만성 복막투석의 동물 모델을 이용한 복막 섬유화에 관한 연구

경북대학교 의과대학 내과학교실

김 용 림 · 김 성 호

현재 사용되고 있는 복막 투석액은 여러 가지 면에서 생리적으로 생체에 부적합한 점이 많이 있음에도 불구하고 지속성 외래 복막투석이 처음으로 소개된 이후 아직까지 그 조성은 큰 변화가 없는 실정이다[1]. 복막 투석액은 낮은 pH(5.2-5.5), 높은 삼투압 농도(364-485mOsm/l) 및 고농도의 포도당(1.36-3.86gm/dl) 등으로 생체 부적합하여 이와 같은 투석액에 장기간 반복적으로 노출될 때 투석막으로서의 복막은 형태학적으로나 기능적으로 심각한 변화를 초래할 수 있을 것이다[2]. 여러 임상 관찰과 국제 복막 조직검사 등록(International Peritoneal Biopsy Registry) 사업의 결과에 따르면 이런 지속적인 복막의 손상은 결국 복막 섬유화를 일으켜 장기간 복막투석으로 치료중인 환자가 더 이상 복막투석을 할 수 없는 결과를 초래하게 될 수도 있다고 한다[3, 4]. 따라서 생체적합성이 높은 투석액을 개발하고 또한 복막 섬유화의 원인 규명 및 예방을 위한 여러 가지 시도가 이루어지고 있는데 이를 위한 연구 방법으로는 중피 세포 배양을 위시한 시험관내 검사법과 생체내 검사법 등이 있다[5].

저자들은 흰쥐를 사용한 만성 복막투석의 동물 모델을 이용하여 복막 투석액의 pH가 복막 섬유화와 포도당 수송에 미치는 영향과 *L*-2-Oxothiazolidine-4-Carboxylate(OTZ)가 복막의 섬유화와 용질 수송에 미치는 영향에 대하여 연구하였다.

만성 복막투석의 동물 모델[6]

1. 실험동물

인체와 복막의 생리적인 특성이 비슷하고 비교적 쉽게 구할 수 있는 Sprague-Dawley rat(Male, Body weight 300-400gm)을 사용하였다.

2. 도관 제작

Silicone tube(1/16"×1/8", Cole-Palmer Instrument Company, IL, USA)에 의류용 나일론제 접착천(velcro)을 사용하여 standard Tenckhoff 도관을 본 따 이중 커프를 만들었다.

3. 도관 삽입

Metofane®(methoxyflurane, Pitman-Moore Inc., NJ, USA)으로 흡입 마취 후 검상돌기 하방 중심선을 따라 미단부로 3cm가량 절개하고 둔절개(blunt dissection)을 복강이 나올 때까지 실시하였다. 개방된 복강의 구멍을 통하여 도관 첨단을 삽입하고 도관의 다른 끝은 투관침(직경 3mm)에 연결하여 피하 터널을 만들고 견갑골사이에 출구를 만들었다. 바깥쪽 커프는 출구에 바로 이웃 하도록 하였고 도관 삽입 후 실험동물을 마취에서 깰 때까지 관찰하고 다시 사육장에 넣었다.

4. 투석액 교환

도관 삽입 후 첫날부터 복막 투석액 교환을 실시하고 첫 3일 동안 서서히 투석액 주입량을 증량하여 3일째 1회 주입량이 25ml가 되도록 하였다. 이후 투석액 교환은 하루 3회(8:00 AM, 2:00 PM, and 9:00 PM) 10주 동안 실시하였다. 투석액에는 감염을 방지하기 위하여 예방적 목적의 항생제를 사용하였다(첫 5일-Vancomycin 120mg/L and gentamicin 32mg/L, 첫 5일이 지난 뒤 매 5일마다 다음의 순서로 항생제를 사용하였다 : ceftazidime 125mg/L-gentamicin 8mg/L-ciprofloxacin 25mg/L-sulfamethoxazole/trimethoprim 200-40mg/L-vancomycin 25mg/L). 복막염 진단을 위한 투석 배액의 채취는 주 1회 실시하였고 복막염 진단시 예방적 목적의 항생제는 중지하

고 감수성 검사 결과에 따라 항생제를 선택한 후 사용하였다.

5. Peritoneal Equilibration Test(PET)

복막의 기능은 4시간 PET을 사용하여 검사하였다. PET은 2.5% Dianeal®(Baxter, Singapore) 용액 25ml를 사용하여 2주, 6주, 10주째 시행하였다. PET의 중간에 심장천자로 혈액 2ml을 채취하고 0, 2, 4시간에 투석 배액을 채취하여 urea nitrogen, creatinine, 포도당, 알부민을 측정하였다.

복막의 용질 수송은 포도당의 D/D_0, D/Purea 및 D/Pcreatinine으로 측정하였다.

6. 조직학적 분석 및 형태계측학적 분석

10주후 실험동물의 도살시에 조직 표본을 채취하였고 조직표본의 채취 부위는 간, 장간막, 복벽(좌상부) 및 횡경막의 복막으로 하였다. 복막은 먼저 육안으로 복막 섬유화의 유무를 검사한 후 광학현미경과 전자현미경을 위한 고정을 실시하였다. 광학현미경검사는 H & E 염색과 함께 복막 섬유화의 평가를 위한 유용한 방법으로 알려진 형태계측학적 분석을 위하여[7] Gomori's 염색으로 결체 조직을 염색한 뒤(collagen-green, muscle tissue-red, and nuclei-blue to black) 관찰하였고 중피세포와 중피하 간질조직을 포함한 복막의 두께를 μm 단위로 측정하였다. 각 조직 표본마다 10군데를 임의로 선정하여 측정하였고 그 평균을 구하였다. 전자현미경으로 중피세포 및 중피하 조직의 초 미세구조를 관찰하였다.

7. 통계처리

두 군의 비교를 위하여 t-test와 Mann-Whitney rank sum test를 실시하였고 시간의 변화에 따른 수치의 변화는 one way repeated measures ANOVA로 그 차이를 검정하였다. 모든 자료는 평균±표준편차로 표시하였으며 유의 수준은 $P<0.05$로 하였다.

복막 투석액의 pH가 복막 섬유화와 포도당 수송에 미치는 영향

목 적 : 복막 투석액은 1957년 처음 만들어진 후 현재까지 pH 5.2-5.5의 산성용액으로 사용되어지고 있다[2]. In vitro 연구들에서 복막 투석액의 산성 pH는 중피 세포와 백혈구에 독성을 나타내는 것으로 알려져 있다. 복막 투석액의 낮은 pH는 복막 중피세포의 생활력을 감소시키고 복강내 대식세포와 다형핵 백혈구의 살균기능을 떨어뜨리며 cytokines생성을 저하시키는 것으로 알려져 있다[8, 9]. 이것은 산성 복막 투석액에 의한 세포 내 산성화(intracellular acidification)가 그 원인 중의 하나로 생각된다[10, 11].

또한 미세 순환 연구에 의하면 복막 투석액은 높은 삼투압과 완충액인 젖산 혹은 초산 때문에 혈관작용성을 가지며[12, 13] 이 혈관 작용성 때문에 복막의 전해질 수송에 영향을 줄 수도 있다고 한다[14]. 하지만 장기간 복막투석에서 복막 투석액의 pH가 복막 섬유화와 포도당 수송에 미치는 영향에 대해서는 알려져 있지 않다.

대상 및 방법 : 흰쥐(Male Sprague-Dawley, 300-400gm)를 세 군으로 나누어 1군(n=8)은 복막 도관 삽입 후 투석은 하지 않았고, 2군(n=8)은 pH 5.2의 표준투석액(2.5% Dianeal®)을, 3군(n=5)은 pH 3.3의 투석액(21mM of HCl in 1 liter of 2.5 % Dianeal® solution)을 사용하여 10주간 하루 3회 복막 투석액 교환(25ml/회)을 실시하였다. 투석액 주입 1분, 3분, 5분, 10분 후 투석액의 pH를 측정하였고 투석 시작 2주, 6주 및 10주에 PET을 실시하였다. 10주째 실험동물을 희생시킨 후 복막두께의 형태계측학적 분석을

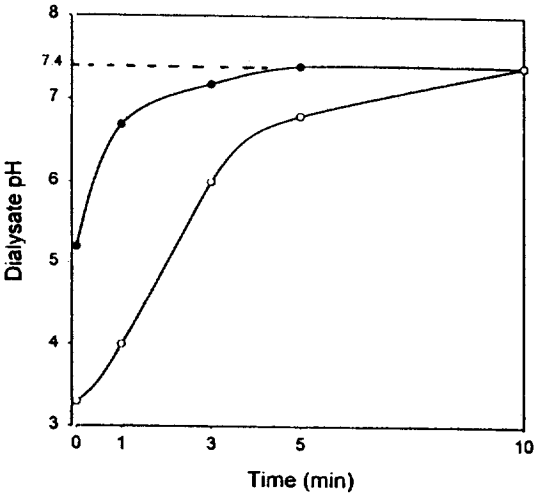


Fig. 1. The change of pH in dialysate drained after instillation of dialysis solution in group 2(closed circles) and group 3(open circles).

Table 1. Change of Mean D/D_0 Ratio in Study of Dialysis Solution Acidity

	D/D_0(2 hours')			D/D_0(4 hours')		
	2nd week	6th week	10th week	2nd week	6th week	10th week
Group 1	0.25±0.10	0.24±0.09	0.30±0.04	0.15±0.06	0.16±0.03	0.18±0.02
Group 2	0.18±0.07	0.22±0.07	0.17±0.07	0.11±0.05	0.10±0.04*	0.11±0.04*
Group 3§	0.14±0.06*	0.08±0.001*†	0.09±0.003*†	0.07±0.01	0.07±0.01*	0.11±0.06*

*: *different from group 1(P <0.05),* †: *different from group 2(P <0.05)*
§: *D/D_0 G_2 in group 3 decreased significantly over the time(P <0.05 by ANOVA)*

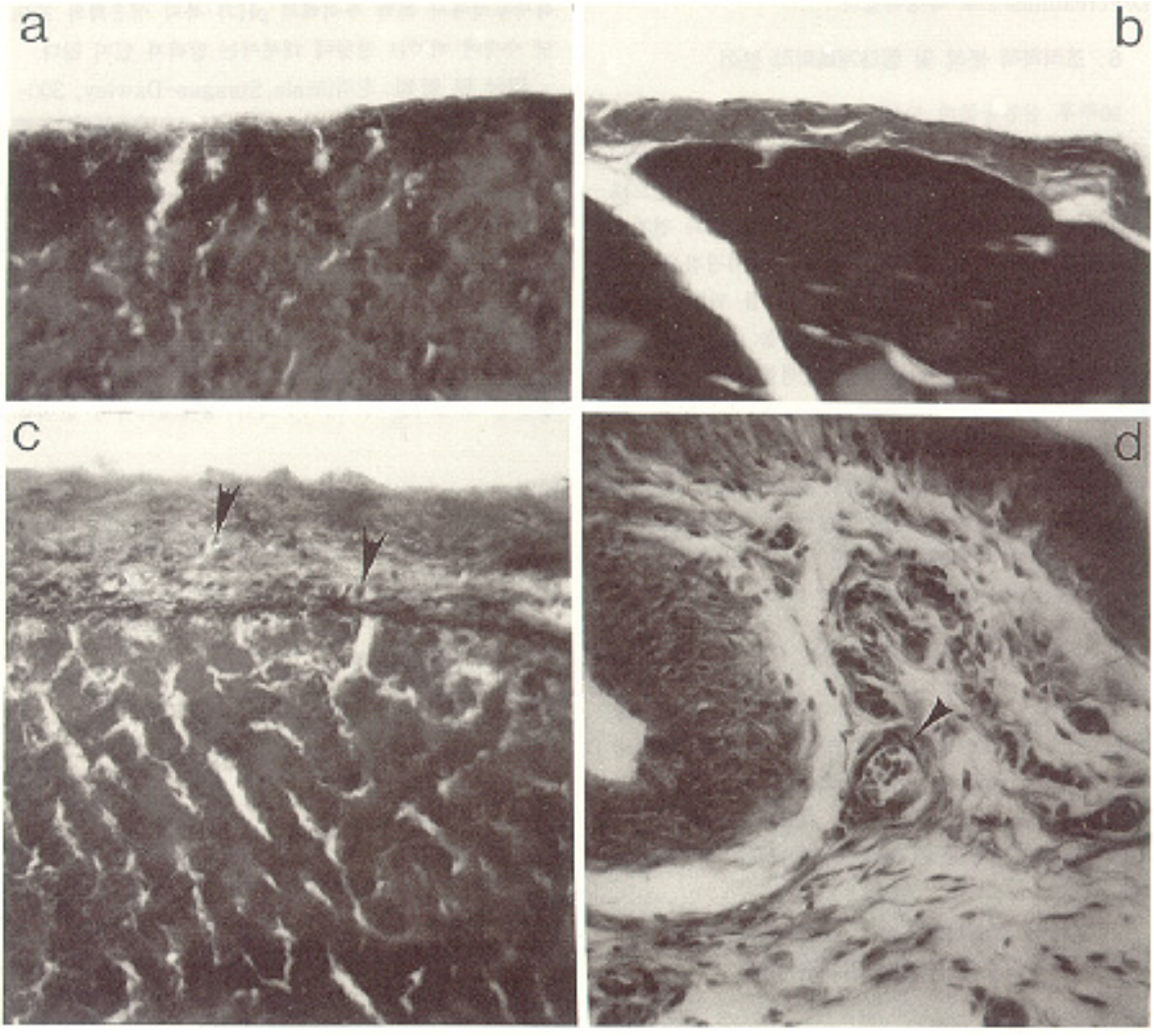


Fig. 2. *Typical histologic findings in study of dialysis solution acidity: irregular fibrotic thickening of the peritoneum on the liver(a) and abdominal wall(b) in group 2; marked fibrotic thickening of the peritoneum with increased submesothelial microvessels(arrows) on the liver(c) and abdominal wall(d) in group 3. Gomori's trichrome(maginification 250 x).*

실시하였다.

결 과

1. 투석액 pH의 생체내 변화

2군에서 투석액 주입 3분 후 투석액 pH는 5.2에서 7.1로 급격히 증가하였고 3군에서는 주입 5분 후 pH 3.3에서 6.9로 증가하였다(Fig. 1).

2. PET

2군의 D/D_0 G_2(D/D_0 ratio for glucose at two hours)는 10주째 1군보다 낮았다. 3군의 D/D_0 G_2 는 2주에 1군보다 낮았고 6주와 10주에 1군과 2군에 비해 낮았으며, 시간의 변화에 따라 유의하게 감소하였다. 2군과 3군의 D/D_0 G_4(D/D_0 ratio for glucose at four hours)는 6주와 10주에 1군보다 낮았으나 2군과 3군간의 차이는 없었다(Table 1).

3. 도살시의 육안적 소견

1군에서 도관의 복강내 부위는 섬유조직으로 완전히 덮혀 있었고 심한 유착이 있었으나 복벽과 장간막은 정상이었다. 2군에서 도관들은 부분적으로 섬유조직에 의해 덮혀 있었고 부분적으로 유착되어 있었으며, 복벽은 약간 비후되어 있었고 경한 장간막의 수축이 있었다. 3군에서 도관들은 섬유조직에 의한 유착 소견은 전혀 없었으나 복벽은 비후되어 있었고 장간막은 혈관과다의 소견과 함께 심하게 수축되어 있었다.

4. 조직학적 소견 및 형태계측학적 분석

3군에서 전반적인 복막에서 결체조직이 광범위하게 증가되어 있었고 이 증가는 복근과 탈락된 중피세포층 사이에 위치하여 중피하 비후 소견으로 나타났으며, 비후된 중피하 결체조직내 미세혈관이 증가되어 있었다(Fig. 2). 10주째 실험동물의 도살시에 채취한 간 부위의 복막은 3군이 1군과 2군에 비하여 두꺼웠고 ($P<0.005$), 2군이 1군보다 두꺼웠다($P<0.001$). 복벽 부위의 벽측 복막 역시 3군이 1군과 2군에 비하여 두꺼웠다($P<0.01$)(Fig. 3).

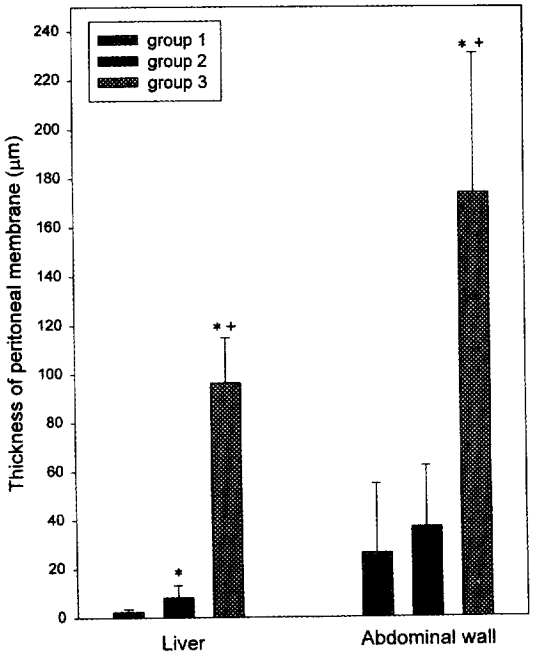


Fig. 3. *The mean thickness of peritoneal membrane on the liver(visceral) and abdominal wall(parietal) at 10th week after dialysis.*
** : $P<0.05$ vs. group 1; + : $P<0.05$ vs. group 2.*

고 찰

인체 복강 내에서 투석액의 pH는 주입 30분 후 pH 5.2에서 6.8로 상승하고[15], 일회 4시간 저류(single 4-hour dwell)를 이용한 급성 복막투석의 동물모델에서 흰쥐의 복강 내에 주입 45분 후 pH 5.7에서 7.4로 중화되는 것으로 알려져 있다[14]. 본 실험에서 흰쥐의 복강 내에 주입된 pH 5.2의 투석액은 주입 3분 후 7.1로 급격히 증가하였고 pH 3.3의 투석액은 주입 5분 후 pH 3.3에서 6.9로 증가하였다. 투석액 pH의 중화속도가 이전의 흰쥐 연구에 비하여 빠른 이유는 다음과 같이 설명될 수 있을 것이다. 첫째, 복막투석액의 주입량이 본 연구에서 적었고(55ml/kg vs. 87ml/kg). 둘째, 이전의 연구에서 실험동물이 실험 중 앙와위 자세로 있었는데 반하여 본 연구에서는 실험동물이 기동 중에 있었기 때문으로 생각된다.

상용화된 복막 투석액은 혈관작용성이 있어 쥐 실험에서 일시적인 세동맥의 수축에 따른 지속적인 혈관확장을 일으키고[12, 13], 이와 같은 혈관확장은 복막의 용질 수송을 변화시킬 수 있을 것으로 알려져 있다[14].

만성 복막투석의 동물 모델을 사용한 본 연구에서 pH 3.3의 투석액을 사용한 군(3군)에서 pH 5.2의 투석액 사용 군(2군) 및 도관만 가진 채 투석을 시행하

Table 2. Change of Mean D/D_0 Ratio in Study of Effects of OTZ

	D/D_0(2 hours')			D/D_0(4 hours')		
	2nd week	6th week	10th week	2nd week	6th week	10th week
Group C	0.25±0.10	0.24±0.09	0.30±0.04	0.15±0.06	0.16±0.03	0.18±0.02
Group D	0.18±0.07	0.22±0.07	0.17±0.07*	0.11±0.05	0.10±0.04*	0.11±0.04*
Group OTZ§	0.14±0.04*	0.20±0.04	0.18±0.04*	0.09±0.001	0.11±0.02*	0.11±0.02*

*: *different from group C($P<0.05$)*
§: *D/D_0 G_2 and G_4 in group OTZ increased significantly over the time($P<0.05$ by ANOVA).*

Table 3. Morphometric Analysis of the Peritoneal Membrane in Study of Effects of OTZ

	Mean thickness(μm)			
	Liver	Gut	Abdominal wall	Diaphragm
Group C	2.3±1.2	2.3±0.7	26.3±28.4	10.8±4.8
Group D	8.2±5.0*	6.5±5.6*	37.0±25.0	16.8±2.0*
Group OTZ	3.4±2.6†	4.8±5.7	40.5±36.9	18.0±7.6

*: *Significantly different from group C($P<0.05$),*
†: *Significantly different from group D($P<0.05$)*

지 않은 군(1군)에 비하여 유의하게 포도당의 복막 수송이 증가되어 있었고, 이 현상은 실험 2주부터 시작되어 점차 심해짐을 알 수 있었다. pH 5.2의 투석액 사용 군(2군)은 도관만 가진 채 투석을 시행하지 않은 군(1군)에 비하여 유의하게 포도당의 복막 투석 수송이 증가되어 있었다. 이와 같은 소견으로 복막 투석액의 산성 pH는 만성 복막투석에서 포도당의 복막 수송을 증가 시키는 것으로 생각된다.

형태계측학적 분석에 따른 복막의 두께를 보면 pH 3.3의 투석액을 사용한 군(3군)의 복막이 pH 5.2의 투석액 사용 군(2군) 및 도관만 가진 채 투석을 시행하지 않은 군(1군)에 비하여 유의하게 두꺼워져 있었고, pH 5.2의 투석액 사용 군(2군)은 도관만 가진 채 투석을 시행하지 않은 군(1군)에 비하여 내장 복막이 두꺼워져 있어 복막 투석액의 산성 pH 정도에 따라 만성 복막투석에서 복막 섬유화를 일으킬 수 있음을 알 수 있었다. 복막 섬유화가 심한 군에서 복막의 포도당 수송이 증가된 것은 미세혈관이 섬유 조직 내에 증가하기때문으로 생각된다.

결론적으로 복막 투석액의 산성 pH는 복강내 주입 후 수 분 내에 빠르게 중화되지만 장기간 반복적인 복막의 산성 투석액 노출은 복막 섬유화를 일으키고 복막의 포도당 수송을 증가시킴을 알 수 있었다.

L-2-Oxothiazolidine-4-Carboxylate(OTZ)가 복막의 섬유화와 용질 수송에 미치는 영향

목 적 : 지속성 외래 복막투석시 복강 내에서 발생하는 free radicals은 중피세포에 손상을 주고 복막염 때 보이는 것과 유사한 복막 투과성의 변화를 일으키는 것으로 알려져 있다[16]. Cysteine의 전구 약물인 OTZ는 세포의 중요한 항산화제인 glutathione을 증가시켜 free radicals에 의한 복막손상을 방지할 수 있을 것으로 추정되고 있다[17, 18]. 연자들은 OTZ을 함유한 복막 투석액이 복막의 섬유화와 용질 수송에 미치는 영향을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 : 흰쥐(Male Sprague-Dawley, 300-400gm)를 세 군으로 나누어 C군(n=8)은 복막 도관 삽입 후 투석은 하지 않았고, D군(n=8)은 표준투석액(2.5% Dianeal®)을, OTZ군(n=8)은 OTZ을 함유한 투석액(0.05% OTZ을 함유한 2.5% Dianeal®)을 사용하여 10주간 하루 3회 복막 투석액 교환(25ml/회)을 실시하였다. 투석 시작 2주, 6주 및 10주에 PET을 실시하였고 10주째 실험동물을 희생한 후 복막두께의 형태계측학적 분석을 실시하였다.

결 과

1. PET

D군과 OTZ군의 D/D_0 G_2(D/D_0 ratio for glucose at two hours)는 10주째 C군보다 낮았다. D군과 OTZ군의 D/D_0 G_4(D/D_0 ratio for glucose at four hours)는 6주와 10주째 C군보다 낮았다. D군과 OTZ군의 D/D_0 G_2와 D/D_0 G_4 사이에는 차이가 없었다. OTZ군에서 복막의 포도당 수송은 시간이 지남에 따

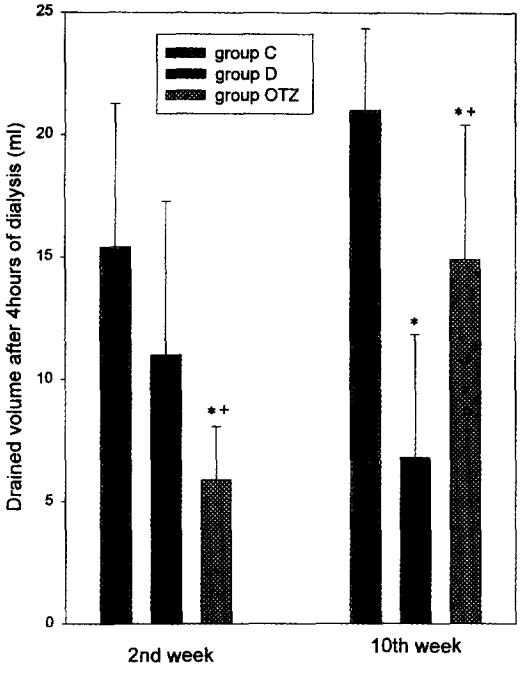


Fig. 4. *The drain volume after 4 hours of dialysis.*
**: P <0.05 vs. group C; + : P <0.05 vs. group D.*

라 감소하였으나(P<0.001) C군과 D군에서는 시간의 경과에 따른 변화는 없었다(Table 2). 2주째 OTZ군의 배액량은 C군과 D군에 비하여 적었으나 10주째 배액량은 D군에 비하여 많았고 C군보다는 적었다(Fig. 4).

2. 도살시의 육안적 소견

C군에서 도관의 복강내 부위는 섬유조직으로 완전히 덮혀 있었고 심한 유착이 있었으나 복벽과 장간막은 정상이었다. D군에서 도관들은 부분적으로 섬유조직에 의해 덮혀 있었고 부분적으로 유착되어 있었으며, 복벽은 약간 비후되어 있었고 경한 장간막의 수축이 있었다. OTZ군에서 일부 도관들은 섬유조직에 의한 유착 소견이 있었다. OTZ군 8마리중 6마리에서 복벽과 장간막은 정상 소견을 보여 C군과 비슷하였다.

3. 조직학적 소견 및 형태계측학적 분석

10주째 실험동물의 도살시에 채취한 간 부위의 복막은 D군이 C군에 비하여 두꺼웠고(P<0.001), OTZ군은 D군에 비하여 얇았다(P<0.05). 복벽 부위의 벽측 복막은 3군사이에 차이가 없었다(Table 3).

고 찰

Free radicals는 호기성 생물체의 중요한 에너지 생성 과정인 분자산소를 물로 환원되는 과정에서 주로 발생한다. 모든 호기성 세포는 superoxide anions (O_2^-, free radicals), hydrogen peroxide(H_2O_2), hydroxyl radicals($OH^\bullet$, free radicals) 등 일련의 물질들을 생성하며 동시에 free radicals에 의한 세포의 손상을 막기 위한 방어기전을 가지고 있다[19]. 요독증 환자에서 free radicals에 의한 산화적 손상이 정상인보다 증가하고 이 환자들에서 발생하는 빈혈과 동맥경화에 기여하는 것으로 알려져 있다[20]. 생체 부적합한 투석액에 복막의 장기간 노출은 산화적 손상, 저급의 만성 염증 및 중피세포의 손상을 초래하고[21-24] 결국 이와 같은 손상들은 복막 섬유화를 초래할 수 있을 것이다[3, 4].

복막의 산화적 손상을 방지하기 위하여 항산화제나 그 전구물질을 복막 투석액에 첨가하고자 하는 시도들이 있어 왔다. 콘드로이틴 황산과 히알루론산은 free radicals을 제거하여 복막의 산화적 손상을 줄일 수 있다고 알려져 있다[22, 23]. 비타민 E는 복막지질의 과산화을 방지할 수 있으나 인체의 복막 중피세포에 비가역적인 세포 독성을 가지며 소수성으로 물에 잘 녹지 않아 그 사용에 문제가 있음이 알려져 있어 투석액에 안정된 수용성의 항산화제가 필요할 것으로 생각된다[16, 25]. OTZ는 수용성의 cysteine 전구물질로 세포내로 쉽게 이동하여 cysteine으로 전환되고 전환된 cysteine은 세포내 glutathione을 증가시킬 수 있다. 증가된 세포의 glutathione은 주요한 내인성 항산화 물질로 산화성 손상을 방지할 수 있다. 세포 배양 검사에서 OTZ는 free radicals에 의한 세포독성으로부터 복막 중피세포를 보호하고[26, 27] 지속성 외래 복막투석환자에서 경구로 투여한 OTZ는 혈중 glutathione의 농도를 높여 복막투석 환자의 항산화능을 증가시킬 수 있을 것으로 추정되고 있다[28-30].

본 연구에서 복막의 포도당 수송은 투석군(D군과 OTZ군)이 비투석군(C군)보다 증가되었고 투석군 사이에는 차이가 없었다. OTZ군의 포도당 수송은 투석기간이 증가함에 따라 감소하였고 10주에 배액량은 OTZ군이 D군보다 많았다. 이와 같은 결과로 투석액 속의 OTZ는 free radicals에 의한 복막의 투과성 변

화, 즉 포도당 흡수의 증가 및 초여과 장애를 방지할 수 있을 것으로 생각된다. 육안적 소견상 D군에서 다소간의 복막 섬유화가 관찰되었음에도 불구하고 대부분의 OTZ군에서 거의 정상 소견을 보였으며, 형태계측학적 분석에서 간 부위의 복막은 D군보다 OTZ군에서 얇았다. 이상의 소견으로 OTZ을 함유한 투석액은 복막섬유화를 방지하는 효과가 있을 것으로 생각된다.

결론적으로, 복막투석시 복강 내에서 생성되는 free radicals에 의한 복막투과성의 증가와 초여과의 감소는 OTZ을 함유한 복막 투석액의 사용으로 방지되고 OTZ는 장기간 사용시 복막섬유화의 방지에도 도움을 주는 것을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1) Jorres A, Topley N, Gahl GM : *Biocompatibility of peritoneal dialysis fluids[editorial]. Int J Artif Organs 15:79-83, 1992*
2) Oreopoulos DG, Breborowicz A : *Introduction of biocompatibility of peritoneal dialysis solutions. Perit Dial Int 15(Suppl 7):S1, 1995*
3) Dobbie JW, Lloyd JK, Gall CA : *Categorization of ultrastructural changes in peritoneal mesothelium, stroma and blood vessels in uremia and CAPD patients. Adv Perit Dial 6:3-12, 1990*
4) Dobbie JW : *Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndromes(sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis. Perit Dial Int 12(1):14-27, 1992*
5) Topley N : *What is the ideal technique for testing the biocompatibility of peritoneal dialysis solutions? Perit Dial Int Jul 15(6):205-209, 1995*
6) Moore HL : *A chronic catheter model for PD exchanges in the ambulatory rat(Abstract). Perit Dial Int 12:141, 1992*
7) Frazier-Jessen MR, Kovacs EJ : *Abdominal wall thickness as a means of assessing peritoneal fibrosis in mice. J Immunolog Methods 162: 115-121, 1993*
8) Topley N, Mackenzie R, Petersen MM, Beavis MJ, Williams D, Thomas N, Faict D, Peluso F, Coles GA, Davies M, et al : *In vitro testing of a potentially biocompatible continuous ambulatory peritoneal dialysis fluid. Nephrol Dial Transplant 6:574-81, 1991*
9) Witowski J, Topley N, Jorres A, Liberek T, Coles GA, Williams JD : *Effect of lactate-buffered peritoneal dialysis fluids on human peritoneal mesothelial cell interleukin-6 and prostaglandin synthesis. Kidney Int 47:282-93, 1995*
10) Douvdevani A, Rapoport J, Konforty A, Yulzari R, Moran A, Chaimovitz C : *Intracellular acidification mediates the inhibitory effect of peritoneal dialysate on peritoneal macrophages. J Am Soc Nephrol 6:207-13, 1995*
11) Douvdevani A, Rapoport J, Konforty A, Argov S, Ovnat A, Chaimovitz C : *Human peritoneal mesothelial cells synthesize IL-1 alpha and beta. Kidney Int 46:993-1001, 1994*
12) Miller FN, Nolph KD, Harris PD, Rubin J, Wiegman DL, Joshua IG, Twardowski ZJ, Ghods AJ : *Microvascular and clinical effects of altered peritoneal dialysis solutions. Kidney Int 15:630-639, 1979*
13) Miller FN, Nolph KD, Joshua IG, Wiegman DL, Harris PD, Andersen DB : *Hyperosmolarity, acetate, and lactate : Dilatory factors during peritoneal dialysis. Kidney Int 20:397-402, 1981*
14) Park MS, Heimburger O, Waniewski J, Werynski A, Lee HB, Bergstrom J, Lindholm B : *The effect of dialysate acidity on peritoneal solute transport in the rat. Perit Dial Int 15:312-319, 1995*
15) Duwe AK. Vas SI. Weatherhead JW : *Effects of the composition of peritoneal dialysis fluid on chemiluminescence, phagocytosis, and bactericidal activity in vitro. Infect Immun 33:130-135, 1981*
16) Breborowicz A, Witowski J, Wieczorowska K, Martis L, Serkes KD, Oreopoulos DG : *Toxicity of free radicals to mesothelial cells and peritoneal membrane. Nephron 65:62-66, 1993*
17) Williamson JM, Boettcher B, Meister A : *Intracellular cysteine delivery system that protects against toxicity by promoting glutathione synthesis. Proc Natl Acad Sci USA 79:6246-6249, 1982*
18) Taylor CG, Bauman PF, Sikorski B, Bray TM : *Elevation of lung glutathione by oral supplementation of L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate protects against oxygen toxicity in proteinenergy malnourished rats. FASEB J 6:3101-3107, 1992*
19) Farber JL, Kyle ME, Coleman JB : *Mechanisms of cell injury by activated oxygen species. Lab Invest 62:670-679, 1990*
20) McGrath LT, Douglas AF, McClean E, Brown JH, Doherty CC, Johnston GD, Archbold GP : *Oxidative stress and erythrocyte membrane fluidity in patients undergoing regular dialysis.*

Clin Chim Acta 235:179-188, 1995

21) Breborowicz A, Wieczorowska K, Witowski J, Martis L, Oreopoulos DG : *Phosphatidylcholine and chondroitin sulphate in peritoneal dialysis fluids to preserve membrane function. Perit Dial Int 14(Suppl 3):S139-144, 1994*

22) Breborowicz A, Wieczorowska K, Martis L, Oreopoulos DG : *Glycosaminoglycan chondroitin sulphate prevents loss of ultrafiltration during peritoneal dialysis in rats. Nephron 67:346-350, 1994*

23) Wieczorowska K, Breborowicz A, Martis L, Oreopoulos DG : *Protective effect of hyaluronic acid against peritoneal injury. Perit Dial Int 15: 81-83, 1995*

24) Omata M, Sanaka T, Matsuzawa T, Nishimura H, Shinobe M, Satoh Y, Higuchi C, Nihei H : *Increased cellular fibronectin(EDA(+)FN) in CAPD patients and its relation to oxidative injury(Abstract). Perit Dial Int 15(Suppl 1):S80, 1995*

25) Wieczorowska Tobis K, Breborowicz A, Witowski J, Martis L, Oreopoulos DG : *Effect of vitamin E on peroxidation and permeability of the peritoneum. J Physiol Pharmacol 47:535-543, 1996*

26) Breborowicz A, Witowski J, Martis L, Oreopoulos DG : *Enhancement of viability of human peritoneal mesothelial cells with glutathione precursor : L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate. Adv Perit Dial 9:21-24, 1993*

27) Breborowicz A, Patrikarea A, Martis L, Oreopoulos DG : *L-2-Oxothiazolidine-4-carboxylate and Nacetylcysteine as precursors of intracellular glutathione in human peritoneal mesothelial cells. Blood Purif 14:1-7, 1996*

28) Moberly JB, Borum P, Story K, Logan J, Jassal V, Mupas L, Rodela H, Webb L, Moran J, Martis L, Oreopoulos DG : *Effect of L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate(Procysteine) on blood glutathione in CAPD patients(Abstract). Perit Dial Int 17(Suppl 1):S51, 1997*

29) Jassal V, Moberly JB, Mupas L, Rodela H, Logan J, Webb L, Borum P, Story K, Moran J, Martis L, Oreopoulos DG : *Safety and pharmacokinetics of oral L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid in CAPD patients(Abstract). Perit Dial Int 16(Suppl 2):S8, 1996*

30) Breborowicz A, Oreopoulos DG : *Physiological approaches to increase biocompatibility of peritoneal dialysis. Perit Dial Int 15(Suppl 7): S76-86, 1995*