



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;  
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

### Research article

N. Stepanova, L. Snisar, O. Burdeyna

doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.10

### Peritoneal dialysis and peritoneal fibrosis: molecular mechanisms, risk factors and prospects for prevention

State Institution “Institute of Nephrology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv

### Citation:

Stepanova N, Snisar L, Burdeyna O. Peritoneal dialysis and peritoneal fibrosis: molecular mechanisms, risk factors and prospects for prevention. Ukr J Nephrol Dial. 2022;4(76):81-90. doi: 10.31450/ukrjnd.4(76).2022.10.

### Article history:

Received May 15, 2022

Received in revised form  
June 03, 2022

Accepted June 05, 2022

**Abstract.** *Peritoneal dialysis (PD) leads to structural and functional changes in the peritoneal membrane, the endpoint of which is peritoneal fibrosis. Peritoneal fibrosis is diagnosed in 50% and 80% of PD patients within 1 and 2 years of treatment initiation, respectively. A key role in the development of peritoneal fibrosis is played by mesothelial-mesenchymal transformation, a complex biological process of transition from mesothelium to mesenchyme. This review summarizes the current knowledge on the changes in peritoneal function and morphology, the molecular mechanisms of peritoneal fibrosis development, and its clinical consequences during PD. Special attention is given to established and potential risk factors for peritoneal fibrosis, and existing prevention strategies are considered.*

**Key words:** *peritoneal dialysis, peritoneal membrane, fibrosis, cytokines, growth factors, risk factors, glucose, ultrafiltration failure, prevention.*

**Conflict of interest statement.** The authors declare no competing interest.

© N. Stepanova, L. Snisar, O. Burdeyna, 2022. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Natalia Stepanova: [nmstep@ukr.net](mailto:nmstep@ukr.net)



© Степанова Н., Снісар Л., Бурдейна О., 2022

УДК: УДК 616.61:616.381-089.819]-084

Н. Степанова, Л. Снісар, О. Бурдейна

## Перитонеальний діаліз та перитонеальний фіброз: молекулярні механізми, фактори ризику та перспектива профілактики

Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

**Резюме.** Лікування методом перитонеального діалізу (ПД) викликає структурні та функціональні зміни перитонеальної мембрани, кінцевою точкою яких є перитонеальний фіброз. Перитонеальний фіброз діагностується у 50% і 80% ПД пацієнтів протягом одного та двох років лікування, відповідно. Ключову роль в індукції перитонеального фіброзу відіграє мезотеліально-мезенхімальна трансформація, яка являє собою складний біологічний процес переходу мезотелію в мезенхім. У цьому огляді підсумовано сучасні знання щодо змін функції та морфології перитонеуму, молекулярні механізми розвитку перитонеального фіброзу та його клінічні наслідки з часом лікування ПД. Особлива увага приділяється доведеним та можливим факторам ризику перитонеального фіброзу, розглядаються наявні та перспективні стратегії профілактики.

**Ключові слова:** перитонеальний діаліз, перитонеальна мембрана, фіброз, цитокіни, фактори росту, фактори ризику, глюкоза, недостатність ультрафільтрації, профілактика.

Перитонеальний діаліз (ПД) є однією з модальностей ниркової замісної терапії (НЗТ), яка підтримує життя приблизно 10-15% пацієнтів з термінальною стадією хронічної хвороби нирок (ХХН) в усьому світі [1–3]. Лікування методом ПД засновано на принципах дифузії, фільтрації та конвекції низько- і середньо-молекулярних субстанцій, а також рідини з крові до діалізуючого розчину, де роль напівпроникної мембрани виконує перитонеум [4]. Перитонеальна мембрана вкриває усі інтраабдомінальні органи, діафрагму, а також парієтальну стінку очеревини; а її значна анатомічна поверхня (близько 1 м<sup>2</sup>) та щільна васкуляризація сприяє адекватному трансперитонеальному транспорту речовини та води [4, 5]. Проте, таке використання

перитонеуму є нефізіологічним і часто призводить до розвитку запалення, ангіогенезу та фіброзу, що клінічно проявляється функціональною недостатністю мембрани і, відповідно, зниженню виживаності техніки ПД [3, 5, 6].

**Гістологічний патерн змін перитонеуму з часом лікування методом ПД.** За своєю структурою перитонеум складається з поверхневого моношару мезотеліальних клітин, приєднаного до базальної мембрани, під якою розташована субмезотеліальна компактна зона, що містить позаклітинний гелеподібний матрикс, фібробласти, тучні клітини та колаген. Третій, судинний шар, складається з мережі капілярів, розташованої у жировій сполучній тканині (рис. 1а) [3, 4, 7].

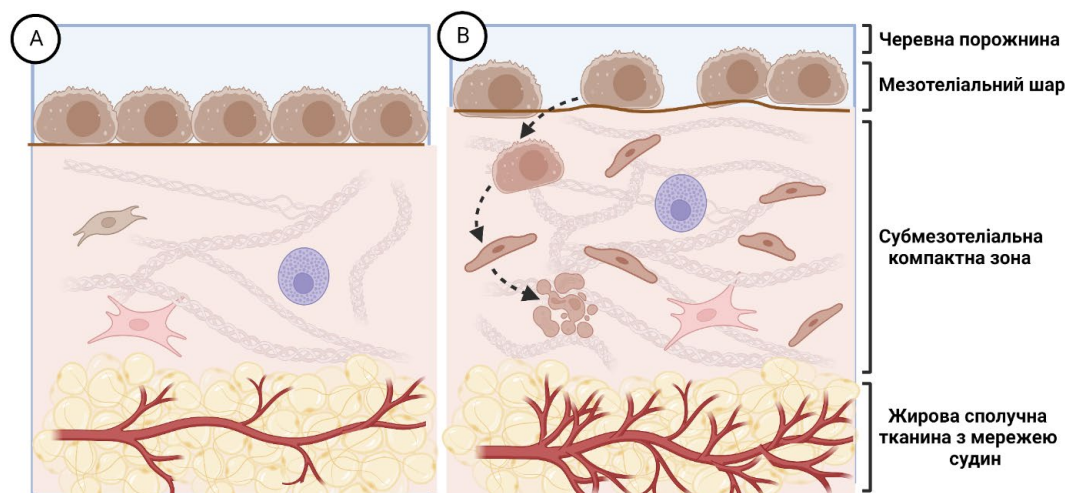


Рис. 1. Схематична репрезентація змін перитонеуму під час лікування методом ПД: (А) до ініціації ПД, (В) з часом тривалого лікування. Мезотеліальний моношар зазнає пошкодження з епітеліально-мезенхімальною трансформацією мезотеліальних клітин до міофібробластоподібного вигляду. Субмезотеліальна компактна зона потовщується зі збільшенням відкладення позаклітинного матриксу. У жировій сполучній тканині розташована судинна мережа, яка піддається неоваскуляризації та підвищеній васкулопатії, що характеризується гіалінізацією артеріол і вен, розтягненням просвіту та облітерацією (створено за допомогою BioRender.com).

Степанова Наталя Михайлівна  
nmstep@ukr.net

Оптимальне функціонування перитонеальної мембрани дозволяє видаляти з крові пацієнта метаболіти, уремичні токсини, сіль та воду [3, 4, 7]. Проте, у відповідь на запалення будь-якого генезу (бактеріальне, індуковане продуктами деградації глюкози, осмотичним стресом і т.п.) під час тривалого ПД відбуваються патологічні зміни очеревини, які гістологічно характеризуються скороченням кількості або повною втратою мезотеліальних клітин та їх трансформациєю до міофібробластоподібного вигляду (рис. 1b) [3, 4, 7, 8]. Реактивні зміни та/або втрата мезотеліальних клітин супроводжуються збільшенням товщини субмезотеліальної компактної зони, що може бути опосередковано безліччю молекулярних механізмів, включаючи активацію ренін-ангіотензин-альдостерон системи та індукцію чисельних медіаторів запалення [1, 8, 9]. Збільшення товщини перитонеальної мембрани до понад 700 мкм (за фізіологічних умов товщина перитонеуму складає приблизно 50 мкм) також опосередковано мезотеліальними клітинами, які набувають фібробластоподібний вигляд, що сприяє утворенню колагену та накопиченню позаклітинного матриксу [1, 6, 8]. Зміни в судинному шарі перитонеуму, які включають прогресуючу субендотеліальну гіалінізацію зі звуженням або облітерацією просвіту, прямо асоційовані з клінічними проявами втрати функції перитонеуму, а саме: підвищенням швидкості трансперитонеального транспорту та зниженням ультрафільтрації [6, 9].

**Епітеліально-мезенхімальна трансформація як ключовий тригер перитонеального фіброзу.** Фіброз – це складний патологічний процес, який виникає унаслідок надмірного відкладення компонентів позаклітинного матриксу у відповідь на пошкодження тканин [10]. Тобто, фіброз є остаточним патологічним результатом більшості хронічних запальних захворювань і є основним фактором порушення функціонування та недостатності органів [11]. У цьому контексті, перитонеальний фіброз можна розглядати як кінцеву точку прогресуючих змін перитонеальної мембрани зумовлених лікуванням ПД [12].

Перитонеальний фіброз діагностується у 50% і 80% пацієнтів протягом одного та двох років лікування ПД, відповідно [12, 13]. Ключову роль в індукції перитонеального фіброзу відіграє епітеліально-мезенхімальна трансформація (ЕМТ), яка являє собою складний біологічний процес зміни епітеліального фенотипу клітин у бік міофібробластного фенотипу [5, 11–13]. ЕМТ в перитонеумі – це перехід мезотелію в мезенхім: мезотеліально-мезенхімальна трансформація (ММТ) [9, 13]. Першим кроком ММТ є порушення міжклітинних контактів і втрата апікально-базолатеральної полярності, характерної для мезотеліальних клітин, які потім трансформуються у фібробластоподібні клітини зі зростанням міграційних, інвазивних та фіброгенетичних властивостей [9, 11, 12, 14].

Трансформовані мезотеліальні клітини характеризуються високою рухливістю та здатністю секретувати позаклітинний матрикс, що дозволяє їм мігрувати до субмезотеліальної зони і синтезувати такі компоненти сполучнотканинного матриксу, як протеогікани (гіалуронова кислота, біглікан, декорін), колагени I, III й IV типів та фібронектин, викликаючи фіброз [5, 12–14]. Так, імуногістохімічний аналіз біоптатів перитонеуму ПД пацієнтів продемонстрував наявність фібробластоподібних клітин, вбудованих у субмезотеліальну компактну зону [15]. Крім того, чисельними дослідженнями продемонстровано експресію мезотеліальних маркерів, таких як цитокератини, Е-кадгерин, молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1) та калретиніну у фіброзній стромі, особливо на верхньому субмезотеліальному рівні [11, 13, 15]. Ці результати вказують на те, що нові міофібробластні клітини можуть виникати в результаті локальної конверсії мезотеліальних клітин за допомогою ММТ під час лікування ПД.

Тригерна роль ММТ у розвитку перитонеального фіброзу підтверджується і клінічними дослідженнями. Аналіз біопсій перитонеальної мембрани ПД пацієнтів, отриманих під час оперативних втручань (трансплантації нирки, інсерції катетеру або інших абдомінальних інтервенцій), продемонстрував втрату мезотеліальних клітин з поверхні перитонеуму та забарвлення субмезотеліального цитокератину протягом перших 2 років лікування ПД [16]. Більше того, вже на першому році лікування ПД, 40% перитонеальних зразків мали гістологічну картину субмезотеліального фіброзу, 13% з яких з ознаками ММТ і 20% зразків з васкулопатією. Автори дійшли висновку, що високий статус перитонеального транспорту був асоційований саме з ММТ та не залежав від кількості капілярів, присутніх у тканині [16].

**Молекулярні механізми ММТ мезотелію перитонеальної мембрани.**

Мезотеліальні клітини слугують багатфункціональними регуляторами перитонеального гомеостазу завдяки своїй здатності синтезувати цитокіни/хемокіни, фактори росту, білки екстрацелюлярного матриксу та внутрішньоклітинні молекули адгезії [12, 13, 17]. Так, під впливом ліпополісахаридів (ЛПС) або діалізуючого розчину, як такого, спостерігається масовий приплив лейкоцитів із судин до серозного простору [13, 14, 18, 19]. Медіатори, що вивільняються з активованих макрофагів, а саме: фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіни (ІЛ) -1 $\beta$ , -6 і гамма-інтерферон (ІФ- $\gamma$ ), стимулюють мезотеліальні клітини продукувати моноцитарний хемотаксичний протеїн -1 (MCP-1), ІЛ-8 та молекули адгезії (ICAM-1, VCAM-1), що залучає ще більше нейтрофілів до місця пошкодження [14, 18, 19]. Нейтрофіли, у свою чергу, активуються або під час безпосереднього контакту з патогеном, або через дію цитокі-

нів / хемокінів, які секретуються мезотеліальними клітинами-резидентами та вивільняють активні форми кисню і азоту, катепсин G та еластазу [14]. Слід зазначити, що нейтрофіли не розрізняють патогенні мікроорганізми від клітин-господарів, що призводить до неминучого пошкодження очеревини, навіть за відсутності інфекційних ускладнень ПД [14].

Висока експресія прозапальних цитокінів та судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) викликає розширення кровоносних судин, підвищує проникність стінки капілярів, що одночасно з фіброзом призводить до збільшення швидкості транспорту розчинених речовин і низької ультрафільтрації [20]. У той же час, до черевної порожнини вивільняються молекули з протизапальною активністю, такі як ІЛ-10 та трансформуючий фактор росту  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), які пригнічують експресію численних прозапальних медіаторів, що зменшує залучення макрофагів до черевної порожнини [13, 21].

Проте, перитонеальне запалення може починатись навіть після ерадикації збудників [22]. Локальна акумуляція макрофагів, швидкість та ефективність їх очищення є важливим фактором розвитку й тривалості хронічного перитонеального запалення [22]. На відміну від нейтрофілів, які видаляються шляхом апоптозу, ерадикація макрофагів відбувається завдяки їх міграції до дренажних лімфатичних судин [14]. Експериментальні роботи демонструють адгезію макрофагів до перитонеального мезотелію, локалізовану навколо лімфатичних судин [22]. Мезотеліально-макрофагальна взаємодія є передумовою для вчасного видалення макрофагів з черевної порожнини та розрешення запалення [22]. Доведено, що підвищені рівні цитокінів та факторів росту можуть зберігатися у черевній порожнині, незважаючи на клінічне одужання після перенесеної ПД-асоційованої інфекції, що пролонгує пошкодження мезотеліальних клітин [14]. Підвищені рівні прозапальних медіаторів сприяють проліферації фібробластів і синтезу колагену I типу, ініціюють перевиробництво матричних білків, їх осадження у субмезотеліальній зоні перитонеуму та гіалінізацію ендотелію, що в кінцевому рахунку призводить до розвитку фіброзу [14].

#### **Фактори ризику перитонеального фіброзу.**

Загалом фактори ризику пошкодження перитонеальної мембрани можна умовно розподілити на дві основні групи: діалізат-залежні та пацієнт-залежні. За фізіологічних умов черевна порожнина людини містить мінімальну кількість рідини, склад якої є аналогічним плазмі. Звичайні або стандартні ПД-розчини відмінні від складу плазми та є бінесумісними з мезотеліальними клітинами перитонеальної мембрани за рахунок гіперосмолярності (358-511 мОсм/кг), високої концентрації глюкози (15-42,5 г/л), яка є необхідною для індукції тран-

сперитонеальної ультрафільтрації, а також через високу концентрацію лактату (35-40 ммоль/л) та низького рівня рН (5,2-5,5) [5, 23].

Глюкоза широко використовується в якості осмотичного агенту у розчинах для ПД, оскільки є ефективним, недорогим природним джерелом енергії, що легко метаболізується [24, 25]. Тим не менш, численні дослідження *in vitro* та *in vivo* демонструють, що глюкоза пригнічує фагоцитарну активність лейкоцитів, активує перитонеальні мезотеліальні клітини, індукуючи оксидативний стрес [1, 25, 26]. Продемонстровано, що аналогічно патогенезу діабетичних ускладнень, безпосередній вплив глюкози на перитонеальну мембрану реалізується шляхом так званої псевдогіпоксії [20]. Порушення окислення клітинного нікотинаміддинуклеотиду (НАДН) до НАД<sup>+</sup>, як наслідок гіперглікемії, викликає збільшення співвідношення НАДН/НАД<sup>+</sup>, що характерно для гіпоксії [20]. Вільні радикали, які утворюються внаслідок псевдогіпоксії, додатково стимулюють активацію факторів росту та транскрипції, таких як NF- $\kappa$ B, VEGF, MCP-1 та TGF- $\beta$  [1, 26]. У свою чергу, активація цих профібротичних медіаторів призводить до прискореного накопичення позаклітинного матриксу, фіброзу перитонеальної мембрани і, як наслідок, втрати ультрафільтрації. Крім того, васкулопатія, викликана глюкозо-вмісними ПД розчинами, посилює регуляцію системи комплементу та її регуляторних шляхів, що ще більше підвищує продукцію фібронектину і колагену [4, 12, 13, 26].

На додаток до прямої цитотоксичної дії, глюкоза виробляє ряд продуктів розкладання, які є більш токсичними у відношенні перитонеуму, ніж глюкоза сама по собі [4, 5, 25]. Продукти деградації глюкози (ПДГ), що генерується під час теплової стерилізації ПД-розчинів або під час їх тривалого зберігання, можуть призводити до пошкодження перитонеуму шляхом як прямої, так і непрямой токсичності [18, 23]. Серед ПДГ у ПД-розчинах на сьогодні ідентифіковані формальдегід, пентозидин, N-карбоксіметиллізин, ацетальдегід, 2-фуральдегід, 5-оксиметилфурфурол, гліоксаль, метилгліоксаль, 3-дезоксіглюкозон та інші [18]. Ці токсичні міжмолекулярні сполуки зв'язуються з вільними аміногрупами на протеїнах та формують кінцеві продукти глікозилювання (КПГ), індукуючи пошкодження мезотеліальних клітин з підвищенням прозапальної відповіді [5, 23]. Крім того, було продемонстровано, що ПДГ, депоновані в інтерстиції і стінках судин, корелюють з розвитком фіброзу, транспортною характеристикою мембрани, рівнем ультрафільтрації та кардіоваскулярною смертністю [24, 25]. Формуванню ПДГ сприяє уремія, цукровий діабет, та інші дегенеративні захворювання, які асоційовані зі збільшенням молекулярного субстрату та оксидативним стресом [4, 27].



Проте, окрім біонесумісності, роль механічного впливу ПД розчинів у опосередкуванні фізіопатологічних реакцій клітин перитонеуму була продемонстрована [12, 28, 29]. Доведено, що зміна жорсткості позаклітинного матриксу може змінювати стан клітини та є основним промотором фіброзної відповіді [30]. Практика ПД вимагає постійної інфузії та ексфузії значного об'єму ПД розчину (2 л), що спричиняє механічне напруження через «розбухання» черевної порожнини, включаючи механічне розтягування мезотеліальних клітин [28, 29]. Під впливом такого лінійного циклічного розтягнення мезотеліальні клітини збільшують експресію VEGF і TФР- $\beta$  [28].

Серед пацієнт-залежних факторів ризику перитонеального фіброзу основне місце належить ПД-асоційованим інфекціям, адже під час епізоду перитоніту перитонеальна мембрана піддається масивній інфільтрації лейкоцитів, цитокінів, запальних і хемотаксичних молекул [12, 26, 31]. Саме тому, навіть один важкий епізод перитоніту може спричинити необоротне гостре пошкодження усіх типів клітин перитонеальної мембрани та індукувати фіброз [14, 26, 31]. Зразки перитонеуму ПД пацієнтів з перитонітом демонструють виражені дегенеративні зміни мезотелію, відшарування мезотеліальних клітин, втрату підлеглої базальної мембрани та інтерстиційний фіброз, що пояснюється підвищеним синтезом матриксних білків [14].

Тим не менш, навіть за відсутності ПД-асоційованого перитоніту, уремія *per se* може бути профібротичним станом [17, 32]. На користь цієї наукової гіпотези свідчать отримані експериментальні та клінічні дані. Так, в експериментальній моделі ХХН продемонстровано наявність фіброзу перитонеуму у щурів вже через 6 тижнів спостереження [32]. Більше того, у пацієнтів з ХХН товщина перитонеальної мембрани ще до ініціації ПД є значно більшою ніж у пацієнтів без ХХН [8]. Прогресування ХХН змінює структурний та функціональний склад мікробіоти кишківника, спричиняючи дисбактеріоз, а продукція уремічних токсинів дисбіотичною мікробіотою ще більше погіршує уремічний стан, пошкоджуючи епітеліальний бар'єр кишківника, що збільшує його проникність та сприяє оксидативному стресу й розвитку хронічного запалення [10, 33–35]. У нещодавно опублікованому експериментальному дослідженні Asgharzadeh зі співавторами продемонстрували, що хронічне субклінічне запалення, викликане інтраперитонеальним введенням ЛПС у дозі 10 мг/кг/тиждень протягом 4 тижнів, призводить до розвитку серцевого та ниркового фіброзу у щурів з відсутністю попереднього пошкодження тканин [36]. Отримані результати свідчать, що порушення мікробіоти кишківника та прямі біологічні ефекти уремічних токсинів можуть бути тригером фіброзних змін різних органів, у тому числі

й перитонеуму. Найбільш вивченим у цьому контексті уремічним токсином кишкового походження є індоксилсульфат (IS). Продемонстровано, що IS *per se* може активувати mTORC1 (механічну мішень комплексу рапаміцину 1) у нирковій тканині, індукувати ЕМТ тубулярних НК-2 клітин, диференціацію фібробластів у міофібробласти і запальну відповідь макрофагів, що асоційовано з фіброзом [37, 38].

Окрім загальновизнаних уремічних токсинів, обговорюється й участь інших метаболітів у профіброгенних процесах. Так, продемонстровано, що гіперурикемія, індукує ЕМТ культивованих перитонеальних мезотеліальних клітин шляхом активації сигнального шляху TGF- $\beta$ 1/Smad3 і факторів транскрипції [32, 39]. Клінічно, висока концентрація сечової кислоти крові статистично значущо асоціювалась зі зниженням резидуальної функції нирок, високою транспортною характеристикою та загальною смертністю ПД пацієнтів [39–41]. Аналогічні результати були отримані і для оксалової кислоти. НК2 клітини проксимальних ниркових каналців, стимульовані оксалатом, показали знижену експресію епітеліальних та підвищену експресію мезенхімальних маркерів, що свідчить про мезенхімальні фенотипові зміни, які характеризують ЕМТ [42]. В іншому експериментальному дослідженні продемонстровано оксалат-індуковане пошкодження епітеліальних клітин ниркових каналців з розвитком фіброзу шляхом індукції переокисного окислення ліпідів та фероптозу [43]. На жаль, на відміну від сечової кислоти, дослідження щодо безпосередньої участі оксалової кислоти у розвитку перитонеального фіброзу ще не проводились. Проте, за нашими клінічними спостереженнями, концентрація оксалової кислоти крові ПД пацієнтів зворотно асоціювалась з перитонеальним кліренсом оксалату та мала прямий кореляційний зв'язок з маркерами оксидативного стресу, прозапальними та профіброгенними цитокінами [34, 44]. Більше того, низька оксалат-деградувальна активність кишкової мікробіоти у ПД пацієнтів асоціювалась з підвищенням перитонеального кліренсу оксалату, підвищенням IS сироватки та концентрації профіброгенних медіаторів запалення в ексфузаті [44, 45], що опосередковано підтверджує участь оксалату у перитонеальному фіброзі.

Таким чином, постійний вплив ПДГ, епізоди механічних та інфекційних ускладнень, порушення мікробіоти кишківника та біологічні ефекти уремічних токсинів призводять до підвищеної продукції макрофагами й перитонеальними мезотеліальними клітинами прозапальних медіаторів і факторів росту, що викликає хронічне інтраперитонеальне запалення, неоваскуляризацію та ММТ і, як наслідок, розвиток фіброзного пошкодження перитонеальної мембрани (рис. 2).

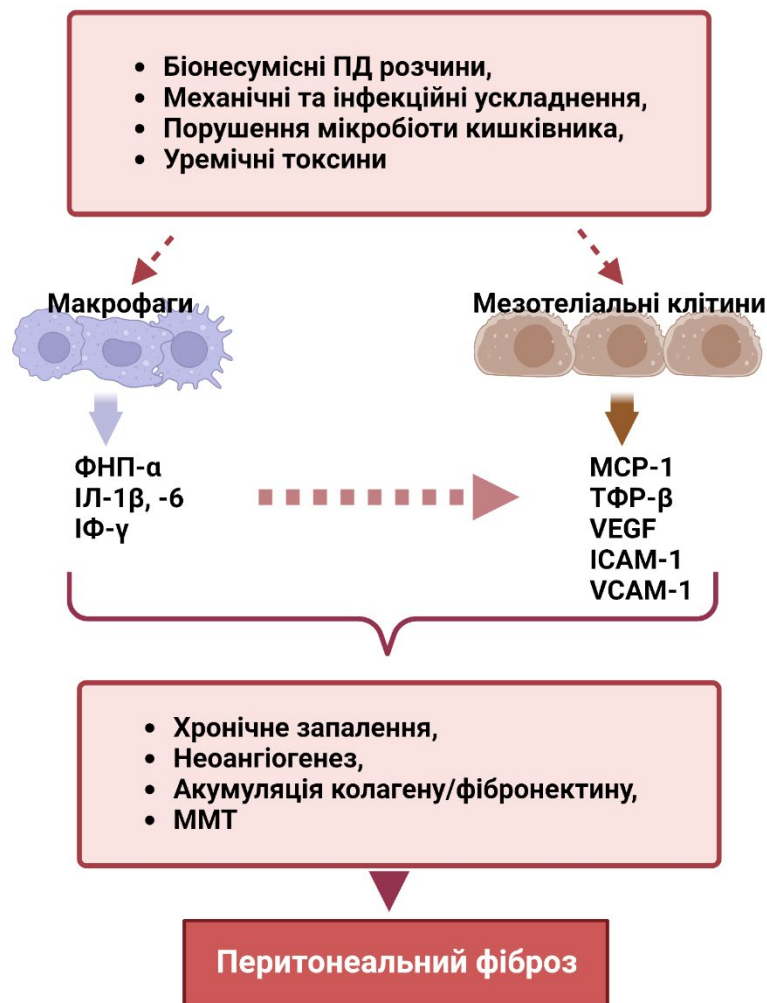


Рис. 2. Схематичне зображення молекулярного механізму перитонеального фіброзу.

Скорочення: ІЛ, інтерлейкін; ІФ- $\gamma$ , гамма-інтерферон; ММТ, мезотеліально-мезенхімальна трансформація; ПД, перитонеальний діаліз; ТФР- $\beta$ , трансформуючий фактор росту  $\beta$ ; ФНП- $\alpha$ , фактор некрозу пухлини альфа; ICAM-1, VCAM-1, молекули адгезії; судинного ендотелію; MCP-1, моноцитарний хемотаксичний протеїн -1; VEGF, судинний ендотеліальний фактор росту.

**Стратегічні підходи до зменшення перитонеального фіброзу.** Зменшення впливу факторів ризику на перитонеум є привабливою терапевтичною мішенню, досягнення якої може збільшити виживаність як техніки ПД, так і пацієнтів. Як вже зазначалось, надмірно високі концентрації глюкози є наріжним каменем псевдогіпоксії перитонеальної мембрани та її наслідків [20, 25]. Саме тому, модифікація ПД розчинів є основною стратегією пригнічення розвитку морфологічних і функціональних змін очеревини. Модифікації ПД розчинів складаються зі змін осмотичних агентів, комбінацій осмотичних агентів, змін буферу діалізу та додавання лікарських засобів до ПД розчинів [20]. Численні сполуки були протестовані як альтернатива глюкозі, але на даний момент у клінічній практиці доступні лише два осмотичні агенти: ікодекстрин та амінокислоти. На жаль, ці сполуки можна вико-

ристовувати лише в один раз на добу, що знижує щоденне навантаження глюкозою лише на 30–50% [9, 20]. ПД розчин, що містить L-карнітин, ксиліт і низьку концентрацію глюкози, був нещодавно розроблений для досягнення сприятливої синергічної комбінації двох осмотичних агентів. Дослідження *in vitro* надали попередні докази того, що ця нова композиція ПД розчину краще зберігає цілісність шару мезотеліальних клітин порівняно зі звичайними ПД розчинами, зменшуючи фіброгенні ознаки та запалення [46]. Більше того, попередні клінічні результати підтвердили, що ці нові розчини добре переносяться і не мають серйозних побічних реакцій [47].

Іншою можливістю зменшення перитонеального фіброзу вважається заміна лактатного буферу піруватом, оскільки абсорбований піруват безпосередньо метаболізується в колі Кребса, утворюючи

NAD<sup>+</sup> [9, 20]. Проте, лише одне дослідження *in vivo* продемонструвало тенденцію до нижчого співвідношення β-гідроксибутират/ацетоацетат у плазмі крові щурів, яким вводили ПД розчин на основі глюкози забуференого піруватом [50]. Гістологічне дослідження показало зменшення інтерстиційного фіброзу та менш виражену васкулопатію порівняно з групою лактату [48]. Слід зазначити, що ефективність і безпечність застосування піруватного буферу ніколи не визначалась у клінічних дослідженнях.

Додавання до ПД розчинів нефракціонованого й низькомолекулярного гепарину та сулодексиду були протестовані *in vitro* та *in vivo* з метою інгібування фібротичних змін перитонеуму [49, 50]. З тією ж метою нещодавно перевіреною стратегією є додавання фармакологічних доз аланіл-глутаміну (Ala-Gln) до ПД розчинів. Клінічні випробування II фази показують обнадійливі результати: додавання Ala-Gln у розчин PD покращує біомаркери цілісності перитонеальної мембрани, імунної компетентності та зменшує системне запалення порівняно з ПД розчинами без Ala-Gln, з нейтральним рН і низьким вмістом глюкози, що ймовірно обумовлено антиоксидантним ефектом Ala-Gln [51, 52]. Проте використання такого засобу в клінічній практиці все ще залишається дискусійним.

Іншими елементами, які були запропоновані як можливі фармакологічні засоби для додавання до ПД розчину, є молекулярний водень (H<sub>2</sub>) та хлорид літію. За участю 6 ПД пацієнтів клінічно продемонстровано, що застосування збагаченого воднем діалізату знижувало оксидативний стрес та запалення як на перитонеальному, так і на системному рівнях за відсутності побічних ефектів [53]. Крім того, дослідження *in vivo* продемонструвало, що H<sub>2</sub> може зберігати цілісність мезотелію та зменшувати прогресування індукованого глюкозою перитонеального фіброзу [54]. Проте, клінічні дослідження за участі більшої кількості пацієнтів необхідні для оцінки ефективності та безпеки цього терапевтичного рішення. Додавання хлориду літію до діалізату в експериментальній моделі ПД зменшувало апоптоз та ангіогенез, сприяло збереженню мезотеліальних клітин і субмезотеліальної зони, тобто зменшувало фіброз перитонеальної мембрани [55]. Тим не менш, незважаючи на обнадійливі експериментальні дані, реальні переваги застосування хлориду літію ще потрібно з'ясувати, враховуючи, його потенційно нефротоксичні властивості.

Окрім вище перерахованих фармакологічних агентів, перспективною стратегією також може бути додавання до діалізату селективного інгібітора SGLT2 дапагліфлозину. Нещодавнє експериментальне дослідження щодо ефективності інтраперитонеального застосування дапагліфлозину продемонструвало суттєве зменшення концентрації ТФР-β, товщини перитонеуму та фіброзу, а також щільності мікросудин, незважаючи на формування високого перитонеального транспорту у щурів

[56]. *In vitro* дапагліфлозин знижував вивільнення MCP-1 мезотеліальними клітинами та прозапальних цитокінів макрофагами, що сумарно відбивалось у покращенні структурних і функціональних властивостей перитонеуму [57]. Однак результати цього спостереження не є очевидними, оскільки активний транспорт натрію в клітину є рушійною силою для поглинання клітинами глюкози, тоді як мезотеліальні клітини навряд чи будуть поглинати велику кількість натрію [20]. Тому не дивно, що інтраперитонеальне введення дапагліфлозину не вплинуло на ультрафільтрацію в іншій експериментальній моделі ПД у щурів [58].

Ще однією можливою стратегією протекції перитонеуму є застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ)/блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) у ПД пацієнтів. Проте, незважаючи на їх широке використання, опубліковано лише обмежену кількість клінічних досліджень щодо впливу іАПФ/БРА на перитонеум. Jing та співавтори спостерігали краще збереження ультрафільтрації у групі пацієнтів, які отримували іАПФ/БРА, порівняно зі значним зниженням ультрафільтрації в контрольній групі [59]. Автори продемонстрували вищі рівні фібронектину, ТФР-β1 і VEGF в ексфузаті ПД пацієнтів без лікування, ніж у пацієнтів, які отримували іАПФ/БРА. Ці дані були підтверджені в багатоцентровому дослідженні NECOSAD, де продемонстровано підвищення статусу перитонеального транспорту у пацієнтів, які не використовували іАПФ/БРА, порівняно зі зниженням транспортної характеристики перитонеуму серед тих, хто отримував лікування [59].

Насамкінець, порушення мікробіоти кишківника з акумуляцією токсичних розчинених речовин та їх участь у фіброгенезі обумовлюють необхідність терапевтичних заходів, спрямованих на обмеження споживання/абсорбції/продукції уремічних токсинів, таких як пероральні адсорбенти та/або пробіотики [10, 32]. Враховуючи чисельні протизапальні ефекти пробіотиків (регуляція прозапальних цитокінів і хемокінів, стимуляція антиангіогенних факторів та антиоксидантів, збільшення утворення протизапальних молекул та регуляція механізмів апоптозу) [60], модуляція кишкової мікробіоти у ПД пацієнтів може мати перспективи для профілактики та лікування перитонеального фіброзу.

**Конфлікт інтересів:** автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

#### **Інформація про внесок кожного учасника:**

**Н. Степанова:** ідея та концепція рукопису, огляд і аналіз літературних джерел, оформлення рисунків, написання статті;

**Л. Снісар:** підбір і аналіз літературних джерел;

**О. Бурдейна:** оформлення рукопису до друку.

**Література (References):**

1. *Balzer MS*. Molecular pathways in peritoneal fibrosis. *Cell Signal*. 2020;75:109778. doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109778.
2. *Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, Cho Y, Cullis B, Htay H, et al*. Epidemiology of peritoneal dialysis outcomes. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18(12):779-793. doi: 10.1038/s41581-022-00623-7.
3. *Bajo MA, Del Peso G, Teitelbaum I*. Peritoneal Membrane Preservation. *Semin Nephrol*. 2017;37(1):77-92. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.10.009.
4. *Perl J, Bargman JM*. Peritoneal dialysis: from bench to bedside and bedside to bench. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311(5):F999-F1004. doi: 10.1152/ajprenal.00012.2016.
5. *Chugh S, Chaudhry S, Ryan T, et al*. Peritoneal Membrane Injury and Peritoneal Dialysis. *Advances in Nephrology* 2014;2014:573685. doi: 10.1155/2014/573685.
6. *Williams JD, Craig KJ, Topley N, Von Ruhland C, Fallon M, Newman GR, et al*. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(2):470-479. doi: 10.1681/ASN.V132470.
7. *Farhat K, Stavenuiter AW, Beelen RH, Ter Wee PM*. Pharmacologic targets and peritoneal membrane remodeling. *Perit Dial Int*. 2014;34(1):114-23. doi: 10.3747/pdi.2011.00332.
8. *Tomino Y*. Mechanisms and interventions in peritoneal fibrosis. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16(1):109-14. doi: 10.1007/s10157-011-0533-y.
9. *Masola V, Bonomini M, Borrelli S, Di Liberato L, Vecchi L, Onisto M, et al*. Fibrosis of Peritoneal Membrane as Target of New Therapies in Peritoneal Dialysis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4831. doi: 10.3390/ijms23094831.
10. *Costa CFFA, Sampaio-Maia B, Araujo R, Nascimento DS, Ferreira-Gomes J, Pestana M, et al*. Gut Microbiome and Organ Fibrosis. *Nutrients*. 2022;14(2):352. doi: 10.3390/nu14020352.
11. *Wynn TA*. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*. 2008;214(2):199-210. doi: 10.1002/path.2277.
12. *Terri M, Trionfetti F, Montaldo C, Cordani M, Tripodi M, Lopez-Cabrera M, et al*. Mechanisms of Peritoneal Fibrosis: Focus on Immune Cells-Peritoneal Stroma Interactions. *Front Immunol*. 2021;12:607204. doi: 10.3389/fimmu.2021.607204.
13. *Strippoli R, Moreno-Vicente R, Battistelli C, Cicchini C, Noce V, Amicone L, et al*. Molecular Mechanisms Underlying Peritoneal EMT and Fibrosis. *Stem Cells Int*. 2016;2016:3543678. doi: 10.1155/2016/3543678.
14. *Yung S, Chan TM*. Pathophysiological changes to the peritoneal membrane during PD-related peritonitis: the role of mesothelial cells. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:484167. doi: 10.1155/2012/484167.
15. *López-Cabrera M*. Mesenchymal Conversion of Mesothelial Cells Is a Key Event in the Pathophysiology of the Peritoneum during Peritoneal Dialysis. *Adv Med*. 2014;2014:473134. doi: 10.1155/2014/473134.
16. *Del Peso G, Jiménez-Heffernan JA, Bajo MA, Aroeira LS, Aguilera A, Fernández-Perpén A, et al*. Epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells is an early event during peritoneal dialysis and is associated with high peritoneal transport. *Kidney Int Suppl*. 2008;(108):S26-33. doi: 10.1038/sj.ki.5002598.
17. *Mutsaers SE, Prêle CM, Pengelly S, Herrick SE*. Mesothelial cells and peritoneal homeostasis. *Fertil Steril*. 2016;106(5):1018-1024. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.005.
18. *Hong FY, Bao JF, Hao J, Yu Q, Liu J*. Methylglyoxal and advanced glycation end-products promote cytokines expression in peritoneal mesothelial cells via MAPK signaling. *Am J Med Sci*. 2015;349(2):105-9. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000394.
19. *Ranzinger J, Rustom A, Schwenger V*. Membrane nanotubes between peritoneal mesothelial cells: functional connectivity and crucial participation during inflammatory reactions. *Front Physiol*. 2014;5:412. doi: 10.3389/fphys.2014.00412.
20. *Krediet RT*. Aging of the Peritoneal Dialysis Membrane. *Front Physiol*. 2022;13:885802. doi: 10.3389/fphys.2022.885802.
21. *Ogata R, Hiramatsu N, Hayakawa K, Nakajima S, Yao J, Kobayashi T, et al*. Impairment of MCP-1 expression in mesothelial cells exposed to peritoneal dialysis fluid by osmotic stress and acidic stress. *Perit Dial Int*. 2011;31(1):80-9. doi: 10.3747/pdi.2009.00159.
22. *Angsana J, Chen J, Liu L, Haller CA, Chaikof EL*. Efferocytosis as a regulator of macrophage chemokine receptor expression and polarization. *Eur J Immunol*. 2016;46(7):1592-9. doi: 10.1002/eji.201546262.
23. *Ditsawanon P, Aramwit P*. Preserving the peritoneal membrane in long-term peritoneal dialysis patients. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(5):508-516. doi: 10.1111/jcpt.12318.
24. *Wen Y, Guo Q, Yang X, Wu X, Feng S, Tan J, et al*. High glucose concentrations in peritoneal dialysate are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2015;35(1):70-7. doi: 10.3747/pdi.2013.00083.



25. *Krediet RT*. Acquired Decline in Ultrafiltration in Peritoneal Dialysis: The Role of Glucose. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(10):2408-2415. doi: 10.1681/ASN.2021010080.
26. *Roumeliotis S, Dounousi E, Salmas M, Eleftheriadis T, Liakopoulos V*. Unfavorable Effects of Peritoneal Dialysis Solutions on the Peritoneal Membrane: The Role of Oxidative Stress. *Biomolecules*. 2020;10(5):768. doi: 10.3390/biom10050768.
27. *Adams JN, Martelle SE, Raffield LM, Freedman BI, Langefeld CD, Hsu FC, et al*. Analysis of advanced glycation end products in the DHS Mind Study. *J Diabetes Complications*. 2016;30(2):262-8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.11.025.
28. *He Z, Potter R, Li X, Flessner M*. Stretch of human mesothelial cells increases cytokine expression. *Adv Perit Dial*. 2012;28:2-9.
29. *Jufri NF, Mohamedali A, Avolio A, Baker MS*. Mechanical stretch: physiological and pathological implications for human vascular endothelial cells. *Vasc Cell*. 2015;7:8. doi: 10.1186/s13221-015-0033-z.
30. *Santos A, Lagares D*. Matrix Stiffness: the Conductor of Organ Fibrosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(1):2. doi: 10.1007/s11926-018-0710-z.
31. Szeto CC, Li PK. Peritoneal Dialysis-Associated Peritonitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(7):1100-1105. doi: 10.2215/CJN.14631218.
32. *Mutsaers HA, Stribos EG, Glorieux G, Vanholder R, Olinga P*. Chronic Kidney Disease and Fibrosis: The Role of Uremic Retention Solutes. *Front Med (Lausanne)*. 2015;2:60. doi: 10.3389/fmed.2015.00060.
33. *Mazur T, Demikhova N, Rudenko T, Yurchenko A, Yezhova O, Bokova S, et al*. Chronic inflammation and progression of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Ukr J Nephrol Dial*. 2021;4(72):36-43. doi: 10.31450/ukrjnd.4(72).2021.05.
34. *Stepanova N*. Role of Impaired Oxalate Homeostasis in Cardiovascular Disease in Patients With End-Stage Renal Disease: An Opinion Article. *Front Pharmacol*. 2021;12:692429. doi: 10.3389/fphar.2021.692429.
35. *Demikhova N, Sukhonos V, Vynnychenko L, Psareva V, Prikhodko O*. Activation of lipid peroxidation in patients with renal hypertension. *Georgian Med News*. 2013;(215):51-55. [In Russian].
36. *Asgharzadeh F, Bargi R, Hosseini M, Farzadnia M, Khazaei M*. Cardiac and renal fibrosis and oxidative stress balance in lipopolysaccharide-induced inflammation in male rats. *ARYA Atheroscler*. 2018;14(2):71-77. doi: 10.22122/arya.v14i2.1550.
37. *Nakano T, Watanabe H, Imafuku T, Tokumaru K, Fujita I, Arimura N, et al*. Indoxyl Sulfate Contributes to mTORC1-Induced Renal Fibrosis via The OAT/NADPH Oxidase/ROS Pathway. *Toxins (Basel)*. 2021;13(12):909. doi: 10.3390/toxins13120909.
38. *Kim SH, Yu MA, Ryu ES, Jang YH, Kang DH*. Indoxyl sulfate-induced epithelial-to-mesenchymal transition and apoptosis of renal tubular cells as novel mechanisms of progression of renal disease. *Lab Invest*. 2012;92(4):488-98. doi: 10.1038/labinvest.2011.194.
39. *Huang G, Wang Y, Shi Y, Ma X, Tao M, Zang X, et al*. The prognosis and risk factors of baseline high peritoneal transporters on patients with peritoneal dialysis. *J Cell Mol Med*. 2021;25(18):8628-8644. doi: 10.1111/jcmm.16819.
40. *He S, Xiong Q, Li L, Lin X, Zhao J, Guo X, et al*. Increased risk of modality failure with higher serum uric acid level in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: a prospective cohort study. *Ren Fail*. 2022;44(1):272-281. doi: 10.1080/0886022X.2022.2035762.
41. *Stepanova N, Snisar L, Lebid L*. Hyperuricemia Predicts Residual Diuresis Decline in Peritoneal Dialysis Patients. *Electron J Gen Med*. 2021;18(1):em270. doi: 10.29333/ejgm/9297.
42. *Convento MB, Pessoa EA, Cruz E, da Glória MA, Schor N, Borges FT*. Calcium oxalate crystals and oxalate induce an epithelial-to-mesenchymal transition in the proximal tubular epithelial cells: Contribution to oxalate kidney injury. *Sci Rep*. 2017;7:45740. doi: 10.1038/srep45740.
43. *Xie J, Ye Z, Li L, Xia Y, Yuan R, Ruan Y, et al*. Ferrostatin-1 alleviates oxalate-induced renal tubular epithelial cell injury, fibrosis and calcium oxalate stone formation by inhibiting ferroptosis. *Mol Med Rep*. 2022;26(2):256. doi: 10.3892/mmr.2022.12772.
44. *Stepanova N, Korol L, Lebid L, Snisar L, Savchenko S*. Oxalate Balance in Peritoneal Dialysis Patients: A Potential Role of Dialysis-related Peritonitis. *In Vivo*. 2022;36(2):925-933. doi: 10.21873/in-vivo.12782.
45. *Stepanova N, Korol L, Tolstanova G, Akulenko I*. Oxalate-Degrading Activity in Fecal Microbiota is Associated With High Serum Indoxyl Sulfate and Plasma Oxalic Acid Concentrations in Dialysis Patients. *AJKD*. 2022;79(4, Suppl 2):S13. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.01.046.
46. *Piccapane F, Bonomini M, Castellano G, Gerbino A, Carmosino M, Svelto M, et al*. A Novel Formulation of Glucose-Sparing Peritoneal Dialysis Solutions with L-Carnitine Improves Biocompatibility on Human Mesothelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):123. doi: 10.3390/ijms22010123.
47. *Rago C, Lombardi T, Di Fulvio G, Di Liberato L, Arduini A, Divino-Filho JC, et al*. A New Peritoneal Dialysis Solution Containing L-Carnitine and Xylitol for Patients on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis: First Clinical Experience.

- Toxins (Basel). 2021;13(3):174. doi: 10.3390/toxins13030174.
48. *van Westrhenen R, Zweers MM, Kunne C, de Waart DR, van der Wal AC, Krediet RT.* A pyruvate-buffered dialysis fluid induces less peritoneal angiogenesis and fibrosis than a conventional solution. *Perit Dial Int.* 2008;28(5):487-96.
  49. *Bazzato G, Fracasso A, Gambaro G, Baggio B.* Use of glycosaminoglycans to increase efficiency of long-term continuous peritoneal dialysis. *Lancet.* 1995;346(8977):740-1. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91506-0.
  50. *Gozdzikiewicz J, Borawski J, Mysliwiec M.* Pleiotropic effects of heparin and heparinoids in peritoneal dialysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009;15(1):92-7. doi: 10.1177/1076029607304722.
  51. *Herzog R, Bartosova M, Tarantino S, Wagner A, Unterwurzacher M, Sacnun JM, et al.* Peritoneal Dialysis Fluid Supplementation with Alanyl-Glutamine Attenuates Conventional Dialysis Fluid-Mediated Endothelial Cell Injury by Restoring Perturbed Cytoprotective Responses. *Biomolecules.* 2020;10(12):1678. doi: 10.3390/biom10121678.
  52. *Wiesenhofer FM, Herzog R, Boehm M, Wagner A, Unterwurzacher M, Kasper DC, et al.* Targeted Metabolomic Profiling of Peritoneal Dialysis Effluents Shows Anti-oxidative Capacity of Alanyl-Glutamine. *Front Physiol.* 2019;9:1961. doi: 10.3389/fphys.2018.01961.
  53. *Terawaki H, Hayashi Y, Zhu WJ, Matsuyama Y, Terada T, Kabayama S, et al.* Transperitoneal administration of dissolved hydrogen for peritoneal dialysis patients: a novel approach to suppress oxidative stress in the peritoneal cavity. *Med Gas Res.* 2013;3(1):14. doi: 10.1186/2045-9912-3-14.
  54. *Nakayama M, Zhu WJ, Watanabe K, Gibo A, Sherif AM, Kabayama S, et al.* Dissolved molecular hydrogen (H<sub>2</sub>) in Peritoneal Dialysis (PD) solutions preserves mesothelial cells and peritoneal membrane integrity. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):327. doi: 10.1186/s12882-017-0741-0.
  55. *Herzog R, Sacnun JM, González-Mateo G, Bartosova M, Bialas K, Wagner A, et al.* Lithium preserves peritoneal membrane integrity by suppressing mesothelial cell  $\alpha$ B-crystallin. *Sci Transl Med.* 2021;13(608):eaaz9705. doi: 10.1126/scitranslmed.aaz9705.
  56. *Balzer MS, Rong S, Nordlohne J, Zemtsovski JD, Schmidt S, Stapel B, et al.* SGLT2 Inhibition by Intraperitoneal Dapagliflozin Mitigates Peritoneal Fibrosis and Ultrafiltration Failure in a Mouse Model of Chronic Peritoneal Exposure to High-Glucose Dialysate. *Biomolecules.* 2020;10(11):1573. doi: 10.3390/biom10111573.
  57. *Martus G, Bergling K, de Arteaga J, Öberg CM.* SGLT2 inhibition does not reduce glucose absorption during experimental peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2021;41(4):373-380. doi: 10.1177/08968608211008095.
  58. *Jing S, Kezhou Y, Hong Z, Qun W, Rong W.* Effect of renin-angiotensin system inhibitors on prevention of peritoneal fibrosis in peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton).* 2010;15(1):27-32. doi: 10.1111/j.1440-1797.2009.01162.x.
  59. *Kolesnyk I, Noordzij M, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT.* A positive effect of AII inhibitors on peritoneal membrane function in long-term PD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(1):272-7. doi: 10.1093/ndt/gfn421.
  60. *Aponte M, Murru N, Shoukat M.* Therapeutic, Prophylactic, and Functional Use of Probiotics: A Current Perspective. *Front Microbiol.* 2020;11:562048. doi: 10.3389/fmicb.2020.562048.