

© Король Л.В., Степанова Н.М., Аблогіна О.В., Мігаль Л.Я., 2015

УДК: 616.61:616.381-089.819

Л. КОРОЛЬ, Н. СТЕПАНОВА, О. АБЛОГІНА, Л. МІГАЛЬ
АНТИОКСИДАНТНІ ЕФЕКТИ α -ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ
У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ ДІАЛІЗІ

L. KOROL, N. STEPANOVA, O. ABLOGINA, L. MIGAL
ALPHA-LIPOIC ACID ANTIOXIDANT EFFICIENCY
IN TREATMENT OF PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключові слова: оксидативний стрес, перитонеальний діаліз, α -ліпоєва кислота, антиоксидантна ефективність

Key words: oxidative stress, peritoneal dialysis, alpha-lipoic acid, antioxidant efficiency.

Резюме. Цель настоящего исследования заключалась в оценке антиоксидантной эффективности α -липоевой кислоты у пациентов на перитонеальном диализе (ПД) с учётом состояния системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) до и после лечения.

Пациенты и методы. В ходе исследования интенсивности оксидативных процессов у 20 пациентов, получающих лечение постоянным амбулаторным перитонеальным диализом (ПАПД), применялось назначение -липоевой кислоты парентерально в дозе 600 мг на протяжении 2-х недель с последующим переводом на 6 недель перорального приёма.

Интенсивность оксидативных процессов оценивали до и после лечения путём определения содержания малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови (МДАс) и эритроцитах (МДАэ). Активность АОЗ оценивали по содержанию ферментов-антиоксидантов церулоплазмينا (ЦП), трансферрина (Тр); SH-групп и общей пероксидазной активности (ОПА) эритроцитов. Группу контроля составили 30 условно-здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

Результаты. Полученные в процессе исследования ПД-пациентов результаты (положительное снижение уровней МДАс, увеличение содержания ЦП выше показателей условно-здоровых лиц, достоверное повышение содержания SH-группы ($p=0,04$), ОПА ($p=0,009$) и Тр ($p=0,002$) продемонстрировали выраженную позитивную динамику показателей ПОЛ/АОЗ под влиянием использования α -липоевой кислоты.

Выводы. Данное исследование открывает перспективу для продолжения изучения состояния ПОЛ/АОЗ крови ПД-пациентов и обосновывает целесообразность применения α -липоевой кислоты у данной категории больных. Использование последней достоверно снижает активность оксидативных процессов и существенно восстанавливает показатели АОЗ, что, в свою очередь, уменьшает отрицательное влияние оксидативного стресса на организм пациента.

Summary. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the antioxidant alpha-lipoic acid in peritoneal dialysis (PD) patients taking into account the state of lipid peroxidation (LPO) and antioxidant protection (AOP) before and after treatment.

Patients and methods. The research revealed the intensity of oxidative processes in 20 patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) on the basis of α -lipoic acid applied parenterally in a dose of 600 mg for 2-weeks followed by a transfer to the 6 weeks of oral reception.

The intensity of oxidative processes was evaluated before and after treatment through determining the content of MDA in serum (MDAs) and erythrocytes (MDAe). AOP activity was evaluated by the content of the antioxidant enzyme ceruloplasmin (CP), transferrin (Tr), SH-groups and total peroxidase activity (TPA) of red blood cells. The control group consisted of 30 individuals comparable for age and sex.

Results. The effects on the study of PD patients (positive decrease of MDAs, increase in CP higher than control group, a significant increase in the content of SH-groups ($p=0,04$), TPA ($p=0,009$), Tr ($p=0,002$) and catalase serum) demonstrated a considerable positive dynamics of LPO /AOP influenced by the use of α -lipoic acid.

Conclusions. The research opens up the prospect for further study of LPO /AOP blood in PD patients and proves the application expediency of alpha-lipoic acid for this group. Use of the latter lowers the activity of oxidative processes significantly and restores AOP indicators substantially, which in turn minimizes the negative influence of oxidative stress on a patient's body.

Аблогіна Олена Валеріївна
pdbrand@ukr.net

ВСТУП. Оксидативний стрес (ОС) та хронічне запалення є важливими складовими, що визначають якість лікування та життя хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) загалом та пацієнтів, які отримують ниркову замісну терапію (НЗТ) методом ПД, зокрема [4, 9, 11, 18, 20, 21, 28].

Чисельними дослідженнями стану систем перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ) у діалітичних пацієнтів продемонстровано наявність ОС, зумовленого зниженням АОЗ на фоні підвищеної продукції ліпопероксидних сполук [4, 9, 11, 18, 20, 21, 28]. Крім того, у хворих на ХХН ВД стадії науково доведеним є акумулювання кінцевих продуктів гліколізу (КПГ) через порушення функції нирок і, як наслідок, зменшення їх метаболізму та екскреції; підвищення синтезу КПГ *de novo* [9, 11, 18, 20, 28].

Серед причин підвищення інтенсивності ОС у хворих, які лікуються ПД, є розвиток хронічного запалення, діабет, похилий вік та втрати деяких антиоксидантів через перитонеальну мембрану, за-

вдяки концентраційному градієнту між плазмою та ПД-розчинами [4, 9, 11]. За цих умов в організмі хворого активізуються вільнорадикальні процеси та збільшується продукція вільнорадикальних сполук, утворення яких відбувається і за нормальних фізіологічних умов, проте у цьому випадку вони негайно «нейтралізуються» системою АОЗ, що представлена неферментативними (вітаміни Е, С, глутатіон, трансферин, альбумін) та ферментативними (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидази, церулоплазмін та ін.) антиоксидантами [4, 9, 11, 12, 19]. Отже, однією з причин підвищення інтенсивності ОС у ПД-пацієнтів є порушення балансу ПОЛ/АОЗ, що характеризується підвищенням концентрації продуктів пероксидації на фоні зниження вмісту білків-антиоксидантів, насамперед тих, що каталізують розпад вільних радикалів та зв'язують іони заліза та міді, попереджаючи їх взаємодію із перексидом водню та утворення високо реактивних гідроксильних радикалів (рис. 1) [4, 12, 19].

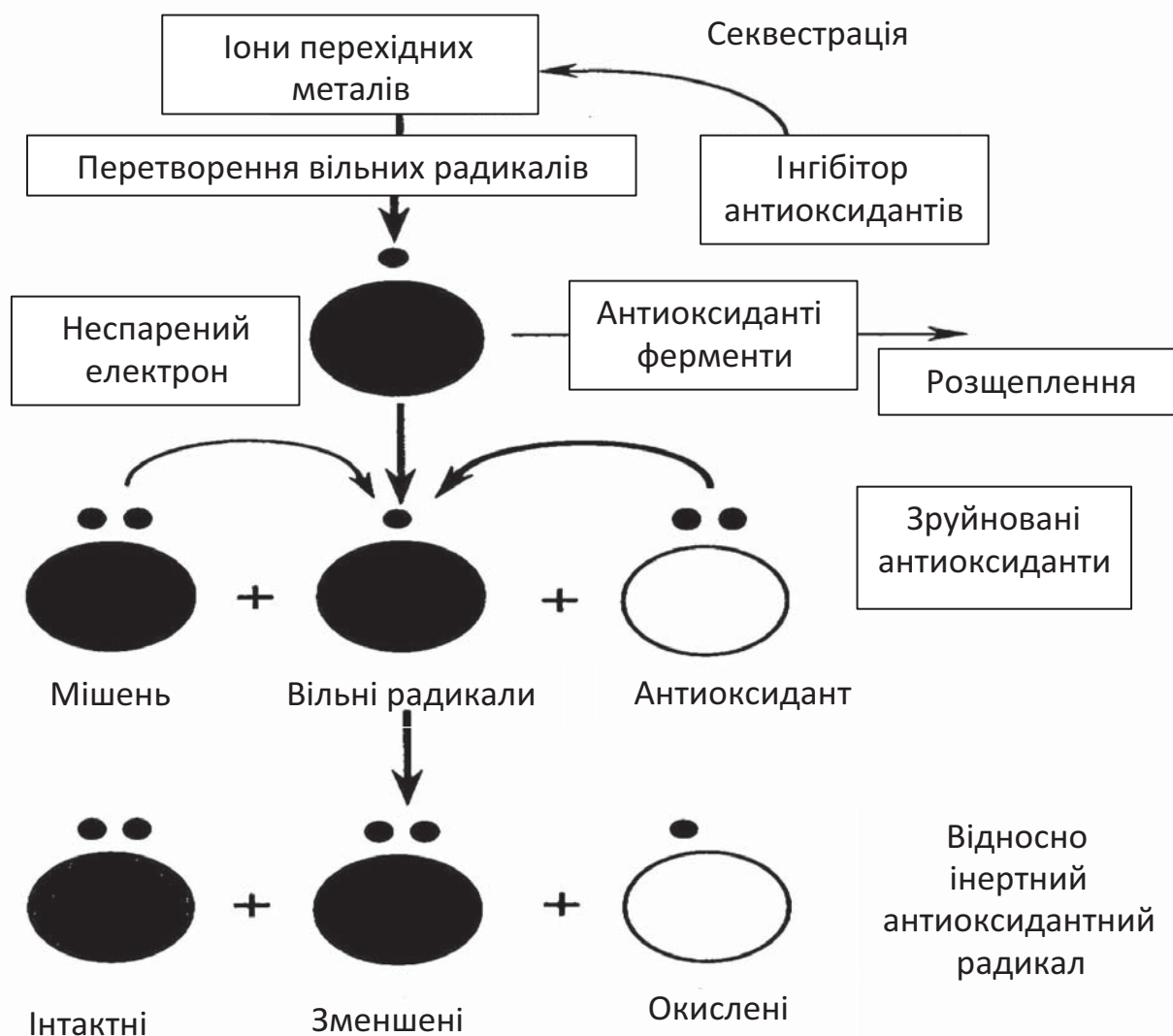
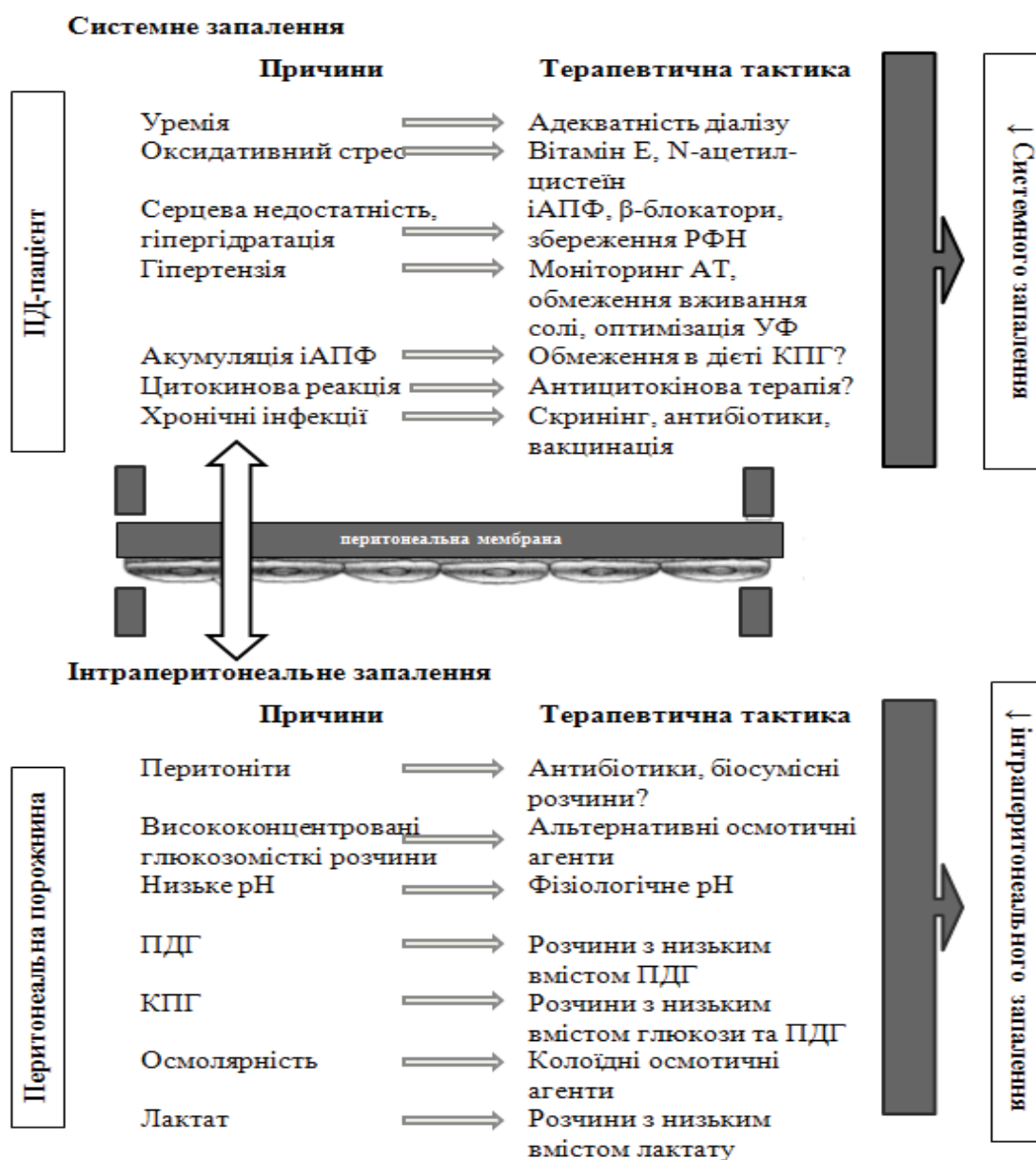


Рис. 1. Взаємодія вільних радикалів та антиоксидантів (адаптовано із Maxwell SRJ. [19]).

Підвищена продукція пероксидних сполук на фоні недостатності антирадикальної ланки АОЗ потребує додаткової фармакологічної корекції цього дисбалансу з переважним застосуванням препаратів саме антирадикального захисту [4, 11, 12].

Останнім часом опубліковано чимало наукових робіт, присвячених антиоксидантним стратегіям лікування хворих на ХХН V Д ст. [4, 5, 12, 16, 18-20, 26]. Так, дослідження SPACE продемонструвало зменшення частоти випадків інфаркту міокарду та інших кардіоваскулярних подій (але не загальної смертності) у гемодіалітичних (ГД) пацієнтів, які отримували лікування вітаміном Е (800 МО/день), у порівнянні з плацебо [24]. Дослідження, опубліковане Terel зі співавторами, також за-

свідчило вірогідне зниження кардіоваскулярних подій у ГД-пацієнтів, які застосовували ацетилцистеїн (тіол місткий антиоксидант) [26]. У той же час, дослідження RATH, де одночасно призначали токоферол та α -ліпову кислоту не визначило жодного впливу на маркери запалення та оксидативного стресу у цієї когорти пацієнтів [23]. Важливо зазначити, що переважна більшість відомих нам досліджень, присвячених вивченню ефективності антиоксидантної терапії у пацієнтів з ХХН V Д ст., проведені за участю когорти ГД-пацієнтів [5, 10, 23, 24, 26]. І лише декілька потенційних стратегій, включаючи антиоксидантну терапію, було запропоновано для зменшення системного та локального запалення у ПД-пацієнтів (рис. 2) [9].



Примітки: іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; АТ – артеріальний тиск; УФ – ультрафільтрація; ПДГ – продукти деградації глюкози; РФН – резидуальна функція нирок.

Рис. 2. Причини системного запалення та існуючі терапевтичні підходи до лікування ПД-пацієнтів.

Крім того, через порушення функції нирок спостерігається підвищення акумуляції кінцевих продуктів гліколізу (КПГ) і зменшення їх метаболізму та екскреції, на фоні підвищення синтезу КПГ *de novo* [4, 10, 11, 20, 23, 28]. Саме тому призначення діалітичних препаратів комбінованої дії, які здатні впливати та корегувати різні метаболічні порушення є вельми актуальним.

Серед широко впроваджених у терапевтичну практику антиоксидантів особливе місце займає α -ліпоєва (тіоктова) кислота [7, 13-16, 22]. Відомо, що тіоктова кислота приймає участь в аеробному окислюванні вуглеводів та відіграє досить важливу роль в утилізації цукру і здійсненні нормального енергетичного обміну [12, 15, 21]. Через ϵ -аміногрупу лізінового залишку вона зв'язується з центральним компонентом ацилтрансферази і діє як кофермент у піруватдегідрогеназному комплексі, каталізуючи перетворення пірувату у ацетил-КоА та окислювальному декарбоксілюванні α -кетокислот, відіграючи істотну роль у процесі утворення енергії в організмі [7, 13, 16, 22].

Тіоктова (α -ліпоєва) кислота має широкий спектр біологічної та фармакологічної дії. Серед її основних біологічних властивостей є поліпшення трансмембранного транспорту глюкози з активацією процесів окиснення глюкози, зниження інтенсивності процесів гліколізу білків, зниження концентрації жирних кислот у плазмі, пригнічення процесів ліполізу, зниження вмісту загального рівню холестерину і його ефірів у крові, збільшення рівня протеїнів в сироватці крові, попередження інгібування активності NO та потенціювання проти-запальної дії глюкокортикостероїдів [14]. Крім того, α -ліпоєва кислота володіє гепатопротекторною дією та сприяє утилізації глюкози у м'язах незалежно від дії інсуліну [16, 22]. Антиоксидантний ефект α -ліпоєвої кислоти обумовлено наявністю двох тіолових груп у молекулі, а також здатністю зв'язувати молекули радикалів і вільне залізо (запобігаючи його участі у ПОЛ). Останніми роками продемонстровано, що α -ліпоєва кислота не тільки володіє самостійним антиоксидантним потенціалом, а й забезпечує потужну підтримку роботи інших антиоксидантних ланок в організмі [7, 13, 16, 22].

Антиоксидантні ефекти α -ліпоєвої кислоти (зв'язування вільних радикалів, відновлення окисних протеїнів, здатність хелатувати метали і регенерувати глутатіон, вітаміни С та Е) з успіхом застосовуються у комплексному лікуванні хворих на цукровий діабет (ЦД) [13, 16, 22]. Враховуючи відомі порушення вуглеводного обміну у ПД-пацієнтів, які є ідентичними хворим на ЦД (через щоденне додаткове поглинання 100-300 г глюкози) [6, 14, 17], нами було висунуто припущення щодо потенційної антиоксидантної ефективності α -ліпоєвої кислоти у популяції ПД-хворих.

МЕТОЮ роботи було оцінити антиоксидантну ефективність α -ліпоєвої кислоти у хворих на ХХН ВД ст., які лікуються ПД.

ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ. До проспективного дослідження включено 20 пацієнтів, які лікувались ПАПД не менше 3 місяців (медіана склала 14,4 [11,3-24]). Серед обстежених було 17/20 (85%) чоловіків та 3/20 (15%) жінок. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Вік хворих коливався від 32 до 67 років та у середньому становив $49,7 \pm 12,7$. Лікування ПАПД здійснювалось за стандартною прескрипцією 4-5 обмінів на добу з використанням розчину ДІАНІЛ ПД 4 з вмістом глюкози 1,36% і 2,27% у подвійних мішках «Твін Бег» по 2,0 л (Baxter Healthcare Corporation, США). 3 пацієнти отримували на ніч біосумісний розчин для ПД – ЕКСТРАНІЛ. Пацієнти, які перенесли перитоніт за останні 3 місяці у дослідження не включалися.

За нозологічною основою ХХН хворі розподілялись наступним чином: 16/20 (80%) пацієнтів мали недіабетичне ураження нирок та 4/20 (20%) – хворі на ЦД, які не відрізнялись за віком та тривалістю захворювання ($50,8 \pm 12,5$ vs $45,6 \pm 12,3$ років; $p=0,39$ та $13 [5,02-23,5]$ vs $14,4 [13,7-30,05]$ місяців; $p=0,36$, відповідно).

α -ліпоєву кислоту (ТІОГАМА® ТУРБО «Woerwag Pharma GmbH & Co. KG», Німеччина) у вигляді розчину для інфузій 1,2 % 50 мл, що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти, вводили парентерально протягом 14 діб з наступним переведенням на пероральний прийом у дозі 600 мг/д на протязі наступних 6 тижнів.

Результати дослідження було порівняно з контрольними даними, отриманими при обстеженні 20 умовно-здорових осіб, порівнянних за віком та статтю.

Інтенсивність оксидативних процесів оцінювали до та після двох місяців лікування шляхом спектрофотометричного визначення вмісту МДА у сироватці крові (МДАс) та еритроцитах (МДАе) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Активність антиоксидантної системи захисту (АОЗ) оцінювали за вмістом у сироватці крові ферменту-антиоксиданту церулоплазміну (ЦП), що визначали за реакцією з п-фенілендіамін-дигідрохлоридом; трансферину (Тр) – за реакцією з залізо-амоній цитратом; загальної пероксидазної активності (ЗПА) еритроцитів, що визначали за реакцією з індігокарміном [3].

Усі дослідження виконані у лабораторії біохімії ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (свідцтво про атестацію № ПТ-149/14, видане 28.04.2014, дійсне до 27.04.2017).

Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допомогою програм «Statistica 10,0 for Windows» та «MedCalc» з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова (dK-S). За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (M) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій

Ст'юдента (kS). За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознаки застосовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах [Q25-Q75]; для порівняльного аналізу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Порівняльний аналіз показників

ПОЛ/АОЗ ПД-хворих та умовно-здорових донорів продемонстрував вірогідне підвищення МДАс ($p < 0,0001$) та зниження усіх показників АОЗ: SH-групис ($p = 0,007$), ЗПА ($p < 0,0001$), ТР ($p < 0,0001$) та ЦП ($p < 0,0001$), що свідчить про виражену активність оксидативних процесів та суттєву недостатність антиоксидантного захисту (табл. 1).

Таблиця 1

Рівні досліджуваних показників О/А балансу крові ПД-пацієнтів у динаміці лікування α -ліпоєвою кислотою

Показник	Умовно-здорові донори (n=20)	До лікування (n=20)	Після лікування (n=20)	Ру динаміці лікування
(M \pm SD)				
SH-групис (ммоль/л)	2,22 \pm 1,4	1,31 \pm 0,29	1,95 \pm 0,68	0,04
SH-групис (ммоль/л)	12,8 \pm 1,2	15,5 \pm 2,64	17,3 \pm 8,4	0,7
МДАс (мкмоль/л)	118,7 \pm 11	383,6 \pm 101,2	308,8 \pm 85,4	0,02
МДАе (мкмоль/л)	554,2 \pm 49,5	567,2 \pm 105,5	527,9 \pm 157	0,37
ЗПА	454 \pm 26,5	263,1 \pm 84,7	348,5 \pm 102,5	0,009
Me [Q25-Q75]				
ТР (ум. од)	5,0 [3-5,85]	1,65 [0,9-2]	4,2 [2,5-7,7]	0,002
ЦП (г/л)	21,8 [19-22,1]	9,1 [6,9-10,4]	34,2 [28-41,1]	< 0,0001
Перикисна резистентність (%)	10 [7,8-11,4]	12,7 [11,5-18,8]	19,9 [8,8-46,7]	0,22

Після завершення лікування α -ліпоєвою кислотою у крові пацієнтів спостерігалось позитивне зниження рівнів МДАс (рис. 1) та зростання вмісту ЦП вище за показників умовно-здорових донорів (рис. 3).

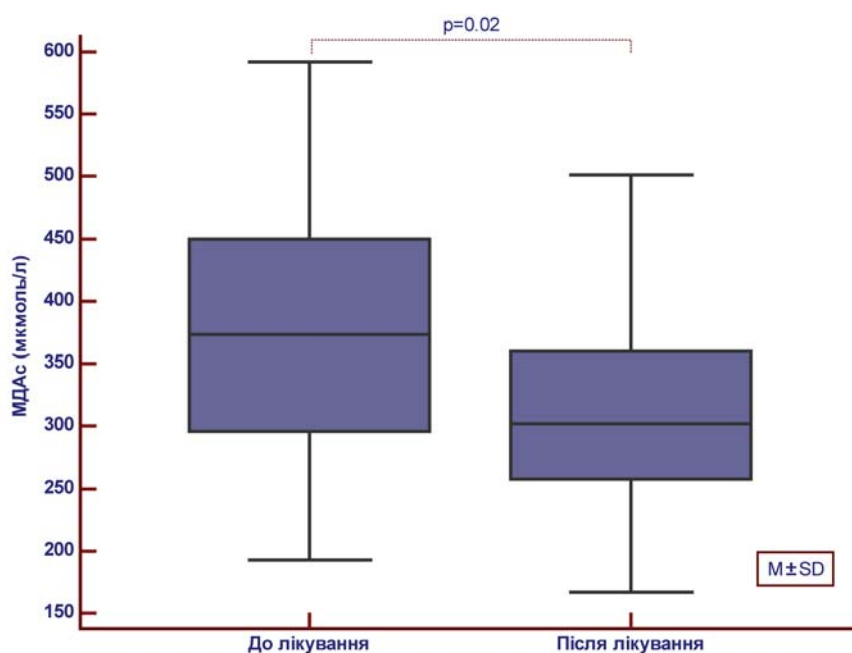


Рис. 3. Вміст МДА сироватки крові ПД-пацієнтів в динаміці лікування α -ліпоєвою кислотою.

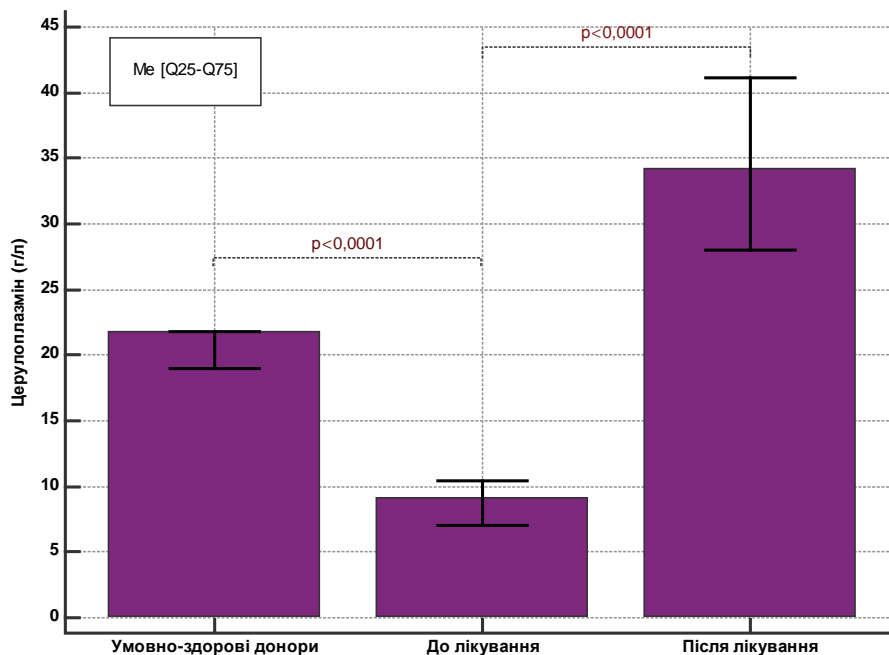


Рис. 4. Вміст церулоплазміну крові умовно-здорових донорів та ПД-пацієнтів у динаміці лікування α -ліпоєвою кислотою.

Крім того, після лікування відбувалось достовірне підвищення вмісту SH-груп ($p=0,04$), ЗПА ($p=0,009$) та ТР ($p=0,002$) (див. табл. 1).

Встановлена виражена позитивна динаміка показників ПОЛ/АОЗ крові ПД-пацієнтів під впливом застосування α -ліпоєвої кислоти, на нашу думку, перш за все обумовлена інгібуванням утворення ПКГ, нормалізацією NO-синтезної активності, пригніченням окислювальних процесів у клітинних мембранах та відновленням гомеостазу клітин через взаємодію з тіолами та іншими антиоксидантами [6, 12-15, 21].

ВИСНОВКИ. Підсумовуючи отримані дані можна стверджувати, що α -ліпоєва (тіоктова) кислота достовірно знижує активність оксидативних процесів та суттєво відновлює показники антиоксидантного захисту у крові хворих на ХХН V стадії, які лікуються ПД, що обґрунтовує необхідність подальших досліджень за участю більшої когорти хворих. На нашу думку, призначення ПД-пацієнтам α -ліпоєвої кислоти доцільно у дозі 600 мг/д доведено протягом 2 тижнів з наступним переходом на пероральний прийом препарату ще на 6 тижнів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Большова О.* Препарати альфа-ліпоєвої кислоти у комплексному лікуванні діабетичної нейропатії у дітей і підлітків / Большова О. // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія – 2011. – V. – 2(35). – P. 54-59.
2. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : Медиасфера, 2013. – 312 с.
3. *Методичні рекомендації / Л. В. Король, Л. Я. Мигаль, Г. Г. Нікуліна, М. О. Колесник.* – Київ, 2013. – 30с.
4. *Antioxidant status of patients on peritoneal dialysis: associations with inflammation and glycooxidative stress / Sundl I, M. Roob J, Meinitzer A, Tiran B, [et al] // Perit Dial Int – 2009. – V. – 29. – P. 89-101.*
5. *Antioxidants for chronic kidney disease / Jun M, Venkataraman V, Razavian M, Cooper B, [et al] // Cochrane Database Syst Rev – 2012. – V. – 10. – P. 1-65.*
6. *Bengt Lindholm.* Definition of metabolic syndrome in peritoneal dialysis // Perit Dial Int. – 2009. – V. – 29. – № 2. – P. 137-144.
7. *Bilska A.* Lipoic acid – the drug of the future? / Bilska A., Wlodek L. // Pharmacological reports – 2005. – V. – 57. – P. 570-577.
8. *Cardiac fibrosis and dysfunction in experimental diabetic cardiomyopathy are ameliorated by alpha-lipoic acid / Li C.J., Lv L., Li H., Yu D. // Cardiovasc Diabetol – 2012. – V. – 11. – P. 142.*
9. *Chronic inflammation in peritoneal dialysis: the search for the holy grail? / Pecoito-Filho R, Stenvinkel P, Yee-Moon Wang A, Heimbürger O, and Bengt Lindholm // Perit Dial Int – 2004. – V. – 24. – P. 327-339.*
10. *Coombes J.S.* Antioxidant therapy in hemodialysis patients: a systematic review / Coombes J.S. and Fassett R.G. // Kidney International advance online publication – 2011. – V. – 5. – P. 1-14.
11. *Does Dialysis Modality Influence the Oxidative Stress of Uremic Patients / Capusa C, Stoian I, Rus E, Lixandru D, Barbulescu C, Mircescu G // Kidney Blood Press Res – 2012. – V. – 35. – P. 220-225.*
12. *Effect of oral n-acetylcysteine treatment on plasma inflammatory and oxidative stress markers in peritoneal dialysis patients: a placebo-controlled study / Nascimento M, Suliman M, Silva M, Chinaglia T, [et al] // Perit Dial Int – 2010. – V. – 30. – P. 336-342.*

13. *Evans L.J.* α -Lipoic Acid: A Multifunctional Antioxidant That Improves Insulin Sensitivity in Patients with Type 2 Diabetes / *Evans L.J., Goldfine D. I.* // *Diabetes technology & therapeutics* volume – 2000. – V. – 2(3). – P. 401-413.
14. Glycemic and oxidative status of patients with type 2 diabetes mellitus following oral administration of alphasipoic acid: a randomized double-blinded placebocontrolled study / *Porasuphatana S., Suddee S., Nartnampong A., Konsil J., [et al]* // *Asia Pac J Clin Nutr* – 2012. – V. – 21(1). – P. 12-21.
15. *Golbidi S.* Diabetes and alpha lipoic Acid / *Golbidi S., Badran M., Laher I.* // *Front Pharmacol* – 2011. – V. – 2. – P. 69.
16. *Gomes M.B.* Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases / *Gomes M.B., Negrato C.A.* // *Diabetology & Metabolic Syndrome* – 2014. – V. – 6. – P. 80.
17. Insulin resistance and glucose homeostasis in peritoneal dialysis / *Paulo Cezar Fortes, Thyago Proença de Moraes, Jamille Godoy Mendes, Andrea E. Stinghen, Silvia Carreira Ribeiro, and Roberto Pecoits-Filho* // *Perit Dial Int.* – 2009. – V. – 29. – № 2. – P. 145-148.
18. Linkage of Some Trace Elements, Peripheral Blood Lymphocytes, Inflammation, and Oxidative Stress in Patients Undergoing Either Hemodialysis or Peritoneal Dialysis / *Chih-Hung Guo, Chia-Liang Wang, Pei-Chung Chen, and Te-Cheng Yang* // *Perit Dial Int* – 2011. – V. – 31(5). – P. 583-591.
19. *Maxwell SRJ.* Free radicals and antioxidants in cardiovascular disease / *Maxwell SRJ, Lip GYH* // *Br J Clin Pharmacol* – 1997. – V. – 44. – P. 307-317.
20. Oxidative Stress and Chronic Renal Disease – Clinical Aspects / *Del Vecchio L, Carini M, Cavalli A, Locatelli F* // *System Biology of free Radicals and Antioxidants* – 2014. – P. 2625-2644.
21. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome / *Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C* // *Nephrol Dial Transplant* – 2003. – V. – 18(7). – P. 1272-1280.
22. *Poh Z.X.* A Current Update on the Use of Alpha Lipoic Acid in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus / *Poh Z. X. and Goh K. P.* // *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – Drug Targets* – 2009. – V. – 9. – P. 392-398.
23. Provision of antioxidant therapy in hemodialysis (PATH): a randomized clinical trial / *Himmelfarb J, Ikizler TA, Ellis C, Wu P, [et al]* // *J Am Soc Nephrol* – 2014. – V. – 25(3). – P. 623-633.
24. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial / *Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Iaina A, [et al.]* // *Lancet* – 2000. – V. – 356. – P. 1213-1218.
25. *Seo E.Y.* α -lipoic acid reduced weight gain and improved lipid profile in rats fed with high fat diet / *Seo E.Y., Ha A.W., Kim W.K.* // *Nutr Res Pract* – 2012. – V. – 6. – P. 195-200.
26. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized, controlled trial / *Tepel M, van der Giet M, Statz M, Jankowski J, Zidek W.* // *Circulation* – 2003. – V. – 107. – P. 992-995.
27. The effect of alphasipoic acid on mitochondrial superoxide and glucocorticoid-induced hypertension / *Ong S.L., Vohra H., Zhang Y., Sutton M., Whitworth J.A.* // *Oxid Med Cell Longev* – 2013. – V. – 2013. – P. 1-9.
28. The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia / *Himmelfarb J, Stenvinkel P, Alp Ikizer T, M. Hakim* // *Kidney Int* – 2002. – V. – 62. – P. 1524-1538.

Надійшла до редакції 27.11.2014

Прийнята до друку 12.01.2015