

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 618.1-006.04-008.6-074

Горошинская И.А., Нескубина И.В., Неродо Г.А., Меньшенина А.П., Гуськова Е.А., Качесова П.С., Немашкалова Л.А., Сурикова Е.И., Шалашная Е.В.

УРОВЕНЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Ведущая роль синдрома эндогенной интоксикации в структуре клинических проявлений опухолевой болезни обуславливает актуальность изучения компонентов, определяющих его развитие, в динамике злокачественного процесса и при противоопухолевой терапии. Наиболее выраженное снижение функциональной активности альбумина, связывающего токсичные соединения, среди всех изученных групп онкогинекологических больных наблюдается при асцитной форме рака яичников. В группе больных раком яичников I–II стадии, а также в состоянии ремиссии процесса у больных раком яичников III стадии значения общей и эффективной концентрации альбумина и его связывающей способности, наоборот, приближаются к донорским величинам. При раке шейки матки и раке вульвы выявлено статистически значимое снижение эффективной концентрации альбумина и его связывающей способности, выраженное, однако, в меньшей степени, чем у больных с асцитной формой рака яичников.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация; рак яичников; рак шейки матки; рак вульвы.

Для цитирования: Горошинская И.А., Нескубина И.В., Неродо Г.А., Меньшенина А.П., Гуськова Е.А., Качесова П.С., Немашкалова Л.А., Сурикова Е.И., Шалашная Е.В. Уровень эндогенной интоксикации у онкологических больных. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61(5): 279-282

DOI 10.18821/0869-2084-2016-61-5-279-282

Goroshinskaya I.A., Neskubina I.V., Nerodo G.A., Menshenina A.P., Guskova E.A., Kachesova P.S., Nemashkalova L.A., Surikova E.I., Shalashnaya E.V.

THE LEVEL OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN ONCOGYNECOLOGICAL PATIENTS

The Rostovskii research institute oncologic center of Minzdrav of Russia, 344037 Rostov-on-Don, Russia

The leading role of syndrome of endogenous intoxication in structure of clinical manifestations of tumor disease conditions actuality of studying components determining its development, in dynamics of malignant process and under anti-tumor therapy. Among all studied groups of oncogynecological patients, the most expressed decreasing of functional activity of albumin binding toxic compounds is observed under ascitic form of ovary cancer. In the group of patients with ovary cancer of stage I-II and also in condition of remission of process in patients with ovary cancer of stage III, the values of total and effective concentration of albumin and its binding capacity, on the contrary, are approaching to donor values. Under cervical carcinoma and vulva cancer the statistically significant decreasing of effective concentration of albumin and its binding capacity was established. However, this decreasing is manifested in minor degree than in patients with ascitic form of ovary cancer.

Key words: endogenous intoxication; ovary cancer; cervical carcinoma; vulva cancer.

For citation: Goroshinskaya I.A., Neskubina I.V., Nerodo G.A., Menshenina A.P., Guskova E.A., Kachesova P.S., Nemashkalova L.A., Surikova E.I., Shalashnaya E.V. The level of endogenous intoxication in oncologic gynecologic patients. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2016; 61 (5): 279-282. (in Russ.)

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-5-279-282

For correspondence: *Goroshinskaya I.A.*, doctor of biologic sciences, professor, principal research worker of laboratory of study of pathogenesis of malignant tumors. e-mail: iagor17@mail.ru

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Financing. *The study had no sponsor support*

Received 15.12.2015
Accepted 20.01.2016

В структуре клинических проявлений опухолевой болезни синдром эндогенной интоксикации занимает одно из ведущих мест [1]. Его развитие у онкологических больных обусловлено усилением катаболических процессов, активацией протеолиза, накоплением продуктов окисления биомолекул на фоне нарушения процессов детоксикации и экскреции [2]. Основной детоксикационной системой крови является альбумин, связываю-

щий активные и токсичные соединения, попадающие в кровь, и транспортирующий их к органам детоксикации (почки, печень) [1, 3, 4]. Обладая сильными основными свойствами за счет высокого содержания дикарбоновых аминокислот, лизина и глицина, среднемолекулярные пептиды (СМП) способны к агрегации и образованию прочных комплексов с альбумином [5]. При патологических состояниях концентрация молекул средней массы (МСМ) становится достоверно выше (в 1,5–2 раза) нормальных значений [6, 7], а также может изменяться конформация альбумина с нарушением его связывающей способности [8–10], что клинически проявляется напряжением функционирования, а в последующем —

Для корреспонденции: *Горошинская Ирина Александровна*, д-р биол. наук, проф., гл. науч. сотр. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ РНИОИ Минздрава России, e-mail: iagor17@mail.ru

дисфункцией основных интегральных систем организма с развитием полиорганной недостаточности [11, 12]. Изменение состояния молекулы альбумина часто является результатом его загрузки токсичными продуктами, которые печень и другие органы детоксикации не успевают выводить из организма [6, 13, 14].

Целью настоящего исследования является оценка состояния системы эндотоксикоза у онкогинекологических больных с различной локализацией, распространенностью и рецидивированием опухолевого процесса.

Материалы и методы. Показатели эндогенной интоксикации были исследованы в крови у 204 онкогинекологических больных с различной локализацией злокачественного процесса: 79 больных раком яичников (РЯ) I—IV стадии, 72 больных раком шейки матки (РШМ) III—IV стадии, 53 больных раком вульвы (РВ) I—III стадии. Возраст больных колебался от 32 до 76 лет. Все больные проходили лечение и мониторинг в стационаре ФГБУ РНИОИ Минздрава России с 2003 по 2014 г. Одновременно было обследовано 20 относительно здоровых женщин без онкопатологии, сопоставимых по возрасту с обследованными больными (группа доноров).

При анализе результатов исследования показателей эндогенной интоксикации у онкогинекологических больных были сформированы сравнимые группы: больные РЯ I—II стадии — 10 человек, больные с асцитной формой РЯ III стадии — 18, больные РЯ IV стадии — 18, больные с рецидивом РЯ III—IV стадии — 22, больные РЯ III стадии в состоянии ремиссии — 11, больные РШМ III стадии без выявленных отдаленных метастазов — 29, больные РШМ III—IV стадии с метастазами — 27, больные с рецидивом РШМ III стадии — 16, больные РВ I—III стадии — 34, больные с рецидивом РВ I—III стадии — 19 человек.

Для оценки уровня эндогенной интоксикации у онкогинекологических больных исследовали содержание МСМ и функциональные свойства альбумина. Содержание МСМ в плазме крови определяли по модифицированному методу Н.И. Габриэлян, В.И. Липатовой (1984) при длинах волн 254 и 280 нм [15].

Общую концентрацию альбумина (ОКА) определяли унифицированным колориметрическим методом с использованием набора реагентов «Ольвекс Диагностикум» (Санкт-Петербург). Эффективную концентрацию альбумина (ЭКА), отражающую его транспортную функцию, определяли модифицированным методом с использованием конго красного. Резервную связывающую способность альбумина (ССА), соответствующую отношению величин свободных связей пула молекул альбумина к общему количеству его связей, оценивали по отношению ЭКА/ОКА • 100%. Баланс между накоплением в плазме крови и связыванием токсичных лигандов оценивали с помощью коэффициента интоксикации (КИ), который рассчитывали по формуле $КИ = (МСМ_{254}/ЭКА) \cdot 1000$ [16].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistika 6.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ — $p < 0,001$, а при $0,1 > p > 0,05$ — на уровне статистической тенденции.

Результаты и обсуждение. Развитие злокачественной опухоли в организме-опухоленосителе вызывает специфические изменения в системе эндотоксикоза. Проведенные нами исследования в крови онкогинекологических больных показали, что ОКА статистически значимо снизилась у больных с асцитной формой РЯ, РЯ IV стадии, РШМ без выявленных отдаленных метастазов и РШМ с метастазами на 14,6, 11,4, 10,2 и 8% соответственно (табл. 1 и 2). При этом следует отметить, что даже сниженные относительно группы доноров средние значения ОКА оставались в пределах общепринятых норм (36—50 г/л). Значения ЭКА были снижены во всех группах больных относительно группы доноров в диапазоне 20,3—48,1%, при этом самое существенное снижение наблюдалось в группе больных с асцитной формой РЯ и составило 48,1%, наименьшее — у больных РЯ I—II стадии — 20,3%, у больных РШМ и РВ снижение ЭКА колебалось в пределах 33—40,7% (см. табл. 1). Сходные с изменениями ЭКА были изменения и ССА: у больных с асцитной формой РЯ снижение ССА составило 37,3%, при РЯ I—II стадии — 14,8%, у остальных

Таблица 1

Показатели эндогенной интоксикации в плазме крови больных раком яичников

Группа	Альбумин			МСМ, усл. ед. экс.		Коэффициент интоксикации $(МСМ_{254}/ЭКА) \cdot 1000$
	ОКА, г/л	ЭКА, г/л	ССА (ЭКА/ОКА) • 100%	254 нм	280 нм	
Доноры (20)	45,33±0,77	43,01±1,1	94,8±2,014	0,279±0,004	0,206±0,005	6,56±0,243
РЯ I—II стадии (10)	42,26±0,84	34,28±1,74	80,8±2,97	0,350±0,025	0,360±0,034	10,05±0,421
<i>p</i>		<0,01	<0,01	<0,05	<0,001	<0,001
РЯ IV стадии (18)	40,18±2,39	25,77±2,07	63,41±4,52	0,303±0,022	0,307±0,022	13,94±1,760
<i>p</i>	<0,05	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001
Асцитная форма РЯ (18)	38,73±2,11	22,34±1,56	59,44±3,78	0,326±0,018	0,365±0,032	15,23±1,955
<i>p</i>	<0,01	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001
Рецидив РЯ (22)	45,2±0,61	27,82±1,2	61,53±2,7	0,243±0,012	0,255±0,016	9,43±0,63
<i>p</i>		<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001
Ремиссия РЯ (11)	44,7±0,68	31,57±2,49	70,64±5,60	0,228±0,014	0,241±0,021	6,92±0,50
<i>p</i>		<0,001	<0,01	<0,01		

Примечание. Здесь и в табл. 2 *p* — значимость различий по сравнению с донорами; в скобках число больных.

Показатели эндогенной интоксикации в плазме крови больных раком шейки матки и раком вульвы

Группа	Альбумин			МСМ, усл. ед. экс.		Коэффициент интоксикации (МСМ ₂₅₄ /ЭКА) • 1000
	ОКА, г/л	ЭКА, г/л	ССА (ЭКА/ОКА) • 100%	254 нм	280 нм	
Доноры (20)	45,33±0,77	43,01±1,1	94,8±2,014	0,279±0,004	0,206±0,005	6,56±0,243
РШМ без метастазов (29)	40,7±0,6	27,1±0,71	65,3±2,09	0,255±0,007	0,223±0,008	9,1±0,39
<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	0,1 > <i>p</i> > 0,05		<0,001
РШМ с метастазами (27)	41,7±0,81	25,5±0,96	60,7±2,09	0,269±0,009	0,261±0,015	10,7±0,65
<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05		<0,001
Рецидив РШМ (16)	42,1±1,5	28,7±1,6	68,5±3,2	0,348±0,027	0,312±0,032	12,5±1,2
<i>p</i>	0,1 > <i>p</i> > 0,05	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001
РВ I—III стадии (34)	41,7±0,95	27,0±1,5	65,2±3,4	0,245±0,01	0,270±0,014	10,16±1,4
<i>p</i>	0,1 > <i>p</i> > 0,05	<0,001	<0,001	0,1 > <i>p</i> > 0,05	<0,05	<0,001
Рецидив РВ (19)	43,4±0,8	28,8±1,1	66,4±2,1	0,243±0,013	0,293±0,018	8,43±0,60
<i>p</i>		<0,001	<0,001	0,1 > <i>p</i> > 0,05	<0,01	<0,01

больных РЯ — 25,5—35,1%, у больных РШМ и РВ — 27,7—36%. Таким образом, самое выраженное снижение функциональной активности молекулы альбумина среди всех изученных групп больных отмечалось при асцитной форме РЯ, а в группе больных РЯ I—II стадии изменения значений ОКА, ЭКА и ССА минимальны (см. табл. 1).

Считается, что уровень МСМ является интегральным показателем нарушений метаболизма и отражает прежде всего патологические изменения белкового обмена [17]. Фракция МСМ₂₅₄ представлена УФ-поглощающими веществами низкой и средней молекулярной массы, к которым, помимо продуктов протеолиза, относят небелковые вещества нормального и аномального метаболизма. При 280 нм расположено максимум поглощения ароматических аминокислот, что соответствует фракции мелкодисперсных белковых фрагментов, так называемых СМП. Среди всех изучаемых групп больных наибольшая концентрация обеих фракций МСМ (254 и 280 нм) наблюдалась у больных с асцитной формой РЯ (выше нормы на 16,8 и 77,2%) и у больных РЯ I—II стадии (выше нормы на 25,4 и 74,8%; см. табл. 1). Следует отметить, что столь высокий уровень МСМ при асцитной форме РЯ связан, возможно, с накоплением токсичных компонентов полостных сред организма. Что касается РЯ I—II стадии, то за счет сохранения у этой категории больных функциональных свойств молекулы альбумина происходит связывание токсинов, что подтверждается сравнительно низким значением интегрального показателя КИ (выше нормы всего на 53,2%).

При анализе данных в других группах больных (распространенный РЯ, рецидив РЯ, состояние ремиссии РЯ, РШМ без отдаленных метастазов, РШМ с метастазами, рецидив РШМ, РВ, рецидив РВ) оказалось, что в трех группах больных (рецидив РЯ, РВ, рецидив РВ) уровень фракции МСМ₂₅₄ был снижен относительно доноров (на 12,9, 12,2 и 12,9%), а уровень фракции МСМ₂₈₀, наоборот, повышен (на 23,8, 31,1 и 42,2%). Наиболее существенное снижение (относительно доноров) содержания МСМ₂₅₄ (на 18,3%) при отсутствии значимых изменений МСМ₂₈₀ имело место у больных РЯ в состоянии ремиссии. У больных с рецидивом РШМ выявлено повы-

шение уровня обеих фракций токсинов: при 254 нм на 24,7%, при 280 нм на 51,5%. Статистически значимое повышение только уровня МСМ₂₈₀ выявлено у больных распространенным РЯ на 49% и у больных РШМ с метастазами на 26,7% (см. табл. 1, 2). Таким образом, только в двух группах больных (состояние ремиссии РЯ и РШМ) не наблюдалось статистически значимого повышения содержания МСМ при 280 нм, характеризующих накопление тирозин- и триптофансодержащих пептидов. Статистически значимые изменения содержания МСМ, измеряемых при 254 нм, отсутствовали у больных распространенным РЯ и РШМ с метастазами, т.е. в данных группах усиление катаболических процессов с образованием небелковых веществ характерно не для всех больных.

Следствием всех происходящих изменений в системе изученных показателей эндотоксикоза является закономерное изменение интегрального показателя — КИ, отражающего баланс между накоплением в плазме крови и связыванием токсичных лигандов альбумином. Наиболее интересные закономерности удалось выявить у больных РЯ. У больных с IV стадией процесса КИ превышал значения в группе женщин без онкопатологии в 2,1 раза, у больных с асцитной формой РЯ был выше в 2,3 раза. Зато у больных РЯ, находившихся в состоянии ремиссии, этот показатель был на уровне значений у доноров (см. табл. 1). В остальных группах онкогинекологических больных КИ превышал значения у доноров всего на 28,5—90,5% (в среднем на 53,5%).

Таким образом, согласно полученным результатам, характеризующим состояние эндогенной интоксикации у онкогинекологических больных, можно констатировать, что у больных с осложненным процессом (асцитная форма РЯ, РЯ IV стадии, рецидив РЯ, РШМ с метастазами), а также при рецидиве РШМ происходят серьезные нарушения в системе эндотоксикоза, что связано с патологической биологической активностью эндогенных продуктов и дисфункцией систем естественной детоксикации и биотрансформации. Менее выраженные изменения в системе эндотоксикоза, а зачастую и их отсутствие, отмечали в случае ремиссии опухолевого процесса. Анализируя в целом результаты проведенного исследования содержа-

ния МСМ в плазме крови и функционального состояния молекулы альбумина, можно прийти к заключению, что в формирование состояния эндогенной интоксикации у онкогинекологических больных больший вклад вносят изменения, происходящие с молекулой альбумина, чем накопление МСМ. Мы полагаем, что нарушения физико-химических свойств и снижение функциональной активности основного транспортного белка плазмы крови альбумина у онкологических больных в значительной степени связаны с модификацией молекулы в результате ее окисления активными формами кислорода и азота. Возможность изменения структурно-функциональных свойств альбумина при его окислительной модификации показана при разных патологиях [6, 8, 10, 14].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 4, 7, 12, 14 см. REFERENCES)

1. Лопухин Ю.М., Добрецов Г.Е., Грызунов Ю.А. Конформационные изменения молекулы альбумина; новый тип реакции на патологический процесс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000; 130(7): 4—9.
2. Афанасьева А.Н., Евтushenko В.А. Эндогенная интоксикация у больных раком желудка в раннем послеоперационном периоде. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2005; (2): 18—21.
3. Титов В.Н. Альбумин, транспорт насыщенных жирных кислот и метаболический стресс-синдром (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 1999; (4): 3—11.
5. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004; (3): 3—8.
6. Смолякова Р.М., Машевский А.А., Моисеев П.И., Жарков В.В. Клинико-диагностическое значение исследования структурно-функциональных характеристик сывороточного альбумина у больных мелкоклеточным раком легкого. *Сибирский онкологический журнал*. 2003; (4): 12—6.
8. Копытова Т.В., Коткова Е.В., Добротина Н.А. Окислительная модификация альбумина сыворотки крови человека при воспалительном заболевании кожи. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. 2014; 3(1): 65—9.
9. Наумов М.М., Чернецова Л.Ф., Зотов П.Б. Влияние гипохлорита натрия на некоторые показатели синдрома эндогенной интоксикации и иммунитета у больных распространенным раком легкого. *Онкология: теория и практика*. 2004; (1): 6—10.
10. Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Айрапетов К.Г., Нескубина И.В., Шалашная Е.В., Немашкалова Л.А. и др. Содержание производных оксида азота в крови онкологических больных с церебральными метастазами с различной степенью эндогенной интоксикации. *Сибирский онкологический журнал*. 2009; (6): 44—7.
11. Титов В.Н. Экзогенные и эндогенные патологические факторы (патогены) как причина воспаления. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004; (5): 3—9.
13. Горошинская И.А., Светицкая Я.В., Владимирова Л.Ю., Ушакова Н.Д., Качесова П.С. Изучение содержания и свойств альбумина, показателей эндогенной интоксикации и свободнорадикального окисления у больных раком молочной железы при химиотерапии на белковом концентрате аутоплазмы. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2009; (5): 85—8.
15. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателей средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей. *Лабораторное дело*. 1984; (3): 138—40.
16. Матвеев С.Б., Спиридонова Т.Г., Клычкова Е.В., Николаева Н.Ю., Смирнова С.В., Голиков П.П. Критерии оценки эндогенной интоксикации при ожоговой травме. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2003; (10): 52—3.
17. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме. *Эфферентная терапия*. 2000; 6(4): 3—14.

Поступила 15.12.15

REFERENCES

1. Lopukhin Yu.M., Dobretsov G.E., Gryzunov Yu.A. The conformational change of the molecule of albumin; a new type of reaction to the disease process. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2000; 130(7): 4—9. (in Russian)
2. Afanas'eva A.N., Evtushenko V.A. Endogenous intoxication in patients with gastric cancer in the early postoperative period. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2005; (2): 18—21. (in Russian)
3. Titov V.N. Albumin, transport of saturated fatty acids and metabolic stress syndrome (review). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1999; (4): 3—11. (in Russian)
4. Zaidi N., Ajmal M.R., Rabbani G., Ahmad E., Khan R.H. A comprehensive insight into binding of hippuric acid to human serum albumin: A study to uncover its impaired elimination through hemodialysis. *PLOS One*. 2013; 8(8): e71422.
5. Karyakina E.V., Belova S.V. The molecules of average weight as an integral indicator of metabolic disorders (review). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2004; (3): 3—8. (in Russian)
6. Smolyakova R.M., Mashevskiy A.A., Moiseev P.I., Zharkov V.V. Clinical diagnostic value of the study of structural and functional characteristics of serum albumin in patients with small cell lung cancer. *Sibirskiy onkologicheskyy zhurnal*. 2003; (4): 12—6. (in Russian)
7. Dean R.T., Fu S., Stoker R., Davies M.J. Biochemistry and pathology of radical mediated protein oxidation. *Biochem. J*. 1997; 324(Pt. 1): 1—18.
8. Kopytova T.V., Kotkova E.V., Dobrotina N.A. Oxidative modification of human serum albumin in inflammatory disease of the skin. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo*. 2014; 3(1): 65—9. (in Russian)
9. Naumov M.M., Chernetsova L.F., Zotov P.B. Effect of sodium hypochlorite on some parameters of endogenous intoxication and immunity in patients with advanced lung cancer. *Onkologiya: teoriya i praktika*. 2004; (1): 6—10. (in Russian)
10. Goroshinskaya I.A., Surikova E.I., Ayrapetov K.G., Nes kubina I.V., Shalashnaya E.V., Nemashkalova L.A. et al. A content of nitric oxide derivatives in the blood of cancer patients with cerebral metastases, with varying degrees of endogenous intoxication. *Sibirskiy onkologicheskyy zhurnal*. 2009; (6): 44—7. (in Russian)
11. Titov V.N. Exogenous and endogenous pathological factors (pathogens) as the cause of the inflammation. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2004; (5): 3—9. (in Russian)
12. Cohen G., Hörl W.H. Immune dysfunction in uremia — an update. *Toxins (Basel)*. 2012; 4(11): 962-90. Available at: <http://www.mdpi.com/journal/toxins>.
13. Goroshinskaya I.A., Svetitskaya Ya.V., Vladimirova L.Yu., Ushakova N.D., Kachesova P.S. The study of the content and properties of albumin, endogenous intoxication and free radical oxidation in patients with breast cancer during chemotherapy on protein concentrate of autoplasm. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Seriya: Estestvennyye nauki*. 2009; (5): 85—8. (in Russian)
14. Klammt S., Wojak H.J., Mitzner A., Koball S., Rychly J., Reisinger E.C. et al. Albumin-binding capacity (ABiC) is reduced in patients with chronic kidney disease along with an accumulation of protein-bound uraemic toxins. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27(6): 2377—83.
15. Gabrielyan N.I., Lipatova V.I. Experience in the use of indicators of middle molecules in the blood to diagnose nephrology diseases in children. *Laboratornoye delo*. 1984; (3): 138—40. (in Russian)
16. Matveev S.B., Spiridonova T.G., Klychnikova E.V., Nikolaeva N.Yu., Smirnova S.V., Golikov P.P. Criteria for evaluation of endogenous intoxication at burn injury. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2003; (10): 52—3. (in Russian)
17. Malakhova M.Ya. Endogenous intoxication as a reflection of compensatory adjustment of metabolic processes in the body. *Efferentnaya terapiya*. 2000; 6(4): 3—14. (in Russian)

Received 15.12.15