

© Король Л.В., Степанова Н.М., Мигаль Л.Я., 2016

УДК: 577. 1: 616. 15: 616. 61 – 036. 12

Л. КОРОЛЬ, Н. СТЕПАНОВА, Л. МИГАЛЬ

ПРАКТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ
У ХВОРИХ НА ПІЄЛОНЕФРИТ

L. KOROL, N. STEPANOVA, L. MIGAL

THE PRACTICAL VALUE OF OXIDATIVE STRESS MARKERS IN PATIENTS WITH PYELONEPHRITIS

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключові слова: оксидативний стрес, маркери, пієлонефрит**Key words:** oxidative stress, markers, pyelonephritis**Резюме.** Робота присвячена практичному застосуванню показників оксидативного стресу в клінічній практиці та використанню їх для моніторингу та оптимізації лікування хворих на пієлонефрит.**Summary.** The work is dedicated to the practical application of oxidative stress markers and the possibility of using them for monitoring and optimize the treatment of patients with pyelonephritis.

Актуальним питанням сьогодення є використання наукових розробок в практичній медицині, зокрема визначення оксидантно / антиоксидантних (О/А) маркерів для оцінки активності захворювання, моніторингу та прогнозування ефективності лікування. На сьогодні відомо теоретичне та практичне значення дослідження активності процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та захисної ролі антиоксидантної системи (АОС) як у здорових осіб, так і за наявності багатьох патологічних станів [3, 7, 8, 9, 11, 13, 14]. Показники активності О/А балансу неодноразово використовувались у якості скринінгових маркерів ниркової патології та допоміжних критеріїв важкості захворювання [36, 39], ефективності терапії [40], а також як прогностичні фактори [24, 35]. Але, не зважаючи на достатню кількість досліджень, доцільність їх визначення у рутинній клінічній практиці залишається не визначеною.

На сьогодні діагностика інтенсивності оксидативного стресу (ОС) та моніторинг ефективності антиоксидантної терапії, що направлена на блокування його основних проявів, потребують обґрунтованих критеріїв. Найчастіше для характеристики активності оксидативних процесів в організмі хворого використовують визначення вмісту продуктів ПОЛ (малонового діальдегіда (МДА), дієнових кон'югатів (ДК), ліпідних пероксидів [1, 9, 10, 22, 29], окислених протеїнів (рівень карбонільних похідних) [18, 31], нуклеотидів (ступінь фрагментації ДНК), активності ліпоксигенази, мієлопероксидази, аконітази, НАДФН-оксидази [9], ксантинооксидази [38], параксонази [30], пролідази [33].

Впроваджуються в клінічну практику й різноманітні індекси ОС [3, 7, 8, 11, 13, 14].

Для розрахунку індексів ОС пропонуються різні формули. Найчастіше за основу використовується формула, що враховує співвідношення показників рівня продуктів ПОЛ (МДА, ДК) до показників АОС [2]. Для характеристики активності АОС найчастіше використовуються показники активності супероксиддисмутази (СОД), каталази, глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази, церулоплазміну (ЦП), цитратсинтази, а також показники вмісту трансферину (ТР), токоферолу, глутатіону, SH-груп, цитрату, аскорбату, альбуміну; показник загальної антиоксидантної ємності [9, 22].

Так, Б. В. Давыдов, П. П. Голиков ще у 1991 році запропонували визначати коефіцієнт окиснення за формулою $K = \text{рівень ЦП (дослід/контроль)} + \text{рівень токоферолу (дослід/контроль)} + \text{показники активності СОД (дослід/контроль)} / \text{рівень МДА (дослід/контроль)} + \text{рівень ДК (дослід/контроль)}$, використовуючи відношення показників у досліді до показників у контролі, що й сьогодні застосовується у клінічній практиці [14]. Пізніше було запропоновано коефіцієнти КОМБ = $\text{рівень тіобарбітурових продуктів} / \text{окислених тіолів}$ [11] та КОС = $\text{рівень продукції ПОЛ} / (\text{до } \Sigma \text{ величин активності СОД} + \text{ГП})$ [3], а також індекси з додаванням до формули більшого спектру продуктів оксидації (ДК, кетодієнів) та замінюючи активність ГП на концентрацію окисленого і відновленого глутатіону [5].

Крім того, іншими авторами було запропоновано розраховувати індекси антиоксидантної активності в еритроцитах: $\text{АОК} = (\text{токоферол} + \text{загальні SH-групи} + \text{небілкові SH-групи}) / \text{МДА}$ [13], $\text{АОІ} = k1 (\text{СОД}) + k2 (\text{каталаза}) + k3 (\text{ГП}) + k4 (\text{глутатіонредуктаза}) - k5 (\text{МДА}) - k6 (\text{ДК})$ [8, 14].

На сьогодні для оцінки антиоксидантної активності розроблено та впроваджено в практику

Король Леся Вікторівна
lesyakorol@meta.ua

автоматизовані методи, за основу яких взято визначення Troxol-еквівалентної антиоксидантної ємності (TAS), з використанням для аналізу Fe²⁺-о-діанізідинового комплексу з H₂O₂ [19, 26], а також метод, що засновано на визначенні тривалентно-відновної здатності плазми [17].

Визначення параметра TAS в клінічних лабораторіях використовується для оцінки вікового ОС у здорових осіб [25] та індукованого ОС у спортсменів [28]. Egen E та співавтори запропонували використовувати індекс ОС (ІОС), що є співвідношенням активності загальних оксидативних процесів до TAS, як індикатора майбутніх ризиків розвитку атеросклерозу у хворих з метаболічним синдромом [20]. Іншими авторами встановлена залежність змін показника ІОС від часу реперфузії і аортопоперечного затиску у разі коронарного шунтування [27], ролі у розвитку та прогнозуванні можливих епізодів тромбоемболії [37] та продемонстровано, що сироваткові рівні TAS значно нижче у пацієнтів з раком щитоподібної залози на тлі високих значень ІОС і, на думку авторів, ІОС є найкращим показником для диференціальної діагностики між раком щитоподібної залози та доброякісними утвореннями [41]. Kumari S. зі співавторами відмічено слабкі, але достовірні кореляції між активністю пролідази в сироватці і TAS з частотою виявлення *H. pylori* та запропоновано використання ІОС у якості біомаркера *H. pylori* інфекції у пацієнтів з диспепсією, що не пов'язана з виразкою шлунка [34]. S. Kaug та співавтори відмітили збільшення рівнів ФНП- і ІОС за умов зниження ІЛ-10 і TAS у пацієнтів з алергічним контактним дерматитом порівняно з контрольною групою, що дало підстави вважати, що ІОС найкращим чином відображає ступінь системного запалення, пов'язаного з алергічним контактним дерматитом [16]. В той же час, Demir M. та співавтори, визначаючи рівень TAS і ІОС у геріатричних пацієнтів з остеопорозом, не виявили змін TAS і ІОС порівняно з аналогічними здоровими геріатричними пацієнтами, хоча рівень оксидативних процесів був високим, що відіграло, на думку авторів, певну роль в патогенезі остеопорозу [21]. Verma A. K та співавтори, проводячи одночасне дослідження співвідношення глюкози і креатиніну, активності пролідази сироватки і інтенсивності ОС у хворих з цукровим діабетом II типу та термінальною стадією ниркової недостатності встановили підвищення активності пролідази, оксидативних процесів і ІОС поряд зі зниженням TAS [33]. У цьому разі вміст глюкози крові лінійно корелював з активністю пролідази, TAS і ІОС, а креатинін сироватки лінійно корелював з активністю пролідази, TAS і ІОС, тому автори й запропонували визначення активності пролідази, TAS і ІОС в якості біомаркерів для діагностики ураження нирок [33].

Akiibinu M.O. та співавтори визначали інтенсивність ОС (за показником ІОС), використовуючи для цього метод розрахунку ІОС як співвідношення сумарного пероксиду плазми (мкмоль H₂O₂/л)

до загальної антиоксидантної ємності (мкмоль Troxol equiv/л) [23], продемонстрували, що у хворих на шизофренію рівень МДА та величини ІОС корелювали з рівнем гормону щитоподібної залози Т3 [15].

Таким чином, аналіз літератури та вивчення стану проблеми сформувало досить цілісну картину щодо особливостей дослідження процесів формування ОС в організмі людини у разі розвитку різноманітних патологічних станів, хвороб внутрішніх органів та хвороб нирок, зокрема. Все це дало підстави до впровадження в практику індексів ОС у пацієнтів з хворобами нирок. Серед переваг використання коефіцієнтів та індексів ОС є багатоврівнева оцінка функціонування ключових ензимів АОС з одночасним визначенням їх ролі у розвитку та формуванні ОС: використання у якості критерію інтенсивності ОС декількох оксидативних параметрів, використання доступного біоматеріалу, пріоритетний підхід до диференційної оцінки внеску кожної складової формули шляхом розрахунку співвідношення з нормою.

З метою удосконалення оцінки О/А балансу у крові шляхом визначення вмісту МДА в сироватці крові як метаболіту кінцевого продукту ПОЛ та вмісту ЦПс, ТРс та SH-груп як компонентів АОС, а також для більшої інформативності та індивідуалізації результатів, співробітниками Інституту було запропоновано введення математичного розрахунку співвідношення вмісту МДА в крові хворого до показників у контрольній групі практично здорових осіб (середнє значення) та співвідношення отриманої величини до антиоксидантної ємності (АОЄ), що є виразом співвідношень вмісту ЦПс, ТРс та SH-груп в крові хворого до їх аналогічних показників контролю (середнє значення), поділеної на кількість доданків (індекс оксидації – ІО) (Пат. на Винахід №102192) [6].

$$IO = \text{МДАх/МДАк} : [(\text{ЦПх/ЦПк} + \text{ТРх/ТРк} + \text{SHх/SHк}) : 3],$$

де ІО – індекс оксидації; МДАх–вміст МДА у хворого; МДАк– вміст МДА контролю (середнє значення); ЦПх–вміст ЦП у хворого; ЦПк – вміст ЦП контролю (середнє значення); ТРх–вміст ТР у хворого; ТРк–вміст ТР контролю (середнє значення); SHх–вміст SH-груп у хворого; SHк–вміст SH-груп контролю (середнє значення); 3 – кількість доданків.

Необхідність визначення та використання у чисельнику запропонованої нами формули розрахунку ІО вмісту МДАс обумовлена тим, що саме МДА є кінцевим продуктом процесу ПОЛ, частка якого складає 40% від усіх його метаболітів, тобто вміст МДА найбільш повно та інформативно відбиває процеси ПОЛ у даному середовищі (біологічній рідині). Визначення та використання у знаменнику формули показників вмісту ЦПс, ТРс та SH-груп обумовлено тим, що перелічені показники АОС у сумі дають узагальнюючу відповідь цієї системи на реакцію пероксидації в цілому.

Нами доведено, що значення ІО рівного 1.0 свідчить про збалансовану О/А рівновагу, величина ІО вища за 1.0 свідчить про порушення балансу О/А реакцій у бік надлишкового утворення ліпідних пероксидів та розвитку ОС, що, в свою чергу, дозволяє використовувати цей показник залежно від його кількісних величин для своєчасної діагностики дисбалансу О/А процесів, прогнозування на цій підставі перебігу хвороби та ефективності лікування патологічних станів. Для клінічного застосування нами також було запропоновано використання $IOS = [(MDAx/MDAk + KGPx/KGPn):2]; [(ЦПх/ЦПк + TPx/TPk + SHx/SHk) : 3]$,

де ІОС – індекс ОС; МДАх–вміст МДА у хворого; МДАк– вміст МДА контролю (середнє значення) КГПх–вміст карбонільних груп протеїнів у хворого; КГПк– вміст КГП контролю (середнє значення); ЦПх–вміст ЦП у хворого; ЦПк – вміст ЦП контролю (середнє значення); ТРх–вміст ТР у хворого; Трк–вміст ТР контролю (середнє значення); SHx–вміст SH-груп у хворого; SHк–вміст SH-

груп контролю (середнє значення); 3 – кількість доданків.

Запропоновані нами методика оцінки О/А балансу у крові є доступною, інформативною, нескладною у виконанні, необтяжливою для хворого, потребує невеликої кількості біологічного матеріалу та надає об’єктивну оцінку отриманих результатів за рахунок обчислення ІО та ІОС у відносних одиницях, коефіцієнт варіабельності не перевищує $\pm 6\%$ [4, 6].

Використання ІОС для оцінки активності пієлонефриту (ПН). В даному дослідженні було проаналізовано дані щодо визначення ІОС у 248 дорослих пацієнтів з ПН: у 60 пацієнтів діагностовано гострий пієлонефрит (гПН), у 188 пацієнтів – хронічний ПН (хПН). Жоден пацієнт не мав порушення функції нирок.

Розрахунок сумарної рівня оксидативних процесів показав, що їх активність була значно вища у пацієнтів з гПН порівняно з хронічним (рис. 1).

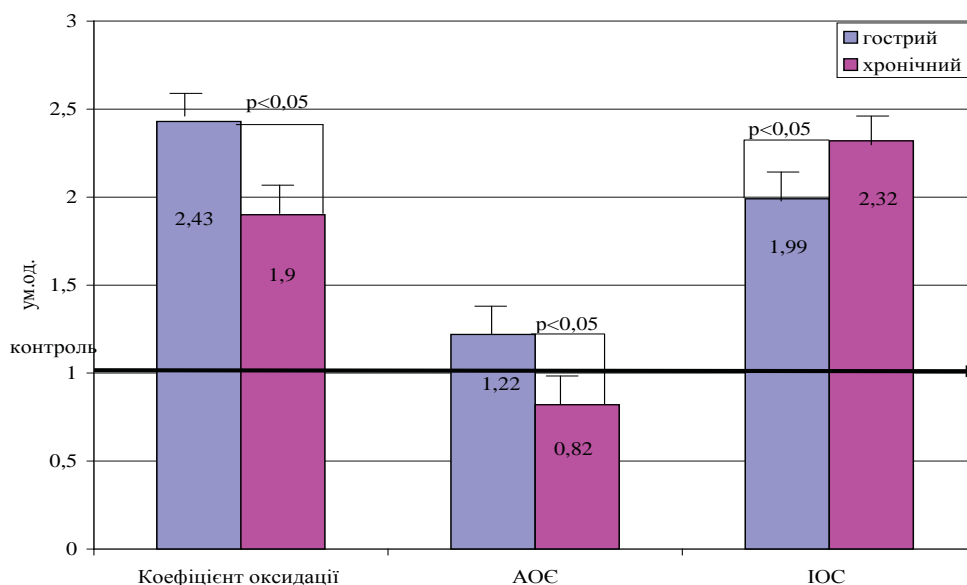


Рис.1 Коефіцієнти оксидації, антиоксидантна ємність та індекси оксидативного стресу залежно від активності ПН.

Аналогічна тенденція спостерігалася щодо показника АОЕ крові у хворих на гПН – показники АОЕ майже на 150 % ($p < 0,02$) перевищували аналогічні показники, що характерні для групи пацієнтів з хПН. Це свідчило про зниження активності АОС крові та підтверджувало її роль у розвитку ОС хворих на хПН. Величини ІОС у всіх пацієнтів з ПН перевищували середні значення у практично здорових осіб, а найвища активність ОС (за показниками ІОС) характерна для пацієнтів з хПН, що було зумовлено саме низькою АОЕ крові.

Індекс оксидативного стресу для прогнозування рецидивуючого перебігу ПН. Нами також

запропоновано використання ІОС для прогнозування розвитку рецидивуючого перебігу ПН шляхом визначення відповідних показників під час першого епізоду захворювання. Як свідчать наведені у таблиці 1 дані, величини ІОС у сироватці крові хворих на хПН з рецидивуючим перебігом (група 1) вірогідно перевищують аналогічні показники як у групі хворих на хПН зі спорадичним перебігом (група 2) ($p < 0,001$), так і у групі контролю ($p < 0,001$). Крім того, середні значення величин ІОС у хворих 2-ї групи вірогідно перевищують середні значення величин ІОС групи контролю ($p < 0,001$).

Таблиця 1

Індекс оксидативного стресу у сироватці крові хворих на хронічний пієлонефрит з рецидивуючим (група 1) та нерезидивуючим (група 2) перебігом хвороби (M ± m)

№ за/п	Досліджувані групи	ІОС (од.)	Статистичний показник
1.	Група 1 (n = 41)	4,32 ± 0,15	p1-2 < 0,001
2.	Група 2 (n = 15)	2,36 ± 0,18	p1-3 < 0,001
3.	Група контролю (n = 30)	1,036 ± 0,04	p2-3 < 0,001

Крім того, наявність ускладнюючих факторів також супроводжувалась більш високими величинами ІОС, у порівнянні з пацієнтами на неускладнений ПН (табл. 2).

Таблиця 2

Індекс оксидативного стресу у сироватці крові хворих залежно від перебігу пієлонефриту (M ± m)

Контрольна група n = 30	Неускладнений ПН		Ускладнений ПН	
	Рецидивуючий перебіг n = 26	Спорадичний n = 22	Спорадичний n = 24	Рецидивуючий перебіг n = 20
	1	2	3	4
1,04±0,01	3,16±0,19*	4,47±0,17* p2-1<0,001	3,86±0,21*	4,75±0,42* p4-3<0,001

Більше того, визначено прямий кореляційний зв'язок між частотою рецидивів ПН та ІОС. Тобто, чим частіше відбувались рецидиви ПН, тим вищим було значення ІОС (рис. 3)

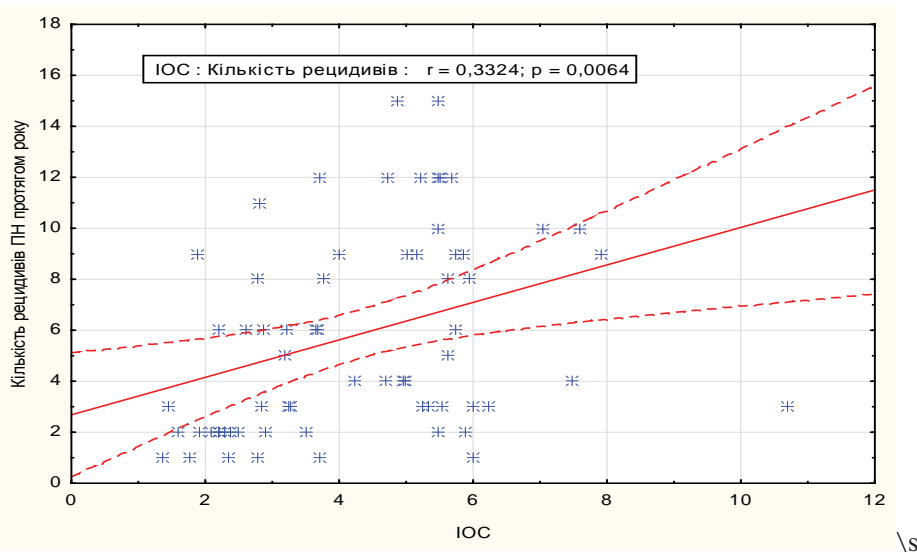


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між ІОС та кількістю рецидивів ПН протягом року.

З метою визначення можливості використання ІОС як предиктора розвитку рецидивуючого перебігу ПН також було використано багатофакторний аналіз з використанням бінарної логістичної регресії. За прогностичний показник використовували рецидивуючий перебіг захворювання: наявність більше 3 загострень ПН впродовж року приймали за 1, відсутність – 0. За ознаки, що передували наслідку та були включені до моделі як незалежні, використовували ІОС. Характеристика логістичної регресійної моделі для прогнозування розвитку рецидивуючого перебігу ПН: коефіцієнт регресії

становив $2 \pm 0,4$; $\chi^2 = 74,3$; ВШ (95% ДІ) 7,5 (3,3-9,09), $p < 0,0001$.

За допомогою аналізу ROC кривої було оцінено операційні характеристики застосування ІОС у якості предиктору рецидивуючого перебігу ПН (рис. 4). Визначено, що предиктором рецидивуючого перебігу ПН є розрахункове значення ІОС $> 2,5$ од. (чутливість – 97,6%, специфічність – 75%). Тобто, за показника ІОС більше, ніж 2,5 од., з імовірністю 97,6 % прогнозують розвиток рецидивуючого перебігу ПН.

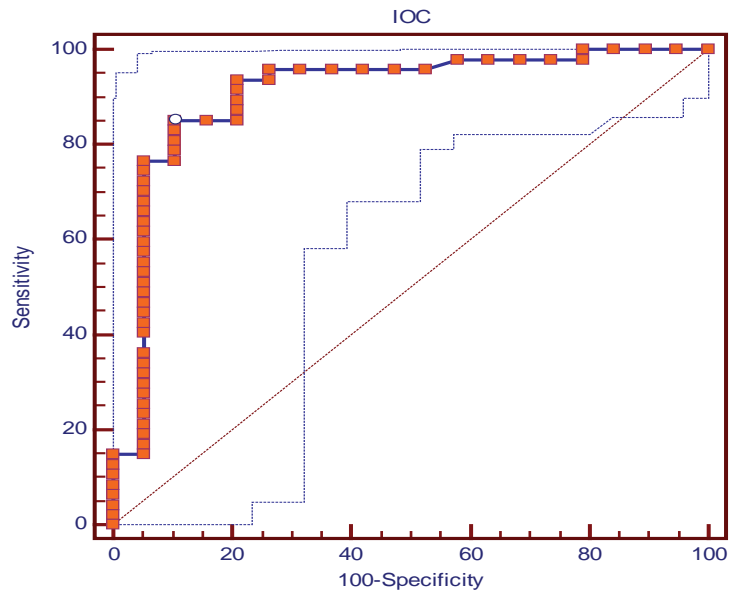


Рис. 4. Операційні характеристики застосування ІОС для прогнозування рецидивуючого перебігу ПН.

Використання маркерів оксидативного стресу як предикторів склерозування нирок. Відомо, що сцинтиграфічні дослідження нейротропними радіофармпрепаратами, зокрема, з ^{99m}Tc -ДМСО, вважаються «золотим» стандартом у діагностиці ПН, а класичною ознакою є наявність осередкових ділянок склерозу в нирках, так званих «рубців» [12]. За результатами реносцинтиграфії «рубці» ниркової паренхіми були визначені у всіх обстежених пацієнток. Встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між кількістю «рубців» й активністю МДАс ($r = 0,64$; $p < 0,001$) (рис. 5), сильний зворотний зв'язок з вмістом ЦПс ($r = -0,62$; $p < 0,001$) (рис. 6) та слабкий прямий зв'язок з ІОС (рис. 7).

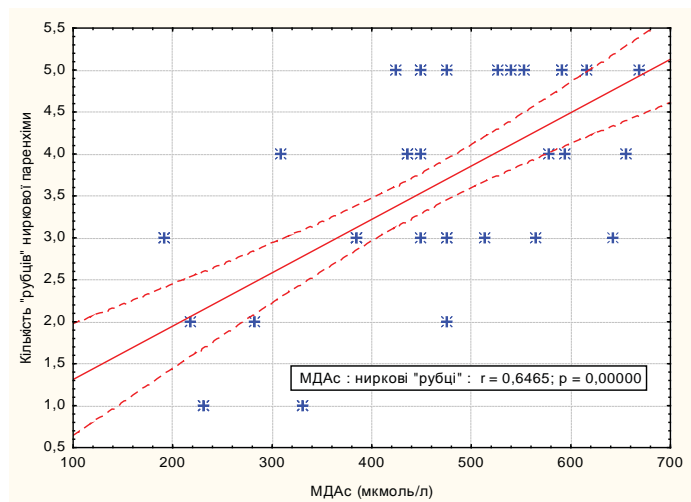


Рис. 5. Кореляційний зв'язок кількості ниркових «рубців» з активністю МДАс.

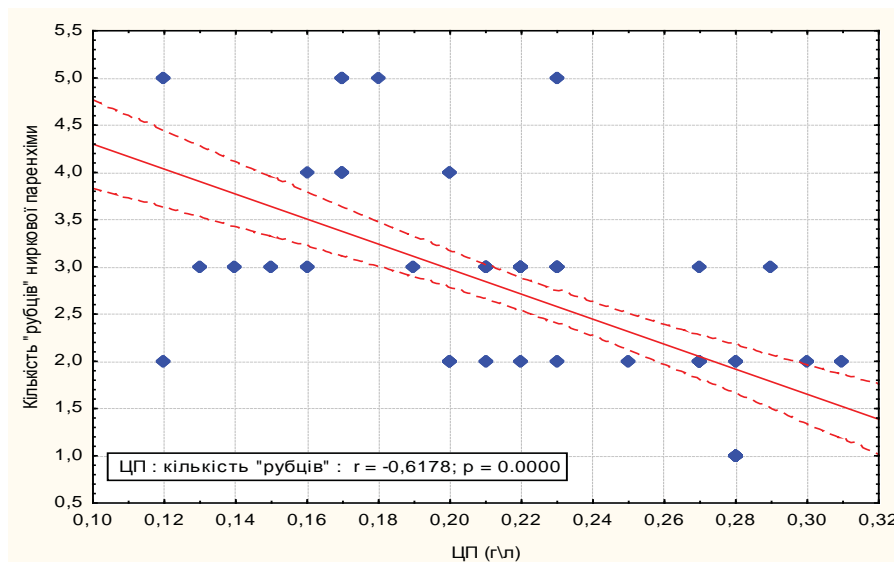


Рис. 6. Кореляційний зв'язок кількості ниркових «рубців» з активністю ЦП.

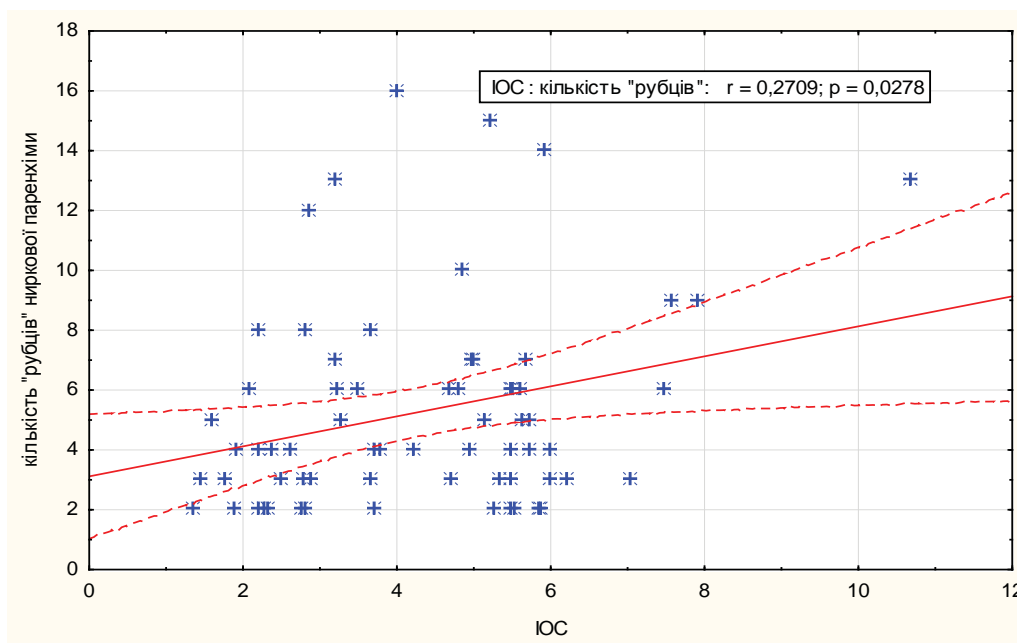


Рис. 7. Кореляційний зв'язок між кількістю ниркових «рубців» та ІОС.

Отже, можна стверджувати, що кількість «рубців» ниркової паренхіми у хворих на ПН достовірно залежала від інтенсивності оксидативних процесів. Тобто: чим вищою була активність утворення МДАс та нижчий вміст ЦПС, тим більшу кількість ниркових «рубців» було діагностовано.

Таким чином, запропоновані методики оцінки інтенсивності ОС у хворих на ПН надають змогу об'єктивно, індивідуально оцінювати порушення О/А балансу. Застосування ІОС у клінічній практиці дозволяє прогнозувати розвиток рецидивуючого перебігу ПН, оптимізувати програму реабілітації хворих на ПН та попередити рецидиви захворювання.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бубликов Д. С. Концентрация тиобарбитуратреактивных продуктов в сыворотке крови - золотой стандарт диагностики оксидативного стресса / Д. С. Бубликов, Е. Н. Воробьева // Клин. лаб. диагностика. - 2012. - № 9, ч. 2. - С. 31-34.
2. Епифанцева Н. Н. Интегральная оценка оксидантно-антиоксидантного статуса у больных в отделении нейрореанимации нормализованный коэффициент оксидации / Н. Н. Епифанцева, Т. И. Боршикова, Ю. А. Чурляев, П. Г. Ситников, Н. В. Никифорова // Клин лаб диаг. - 2013. - №11. - С. 31-34.
3. Кашкалда Д. А. Гендерные особенности изменений про- и антиоксидантных процессов у детей, рожденных в семьях отцов-ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС / Д. А. Кашкалда, Г. А. Бориско // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. - 2011. - № 1(5). - С. 27-31.

4. Колесник М. О. Спосіб прогнозування розвитку рецидивуючого перебігу пієлонефриту [Текст] : пат. 105447 України : МПК7 G01N 33/48, А 61В 10/00 / М. О. Колесник., Л. В. Король, Л. А. Мигаль, Н. М. Степанова, О. А. Романенко; заявник і патентовласник ДУ «ІН НАМНУ». - № а2013 05416 ; заявл. 26.04.13 ; опубл. 12.05.14, Бюл. № 9. - 5 с.

Колесникова Л. И. Оценка окислительного стресса у женщин с нарушениями сна в постменапаузе с использованием интегрального показателя / Л. И. Колесникова, И. М. Мадаева, Н. В. Семенова, Л. А. Гребенкина, Е. И. Солодова // Клин. лаб. диагностика. - 2014. - №12. - С. 29-32.

5. Король Л. В. Спосіб інтегральної оцінки оксидантно-антиоксидантного балансу у сироватці крові / Л. В. Король, Л. Я. Мигаль // Опис до патенту на винахід UA № 102192; а 2012 05647, 08.05.2012; Опуб. 10. 06. 2013. - Бюл. № 11. - 2012. - 4 с.

Курашвили Л. В. Особенности липидного обмена, окислительного и антиокислительного потенциала при инфаркте миокарда / Л. В. Курашвили, С. В. Ушакова, В. Э. Олейников // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Серия Медицинские науки. Клиническая медицина. - 2007. - № 1. - С. 111-117.

6. Мальцев Г. Ю. Антиоксидантный индекс в мониторинге лечебного питания / Г. Ю. Мальцев, А. В. Васильев // Вопросы питания. - 1999. - № 2. - С. 41-43.

7. Мхітарян Л. С. Окислювальний стрес: механізми розвитку і роль в патології. - Київ, 2004. - 223 с.: механізми розвитку і роль в патології. - Київ, 2004. - 223с.

8. *Нагорная Н. В.* Оксидативний стресс: влияние на организм человека, методы оценки / Н. В. Нагорная, Н. А. Четверик // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2(23). – С. 31-35.
9. *Павлюченко И. И.* / Окислительный стресс, его мониторинг и критерии оценки антиоксидантной активности лекарственных препаратов и БАД: дис. ...д-ра мед.наук: 03.00.04 / Павлюченко Иван Иванович. – Ростов на Дону, 2005. – 309 с.
10. *Степанова Н.М.* Оксидативні процеси у хворих на ПН з рецидивуючим перебігом та їх взаємозв'язок з вогнищами склерозу ниркової паренхіми / Н.М. Степанова, Л.В. Король, В.Ю. Кундін, Л.Я. // Укр.. журнал нефрології та діалізу. – 2012. – №3. – С. 12-17.
11. *Тугушева Ф. А.* Антиоксидантный коэффициент эритроцитов / Ф. А. Тугушева, А. И. Куликова, И. М. Зубина // Вопросы мед. химии, 1993, т. 39, №3, с. 18-21.
12. *Хубутія М. Ш.* Окислительный дистресс у пострадавших сочетанной травмой [Electronic resource] / М. Ш. Хубутія, А. К. Шабанов, Г. В. Булава, А. Г. Дорфман, З. М. Зайнудинов // Общая реаниматология. – 2014. – №10(2). – С. 23-30. – Access mode : DOI:10.15360/1813-9779-2014-2-23-30
13. *Akiibinu M. O.* Inter-relationship of plasma markers of oxidative stress and thyroid hormones in schizophrenics [Electronic resource] / M. O. Akiibinu, O. A. Ogundahunsi, E. O. Ogunyemi // BMC Research Notes. - 2012. - Vol.5. – P.169. – Access mode : doi:10.1186/1756-0500-5-169
14. Allergic Contact Dermatitis Is Associated with Significant Oxidative Stress [Electronic resource] / S. Kaur, K. Zilmer, V. Leping, M.Zilmer // Dermatology Research and Practice.-Vol. 2014, Article ID 415638, 7p– Access mode: http://dx.doi.org/10.1155/2014/415638
15. *Benzie I .F.* The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay [Electronic resource] / I. F. Benzie, J. J. Strain // Anal Biochem.. - 1996 . – Vol. 15, N 239(1). – P. 70-76.
16. *Caimi G.* Protein oxidation in chronic kidney disease [Electronic resource] / G. Caimi, C. Carollo, E. Hopps, M. Montana, R. Lo Presti // Clin Hemorheol M Clin Hemorheol Microcirc. – 2013. – Vol. 54(4). – P.409-413. – Access mode : doi: 10.3233/CH-131739.PMID:23719419
17. *Erel O.* A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions / O. Erel // Clin Biochem. – 2004. - Vol. 37. – P. 112–119.
18. *Eren E.* Serum Paraoxonase/Arylesterase Activity and Oxidative Stress Status in Children with Metabolic Syndrome [Electronic resource] / E. Eren, M. Abuhandan, A. Solmaz, A. // Taşkın Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. - 2014. - Vol.6(3). – P.163-168. – Access mode: doi:10.4274/jcrpe.1454.
19. Evaluation of Oxidative Stress Parameters and Urinary Deoxyypyridinoline Levels in Geriatric Patients with Osteoporosis [Electronic resource]/ M. Demir, T. Ulas, A. Tutoglu [et al.] // Journal of Physical Therapy Science.- 2014ю - Vol.26(9). – P.1405-1409. – Access mode: doi:10.1589/jpts.26.1405.
20. *Fatani S. H.* Biomarkers of oxidative stress in acute and chronic bronchial asthma [Electronic resource] / S. H. Fatani // J Asthma. – 2014. – Vol. 51(6). – P. 578-584. – Access mode: doi: 10.3109/02770903.2014.892965.
- Harma M.* Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole [Electronic resource]/ M. Harma, M. Harma, O. Enel // Swiss Med Wkly. – 2003. – Vol.133. – P. 563–566. [PubMed]
21. Lipid and inflammatory biomarkers and kidney function decline in type 2 diabetes / J. Lin, F. B. Hu, C. Mantzoros [et al.] // Diabetologia. – 2010. – Vol. 53(2). – P. 263-267.
22. *Mendoza-Nunez V. M.* Aging-related oxidative stress in healthy humans [Electronic resource]/V.M. Mendoza-Nunez, M. Ruiz-Ramos, M. A. Sanchez-Rodriguez, R. Retana-Ugalde, J. L. Munoz-Sanchez. // Tohoku J Exp Med. – 2007. – Vol. 213. – P. 261–268. [PubMed]
23. *Miller N. J.* A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates [Electronic resource] / N. J. Miller, C. Rice-Evans, M. J. Davies, V. Gopinathan, A. Milner // Clin Sci (Lond). - 1993 . – Vol. 84(4). – P.407-412.
24. Oxidant-Antioxidant Balance during On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. [Electronic resource] / U. Mentese, O. V. Dogan, I. Turan [et al.] // The Scientific World Journal. - 2014;2014: 263058. – Access mode: doi:10.1155/2014/263058
25. Oxidative status and lipid profile in metabolic syndrome : gender differences / A. Kaya, I. Uzunhasan, M. Baskurt, A. Ozkan, E. Ataoglu, B.Okcun, Z. Yigit // Metab. Syndr. Relat. Disord. – 2010. – Vol. 8, № 1. – P. 53-58.
26. *Palmeri B.* Oxidative stress tests: overview on reliability and use / B. Palmeri, V. Sblendorio // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. - 2007. – Vol.11. – P. 309-342.
27. Paraoxonase-1 activity and oxidative stress in patients with anterior ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention with and without no-reflow [Electronic resource] / M. Gür, C. Türkoğlu, A. Taşkın, H. Uçar [et al.] //Atherosclerosis. – 2014. – Vol. 234(2). – P. 415-20. – Access mode : doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.005.

28. Plasma protein carbonylation in chronic uremia [Electronic resource] / B. Pavone, V. Sirolli, A. Giardinelli, S. Bucci, F. Forlì [et al.] // *J Nephrol.* – 2011. – Vol. 24(4). – P. 453-464.
29. Serum paraoxonase, TAS, TOS and ceruloplasmin in brucellosis. / Ö. Demirpençe, B. Sevim, M. Yıldırım, N. Ayan Nurlu, D. Mert, O. Evliyaoğlu // *Int J Clinl and Exp Med.* – 2014. - Vol.7(6). – P.1592-1597.
30. Serum Prolidase Activity and Oxidative Stress in Diabetic Nephropathy and End Stage Renal Disease: A Correlative Study with Glucose and Creatinine [Electronic resource] / A. K. Verma, S. Chandra, R.G. Singh, T. B. Singh, S. Srivastava, R. Srivastava // *Biochemistry Research International.* – 2014;2014:291458. – Access mode: doi: 10.1155 /2014/291458.
31. Serum Prolidase Activity, Oxidant and Antioxidant Status in Nonulcer Dyspepsia and Healthy Volunteers [Electronic resource] / S. Kumari, A. K. Verma, S. Rungta, R. Mitra, R. Srivastava, N. Kumar//*ISRNbiochemistry.* -2013;2013:182601. – Access mode: doi:10.1155/2013/182601
32. Simple Modified Colorimetric Methods for Assay of Total Oxidative Stress and Antioxidant Defense in Plasma: Study in Diabetic Patients [Electronic resource] / Pinaki Saha, Piyasha Banerjee, Lakshmisona Auddya, Prasenjit Pal, Mousumi Das [et al.]// *iMedPub Journals.* – 2015. – Vol. 7, №. 5. – P. 1-7. – Access mode : <http://www.wimedpub.com> // www.archivesofmedicine.com
33. *Teslariu O.* Divalent cations levels change in nephrotic syndrome. [Electronic resource] / O. Teslariu, M. Nechifor // *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* – 2012. – Vol. Jul-Sep;116(3). – P. 883-887. – Access mode: PMID:23272546
34. The Diagnostic Value of Oxidative/Antioxidative Balance Parameters in Venous Thromboembolism. / G. Aykal, R. Güven, A. Yeğin, H.Y. Ellidağ, A. Bayindir, N.Yilmaz // *Clin Lab.* – 2015. – Vol. 61(7). – P.769-775. PMID:26299076
35. The role of xanthine oxidase in hemodialysis-induced oxidative injury: relationship with nutritional status [Electronic resource] / D. Miric, B. Kistic, R. Stolic, B. Miric, R. Mitic, S. Janicijevic-Hudomal // *Oxid Med Cell Longev.* - 2013:245253. Access mode : doi: 10.1155/2013/245253. Epub 2013 Jun 2.PMID:23819009
36. The use of an anti-inflammatory supplement in patients with chronic kidney disease [Electronic resource] / J. J. Moreillon, R. G. Bowden, E. Deike, J. Griggs, R. Wilson, B. Shelmadine [et al.] // *J Complement Integr Med.* – 2013. – Vol. Jul 1;10. Access mode : doi: 10.1515/jcim-2012-0011.
37. Variability of oxidative stress biomarkers in hemodialysis patients [Electronic resource] / R. Dahwa, RG. Fassett, Z. Wang, D. Briskey, AR. Mallard, JS. Coombes // *Biomarkers.* – 2014. – Vol. Mar;19(2). - P.154-158. – Access mode : doi: 10.3109/1354750X.2013.867533.
38. *Wang D.* Total oxidant/antioxidant status in sera of patients with thyroid cancers [Electronic resource] / D. Wang, J-F. Feng, P. Zeng, Y-H. Yang, J. Luo, Y-W. Yang // *Endocrine-Related Cancer.* – 2011. – Vol. 18(6):. – P.773-782. – Access mode: doi:10.1530/ERC-11-0230.

Надійшла до редакції 12.11.2016

Прийнята до друку 07.12.2016