

## ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 3А-5Д СТАДИЙ

Негода В.М.<sup>1</sup>, Гасанов М.З.<sup>1</sup>, Батюшин М.М.<sup>1</sup>, Гергия С.Р.<sup>1</sup>, Руденко Л.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: mitkhat@mail.ru;

<sup>2</sup>ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр», Ростов-на-Дону, e-mail: rudenko.liliya@mail.ru

Хроническая болезнь почек (ХБП) является социально значимым заболеванием, распространенность которого постоянно увеличивается и в настоящее время составляет около 11-13% в мире. Снижение функции почек, наблюдаемое на фоне ХБП, связано с целым рядом нарушений гомеостаза, таких как уремия, метаболический ацидоз, дизэлектrolитемии, а также оксидативный стресс. Последний способен индуцировать повреждение почек и ускорение темпов прогрессирования ХБП. Одним из перспективных и доступных молекулярных маркеров оценки выраженности оксидативного стресса является малоновый диальдегид (МДА), роль которого в его развитии у пациентов на разных стадиях ХБП представляет исследовательский интерес. Цель настоящей работы состояла в оценке особенностей оксидативного стресса у пациентов с ХБП 3А-5Д и его ассоциации с клинико-лабораторными параметрами, а также вклада МДА в развитие этого клинического состояния. В исследование были включены 80 пациентов с ХБП 3А-5Д (34 мужчины и 46 женщин), у которых определяли антропометрические параметры, клинико-лабораторные показатели, а также уровень МДА сыворотки крови. Было установлено, что в этой группе больных повышенный уровень МДА ассоциировался с нарастанием белково-энергетической недостаточности (БЭН) ( $r=0,59$ ,  $p=0,0001$ ), снижением СКФ ( $r=-0,33$ ,  $p=0,035$ ), фосфатемией ( $r=0,38$ ,  $p=0,022$ ) и анемией ( $r=0,59$ ,  $p=0,0001$ ). Был сделан вывод о том, что МДА может быть рассмотрен в качестве доступного молекулярного маркера, определение которого позволит оценить выраженность оксидативного стресса и оптимизировать терапевтическую тактику у пациентов с ХБП.

Ключевые слова: малоновый диальдегид, оксидативный стресс, хроническая болезнь почек, терминальная почечная недостаточность, белково-энергетическая недостаточность.

## FEATURES OF OXIDATIVE STRESS DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGES 3A-5D

Negoda V.M.<sup>1</sup>, Gasanov M.Z.<sup>1</sup>, Batyushin M.M.<sup>1</sup>, Gergiya S.R.<sup>1</sup>, Rudenko L.I.

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: mitkhat@mail.ru;

<sup>2</sup>Regional Consultative and Diagnostic Center, Rostov-on-Don, e-mail: rudenko.liliya@mail.ru

Chronic kidney disease (CKD) is a socially significant disease, the prevalence of which is constantly increasing and is currently about 11-13% in the world. The decline in renal function seen with CKD is associated with a variety of homeostasis disorders such as uremia, metabolic acidosis, dyselectrolythemia, and oxidative stress. The latter is capable of inducing kidney damage and accelerating the rate of progression of CKD. One of the promising and available molecular markers for assessing the severity of oxidative stress is malondialdehyde (MDA), the role of which in its development in patients at different stages of CKD is of research interest. The aim of this work was to assess the features of oxidative stress in patients with CKD 3A-5D and its association with clinical and laboratory parameters, as well as the contribution of MDA to the development of this clinical condition. The study included 80 patients with CKD 3A-5D (34 men and 46 women), whose anthropometric parameters, clinical and laboratory parameters, as well as the serum MDA level were determined. It was found that in this group of patients, an increased MDA level was associated with an increase in protein-energy wasting (PEW) ( $r = 0.59$ ,  $p = 0.0001$ ), a decrease in GFR ( $r = -0.33$ ,  $p = 0.035$ ), phosphatemia ( $r = 0, 38$ ,  $p = 0.022$ ) and anemia ( $r = 0.59$ ,  $p = 0.0001$ ). It was concluded that MDA can be considered as an available molecular marker, the determination of which will allow assessing the severity of oxidative stress and optimizing therapeutic tactics in patients with CKD.

Keywords: malondialdehyde, oxidative stress, chronic kidney disease, end-stage renal disease, protein energy wasting.

Одной из актуальных проблемой общественного здравоохранения является хроническая болезнь почек (ХБП), от которой страдают более 850 миллионов как пожилых, так и молодых людей во всем мире [1; 2]. Среди них терминальную почечную

недостаточность (ТПН) имеют 3,36 млн человек, из которых 2,99 млн получают лечение программным гемодиализом (ГД), а 0,37 млн пациентов – перитонеальным диализом (ПД) [3; 4]. Основными последствиями ХБП являются прогрессирующая потеря функции почек, ведущая к развитию терминальной почечной недостаточности, рост сердечно-сосудистой заболеваемости и повышение риска смерти от болезней системы кровообращения, а также саркопения [5].

Уменьшение фильтрационной способности почек вызывает ряд изменений в гомеостазе, таких как оксидативный стресс, системное воспаление, уремическая интоксикация, дизэлектролитемии, метаболический ацидоз и др. [6-8]. Вместе с тем эти нарушения сами по себе индуцируют повреждение почек и способны вызывать ускорение темпов потери их функции [9; 10].

Оксидативный стресс представляет собой дисбаланс про- и антиоксидантной систем. Его развитие считается одним из ключевых компонентов патогенеза и прогрессирования ХБП. Ввиду высокого темпа метаболизма почки в значительной степени чувствительны к оксидативному повреждению, в связи с чем оксидативный стресс может как ускорить прогрессирование заболевания, так и потенцировать осложнения [11].

Несмотря на достигнутые успехи в понимании механизмов развития и прогрессирования ХБП, а также особенностей кардиоренальных взаимоотношений, научная дискуссия в отношении молекулярных основ патогенеза оксидативного стресса и оценки его роли в развитии и прогрессировании, в том числе эндотелиальной дисфункции, как основного предиктора сердечно-сосудистых событий, сохраняется [12; 13]. Это связано, прежде всего, с тем, что оксидативный стресс является одним из основных ответов организма на адаптацию в условиях нарушенной функции почек, а его активность коррелирует не только с выраженностью клинических проявлений, но и с прогнозом заболевания [14].

В связи с этим поиск перспективных молекулярных маркеров для оценки выраженности оксидативного стресса позволит оптимизировать диагностику этого клинического состояния у пациентов с ХБП и выделить потенциальные цели для терапевтического вмешательства. К представителям этой группы биомаркеров можно отнести малоновый диальдегид (МДА), который является одним из продуктов свободнорадикального окисления липидов [15].

Цель настоящего исследования состояла в оценке особенностей оксидативного стресса у пациентов с ХБП на разных стадиях болезни и его ассоциации с клинико-лабораторными параметрами, а также вклада МДА, АДМА и СОД в развитие этого клинического состояния.

#### **Материалы и методы исследования**

В исследование были включены 80 пациентов с ХБП С3А-5Д стадии, из них 40 больных получали заместительную почечную терапию (ЗПТ) в отделении гемодиализа клинической больницы № 1 ЮОМЦ г. Ростова-на-Дону на протяжении  $53,6 \pm 47,4$  месяца, 40 пациентов были с ХБП С3А-5, сопоставимых по полу и возрасту, наблюдались в отделении нефрологии ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России. Основными причинами ХБП были гипертоническая нефропатия ( $n=27$ ), хронический тубулоинтерстициальный нефрит ( $n=24$ ) и хронический гломерулонефрит ( $n=21$ ), реже – диабетическая нефропатия ( $n=15$ ), мочекаменная болезнь ( $n=15$ ) и аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек ( $n=8$ ). Средний возраст больных составил  $58,8 \pm 13,2$  года, из них лиц мужского пола - 34, женского - 46. Средняя продолжительность анамнеза ХБП составила  $9,3 \pm 8,68$  года.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, лабораторные анализы (общий анализ крови, биохимический анализ крови, показатели кислотно-щелочного состояния крови). Также определялся уровень МДА. Всем пациентам проводили оценку антропометрических параметров, кистевую динамометрию (КДМ) и биоимпедансометрию. Дополнительно определялась стадия белково-энергетической недостаточности (БЭН) с помощью комплексной методики в модификации Bilbrey G.I. и Cohen T.L. (1989), вероятность формирования саркопении с помощью опросника SARC-F, а также проводился тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ).

Статистический анализ проводился с использованием программ Microsoft и Statistica. Распределение признаков анализировалось с применением анализа Колмогорова-Сколова, при  $p < 0,05$  распределение считалось отличным от нормального. Средние значения признака с нормальным распределением определялись с помощью средней арифметической с учетом стандартного отклонения, признака с распределением, отличающимся от нормального – медиана и интерквартильный размах. Для сравнения двух групп применяли критерий Стьюдента (при нормальном распределении), при распределении, отличном от нормального – критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона (при связанных группах) и критерий Фридмана (при более двух групп). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . При нормальном распределении признаков оценивали корреляционную связь Пирсона, при ненормальном распределении – ранговые корреляции Спирмена. Использовались методы линейного множественного регрессионного анализа в отношении количественных признаков и логит-регрессионного анализа в отношении количественных и качественных признаков. Применяли ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic curve) с формированием операционных характеристических кривых и определением коэффициента площади под кривой в отношении диагностической значимости параметров оксидативного стресса и антиоксидантной защиты, оцениваемой как отличная при значениях Area  $0,9-1,0$ ,

как очень хорошая – при 0,8-0,9, как хорошая – при 0,7-0,8, средняя – при 0,6-0,7, неудовлетворительная – при 0,5-0,6.

### Результаты исследования и их обсуждение

Встречаемость БЭН в группе пациентов с ХБПЗА-5Д составила 82,5%. Стоит отметить, что у мужчин ее распространенность была реже (80,9% случаев): 1-я стадия – 50%, 2-я стадия – 27,3%, 3-я стадия – 13,6%. В когорте женщин этот показатель был 84,4%: 1-я стадия – 44,4%, 2-я стадия – 38,9%, 3-я стадия – 11,1%.

Риск наличия саркопении в группе пациентов, оцениваемый по опроснику SARC-F, составил в среднем  $2,9 \pm 0,4$  балла (у мужчин -  $3 \pm 0,6$ , у женщины -  $2,6 \pm 0,4$ ), при этом 4 и более баллов, которые являются показателем высокой вероятности саркопении, набрали 36,4% мужчин и 33,4% женщин. Определение мышечной силы на правой и левой руках с помощью КДМ продемонстрировало статистически достоверную разницу между пациентами 3А-5 стадий и 5Д стадии ( $29,7 \pm 11$ ;  $26,4 \pm 12,1$ ,  $p < 0,05$  и  $27,7 \pm 10,2$ ;  $24,9 \pm 11,4$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Расстояние, пройденное респондентами в рамках Т6МХ, было значимо больше в группе пациентов на додиализных стадиях ХБП по сравнению с пациентами, получающими лечение ГД ( $360,2 \pm 75,6$  и  $224 \pm 102,7$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Было установлено, что распространенность саркопении на додиализных стадиях ХБП значительно меньше (12,5%) по сравнению с пациентами на ГД (42,5%).

Исходные клинические характеристики и лабораторные данные пациентов исследуемой группы представлены в таблице 1.

Таблица 1

#### Показатели общего и биохимического анализа крови

Наименование показателя	Среднее значение ( $M \pm \sigma$ или $Me[Q1;Q3]$ )
Возраст, лет	$58,9 \pm 13,1$
Длительность ХБП, лет	$9,33 \pm 8,69$
ОХС, ммоль/л	$4,95 \pm 1,37$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$2,96 \pm 1,21$
Креатинин, мкмоль/л	405,15 [148,5;810,4]
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	10,5 [5,0;34,5]
Мочевина, ммоль/л	$15,41 \pm 6,88$
Мочевая кислота, мкмоль/л	$394,92 \pm 91,8$
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	$3,93 \pm 0,58$
Железо крови, мкмоль/л	$12,53 \pm 9,09$
СРБ, мг/л	2,34 [1,34;5,05]

Общий белок, г/л	68,39±6,83
Альбумин крови, г/л	39,06±3,89
Натрий крови, ммоль/л	138,6 [136,9;140,6]
Калий крови, ммоль/л	4,95 [4,56;5,77]
Кальций крови, ммоль/л	1,11 [1,04;1,17]
Хлор крови, ммоль/л	103,0 [101;105]
Глюкоза крови, ммоль/л	5,50 [4,9;6,15]
Фосфат крови, ммоль/л	1,39 [1,09;2,11]

Для оценки влияния МДА на развитие саркопении и белково-энергетической недостаточности (БЭН) были применены несколько статистических методов. Был проведен корреляционный анализ критериев БЭН и параметров оксидативного стресса. Медиана распределения МДА в группе составила 6,1 нмоль/л. Было показано, что по мере уменьшения индекса массы тела (ИМТ), окружности плеча (ОП) и уровня лимфоцитов происходит повышение уровня МДА (табл. 2).

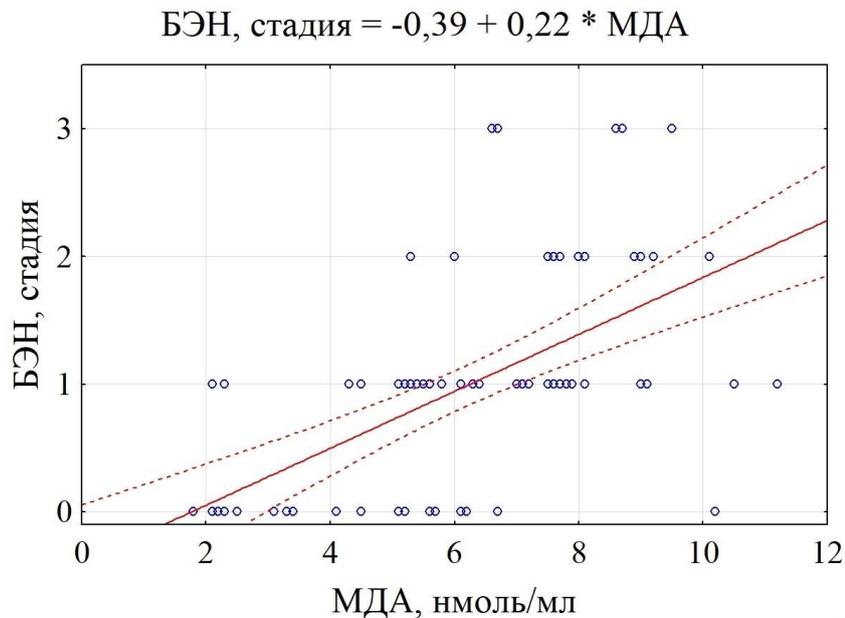
Таблица 2

Корреляционные связи МДА и критериев БЭН в модификации Bilbrey G.I. и Cohen T.L.

	МДА, нмоль/мл	
	r	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	-0,25	0,028
ОП, см	-0,37	0,001
Лимфоциты, *10 <sup>9</sup> /л	-0,30	0,008
Альбумин, г/л	-0,14	0,43

При этом у лиц с ХБП сывороточные уровни МДА коррелировали практически со всеми параметрами БЭН за исключением уровня альбумина.

Однако при исследовании взаимосвязи активности оксидативного стресса и выраженности БЭН (в баллах) было установлено, что повышение уровня МДА в сыворотке крови сопровождалось прогрессированием БЭН ( $r=0,59$ ,  $p=0,0001$ ) (рис. 1).



*Рис. 1. График корреляционной связи МДА с БЭН*

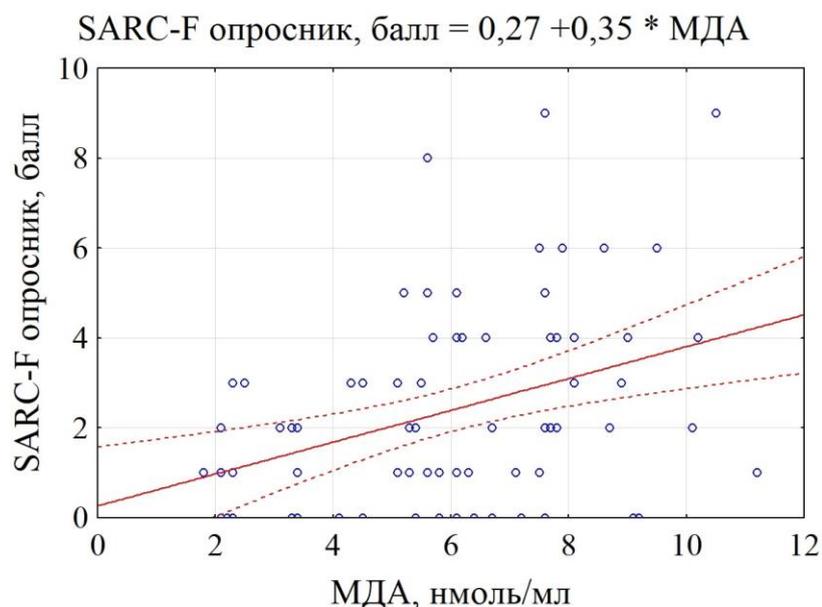
Примечательно, что по мере усугубления почечной дисфункции (снижение СКФ ( $r=-0,33$ ,  $p=0,035$ ), увеличения уровня мочевины ( $r=0,34$ ,  $p=0,04$ )), нарастания фосфатемии ( $r=0,38$ ,  $p=0,022$ ), уменьшения гемоглобина ( $r=0,59$ ,  $p=0,0001$ ) и усиления дефицита железа ( $r=-0,44$ ,  $p=0,007$ ) отмечалось увеличение значения МДА.

По результатам ROC-анализа было установлено, что использование МДА обладало большей диагностической значимостью не только в отношении прогнозирования БЭН (чувствительность – 86%, специфичность – 75%), но и саркопении (чувствительность – 78%, специфичность – 65%).

Характеризуя функциональное состояние мышц нижних конечностей, установили, что дистанция, пройденная пациентом при выполнении 6-минутной пробы ( $r=-0,65$ ,  $p=0,0001$ ), и скорость преодоления ( $r=-0,65$ ,  $p=0,0001$ ) этого расстояния снижались при повышении уровня МДА в сыворотке крови.

С помощью логит-регрессионного анализа были определены риски развития саркопении ( $\chi^2=10,7$ ,  $p=0,001$ ) и БЭН ( $\chi^2=16,4$ ,  $p<0,0001$ ) в зависимости от уровня МДА, а затем риск повышения уровня МДА в крови (т.е. развития оксидативного стресса) в зависимости от количества баллов SARC-F ( $\chi^2=5,73$ ,  $p=0,017$ ) и БЭН ( $\chi^2=26,5$ ,  $p<0,0001$ ).

Кроме того, обнаружено, что нарастание уровня МДА в крови больных повышалось соответственно выраженности саркопении (в баллах) согласно результатам опросника SARC-F ( $r=0,59$ ,  $p=0,0001$ ) (рис. 2).



*Рис. 2. График корреляционной связи МДА и саркопении*

Следующим шагом явилось изучение влияния большинства клинических параметров на повышение МДА. По медиане МДА данный параметр был определен, как высокий ( $\geq 6,1$  нмоль/мл) и низкий ( $< 6,1$ ).

В процессе исследования было установлено, что по мере проявлений саркопении и БЭН, уменьшения жировых запасов организма происходило развитие оксидативного стресса (повышение МДА). Внеклеточная гипергидратация при метаболическом ацидозе, гипоксии и гиперкапнии также способствовали формированию оксидативного стресса. Кроме того, выявлена зависимость минерально-костного метаболизма, обмена железа и развития оксидативного стресса по мере прогрессирования ХБП.

Окислительный стресс представляет собой тонкий дисбаланс между накоплением активных форм кислорода и способностью антиоксидантной системы к их детоксикации. Накопление активных форм кислорода в условиях окислительного стресса потенцирует реакции перекисного окисления липидов, что приводит к продукции альдегидов и их производных, в том числе и МДА.

При оценке функционального состояния мышц выявлена взаимосвязь снижения качества выполнения теста 6-минутной ходьбы и повышения уровня МДА в сыворотке крови, тогда как другие тесты не продемонстрировали ассоциации с оксидативным стрессом. Таким образом, увеличение МДА является одним из дополнительных причин снижения выносливости у пациентов с ХБП.

Несмотря на то что альбумин остается общепринятым показателем хронического воспаления у пациентов на диализе, и, по данным DOPPS (Dialysis Outcomes and Practise

Patterns Study), концентрация альбумина менее 35 г/л увеличивает летальность пациентов на ГД на 1,38%, в исследовании не удалось установить корреляционную связь альбумина и МДА. Возможно, отсутствие корреляции обусловлено тем, что концентрация альбумина у пациентов была выше 35 г/л ( $39,1 \pm 3,9$  г/л). Кроме того, по результатам логит-регрессионного анализа, в рамках которого исследовалось влияние медикаментозной терапии на вероятность повышения уровня МДА в крови, применение кетоаминокислот не влияло на увеличение МДА.

### **Заключение**

Таким образом, нами обнаружены клиничко-лабораторные особенности развития оксидативного стресса у пациентов с ХБП 3А-5Д стадий. Выявлена высокая распространенность саркопении в обсуждаемой группе больных, как одного из осложнений ХБП, индуцируемого в том числе свободнорадикальным окислением. МДА является одним из ключевых компонентов оценки активности оксидативного стресса при ХБП, коррелируя с выраженностью БЭН, саркопении, анемии и др. клиническими компонентами. МДА может быть рассмотрен в качестве доступного молекулярного маркера, определение которого позволит оценить выраженность оксидативного стресса и оптимизировать терапевтическую тактику у пациентов с ХБП.

### **Список литературы**

1. Philip Kam-Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, Siu-Fai Lui, Sharon Andreoli, Winston Wing-Shing Fung, Anne Hradsky, Latha Kumaraswami, Vassilios Liakopoulos, Ziyoda Rakhimova, Gamal Saadi, Luisa Strani, Ifeoma Ulasi, Kamyar Kalantar-Zadeh. Kidney health for everyone everywhere - from prevention to detection and equitable access to care. *Kidney International*. 2020. Vol. 97. P. 226-232. DOI: 10.1016/j.kint.2019.12.002.
2. Батюшин М.М. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020. № 16 (6). С. 938-947.
3. Peter Stenvinkel, Denis Fouque and Christoph Wanner. Life/2020 - the future of kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2020. Vol. 35. P. ii1–ii3. DOI: 10.1093/ndt/gfaa028.
4. Bruce M. Robinson, Tadao Akizawa, Kitty J. Jager, Peter G. Kerr, Rajiv Saran, Ronald L. Pisoni. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. *Lancet*. 2016. Vol. 388 (10041). P. 294-306. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30448-2.

5. Daniela Pellegrino, Daniele La Russa, Alessandro Marrone. Oxidative Imbalance and Kidney Damage: New Study Perspectives from Animal Models to Hospitalized Patients. *Antioxidants* (Basel). 2019. Vol. 8 (12). P. 594. DOI: 10.3390/antiox8120594.
6. Гасанов М.З. Саркопения у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность, особенности патогенеза и клиническое значение // *Нефрология*. 2021. Vol. 25 (1). P. 47-58. DOI: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-47-58.
7. Kuzyarova A.S., Gasanov M.Z., Batyushin M.M., Golubeva O.V., Nazheva M.I. The role of myostatin and protein kinase-b in the development of protein-energy wasting in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Georgian Medical News*. 2019. № 289. С. 47-50.
8. Maja Pajek, Alexander Jerman, Joško Osredkar, Jadranka Buturović Ponikvar, Jernej Pajek. Association of Uremic Toxins and Inflammatory Markers with Physical Performance in Dialysis Patients. *Toxins* (Basel). 2018. Vol. 10 (10). P. 403. DOI: 10.3390/toxins10100403.
9. Bénédicte Stengel, Daniel Muenz, Charlotte Tu, Elodie Speyer, Natalia Alencar de Pinho, Christian Combe, Kunihiro Yamagata, Helmut Reichel, Danilo Fliser, Ziad A Massy, Antonio A Lopes, Michel Jadoul, Wolfgang C Winkelmayer, Ronald L Pisoni, Bruce M Robinson, Roberto Pecoits-Filho. Adherence to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Guideline in Nephrology Practice Across Countries. *Kidney Int Rep*. 2020. Vol. 6 (2). P. 437-448.
10. Josef Coresh, Jiun-Ruey Hu, Aminu K. Bello, Harold I. Feldman, Agnes B. Fogo, Mohammad Reza Ganji, David C. Harris, Andrew S. Levey, Ikechi G. Okpechi, Benedicte Stengel, Bernadette Thomas, Andrzej Wiecek, Ron T. Gansevoort. Action plan for determining and monitoring the prevalence of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl*. 2017. Vol. 7 (2). P. 63-70. DOI: 10.1016/j.kisu.2017.07.002.
11. Kristien Daenen, Asmin Andries, Djalila Mekahli. Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease. *Pediatr Nephrol*. 2019. Vol. 34 (6). P. 975-991. DOI: 10.1007/s00467-018-4005-4.
12. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А., Реджапова Н.А., Райимжанов З.Р., Счастливленко А.И. Исследование эндотелиального фактора роста сосудов, маркеров воспаления и жесткости сосудов при хронической болезни почек // *Клиническая нефрология*. 2020. № 2. С. 43-51. DOI: 10.18565/nephrology.2020.2.43-51.
13. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Особенности структурно-функционального состояния почек и эндотелия у больных с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями // *Нефрология*. 2017. № 21 (5). С. 14-21. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-5-18.

14. Vassilios Liakopoulos, Stefanos Roumeliotis, Xenia Gorny, Evangelia Dounousi, Peter R Mertens. Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Review of the Literature. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017. Vol. 2017. 3081856. DOI: 10.1155/2017/3081856.
15. Фролова Ю.В. Малоновый диальдегид как биологический маркер окислительного стресса при сахарном диабете // *Вопросы питания.* 2018. Т. 87. № S5. С. 47.