержка уремических токсинов и их генерация не всегда тесно взаимосвязанные процессы
- Образование уремических токсинов имеет индивидуальную вариабельность
- С учетом разных механизмов повышения концентрации уремических токсинов методы их снижения не должны сводиться только к вопросу повышения их клиренса

КЛАССИФИКАЦИЯ И ОСОБЕННОСТИ ЭЛИМИНАЦИИ

Улан-Удэ 2013

Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability

**RAYMOND VANHOLDER, RITA DE SMET, GRIET GLORIEUX, ANGEL ARGILÉS,
ULRICH BAURMEISTER, PHILIPPE BRUNET, WILLIAM CLARK, GERALD COHEN,
PETER PAUL DE DEYN, REINHOLD DEPPISCH, BEATRICE DESCAMPS-LATSCHA,
THOMAS HENLE, ACHIM JÖRRES, HORST DIETER LEMKE, ZIAD A. MASSY,
JUTTA PASSLICK-DEETJEN, MARIANO RODRIGUEZ, BERND STEGMAYR,
PETER STENVINKEL, CIRO TETTA, CHRISTOPH WANNER, and WALTER ZIDEK,
For the EUROPEAN UREMIC TOXIN WORK GROUP (EUTOX)**

The Nephrology Section, Department of Internal Medicine, University Hospital, Ghent, Belgium; Institute of Human Genetics, Montpellier, France; MAT Adsorption Technologies, Obernburg, Germany; Nephrology – Internal Medicine, Ste. Marguerite Hospital, Marseille, France; Baxter Healthcare Corporation, Lessines, Belgium; Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Vienna, Vienna, Austria; Department of Neurology, Middelheim Hospital, Laboratory of Neurochemistry and Behaviour, University of Antwerp, Antwerp, Belgium; Gambro Corporate Research, Hechingen, Germany; INSERM Unit 507, Necker Hospital, Paris, France; Institute of Food Chemistry, Technical University, Dresden, Germany; Nephrology and Medical Intensive Care, UK Charité, Campus Virchow-Klinikum, Medical Faculty of Humboldt-University, Berlin, Germany; Membrana GmbH, Obernburg, Germany; Division of Nephrology, CH-Beauvais, and INSERM Unit 507, Necker Hospital, Paris, France; Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany; University Hospital Reina Sofia, Research Institute, Cordoba, Spain; Norrlands University Hospital, Medical Clinic, Umea, Sweden; Nephrology Department, University Hospital, Huddinge, Sweden; Division of Nephrology, University Hospital, Würzburg, Germany; and University Hospital Benjamin Franklin, Berlin, Germany

Small water-soluble compounds	Protein-bound compounds	Middle molecules
Listed in the 2003 review by EUTOX [5]		
1-Methyladenosine	2-Methoxyresorcinol	Adrenomedullin
1-Methylguanosine	3-Deoxyglucosone	Atrial natriuretic peptide
1-Methylinosine	CMPF	β_2 -Microglobulin
ADMA	Fructoselysine	β -Endorphin
α -keto- δ -Guanidinovalerate	Glyoxal	β -Lipotropin
α - <i>N</i> -Acetylarginine	Hippuric acid	Cholecystokinin
Arabinitol	Homocysteine	Clara cell protein
Argininic acid	Hydroquinone	Complement factor D
Benzylalcohol	Indole-3-acetate	Cystatin C
β -Guanidinopropionate	Indoxyl sulfate	DIP I
Creatine	Kinurenine	δ -Sleep-inducing peptide
Creatinine	Kinurenic acid	Endothelin
Cytidine	Melatonin	Hyaluronic acid
Dimethylglycine	Methylglyoxal	Interleukin-1 β^b
Erythritol	<i>N</i> ^ε -Carboxymethyllysine	Interleukin-6 ^b
γ -Guanidinobutyrate	<i>p</i> -Cresol ^a	κ -Ig Light chain
Guanidine	Pentosidine	λ -Ig Light chain
Guanidinoacetate	Phenol	Leptin ^b
Guanidinosuccinate	<i>p</i> -OHhippurate	Methionine-enkephalin
Hypoxanthine	Putrescine	Neuropeptide Y
Malondialdehyde	Quinolinic acid	Parathyroid hormone
Mannitol	Spermidine	Retinol binding protein ^b
Methylguanidine	Spermine	Tumor necrosis factor- α^b
Myoinositol		
<i>N</i> ² , <i>N</i> ² -Dimethylguanosine		
<i>N</i> ⁴ -Acetylcytidine		
<i>N</i> ⁶ -Methyladenosine		
<i>N</i> ⁶ -Threonylcarbamoyladenosine		
Orotic acid		
Orotidine		
Oxalate		
Phenylacetylglutamine		
Pseudouridine		
SDMA		
Sorbitol		
Taurocyamine		
Threitol		
Thymine		
Uracil		
Urea		
Uric acid		
Uridine		
Xanthine		
Xanthosine		

Перечень продуктов ретенции согласно данных 2003 г

VIEW SOLUTES

153 SOLUTES IN DATABASE:

- Search
- 1-Methyladenosine
 - 1-Methylguanosine
 - 1-Methylinosine
 - 2-Heptenal
 - 2-Hexenal
 - 2-Methoxyresorcinol
 - 2-Nonenal
 - 2-Ortenal
 - 3-Carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furan-propan
 - 3-Decoxyglucosone
 - 4-Decenal
 - 4-HO-deceni
 - 4-HO-hexeni
 - 4-HO-nonen
 - 4-HO-orten
 - 4-Pyridone-3-carboxamide-1-β-D-ribofuranos
 - 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine
 - Acrolein (free)
 - Acrolein (total)
 - Alipronectin
 - ADMA
 - Atriopeptidin

SHOW:

BASIC SOLUTE DATA:

- CN - Normal Concentration
- CU - Uremic Concentration
- CM - Maximum Concentration
- CU/CN
- CM/CN
- CM/CU

ADDITIONAL SOLUTE DATA:

- CN new - New Values for Normal Concentration
- CU new - New Values for Uremic Concentration
- CM new - New Values for Maximum Concentration
- References
- Notes
- Molecular Weight
- Group
- Number of samples

COLOR CODE INDICATES SOLUTE DATA SOURCE:

- Vanholder R, et al.: Review on uremic toxins, Kidney Int. 2003. [12675874]
- Meert N, et al. Inconsistency of reported uremic toxin concentrations, Amf Organs. 2007. [17651115]
- Duranton F, et al. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. J. Am. Soc. Nephrol. 2012. [22626821]
- Independent research.

Show Solutes

EUToX Uremic Solutes Database

DATABASE RESULTS

NAME	CN	CU	CM	U	MW	GROUP	REF	ROLES	CU/CN	
Indoxyl sulfate (total)	0.60	17.540	53.00	17.91.00	236.00	mg/L/25L	protein bound	[35]	[1]	88.33

NOTES

[1] - Hypothetical maximal value, calculated as CM = Mean + 2 SD based on CU
 Used with permission from Kidney International, volume 63, pages 1934-1943, 2003.

Классификация

В основе физико-химические свойства сопряженные с механизмами удаления во время диализа, т.е. размер и способность связываться с белками:

1. Низкомолекулярные токсины (до 500 Да)
2. Среднемолекулярные токсины (больше 500 Да)
3. Токсины связанные с белком (размер разный)

Помимо этого следует выделить неорганические токсины: вода, калий, фосфор, натрий, кальций, водород

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ТОКСИНЫ

Изменение концентрации малых молекул (RR) во время процедуры диализа зависит от:

1. Молекулярной массы
2. Концентрации вещества

Table 4. Molecular weight (MW), reduction ratio (RR), corrected reduction ratio (RR_{eff}), and the concentration decline in the nonperfused compartment (delta SC_{2eff}) for the different compounds

Compound	MW Da	C _{1-pre} μmol/L	C _{1-post} μmol/L	C _{1-60post} μmol/L	RR %	RR _{eff} %	delta SC _{2eff} %
Urea	60	24 ± 9 ^a	6.1 ± 2.6 ^a	8.0 ± 3.3 ^a	75 ± 4	67 ± 4	65 ± 7
CTN	113	1015 ± 286	312 ± 93	427 ± 138	69 ± 4 ^b	58 ± 6 ^b	55 ± 3 ^b
CT	131	50 ± 42	24 ± 14	35 ± 22	59 ± 12 ^b	42 ± 16 ^b	52 ± 28
GSA	175	12.0 ± 4.4	2.1 ± 0.9	2.8 ± 1.1	82 ± 5 ^b	76 ± 6 ^b	73 ± 4 ^b
GAA	117	1.7 ± 0.6	0.8 ± 0.1	1.1 ± 0.2	53 ± 12 ^b	37 ± 14 ^b	34 ± 15 ^b
G	59	1.8 ± 0.3	0.8 ± 0.1	1.0 ± 0.2	56 ± 6 ^b	43 ± 7 ^b	41 ± 8 ^b
MG	73	3.7 ± 2.0	0.2 ± 0.1	2.3 ± 1.4	55 ± 8 ^b	42 ± 12 ^b	40 ± 12 ^b

Abbreviations are: C_{1-pre}, predialysis plasma concentration; C_{1-post}, postdialysis plasma concentration; C_{1-60post}, plasma concentration 60 minutes after dialysis; CTN, creatinine; CT, creatine; GSA, guanidinosuccinic acid; GAA, guanidinoacetic acid; G, guanidine; MG, methylguanidine.

^aUrea concentration in mmol/L.

^bP < 0.05 compared to urea.

Изменение концентрации малых молекул (RR) во время процедуры диализа зависит

от:

3. Объема распределения

4. Межтканевого клиренса

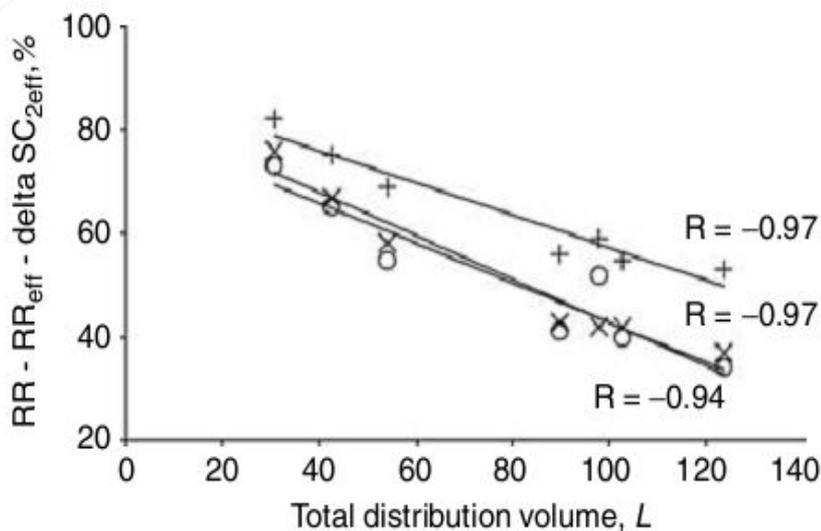


Fig. 3. Correlations between total distribution volume and reduction ratio RR (+), effective reduction, RR_{eff} (x), and effective relative concentration decline, delta SC_{2eff} (o).

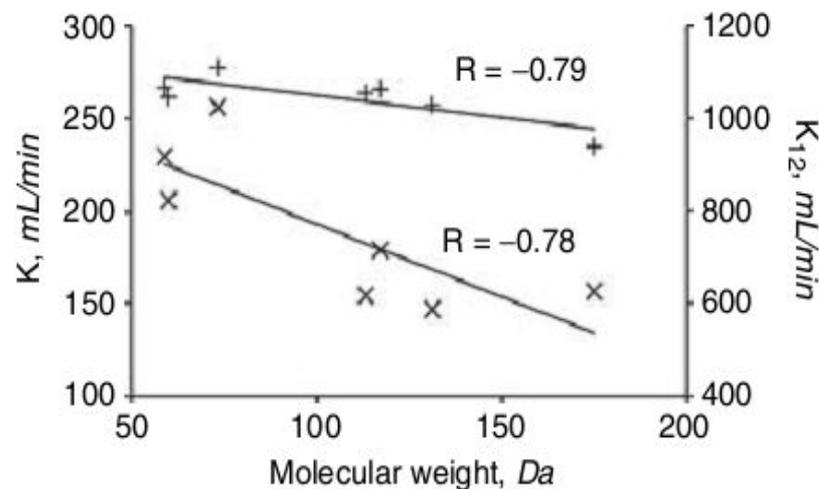


Fig. 4. Correlations between solute molecular weight and dialyzer clearance K (+), and intercompartmental clearance K₁₂ (x).

Низкомолекулярные токсины и мочевины

- Мочевина не является идеальной моделью для описания распределения и клиренса
- Однако, понимая эти ограничения, процесс ее удаления во время диализа - «золотой стандарт» для определения дозы диализа и суждения о клиренсе других низкомолекулярных токсинов

СРЕДНЕМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ТОКСИНЫ

Сравнение проницаемости мембран разного типа (коэффициент просеивания)

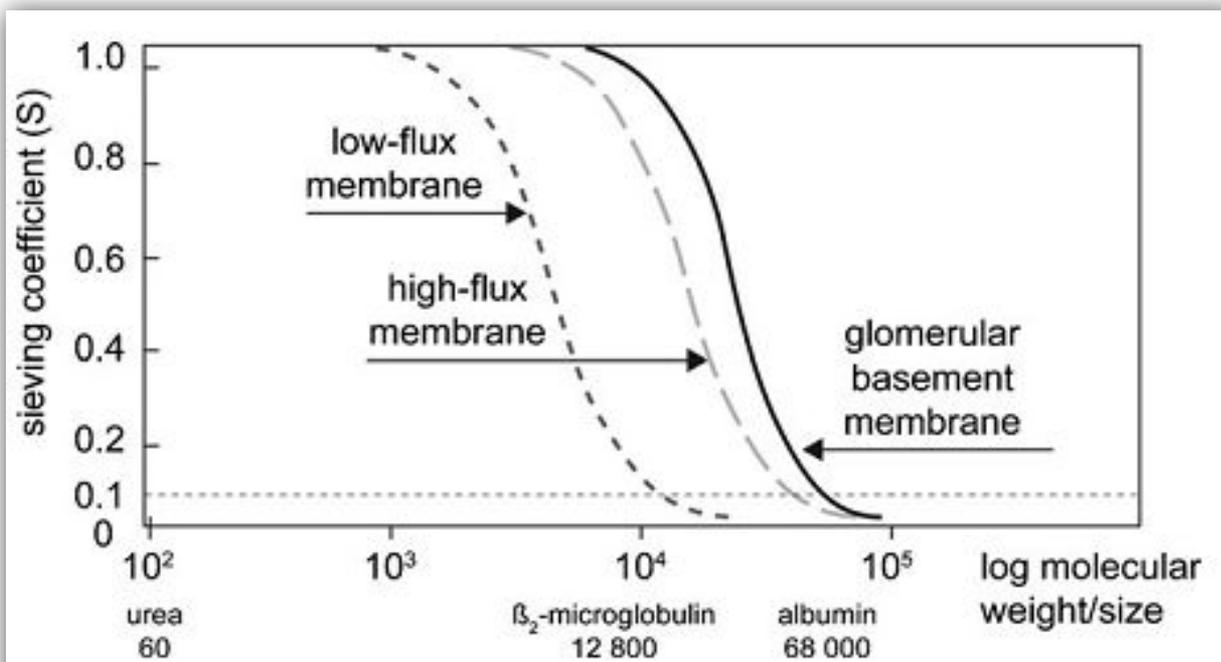


Fig. 1. Sieving curves for low-flux and high-flux dialysis membranes and human glomerular basement membrane. The molecular size for which the sieving coefficient = 0.1 is the cut-off of the membrane.

Мембраны близкие по коэффициенту просеивания к гломерулярной мембране – должны быть идеальны для ГДФ*

На практике при использовании мембран, имеющих коэффициент просеивания для средних молекул близкий к гломерулярной мембране он быстро уменьшается (20 мин) для веществ с молекулярной массой больше 25000 Да

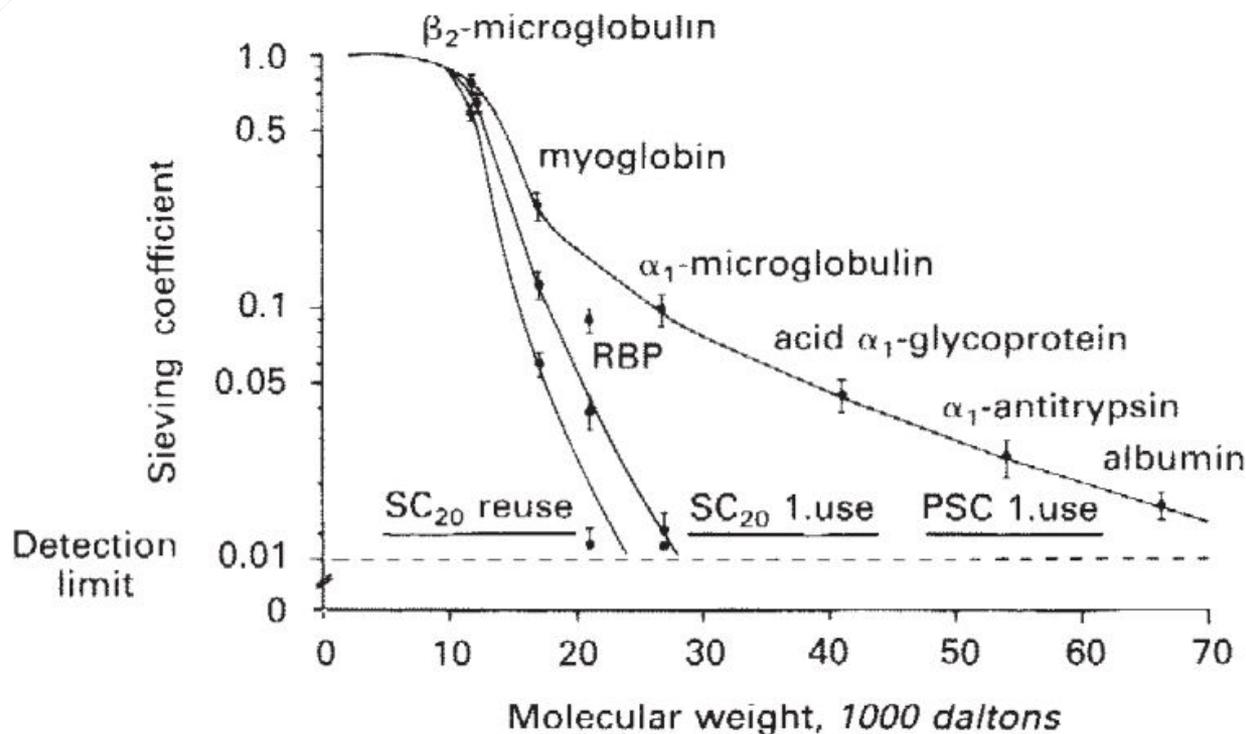
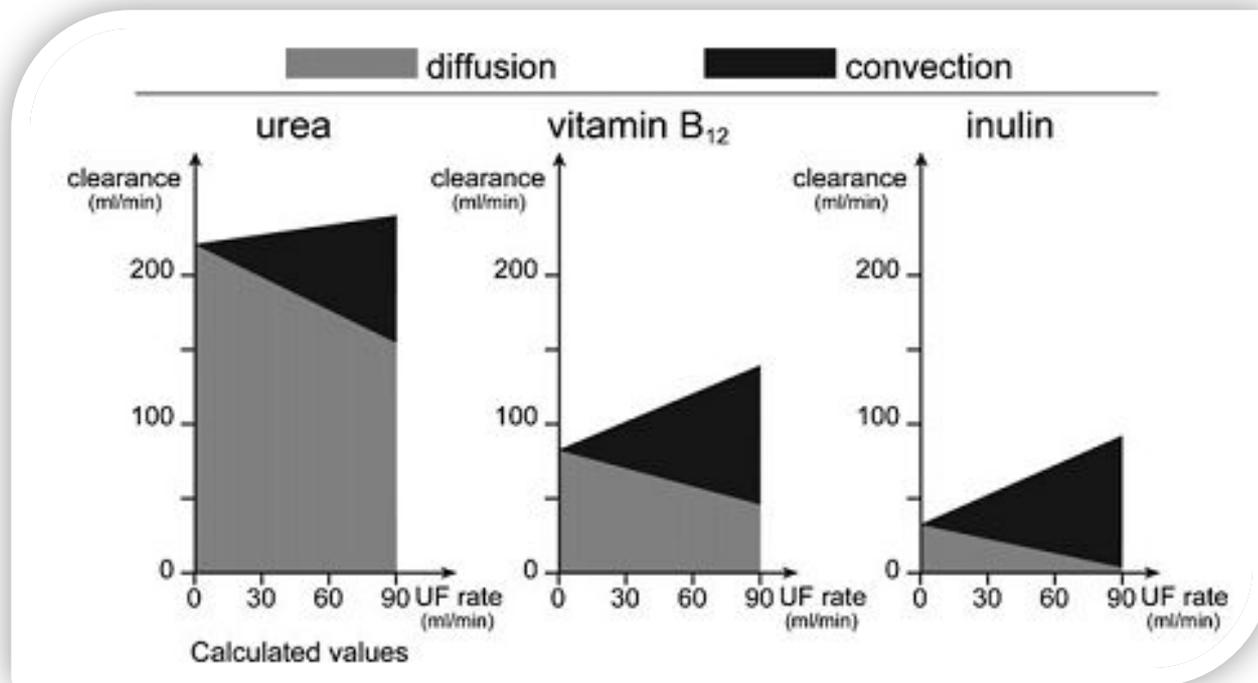


Fig. 1. Peak sieving coefficients ($\bar{X} \pm \text{SEM}$) of low MW proteins and SC after 20 min of hemofiltration with first used, and then reused F60 polysulfone capillary dialyzers.

Влияние диффузии и конвекции на клиренс веществ разной молекулярной массы: мочевины [60 Да], витамина В12 [1355 Да] и инулина [5000 Да] (пост-дилюция)



По мере увеличения молекулярной массы значение конвекционного транспорта увеличивается, поэтому эффективное удаление средних молекул основано на выборе метода лечения -

ГДФ

Проблемы перехода от теории средних молекул к практике

Результаты доказательства пользы их элиминации не всегда очевидны, что м.б. связано:

1. Нечеткостью определения методик элиминации среднемолекулярных токсинов
2. Проблемы расчета дозы
3. Недостаточной элиминацией, в итоге их концентрация после лечения все равно выше, чем у здоровых (в 10 раз по β -2 микроглобулину)
4. Риск повышенного уровня может быть связан с высокой скоростью их генерации (например, как отражения активности воспаления), а элиминация тут не причем

Группа EUDIAL дает определение методики ГДФ, в котором указаны минимальные требования для эффективного объема конвекции и проницаемости мембраны (показатели подобраны эмпирическим путем)

Определение ГДФ группы EUDIAL (2013)

- ГДФ – терапия очистки крови комбинирующая диффузионный и конвективный транспорт в которой используется хай-флюкс мембрана, характеризуемая **коэффициентом ультраfiltrации больше 20 мл/час/мм рт ст на м2** и **коэффициентом просеивания для β -2 микроглобулина больше 0,6**.
- Конвективный транспорт достигается **эффективным объемом конвекции составляющим не менее 20%** от общего объема крови, прошедшей очистку.
- Соответствующий баланс жидкости поддерживается внешней инфузией стерильного апиrogenного раствора в кровотоки пациента.

В условиях нормальной физиологии – секретируются

ТОКСИНЫ, СВЯЗАННЫЕ С БЕЛКОМ

Токсины, связанные с белком: клиренс

- Среди этих токсинов есть 2 фракции: связанная с белком и несвязанная
- Если по молекулярному весу они относятся к веществам с малой молекулярной массой – то основной путь элиминации диффузия (вероятно за счет несвязанной с белком фракции)
- Концентрация несвязанной с белком фракции мала
- Возможно на клиренс во время диализа будет влиять скорость диссоциации с белком (можно ли на это повлиять?)
- Повышение КоА диализатора и скорости диализата имеет положительное влияние на клиренс веществ связанных с белком.

Разные закономерности связи уремических токсинов с белками:

Table 1. Per cent protein binding according to levels of free indoxyl sulfate divided by median level.

	Free Indoxyl Sulfate			<i>p</i>
	Total	≤0.038 mg/100 mL (<i>n</i> = 70)	>0.038 mg/100 mL (<i>n</i> = 69)	
Binding (%)	89 ± 8 (88.9)	83 ± 9 (86)	91 ± 5 (92) 	<0.001

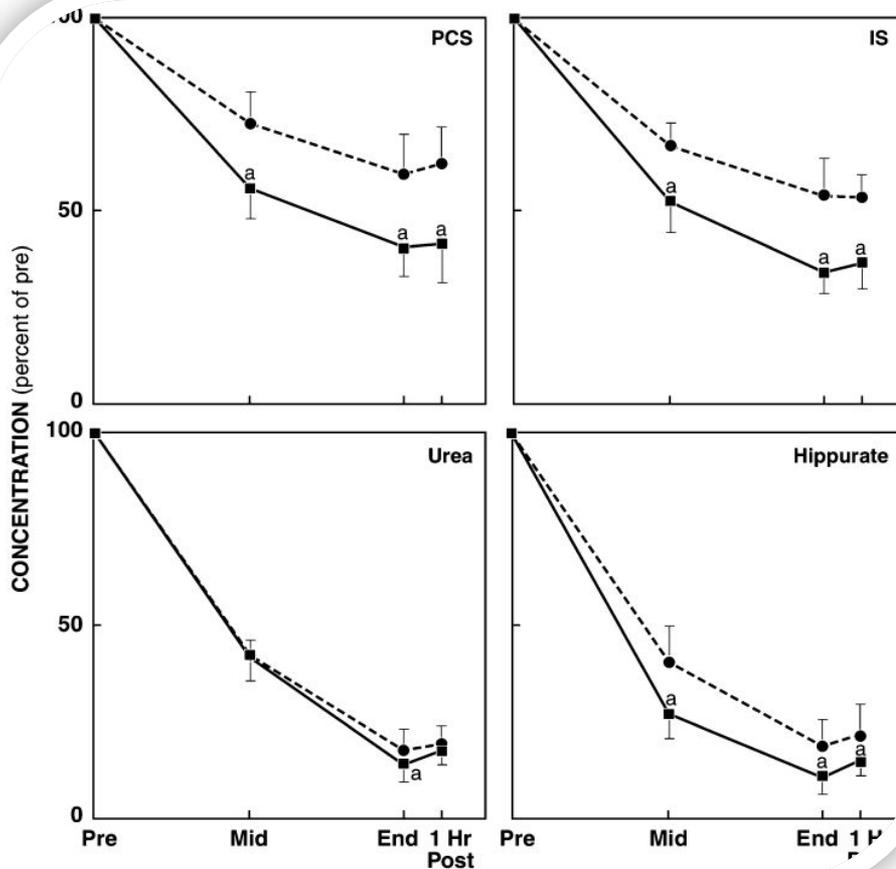
Data are presented as mean ± standard deviation (median). Binding percentage is defined as (Total – Free)/Total × 100.

Table 2. Per cent protein binding according to levels of free *p*-cresyl sulfate divided by the median level.

	Free <i>p</i> -Cresyl Sulfate			<i>p</i>
	Total	≤0.051 mg/100 mL (<i>n</i> = 70)	>0.051 mg/100 mL (<i>n</i> = 69)	
Binding (%)	91 ± 11 (95.8)	97 ± 4 (97.5)	85 ± 13 (90.2) 	<0.01

Data are presented as mean ± standard deviation (median). Binding percentage is defined as (Total – Free)/Total × 100.

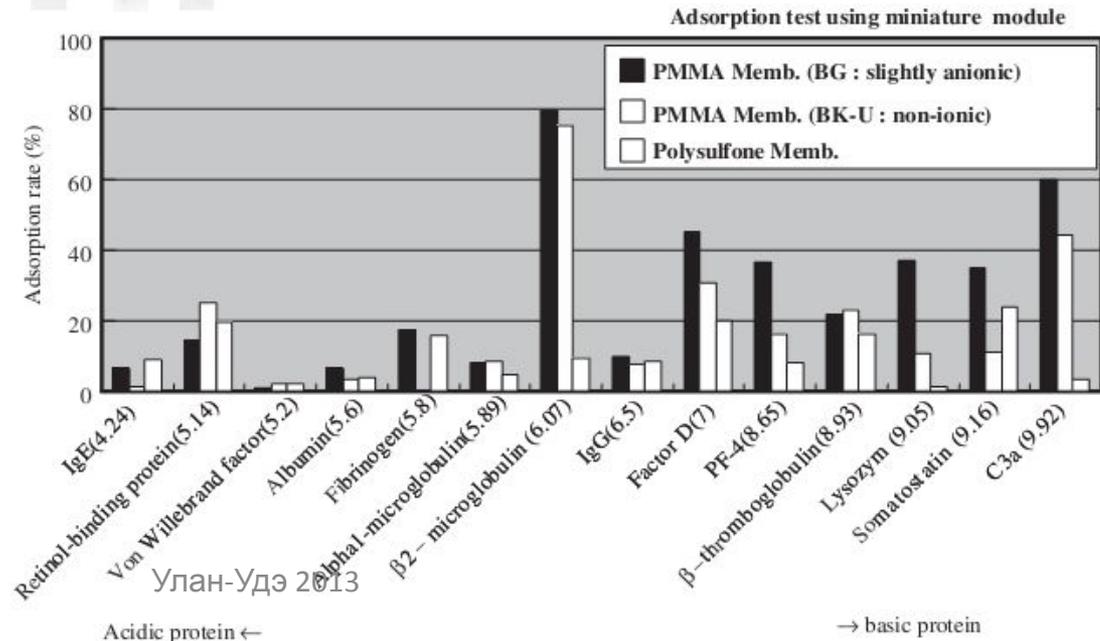
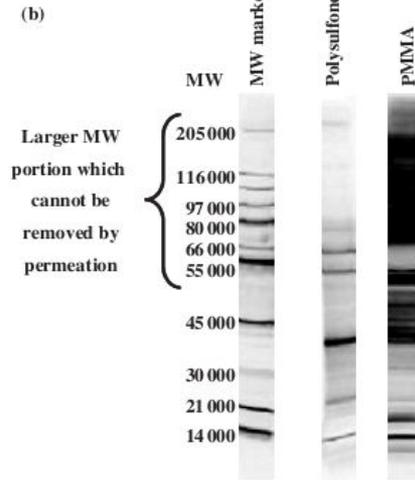
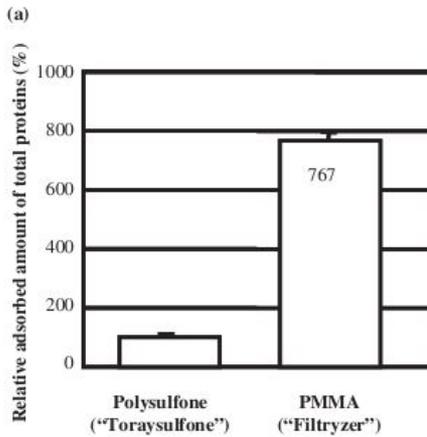
Повышение клиренса низкомолекулярных токсин, связанных с белком не сопровождается изменением клиренса мочевины



Цель исследования: доказать то, что несмотря на одинаковое снижение мочевины клиренс низкомолекулярных токсин (п-крезол-сульфат, индоксил-сульфат), связанных с белком может быть разным в зависимости от заданных параметров диализа:

1. диализатор большой площади, поток диализата 800 мл/мин, скорость кровотока 270 мл/мин, время 8 часов
2. диализатор меньшей площади, поток диализата 300 мл/мин, скорость кровотока 350 мл/мин, время 8 часов

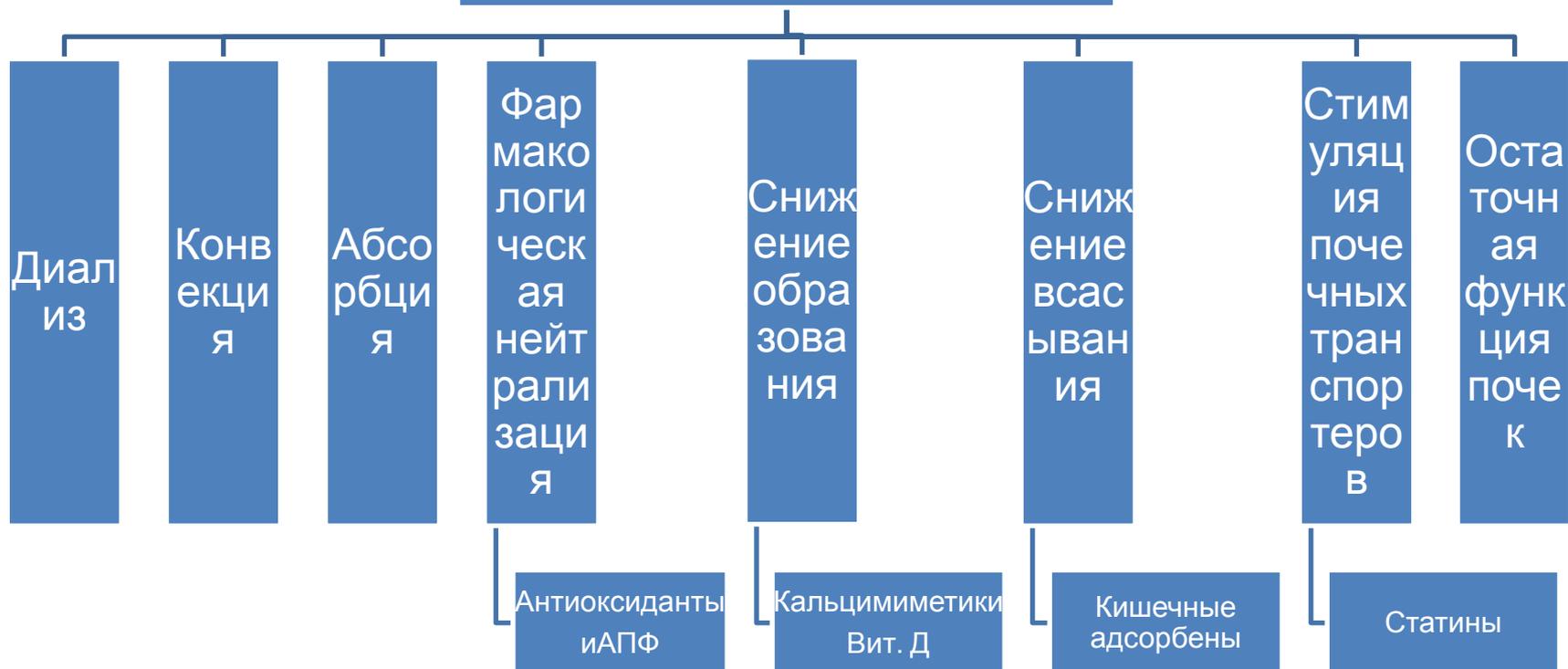
Абсорбция на мембране из полиметилметакрилата



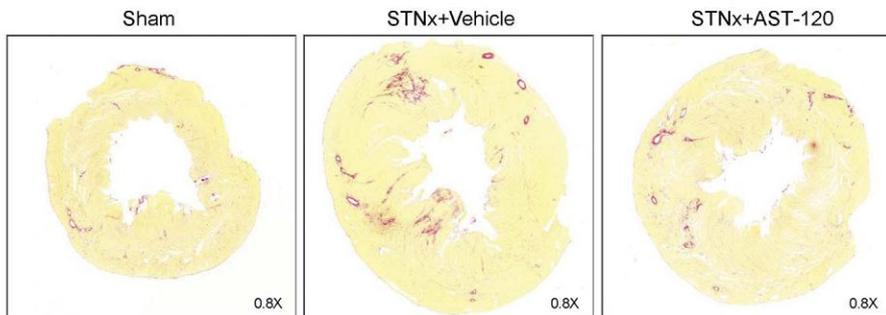
**МЫ ПОНИМАЕМ, ЧТО
ВОСПРОИЗВЕСТИ ВСЕ
ПОЧЕЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ
ЭЛИМИНАЦИИ УРЕМИЧЕСКИХ
ТОКСИНОВ ДИАЛИЗОМ
НЕВОЗМОЖНО**

Улан-Удэ 2013

Методы удаления

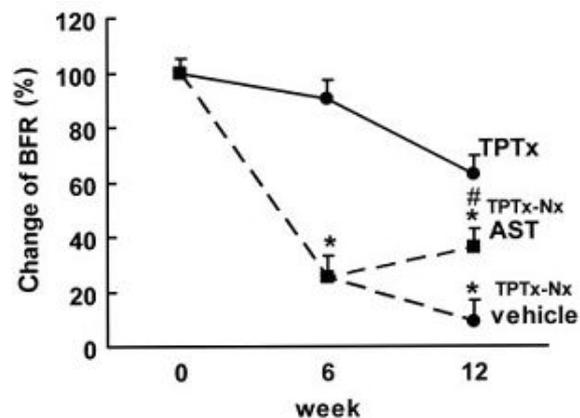


Возможности назначения кишечных абсорбентов - снижение концентрации индоксил сульфата и действие на органы мишени:



**Уменьшение степени
кардиального фиброза**

S. Lekawanvijit et al PLoS ONE 7(7): e41281

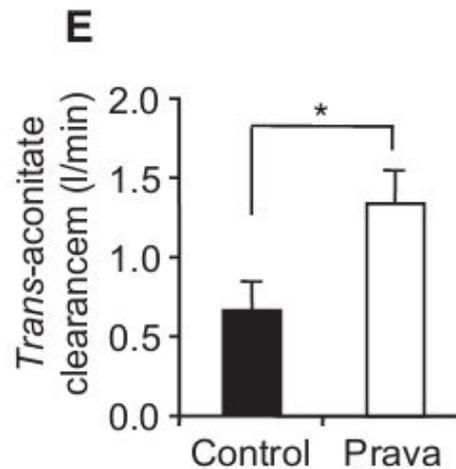
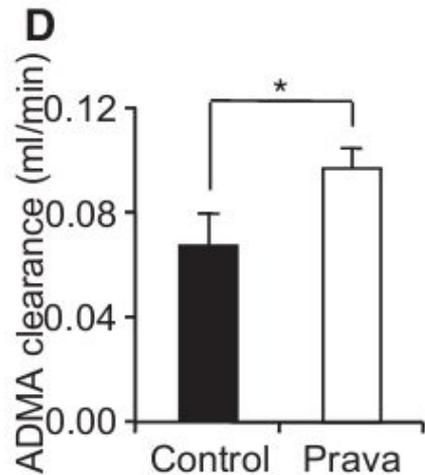
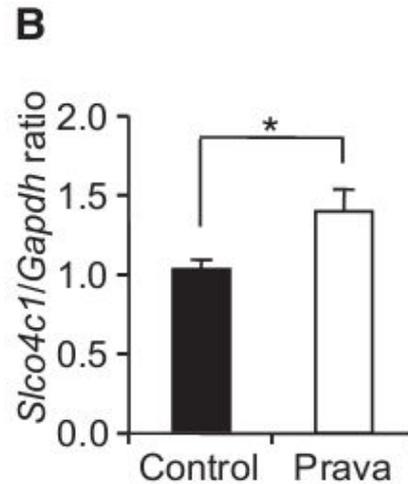
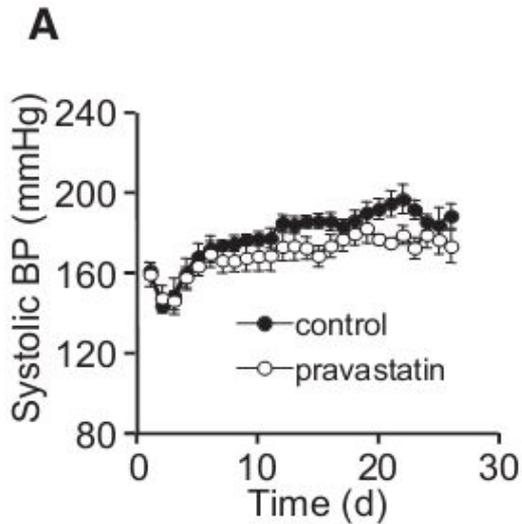


**Повышение костного обмена на фоне
адинамической костной болезни**

Y. Iwasaki et al Nephrol Dial Transplant (2006) 21: 2768–2774

Стимуляция почечного транспортера SLCO4C1 статинами

(kidney-specific organic anion transporting polypeptide - SLCO4C1, and functionally characterized it



На фоне назначения статинов крысам отмечалось повышение экспрессии мРНК SLCO4C1, снижение АД, повышение клиренса Транс-акониата и ADMA



Нью-Йоркское общество
слабовидящих
фотографов:
**Seeing with Photography
Collective**

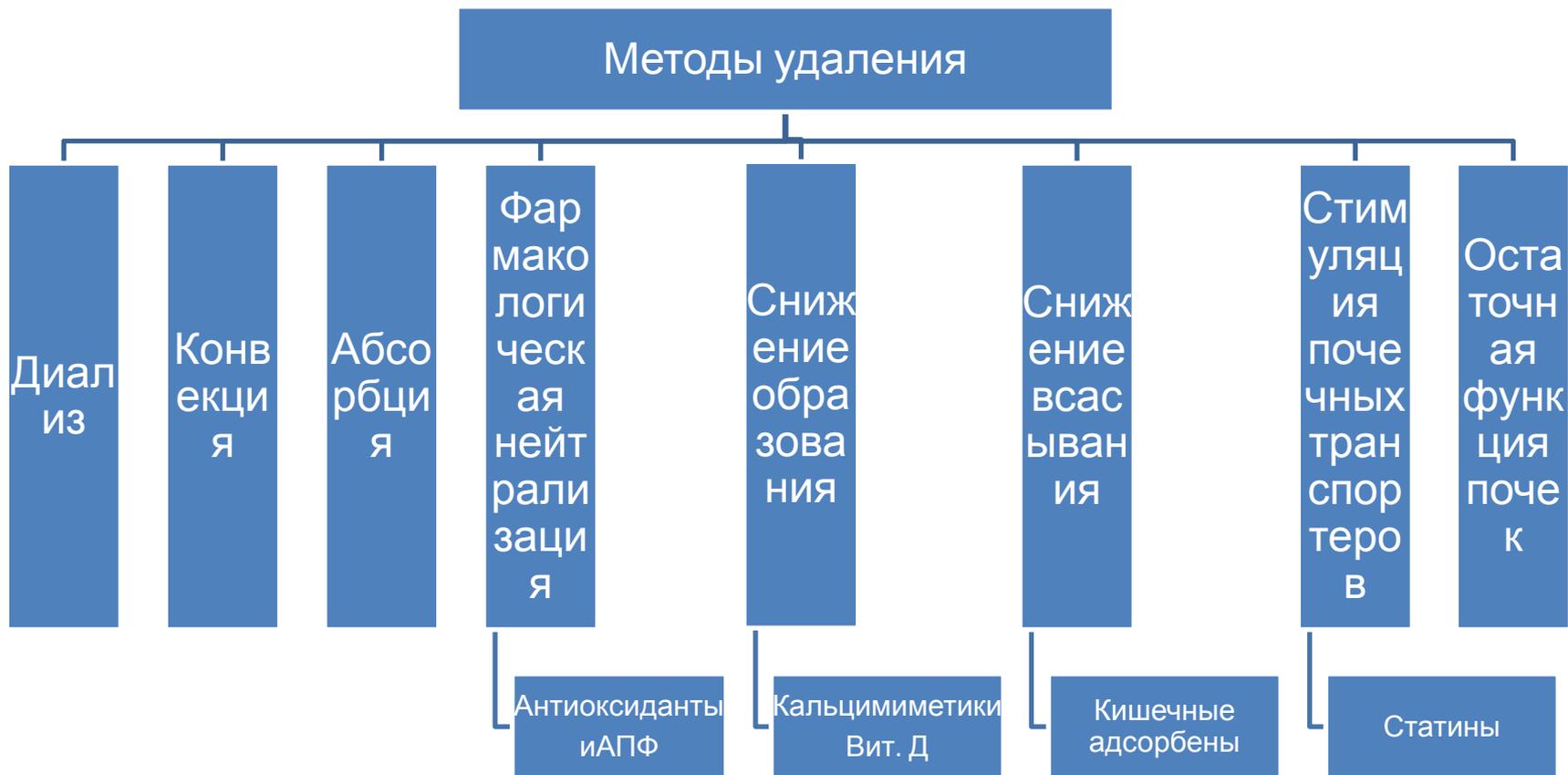


Нью-Йоркское общество
слабовидящих
фотографов:
**Seeing with Photography
Collective**



Нью-Йоркское общество
слабовидящих
фотографов:
**Seeing with Photography
Collective**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: наиболее перспективным направлением в лечении пациентов с 5 стадией ХБП является поиск путей снижения концентрации или нейтрализации уремических токсинов



Что такое хай-флюкс мембрана?

- Традиционное определение 'high-flux' основано на гидравлической проницаемости.
- Поскольку это не может быть эквивалентом для проницаемости средних молекул группа EUDIAL предложила добавить такую характеристику клиренса средних молекул как коэффициент просеивания для β -2 микроглобулина, который должен быть больше 0,6

Duranton F, et al. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. J. Am. Soc. Nephrol. 2012.

An updated review of the existing knowledge regarding uremic toxins facilitates the design of experimental studies. We performed a literature search and found 621 articles about uremic toxicity published after a 2003 review of this topic. Eighty-seven records provided serum or blood measurements of one or more solutes in patients with CKD. These records described 32 previously known uremic toxins and 56 newly reported solutes. The articles most frequently reported concentrations of β 2-microglobulin, indoxyl sulfate, homocysteine, uric acid, and parathyroid hormone. We found most solutes (59%) in only one report. Compared with previous results, more recent articles reported higher uremic concentrations of many solutes, including carboxymethyllysine, cystatin C, and parathyroid hormone. However, five solutes had uremic concentrations less than 10% of the originally reported values. Furthermore, the uremic concentrations of four solutes did not exceed their respective normal concentrations, although they had been previously described as uremic retention solutes. In summary, this review extends the classification of uremic retention solutes and their normal and uremic concentrations, and it should aid the design of experiments to study the biologic effects of these solutes in CKD.

Table 2. Examples of uremic toxins [21,22], with published evidence of DNA-damaging potential.

Uremic toxin	DNA damage	References
Angiotensin II	8-oxodG, micronuclei, double strand breaks, abasic sites	[135,136]
Hydroquinone	DNA strand breaks, micronuclei, 8-oxodG	[137]
Indoxyl sulfate	DNA strand breaks	[120]
Leptin	DNA strand breaks	[6]
Methylglyoxal	DNA strand breaks, 8-oxodG	[24,138]
<i>N</i> - ϵ -(carboxymethyl)lysine	DNA strand breaks	[24]
<i>N</i> -methyl-2-pyridone-5-carboxamide	DNA strand breaks	[139]
Nitrosodimethylamine	DNA strand breaks, micronuclei, known rat-liver carcinogen	[140–142]
Thiocyanate	DNA strand breaks	[143]
TNF- α	8-oxodG, DNA strand breaks	[25,144]

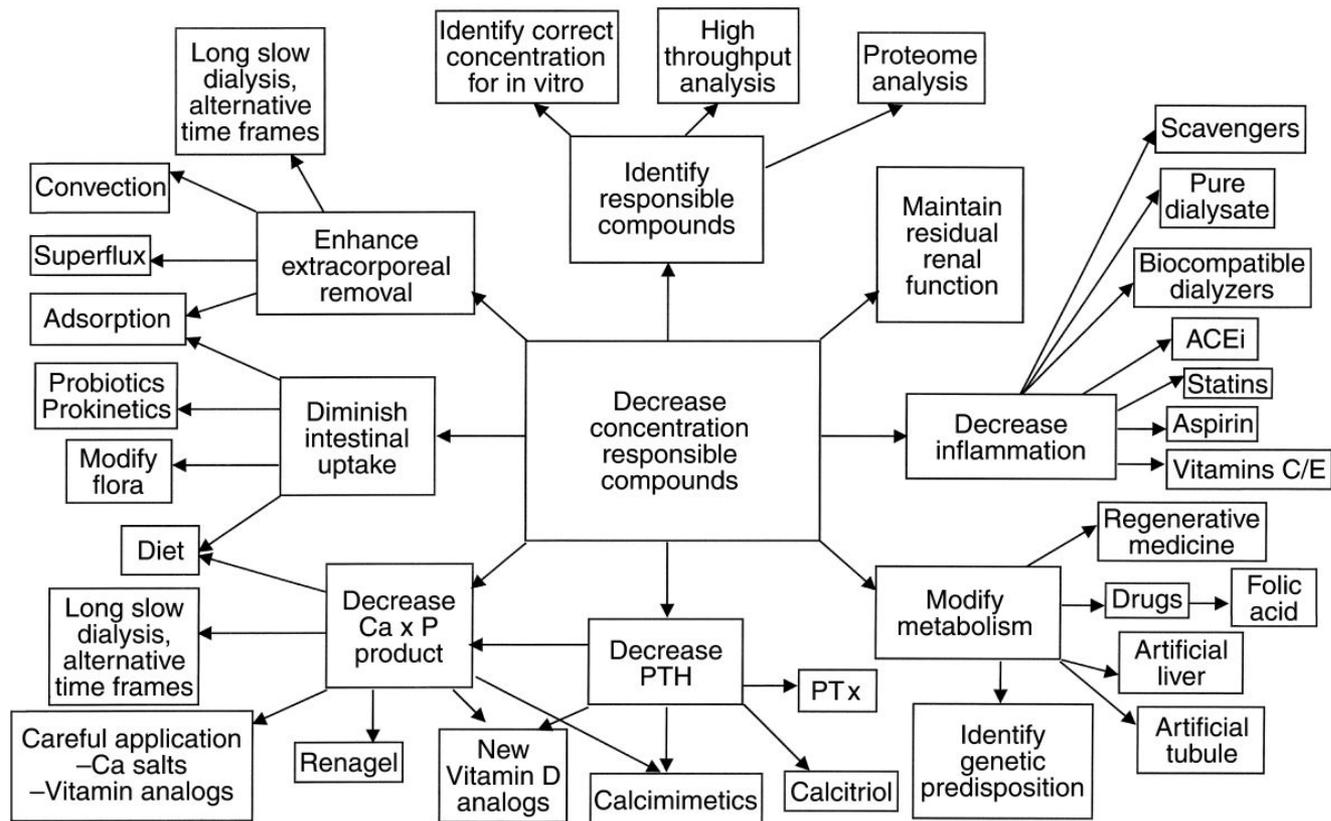


Fig. 1. Possible preventive or therapeutic measures in the context of uremic cardiovascular disease.

Table 2. Solutes measured by HPLC and urea

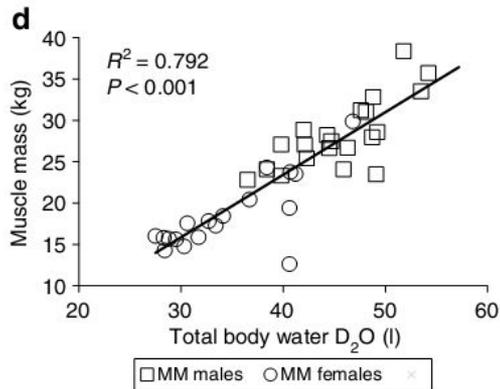
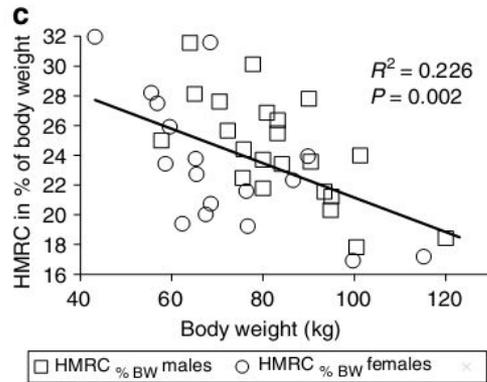
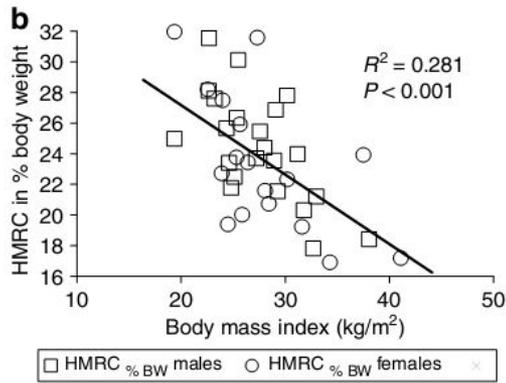
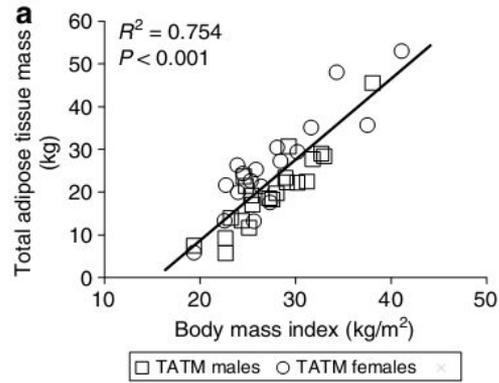
Solute	Dialysis Intact Colon (n = 9)	Dialysis Colectomy (n = 6)	Normal Control (n = 7 to 10)
PCS			
plasma pretreatment mg/dl	4.1 ± 1.6 ^{a,b}	0.06 ± 0.09	0.19 ± 0.13
reduction ratio	30 ± 7	–	–
IS			
plasma pretreatment mg/dl	2.8 ± 1.3 ^{a,b}	0.08 ± 0.06	0.06 ± 0.02
reduction ratio	33 ± 7	31 ± 11	–
KYNA			
plasma pretreatment nM	799 ± 404 ^b	634 ± 292 ^b	29 ± 7
reduction ratio	36 ± 7	39 ± 16	–
Hippurate			
plasma pretreatment mg/dl	7.9 ± 4.5 ^b	4.6 ± 5.9 ^b	0.3 ± 0.2
reduction ratio	68 ± 4	72 ± 19	–
DMA			
plasma pretreatment µg/dl	1032 ± 155 ^b	890 ± 103 ^b	218 ± 33
reduction ratio	38 ± 10	43 ± 7	–
MMA			
plasma pretreatment µg/dl	58 ± 10 ^b	54 ± 9 ^b	32 ± 4
reduction ratio	30 ± 10	23 ± 6	–
Urea			
plasma pretreatment mg/dl	50 ± 8 ^b	43 ± 16 ^b	14 ± 3
reduction ratio	74 ± 4	78 ± 7	–

Values are mean ± SD. The plasma PCS concentration was below the limits of detection in one normal subject and in three pretreatment samples and four post-treatment samples from dialysis patients without colons; a reduction ratio for PCS in the dialysis colectomy group was therefore not determined. The plasma hippurate was below the limits of detection in one patient without a colon.

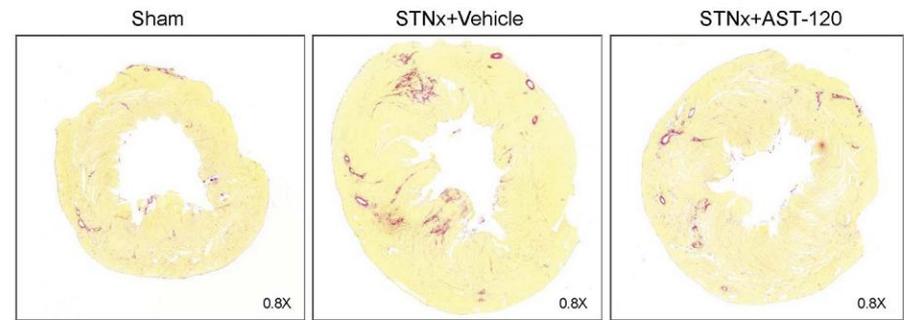
^aP < 0.05 dialysis intact colon group versus dialysis colectomy group.

^bP < 0.05 dialysis intact colon group or dialysis colectomy group versus normal control group.

P



Возможности назначения кишечных абсорбентов



Simple linear regression analysis

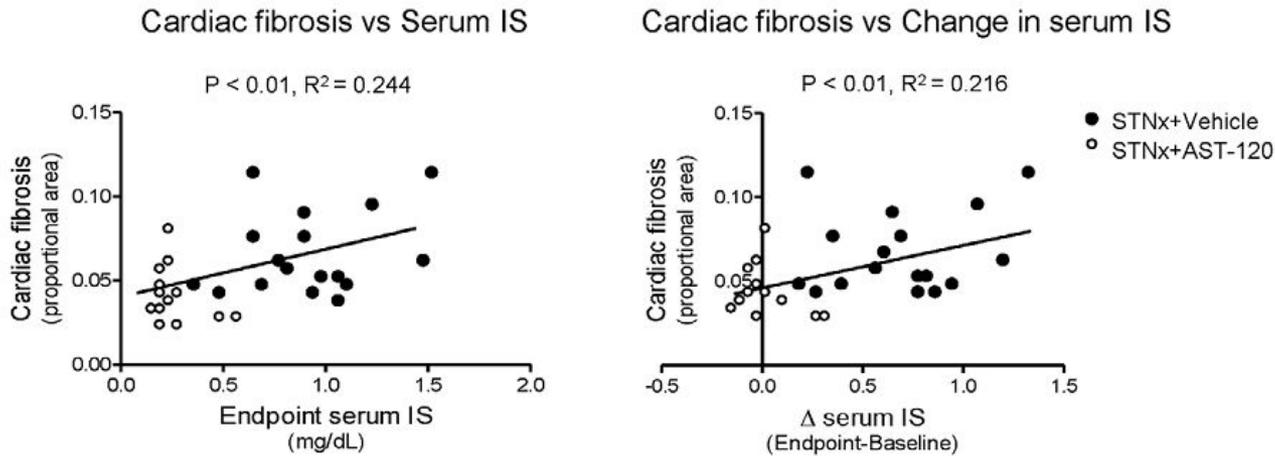


Figure 4. Cardiac fibrosis positively correlates with serum IS levels (left) and change in serum IS levels (right).

doi:10.1371/journal.pone.0041281.g004

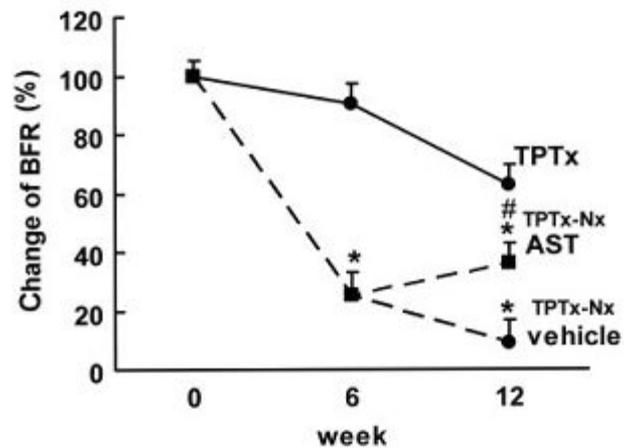


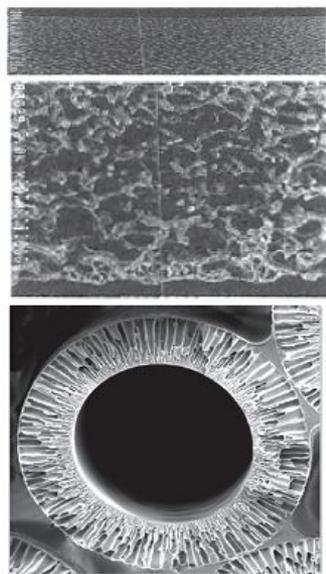
Fig. 2. Percent change of bone formation rate (BFR) in experimental period. TPTx, thyroparathyroidectomy; vehicle; TPTx-Nx rats treated with vehicle; AST, TPTx-Nx rats treated with AST-120. * $P < 0.05$ compared with TPTx. # $P < 0.05$ compared with vehicle.

Среднемолекулярные токсины

- Их элиминация основана на конвекции и использовании высокоэффективных мембран
- Группа EUDIAL дает определение методики ГДФ, в котором указаны минимальные требования для эффективного объема конвекции и проницаемости мембраны (показатели подобраны эмпирическим путем)

- There is mounting evidence to suggest that indoxyl sulfate, a protein-bound arylamine structurally related to PAH, may represent a uremic toxin. Indoxyl sulfate is produced by the action of colonic bacteria (*E. coli*) on dietary tryptophan to produce indole, which is absorbed and conjugated to yield indoxyl sulfate in the liver

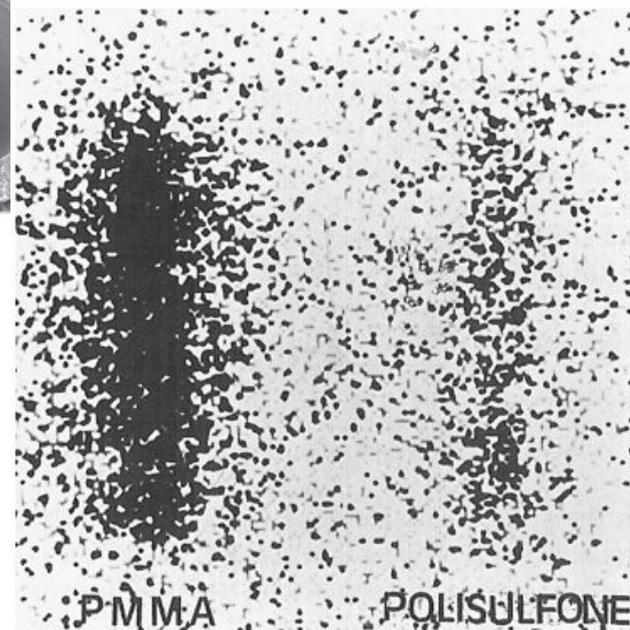
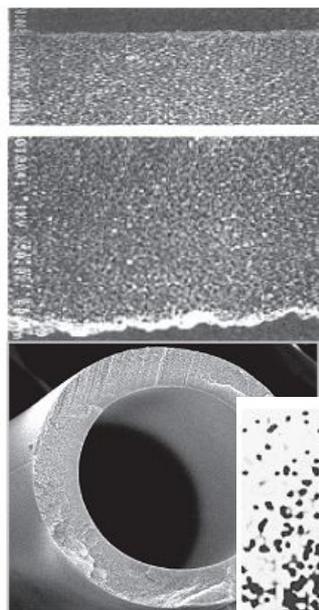
PS



} 1 micron

} 30 micron

PMMA



Домашняя страница рабочей группы EUTOx



European Uremic Toxin (EUTOx) Work Group of the ESAO and endorsed Work Group of the ERA-EDTA

- [EUTOx Purpose](#)
- [Mission Statement](#)
- [Members](#)
- [Publications](#)
- [Theses](#)
- [Meetings](#)
- [Sponsors and Societies](#)
- [Database](#)
- [Login \(only for members\)](#)
- [Imprint](#)
- Contact:**
[V. Jankowski \(Webmaster\)](#)

PURPOSE OF EUTOx

The European Society of Artificial Organs ([ESAO](#)) decided to install Work Groups in several areas of progress in the field of Artificial Organs, such as Artificial Liver, Heart Support, Apheresis and Adsorption, Tissue Engineering, Education and Uremic Toxins.

Starting in October 1999, the European Uremic Toxins (EUTOx) Work Group was launched by three of the members (R. Vanholder, U.G. Stegmayr and U. Daurmeister). In September 2000, at the occasion of the 27th ESAO-meeting in Lausanne, the Work Group convened for its first meeting. EUTOx is also an endorsed Work Group of the European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association ([ERA-EDTA](#)).

In 2008, the Work Group is now composed of 24 European Research Institutes involving biochemists and clinicians working in uremic toxicity. Apart from these members from academia, 10 scientists from leading industries in this area (Amgen, Baxter Healthcare, Bayer HealthCare, Fresenius Medical Care, Gambro, Genzyme, Roche, Membrana, Nipro, and Shire) are involved. All members have been invited, based on their previous accomplishments and their current research and development activities in uremic toxicity and its therapies.

One of the first projects EUTOx accomplished was to write a [Joint Review](#)  about the main topic of interest of each member. This has been followed by a number of projects such as the publication of a list of uremic toxins with their threshold concentrations for in vitro research, the development of a complete issue containing comprehensive reviews on all uremic solutes and joint research activities among the members.

Eleven statement and review publications were generated by the group as well as over 145 scientific papers were published to which at least two member groups of EUTOx jointly contributed. An Uremic Toxins DATA BASE was established.

Email

- [A. Argilés \(Chairman\)](#)
- [J. Jankowski \(Co-Chairman\)](#)

Slide Shows

- [Slide Show 1: Renal Failure](#) 
- [Slide Show 2: Review of EUTOx Activities](#) 
- [Slide Show 3: Congress, Amiens, 2000](#) 

Figure 1. Venn diagram of 61 anionic and 85 cationic compounds evaluated in this study. **(A)** indoxyl sulfate and o-hydroxybenzoate. **(B)** 4-oxopentanoate, hippurate, N-acetylneuraminate and 4-pyridoxate. **(C)** anthranilate, glycerophosphorylcholine, nicotinamide, glutamine, asparagine, dihydrouracil, glutamate, creatine, γ -butyrobetaine and 1-methylnicotinamide. **(D)** glycine, γ -guanidinobutyrate, N- γ -ethylglutamine, allantoin, cytosine, 5-methylcytosine and imidazole-4-acetate. **(E)** Trimethylamine N-oxide. **(F)** Tryptophan. Groups B and D may represent uremic compounds that indicate the effects of AST-120.

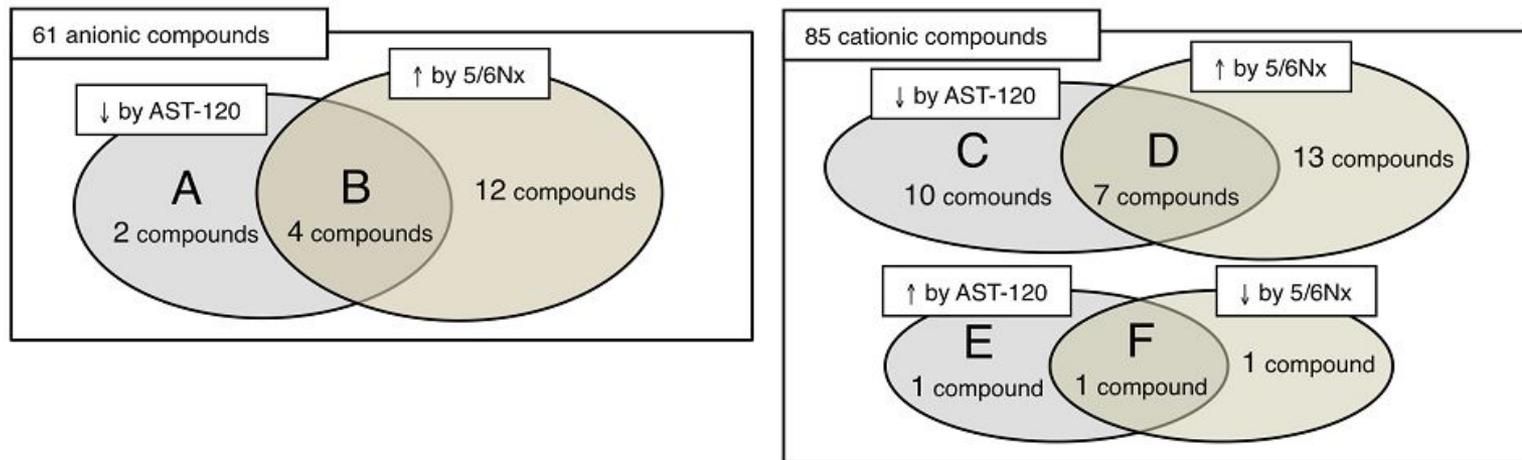


Figure 1. Relationships between free and total forms of indoxyl sulfate ($r^2 = 0.77, p < 0.001$) and free and total forms of *p*-cresyl sulfate levels ($r^2 = 0.60, p < 0.001$) in uremic serum.

