

© Король Л.В., І.О. Дудар, Л.Я. Мигаль, Ю.І. Гончар, І. М. Шіфріс

УДК: 577. 1: 616.61-085.38-063.7-036.8-053

Л.В. КОРОЛЬ, І.О. ДУДАР, Л.Я. МИГАЛЬ, Ю.І. ГОНЧАР, І. М. ШІФРІС

ПРАКТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ У ХВОРИХ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ МЕТОДОМ ГЕМОДІАЛІЗУ

L.V. KOROL, I.O. DUDAR, L.YA. MIGAL, YU.I. GONCHAR, I.M. SHIFRIS

THE PRACTICAL VALUE OF OXIDANT-ANTIOXIDANT PARAMETERS IN PATIENTS TREATED WITH HEMODIALYSIS

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключові слова: оксидативний стрес, маркери, хронічна хвороба нирок V стадії, гемодіаліз.

Key words: oxidative stress, markers, chronic kidney disease V stage, hemodialysis.

Резюме. Робота присвячена практичному застосуванню оксидантно-антиоксидантних показників в клінічній практиці та використанню їх для моніторингу та оптимізації лікування хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом.

Summary. The work is dedicated to the practical application of oxidant-antioxidant parameters and the possibility of using them for monitoring and optimize the treatment of patients with chronic kidney disease V stage treated with hemodialysis.

Актуальним питанням сьогодення є використання наукових розробок в практичній медицині. Хоча лікарі все більше усвідомлюють важливість оксидативного стресу (ОС) у прогресуванні захворювань, скринінг і моніторинг інтенсивності ОС у пацієнтів ще не стали звичайними тестами. Парадоксальним чином, пацієнтам часто рекомендують до застосування антиоксиданти і дієтичні добавки з підвищеним вмістом антиоксидантів, для корекції окисно-стресових станів, при цьому здебільшого без визначення маркерів ОС у пацієнта або недостатності антиоксидантної здатності (АЗ) в крові [9,35].

Моніторинг ОС включає аналіз продуктів окисного пошкодження або дослідження потенціалу організму, тканин або рідин організму, щоб протидіяти подальшому окисненню [8, 9, 28]. На жаль, досі не знайдено консенсусу щодо вибору параметрів ОС або АЗ для визначення у пацієнтів за певних захворювань. Це обумовлено не тільки через невизначеність, який з параметрів є більш діагностичним та значимим, але й тому, що методи визначення мають дуже різні рівні аналітичної практичності, витрат і якості. Також досі відсутні загальноприйняті еталонні діапазони, інтерпретації патологічних ситуацій і контрольні матеріали.

ОС – це термін, який використовується для позначення дисбалансу між концентраціями продуктів окиснення і складовими антиоксидантної

системи (АОС) організму [8,16]. Хоча загально-визнано, що такий дисбаланс відіграє вирішальну роль при багатьох патологіях, здебільшого параметри, які використовуються для оцінки ОС, діляться на наступні три категорії: (1) аналізи, засновані на вимірюванні концентрацій продуктів окислення ліпідів, білків і ДНК, а також концентрації антиоксидантів, (2) аналізи, які використовуються для оцінки окисної та відновної здатності біологічних рідин, і (3) аналізи, які використовуються для оцінки сприйнятливості до окислення *in vivo* ліпідів при їх впливі на джерело вільних радикалів.

Найчастіше для характеристики активності оксидативних процесів (ОП) в організмі хворого використовують: концентрації продуктів окиснення ліпідів (малоновий діальдегід (МДА), дієнові кон'югати, ліпідні пероксиди) [1, 8, 9, 16, 28, 32], протеїнів (окисно модифіковані протеїни (ОМП) і карбонільні групи (КГП)) [8, 25, 28, 30, 34, 39], показники активності ліпоксигенази, мієлопероксидази, аконітази [8], ксантинооксидази [50], параксонази [36, 41], пролідази [42], індексів ОС [3, 4, 10,41, 49, 52, 53]. Для розрахунку індексів найчастіше використовується формула, що враховує співвідношення продукції МДА/ до показників АОС. Для характеристики АЗ крові використовують показники активності каталази (КАТ), супероксиддисмутази (СОД), церулоплазміну (ЦП), глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР), а також показники концентрації трансферину (ТР), глутатіону, SH, цитрату, аскорбату, альбуміну, показник загальної антиоксидантної активності та ємності крові [3, 8, 9, 32]. В лабораторній практиці для оцінки тотального (загального) оксидантного статусу (ТОС) та сумарної антиоксидантної ємності (АОЄ) крові та антиоксидантного статусу активно застосовуються автоматизовані методи та тест системи [41,43, 49, 52, 53].

Король Леся Вікторівна
lesyakorol@meta.ua

Останнім часом зростає кількість досліджень з оцінкою комплексу показників Тгохолеквівалентної антиоксидантної здатності сироватки крові (ТАС), індексу ОС (ІОС), концентрації цитокінів чи маркерів ушкодження нирок. Так, досліджуючи у хворих на діабетичну нефропатію (ДН) і з термінальною стадією ниркової недостатності активність пролідази, ТОС, ІОС, ТАС; авторами визначено кореляції цих показників з концентрацією глюкози і креатиніну та запропоновано визначення активності пролідази, ТАС і ІОС як біомаркерів для діагностики ураження нирок [43].

Зростає і кількість досліджень, щодо визначення селективних маркерів органоспецифічного ОС та використання маркерів ОС як предикторів ускладнень хвороб. За допомогою показників ОС на сьогодні розроблено ряд способів прогнозування виживання діалітичних пацієнтів. Відомий спосіб прогнозування виживання хворих, які лікуються гемодіалізом (ГД) шляхом визначення концентрації МДА у крові пацієнтів [29] та за його рівня $\geq 2,345$ нмоль/л прогноують підвищений ризик смертності.

Розширюється й діапазон досліджень з використанням маркерів, які можуть бути як антиоксидантами, так і прооксидантами або маркерами запалення. Серед таких біомаркерів чільне місце посідає ЦП (ЕС 1.16.3.1), що є одним з ключових позаклітинних антиоксидантів, який містить Cu^{2+} , бере участь у окисно-відновних реакціях, окислює ароматичні аміни, аскорбінову кислоту та інші сполуки, перехоплює супероксидний радикал [2, 17, 31, 44,48]. Відомо, що ЦП бере участь в окисненні Fe^{2+} в плазмі крові, а утворене Fe^{3+} потім вбудовується в молекулу апо-ТР [2, 21, 37]. Однак в умовах підвищеного ОС ЦП може діяти як прооксидант шляхом донорства вільних іонів міді, що індують утворення активних метаболітів кисню (АМК) і окислення ліпопротеїнів низької щільності [40].

Lee M. J. et al. [40] продемонстрували, що вихідний рівень ЦП в сироватці є незалежним прогностичним фактором для розвитку діабетичної нефропатії (ДН) у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. В іншому дослідженні [48] показано, що ЦП є фактором прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН). За даними авторів [51] було визначено значущі маркери для ДН, серед яких ЦП, IgG і ТР в сечі, що прогноують початок нефропатії. Показано роль ЦП в розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) при ХХН [48] та описані серцево-судинні ефекти дефіциту Cu^{2+} і вплив на активність СОД в крові хворих на ДН [20]. Відомий також спосіб прогнозування високого ризику 5-річної смертності у хворих з серцевою недостатністю [38], що включає визначення рівня ЦП сироватки крові та за його рівня $\leq 21,5$ мг/дл прогноують високий ризик смертності.

Зважаючи на досить широку розповсюдженість ХХН, прогресуюче зниження функції нирок

у цих хворих, несприятливий прогноз та високу смертність пацієнтів, які лікуються методами діалітичної ниркової замісної терапії (ДНЗТ), актуальним є пошук та розробка нових тестів як для оцінки метаболічних порушень та ризику розвитку ускладнень перебігу хвороби, так і для оцінки ефективності її лікування у цих пацієнтів з метою уповільнення прогресування захворювання та для корекції метаболічних порушень, в тому числі спричиненим розвитком ОС в організмі хворого.

Впродовж останніх десятиріч чимала кількість робіт присвячена вивченню змін оксидантно-антиоксидантного (О/А) балансу в крові у хворих на ХХН, які лікуються методами ДНЗТ [26, 30, 45, 46, 47, 49, 52], та пов'язаними з ними ускладненнями [34, 50, 53], із розвитком супутніх синдромів [7, 19, 24,]. Саме для цієї когорти пацієнтів характерні як універсальні для ХХН чинники ініціації ОС, так і розвиток у цих пацієнтів метаболічних порушень, супутніх синдромів, станів під впливом діалітичних процедур, що спричинюють посилення ОС.

Серед основних цільових напрямків досліджень ОС у діалітичних пацієнтів є визначення особливостей змін О/А показників залежно від процедури діалізу та типу діалітичних мембран; дослідження впливу модальності ДНЗТ на О/А показники; дослідження змін О/А показників за умов розвитку ССУ у таких пацієнтів [33, 34, 37], за наявності у них гіпертензії [24], порушень нутриційного статусу [19, 50], розвитку хронічного запалення [19, 47, 52] та за наявності анемії, яка теж є прооксидантним станом [12].

Досліджуючи зміни О/А показників до та після процедури ГД К. Albarello et al. [25] намагалися оцінити вплив ГД на модифікований ішемією альбумін (ІМА) і КГП та дослідити роль ІМА в якості маркера протеїнового окислення, вимірюючи їх рівні безпосередньо перед ГД і після закінчення ГД, та показали, що концентрації ІМА та КГП були значно вищими після ГД, ніж до сеансу, що, на думку авторів, може бути пов'язано зі збільшенням інтенсивності ОС, пов'язаного з ГД, а КГП і ІМА, є важливими біомаркерами для оцінки окислення протеїнів після ГД. В іншому дослідженні G. Yildiz et al. [52] визначали ТОС, ІОС і ТАС до і після ГД і показали, що маркери ТОС і ТАС значно знижуються після ГД в порівнянні з пред-ГД. Інші автори вимірювали активність СОД, КАТ, вміст тіобарбітуроактивних продуктів (ТБКАП), ГП і ТАС і припустили, що втрата та інактивація антиоксидантних факторів в поєднанні з підвищеним активності процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) під час процедури ГД зумовлені мембраною діалізоторів [53].

Досліджуючи вплив діалітичних мембран на О/А автори [49] встановили, що концентрація МДА та активність КАТ еритроцитів збільшилися, рівні ТАС та активність СОД еритроцитів зменшилися як у користувачів целюлозних, так і полісульфонових мембран, проте з різною виразністю, що дало змогу

авторам стверджувати, що тип діалізної мембрани впливає на ОС після ГД з можливими наслідками для захворюваності та смертності пацієнтів. P. Ramakrishna et al. [23] при використанні полісульфонової діалізної мембрани відмітили збільшення МДА та КАТ еритроцитів поряд зі зменшенням рівнів вітаміну Е в плазмі. Визначаючи концентрацію ТБКАП, КГП та вимірюючи активність КАТ, СОД та ГП автори [18] підтвердили, що ступінь зв'язаного з ГД зростання інтенсивності ОС залежить від типу діалізної мембрани. Застосування купрофанових мембран викликало більш високе зростання продукції ОП, поряд з більш низьким компенсаторним збільшенням антиоксидантів у порівнянні з полісульфоновими мембранами. Автори вважають, що ГД-хворі стикаються з виразним порушенням у позаклітинній окисно-відновній системі в умовах уремії, що посилюється процедурою ГД. Тому варто враховувати той факт, що підвищений ОС є важливою терапевтичною мішенню для фармакологічної терапії і ослаблення сумісності діалізної системи у ГД-пацієнтів [18].

Чимало досліджень пов'язано з вивченням О/А показників у пацієнтів залежно від модальностей ДНЗТ [26, 30, 45, 46, 47, 49, 52]. Так, оцінюючи ОС у пацієнтів з пре-діалізом, ГД і перитонеальним діалізом (ПД) для перевірки впливу антигіпертензивних препаратів та контролю за інтенсивністю ОС автори показали, що для ГД-пацієнтів з контролем об'єму були характерні більш низькі показники МДА, ніж у інших груп пацієнтів ($p < 0,001$), а величини активності КАТ і СОД мали вищі рівні у ПД-пацієнтів ($p < 0,001$) [24]. Інші автори [46] відмітили, що група ПД показала нижчий окислювальний баланс та нижчий вміст мітохондріального 8-оксоdG у порівнянні з контрольною групою. На думку авторів кращий контроль за ОС у ПД-пацієнтів можна пояснити тим, що цей метод більш біосумісний, і це може допомогти знизити ризик ССУ. Дещо аналогічну думку висловили інші дослідники продемонструвавши дані про більш високий рівень ОМП у ГД-хворих порівняно з групою ПД хворих і підтвердивши, що модальність діалізу впливає на процеси окиснення протеїнів та ОС, але не впливає на рівень вітамінів та антиоксидантний статус або запалення. H. F. Tbahriti et al. [22] встановили, що вміст ТБКАП був вищим у ГД-хворих, тоді як вміст КГП був більш підвищений у ПД-хворих.

Відома роль ОС у фізіологічних реакціях на шляху формування ССУ у хворих на ХХН. Пацієнти з ХХН, особливо в умовах тривалого ГД, мають високу частоту передчасних ССУ. Z. Hambali et al. [33] порівнюючи у групах пацієнтів з ХНН з і без ССУ показали, що рівень СОД був значно нижче у пацієнтів з ССУ ($P < 0,05$). Аналіз логістичної регресії показав значний взаємозв'язок випадків ССУ з віком, чоловічою статтю, діабетом, рівнем СОД і ліпідним профілем у пацієнтів з ХНН.

Не дивлячись на чисельні дослідження на сьогодні залишається актуальним пошук діагнос-

тичних критеріїв оцінки ОС та встановлення діагностичної значимості показників ОС та АОЗ як критеріїв прогресування хвороб нирок або оцінки ефективності лікування. Необхідним є створення стандартизованих лабораторних критеріїв для подальшого використання в клініці з метою призначення фармакологічних препаратів для корекції О/А дисбалансу крові у хворих на ХХН.

Серед переваг використання розрахункових коефіцієнтів та індексів ОС є багаторівнева оцінка функціонування ключових ензимів АОС з одночасним визначенням їх ролі у розвитку ОС, використання як критеріїв виразності ОС декількох параметрів; пріоритетний підхід до диференційної оцінки внеску кожної складової формули шляхом розрахунку співвідношення з нормою. Серед чисельних переваг використання автоматизованих методів дослідження з використанням біохімічних наборів реактивів для визначення ТАС чи ІОС, є і недоліки. Так, для оцінки ТАС використовується один єдиний параметр (Trochol-еквівалентна антиоксидантна здатність сироватки крові) без урахування внеску показників АОС і діагностики порушень інших ланок АОС.

Раніше нами було запропоновано використання визначення концентрації ЦПс та ТРс ГД-пацієнтів з метою прогнозування адекватності ГД [5,13]. Запропоновано визначення співвідношення ЦП/ТР (КЦП/ТР і КЦП/ТР (%)) [5, 6,13] та АОс сироватки крові (АОсс) [14], ІОС [5, 11].

Методи дослідження. Для математичного розрахунку коефіцієнтів ми попередньо визначали концентрацію в крові МДА за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, рівень КГП за реакцією з 2-4-днітро-фенілгідразіном, ЦПс- за реакцією з п-фенілендіаміном гідрохлоридом, ТРс за реакцією з залізо-амоній-цитратом, SH групи [5, 27]. Для розрахунку ІОС можливо використання даних показників визначених за допомогою інших методів чи із застосування готових тест-систем. Оскільки у формулах більшості індексів використовується відношення до середнього показника в контрольній групі вплив різних методик майже не впливає на їх величини. Запропоновані показники є достатньо чутливими та інформативними, дозволяють охарактеризувати стан О/А системи у хворих на ХХН та використовувати їх для поліпшення діагностики метаболічних розладів у даної когорти пацієнтів, оцінки ефективності лікування, попередження ризику розвитку ускладнень та уточнення адекватності ГД.

Методика прогнозування адекватності програмного гемодіалізу у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії. На сьогодні залишається актуальною розробка нових тестів прогнозування адекватності ГД. Оцінку адекватності ГД здійснюють за діалізною дозою, яка визначається на основі оцінки усунення низькомолекулярних уремичних токсинів, найбільш придатним маркером з яких є сечовина (розраховується до та після сеансу ГД). Для

прогнозування адекватності ГД додатково нами запропоновано визначення до початку сеансу ГД коефіцієнта КЦП/ТР(%) [5, 13]

$$\text{КЦП/ТР(\%)} = \left[\frac{\text{ЦП/ТР хворого} - \text{ЦП/ТР норми}}{\text{ЦП/ТР норми}} \right] \times 100\%$$

В табл.1. продемонстровано, як змінюються концентрації ЦП та ТР у сироватці крові (ЦПс і ТРс) хворих у міру погіршення адекватності ГД, що характеризується помірним зростанням концентрацій ЦПс, значущим зниженням концентрації ТРс ($p < 0,02$), вірогідним зростанням співвідношення ЦП/ТР ($p < 0,001$) та статистично вірогідним підвищенням коефіцієнту КЦП/ТР (%) ($p < 0,001$). Це свідчить про виснаження сироваткової ланки АОС, про значно зростаючу виразність метаболічних зсувів у цих пацієнтів та про можливість використання показника КЦП/ТР (%) як прогностич-

ного критерію для оцінки адекватності ГД для своєчасного корегування на цій підставі лікувальних заходів щодо збереження якомога довше залишкової функції нирок, подовження тривалості життя та поліпшення його якості у цих хворих. Аналіз результатів дослідження розрахунку співвідношення ЦП/ТР у сироватці крові хворих на ХХН V стадії та КЦП/ТР (%) ще до початку сеансу ГД окремо у кожній із досліджуваних груп, що формувалися на підставі співставлення з адекватністю проведеного у цих пацієнтів програмного ГД (за величиною Kt/V та комплексом об'єктивних та суб'єктивних ознак), показав, що, якщо величина КЦП/ТР (%) не перевищує 100%, прогнозують, що ГД буде адекватним, якщо реєструється у межах 100-190% – частково адекватним, а, якщо буде вищою за 190%, – неадекватним.

Таблиця 1

Концентрація в крові ЦПс, ТРс, їх співвідношення КЦП/ТР та КЦП/ТР(%) залежно від адекватності (за величиною Kt/V та комплексом об'єктивних та суб'єктивних ознак) проведеного ГД (M ± m)

Хворі на ХХН V ст.	ЦПс (г/л)	ТРс (г/л)	КЦП/ТР	КЦП/ТР (%)
1 група (адекватний ГД, n = 21)	0,223 ± 0,015	2,70 ± 0,171 p < 0,05	0,082 ± 0,0031 p < 0,001	85,0 ± 5,71 p < 0,001
2 група (частково адекватний ГД, n = 29)	0,260 ± 0,0131 p < 0,02	2,10 ± 0,181,2 p < 0,01; p < 0,05	0,122 ± 0,0051,2 p < 0,001; p < 0,001	173,0 ± 11,41,2 p < 0,001; p < 0,001
3 група (неадекватний ГД, n = 17)	0,264 ± 0,0161 p < 0,02	1,92 ± 0,271,3 p < 0,01; p < 0,02	0,139 0,0071,3,4 p < 0,001; p < 0,001, p < 0,05	218,0 ± 17,21,3,4 p < 0,001; p < 0,001, p < 0,05
Контроль, n = 30	0,218 ± 0,011	5,0 ± 1,0	0,044 ± 0,001	

Примітка: статистично достовірна різниця у порівнянні з контролем – 1; статистично достовірна різниця у порівнянні між 1-ю та 2-ю групами – 2; між 1-ю та 3-ю групами – 3; між 2-ю та 3-ю групами – 4.

Згідно даного методу точність прогнозування адекватності ГД у хворих на ХХН VГД стадії за КЦП/ТР (%) не перебільшує ± 6,7% у двох паралельних визначеннях, тобто цей показник доцільно використовувати як додатковий прогностичний біомаркер адекватності ГД у хворих на ХХН V стадії.

Методика оцінки ризику розвитку ускладнень перебігу хронічної хвороби нирок VД стадії: за співвідношенням ЦП/ТР. На сьогодні оцінку прогнозу перебігу хвороби у пацієнтів з ХХН VД ст здебільшого здійснюють за індексом коморбідності

(ІК) за Charlson та співав. але за допомогою тільки визначення прогностичного ІК здійснити оцінку ризику розвитку ускладнень перебігу хвороби з урахуванням метаболічних порушень ініційованих ОС та суттєвого зниження АЗ у цих пацієнтів не завжди можливо. Нами встановлено, що ще до початку сеансу ГД, у міру зростання ІК вірогідно зростає співвідношення ЦП/ТР - КЦП/ТР (табл. 2), що свідчить про зростаючу виразність метаболічних зсувів у цих пацієнтів та про можливість використання перелічених показників для оцінки ризику розвитку ускладнень хвороби [6].

Таблиця 2

Концентрація ЦПс, ТРс та КЦП/ТР у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії (ХХН-VДст.) залежно від індексу коморбідності (ІК) (M ± m)

№	Групи, що досліджувалися	Показники, що визначалися		
		ЦПс, (г/л)	ТРс, (г/л)	КЦП/ТР
1	ХХН – VД ст, ІК = 3 бали, n = 24	0,223 ± 0,015	2,70 ± 0,181 p < 0,05	0,082 ± 0,0031 p < 0,001

Продовження табл. 2

№	Групи, що досліджувалися	Показники, що визначалися		
		ЦПс, (г/л)	ТРс, (г/л)	КЦП/ТР
2	ХХН – ВД ст, ІК = 4 бали, n = 21	0,261 ± 0,0141 p < 0,02	2,20 ± 0,181,2 p < 0,01; p < 0,05	0,119 ± 0,0041,2 p < 0,001; p < 0,001
3	ХХН – ВД ст, ІК = 5 балів, n = 15	0,260 ± 0,0141 p < 0,02	2,03 ± 0,221,3 p < 0,01; p < 0,02	0,128 ± 0,0071,3 p < 0,001; p < 0,001
4	ХХН – ВД ст, ІК = 6 балів, n = 13	0,266 ± 0,0191 p < 0,05	1,90 ± 0,341,4 p < 0,01; p < 0,05	0,140 ± 0,0091,4,5 p < 0,001; p < 0,001; p < 0,05
5	Контроль, n = 30	0,218 ± 0,011	5,0 ± 1,0	0,044 ± 0,001

Примітка: статистично достовірні різниці у порівнянні з контролем – 1; статистично достовірні різниці у порівнянні між 1-ю та 2-ю групами – 2; між 1-ю та 3-ю групами – 3; між 1-ю та 4-ю групами – 4; між 2-ю та 4-ю групами – 5

Індивідуальний аналіз показав, що при збільшенні величини КЦП/ТР за його середнє контрольне значення у 1,5-2,0 рази, що відповідає ІК у 3 бали, ризик розвитку ускладнень перебігу ХХН ВД ст оцінюють як низький; у 2,1-2,7 рази, що відповідає ІК у 4 бали, – як помірний; у 2,8-3,0 рази, що відповідає ІК у 5 балів, – як високий; у 3,1 та більше разів, що відповідає ІК у 6 та більше балів – як дуже високий. Згідно методу, що нами рекомендується [5, 6], точність оцінки ризику розвитку ускладнень перебігу ХХН у ГД-хворих за КЦП/ТР у сироватці крові не перебільшує ± 6,9 % у двох паралельних визначеннях, тобто КЦП/ТР об'єктивно та інформативно відбиває стан системи ЦП-ТР, доцільно використовувати як прогностичний біомаркер у хворих на ХХН ВД стадії.

Методика оцінки ефективності корекції О/А дисбалансу за показником АОЄ сироватки крові у хворих на ХХН ВД стадії. Як вже зазначалося, продукти пероксидації мають цитотоксичну дію. Це спонукає до постійного пошуку нових та оптимізації існуючих методів лікування пацієнтів з ХХН ВД ст. У зв'язку з цим раціональний вибір препаратів набуває важливого значення з точки зору ефективності, безпечності та необхідності їх застосування. На сьогодні переконливо доведено позитивний

вплив чисельних лікарських засобів з антиоксидантним механізмом дії на загальну неспецифічну систему біохімічного захисту клітин від ушкоджуючої дії АМК. Але й досі не впроваджено в практику єдиного лабораторного критерію щодо оцінки ефективності застосування препаратів для корекції ОС.

На прикладі застосування мембрано-стабілізуючого ліпосомного препарату у хворих на ХХН ВД стадії (табл. 3) нами запропонована методика лабораторної оцінки ефективності препарату за змінами рівнів АОЄс, що математично розраховується за формулою [14]:

$$АОЄс = (ЦПх/ЦПк + ТРх/ТРк + SHx/SHк) : 3$$

АОЄс – антиоксидантна ємність сироватки крові, 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 у хворого; SHк – вміст SH контролю (середнє значення); 3 – кількість доданків.

Так до лікування для цієї групи пацієнтів характерне вірогідне зниження величини АОЄс порівняно з контролем (p < 0,01), що свідчить про зниження АЗ організму та про порушення балансу О/А реакцій у бік розвитку ОС.

Таблиця 3

Антиоксидантна ємність сироватки крові (АОЄс) хворих на ХХН ВД ст до та після курсу застосування Ліпіну (M ± m)

№ за/п	Групи, що досліджувалися		Антиоксидантна ємність крові (од.)	Статистичний показник
1.	Група ХХНВД (n = 22)	до лікування,	0,66 ± 0,027	p1-3 < 0,01
2.		після лікування	0,86 ± 0,031	p1-2 < 0,001
3.	Група контролю (n = 30)		1,0 ± 0,1	p2-3 > 0,05

Після лікування показник АОЄс статистично підвищився порівняно з аналогічним показником до лікування (p < 0,001) майже досягаючи рівнів контролю, що свідчить про позитивний вплив даного препарату на стан О/А балансу у цих хворих.

Індивідуальний аналіз динаміки змін рівнів АОЄс засвідчив позитивний вплив даного препарату у 82% хворих на ХХН ВД стадії. Метод [15], що рекомендується, потребує невеликої кількості біологічного матеріалу, є необтяжливим для хворого,

інформативним, дає об'єктивну оцінку отриманим результатам завдяки обчисленню показника АОЄ у відносних одиницях, не має обмежень у практичному застосуванні, дозволяє підвищити точність діагностики – коефіцієнт варіабельності методу не перевищує $\pm 6,3\%$.

Методика розрахунку індексу оксидативного стресу. Для оцінки інтенсивності ОС нами запропоновано розрахунок індексу оксидатії (ІО) або ІОС [5, 12, 27] і залежно від його кількісних величин діагностувати ОС і прогнозувати на цій підставі перебіг хвороби та ефективність лікування.

$$IO = MDAx/MDAk : [AO\epsilon],$$

де ІО – індекс оксидатії; АОЄс – антиоксидантна ємність крові

Або більш розширену формулу

$$IO\epsilon = [(MDAx/MDAk + KГПx/KГПн) : 2] : AO\epsilon\epsilon,$$

де ІОС – індекс ОС; МДАх – вміст МДА у хворого; МДАк – вміст МДА контролю (середнє значення) КГПх – вміст КГП у хворого; КГПк – вміст КГП контролю (середнє значення); АОЄс – антиоксидантна ємність крові

Запропоновані методики [5, 12, 27] оцінки ОС у крові є доступними, інформативними, нескладними у виконанні, необтяжливими для хворого, потребують невеликої кількості біологічного матеріалу та дають об'єктивну оцінку отриманих результатів за рахунок обчислення ІО та ІОС у відносних одиницях, що дозволяє підвищити точність діагностики – коефіцієнт варіабельності способу не перевищує $\pm 6\%$.

Методика оцінки ефективності корекції О/А статусу у хворих на ХХН VГД стадії з анемією. Анемія є найбільш частим коморбідним станом у пацієнтів з ХХН та однією з причин порушення балансу О/А реакцій та розвитку ОС. З огляду на вищезазначене для вибору оптимальної схеми лікування анемічних станів у кожного пацієнта важливо мати не тільки об'єктивні критерії оцінки ефективності їх лікування (основний – це стабілізація рівня гемоглобіну)[7], але важливо також мати об'єктивні критерії корекції О/А статусу у цих хворих. Нами запропоновано методику [12] оцінки ефективності застосування сахарату заліза у хворих на ХХН VГД стадії з анемією та його вплив на інтенсивність ОС за змінами рівнів ІОС до та після курсу лікування (табл. 4).

Таблиця 4

Індекс оксидативного стресу (ІОС) у сироватці крові хворих на ХХН VГД стадії з анемією до та після застосування сахарату заліза ($M \pm m$)

№ а/п	Групи, що досліджувалися		ІОС (од.)	Статистичний показник
1.	Група ХХН VГД (n = 18)	до лікування	6,15 \pm 0,7	p1-3 < 0,001
2.		після лікування	2,51 \pm 0,67	p1-2 < 0,02
3.	Група контролю (n = 30)		1,036 \pm 0,04	p2-3 < 0,01

Аналіз отриманих результатів показав, що після застосування препарату рівень ІОС статистично значно зменшився порівняно з аналогічним показником до лікування ($p < 0,02$), хоча і залишився вищим за показник контролю, що свідчить про позитивний вплив антианемічного препарату, що застосовувався, на стан О/А балансу у цих хворих.

Така позитивна динаміка величин ІОС під впливом сахарату заліза обумовлена позитивними змінами всіх показників, що є складовими формули розрахунку ІОС. Результати індивідуального аналізу засвідчили, що у всіх без винятку пацієнтів (у 100%) після закінчення курсу лікування мало місце зниження у середньому на 59% (у 2,45 рази) рівня ІОС, що, в свою чергу, обумовлено підвищенням у 83% хворих концентрацій ТРс та ЦПс (у середньому у 2 рази) та помірним підвищенням концентрації SH-груп (у середньому на 16%), а також зниженням концентрації МДА (у середньому на 46%). Згідно даних індивідуального аналізу ІОС засвідчив у 100% хворих на ХХН VГД стадії з анемією позитивний вплив сахарату заліза на О/А стан щодо корекції О/А статусу. Згідно методу [12], що рекомендується, точність оцінки ефективності О/А статусу у хворих на ХХН VГД стадії з анемією

за рівнем ІОС не перебільшує $\pm 5,9\%$ у двох паралельних визначеннях, тобто ІОС доцільно використовувати для своєчасної корекції протоколу терапії. Використання відносного показника (ІОС) дозволяє усунути залежність кінцевого результату від методів його визначення, одиниць виміру тощо. Доступність устаткування та реактивів дозволяє використовувати його неодноразово у кожній клініко-діагностичній лабораторії.

ВИСНОВКИ:

1. Для оцінки стану О/А системи та для стандартизації лабораторного процесу запропоновано розрахунок коефіцієнтів: ЦП/ТР, АОЄ та ІОС сироватки крові.
2. Доведена доцільність оцінки ризику розвитку ускладнень перебігу ХХН VГД стадії, а також можливість прогнозування адекватності програмного ГД у хворих на ХХН V стадії за допомогою визначення індивідуально у кожного пацієнта співвідношення та КЦП/ТР (%) у сироватці крові ще до початку сеансу ГД.
3. Позитивна динаміка змін компонентів О/А балансу крові у хворих на ХХН VГД стадії після проведення курсу медикаментозної терапії

підтверджує доцільність використання цих показників для оцінки ефективності корекції О/А статусу та свідчить про позитивний ефект лікувальних заходів, що застосовувалися.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бубликов Д. С. Концентрация тиобарбитуратреактивных продуктов в сыворотке крови – золотой стандарт диагностики оксидативного стресса / Д. С. Бубликов, Е. Н. Воробьева // Клин. лаб. диаг. – 2012. - № 9. – С. 31-34.
2. Василец И. М. Церулоплазмины. Их молекулярная структура и биологические функции / И. М. Василец // Успехи биол. химии. – 2004. – № 14. – С. 172-200.
3. Интегральная оценка оксидантно-антиоксидантного статуса у больных в отделении нейрореанимации нормализованный коэффициент оксидации / Н. Н. Епифанцева, Т. И. Борщикова, Ю. А. Чурляев [и др.] // Клин. лаб. диаг. – 2013. – №11. – С. 31-34.
4. 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.
- Король Л. В. Біохімічні методи оцінки оксидативного статусу у хворих на хронічну хворобу нирок / Л. В. Король, Л. Я. Мигаль, Г. Г. Нікуліна, М. О. Колесник // Методичні рекомендації. – Київ, 2013. – 30 с.
5. Король Л. В. Прогностичне значення визначення церулоплазміну, трансферину та їх співвідношення у крові хворих на хронічну хворобу нирок V Д стадії / Л. В. Король, Л. Я. Мигаль, І. О. Дудар, Ю. І. Гончар // Лабораторна діагностика. – 2014. – № 2 (68). – С. 9-14.
6. Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії з анемією / Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги // Наказ МОЗ України № 89 від 11.02.2016.
7. Мхітарян Л. С. Окислювальний стрес: механізми розвитку і роль в патології. – Київ, 2004. – 223 с.
8. Нагорная Н. В. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки / Н. В. Нагорная, Н. А. Четверик // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2(23). – С. 31-35.
9. Окислительный дистресс у пострадавших сочетанной травмой [Electronic resource] / М. Ш. Хубутія, А. К. Шабанов, Г. В. Булава [и др.] // Общая реаниматология. – 2014. – №10(2). – С. 23-30. – Access mode: DOI:10.15360/1813-9779-2014-2-23-30.
10. Пат. № 102192, UA, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб інтегральної оцінки оксидантно-антиоксидантного балансу у сироватці крові / Л.В. Король, Л.Я. Мигаль; ДУ “ІН НАМН України”; № а 2012 05647, 08.05.2012. Опубл. 10.06. 2013, Бюл. № 11.– 4 с.
11. Пат. № 102456, UA, МПК A61P 13/12 (2006.01), B01D 61/24 (2006.01), G 01N 33/49 (2006.01). Спосіб оцінки ефективності корекції оксидантно-антиоксидантного статусу у хворих на хронічну хворобу нирок VГД стадії з анемією / Л.В. Король, І.О. Дудар, Л.Я. Мигаль, Ю.І. Гончар; ДУ “ІН НАМН України”; № u 2015 05238, 28.05.2015. Опубл. 26.05.2015, Бюл. № 20.– 5 с.
12. Пат. № 62757, UA, МПК G 01 N 33/49 (2006.01). Спосіб прогнозування адекватності програмного гемодіалізу у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії / І.О. Дудар, Л.В. Король, Л.Я. Мигаль, Ю.І. Гончар; ДУ “ІН АМН України”; № u 2011 02786, 10.03.2011. Опубл. 12.09. 2011, Бюл. № 17.– 5 с.
13. Патент на КМ № 113602 UA, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб інтегральної оцінки антиоксидантної ємності сироватки крові / Л.В. Король, Л.Я. Мигаль; ДУ “ІН НАМН України”; № u 2016 06863, 23.06.2016. Опубл. 10.02.2017, Бюл №3. – 4 с.
14. Патент на КМ № 119038 UA, МПК G01N 33/49 (2006.01), B01D 61/24 (2006.01) Спосіб оцінки ефективності корекції антиоксидантної ємності сироватки крові у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії / Л.В. Король, Л.Я. Мигаль, І.О. Дудар, І. М. Шіфріс; ДУ “ІН НАМН України”; № u 2017 02231, 10.03.2017. Опубл. 10.09.2017, Бюл №17. – 5 с.
15. Проантиоксидантна система організму людини, оксидативний стрес, його наслідки і шляхи подолання. I Оксидативний стрес. / М. О. Полумбрик. О. М. Полумбрик, Я. Г. Бальон, О. Г. Резніков // Наукові праці НУХТ. – 2014. – Том 20, №4. – С. 19-29.
16. Уровень церулоплазмينا при трансплантации печени связан с напряженностью оксидативного стресса / Н. В. Кунцевич, Л. В. Макарова, Г. А. Олефиренко [и др.] // Клин.лаб. диаг. – 2012. – № 9. – С. 87-88.
17. Acute effects of hemodiaysis on oxidative stress parametrs in chronic uremic patients: comparison of two dialysis membranes / Н. I. Varan, B. Dursun, E. Dursun [etal.] // Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis. – 2010. – № 3. – P. 39–45.
18. Ahmadi A. Effect of alpha-lipoic acid and vitamin E supplementation on oxidative stress, inflammation, and malnutrition in hemodialysis patients. [Electronic resource] / A. Ahmadi, N. Mazooji, J. Roozbeh, Z. Mazloom, J.Hasanzade // Iran J Kidney Dis. – 2013. – Vol. 7, № 6. – P. 461-467. – Access mode: PMID:24241092.

19. *Al-Bayati M. A.* Cardiovascular effects of copper deficiency on activity of superoxide dismutase in diabetic nephropathy [Electronic resource] / M. A. Al-Bayati, D. A. Jamil, H. A. Al-Aubaidy. // *N Am J Med Sci.* - 2015. - Vol. 7, №2. - P.41-46. - Access mode: doi: 10.4103/1947-2714.152077.
20. Diagnostic Value of Ceruloplasmin in the Diagnosis of Pediatric Wilson's Disease [Electronic resource] / J. A. Kim, H. J. Kim, J. M. Cho [et al.] // *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* - 2015. - Vol. 18, №3. - P. 187-192. - Access mode: doi: 10.5223/pghn.2015.18.3.187.
21. Effect of different stages of chronic kidney disease and renal replacement therapies on oxidant-antioxidant balance in uremic patients [Electronic resource] / H. F. Tbahriti, A. Kaddous, M. Bouchenak, K. Mekki // *BiochemResInt.* - 2013. - Article ID358985. URL: doi: 10.1155/2013/358985.
22. Effect of reuse of polysulfone membrane on oxidative stress during hemodialysis [Electronic resource] / P. Ramakrishna, E. P. Reddy, M. M. Suchitra [et al.] // *Indian J. Nephrol.* - 2012. - Vol. 22, N3. - P. 200-205. - Access mode: doi: 10.4103/0971-4065.98758.
23. *Günel S. Y.* The assessment of oxidative stress on patients with chronic renal failure at different stages and on dialysis patients receiving different hypertensive treatment [Electronic resource] / S. Y. Günel, B. Ustündağ, A. İ. Günel // *Indian J ClinBiochem.* - 2013. - Vol. 28, № 4. - P. 390-395. - Access mode: doi: 10.1007/s12291-013-0316-1.
24. Ischemia modified albumin and carbonyl protein as potential biomarkers of protein oxidation in hemodialysis / K. Albarello, G. A. dosSantos, G. V. Bochi [et al.] // *ClinBiochem.* - 2012. - Vol. 45(6). - P. 450-454.
25. *Kolesnyk M.* Oxidative stress markers in CKD V patients / M. Kolesnyk, N. Stepanova, L. Korol, M. Kulizkyi, O. Ablogina, L. Migal // *Nephrology Dialysis Transplantation.* - 2014. - (Supplement). - P. 251
26. *Korol L. V. N. M.* Intensity of oxidative stress and activity of angiotensin converting enzyme in blood of patients with uncomplicated pyelonephritis / L. V. Korol, L. Ya. Migal, N. M. Stepanova // *Ukr. Biochem. J.* - 2017. - 89(2). - P. 99-105. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj89.02.099>
27. *Lushak V. I.* Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification / V. I. Lushak // *Chem. Biol. Interact.* - 2014. - Vol. 224. - P.164-175.
28. Malondialdehyde can predict survival in hemodialysis patients / C. C. Rusu, S. Racasan, I. M. Kacsó [etal] // *ClujulMedical.* - 2016. - V. 89 (2). - P. 250-256.
29. Markers of inflammation and oxidative stress in peritoneal dialysis: a comparison between high and low peritoneal transporters / D. N. Cruz [et al.] // *J. Nephrol.* - 2010. - Vol. 23, №4. - P. 453-458.
30. *Nikolic A.* Ceruloplasmin and antioxidative enzymes in pre-eclampsia / A. Nikolic, V. Cabarkapa, A. Novakov-Mikic [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* - 2015. - Vol. 23. - P.1-7.
31. Oxidative Stress and Chronic Renal Disease – Clinical Aspects [Electronic resource] / L. DelVecchio, M. Canarini, A. Cavalli, F. Localetti // *System Biology of free Radicals and Antioxidants* - 2014. Editors: Laher, Ismail (Ed.) P. 2625-2644. Access mode: <http://www.springer.com/us/book/9783642300172>.
32. Oxidative stress and its association with cardiovascular disease in chronic renal failure patients [Electronic resource] / Z. Hambali, Z. Ahmad, S. Arab, H. Khazaai // *Indian J Nephrol.* 2011. Vol. 21, №1. P. 21-25. URL: doi: 10.4103/0971-4065.75218.
33. Oxidative stress in patients with cardiovascular disease and chronic renal failure [Electronic resource] / A. Popolo, G. Autore, A. Pinto, S. Marzocco // *Free Radic Res.* - 2013. - Vol. 47, № 5. - P. 346-356. URL: doi: 10.3109/10715762.2013.779373
34. *Palmeri B.* Oxidative stress tests: overview, reliability and use / B. Palmeri, V. Sblendorio // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2007. - Vol.11. - P. 309-342.
35. 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 [et al.] // *Atherosclerosis.* - 2014. - Vol. 234, №2. - P. 415-20. - Access mode: doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.005. Epub 2014 Apr 3. PMID:24763406
36. Plasma ceruloplasmin, a regulator of nitric oxide activity, and incident cardiovascular risk in patients with CKD [Electronic resource] / D. J. Kennedy, Y. Fan, Y. Wu [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* - 2014. - Vol. 9, № 3. - P. 462-467. - Access mode: doi: 0.2215/CJN.07720713.
37. Prognostic Value of Elevated Serum Ceruloplasmin Levels in Patients with Heart Failure / M. Hammadah, Y. Fan, Y. Wu, S. Hazen L., W. H. Wilson Tang // *Journal of cardiac failure.* - 2014. - V. 20 (12). - P. 946-952.
38. Protein oxidation in chronic kidney disease [Electronic resource] / G. Caimi, C. Carollo, E. Hopps [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* - 2013. - Vol. 54, №4. - P.409-413. - Access mode: doi: 10.3233/CH-131739. PMID:23719419.
39. Serum Ceruloplasmin Levels as a Predictor for the Progression of Diabetic Nephropathy in Korean Men with Type 2 Diabetes Mellitus [Electronic resource] / M. J. Lee, C. H. Jung, Y. M. Kang [et al.] // *Diabetes Metab J.* - 2015. - Vol. 39, № 3. - P. 230-239. URL: doi: 10.4093/dmj.2015.39.3.230.

40. Serum paraoxonase, TAS, TOS and ceruloplasmin in brucellosis. / Ö. Demirpençe, B. Sevim, M. Yıldırım [et al.] // *Int J ClinlandExpMed.* – 2014. – Vol.7, № 6. – P.1592-1597.
41. Serum prolidase activity and oxidativestatus in patients with diabetic neuropathy [Electronic resource] / E. Uzar, Y. Tamam, O. Evliyaoglu [etal.] // *Neurol Sci.* – 2012. – Vol. 33, № 4. – P. 75-80. – Access mode: doi: 10.1007/s10072-011-0857-0. Epub 2011 Nov 27.
42. 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 [et al.] // *Biochemistry Research International.* – 2014; ID Article 291458. – Access mode: doi:10.1155/2014/291458.
43. Sokolov A. V. Lactoferrin, myeloperoxidase, and ceruloplasmin: complementary gearwheels cranking physiological and pathological processes [Electronic resource] // A. V. Sokolov, E. T. Zakharova, V. A. Kostevich [et al.] // *Biometals.* - 2014. – Vol. 27, № 5. – P. 815-828. – Access mode: doi: 10.1007/s10534-014-9755-2. PMID:24966132
44. *St pniewska J.* Oxidative stress and antioxidative enzyme activities in chronic kidney disease and different types of renal replacement therapy [Electronic resource] / J. Stępniewska, E. Gołębiewska, B. Dołęgowska [et al.] // *Curr Protein Pept Sci.* - 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 243-248. – Access mode : Review.PMID:25707472
45. Study of oxidative stress in patients with advanced renal disease and undergoing either hemodialysis or peritoneal dialysis [Electronic resource] / M. J. Puchades, G. Saez, MC. Muñoz [et al.] // *ClinNephrol.* – 2013. – Vol. 80, №3. – P. 177-186. – Access mode : doi: 10.5414/CN107639 PMID: 23782545
46. Study of Protein Oxidative Stress, Antioxidant Vitamins and Inflammation in Patients Undergoing either Hemodialysis or Peritoneal Dialysis [Electronic resource] / A. Marques de Mattos, A. AfonsoJordão, J. AbrãoCardeal da Costa, P. Garcia Chiarello // *Int J VitamNutr Res.* – 2014. – Vol. 84, № 5-6. – P. 261-268. – Access mode :doi: 10.1024/0300-9831/a000212.
47. *Taal M. W.* Progress in risk prediction for people with chronic kidney disease [Electronic resource] / M. W. Taal // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2014. – Vol. 23(6). – P. 519-524. – Access mode: doi: 10.1097/MNH.0000000000000072.
48. The effect of a membrane dialyzer during hemodialysis on the antioxidant status and lipid peroxidation of patients with end-stage renal disease [Electronic resource] / P. S. Ogunro, F. A. Olujombo, M. O. Ajala, T. T. Oshodi // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2014. – Vol. – 25. №6. – P.1186-1193. – Access mode: PMID:25394434.
- The role of xanthine oxidase in hemodialysis-induced oxidative injury: relationship with nutritional status [Electronic resource] / D. Miric, B. Kisic, R. Stolic [et al.] // *OxidMedCellLongev.* – 2013. – Article ID245253. – Access mode: doi: 10.1155/2013/245253. Epub 2013 Jun 2. PMID:23819009.
49. Validity of biomarkers predicting onset or progression of nephropathy in patients with Type 2 diabetes: a systematic review [Electronic resource] / M. E. Hellemons, J. Kerschbaum, S. J. Bakker [et al.] // *Diabet Med.* – 2012. – Vol. 29, № 5. – P. 567-577. – Access mode: doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03437.
50. *Yildiz G.* Influence of single hemodialysis session on serum paraoxonase-1, arylesterase activity, total oxidant status and total antioxidant status [Electronic resource] / G. Yildiz, H. Aydin, K. Mağden [et al] / *Candan F. Minerva Med.* – 2014. – Vol. 105, № 1. – P.79-87. – Access mode : PMID:24572453.
51. *Zargari M.* Influence of Hemodialysis on Lipid Peroxidation, Enzymatic and Non-Enzymatic Antioxidant Capacity in Chronic Renal Failure Patients [Electronic resource] / M. Zargari, O. Sedighi // *Nephrourol Mon.* – 2015. – Vol. 29, № 7(4). – e28526. – Access mode: doi: 10.5812/numonthly.28526. eCollection 2015 Jul. PMID:26539417.

Надійшла до редакції 02.03.2018

Прийнята до друку 09.03.2018