

ГЕНОТОКСИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

© Н.В. Еремина, А.Д. Дурнев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова», Москва

Для цитирования: Еремина Н.В., Дурнев А.Д. Генотоксические биомаркеры у пациентов, находящихся на гемодиализе // Экологическая генетика. — 2020. — Т. 18. — № 3. — С. 367–389. <https://doi.org/10.17816/ecogen26281>.

Поступила: 09.04.2020

Одобрена: 25.08.2020

Принята: 23.09.2020

☼ Общеизвестно, что генотоксические поражения имеют существенное этиопатогенетическое значение, а их предупреждение является важной мерой сохранения жизни и здоровья человека. В рамках этой концепции рассмотрены и обобщены литературные сведения об исследованиях генотоксических биомаркеров у пациентов с различными вариантами гемодиализа. На основе анализа известных данных сделано заключение, что пациенты этой группы имеют повышенный уровень повреждений ДНК и хромосом в лимфоцитах периферической крови. На основе результатов отдельных работ показано, что одной из стратегий уменьшения генотоксичности может быть совершенствование методов и режимов гемодиализной терапии, а также фармакологическая и нутрициологическая коррекция генотоксических эффектов.

☼ **Ключевые слова:** гемодиализ; гемодиализация; генотоксичность; повреждения ДНК; хромосомные aberrации; микроядра.

GENOTOXIC BIOMARKERS IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

© N.V. Eremina, A.D. Durnev

Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

Cite this article as: Eremina NV, Durnev AD. Genotoxic biomarkers in patients on hemodialysis. *Ecological genetics*. 2020;18(3):367-389. <https://doi.org/10.17816/ecogen26281>.

Received: 09.04.2020

Revised: 25.08.2020

Accepted: 23.09.2020

☼ It is generally recognized that genotoxic damage have essential etiopathogenetic significance, and its prevention is an important measure to preserve human life and health. In the framework of this concept, literature information on studies of genotoxic biomarkers in patients with various hemodialysis regimens has been reviewed and summarized, and ways to prevent detectable genotoxicity have been identified. Based on the analysis of the known data, it was concluded that patients of this group have an increased level of DNA and chromosome damage in peripheral blood lymphocytes. Based on the results of individual studies, it was shown that one of the strategies for reducing genotoxicity may be the improvement of hemodialysis therapy methods and regimes, as well as pharmacological and nutritional correction of genotoxic effects.

☼ **Keywords:** hemodialysis; hemodiafiltration; genotoxicity; DNA damage; chromosomal aberrations; micronuclei.

ВВЕДЕНИЕ

Современные международные рекомендации [1] определяют состояние хронической болезни почек (ХБП) как снижение их функции продолжительностью не менее 3 мес. до скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин на $1 \cdot 73 \text{ м}^2$ [2, 3]. К факторам риска развития этой патологии относят курение, гиперлипидемию, метаболический синдром [4–6].

ХБП имеет прогрессирующий характер и при достижении терминальной стадии почечной недостаточности требует проведения заместительной терапии, такой как гемодиализ (ГД), гемодиализация (ГДФ), перитонеальный диализ (ПД), или трансплантация почки [7, 8].

В 2018 г. диализ проводили 3,4 млн пациентов в мире. Число людей, страдающих ХБП и нуждаю-

щихся в процедуре диализа, растет с относительно постоянной скоростью, составляющей около 6 % в год. Росту числа пациентов способствуют социальные тенденции. Это, в частности, старение населения и рост заболеваемости диабетом и гипертонией — [9–11].

В России на конец 2018 г. заместительную почечную терапию получали 54 953 больных терминальной хронической почечной недостаточностью [12]. Это составляет 374,4 случая на 1 млн населения, при темпе прироста 6,4 % за 2018 г. Гемодиализ получают 77,6 % пациентов с ХБП, перитонеальный диализ — 4,7 % больных, что составляет 42 621 и 2 585 человек соответственно.

У пациентов, страдающих ХБП и подвергающихся систематическому гемодиализу, сравнительно

чаще диагностируются сердечно-сосудистые, онкологические, нейродегенеративные и некоторые другие заболевания [2, 13–15]. Одновременно, известны исследования, выявляющие у таких больных увеличение частоты маркеров генотоксичности, которая может быть важнейшей причиной возникновения и развития вышеперечисленных патологий [16–18].

Целью настоящей работы являлось обобщение и анализ результатов исследований по определению верифицированных генотоксических биомаркеров у пациентов с ХБП до и после процедур гемодиализа, перитонеального диализа и гемодиализации, а также рассмотрение возможностей профилактики генотоксичности при диализе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературы проводили по февраль 2020 г. с использованием базы данных научной литературы MedLine/PubMed (Национальная медицинская библиотека, Национальные институты здравоохранения, Бетесда, Мэриленд, США — <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>) и в научной электронной библиотеке РИНЦ (<http://elibrary.ru>). Ключевые термины поиска включали соответственно для англоязычных и русскоязычных источников “hemodialysis”, “predialysis”, “hemodiafiltration”, “peritoneal dialysis”, «гемодиализ», «предиализ», «гемодиализация», «перитонеальный диализ» в сочетании с “micronuclei”, «микроядра» или “DNA comet”, метод «ДНК-комет». Рассматривались исследования, опубликованные на английском и русском языках, для которых были доступны полнотекстовые версии статей.

Из полнотекстовых статей была отобрана информация о субъектах исследования (количество в группах, пол, возраст, длительность диализной терапии, сопутствующие заболевания и принимаемые препараты, статус курения, потребление алкоголя и качество питания), интенсивности проведения терапии, исследуемых биомаркерах и используемых цитогенетических методах, а также собственно результаты исследования в формате «среднее \pm стандартная ошибка среднего» для исследований уровня микроядер (МЯ) и качественная оценка для исследований методом ДНК-комет. Подробно рассматривались только публикации, содержащие четкое описание дизайна и результатов исследования.

Полученные данные сводили в таблицы, высчитывали средние значения по исследованной попу-

ляции с расчетом стандартного отклонения среднего, кратность превышения биомаркера у групп пациентов по сравнению с контрольными в каждом исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты литературного поиска

Электронный поиск в базе данных MedLine/PubMed выявил всего 123 записи, из которых на основании резюме было отобрано 38 оригинальных исследовательских статей. Поскольку исследований в данной области немного и все они представляют особый интерес, результаты всех этих исследований представлены в настоящем обзоре и будут упомянуты ниже в соответствующих подразделах. Собранные для обзора информация суммирована в таблицы и находится в приложениях 1 и 2 к данной статье. В тексте статьи данные представлены в виде (общее количество пациентов (мужчин/женщин); средний возраст \pm стандартная ошибка среднего, лет; средняя длительность терапии \pm стандартная ошибка среднего, лет; значимость. В случае, если какой-либо информации не было упомянуто в оригинальной статье, в соответствующей графе стоит прочерк.

Субъектами исследования являлись пациенты, страдающие ХБП, регулярно (3–4 раза в неделю в течение 3–4 ч) проходящие процедуры гемодиализа. Контрольные группы набирались среди здоровых добровольцев, проживающих в том же регионе, сбалансированных по возрасту и полу с группами пациентов, в некоторых случаях, отмеченных ниже особо — среди пациентов с заболеваниями почек, еще не проходившими ГД-терапию. У участников исследований собирали медицинский анамнез и информацию о недавно проведенных медицинских процедурах (в том числе рентгенологическом обследовании) и принимаемых лекарственных препаратах. В некоторых исследованиях с помощью опросников собирали также данные о статусе курения, потреблении алкоголя, качестве питания, образе жизни. Периферическую кровь для исследований отбирали путем венепункции. Протоколы всех упоминаемых исследований были одобрены Этическими комитетами.

При дальнейшем рассмотрении полнотекстовых версий для статистического анализа были отобраны 16 публикаций, отвечающих следующим критериям включения:

- 1) сбалансированность обследованных контингентов по полу и возрасту экспериментальной и контрольной (неэкспонированной) группах, каждая из которых превышала 10 человек;
- 2) средний возраст пациентов в группе превышал 45 лет;
- 3) средняя длительность диализной терапии — свыше 6 мес.;
- 4) применение цитогенетических методов исследования (учет МЯ и/или хромосомных aberrаций) и/или метода ДНК-комет для учета повреждений ДНК. Перечисленные биомаркеры и методы в стандартных протоколах верифицированы ведущими руководствами по генотоксикологии [19–21];
- 5) наличие статистического анализа, применимого к задаче исследования и минимизирующего ошибку статистического заключения, рекомендованного соответствующими методическими документами [22–24], представление средних значений по группам со стандартными ошибками (SD);
- 6) соблюдение этических норм при проведении исследования, одобрение Протокола исследования Этическим комитетом.

Из этих 16 публикаций в 7 исследованиях в качестве биомаркера выбраны МЯ в лимфоцитах периферической крови, а в 9 — повреждения ДНК, выявленные методом ДНК-комет. Среди этих работ не было обнаружено исследований без установленных генотоксических эффектов гемодиализа.

Микроядра в лимфоцитах периферической крови

В 7 исследованиях, посвященных анализу МЯ в лимфоцитах периферической крови (ЛПК), были проанализированы данные 242 пациентов (143 мужчины и 99 женщин; средний возраст составил $60,4 \pm 4,3$ года; средняя длительность терапии $6,0 \pm 4,3$ года) и 174 контрольных субъекта (90 мужчин и 84 женщины; средний возраст $53,0 \pm 7,3$ года). Сводные данные по возрасту, длительности терапии, частоте МЯ, а также кратность превышения частоты МЯ в группе пациентов по сравнению с контрольной группой представлены в табл. 1.

Во всех исследованиях была показана значимость отличий ($p < 0,05$) в количестве МЯ в лимфоцитах пациентов по сравнению с контрольной группой, причем в 4 случаях значимость оказалась высокой ($p < 0,001$). Суммарный анализ данных

Таблица 1

Краткий обзор результатов исследований цитогенетического повреждения лимфоцитов, выявленных методом учета микроядер у пациентов с хронической почечной недостаточностью, проходящих процедуру гемодиализа, в сравнении с группами добровольцев без патологий почек

Первый автор, год публикации и страна	Источник	Размер групп		Средний возраст, лет		Длительность терапии, лет	Частота МЯ на 1000 бинуклеарных клеток, %, среднее \pm SE		Кратность превышения
		П (М/Ж)	К (М/Ж)	П	К		П	К	
Mamur et al., 2019, Турция	[25]	60 (43/17)	26 (17/9)	57 ± 23	40 ± 21	$4,0 \pm 3,1$	$4,6 \pm 3,4^{**}$	$0,7 \pm 1,5$	6,6
Palazzo et al., 2012, Бразилия	[26]	22 (12/10)	22 (5/17)	63 ± 9	63 ± 8	$1,5 \pm 0,9$	$5,5 \pm 4,0^*$	$3,5 \pm 2,8$	1,6
Schupp et al., 2011, Германия	[27]	14 (7/7)	14 (7/7)	69 ± 10	53 ± 13	$7,7 \pm 5,7$	$21,1 \pm 2,9^{**}$	$12,5 \pm 0,2$	1,7
Sandoval et al., 2010, Испания	[28]	98 (60/38)	57 (33/24)	62 ± 2	52 ± 2	$3,5 \pm 0,3$	$11,4 \pm 0,9^{**}$	$6,9 \pm 0,6$	1,7
Roth et al., 2008, Бразилия	[29]	20 (10/10)	20 (10/10)	50 ± 10	51 ± 11	$7,6 \pm 5,5$	$2,8 \pm 2,7^*$	$0,9 \pm 1,1$	3,1
Fragedaki et al., 2005, Германия	[30]	12 (5/7)	12 (7/5)	58 ± 13	53 ± 11	$3,6 \pm 1,8$	$29,1 \pm 5,9^*$	$13,2 \pm 3,0$	2,2
Stopper et al., 1999, Германия	[31]	16 (6/10)	23 (11/12)	64 ± 11	59 ± 16	$14,3 \pm 4,1$	$44,3 \pm 13,7^{**}$	$15,3 \pm 4,7$	2,9
Всего		242 (143/99)	174 (90/84)	60 ± 6	53 ± 7	$6,0 \pm 4,3$	—	—	—

Примечание. SE — standard error (среднеквадратическая ошибка), * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. П — пациенты; К — контроль.

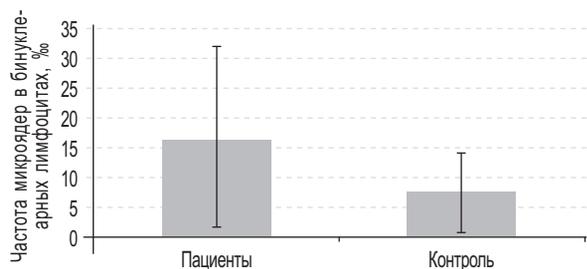


Рис. 1. Частота микроядер в лимфоцитах пациентов, находящихся на гемодиализной терапии, и контрольных групп, среднее \pm SEM ($n = 7$, $p < 0,05$)

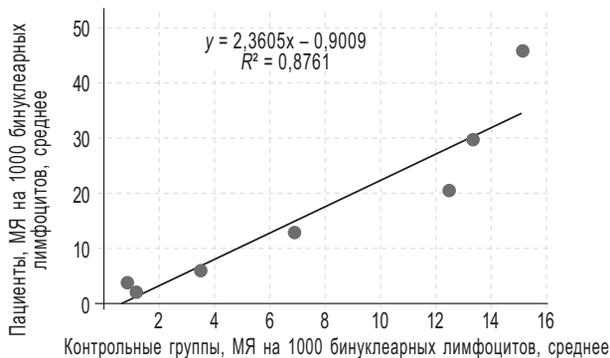


Рис. 2. Корреляция частоты микроядер (МЯ) в двуядерных лимфоцитах у пациентов, проходящих гемодиализ, и контрольных групп. Каждая точка на графике представляет среднее значение для одного исследования ($n = 7$)

также показал более чем 2,5-кратное превышение данного показателя ($2,8 \pm 0,7$; $p < 0,05$) (рис. 1). Корреляции между средней длительностью проведения ГД-терапии и частотой МЯ в ЛПК обнаружено не было ($R^2 = 0,0014$).

Выявлена положительная корреляция ($R = 0,88$, $p < 0,001$) между данными для пациентов и контрольных субъектов (рис. 2), что указывает на в целом хорошую согласованность между результатами исследований различных групп авторов. Косвенно данная корреляция указывает на надлежащее составление групп контроля по переменным, которые влияют на частоту МЯ в лимфоцитах, то есть возраст, пол, питание, потребление алкоголя и статус курения, а также на приемлемость метода учета МЯ с цитокинетическим блоком в лимфоцитах субъектов исследования для аналогичных биомониторинговых исследований.

Таким образом, можно считать доказанным значимое увеличение выхода МЯ у больных, подвергающихся процедуре гемодиализа.

Учет поврежденности ДНК методом ДНК-комет

Результаты биомониторинговых исследований, выполненных с помощью метода ДНК-комет, невозможно количественно сравнивать вследствие высокой межлабораторной вариабельности (табл. 2) [32]. Из 9 отобранных исследований в 4 исследователи обнаружили высокую значимость ($p < 0,001$) увеличения у пациентов повреждений ДНК по сравнению с контрольными группами, в остальных 5 значимость также оказалась существенной ($p < 0,05$).

Таким образом, установлено, что у пациентов, подвергающихся процедурам гемодиализа, отмеча-

Таблица 2

Краткий обзор результатов исследований цитогенетического повреждения лимфоцитов, выявленных методом ДНК-комет, у пациентов с хронической почечной недостаточностью, проходящих процедуру гемодиализа, в сравнении с группами добровольцев без патологий почек

Первый автор, год публикации, страна	Источник	Размер групп		Возраст, лет		Длительность терапии, лет	Значимость отличий от контрольной группы ^a
		П (М/Ж)	К (М/Ж)	П (М/Ж)	К (М/Ж)		
Mamur et al., 2016, Турция	[33]	60 (43/17)	26 (17/9)	57 \pm 23	40 \pm 21	4,0 \pm 3,1	$p < 0,001$
Ersson et al., 2013, Швеция	[34]	31 (20/11)	10 (4/6)	69 \pm 12	59 \pm 7	3,5 \pm 3,5	$p < 0,001$
Palazzo et al., 2012, Бразилия	[26]	22 (12/10)	22 (5/17)	63 \pm 9	63 \pm 8	1,5 \pm 0,9	$p < 0,05$
Stoyanova et al., 2009, Испания	[35]	77 (49/28)	176 (111/65) ^b	62 \pm 2	67 \pm 1	4,3 \pm 0,5	$p < 0,05$
Bagatini et al., 2008, Бразилия	[36]	25 (13/12)	20 (7/13)	63 \pm 9	62 \pm 9	2,13 \pm 2,08	$p < 0,05$
Horoz et al., 2006, Турция	[37]	22 (11/11)	22 (10/12)	47 \pm 9	42 \pm 8	2,7 \pm 3	$p < 0,05$
Domenici et al., 2005, Бразилия	[38]	51 (29/22)	9 (1/8)	52 \pm 17	32 \pm 6	4,34 \pm 2,38	$p < 0,05$
Kan et al., 2002, Турция	[39]	36 (24/12)	36 (24/12)	49 \pm 14	49 \pm 14	3,5 \pm 2,6	$p < 0,001$
Stopper et al., 2001, Германия	[40]	26 (16/10)	21 (9/12)	64 \pm 13	48 \pm 17	8,2 \pm 7,5	$p < 0,001$
Всего		350 (217/133)	342 (188/154)	58 \pm 8	51 \pm 12	3,8 \pm 1,9	—

Примечание. ^aЗдесь и далее значимость указана в соответствии с информацией, представленной в тексте оригинальной статьи.

^bВ данном исследовании в группу контроля включали пациентов, не находящихся на ГД, но имеющих почечную недостаточность разных степеней тяжести (2–5). П — пациенты, К — контроль.

ется увеличение поврежденности ДНК, регистрируемое методом ДНК-комет.

Описание результатов исследований, не вошедших в основной обзор

Проведение исчерпывающего метаанализа невозможно в виду высокой вариабельности исследованных популяций пациентов, влияющей на цитогенетический статус. Среди основных «возмущающих» факторов следует отметить этнические особенности, образ жизни, сопутствующие заболевания, особенности лекарственной терапии и другие факторы (приложения 1 и 2 к статье). В свою очередь, уровень креатинина, пол, возраст, статус курения и потребление алкоголя не влияют на генотоксическое действие гемодиализного лечения [29].

Ниже приведены наиболее значимые результаты исследований, изложенные в работах, не охваченных предыдущим изложением, как не в полной мере отвечающие принципам систематического обзора.

Авторы работы [25] помимо уровня МЯ в ЛПК пациентов исследовали также общее количество хромосомных aberrаций ($60 (43/17); 57 \pm 23; 4,0 \pm 3,1$)*. В сравнении с контролем ($26 (17/9); 40 \pm 21$) обнаружили значимое ($p < 0,001$) повышение уровня хромосомных aberrаций ($0,06 \pm 0,03$ vs. $0,04 \pm 0,02$ ХрА/клетку), при этом наиболее распространенными структурными aberrациями у пациентов с ХБП являлись хроматидные разрывы. Аналогичные данные были получены в более ранней работе [41], где значительное повышение частоты ХрА ($2,9\%$ vs. $0,3\%$) было обнаружено в ЛПК пациентов, проходящих ГД-терапию ($44 (25/19); 48 (18-74); 0,8-30$), в сравнении с ЛПК здоровых добровольцев ($24 (12/12); 32$).

Особого упоминания заслуживает исследование цитогенетического статуса у детей на преддиализном этапе и гемодиализе [42–44]. Было обнаружено, что частота МЯ в ЛПК у пациентов, находящихся на преддиализе ($17 (9/8); 13 \pm 5; 3,5 \pm 3,2$) и у пациентов, проходящих ГД-терапию ($15 (7/8); 15 \pm 3; 2,5 \pm 2,3$), более чем в 5,5 раз ($9,2 \pm 2,6$ и $9,1 \pm 4,9$ vs. $1,6 \pm 1,0\%$) соответственно;

* Здесь и далее: в скобках указаны общее количество пациентов (мужчин/женщин); средний возраст \pm стандартная ошибка среднего, лет; средняя длительность терапии \pm стандартная ошибка среднего, лет. Упоминание о таком формате представления данных находится в разделе «Результаты литературного поиска».

$p < 0,001$), по сравнению с группой здоровых добровольцев ($20 (11/9); 13 \pm 4$). В дополнение, в результате исследования частоты МЯ в буккальных эпителиоцитах обнаружено более чем 6-кратное превышение уровня биомаркера, по сравнению с контролем ($9,6 \pm 7,6$ vs. $1,5 \pm 1,3\%$; $p < 0,001$), что оказалось немногим выше частоты МЯ у группы преддиализных пациентов ($8,3 \pm 8,5$ vs. $1,5 \pm 1,3$; $p < 0,001$). У этих же групп пациентов было показано значимое отличие уровня повреждений ДНК по данным метода ДНК-комет ($p < 0,001$).

Помимо лимфоцитов периферической крови, все большую популярность в биомониторинговых исследованиях занимает неинвазивная оценка маркеров генотоксичности в клетках буккального эпителия. Так, авторы работы [45] показали значимое отличие уровня повреждений ДНК в буккальных эпителиоцитах у пациентов, проходящих гемодиализ ($35 (13/22); 52 \pm 1; 2,1 \pm 0,6$), по сравнению со здоровыми добровольцами ($21 (8/13); 51 \pm 2$) и повышенный уровень частоты МЯ ($6,3 \pm 0,3$ vs. $1,9 \pm 0,2$; $p < 0,001$).

Авторы статьи [46], поставившие целью изучение взаимосвязи между повреждением ДНК в ткани слюнных желез у пациентов, проходящих ГД, в сравнении с добровольцами того же возраста без патологий почек, продемонстрировали, что у пациентов с ХБП, еще не находящихся на диализе ($10; 33-66$), было значительно больше повреждений ДНК по сравнению с контролем ($10; 36-69$; $p < 0,05$), а у пациентов на диализе ($69; 25-87$) значительно меньше по сравнению с контролем ($69; 35-89$; $p < 0,001$). Это указывает на очевидную тканеспецифичность проявления генотоксичности у обследованной группы больных.

У пациентов на терминальной стадии почечной недостаточности, находящихся на ГД-терапии ($40 (23/17); 45 \pm 13; 3$; $p < 0,001$), повышен уровень повреждений ДНК в ЛПК по сравнению с контролем ($21 (11/10); 41 \pm 11$), и выявлено, что этот показатель значимо коррелирует с уровнем лептина в сыворотке ($p < 0,05$, $\beta = 0,508$) [47].

Сравнительное исследование частоты МЯ в ретикулоцитах с МЯ в ЛПК у пациентов, проходящих стандартную ($9 (4/5); 64 \pm 8$) и ежедневную ($9 (7/2); 46 \pm 4$) процедуру ГД показало, что оба биомаркера были значимо ниже в группе ежедневного диализа ($29,2 \pm 6,4$ vs. $15,8 \pm 3,7\%$; $0,92 \pm 1,07$ vs. $0,68 \pm 0,53\%$). Однако предик-

тивность ретикулоцитов при оценке геномного повреждения при хронических воздействиях была подвергнута сомнению вследствие невысокой продолжительности их жизни [48].

У ГД-пациентов показано уменьшенное количество и нарушенная функция эндотелиальных клеток-предшественников (endothelial progenitor cells — EPCs), которые в физиологических условиях способствуют восстановлению сосудистого повреждения. Исследователи [49] проанализировали влияние одного сеанса ГД на количество CD34-меченных клеток, включая клетки подтипа EPC, методом ДНК-комет, результат которого показал более высокий базальный уровень геномного повреждения у пациентов с ГД (30 (16/14); 55 ± 11 ; $2,7 \pm 1,6$), чем у контрольных (30 (15/15); 60 ± 13); после сеанса гемодиализа он статистически значимо возростал ($p < 0,001$), а в междиализном периоде возвращался к уровню интактных показателей.

В дополнение важно отметить, что у пациентов, находящихся на гемодиализе, часто наблюдается железодефицитная анемия. Для ее предупреждения часто используют препараты железа, инфузии которых увеличивают поврежденность ДНК [50, 51].

Таким образом, как в рамках систематического подхода, так и при анализе отдельных работ, очевидно, что пациенты, получающие ГД-терапию, характеризуются повышенными уровнями маркеров генотоксических поражений, которые являются причиной возникновения различных патологий [52]. Отсюда возникает необходимость рассмотрения возможных вариантов профилактики возникновения генотоксических повреждений.

Возможные пути профилактики генотоксичности

В одной из ранних работ на маленькой выборке пациентов было отмечено снижение уровня поврежденности ДНК в ЛПК при переходе от ГД (7 (2/5), 73 ± 7 , $3,9 \pm 4,0$) к ГДФ (срок ГДФ-терапии в исследовании $0,6 \pm 0,3$; $p < 0,05$) [53].

Зависимость проявлений генотоксичности от протоколов и методов проведения гемодиализной терапии была подтверждена другими исследователями [54]. Было показано, что при смене ГД на процедуру онлайн-гемодиализации (34 (25/10); 62 ± 2 ; $2,2 \pm 0,4$), при которой используют высокопоточные синтетические мембра-

ны и ультрачистые диализирующие жидкости, уровень генетического повреждения в ЛПК значимо снизился ($p = 0,048$) по сравнению с контрольной группой, в которой пациентам не меняли подход к терапии (15 (9/5); 59 ± 4 ; $1,5 \pm 0,6$) [54].

Этой же группой исследователей были получены аналогичные результаты при оценке МЯ в ЛПК [55]: у 33 пациентов (25/8; 62 ± 2 ; $1,9 \pm 0,4$), находящихся на стабильном гемодиализе, после 6-месячного периода новой онлайн-гемодиализационной терапии частота МЯ в ЛПК значимо снизилась ($8,9 \pm 1,3$ vs. $5,9 \pm 0,6$ %; $p < 0,05$).

Возможность снижения генотоксичности за счет режима и/или изменения процедур была неоднократно подтверждена в дальнейшем. В частности, начало стандартной ГД-терапии (5, длительность терапии в исследовании ~0,5 года) не вызывало изменений геномного повреждения в лимфоцитах периферической крови. Смена ГД на ГДФ (7, длительность ГДФ-терапии ~0,6 года) снизило поврежденность ДНК ($p < 0,05$), но не оказало влияния на частоту МЯ. В перекрестном исследовании частота МЯ в ЛПК была значительно ниже в группе пациентов, проходивших ГД ежедневно, но более короткими сеансами, по сравнению с группой, проходившей стандартную ГД-терапию (3–4 раза в неделю, 3–4 ч) [56].

Авторы пилотной работы [57] показали, что тип мембраны диализатора и интрадиализная инфузия железа существенно влияют на уровень повреждений ДНК в ЛПК. Последовательная раз в 4 недели смена типа мембраны у группы ГД-пациентов (9; 54–87) позволила обнаружить, что общее повреждение ДНК оказалось одинаковым для целлюлозных мембран, покрытых полисульфоном, и витамином Е, тогда как для целлюлозно-диацетатной мембраны наблюдалось значимое увеличение уровня повреждений ($p < 0,001$). Кроме того, у пациентов, получавших в/в инфузию железа (5 мл комплекса глюконата натрия и железа в сахарозе, содержащего 62,5 мг Fe) во время ГД, дополнительно увеличилось общее повреждение ДНК (10; 55–87; $p < 0,005$), что согласуется с ранее цитированными данными [50, 51].

Среди уремических токсинов уровни гомоцистеина повышены у большинства пациентов и коррелируют со степенью генотоксических повреждений в лимфоцитах периферической крови. Накопление гомоцистеина снижается при добавлении в рацион

фолиевой кислоты и витамина B₁₂. Влияние добавки фолиевой кислоты (по 15 мг 3 раза в нед.) и B₁₂ (в/в, по 1 мг 1 раз в нед.) на частоту МЯ в ЛПК пациентов на гемодиализе (27 (19/8); 64 ± 9; 9,0 ± 5,7) наблюдали в течение 17 недель. В результате было показано, что наибольший эффект по снижению частоты МЯ по сравнению с первоначальным уровнем достигался при совместном применении двух витаминов (31,4 ± 6,7 vs. 37,6 ± 16,9 ‰; $p < 0,05$) [58].

Известно, что ангиотензин II (ANG II) и конечные продукты гликирования генотоксичны *in vitro*, но эффект снижается при обработке блокатором рецепторов ANG II типа 1 (AT1) кандесартаном. Было проверено [27] влияет ли пероральное введение кандесартана (диапазон доз от 4 до 16 мг/день, в течение 4,5 мес.) на повреждение ДНК у пациентов с ХБП, проходящих ГД терапию (15 (10/5); 64 ± 15; 6,2 ± 4,1) в сравнении с аналогичной группой пациентов без добавления кандесартана (14 (7/7); 69 ± 10; 7,7 ± 5,8). В результате исследования обнаружено, что в группе кандесартана частота МЯ снизилась на 27,7 %.

Целью исследования [59] было оценить влияние нервно-мышечной электростимуляции (НМЭС) четырехглавой мышцы у пациентов с ХБП (10 (8/2); 65 ± 5; 2,3 ± 2,7) во время сеанса ГД 3 раза в неделю в течение 8 нед. на повреждение генома методом ДНК-комет. В результате было показано, что интрадиализическая НМЭС приводит к значимому время-зависимому снижению уровня повреждения ДНК после 4 и 8 нед. по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$). Однако удовлетворительного объяснения это наблюдение не получило.

Помимо попыток снижения генотоксических повреждений путем варьирования диализной терапии, предпринимаются попытки их фармакологической и нутрициологической профилактики. К примеру, исследователи [39] оценивали влияние приема витамина Е (по 600 мг/день, ежедневно в течение 14 нед.) у пациентов на гемодиализе (36 (24/12); 49 ± 14; 3,5 ± 2,6) методом ДНК-комет. В результате исследования было показано, что уровень разрывов ДНК, наблюдаемых в лимфоцитах пациентов до приема витамина Е, был значительно выше, чем в группе здоровых добровольцев (36 (24/12); 49 ± 14; $p < 0,001$), но после 14 нед. приема витамина Е наблюдалось снижение уровня повреждений по отношению к уровню до приема

витамина ($p < 0,001$), однако все же значимо отличался от контроля ($p < 0,001$). Авторы связывают данный генопротекторный эффект с антиоксидантным потенциалом витамина Е.

Несколько иначе к данной проблеме подошла другая группа исследователей [60], целью которой было оценить влияние использования полисульфоновых мембран, покрытых витамином Е, во время сеансов ГД, на уровни генетического повреждения пациентов (29 (13/16); 69 ± 2; 1,7 ± 0,4) с помощью методов учета МЯ и метода ДНК-комет. В результате исследователи обнаружили слабое, но значимое снижение уровня окислительного повреждения ДНК относительно начального уровня ($p < 0,05$), аналогичного эффекта на частоту МЯ обнаружено не было.

Предпринималась попытка коррекции геномного повреждения путем добавления в рацион пациентов на ГД (21 (14/7)) богатого полифенолами и антоцианами фруктового сока (красного винограда (40 %), ежевики (20 %), вишни (15 %), черной смородины (15 %) и бузины (10 %)). После 4-недельного ежедневного приема 200 мл сока повреждения ДНК значимо снижались по данным метода ДНК-комет ($p < 0,001$), однако после отмены и 3-недельного периода отмывки показатели вернулись к прежнему состоянию [61].

Другая группа исследователей [62] показала, что добавление в рацион ГД-пациентов (25 (15/10); 66 ± 3; 3 ± 0,5) неферментированного виноградного сока (100 мл в конце каждого сеанса гемодиализа на протяжении 6 мес.) значимо ($p < 0,05$) снижало уровень окислительного повреждения ДНК (метод ДНК-комет) в отличие от аналогичной группы пациентов без изменений в рационе питания (14 (9/5); 60 ± 5; 2 ± 0,6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего обзора однозначно указывают, что у пациентов с прогрессирующей ХБП наблюдается повышенный уровень повреждений ДНК и хромосом в лимфоцитах периферической крови, измеренное с помощью методов учета МЯ и регистрации повреждений ДНК (ДНК-комет). Так, частота МЯ в лимфоцитах периферической крови пациентов, проходящих гемодиализную терапию, почти в 3 раза превышает аналогичный уровень у нефрологически здоровых добровольцев контрольных групп, сбалансированных по полу и возрасту.

Кроме того, по результатам всех исследований повреждений ДНК, регистрируемых методом ДНК-комет, авторами был сделан вывод о значимом отличии уровня повреждений ДНК групп ГД-пациентов.

Упомянутые биомаркеры свидетельствуют о повышенном риске возникновения соответствующих заболеваний, в частности, онкологических, нейродегенеративных и др. [20, 63, 64]. В процессе диализа одним из возможных последствий является окислительный стресс, который может привести к разнообразным повреждениям ДНК [65], являющимся источником генных мутаций, класто- и анеугенных эффектов [31]. Общепризнано, что генотоксические изменения лежат в основе канцерогенеза, возникновения наследственных заболеваний, а также могут быть вовлечены в процесс старения, патогенез нейродегенеративных заболеваний и диабета.

Уникальное в своем роде на сегодняшний день исследование 4-летнего наблюдения 123 пациентов, находящихся на ГД, показало связь высокого уровня генетического повреждения в начале исследования, выявленного с помощью метода ДНК-комет, и повышенного риска смертности от любых медицинских причин ($76/47$; 62 ± 15 ; $3,1 \pm 3,8$; $p < 0,05$) [66]. У пациентов, находящихся на диализе, повышен риск развития гепатоцеллюлярных заболеваний, рака почек, мочевого пузыря, мочеполовых путей и рака щитовидной железы [67–69]. Показана связь продолжительности проведения гемодиализной терапии с рецидивом уротелиальной карциномы мочевого пузыря и общей выживаемости у пациентов, проходящих поддерживающий гемодиализ [70].

Направления исследований в области профилактики генотоксичности при гемодиализе очевидны. Это две взаимодополняющие стратегии предупреждения отдаленных генотоксически-обусловленных патологий при ХБП. Первая опирается на знания о существующей корреляции между степенью повреждения ДНК и/или частотой хромосомных нарушений и тяжестью ХБП, с одной стороны, и продолжительностью диализного лечения — с другой [28, 40], и направлена на совершенствование методов гемодиализной терапии. В пользу ее осуществления свидетельствуют результаты цитированных выше работ, которые указывают, что выраженность генотоксичности зависит от длительности и интенсивности лечения,

использования более или менее щадящих методов диализной терапии. ГД-фильтрация или ежедневный гемодиализ выглядят более щадящими видами почечной поддерживающей терапии с точки зрения сохранения и профилактики онкологических осложнений. Исследование [30] показывает, что у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности ежедневный ГД ассоциируется с меньшим повреждением генома, чем стандартный (3 раза в неделю), что может быть результатом более быстрого удаления токсичных веществ, в том числе конечных продуктов гликирования. Примечательно, что, исходя из других оснований, специалисты в области гемодиализа также указывают на необходимость менее продолжительных, но ежедневных процедур диализа [71].

Вторая стратегия опирается на известные достижения в области поиска и изучения средств с антимуtagenной активностью [72, 73]. Отметим, что фармакологическая и нутрициологическая коррекция генотоксичности особенно важна в свете постоянной соматогенной витальной угрозы, сопряженной с лечением пациентов на терминальной стадии ХБП. Описанные выше сведения, указывающие на снижение уровней генотоксичности у гемодиализных больных под влиянием известных пищевых антимутагенов (витамина Е, фолиевой кислоты и витамина В₁₂, антоцианов и полифенолов в составе соков), иллюстрируют возможности данного подхода. Еще более заманчиво выглядит использование для профилактики фармакологических средств, которые сочетают антигенотоксическую активность с основным видом фармакологической активности и могут быть назначены пациенту по прямым показаниям. Например, для купирования тревожных расстройств, неизбежно возникающих у хронических больных, в том числе при ХБП и регулярном диализе [1, 74]. Это могут быть известные психотропные соединения (Афобазол, Мексидол), отдельные иммуномодуляторы и лекарства других фармакологических групп с установленной антимуtagenной активностью [72].

В дополнение необходимо указать, что внедрение антимутагенов в практику гемодиализной терапии требует соответствующих клинических исследований, поскольку приведенные в данном обзоре исследования носят «пилотный» характер, проведены на недостаточно больших выборках пациентов

и не могут быть основой для прямых рекомендаций. Необоснованное применение антимуутагенов с антиоксидантным механизмом действия может принести прямой вред из-за свойственной этим соединениям дозозависимой инверсии защитного эффекта в прооксидантное действие. Прямым подтверждением этого является исследование [75], авторы которого продемонстрировали, что Карникор, действующий как антиоксидант и нейропротектор, значимо увеличивал частоту повреждения ДНК и МЯ в ЛПК у гемодиализных больных. Примечательно, что вышеупомянутый Афобазол является по существу единственным антимуутагеном, не демонстрирующим инверсию эффектов в широком диапазоне доз при разных режимах применения [76].

ВЫВОДЫ

Таким образом, с одной стороны, процедура гемодиализа жизненно необходима существенно контингенту больных ХБП. С другой стороны, ГД сопровождается генотоксическими эффектами, которые в среднесрочной и отдаленной перспективе вызывают возникновение жизнеугрожающих заболеваний. Отсюда очевидна необходимость усилий по оптимизации ГД-терапии, направленной на снижение или полное купирование генотоксических эффектов. Они могут быть реализованы как через совершенствование инструментального обеспечения и/или режимов применения, так и путем использования пищевых и фармакологических антимуутагенных соединений.

Приложение 1

Краткий обзор результатов исследований цитогенетического повреждения лимфоцитов у пациентов с хронической почечной недостаточностью, выявленных методом учета микроядер

Первый автор, год публикации, страна	Источник	Размер групп		Средний возраст, лет		Длительность терапии, лет	Особенности исследованной популяции пациентов (сопутствующие заболевания, принимаемые препараты)	Частота МЯ на 1000 бинуклеарных клеток, %, среднее \pm SE ^a	
		П (М/Ж)	К (М/Ж)	П	К			П	К
Гемодиализ									
Aukanat et al., 2016, Турция	[42–44]	17 (9/8)	20 (11/9)	13 \pm 5	13 \pm 4	3,5 \pm 3,2	Включали пациентов с ХБП. Препараты: циклоспорин, такролимус или рапамицин в сочетании со стероидом микофенолята мофетиллом или по отдельности, витаминные добавки, гипотензивные средства, эритропоэтин, препараты против остеопороза, препараты железа, ацетат и цитрат кальция, антибиотики, анальгетики	9,2 \pm 2,6 **	1,6 \pm 1,0
Stopper et al., 1999, Германия	[31]	19 (14/5)	23 (11/12)	56 \pm 15	59 \pm 16	Информация не представлена	Включали пациентов с хронической почечной недостаточностью, у двоих — диабет 2-го типа. Пациенты с острой или хронической инфекцией, больные раком и пациенты, получающие противовирусные, цитостатические или иммунодепрессивные препараты, а также пациенты с предшествующей лучевой терапией исключались из исследования	28,2 \pm 9,4 *	15,3 \pm 4,7

Продолжение приложения 1

Первый автор, год публикации, страна	Источник	Размер групп		Средний возраст, лет		Длительность терапии, лет	Особенности исследованной популяции пациентов (сопутствующие заболевания, принимаемые препараты)	Частота МЯ на 1000 бинуклеарных клеток, %, среднее \pm SE ^a	
		П (М/Ж)	К (М/Ж)	П	К			П	К
Rangel-López et al., 2013, Мексика	[77]	23 (12/11)	61 (27/33)	49 \pm 18	39 \pm 9	Информация не представлена	Включали пациентов с ХБП, примерно у половины — диабет 2-го типа. Пациенты, страдающие онкологическими заболеваниями, бактериальными инфекциями, гепатитами С или В, ВИЧ, печеночной недостаточностью или иммуносупрессивной терапией исключались из исследования	46,2 \pm 4,3 **	24,4 \pm 9,5
Гемодиализ									
Mamur et al., 2019, Турция	[25]	60 (43/17)	26 (17/9)	57 \pm 23	40 \pm 21	4,0 \pm 3,1	Включали пациентов с хронической почечной недостаточностью, у 43 % — диабет 2-го типа. В анамнезе также гипертензия, гепатиты В и С. Информация о принимаемых препаратах не представлена	4,6 \pm 3,4 **	0,7 \pm 1,5
Pastor et al., 2018, Испания	[75]	214 (135/79)	—	65 \pm 15	—	2,6 \pm 3,1	Включали пациентов конечных стадий почечных заболеваний. Среди сопутствующих заболеваний — гипертензия, диабет, сердечно-сосудистые патологии, трансплантация почек; прием эритропоэтин-стимулирующих препаратов	8,6 \pm 6,0	—
Aykanat et al., 2016, Турция	[42–44]	15 (7/8)	20 (11/9)	15 \pm 3	13 \pm 4	2,5 \pm 2,3	Включали пациентов с ХБП. Препараты: циклоспорин, такролимус или рапамицин в сочетании со стероидом микофенолята мофетилум или по отдельности, витаминные добавки, гипотензивные средства, эритропоэтин, препараты против остеопороза, препараты железа, ацетат и цитрат кальция, антибиотики, анальгетики	9,1 \pm 4,9	1,6 \pm 1,0

Продолжение приложения 1

Первый автор, год публикации, страна	Источник	Размер групп		Средний возраст, лет		Длительность терапии, лет	Особенности исследованной популяции пациентов (сопутствующие заболевания, принимаемые препараты)	Частота МЯ на 1000 бинуклеарных клеток, ‰, среднее \pm SE ^a	
		П (М/Ж)	К (М/Ж)	П	К			П	К
Rodríguez-Ribera et al., 2016, Испания	[55]	33 (25/8)	—	62 \pm 2	—	1,9 \pm 0,4	Включали пациентов с ХБП. Среди сопутствующих заболеваний — гипертензия, сердечно-сосудистая патология, онкологические заболевания, диабет, дислипидемия; прием препаратов: фолиевая кислота, витамины В и С, L-карнитин, ингибиторы АПФ, статины, витамин D, севеламера гидрохлорид, кальций, венофер, эритропоэтин	8,9 \pm 1,3	—
Rangel-López et al., 2013, Мексика	[77]	35 (15/20)	61 (27/33)	47 \pm 17	39 \pm 9	—	Включали пациентов с ХБП, примерно у половины — диабет 2-го типа. Пациенты, страдающие онкологическими заболеваниями, бактериальными инфекциями, гепатитами С или В, ВИЧ, печеночной недостаточностью или иммуносупрессивной терапией исключались из исследования	29,7 \pm 15,6 *	24,4 \pm 9,5
Palazzo et al., 2012, Бразилия	[26]	22 (12/10)	22 (5/17)	63 \pm 9	63 \pm 8	1,5 \pm 0,9	Включали пациентов, страдающих диабетом 2-го типа; прием ингибиторов АПФ, агентов, снижающих уровень сахара в крови, диуретиков, у некоторых — рекомбинантного эритропоэтина и гидроксида железа	5,5 \pm 4,0 *	3,5 \pm 2,8
Schupp et al., 2011, Германия	[27]	14 (7/7)	14 (7/7)	69 \pm 10	53 \pm 13	7,7 \pm 5,7	Включали пациентов конечных стадий почечных заболеваний. Среди препаратов — различные антигипертензивные препараты (бета-блокаторы, антагонисты кальциевых каналов, петлевые диуретики и др.). Пациенты с острыми или хроническими инфекциями, а также карциномами или застойной сердечной недостаточностью исключались из исследования	21,1 \pm 2,9 **	12,5 \pm 0,2

Продолжение приложения 1

Первый автор, год публикации, страна	Источник	Размер групп		Средний возраст, лет		Длительность терапии, лет	Особенности исследованной популяции пациентов (сопутствующие заболевания, принимаемые препараты)	Частота МЯ на 1000 бинуклеарных клеток, %, среднее \pm SE ^a	
		П (М/Ж)	К (М/Ж)	П	К			П	К
Sandoval et al., 2010, Испания	[28]	98 (60/38)	57 (33/24)	62 \pm 2	52 \pm 2	3,5 \pm 0,3	Включали пациентов с хронической почечной недостаточностью. В анамнезе также патологии сердечно-сосудистой системы, онкологические заболевания, дислипидемия, диабет	11,4 \pm 0,9 **	6,9 \pm 0,6
Roth et al., 2008, Бразилия	[29]	20 (10/10)	20 (10/10)	50 \pm 10	51 \pm 11	7,6 \pm 5,5	Включали пациентов с хронической почечной недостаточностью. Информация о сопутствующих заболеваниях и принимаемых препаратах не представлена	2,8 \pm 2,7 *	0,9 \pm 1,1
Stopper et al., 2008, Германия	[58]	27 (19/8)	—	64 \pm 9	—	9,0 \pm 5,7	Включали пациентов с показаниями к ГД на фоне различных почечных патологий. Критериями исключения были бактериальные или вирусные инфекции и злокачественные новообразования. Среди препаратов ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина, бета-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов, петлевые диуретики, статины, эритропоэтин, витаминные комплексы	31,4 \pm 6,7	—
Fragedaki et al., 2005, Германия, Словакия	[30]	12 (5/7)	12 (7/5)	58 \pm 13	53 \pm 11	3,6 \pm 1,8	Включали пациентов терминальной стадии почечной недостаточности. Исключались из исследования пациенты, страдающие диабетом, бактериальными или вирусными инфекциями (HCV, HBV, HIV), злокачественными новообразованиями, печеночной недостаточностью, и проходящие лечение противовоспалительными, цитостатическими или иммуносупрессивными препаратами	29,1 \pm 5,9 *	13,2 \pm 3,0

Продолжение приложения 1

Первый автор, год публикации, страна	Источник	Размер групп		Средний возраст, лет		Длительность терапии, лет	Особенности исследованной популяции пациентов (сопутствующие заболевания, принимаемые препараты)	Частота МЯ на 1000 бинуклеарных клеток, ‰, среднее \pm SE ^a	
		П (М/Ж)	К (М/Ж)	П	К			П	К
Stopper et al., 1999, Германия	[31]	16 (6/10)	23 (11/12)	64 \pm 11	59 \pm 16	14,3 \pm 4,1	Включали пациентов с хронической почечной недостаточностью. Пациенты с острой или хронической инфекцией, больные раком и пациенты, получающие противовирусные, цитостатические или иммунодепрессивные препараты, а также пациенты с предшествующей лучевой терапией исключались из исследования	44,3 \pm 13,7**	15,3 \pm 4,7
Гемодиализация									
Rodríguez-Ribera et al., 2016, Испания	[55]	33 (25/8)	—	62 \pm 2	—	0,5	Включали пациентов с ХБП. Среди сопутствующих заболеваний — гипертензия, сердечно-сосудистая патология, онкологические заболевания, диабет, дислипидемия; прием препаратов: фолиевая кислота, витамины В и С, L-карнитин, ингибиторы АПФ, статины, витамин D, севеламера гидрохлорид, кальций, венофер, препараты, стимулирующие эритропоэз	5,9 \pm 0,6	—
Перитонеальный диализ									
Roth et al., 2008, Бразилия	[29]	20 (11/9)	20 (11/9)	49 \pm 13	49 \pm 13	1,8 \pm 1,6	Включали пациентов с хронической почечной недостаточностью. Информация о сопутствующих заболеваниях и принимаемых препаратах не представлена	1,4 \pm 1,5	1,6 \pm 1,9

Окончание приложения 1

Первый автор, год публикации, страна	Источник	Размер групп		Средний возраст, лет		Длительность терапии, лет	Особенности исследованной популяции пациентов (сопутствующие заболевания, принимаемые препараты)	Частота МЯ на 1000 бинуклеарных клеток, %, среднее \pm SE ^a	
		П (М/Ж)	К (М/Ж)	П	К			П	К
Rangel-López et al., 2013, Мексика	[77]	33 (13/20)	61 (27/33)	51 \pm 16	39 \pm 9	Информация не представлена	Включали пациентов с ХБП, примерно у половины — диабет 2-го типа. Пациенты, страдающие онкологическими заболеваниями, бактериальными инфекциями, гепатитами С или В, ВИЧ, печеночной недостаточностью или иммуносупрессивной терапией исключались из исследования	41,9 \pm 14,0**	24,4 \pm 9,5

Примечание. ^aSE — standard error (среднеквадратическая ошибка). * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. П — пациенты, К — контрольные группы, МЯ — микроядра; ГД — гемодиализ; ХБП — хроническая болезнь почек; ингибиторы АПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; серым цветом выделено исследование у детской популяции пациентов.

Приложение 2

Краткий обзор результатов исследований цитогенетического повреждения лимфоцитов у пациентов с хронической почечной недостаточностью, выявленных с помощью метода ДНК-комет

Первый автор, год публикации, страна	Источник	Размер групп		Возраст, лет		Длительность терапии, лет	Особенности исследованной популяции пациентов (сопутствующие заболевания, принимаемые препараты)	Значимость отличий от контрольной группы
		П (М/Ж)	К (М/Ж)	П (М/Ж)	К (М/Ж)			
Пре ди а л и з								
Aykanat et al., 2016, Турция	[42–44]	17 (9/8)	20 (11/9)	13 \pm 5	13 \pm 4	3,45 \pm 3,24	Включали пациентов с ХБП. Препараты: циклоспорин, такролимус или рапамицин в сочетании со стероидом микофенолята мофетилом или по отдельности, витаминные добавки, гипотензивные средства, эритропоэтин, препараты против остеопороза, препараты железа, ацетат и цитрат кальция, антибиотики, анальгетики	$p < 0,001$
Corredor et al., 2015, Испания	[64]	101 (57/44)	187 (119/68)	67 \pm 1	56 \pm 1	Информация не представлена	Включали пациентов с 4–5-й стадиями ХБП, примерно у 1/3 — диабет, также в анамнезе гиперлипидемия, сердечно-сосудистые патологии, гипертензия, онкологические заболевания	$p < 0,001$

Продолжение приложения 2

Первый автор, год публикации, страна	Источник	Размер групп		Возраст, лет		Длительность терапии, лет	Особенности исследованной популяции пациентов (сопутствующие заболевания, принимаемые препараты)	Значимость отличий от контрольной группы
		П (М/Ж)	К (М/Ж)	П (М/Ж)	К (М/Ж)			
Rangel-Lopez et al., 2013, Мексика	[77]	33 (13/20)	61 (27/33)	51 ± 16	39 ± 9	Информация не представлена	Включали пациентов с ХБП, примерно у половины — диабет 2-го типа. Пациенты, страдающие онкологическими заболеваниями, бактериальными инфекциями, гепатитами С или В, ВИЧ, печеночной недостаточностью или иммуносупрессивной терапией исключались из исследования	$p < 0,05$
Stopper et al., 2001, Германия	[40]	23 (12/11)	21 (9/12)	65 ± 11	48 ± 17	Информация не представлена	Включали пациентов с показаниями к ГД на фоне различных почечных патологий, также в анамнезе диабет, амилоидоз. Информация о препаратах не представлена	$p < 0,001$
Гемодиализ								
Schardong et al., 2018, Бразилия	[59]	10 (8/2)	—	65 ± 5	—	2,33 ± 2,7	Включали пациентов с ХБП. Также в анамнезе гипертензия, диабет, аутоиммунные нарушения, онкологические и сердечно-сосудистые заболевания	—
Aykanat et al., 2016, Турция	[42–44]	15 (7/8)	20 (11/9)	15 ± 3	13 ± 4	2,48 ± 2,3	Включали пациентов с ХБП. Препараты: циклоспорин, такролимус или рапамицин в сочетании со стероидом микофенолята мофетилом или по отдельности, витаминные добавки, гипотензивные средства, эритропоэтин, препараты против остеопороза, препараты железа, ацетат и цитрат кальция, антибиотики, анальгетики	$p < 0,001$
Mamur et al., 2016, Турция	[33]	60 (43/17)	26 (17/9)	57 ± 23	40 ± 21	4,0 ± 3,1	Включали пациентов с хронической почечной недостаточностью, у 43 % — диабет 2-го типа. В анамнезе также гипертензия, гепатиты В и С. Информация о принимаемых препаратах не представлена	$p < 0,001$

Продолжение приложения 2

Первый автор, год публикации, страна	Источник	Размер групп		Возраст, лет		Длительность терапии, лет	Особенности исследованной популяции (сопутствующие заболевания, принимаемые препараты)	Значимость отличий от контрольной группы
		П (М/Ж)	К (М/Ж)	П (М/Ж)	К (М/Ж)			
Corredor et al., 2015, Испания	[64]	209 (129/90)	187 (119/68)	65 ± 1	56 ± 1	2–8	Включали пациентов с 4–5-й стадиями ХБП, примерно у 1/3 — диабет, также в анамнезе гиперлипидемия, сердечно-сосудистые патологии, гипертония, онкологические заболевания	$p < 0,001$
Ersson et al., 2013, Швеция	[34]	31 (20/11)	10 (4/6)	69 ± 12	59 ± 7	3,5 ± 3,5	Включали пациентов с хронической почечной недостаточностью. Пациенты с острой инфекцией исключались из исследования. У 26 % — диабет	$p < 0,001$
Rangel-Lopez et al., 2013, Мексика	[77]	33 (13/20)	61 (27/33)	51 ± 16	39 ± 9	Информация не представлена	Включали пациентов с ХБП, примерно у половины — диабет 2-го типа. Пациенты, страдающие онкологическими заболеваниями, бактериальными инфекциями, гепатитами С или В, ВИЧ, печеночной недостаточностью или иммуносупрессивной терапией исключались из исследования	$p < 0,001$
Palazzo et al., 2012, Бразилия	[26]	22 (12/10)	22 (5/17)	63 ± 9	63 ± 8	1,5 ± 0,9	Включали пациентов, страдающих диабетом 2 типа; прием ингибиторов АПФ, агентов, снижающих уровень сахара в крови, диуретиков, у некоторых — рекомбинантный эритропоэтин и гидроксид железа	$p < 0,05$
Stoyanova et al., 2015, Испания	[35]	77 (49/28)	176 (111/65) ^a	62 ± 2	67 ± 1	4,3 ± 0,5	Включали пациентов с ХБП, примерно у 1/3 — диабет 2-го типа, также в анамнезе встречались сердечно-сосудистые патологии. Препараты — витамины В, С, D, фолаты	$p < 0,05$

Продолжение приложения 2

Первый автор, год публикации, страна	Источник	Размер групп		Возраст, лет		Длительность терапии, лет	Особенности исследованной популяции пациентов (сопутствующие заболевания, принимаемые препараты)	Значимость отличий от контрольной группы
		П (М/Ж)	К (М/Ж)	П (М/Ж)	К (М/Ж)			
Bagatini et al., 2008, Бразилия	[36]	25 (13/12)	20 (7/13)	63 ± 9	62 ± 9	2,13 ± 2,08	Включали пациентов с диабетом, проходящих гемодиализ. Препараты: гипотензивные средства (ингибиторы АПФ), гипогликемические агенты и диуретики; человеческий рекомбинантный эритропоэтин и гидроксид железа. Пациенты с вирусным заболеванием (гепатит, ВИЧ) исключались из исследования	$p < 0,05$
Horoz et al., 2006, Турция	[37]	22 (11/11)	22 (10/12)	47 ± 9	42 ± 8	2,7 ± 3	Включали пациентов с ХБП. Препараты: антигипертензивные препараты (бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина-II типа 1), связующие фосфаты и инъекции эритропоэтина. Пациенты с гепатитом В, метаболическими или аутоиммунными патологиями исключались из исследования	$p < 0,05$
Domenici et al., 2005, Бразилия	[38]	51 (29/22)	9 (1/8)	52 ± 17	32 ± 6	4,34 ± 2,38	Включали пациентов с ХБП. Информация о сопутствующих заболеваниях и принимаемых препаратах не представлена	$p < 0,05$
Kan et al., 2002, Турция	[39]	36 (24/12)	36 (24/12)	49 ± 14	49 ± 14	3,5 ± 2,6	Включали пациентов с ХБП. Пациенты с диабетом, хронической дыхательной недостаточностью, интеркуррентной инфекцией и злокачественными опухолями исключались из исследования	$p < 0,001$

Окончание приложения 2

Первый автор, год публикации, страна	Источник	Размер групп		Возраст, лет		Длительность терапии, лет	Особенности исследованной популяции пациентов (сопутствующие заболевания, принимаемые препараты)	Значимость отличий от контрольной группы
		П (М/Ж)	К (М/Ж)	П (М/Ж)	К (М/Ж)			
Stopper et al., 2001, Германия	[40]	26 (16/10)	21 (9/12)	64 ± 13	48 ± 17	8,2 ± 7,5	Включали пациентов с показаниями к ГД на фоне различных почечных патологий, также в анамнезе диабет, амилоидоз. Информация о препаратах не представлена	$p < 0,001$
Перитонеальный диализ								
Domenici et al., 2005, Бразилия	[38]	22 (10/12)	9 (1/8)	58 ± 16	32 ± 6	2,7 ± 1,3	Включали пациентов с ХБП. Информация о сопутствующих заболеваниях и принимаемых препаратах не представлена	$p < 0,05$
Гемодиализация								
Stopper et al., 2001, Германия	[40]	15 (5/10)	21 (9/12)	65 ± 8	48 ± 17	5,2 ± 3,0	Включали пациентов с показаниями к ГД на фоне различных почечных патологий, также в анамнезе диабет, амилоидоз. Информация о препаратах не представлена	$p < 0,001$

Примечание. ^aВ данном исследовании в группу контроля включали пациентов, находящихся не на ГД, но имеющих почечную недостаточность разных степеней тяжести (2–5). П — пациенты; К — контрольные группы; ГД — гемодиализ; ингибиторы АПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ХБП — хроническая болезнь почек; серым цветом выделено исследование у детской популяции пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017; 389(10075):1238-1252. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5).
- Capitani U, Bensalah K, Bex A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2019;75(1):74-84. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.08.036>.
- Сигитова ОН. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность: современные подходы к терминологии, классификации и диагностике // Вестник современной клинической медицины. 2008. — Т. 1. — № 1. — С. 83–87. [Sigitova ON. Chronic kidney disease and chronic renal failure: current approaches to terminology, classification and diagnosis. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2008;1(1):83-87 (In Russ.)].
- Zhang X, Lerman LO. The metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Transl Res*. 2017;183:14-25. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.12.004>.
- Kawada T. Association between metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2018;478:44. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.12.020>.
- Kittiskulnam P, Thokanit NS, Katavetin P, et al. The magnitude of obesity and metabolic syndrome among diabetic chronic kidney disease population: A nationwide study. *PLoS One*. 2018;13(5): e0196332. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196332>.
- Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1833-1845. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0902710>.
- Абдикаликова ТЖ, Мурсалова ЖШ. Характеристика пациентов с хронической болезнью

- почек, находящихся на заместительной почечной терапии, в зависимости от степени коморбидности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2019. — Т. 18. № S1. — С. 3. [Abdikalikova TZh, Mursalova ZhSh. Characterization of patients with chronic kidney disease undergoing renal replacement therapy, depending on the degree of comorbidity. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2019;18(S1):3 (In Russ.)].
9. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260-272. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X).
 10. Fraser SDS, Roderick PJ. Kidney disease in the Global Burden of Disease Study 2017. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(4):193-194. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0120-0>.
 11. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int*. 2018;94(3):567-581. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.04.011>.
 12. Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б., Томилина Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014–2018 гг. Краткий отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. — О.О.О.Н. «Российское Диализное Общество», 2019. — 19 с. [Andrushev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB, Tomilina NA. Zamestitel'naya terapiya terminal'noy khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti v Rossiyskoy Federatsii 2014–2018 gg. Kratkiy otchet po dannym Obshcherossiyskogo Registra zamestitel'noy pochechnoy terapii Rossiyskogo dializnogo obshchestva. О.О.О.Н. "Rossiyskoye Dializnoye Obshchestvo"; 2019. 19 p. (In Russ.)]. Доступно по: http://www.nephro.ru/content/files/registr/Registr_2014–2018_short.PDF. Ссылка активна на 15.05.2020.
 13. Lowrance WT, Ordoñez J, Udaltsova N, Russo P, Go AS. CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(10):2327-2334. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013060604>.
 14. Tu H, Wen CP, Tsai SP, et al. Cancer risk associated with chronic diseases and disease markers: prospective cohort study. *BMJ*. 2018;360: k134. <https://doi.org/10.1136/bmj.k134>.
 15. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet*. 1999;354(9173):93-99. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)06154-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)06154-1).
 16. Park S, Lee S, Kim Y, et al. Risk of cancer in pre-dialysis chronic kidney disease: A nationwide population-based study with a matched control group. *Kidney Res Clin Pract*. 2019;38(1):60-70. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.18.0131>.
 17. McKenna DJ, McKeown SR, McKelvey-Martin VJ. Potential use of the comet assay in the clinical management of cancer. *Mutagenesis*. 2008;23(3):183-190. <https://doi.org/10.1093/mutage/gem054>.
 18. Migliore L, Coppedè F, Fenech M, Thomas P. Association of micronucleus frequency with neurodegenerative diseases. *Mutagenesis*. 2011; 26(1):85-92. <https://doi.org/10.1093/mutage/geq067>.
 19. Fenech M. The cytokinesis-block micronucleus technique and its application to genotoxicity studies in human populations. *Environ Health Perspect*. 1993;101(Suppl 3):101-107. <https://doi.org/10.1289/ehp.93101s3101>.
 20. Collins AR. The comet assay for DNA damage and repair: principles, applications, and limitations. *Mol Biotechnol*. 2004;26(3):249-261. <https://doi.org/10.1385/MB:26:3:249>.
 21. Dhawan A, Bajpayee M. Genotoxicity assessment. Methods and protocols. *Methods in Molecular Biology*. 2nd ed. Humana Press; 2019. 376 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9646-9>.
 22. ICH E9 statistical principles for clinical trials. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf.
 23. E9 Statistical Principles for Clinical Trials. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); 1998. Available from: <https://www.fda.gov/media/71336/download>.

24. Shan G, Banks S, Miller JB, et al. Statistical advances in clinical trials and clinical research. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018;4:366-371. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.04.006>.
25. Mamur S, Yuzbasioglu D, Altok K, et al. Determination of genotoxic effects in hemodialysis patients with chronic kidney disease and the role of diabetes mellitus and other biochemical parameters. *Mutat Res*. 2019;844:46-53. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2019.05.014>.
26. Palazzo RP, Bagatini PB, Schefer PB, et al. Genomic instability in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(1):31-35. <https://doi.org/10.5581/1516-8484.20120011>.
27. Schupp N, Rutkowski P, Sebeková K, et al. AT1 receptor antagonist candesartan attenuates genomic damage in peripheral blood lymphocytes of patients on maintenance hemodialysis treatment. *Kidney Blood Press Res*. 2011;34(3):167-172. <https://doi.org/10.1159/000326805>.
28. Sandoval SB, Stoyanova E, Coll E, et al. Genetic damage in chronic renal failure patients is associated with the glomerular filtration rate index. *Mutagenesis*. 2010;25(6):603-608. <https://doi.org/10.1093/mutage/geq047>.
29. Roth JM, Restani RG, Gonçalves TT, et al. Genotoxicity evaluation in chronic renal patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis, using the micronucleus test. *Genet Mol Res*. 2008;7(2):433-443. <https://doi.org/10.4238/vol7-2gmr441>.
30. Fragedaki E, Nebel M, Schupp N, et al. Genomic damage and circulating AGE levels in patients undergoing daily versus standard haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(9):1936-1943. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh898>.
31. Stopper H, Meysen T, Böckenförde A, et al. Increased genomic damage in lymphocytes of patients before and after long-term maintenance hemodialysis therapy. *Am J Kidney Dis*. 1999;34(3):433-437. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(99\)70069-7](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(99)70069-7).
32. Sirota NP, Zhanataev AK, Kuznetsova EA, et al. Some causes of inter-laboratory variation in the results of comet assay. *Mutation Res*. 2014;770:16-22. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2014.05.003>.
33. Mamur S, Unal F, Altok K, et al. DNA damage in hemodialysis patients with chronic kidney disease; a test of the role of diabetes mellitus; a comet assay investigation. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2016;800-801:22-27. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2016.03.002>.
34. Ersson C, Odar-Cederlöf I, Fehrman-Ekholm I, Möller L. The effects of hemodialysis treatment on the level of DNA strand breaks and oxidative DNA lesions measured by the comet assay. *Hemodial Int*. 2013;17(3):366-373. <https://doi.org/10.1111/hdi.12008>.
35. Stoyanova E, Pastor S, Coll E, et al. Base excision repair capacity in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis treatment. *Cell Biochem Funct*. 2014;32(2):177-182. <https://doi.org/10.1002/cbf.2989>.
36. Bagatini PB, Palazzo RP, Rodrigues MT, et al. Induction and removal of DNA damage in blood leukocytes of patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *Mutat Res*. 2008;657(2):111-115. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2008.08.004>.
37. Horoz M, Bolukbas C, Bolukbas FF, et al. Assessment of peripheral DNA damage by alkaline comet assay in maintenance hemodialysis subjects with hepatitis C infection. *Mutat Res*. 2006;596(1-2):137-142. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2005.12.009>.
38. Domenici FA, Vannucchi MT, Jordão AA Jr, Meirelles MS, Vannucchi H. DNA oxidative damage in patients with dialysis treatment. *Ren Fail*. 2005;27(6):689-694. <https://doi.org/10.1080/08860220500242678>.
39. Kan E, Undeğer U, Bali M, Başaran N. Assessment of DNA strand breakage by the alkaline COMET assay in dialysis patients and the role of Vitamin E supplementation. *Mutat Res*. 2002;520(1-2):151-159. [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(02\)00205-x](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(02)00205-x).
40. Stopper H, Boullay F, Heidland A, et al. Comet-assay analysis identifies genomic damage in lymphocytes of uremic patients. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(2):296-301. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.26094>.
41. Cengiz K, Block AM, Hossfeld DK, et al. Sister chromatid exchange and chromosome abnormalities in uremic patients. *Cancer Genet*

- Cytogenet.* 1988;36(1):55-67. [https://doi.org/10.1016/0165-4608\(88\)90075-1](https://doi.org/10.1016/0165-4608(88)90075-1).
42. Aykanat B, Demircigil GC, Buyan N, et al. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal epithelial cells of children with chronic kidney disease. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2016;67(4):317-325. <https://doi.org/10.1515/aiht-2016-67-2851>.
43. Aykanat B, Demircigil GC, Fidan K, et al. Basal damage and oxidative DNA damage in children with chronic kidney disease measured by use of the comet assay. *Mutat Res.* 2011;725(1-2):22-28. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2011.07.005>.
44. Cakmak Demircigil G, Aykanat B, Fidan K, et al. Micronucleus frequencies in peripheral blood lymphocytes of children with chronic kidney disease. *Mutagenesis.* 2011;26(5):643-650. <https://doi.org/10.1093/mutage/ger027>.
45. Gandhi G, Tung G. Sensitivity and specificity prediction of the buccal micronucleus cytome assay in end-stage renal disease patients on dialysis: A case-control study. *Mutat Res.* 2017;822:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2017.07.001>.
46. Ersson C, Thorman R, Rodhe Y, et al. DNA damage in salivary gland tissue in patients with chronic kidney disease, measured by the comet assay. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(2):209-215. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.03.016>.
47. Horoz M, Bolukbas FF, Bolukbas C, et al. The association of circulating leptin level with peripheral DNA damage in hemodialysis subjects. *Clin Biochem.* 2006;39(9):918-922. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2006.05.012>.
48. Stopper H, Hempel K, Reiners C, et al. Pilot study for comparison of reticulocyte-micronuclei with lymphocyte-micronuclei in human bio-monitoring. *Toxicol Lett.* 2005;156(3):351-360. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2004.12.007>.
49. Buemi M, Costa C, Floccari F, et al. Genomic damage in endothelial progenitor cells from uremic patients in hemodialysis. *J Nephrol.* 2010;23(3):328-334.
50. Pruet B, Johnson S, O'Keefe N. Improving IV iron and anemia management in the hemodialysis setting: a collaborative CQI approach. *Nephrol Nurs J.* 2007;34(2):206-213.
51. Vaziri ND. Toxic effects of IV iron preparations in CKD patients. *Nephrol News Issues.* 2014;28(2):4-5.
52. Дурнев А.Д., Жанатаев А.К., Шредер О.В., Середенина В.С. Генотоксические поражения и болезни // Молекулярная медицина. — 2013. — № 3. — С. 3–19. [Durnev AD, Zhanatayev AK, Schroeder OV, Seredenina VS. Genotoxic events and diseases. *Molecular medicine.* 2013;(3):3-19. (In Russ.)]
53. Kobras K, Schupp N, Nehrlisch K, et al. Relation between different treatment modalities and genomic damage of end-stage renal failure patients. *Kidney Blood Press Res.* 2006;29(1):10-17. <https://doi.org/10.1159/000092482>.
54. Corredor Z, Rodríguez-Ribera L, Silva I, et al. Levels of DNA damage in peripheral blood lymphocytes of patients undergoing standard hemodialysis vs on-line hemodiafiltration: A comet assay investigation. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2016;808:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2016.07.008>.
55. Rodríguez-Ribera L, Pastor S, Corredor Z, et al. Genetic damage in patients moving from hemodialysis to online hemodiafiltration. *Mutagenesis.* 2016;31(2):131-135. <https://doi.org/10.1093/mutage/gev063>.
56. Schupp N, Stopper H, Rutkowski P, et al. Effect of different hemodialysis regimens on genomic damage in end-stage renal failure. *Semin Nephrol.* 2006;26(1):28-32. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2005.06.007>.
57. Müller C, Eisenbrand G, Gradinger M, et al. Effects of hemodialysis, dialyser type and iron infusion on oxidative stress in uremic patients. *Free Radic Res.* 2004;38(10):1093-1100. <https://doi.org/10.1080/10715760400011452>.
58. Stopper H, Treutlein AT, Bahner U, et al. Reduction of the genomic damage level in haemodialysis patients by folic acid and vitamin B₁₂ supplementation. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(10):3272-3279. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn254>.
59. Schardong J, Brito VB, Dipp T, et al. Intradialytic neuromuscular electrical stimulation reduces DNA damage in chronic kidney failure patients: a randomized controlled trial. *Biomarkers.*

- 2018;23(5):495-501. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1452049>.
60. Rodríguez-Ribera L, Corredor Z, Silva I, et al. Vitamin E-coated dialysis membranes reduce the levels of oxidative genetic damage in hemodialysis patients. *Mutat Res*. 2017;815:16-21. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2017.01.003>.
61. Spormann TM, Albert FW, Rath T, et al. Anthocyanin/polyphenolic-rich fruit juice reduces oxidative cell damage in an intervention study with patients on hemodialysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(12):3372-3380. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0364>.
62. Corredor Z, Rodríguez-Ribera L, Coll E, et al. Unfermented grape juice reduce genomic damage on patients undergoing hemodialysis. *Food Chem Toxicol*. 2016;92:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.03.016>.
63. Bonassi S, Znaor A, Ceppi M, et al. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis*. 2007;28(3):625-631. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgl177>.
64. Corredor Z, Stoyanova E, Rodríguez-Ribera L, et al. Genomic damage as a biomarker of chronic kidney disease status. *Environ Mol Mutagen*. 2015;56(3):301-312. <https://doi.org/10.1002/em.21911>.
65. Stopper H, Schupp N, Bahner U, et al. Genomic damage in end-stage renal failure: potential involvement of advanced glycation end products and carbonyl stress. *Semin Nephrol*. 2004;24(5):474-478. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2004.06.025>.
66. Coll E, Stoyanova E, Rodríguez-Ribera L, et al. Genomic damage as an independent predictor marker of mortality in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2013;80(2):81-87. <https://doi.org/10.5414/CN107719>.
67. Lee YC, Hung SY, Wang HK, et al. Is there different risk of cancer among end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis? *Cancer Med*. 2018;7(2):485-498. <https://doi.org/10.1002/cam4.1289>.
68. Heidland A, Bahner U, Vamvakas S. Incidence and spectrum of dialysis-associated cancer in three continents. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(2):347-353. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(00\)70349-0](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(00)70349-0).
69. Wu CF, Pang ST, Shee JJ, et al. Identification of genetic alterations in upper urinary tract urothelial carcinoma in end-stage renal disease patients. *Genes Chromosomes Cancer*. 2010;49(10):928-934. <https://doi.org/10.1002/gcc.20803>.
70. Liu SL, Qi L, Han WQ, et al. Shorter hemodialysis duration is a risk factor for the recurrence of urothelial carcinoma of the bladder in patients on maintenance hemodialysis. *Clin Transl Oncol*. 2016;18(3):304-309. <https://doi.org/10.1007/s12094-015-1368-x>.
71. Стецюк Е.А., Третьяков Б.В., Калашников С.В., Петров С.Н. Прощание с классическим гемодиализом и гемодиализ XXI века // Нефрология. — 2003. — Т. 7. — № 2. — С. 25–30. [Stetsyuk EA, Tretyakov BV, Kalashnikov SV, Petrov SN. Farewell to classical hemodialysis and the hemodialysis of the XXI century. *Nephrology*. 2003;7(2):25-30. (In Russ.)]
72. Дурнев А.Д. Антимутагенез и антимутагены // Физиология человека. — 2018. — Т. 44. — № 3. — С. 116–137. [Durnev AD. Antimutagenesis and antimutagens. *Human Physiology*. 2018;44(3):116-137. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S013116461803013X>.
73. Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Мутагены (Скрининг и фармакологическая профилактика воздействий). — М.: Медицина, 1998. — 326 с. [Durnev AD, Seredenin SB. Mutageny (Skrining i farmakologicheskaya profilaktika vozdeystviy). Moscow: Meditsina; 1998. 326 p. (In Russ.)]
74. Мавлонхужаев А.Н., Умарова З.Ф. Качество жизни у больных с хронической почечной недостаточностью в 5 стадии, получающих программный гемодиализ и возможные пути ее коррекции // Авиценна. — 2019. — № 38. — С. 18–20. [Mavlonkhuzhayev AN, Umarova ZF. Quality of life in patients with chronic kidney disease in the 5 stage receiving program hemodialysis and possible ways of its correction. *Avicenna*. 2019;(38):18-20. (In Russ.)]
75. Pastor S, Coll E, Rodríguez-Ribera L, et al. Influence of Carnicor, Venofer, and Sevelamer on the levels of genotoxic damage in end-stage renal disease patients. *Environ Mol Mutagen*.

- 2018;59(4):302-311. <https://doi.org/10.1002/em.22170>.
76. Жанатаев А.К., Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Сравнительное изучение антимутагенной активности афобазола при различных режимах применения // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2000. — Т. 130. — № 11. — С. 539–542. [Zhanataev AK, Durnev AD, Seredenin SB. Antimutagenic activity of afobazole in various regimens of treatment. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2000;130(11): 539-542. (In Russ.)]
77. Rangel-López A, Paniagua-Medina ME, Urbán-Reyes M, et al. Genetic damage in patients with chronic kidney disease, peritoneal dialysis and haemodialysis: a comparative study. *Mutagenesis*. 2013;28(2):219-225. <https://doi.org/10.1093/mutage/ges075>.

✿ Информация об авторах

Наталья Вахитовна Еремина — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва. E-mail: neremina@panacelalabs.com.

Андрей Дмитриевич Дурнев — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор института. ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва. E-mail: addurnev@mail.com.

✿ Authors and affiliations

Natalia V. Eremina — Cand. Sci. (Biol.) Senior Research Associate of Laboratory of Drug Toxicology. Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia. E-mail: neremina@panacelalabs.com.

Andrey D. Durnev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS. Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia. E-mail: addurnev@mail.com.