

Исследование автофлуоресценции кожи для определения содержания конечных продуктов гликирования у больных, находящихся на хроническом гемодиализе

Р.В. ГОЛУБЕВ, Г.В. ПАПАЯН, А.А. ГЛАЗУНОВА, Н.Ю. КОРОСТЕЛЕВА, Н.Н. ПЕТРИШЕВ, А.В. СМИРНОВ

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить результаты определения конечных продуктов гликирования (КПГ) методом измерения автофлуоресценции (АФ) кожи у больных, находящихся на хроническом гемодиализе (ГД).

Материалы и методы. У 40 практически здоровых лиц и у 76 больных, получающих лечение хроническим ГД, определена интенсивность АФ кожи при помощи прибора отечественной разработки. При анализе полученных результатов проводили сопоставление между двумя группами, а также исследовали зависимость интенсивности АФ кожи от клинико-лабораторных показателей больных на ГД.

Результаты. Интенсивность АФ у больных, получающих лечение хроническим ГД, оказалась достоверно выше, чем в контрольной группе. Имеется прямая корреляция интенсивности АФ с возрастом в обеих группах, а у больных на ГД — с продолжительностью диализного лечения. У больных, страдающих ишемической болезнью сердца, интенсивность АФ достоверно выше, чем у больных без данного диагноза. Интенсивность АФ прямо коррелирует с индексом коморбидности Чарлсона у больных, находящихся на ГД. Не выявлено корреляций интенсивности АФ кожи с основными обычно определяемыми у пациентов, находящихся на ГД, лабораторными показателями крови, индексом массы тела, а также с характером медикаментозной терапии.

Заключение. Содержание КПГ в тканях может служить кумулятивным показателем метаболического стресса у больных, находящихся на ГД. Метод определения КПГ путем измерения интенсивности АФ кожи может быть использован для оценки прогноза у больных, получающих лечение хроническим ГД.

Ключевые слова: конечные продукты гликирования, гемодиализ, автофлуоресценция кожи.

Examination of skin autofluorescence for the determination of glycation end-products in patients on chronic hemodialysis

R.V. GOLUBEV, G.V. PAPAYAN, A.A. GLAZUNOVA, N.YU. KOROSTELEVA, N.N. PETRISHCHEV, A.V. SMIRNOV

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Aim. To assess the results of determination of glycation end-products (GEPs) by skin autofluorescence (AF) in patients on chronic hemodialysis (HD).

Subjects and methods. A device made in Russia was used to estimate skin AF intensity in 40 apparently healthy individuals and in 76 patients treated with chronic HD. While analyzing the findings, comparisons were made in both groups; a relationship between skin AF intensity and clinical and laboratory parameters was also investigated in patients on HD.

Results. The intensity of AF in the patients treated with chronic HD proved to be significantly higher than that in the control group. There was a direct correlation of the intensity of AF with age in both groups and that with the duration of dialysis treatment in patients on HD. In patients with coronary heart disease, the intensity of AF was significantly higher than in those without this condition. The intensity of AF directly correlated with the Charlson comorbidity index in the patients on HD. There were no correlations of skin AF intensity with main generally detected laboratory blood indicators, body mass index, and the nature of drug therapy in the patients on HD.

Conclusion. Tissue GEP levels may serve as a cumulative index of metabolic stress in HD patients. The determination of GEP by measuring the intensity of skin AF may be used to assess prognosis in patients treated with chronic HD.

Keywords: glycation end-products, hemodialysis, skin autofluorescence.

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент

АФ — автофлуоресценция

БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина

ГД — гемодиализ

ЗПТ — терапия, замещающая функцию почек

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИКЧ — индекс коморбидности Чарлсона

КПГ — конечные продукты гликирования

СД — сахарный диабет

EN-RAGE — экстрацеллюлярный белок, связывающий RAGE

При нарушении функции почек происходит задержка в организме целого ряда веществ, обладающих доказанными или предполагаемыми патогенными свойствами — уремических токсинов [1, 2]. К таковым относятся и ко-

нечные продукты гликирования — КПГ (в англоязычной литературе: advanced glycation end products — AGE).

КПГ — гетерогенная группа веществ, образующихся в результате взаимодействия сахаров с аминокислотами.

Примером является реакция Майяра — многостадийный процесс, начинающийся с конденсации альдегидных групп моносахаров с аминогруппами лизина с образованием оснований Шиффа, которые затем превращаются в кетоамины (соединения Амадори). Окисление и конденсация соединений Амадори в конечном итоге приводят к образованию КПП. Наиболее известными представителями КПП являются пентозидин, образующийся при конденсации продуктов Амадори с аргинином, карбоксиметил- и карбоксиэтиллизин и производные метилглиоксала. КПП также могут формироваться в результате реакций окисления сахаров, липидов и аминокислот, приводящих к образованию альдегидов (например, малонового альдегида), способных ковалентно связываться со свободными аминогруппами различных аминокислот. Дальнейшие реакции окисления, циклизации и фрагментации приводят к образованию соединений, относящихся к КПП. Таким образом, образование КПП увеличивается в условиях окислительного и карбонильного стресса и гипергликемии [3, 4].

Важным источником экзогенных КПП (так называемых гликотоксинов) является готовая пища. Высокотемпературная обработка пищевых продуктов, особенно жарение, приводит к образованию большого количества КПП, которые способны абсорбироваться в кишечнике с последующей инкорпорацией в ткани. Экзогенные КПП по химическому составу не отличаются от эндогенных, и их накопление в организме приводит к одинаковым последствиям [5]. Табакокурение также является источником экзогенных КПП [5, 6].

Почки — главное место катаболизма КПП. Они выводятся почками путем фильтрации и, возможно, секреции с последующим катаболизмом в канальцах [7]. При снижении функции почек происходит задержка КПП в организме. При этом показано, что КПП оказывают повреждающее действие на почки. Накопление КПП в клетках мезангия ведет к увеличению продукции белков матрикса с одновременным снижением экспрессии металлопротеиназ, ответственных за деградацию матриксных протеинов [8]. КПП увеличивают продукцию клетками эндотелия клубочка коллагена и фибронектина, стимулируют апоптоз подоцитов и уменьшают экспрессию нефрина [9]. В эксперименте внутривенное введение крысам КПП, связанных с альбумином, вызывало гипертрофию клубочков, накопление в матриксе коллагена IV типа и утолщение базальной мембраны [10]. Таким образом, формируется порочный круг, что является характерным для патогенеза хронической болезни почек в целом.

Гемодиализ (ГД) снижает концентрацию циркулирующих КПП лишь в незначительной степени [11]. Более

эффективны в этом отношении конвекционные методы терапии, замещающей функцию почек (ЗПТ), и перитонеальный диализ (несмотря на повышенное интраперитонеальное образование КПП) [12—16]. Трансплантация почки приводит к значительному снижению уровня КПП в циркуляции [17]. При этом необходимо отметить, что негативные эффекты КПП реализуются главным образом при повышении их содержания в тканях, а не в кровяном русле. Так, исследование гистологических препаратов дистальных артерий, полученных во время формирования артериовенозных фистул, показало четкую связь между содержанием в этих образцах КПП и выраженностью кальцификации меди [18]. При этом, однако, не отмечено корреляции между уровнем циркулирующих КПП и sRAGE и содержанием КПП в стенке артерий. Не выявлено зависимости между уровнем КПП в крови и смертности больных, находящихся на ГД [19, 20]. Единственным исключением является отмеченная прямая связь между повышенным в пределах нормы уровнем гликированного гемоглобина крови (относится к соединениям Амадори) и смертностью у больных без сахарного диабета (СД), получающих лечение хроническим ГД [21]. Более того, высокий уровень циркулирующих КПП может быть следствием и косвенным свидетельством адекватности питания больного. Таким образом, для клинических целей в первую очередь необходимы методики, позволяющие определить содержание КПП не в кровотоке, а в тканях. К таковым относится метод измерения интенсивности автофлюоресценции (АФ) кожи, предложенный недавно голландскими исследователями [22]. Метод основан на способности КПП флюоресцировать под воздействием ультрафиолетового излучения и соответственно измерении интенсивности автофлюоресценции кожи. Несмотря на то что некоторые представители КПП (карбоксиметил- и карбоксиэтиллизин, гидроимидазолон) не обладают способностью к флюоресценции, данный метод продемонстрировал достоверную корреляцию между интенсивностью АФ кожи и содержанием КПП в биоптатах кожи [4, 22]. Аналогичными возможностями обладает созданный в ПСПБГМУ им. И.П. Павлова спектрометр для флюоресцентно-отражательных биомедицинских исследований [23]. Данное исследование посвящено начальной оценке возможностей применения этой методики у больных, получающих лечение хроническим ГД.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 76 больных (39 мужчин и 37 женщин), получавших лечение в отделении хронического гемодиализа ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова и находившихся в стабильном состоянии. У всех больных получено информированное согласие на проведение исследования.

Средний возраст больных составил 53 года (от 20 до 88 лет), длительность гемодиализного лечения в среднем 83 мес (от 6 до 369 мес). Все больные получали сеансы ГД 3 раза в неделю; продолжительность сеанса составляла от 3,5 до 4,5 ч. Показатель Kt/V в среднем достигал $1,33 \pm 0,29$. Причиной развития терминальной стадии почечной недостаточности явились у 24 больных гломерулонефриты, у 16 интерстициальные поражения почек, у 10 гипертонический нефроангиосклероз, у 10 системные васку-

Контактная информация:

Голубев Роман Владимирович — к.м.н., зав. лаб. почечной недостаточности НИИ нефрологии; e-mail: romvladgo@gmail.com

Сведения об авторах:

Папаян Гарри Вазгенович — к.т.н., с.н.с. Центра лазерной медицины

Глазунова Анна Андреевна — врач межклинического отделения лазерной медицины

Коростелева Наталья Юрьевна — к.м.н., с.н.с. лаб. почечной недостаточности НИИ нефрологии

Петрищев Николай Николаевич — д.м.н., проф., дир. Центра лазерной медицины

Смирнов Алексей Владимирович — д.м.н., проф., дир. НИИ нефрологии, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней

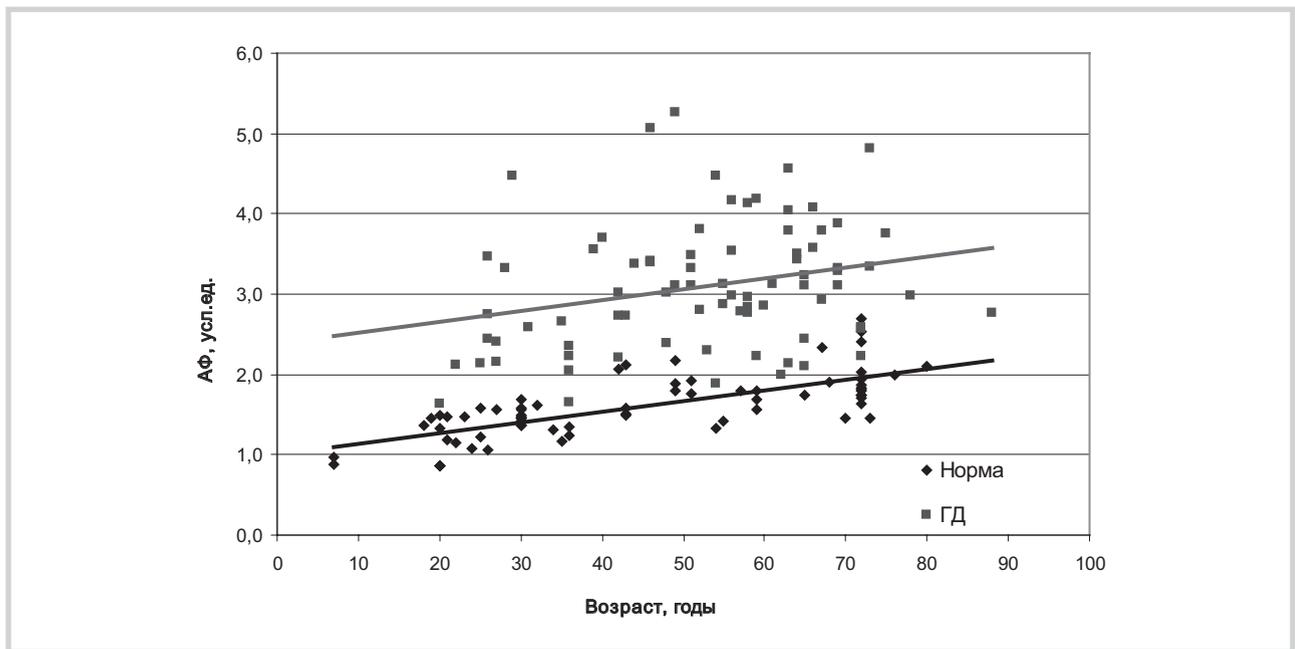


Рис. 1. Зависимость интенсивности АФ кожи от возраста у больных, получающих лечение хроническим ГД, и в контрольной группе (норма).

За единицу принят уровень АФ в «нулевом» возрасте «нормы».

литы, у 9 поликистозная болезнь и у 7 СД. Индекс массы тела составил в среднем $25,2 \pm 5,8$ кг/м². Диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) установлен у 46 (60,5%) из 76 больных. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) во время исследования и в течение 3 мес до него постоянно получали 45 (59%) больных, статины — 44 (58%), альфакальцидол — 47 (62%), пероральные препараты витаминов группы В (пентовит, нейромультивит) — 34 (45%), севеламер — 14 (18%).

Лабораторно-биохимические показатели крови (гемоглобин, альбумин, общий белок, общий кальций, неорганический фосфат, кальций-фосфорное произведение, креатинин, мочевины, трансаминазы, гаммаглутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, общий холестерин, триглицериды, мочевая кислота, паратгормон, ферритин, С-реактивный белок) определены в течение 2 нед перед измерением интенсивности АФ кожи.

АФ кожи измеряли во время сеанса ГД. В отличие от зарубежного аналога отечественный прибор оснащен оптоволоконным датчиком, что повышает удобство и расширяет возможности его применения. Измерение сигнала флуоресценции проводится при возбуждении на длине волны 365 нм и регистрации в области 460 ± 10 нм. Прибор подключается к персональному компьютеру через USB-порт и использует оригинальное программное обеспечение.

У каждого пациента выполняли 5 измерений интенсивности АФ кожи в области внутренней поверхности предплечья руки, «свободной» от артериовенозной фистулы, с последующим автоматическим расчетом среднего значения. Калибровку прибора проводили ежедневно перед каждым циклом измерений с помощью флуоресцентного стандарта USFS-200 («Labsphere Inc.», США). Интенсивность АФ кожи измеряли в условных единицах, приняв за единицу интенсивность АФ нормы при «нулевом» возрасте (определен путем экстраполяции возрастного тренда в контрольной группе; рис. 1). Контрольная группа состояла из 40 практически здоровых (по самооценке участников) лиц в возрасте от 7 до 80 лет. У некоторых из них измерения проводили неод-

нократно с большими (до полугода) интервалами времени; всего проведено 69 измерений.

Математическую обработку данных выполняли с использованием лицензионного пакета программ StatSoft Statistica v. 6.0. Применяли стандартные методы дескриптивной статистики. Критический уровень статистической значимости принят равным 0,05. В зависимости от характера распределения данных сравнение количественных показателей в группах проводили с использованием парного критерия *t* Стьюдента либо непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты

Опыт использования показал простоту и удобство применения прибора. Продолжительность исследования (10 измерений) занимала около 1 мин у каждого больного. Негативных последствий (раздражение, повышенная чувствительность кожи в месте измерения и т.д.) не отмечено ни у одного из участников исследования.

В среднем интенсивность АФ кожи у больных, находящихся на ГД, составила $3,09 \pm 0,78$ усл. ед., что достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в контрольной группе ($1,60 \pm 0,39$ усл. ед.; см. рис. 1).

Наиболее четкую ($R=0,55$; $p < 0,001$) корреляцию интенсивность АФ продемонстрировала с продолжительностью лечения ГД (рис. 2, а).

Интенсивность АФ кожи также прямо коррелировала с возрастом больного: $R=0,28$; $p=0,014$ (см. рис. 1). При этом в группе пациентов в возрасте от 20 до 40 лет среднее значение данного показателя ($2,45 \pm 0,33$ усл. ед.) оказалось достоверно ($p < 0,01$) выше, чем у лиц старшего возраста (60–80 лет) из контрольной группы ($1,93 \pm 0,59$ усл. ед.). Это свидетельствует, что дисфункция почек яв-

ляется более важным, чем возраст, фактором накопления КПП.

У больных, страдающих ИБС, интенсивность АФ оказалась существенно ($R=0,39$; $p<0,001$) выше, чем у больных без данного диагноза (см. рис. 2, б). Обнаружена прямая корреляция ($R=0,30$; $p<0,01$) интенсивности АФ с индексом коморбидности Чарлсона (ИКЧ) у больных, находящихся на ГД (см. рис. 2, в).

Выявлена прямая зависимость ($R=0,25$; $p=0,028$) интенсивности АФ кожи от показателя интенсивности диализного лечения Kt/V. При этом Kt/V напрямую зависел от продолжительности лечения ГД: $R=0,32$; $p=0,005$.

Интенсивность АФ кожи оказалась достоверно более низкой у 10 больных с диагнозом системного васкулита: $2,55\pm 0,43$ усл. ед. против $3,17\pm 0,79$ усл. ед. у остальных 66 пациентов ($p=0,025$). По всей видимости, это связано с тем, что пациенты с данным диагнозом имели достоверно меньшую продолжительность диализного лечения (в среднем 56,9 мес против 87,3 мес у остальных больных; $p<0,001$) и были более молодыми (средний возраст 47,3 года против 54,2 года у остальной группы). У 7 больных СД интенсивность АФ кожи была также сравнительно невысокой ($2,82\pm 0,57$ усл. ед.), но при сравнении с остальной группой различие оказалось недостоверным. Достоверных различий между группами больных с прочими диагнозами также не обнаружено.

Не выявлено корреляций интенсивности АФ с основными обычно определяемыми у пациентов отделения ГД лабораторными показателями крови, а также корреляций интенсивности АФ с ростом, массой тела и индексом массы тела пациентов.

Прием лекарственных препаратов (ингибиторы АПФ, БРА, статины, витамины группы В, альфакальцидол, североламер) существенно не влиял на интенсивность АФ кожи.

Обсуждение

Полученные результаты совпадают с данными зарубежных исследователей о том, что наиболее значимыми факторами, определяющими содержание КПП в тканях, являются возраст и дисфункция почек. Объяснение является достаточно очевидным — с возрастом происходит накопление биохимически инертных КПП, которое увеличивается при снижении их экскреции почками и катаболизма. Этот факт наводит, однако, на важные дополнительные соображения. О близости патогенетических звеньев старения и уремического состояния стали говорить еще в конце прошлого века [24]. С 1974 г. существует понятие ускоренного атеросклероза у больных, находящихся на хроническом ГД [25]. К настоящему времени сформирована более широкая концепция так называемого ускоренного старения больных, получающих ЗПТ [26]. Ретенция КПП в тканях является одним из общих для старения и дисфункции почек патофизиологических звеньев.

КПП, как эндогенные, так и экзогенные, способны взаимодействовать с белками, в том числе с коллагеном, что приводит к нарушению пространственной структуры и функции белковых молекул [27, 28]. Образование перекрестных связей между молекулами эластина и коллагена способствует развитию уплотнения стенок крупных артерий [29, 30]. Показана прямая зависимость прогрессирования уплотнения сосудистой стенки с содержанием пен-

тозида в крови независимо от возраста, наличия СД и атеросклероза [31]. Под влиянием КПП происходит также изменение фенотипа гладких мышечных клеток сосудов с образованием остеобластоподобных клеток, что создает условия для кальцификации меди [32, 33].

Предполагается также участие КПП в процессах развития остеопатии. Кость содержит большое количество долгоживущих, метаболически инертных белков, таких как коллаген I типа, и таким образом, предрасположена к накоплению дефектных протеинов, модифицированных КПП [34, 35].

КПП активируют провоспалительные и прооксидативные сигнальные пути в клетках путем влияния на специфические рецепторы КПП (RAGE) или Toll-подобные рецепторы (TLR) 2-го и 4-го типов [36]. RAGE экспрессируются на поверхности мембраны многих типов клеток, в том числе эндотелиоцитов, гладких мышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов [37, 38]. Стимуляция этих рецепторов приводит к повышению продукции медиаторов воспаления, что создает условия для генерации эндогенных КПП [39, 40]. Экстрацеллюлярный белок, связывающий RAGE (EN-RAGE или S100A12), также является провоспалительным лигандом для КПП [39]. Предполагается, что EN-RAGE участвует в формировании ускоренного атеросклероза у больных, находящихся на ГД [39, 41]. Напротив, так называемый растворимый рецептор КПП (sRAGE) конкурентно связывает КПП, уменьшая тем самым их провоспалительный эффект [42, 43].

Сигнальный каскад, опосредованный RAGE, может быть инициирован не только КПП, но и β -амилоидным белком [34, 44, 45]. Этот каскад включает активацию пути ядерного фактора каппа-В и протеинкиназы, активируемых митогенами, что приводит к индукции НАДФ-оксидазы, увеличению продукции активных форм кислорода и экспрессии молекул адгезии, т.е. к активации воспаления и повреждения тканей [34, 46]. Тем самым замыкается порочный круг: окислительный и воспалительный стрессы стимулируют образование КПП, которые в свою очередь играют важную роль в формировании окислительного стресса и хронического субклинического воспаления. Назначение диеты с уменьшенным на 50% содержанием КПП больным с хронической болезнью почек III стадии привело через 4 мес к достоверному снижению уровня маркеров окислительного и воспалительного стресса [47]. У больных, получающих лечение перитонеальным диализом, применение аналогичной диеты привело к значительному снижению уровня циркулирующих КПП и высокочувствительного С-реактивного белка [5, 48].

Таким образом, задержка КПП в тканях тесно связана с общими для старения и уремии клиническими проявлениями: атеросклерозом и кальцификацией сосудистой стенки, остеопатией, а также (учитывая взаимосвязь окислительного и воспалительного стрессов и накопления КПП), можно предполагать, и с развитием саркопении, когнитивных и неврологических нарушений, снижением иммунного ответа и повышением риска развития инфекционных заболеваний [49].

Отчетливо прослеживается связь КПП и дисфункции митохондрий, развитие которой в настоящее время считают одним из основных механизмов старения [50]. Т. Nishikawa и соавт. [51] продемонстрировали, что снижение продукции митохондриями активных форм кислорода,

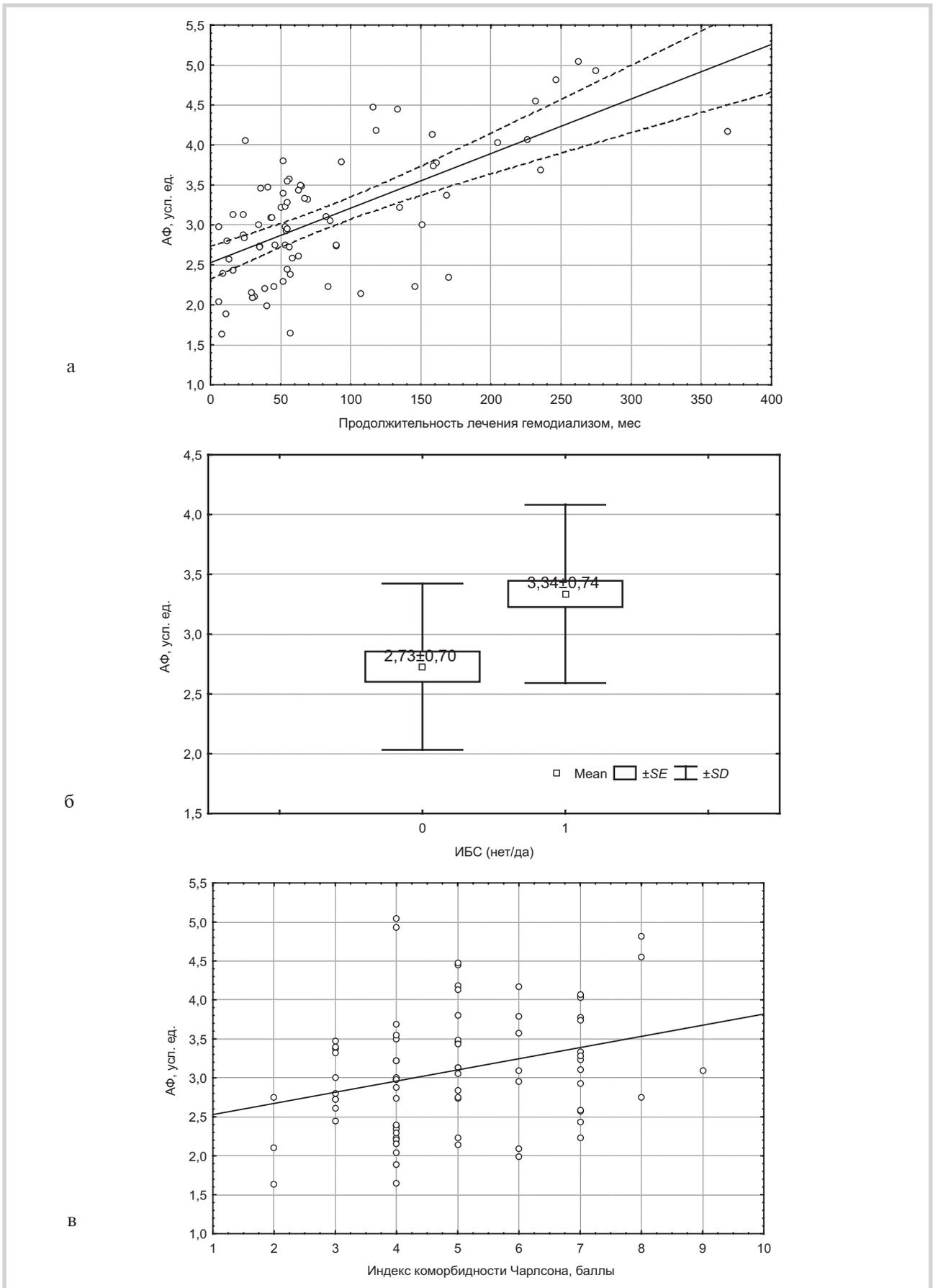


Рис. 2. Зависимость интенсивности АФ кожи от продолжительности лечения ГД (а), наличия ИБС (б), ИКЧ (в).

достигаемое несколькими различными способами (ингибция 2-го комплекса дыхательной цепи, применение разобщителей окислительного фосфорилирования, активация разобщающего протеина 1-го типа, активация марганцевой супероксиддисмутазы) предотвращало формирование КПП. В эксперименте обработка кардиомиоцитов карбоксиметиллизинном приводила к значительному нарушению процесса дыхания на митохондриях [52]. Таким образом, по аналогии с предложенным в 2003 г. термином «inflammaging» [53], отражающим важную роль хронического воспаления в формировании возрастных изменений, можно ввести в обращение понятие «accelerated AGEing», подчеркивающее значение КПП в этом процессе.

Отсутствие зависимости АФ кожи от характера основного заболевания, включая СД, неоднократно продемонстрировано ранее [4, 35, 54]. Показана корреляция уровня КПП с содержанием в крови гликированного гемоглобина, однако гипергликемия является важной, но не единственной причиной образования КПП. У больных, получающих лечение хроническим ГД, на содержание КПП в тканях помимо продолжительности ЗПТ и возраста, наибольшее влияние, вероятно, оказывает интенсивность окислительного стресса [3]. Отсутствие контроля маркеров окислительного стресса явилось серьезным ограничением данного исследования. Другим ограничением является отсутствие анализа диеты больных, существенным образом влияющей на уровень КПП в организме. Возможно, что обнаруженная прямая зависимость АФ кожи от показателя Кt/V объясняется именно диетологическими факторами: значение Кt/V определяется главным образом степенью снижения содержания мочевины в крови за время сеанса ГД, т.е. существенно зависит от преддиализного уровня мочевины в крови, который в свою очередь повышается при высокой пищевой нагрузке. В отсутствие специальных диетологических ограничений хорошее питание приводит к активному потреблению КПП с пищей. В то же время в обследованной группе показатель Кt/V оказался в прямой зависимости от продолжительности диализного лечения. Хорошо известно, что обеспечение высоких значений Кt/V является необходимым условием длительной выживаемости больных, получающих ЗПТ.

ИКЧ в значительной степени зависит от возраста больного, поэтому корреляция ИКЧ с интенсивностью АФ явилась ожидаемым результатом. ИКЧ имеет наивыс-

шую по сравнению с другими расчетными индексами прогностическую ценность при анализе выживаемости пациентов, находящихся на лечении хроническим ГД [55]. Данные ряда исследований свидетельствуют, что интенсивность АФ кожи также является достоверным и независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности у больных, находящихся на ГД [4, 56, 57]. Убедительная корреляция интенсивности АФ кожи и ИКЧ служит дополнительным доказательством этого.

В источниках литературы имеются указания на то, что интенсивность АФ кожи коррелирует с рядом биохимических показателей крови у больных, находящихся на ГД: триглицериды [4], гемоглобин, общий холестерин, кальций-фосфорное произведение [58]. В нашем исследовании не обнаружено достоверных корреляций интенсивности АФ ни с одним из обычно определяемых у таких больных биохимических параметров, что могло явиться результатом недостаточной статистической мощности исследования. Возможно, по этой же причине не выявлено связи между медикаментозной терапией у больных и интенсивностью АФ. В то же время в литературе описано влияние лекарственных препаратов (ингибиторы АПФ, БРА, севеламер, бенфотиамин, кальцитриол) главным образом на уровень циркулирующих КПП, но не на содержание КПП в тканях [4, 38, 59–62]. Кроме того, чтобы лекарственный препарат оказал клинически значимое влияние на концентрацию КПП в коже, продолжительность его приема должна быть достаточно велика. Мы же учитывали прием препаратов только в течение последних 3 мес перед исследованием.

Заключение

Содержание КПП в тканях может служить кумулятивным показателем метаболического стресса у больных, находящихся на ГД, поскольку накопление КПП является результатом воздействия целого ряда метаболических нарушений (окислительный, карбонильный, воспалительный стресс, гипергликемия). Неинвазивный, удобный и малозатратный метод определения КПП путем измерения АФ кожи может быть использован для оценки прогноза у больных, получающих лечение хроническим ГД, что нуждается в подтверждении в дальнейших исследованиях.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vanholder R, Glorieux G, De Smet R et al. New insights in uremic toxins. *Kidney Int.* 2003;84:S6-S10. doi:10.1046/j.1523-1755.63.s84.43.x.
2. Лукичев Б.Г., Подгаецкая О.Ю., Карунная А.В., Румянцев А.Ш. Индоксил сульфат при хронической болезни почек. *Нефрология.* 2014;18(1):25-32.
3. Miyata T, Wada Y, Cai Z 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.* 1997;51(4):1170-1181. doi:10.1038/ki.1997.160.
4. Meerwaldt R, Hartog JW, Graaf R et al. Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation end products, predicts mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(12):3687-3693. doi:10.1681/ASN.2005020144.
5. Uribarri J, He JC. The low AGE diet: a neglected aspect of clinical nephrology practice? *Nephron.* 2015;130(1):48-53. doi:10.1159/000381315.
6. Stirban A, Tshope D. Vascular effects of dietary advanced glycation end products. *Int J Endocrinol.* 2015. doi:10.1155/2015/836498.
7. Uribarri J, Tuttle KR. Advanced glycation end products and nephrotoxicity of high-protein diets. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(6):1293-1299. doi:10.2215/CJN.01270406.
8. Daroux M, Prevost G, Maillard-Lefebvre H et al. Advanced glycation end -products: implications for diabetic and non-diabetic nephropathies. *Diabetes Metab.* 2010;36(1):1-10.

- doi:10.1016/j.diabet.2009.06.005.
9. Chuang PY, Yu Q, Fang W et al. Advanced glycation endproducts induce podocyte apoptosis by activation of the FOXO4 transcription factor. *Kidney Int.* 2007;72(8):965-976.
doi:10.1038/sj.ki.5002456.
 10. Yamamoto Y, Kato I, Doi T et al. Development and prevention of advanced diabetic nephropathy in RAGE-overexpressing mice. *J Clin Invest.* 2001;108(2):261-268.
doi:10.1172/JCI11771.
 11. Peppas M, Uribarri J, Cai W et al. Glycooxidation and inflammation in renal failure patients. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(4):690-695.
doi:10.1053/j.ajkd.2003.11.022.
 12. Friedlander MA, Wu YC, Schulac JA et al. Influence of dialysis modality on plasma and tissue concentrations of pentosidine in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(3):445-451.
doi:10.1016/0272-6386(95)90107-8.
 13. Fagugli RM, De Smet R, Buoncristiani U et al. Behavior of non-protein-bound and protein-bound uremic solutes during daily hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(2):339-347.
doi:10.1053/ajkd.2002.34518.
 14. Gerdemann A, Wagner Z, Solf A et al. Plasma levels of advanced glycation end products during haemodialysis, haemodiafiltration and haemofiltration: potential importance of dialysate quality. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(6):1045-1049.
doi:10.1093/ndt/17.6.1045.
 15. Lin CL, Huang CC, Yu CC et al. Reduction of advanced glycation end product levels by on-line hemodiafiltration in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(3):524-531.
doi:10.1016/S0272-6386(03)00747-9.
 16. Mac-Way F, Couture V, Utescu MS et al. Advanced glycation end products, aortic stiffness, and wave reflection in peritoneal dialysis as compared to hemodialysis. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(4):817-824.
doi:10.1007/s11255-013-0597-6.
 17. Slowik-Zylka D, Safranow K, Dziedziczko V et al. Association of plasma pentosidine concentrations with renal function in kidney graft recipients. *Clin Transplant.* 2010;24(6):839-847.
doi:10.1111/j.1399-0012.2009.01176.x.
 18. Janda K, Krzanowski M, Gajda M et al. Vascular effects of advanced glycation end products: content of immunohistochemically detected AGEs in radial artery samples as a predictor for arterial calcification and cardiovascular risk in asymptomatic patients with chronic kidney disease. *Dis Markers.* 2015.
doi:10.1155/2015/153978.
 19. Schwedler SB, Metzger T, Schinzel R, Wanner C. Advanced glycation end products and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62(1):301-310.
doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00423.x.
 20. Busch M, Franke S, Muller A et al. Potential cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: AGEs, total homocysteine and metabolites, and the C-reactive protein. *Kidney Int.* 2004;66(1):338-347.
doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00736.x.
 21. Ok ES, Asci G, Toz H et al. Glycated hemoglobin predicts overall and cardiovascular mortality in non-diabetic hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2014;82(3):173-180.
doi:10.5414/CN108251.
 22. Meerwaldt R, Graaf R, Oomen PH et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia.* 2004;47(7):1324-1330.
doi:10.1007/s001125-004-1451-2.
 23. Папаян Г.В., Березин В.Б., Петрищев Н.Н. и др. Спектрометр для флуоресцентно-отражательных биомедицинских исследований. *Оптический журнал.* 2013;1:56-67.
 24. Amann K, Ritz E. Cardiovascular abnormalities in ageing and in uraemia — only analogy or shared pathomechanisms? *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(Suppl 7):6-11.
doi:10.1093/ndt/13.suppl_7.6.
 25. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med.* 1974;290(14):697-701.
doi:10.1056/NEJM197403282901301.
 26. Kooman JP, Broers NJ, Usvyat L et al. Out of control: accelerated aging in uremia. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(1): 48-54.
doi:10.1093/ndt/gfs451.
 27. Yoshida N, Okumura K, Aso Y. High serum pentosidine concentrations are associated with increased arterial stiffness and thickness in patients with type 2 diabetes. *Metabolism.* 2005;54(3):345-350.
doi:10.1016/j.metabol.2004.09.014.
 28. Noordzij MJ, Lefrandt JD, Loeffen EA et al. Skin autofluorescence is increased in patients with carotid artery stenosis and peripheral artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012;28(2):431-438.
doi:10.1007/s10554-011-9805-6.
 29. Aronson D. Pharmacological prevention of cardiovascular aging — targeting the Maillard reaction. *Br J Pharm.* 2004;142:1055-1058.
doi:10.1038/sj.bjp.0705832.
 30. Utescu MS, Couture V, Mac-Way F et al. Determinants of progression of aortic stiffness in hemodialysis patients. *Hypertension.* 2013;62(1):154-160.
doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01200.
 31. Sims TJ, Rasmussen LM, Oxlund H, Bailey AJ. The role of glycation cross-links in diabetic vascular stiffening. *Diabetologia.* 1996;39(8):946-951.
doi:10.1007/BF00403914.
 32. Tanikawa T, Okada Y, Tanikawa R, Tanaka Y. Advanced glycation end products induce calcification of vascular smooth muscle cells through RAGE/p38 MAPK. *J Vasc Res.* 2009;46(6):572-580.
doi:10.1159/000226225.
 33. Ren X, Shao H, Wei Q et al. Advanced glycation end-products enhance calcification in vascular smooth muscle cells. *J Int Med Res.* 2009;37(3):847-854.
doi:10.1177/147323000903700329.
 34. Sanguinetti R, Puddu A, Mach F et al. Advanced glycation end products play adverse proinflammatory activities in osteoporosis. *Mediators Inflamm.* 2014.
doi:10.1155/2014/975872.
 35. Monnier VM, Mustata GT, Biemel KL et al. Cross-linking of the extracellular matrix by the Maillard reaction in aging and diabetes: an update on «a puzzle nearing resolution». *Ann NY Acad Sci.* 2005;1043:533-544.
doi:10.1196/annals.1333.061.
 36. Monden M, Koyama H, Otsuka Y et al. Receptor for advanced glycation end products regulates adipocyte hypertrophy and insulin sensitivity in mice: involvement of Toll-like receptor 2. *Diabetes.* 2013;62(2):478-489.
doi:10.2337/db11-1116.
 37. Basta G. Receptor for advanced glycation endproducts and atherosclerosis: from basic mechanisms to clinical implications. *Atherosclerosis.* 2008;196(1):9-21.
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.025.

38. Sung JY, Chung W, Kim AJ et al. Calcitriol treatment increases serum levels of the soluble receptor of advanced glycation end products in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Tohoku J Exp Med*. 2013;230(1):59-66. doi:10.1620/tjem.230.59.
39. Mahajan N, Malik N, Bahl A, Dhawan V. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its inflammatory ligand EN-RAGE in non-diabetic subjects with pre-mature coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2009;207(2):597-602. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.003.
40. Park S, Yoon SJ, Tae HJ, Shim CY. RAGE and cardiovascular disease. *Front Biosci*. 2011;16:486-497. doi:10.2741/3700.
41. Nakashima A, Carrero JJ, Qureshi AR et al. Effect of circulating soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and the proinflammatory RAGE ligand (EN-RAGE, S100A12) on mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(12):2213-2219. doi:10.2215/CJN.03360410.
42. Basta G, Sironi AM, Lazzarini G et al. Circulating soluble receptor for advanced glycation end products is inversely associated with glycemic control and S100A12 protein. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4628-4634. doi:10.1210/jc.2005-2559.
43. Basta G, Leonardis D, Mallamaci F et al. Circulating soluble receptor of advanced glycation end products inversely correlates with atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2010;77(3):225-231. doi:10.1038/ki.2009.419.
44. Kislinger T, Fu C, Huber B et al. N(ε)-(carboxymethyl)lysine adducts of proteins are ligands for receptor for advanced glycation end products that activate cell signaling pathways and modulate gene expression. *J Biol Chem*. 1999;274(44):31740-31749. doi:10.1074/jbc.274.44.31740.
45. Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. Advanced glycation end products: from precursors to RAGE: round and round we go. *Amino Acids*. 2012;42(4):1151-1161. doi:10.1007/s00726-010-0773-2.
46. Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Mol Med*. 2005;83(11):876-886. doi:10.1007/s00109-005-0688-7.
47. Vlassara H, Cai W, Goodman S et al. Protection against loss of innate defenses in adulthood by low advanced glycation end products (AGE) intake: role of the anti-inflammatory AGE-receptor-1. *J Mol Med*. 2005;83(11):876-886. doi:10.1210/jc.2009-0089.
48. Uribarri J, Peppas M, Cai W et al. Restriction of dietary glycotoxins reduces excessive advanced glycation end products in renal failure patients. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(3):728-731. doi:10.1097/01.ASN.0000051593.41395.B9.
49. White WE, Yaqoob MM, Harwood SM. Aging and uremia: is there cellular and molecular crossover? *World J Nephrol*. 2015;4(1):19-30. doi:10.5527/wjn.v4.i1.19.
50. Ziegler DV, Wiley CD, Velarde MC. Mitochondrial effectors of cellular senescence: beyond the free radical theory of aging. *Aging Cell*. 2015;14(1):1-7. doi:10.1111/accel.12287.
51. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*. 2000;404(6779):787-790. doi:10.1038/35008121.
52. Nelson MB, Swensen AC, Winden DR et al. Cardiomyocyte mitochondrial respiration is reduced by receptor for advanced glycation end-products (RAGE) signaling in a ceramide-dependent manner. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(1):H63-69. doi:10.1152/ajpheart.00043.2015.
53. Franceschi C, Bonafe M. Centenarians as a model for healthy aging. *Biochem Soc Trans*. 2003;31(2):457-461. doi:10.1042/bst0310457.
54. Monnier VM, Bautista O, Kenny D et al. Skin collagen glycation, glycoxidation, and crosslinking are lower in subjects with long-term intensive versus conventional therapy of type 1 diabetes: relevance of glycated collagen products versus HbA1c as markers of diabetic complications. DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group. Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1999;48(4):870-880. doi:10.2337/diabetes.48.4.870.
55. van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW et al. How to adjust for comorbidity in survival studies in ESRD patients: a comparison of different indices. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(1):82-89. doi:10.1053/ajkd.2002.33916.
56. Wagner Z, Molnar M, Molnar GA et al. Serum carboxymethyllysine predicts mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(2):294-300. doi:10.1053/j.ajkd.2005.10.010.
57. Gerrits EG, Lutgers HL, Smeets GH et al. Skin autofluorescence: a pronounced marker of mortality in hemodialysis patients. *Nephron Extra*. 2012;2(1):184-191. doi:10.1159/000339282.
58. Папаян Г.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. и др. Измерение конечных продуктов гликирования в коже при хронической болезни почек методом автофлуоресцентной спектроскопии. *Клиническая нефрология*. 2014;6:17-22.
59. Forbes JM, Cooper ME, Thallas V et al. Reduction of the accumulation of advanced glycation end products by ACE inhibition in experimental diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2002;51(11):3274-3282.
60. Vlassara H, Uribarri J, Cai W et al. Effects of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(6):934-942. doi:10.2215/CJN.12891211.
61. Muller-Krebs S, Nissle K, Tsobaneli J et al. Effect of benfotiamine in podocyte damage induced by peritoneal dialysis fluid. *Front Med (Lausanne)*. 2015;2:10. doi:10.3389/fmed.2015.00010.
62. Yubero-Serrano EM, Woodward M, Poretzky L et al. Effects of sevelamer carbonate on advanced glycation end products and antioxidant/pro-oxidant status in patients with diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(5):759-766. doi:10.2215/CJN.07750814.

Поступила 05.10.2015