



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research Article

L.V. Korol, N.M. Stepanova, O.V. Lavrenchuk, L.Ya. Migal

doi: 10.31450/ukrjnd.3(59).2018.07

Age-related oxidative stress in patients with pyelonephritis

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Citation:

Korol LV, Stepanova NM, Lavrenchuk OV, Migal LYa. Age-related oxidative stress in patients with pyelonephritis. Ukr J Nephrol Dial. 2018;3(59):44-49. doi: 10.31450/ukrjnd.3(59).2018.07

Abstract. *The objective of the present study was to compare age-related oxidative stress in pediatric and adult patients with pyelonephritis.*

Methods. *This research is focused on the age features of change of oxidant-antioxidant parameters and intensity of oxidative stress (OS) in the blood of 252 adults and 123 of pediatric patients with pyelonephritis. The control group consisted of 68 healthy donors of the same age. Along with the standard diagnostic methods, we defined the content of malonic dialdehyde in serum and erythrocytes, the content of ceruloplasmin, transferrin and SH-groups in the blood serum, the index of the OS, activity of glutathione reductase, glutathione peroxidase and total peroxidase activity in erythrocyte. Statistical analysis was performed using the programs Statistica 10 for Windows and “MedCalc”.*

Results. *Our results confirmed the increase of concentration of malondialdehyde and protein carbonil groups in the blood and decrease of antioxidant markers, namely: concentration of transferrin, different factions of thiol groups, the total peroxidase activity in erythrocyte, and the activity of glutathione reductase and glutathione peroxidase. The increase of the activity of the oxidation of lipids and proteins due to lower indices of antioxidant protection (content of transferrin, thiol groups, the total peroxidase activity in erythrocyte, the activity of glutathione reductase and glutathione peroxidase) was characteristic for patients with chronic pyelonephritis. The highest intensity of OS and concentration ceruloplasmin in serum, were observed in the acute pyelonephritis. The highest activity of lipid peroxidation and low antioxidant protection of the blood are characteristic of pediatric patients.*

Conclusions. *Thus, the intensification of OS depends on the age of the patients with pyelonephritis.*

Keywords: *oxidative stress, antioxidant system, pyelonephritis, patient age.*

Conflict of interest statement: all the authors declared no competing interests.

© L.V. Korol, N.M. Stepanova, O.V. Lavrenchuk, L.Ya. Migal, 2018. All rights reserved
Correspondence should be addressed to Lesya Korol: lesyakorol@meta.ua

Article history:

Received 03 August 2018

Received in revised form

20 August 2018

Accepted 30 August 2018



© Король Л.В., Степанова Н.М., Лавренчук О.В., Л.Я. Мигаль, 2018

УДК 616.61-0002.3-036.12

Л.В. Король, Н.М. Степанова, О.В. Лавренчук, Л.Я. Мигаль

Вікові особливості оксидативного стресу у пацієнтів з пієлонефритом

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

Резюме. Метою нашої роботи було порівняти показники оксидативного стресу дітей та дорослих хворих на пієлонефрит.

Методи. Це дослідження зосереджено на вікових особливостях змін оксидантно-антиоксидантних параметрів та інтенсивності оксидативного стресу (ОС) у крові 252 дорослих та 123 дітей з пієлонефритом. Контрольну групу склали 68 здорових донорів одного віку та статі. Поряд із стандартними діагностичними методами визначали концентрації малонового діальдегіду у сироватці крові та еритроцитах, церулоплазмину, трансферину та SH-груп у сироватці крові, визначали активність глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази та загальну активність пероксидази в еритроцитах, розраховували індекс ОС. Статистичний аналіз проводився за допомогою програм Statistica 10 для Windows та «MedCalc».

Результати дослідження підтвердили підвищення концентрації малонового діальдегіду і карбонільних груп білків у крові та зниження антиоксидантних маркерів, а саме: концентрації трансферину, різних фракцій тіолових груп, загальної пероксидазної активності в еритроцитах, активності глутатіонредуктази і глутатіонпероксидази. Збільшення активності окислення ліпідів та білків на тлі зниження показників антиоксидантного захисту характерне для пацієнтів з хронічним пієлонефритом. Найбільша інтенсивність ОС та концентрація церулоплазмину в сироватці спостерігалася у дорослих пацієнтів з гострим пієлонефритом. Найвища активність перекисного окислення ліпідів та низький рівень антиоксидантного захисту крові характерні для педіатричних пацієнтів.

Висновки. Таким чином, інтенсифікація ОС залежить від віку пацієнтів.

Ключові слова: оксидативний стрес, антиоксидантна система, пієлонефрит, вік пацієнтів.

Вступ. На сьогодні відомо, що процеси окиснення – це частина багатьох життєво важливих процесів в організмі людини [1, 2]. Активація процесів окиснення є універсальним механізмом розвитку типових патологічних процесів й усіх пов'язаних з ними захворювань нирок, особливо запального генезу, оскільки ураження нирки відбувається внаслідок прямої дії бактерій, гіпоксії або запальної реакції [3-5]. Утворення активних метаболітів кисню (АМК) також є активним захисним механізмом, основою неспецифічного імунітету; фагоцитоз призводить до багаторазового збільшення вмісту вільних радикалів у фагоцитуючих клітинах з одночасним підвищенням споживання кисню [2]. Моноцити та макрофаги, що мігрують до тканин у відповідь на дію імунних комплексів, здатні також продукувати АМК, що призводять до пошкодження клітин нирок [6-9]. Несподівано блокування процесів окиснення підсилює негативний вплив АМК на клітини нирок та сприяє розвитку оксидативного стресу (ОС) [7, 8, 10].

Пієлонефрит (ПН) являє собою бактеріально-обумовлене запалення інтерстицію нирок з формуванням рубців і наступним ураженням усіх структур нефрона [4, 6]. За умов розвитку запалення надмірне утворення перекисних радикалів, які вступають у взаємодію з різними клітинними компонентами, призводить до часткового руйнування клітинних

структур, а утворені активні метаболіти кисню вражають не тільки бактерії, але, ініціюючи процеси окиснення, ушкоджують тканини нирки.

Метою роботи було визначити вікові особливості інтенсивності ОС у хворих на ПН.

Матеріал і методи дослідження. В роботі проаналізовані результати дослідження показників ОС у крові у 108 пацієнтів з гострим ПН та 267- з хронічним ПН без порушення функції нирок. Серед обстежених хворих було 252 дорослих пацієнта віком від 18 до 55 років та 123 дитини віком від 5 до 14 років, які перебували на обстеженні та лікуванні Державній установі «Інститут нефрології НАМН України». Результати порівнювали з даними контрольної групи, яку склали 40 дорослих осіб віком від 18 до 55 років та 28 дітей (віком від 5 до 14 років).

Під час виконання роботи дотримувалися правил безпеки пацієнтів, збережені права пацієнтів, а також морально-етичні норми у відповідності до основних положень GSP (1996 р.), конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281, № 523, етичного кодексу ученого України (2009 р.). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження був схвалений Комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: наявність клінічних ознак захворювання (дизурія, часте сечовипускання, підвищення температури тіла, відчуття болю і тяжкості в костовертебральних

Король Леся Вікторівна
lesyakorol@meta.ua

кутку і інші), лейкоцитурія і бактеріурія. Критеріями виключення були: відмова хворого від участі в дослідженні, вагітність і період лактації, ознаки обструкції сечової системи, зниження швидкості клубочкової фільтрації <60 мл / хв.

У 60 пацієнтів діагностовано з гострий ПН, за який вважали перший епізод бактеріально-обумовленого ураження інтерстицію нирки. У 188 пацієнтів діагностовано хронічний ПН.

Кількісне визначення бактерій проводили шляхом посіву матеріалу на тверді поживні середовища – кров'яний агар та агар Сабуро за Родманом. Чутливість бактерій до антибіотиків визначали методом стандартних дисків.

Комплекс обстеження, окрім загальноприйнятих методик, включав визначення в сироватці крові концентрації малонового діальдегіду (МДАс), карбонільних груп протеїнів (КГПс), церулоплазміну (ЦПС), трансферину (ТРС) та сульфгідрильних (SH) груп [11], у еритроцитах визначали: концентрацію МДА (МДАе), карбонільних груп гемоглобіну (КГПе), сумарну пероксидазну активність (СПАе), активність глутатіонредуктази (ГРе) і глутатіонпероксидази (ГПе). Розрахунок ІОС в сироватці крові

проводили за наступною формулою: $IOС = [(MДАx / MДАк + KГПx / KГПк) / 2] : [(ЦПx / ЦПк + ТРx / ТРк + SHx / SHк) : 3]$, де ІОС – індекс оксидативного стресу; МДАх – концентрація МДА в крові у хворого; МДАк – концентрація МДА в крові у пацієнтів в контрольній групі (середнє значення), КГПх – концентрація КГП в крові у хворого; КГПк – концентрація КГП в крові у пацієнтів контрольної групи (середнє значення) ЦПх – концентрація ЦП в крові у хворого; ЦПк – концентрація ЦП в крові у пацієнтів контрольної групи (середнє значення) ТРх – концентрація ТР в крові у хворого; ТРк – концентрація ТР в крові у пацієнтів контрольної групи (середнє значення) SHх – концентрація SH-груп в крові у хворого; SHк – концентрація SH-груп в крові у пацієнтів контрольної групи (середнє значення) [12].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програм «Statistica 10 for Windows» і «MedCalc».

Результати дослідження. Аналіз отриманих даних продемонстрував збільшення інтенсивності ОП та зміни складових системи АОЗ у пацієнтів з ПН порівняно з умовно-здоровими донорами (табл. 1, 2).

Таблиця 1

Показники активності процесів оксидації у крові хворих на пієлонефрит

Показники (M±m)	Дорослі (вік 18-55 років)			P ₁₋₂	Діти (вік 5-14 років)			P ₃₋₄ P ₁₋₃ P ₂₋₄	
	Контрольна група	Гострий ПН	Хронічний ПН		Контрольна група	Гострий ПН	Хронічний ПН		
	n = 40	1 група n = 60	2 група n = 188		n = 28	3 група n = 58	4 група n = 92		
Сироватка крові	МДАс (мкМ)	128,20 ± 21,20	372,40 ± 20,20 рк<0,01	269,30 ± 11,40 рк<0,01	P ₁₋₂ <0,01	117,21 ± 28,56	488,54 ± 24,23 рк<0,01	415,45 ± 17,34 рк<0,01	P ₃₋₄ <0,02 P ₁₋₃ <0,01 P ₂₋₄ <0,001
	КГПс (мкМ)	1,132 ± 0,182	1,960 ± 0,170 рк<0,01	1,795 ± 0,233 рк<0,01		1,090 ± 0,780	1,922 ± 0,288	1,260 ± 0,257	
Еритроцити	МДАе(мкМ)	549,30 ± 30,20	798,51 ± 22,30 рк<0,01	626,41 ± 24,33 рк<0,05	P ₁₋₂ <0,01	518,45 ± 33,96	659,45 ± 37,38 рк<0,01	688,78 ± 25,56 рк<0,01	P ₁₋₃ <0,01
	КГПе (ум/г)	0,709 ± 0,018	1,108 ± 0,038	1,048 ± 0,009		0,778 ± 0,207	1,255 ± 0,078	0,999 ± 0,076	

Примітки: *рк<0,05 - вірогідна різниця з показниками у контрольній групі умовно-здорових осіб; p1-2 <0,05- вірогідна різниця між показниками у групах.

Таблиця 2

Показники антиоксидантного захисту у крові на пієлонефрит

Показники (M ± m)	Дорослі (вік 18-55 років)			P ₁₋₂	Діти (вік 5-14 років)			P ₃₋₄ P ₁₋₃ P ₂₋₄		
	Контрольна група	Гострий ПН	Хронічний ПН		Контроль на група	Гострий ПН	Хронічний ПН			
	n = 40	1 група n = 60	2 група n = 188		n = 28	3 група n = 58	4 група n = 92			
Сироватка	ЦПС (г/л)	0,218 ± 0,010	0,304 ± 0,020 рк<0,01	0,201 ± 0,021	P ₁₋₂ <0,01	0,226 ± 0,038	0,259 ± 0,015	0,192 ± 0,012	P ₃₋₄ <0,001 P ₁₋₃ <0,01 P ₂₋₄ <0,01	
		ТРС (г/л)	4,162 ± 0,08	5,778 ± 0,502 рк<0,01		2,957 ± 0,218 рк<0,02	P ₁₋₂ <0,01	4,236 ± 0,767		5,328 ± 0,178 рк<0,05
	SH (мМ)	загальні	2,218 ± 0,018	1,918 ± 0,009 рк<0,05	1,876 ± 0,027 рк<0,02		2,088 ± 0,120	1,846 ± 0,020	1,742 ± 0,045	
		небілкові	0,778 ± 0,086	0,588 ± 0,027	0,609 ± 0,056 рк<0,05		0,760 ± 0,045	0,618 ± 0,056 рк<0,05	0,586 ± 0,045 рк<0,02	
		білкові	1,440 ± 0,034	1,328 ± 0,220	1,378 ± 0,034		1,338 ± 0,090	1,239 ± 0,042	1,168 ± 0,154	

Продовження таблиці 2

Показники (M ± m)		Дорослі (вік 18-55 років)			P ₁₋₂	Діти (вік 5-14 років)			P ₃₋₄ P ₁₋₃ P ₂₋₄
		Контрольна група	Гострий ПН	Хронічний ПН		Контрольна група	Гострий ПН	Хронічний ПН	
1	2	n = 40	1 група n = 60	2 група n = 188		n = 28	3 група n = 58	4 група n = 92	
Еритроцити	SH (мм)								
	загальні	21,222 ± 1,108	16,958 ± 0,118 рк<0,05	15,037 ± 0,517 рк<0,02	P ₁₋₂ <0,05	22,584 ± 2,176	18,423 ± 0,779 рк<0,05	15,875 ± 0,585 рк<0,01	P ₃₋₄ < 0,05
	небілкові	5,278 ± 0,980	3,722 ± 0,248	3,510 ± 0,218 рк<0,05		5,219 ± 0,779	4,650 ± 0,378	3,788 ± 0,206 рк<0,01	P ₃₋₄ < 0,05 P ₁₋₃ < 0,05
	білкові	15,94 ± 0,956	13,259 ± 0,222 рк<0,05	11,527 ± 0,186 рк<0,01	P ₁₋₂ <0,05	17,365 ± 1,672	13,752 ± 0,578 рк<0,01	12,088 ± 0,478 рк<0,01	P ₃₋₄ < 0,05
	СПАе (мккат/г Нб)	7,622 ± 0,342	7,358 ± 0,158	6,342 ± 0,188 рк<0,01	P ₁₋₂ <0,01	7,933 ± 0,497	5,583 ± 0,333 рк<0,01	5,029 ± 0,183 рк<0,01	P ₁₋₃ <0,01 P ₂₋₄ < 0,01
	ГРе (нкат/гНб)	25,338 ± 0,337	28,333 ± 3,334	18,102 ± 0,167 рк<0,01	P ₁₋₂ <0,01	23,579 ± 0,416	23,327 ± 1,328	17,825 ± 4,133 рк<0,01	P ₃₋₄ < 0,05 P ₂₋₄ < 0,05
	ГПе (мккат/г Нб)	5,702 ± 0,188	6,209 ± 0,26	5,047 ± 0,109 рк<0,01	P ₁₋₂ <0,01	5,576 ± 0,366	4,266 ± 0,316 рк<0,05	5,033 ± 0,415	P ₁₋₃ <0,01

Примітки: *рк<0,05- вірогідна різниця з показниками у віковій контрольній групі умовно-здорових осіб; р1-2, 2-4, 1-3, 3-4<0,05- вірогідна різниця між показниками у групах

Так, в крові хворих на ПН спостерігається зростання концентрації продуктів окиснення (МДА і КГП) та змінюються параметри АОЗ. Аналіз стану О/А балансу крові у дітей з ПН встановив підвищення продукції МДАс в середньому на 370%, МДАе – на 125%, КГПс та КГПе – на 120% (р < 0,05 – 0,001 у порівнянні з показниками контрольної групи практично здорових дітей). Аналізі аналогічних показників у дорослих пацієнтів продемонстрував зростання спонтанної продукції МДАс в середньому на 220–300 %; дещо менш виразним було утворення МДАе – в середньому на 114-145% у порівнянні з показниками контрольної групи умовно-здорових осіб. Поряд з цим виявлено зростання спонтанної продукції КГП на 150–170%.

Надалі результати дослідження показників ПОЛ/АОЗ були проаналізовані залежно від перебігу ПН (гострий чи хронічний) та встановлено, що для усіх груп пацієнтів характерно підвищення рівня МДА в сироватці крові та еритроцитах у порівнянні з контрольними групами.

Одна з причин підвищення інтенсивності окислативних процесів може бути пов'язана зі станом АОЗ. Так, у групі дорослих пацієнтів з гострим ПН поряд з підвищенням утворення продуктів пероксидації спостерігалось збільшення в сироватці крові концентрацій ЦП та ТР як у порівнянні з показниками контрольної групи (р < 0,001), так і у порівнянні з показниками хворих на хронічний ПН (р < 0,001) (див. табл. 2). У дітей, у разі гострого ПН на відміну від хронічного, спостерігалось підвищення концентрації ЦПс. Таким чином, можна стверджувати, що зміни концентрації ЦПс та ТРс, певною мірою залежали як від перебігу ПН, так і віку пацієнтів.

Показники активності ГР, СПА та концентрації SHe також залежали від перебігу запально-

го процесу в нирках, активність ГП залежала й від віку пацієнтів (див. табл. 2).

Аналізуючи зміни окислативно-антиокислативних показників від віку пацієнтів, встановлено найвищу активність процесів окислації і найбільш низькі показники АОЄ крові у пацієнтів дитячого віку, що наочно демонструє ІОС (рис 1).

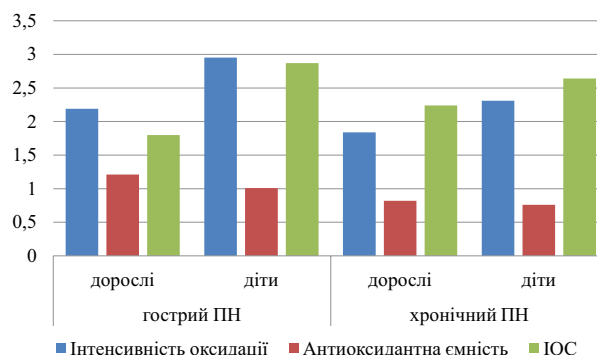


Рис. 1. Відхилення показників окислативного стресу крові від фізіологічної вікової норми (середні величини вікової контрольної групи, що прийняті за 1 ум.од.) з урахуванням перебігу ПН та віку пацієнтів (M ± m).

Обговорення. Вільнорадикальне (перекисне) окислення ліпідів – невід’ємна частина багатьох життєво важливих процесів, таких як постійне оновлення ліпідного складу клітинних мембран, підтримка активності ліпідозалежних рецепторів, синтез попередників простагландинів, окисне фосфорилування у мітохондріях, фагоцитоз та інші [1-3, 11]. За нормального функціонування організму інтенсивність окислативних процесів відносно мала, що зумовлено низьким рівнем утворення продуктів ПОЛ та збалансованою дією системи АОЗ [1, 2]. Ураження нирки відбувається унаслідок декількох причин і, в першу чергу, прямої дії бактерій, гіпоксії та запальної реакції [3, 11].

Результати нашого дослідження демонструють, що найвищі значення спонтанного окислення ліпідів та протеїнів є найбільш характерними саме для гострого ПН, що може бути зумовлено як безпосереднім впливом ендотоксинів патогенів, так і розвитком компенсаторних імунних захисних реакцій, що супроводжуються утворенням АМК [13]. Так, для гострого ПН характерні виражена інтенсивність запальної реакції й переважаючі судинно-ексудативні явища, основними ефекторами котрих вважаються поліморфоядерні лейкоцити [13]. Тоді як у разі хронічного ПН переважають дистрофічні й проліферативні явища, у розвитку яких основна роль належить макрофагам і лімфоцитам [14, 15].

Цікавим виявився факт статистично значущого підвищення ЦП у хворих на гострий ПН та його зниження у разі хронічного перебігу захворювання. Встановлені дані можна пояснити виникненням недостатності ключових ланок АОЗ у зв'язку з довгою тривалістю перебігу ПН чи його рецидивуванням на відміну від гострого процесу.

Відомо, що ЦП та ТР є гострофазними протеїнами й маркерами запалення [16-18], більшість з яких синтезуються макрофагами, гепатоцитами. Крім того, вони здатні діяти як антиоксиданти плазми крові, регулюючи пул Fe^{2+} та блокуючи ланцюгові вільно радикальні реакції [19]. Збільшення концентрації цих протеїнів в плазмі крові свідчить про компенсаторну їх продукцію внаслідок підвищення інтенсивності процесів окиснення, що зумовлена експресією прозапальних цитокінів та реакцією імунної системи на ірадикацію збудників унаслідок порушень розпізнавання антигенів.

Тобто, перебіг ПН – гострий чи хронічний, з одного боку, впливає на особливості реагування О/А системи; з іншого боку, стан системи АОЗ та активація процесів окиснення можуть сприяти хронізації ПН. Все це узгоджується із сучасним уявленням про патогенез ПН [20]. Так, для гострого запального процесу характерна інтенсивність запальної реакції, а основними ефекторами в його патогенезі вважаються поліморфоядерні лейкоцити, тоді як у разі хронічного запального процесу основна роль належить макрофагам і лімфоцитів, які мігрують до тканин у відповідь на дію імунних комплексів та продукують АМК [21]. Разом з активацією лізосомних протеїназ це призводить до локальної продукції АМК, руйнування органел та до пошкодження клітин нирки [5, 22]. Отже, найвища активність процесів ПОЛ та найнижчі показники АОЄ крові характерні для дитячого віку, що сприяє більш інтенсивному розвитку ОС за показниками ІОС.

Висновки.

Таким чином, у дітей та дорослих пацієнтів з пієлонефритом підвищується активність оксидативних процесів в крові за рахунок збільшення концентрації МДА ($p < 0,001$) та КГП ($p < 0,001$), що корелює з недостатнім АОЗ крові, який проявляється зниженням ТРс ($p < 0,001$), активності СПАе ($p < 0,001$), ГПе ($p < 0,001$) та ГРе ($p < 0,001$) залежно від перебігу захворювання та віку пацієнта. Найвища активність процесів оксидативних ліпідів та найнижча АОЄ крові характерні для дитячого віку, що сприяє більш інтенсивному оксидативному стресу.

Література (References):

1. Lushak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact.* 2014. Dec 5;224:164–75. doi: 10.1016/j.cbi.2014.10.016.
2. Sies H Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015. 4: 180–3. doi: 10.1016/j.redox.2015.01.002.
3. Scholze A, Jankowski J, Pedraza-Chaverri J, Evenepoel P. Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2016;2016:8375186. doi:10.1155/2016/8375186.
4. Kolesnyk MO, редактор. *Osnovy nefrologii: dovidnyk likaria.* Kyiv: Bibliotekaka “Zdorovia Ukrainy”; 2013. 340 s. [In Ukrainian].
5. Del Vecchio L, Canarini M, Cavalli A, Localetti F. Oxidative Stress and Chronic Renal Disease – Clinical Aspects. *System Biology of free Radicals and Antioxidants.* 2014. Editors: Laher, Ismail (Ed.): 2625–2644.
6. Massy ZA, Stenvinkel P, Drueke TB. The role of oxidative stress in chronic kidney disease. *Semin. Dial.* 2009;22(4):405–408.
7. Miyata T, Eckardt K-U, Nangaku M. *Studies of Renal Disorders.* Berlin: Springer-Verlag GmbH; 2011. 830 p. doi: 10.1007/978-1-60761-857-7.
8. Korol LV. *Mekhanizmy rozvytku oksydatyvnoho stresu pry zapalnykh protsesakh v nyrkakh ta shliakhy yoho korektsii [dysertatsiia v Interneti].* Kyiv: nats. un-t im. Tarasa Shevchenka; 2017. [tsytovano 2018 Berez 27] [In Ukrainian].
9. Putri AY, Thaha M. Role of oxidative stress on chronic kidney disease progression. *Acta Med Indones.* 2014;46(3):244–252.
10. Heymann F, Trautwein C, Tacke F. Monocytes and macrophages as cellular targets in liver fibrosis. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2009. 8(4):307–318. doi: 10.2174/18715280978935223.

11. Korol LV, Migal LYa, Stepanova NM. Intensity of oxidative stress and activity of angiotensin converting enzyme in blood of patients with uncomplicated pyelonephritis. *Ukr. Biochem. J.* 2017;89(2):99-105. doi: 10.15407/ubj89.02.099.
12. Korol' LV, Mygal' LJ, vynakhidnyky; DU «In-t nefrolohii AMN Ukrainy», patentovlasnyk. Sposib integral'noi' ocinky antyoksydantnoi' jemnosti syrovatky krovi Patent Ukrainy. № 113602. 2017, Opub. 10.02.2017, Bjul. № 3. [In Ukrainian]
13. Reheda MS, Boichuk TS, Bondarenko YuI, Reheda MM. Zapalennia – typovi patolohichni protsesy. Vyd.druhe, dop. ta perer. Lviv, 2013. 148 s. [In Ukrainian]
14. Gusev EY, Chereshnev VA, Zhuravleva JA, Solomatina LV, Zubova TE. Progression variants of chronic systemic inflammation. *Medical Immunology (Russia)*. 2009;11(2-3):131-140. [In Russian].
15. Morozova OL, Morozov DA, Zaharova NB. Prichiny i klyuchevyye zvenya patogeneza lokalnogo vospaleniya v mochevyivodyaschih putyah u detey s obstruktivnyimi uropatyiymi. *Pediatrics: zhurnal im. G. N. Speranskogo* [In Russian]. 2014;93(2):117-123
16. Kutsenko LA, Kaydashev IP. Mesto tseruloplazmina sredi belkov ostroy fazyi kak markera sistemnogo vospaleniya. *Laboratornaya diagnostika*. 2011;3(57):59-68. [In Russian].
17. Golenkina EA, Livenskiy AD, Viryasova GM, Romanova YM, Sud'ina GF, Sokolov AV. Ceruloplasmin-derived peptide is the strongest regulator of oxidative stress and leukotriene synthesis in neutrophils. *Biochem Cell Biol.* 2017. 95(3):445-449. <https://doi.org/10.1139/bcb-2016-0180>.
18. Chapman AL, Mocatta TJ, Shiva S, Seidel A, Chen B, Khalilova I, Paumann-Page ME, Jameson GN, Winterbourn CC, Kettle AJ. Ceruloplasmin is an endogenous inhibitor of myeloperoxidase. *J Biol Chem.* 2013. 288(9):6465-77. doi: 10.1074/jbc.M112.418970
19. Sokolov AV, Zakharova ET, Kostevich VA, Samygina VR, Vasilyev VB. Lactoferrin, myeloperoxidase, and ceruloplasmin: complementary gearwheels cranking physiological and pathological processes. *Biomaterials*. 2014;27(5):815-28. doi: 10.1007/s10534-014-9755-2.
20. Pleshkova EM. Oxidative stress and its involvement in the development and course of urinary system diseases in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2014;59(5):9-14.
21. Pleshkova EM, Himova YuA. Osobennosti oksidativnogo stressa v aktivnuyu stadiyu ostrogo pielonefrita u detey. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2013;1:36-9.
22. Gurocak S, Ure I, Cumaoglu A, Gonul II, Sen I, Tan O, Aricioglu A, Bozkirli I. Renal tissue damage after experimental pyelonephritis: role of antioxidants and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Urology*. 2010;76(2):508.e1-5. doi: 10.1016/j.urology.2010.03.040.