



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>

Original Papers

L. Korol, N. Stepanova, V. Vasylychenko, L. Snisar, L. Lebid,
M. Kolesnyk

doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.07

Plasma oxalic acid as a trigger for oxidative processes in end-stage renal disease patients

SI “Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Science of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

Citation:

Korol L, Stepanova N, Vasylychenko V, Snisar L, Lebid L, Kolesnyk M. Plasma oxalic acid as a trigger for oxidative processes in end-stage renal disease patients. Ukr J Nephrol Dial. 2021;1(69):46-53. doi: 10.31450/ukrjnd.1(69).2021.07

Article history:

Received December 25, 2020

Received in revised form

January 12, 2021

Accepted January 15, 2021

Abstract. *The present study aimed to evaluate the changes in oxidative stress markers according to the concentration of plasma oxalic acid (POx) in end-stage renal disease (ESRD) patients.*

Methods. *We conducted a cross-sectional observational study involving 72 ESRD patients and 30 relatively healthy individuals who served as a control reference group for evaluation of POx concentration. Among ESRD patients there were 32 hemodialysis (HD) patients and 40 peritoneal dialysis (PD). POx concentration was measured spectrophotometrically using a commercially available kit (MAK315, Sigma, Spain). Malonic dialdehyde (MDA), ceruloplasmin (CP), transferrin (TR), sulfhydryl groups (SH-groups), antioxidant blood capacity (AOC) and total peroxidase activity of erythrocytes (TPA) were measured and the oxidative stress index (OSI) was calculated in all examined patients.*

Results. *A significant increase in POx concentration was observed in ESRD patients compared with healthy volunteers ($p < 0.0001$). The concentrations of MDA in serum, OSI in erythrocytes and serum of the examined patients were gradually increased, while serum levels of CP, AOC, SH-groups and TPA in erythrocytes, on the contrary, were decreased in accordance with the increasing trend of POx concentrations. Correlation analysis demonstrated a statistically significant direct relationship between POx concentration and MDA ($r = 0.57$; $p < 0.0001$) and OSI ($r = 0.64$; $p < 0.0001$). The inverse correlation was determined between POx and antioxidant markers: CP ($r = -0.35$; $p = 0.007$), SH-groups in serum ($r = -0.3$; $p = 0.04$) and erythrocytes ($r = -0.53$; $p < 0.0001$).*

Conclusions. *The intensity of oxidative-antioxidant balance disorders in the blood of ESRD patients has been associated with the POx concentration: the higher the concentration of POx was the more active oxidative processes and the more pronounced lack of antioxidant protective factors occurred. Further studies are needed to determine the role of POx in the initiation of oxidative stress and chronic inflammation in ESRD patients.*

Key words: *oxalic acid, oxidative stress, chronic kidney disease, dialysis.*

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

© Korol L., Stepanova N., Vasylychenko V., Snisar L., Lebid L., Kolesnyk M., 2021. All rights reserved.

Correspondence should be addressed to Lesya Korol: lesyakorol@meta.ua



© Король Л.В., Степанова Н.М., Васильченко В.С., Снісар Л.М., Лебідь Л.О., Колесник М.О., 2021

УДК: 616.61-085.38-073.27:577.152.1

Л.В. Король, Н.М. Степанова, В.С. Васильченко, Л.М. Снісар,
Л.О. Лебідь, М.О. Колесник

Оксалова кислота сироватки як тригер оксидативних процесів у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії

ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

Резюме. Метою роботи було оцінити особливості змін показників оксидативного стресу залежно від концентрації оксалової кислоти (ОК) сироватки у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) VД.

Методи. Нами було проведено одномоментне обсерваційне дослідження із залученням 72 хворих на ХХН VД, серед яких було 32 пацієнта, які лікувались методом гемодіалізу (ГД) та 40 хворих, які лікувались перитонеальним діалізом (ПД). В крові пацієнтів спектрофотометрично визначали концентрацію ОК, малонового діальдегіду (МДА), концентрацій церулоплазміну (ЦП), трансферину (ТР), тіолових груп (СГ), антиоксидантної ємності крові (АОЄ) та сумарної пероксидазної активності еритроцитів (СПАє). Розраховували індекс оксидативного стресу (ІОС). Референтну групу склали 30 умовно-здорових осіб.

Результати. У хворих на ХХН VД спостерігалось підвищення концентрації ОК в крові майже вдвічі порівняно з референтною групою практично здорових осіб ($p < 0,0001$). Концентрації МДАс, ІОСс та ІОСс обстежених пацієнтів поступово підвищувались, тоді як маркерів АОЗ (ЦПс, АОЄ, СГ та СПАє), навпаки, градієнтно знижувались відповідно до підвищення концентрації ОК сироватки. Кореляційний аналіз засвідчив статистично значущий прямий зв'язок між концентрацією ОК сироватки, МДАс ($r = 0,57$; $p < 0,0001$) та ІОСс ($r = 0,64$; $p < 0,0001$). Зворотній кореляційний зв'язок визначено між ОК та антиоксидантними маркерами: ЦПс ($r = -0,35$; $p = 0,007$), СГс ($r = -0,3$; $p = 0,04$) й СГе ($r = -0,53$; $p < 0,0001$).

Висновки. Інтенсивність порушень оксидантно-антиоксидантного балансу у крові хворих на ХХН VД асоціюється з рівнем ОК сироватки: чим вищою є концентрація ОК, тим активніше оксидативні процеси та більш виражена недостатність антиоксидантних факторів захисту. Подальші дослідження необхідні для визначення ролі ОК в ініціації оксидативного стресу та хронічного запалення у хворих на ХХН VД.

Ключові слова: оксалова кислота, оксидативний стрес, хронічна хвороба нирок, діаліз.

Вступ. Останніми роками спостерігається відновлення інтересу наукової спільноти до ролі оксалової (шавлевої) кислоти (ОК) в генезі хронічної хвороби нирок (ХХН) [1-3]. ОК є токсичною речовиною, яка за фізіологічних умов, переважно виводиться з організму за рахунок ниркової екскреції [1, 3]. Відповідно до зниження швидкості клубочкової фільтрації концентрація ОК у сироватці крові зростає, досягаючи найвищого рівня у пацієнтів, які лікуються діалізною нирковою замісною терапією (ДНЗТ) [4, 5]. Більше того, нещодавно було припущено, що оксалат є уремичним токсином, який у надмірній кількості надходить до циркуляції за рахунок порушення метаболізму мікробіоти товстої кишки [1, 6]. Уремичні токсини, індукуючи продукцію активних форм кисню (АФК), відіграють важливу роль у розвитку

оксидативного стресу (ОС) [7]. Однак внесок ОК серед уремичних токсинів у розвиток ОС залишається не визначеним.

Останніми роками широко обговорюється взаємозв'язок між порушенням метаболізму ОК та активацією оксидативних процесів у пацієнтів з сечокам'яною хворобою [8, 9]. Продемонстровано, що надмірне накопичення у нирках кристалів СаОх призводить до утворення АФК, активації оксидативних процесів та розвитку ОС [7, 8, 10]. ОС, у свою чергу, визначається у всіх хворих на ХХН, починаючи з I-ї стадії та характеризується найвищим рівнем кінцевих продуктів пероксидації у хворих на ХХН VД [7, 11, 12]. Слід наголосити, що незважаючи на той факт, що гіпероксалемия та ОС є характерними клінічними особливостями у пацієнтів з ХХН, вплив підвищеної концентрації ОК на інтенсивність оксидативних процесів у хворих, які лікуються ДНЗТ ніколи раніше не досліджувався. Враховуючи вище викладене, ми припустили, що елевация ОК сироватки може посилювати інтенсивність ОС в умовах уремії.

Метою даної роботи було оцінити особливості змін показників ОС залежно від концентрації ОК сироватки хворих на ХХН VД.

Король Леся Вікторівна
lesyakorol@meta.ua

Пацієнти та методи. До обсерваційного одно-моментного дослідження, яке було частиною поточного наукового проекту Інституту: «Вивчити вплив стану обміну оксалатів і уратів на еволюцію уражень нирок різної етіології» (№ держреєстрації: 0119U000002; ClinicalTrials.gov Ідентифікатор: NCT04399915) залучено 72 пацієнти з ХХН V Д стадії з середнім віком 51 ± 12.7 років. Серед включених пацієнтів 32 (44,5%) лікувались методом гемодіалізу (ГД) та 40 (55,5%) лікувались методом перитонеального діалізу (ПД). Контрольну (референтну) групу склали 30 практично здорових осіб того ж віку та статі. Обстежені хворі спостерігались та лікувались в умовах ДУ «Інститут нефрології НАМН України» та КП «Одеський обласний центр нефрології та діалізу Одеської ОДА» не менше 3 місяців. Усі пацієнти надали письмову інформаційну згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження схвалений Комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (Протокол № 5 від 12.06.2018).

Середня тривалість лікування ГД склала 57,4 [12-87,5] місяців. Основну частку (22/32; 68,7%) склали пацієнти з гломерулонефритом, другою за частотою була діабетична хвороба нирок (6/32; 18,7%). Більшість пацієнтів лікувались методом гемодіалізації 20/32 (62,5%), для якого використовували апарати 4008S та 5008 Fresenius з блоками гемодіалізації online та діалізаторами FX 50, FX 60, FX80 Fresenius, Німеччина. Швидкість потоку крові становила 300-400 мл/хв., швидкість потоку діалізату – 500-800 мл/хв. Об'єм субституції склав 19-24 літри за процедуру.

Середня тривалість лікування ПД склала 33 [16-47,7] місяців. Більшість з включених у дослідження хворих (37/40, 92,5%) лікувались постійним амбулаторним перитонеальним діалізом (ПАПД), решта 3/40 (7,5 %) пацієнтів – автоматизованим перитонеальним діалізом (АПД). Лікування ПАПД здійснювали використовуючи розчин для ПД із вмістом глюкози моногідрату 1,36 % М/ОБ/ 13,6 мг/мл і 2,27 % М/ОБ/ 22,7 мг/мл у подвійних мішках по 2,0 л. 5/44 (26%) пацієнтів отримували на ніч біосумісний розчин для ПД із вмістом ікодекстрину. Лікування АПД проводили за допомогою циклеру та діалізуючих розчинів з концентрацією глюкози 1,36 % М/ОБ/ 13,6 мг/мл і 2,27% М/ОБ/ 22,7 % мг/мл у 5-літрових мішках. Більшість ПД пацієнтів 28/40 (70%) мали недіабетичне ураження нирок та 12/40 (30%) – хворі на цукровий діабет I та II типів ($n = 5$ та $n = 7$, відповідно), які не відрізнялись за віком та тривалістю захворювання ($50,6 \pm 10,8$ vs $47,6 \pm 11,3$ років; $p=0,51$ та 29 [15,1-41,3] vs $27,3$ [13,7-36,05] місяців; $p=0,36$, відповідно).

Окрім рутинних клініко-лабораторних досліджень, в усіх пацієнтів визначали концентрацію ОК сироватки та вміст у крові продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ). Всі біохімічні показники визначали за

допомогою автоматичного аналізатора «Flexog junior» (Нідерланди). Гематологічні показники крові досліджували за допомогою «ABX Micros-60» (Франція).

Концентрацію оксалату у крові визначали спектрофотометричним методом за допомогою реагенту Oxalate Assay Kit (МАК-315) (Sigma-Adrich, Іспанія). Для характеристики інтенсивності ОС визначали індекс оксидативного стресу у сироватці (ІОСс) та еритроцитах (ІОСе), концентрацію малонового діальдегіду (МДА) в крові за реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Для характеристики антиоксидантного захисту використовували визначення антиоксидантної ємності крові (АОЄ), концентрації церулоплазміну (ЦП), яку визначали за реакцією з парафеніледіаміном дигідрохлоридом, трансферину (ТР) за реакцією з залізо амоній цитратом; сумарної досліджували зміни вмісту сульфгідрильних груп в крові (СГс) та еритроцитах (СГе). Визначення оксидативних показників виконували за стандартизованими методиками дослідження [12, 13], адаптованими для спектрофотометра CV1100. АОЄ та ІОС розраховували за раніше запропонованими формулами [13].

Для визначення показників ОС використані наступні хімічні реагенти: трис (гідроксиметил) амінометан, малональдегід біс (діетилацеталь), 1,4-фенілендіамін дигідрохлорид, ЦП людини розчин, фторид натрію, цитрат амонію заліза, калію йодид, що отримували від Sigma-Aldrich (США); трихлороцтова кислота, тіобарбітурова кислота та ацетат натрію (отримані від Merck, Німеччина); трансферин отримували від BioChemica (Fluka). Інші реактиви поставлені «Хімлаборреактив» (Україна). Дослідження показників ПОЛ/АОЗ виконувались у лабораторія біохімії (Сертифікат визнання вимірювальних можливостей №ПТ-223/17 від 17.10.2017 чинний до 16.10.2019р).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «MedCalc» з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова (dK-S). За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (M) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Ст'юдента (kS). За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознаки застосовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах [Q25-Q75]; для порівняльного аналізу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні [53]. Кореляційний зв'язок кількісних показників визначали за методом Спірмена. Відмінність частот у групах порівнювали за допомогою критерію χ^2 .

Результати. Як представлено у таблиці 1, пацієнти обох груп не відрізнялись за статтю, віком та кількістю хворих на цукровий діабет. Проте, серед ГД пацієнтів було більше хворих з анурією, вони нижчий рівень холестерину сироватки та довшу тривалість ДНЗТ у порівнянні з ПД пацієнтами.

Таблиця 1

Клінічна характеристика залучених до дослідження пацієнтів з ХХН VД

	ГД пацієнти (n = 32)	ПД пацієнти (n = 40)	P
Чоловіки/жінки	65,6/34,4	57,5/42,5	0,48
Вік (роки)	52,5 ± 13,6	50,8 ± 14,7	0,6
Цукровий діабет (%)	18,7	30	0,27
Тривалість лікування ДНЗТ (місяці)	57,4 [12-87,5]	33 [16-47,7]	0,006
ІМТ (кг/м ²)	26,0 ± 4,1	27,4 ± 3,9	0,89
Анурія (%)	32,2	12,5	0,04
Нв (г/л)	103 [89-119]	105 [99-121]	0,77
Систолічний АТ (мм.рт.ст.)	130 ± 17,5	137 ± 14,2	0,56
Діастолічний АТ (мм.рт.ст.)	80 ± 9,8	82 ± 11,9	0,91
ПТГ (нг/мл)	402,9 [353,4-472,9]	389 [366,3-502]	0,26
Альбумін (г/л)	41,2 [36,9-44,5]	37,1 [34,7-39]	
Глюкоза (г/л)	5,2 [4,4-6,4]	5,7 [5,1-6,8]	
Холестерин (ммоль/л)	5,1 ± 1,08	6,5 ± 2,2	0,004
Кальцій сироватки (ммоль/л)	2,27 ± 0,11	2,32 ± 0,28	0,32
Фосфор сироватки (ммоль/л)	1,97 ± 0,84	2,1 ± 2,54	0,17
eKt/V	1,58 ± 0,27		
Суша вага (кг)	69,4 ± 9,5		
Uг до діалізу (ммоль/л)	21,9 ± 5,8		
Kt/V загальний		1,78 [1,64-2,54]	
Середня УФ (мл)		600 [400-830]	
CrCl (л/тиждень)		48,4 [43,3-54]	

Концентрація ОК сироватки хворих на ХХН V Д стадії була майже вдвічі вищою порівняно з референтною групою практично здорових осіб (41,7 [26,8-50,7] проти 4,04 [3,1-5,2] μмоль/л, $p < 0,0001$),

проте не відрізнялась у порівнянні між ГД та ПД хворими (41,5 [26,9-50,7] проти 48,1 [31,8-57,5] μмоль/л, $p = 0,41$) (рис. 1).

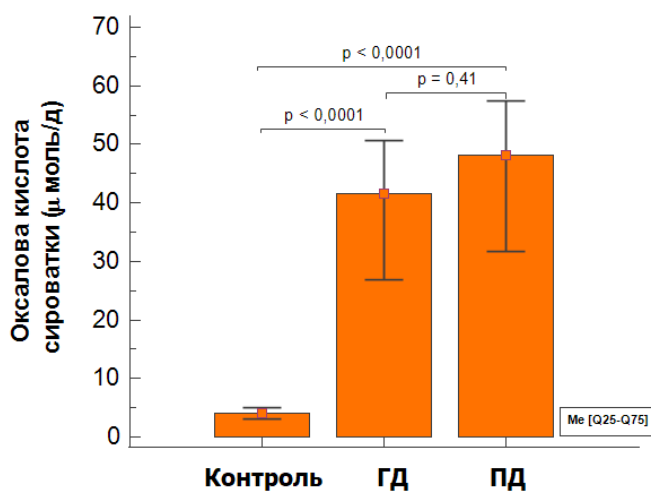


Рис. 1. Концентрація ОК сироватки пацієнтів з ХХН V Д у порівнянні з контролем.

Аналіз показників ПОЛ/АОЗ продемонстрував підвищення інтенсивності оксидативних процесів та зниження антиоксидантних маркерів у хворих на ХНН V Д порівняно з контролем (рис. 2).

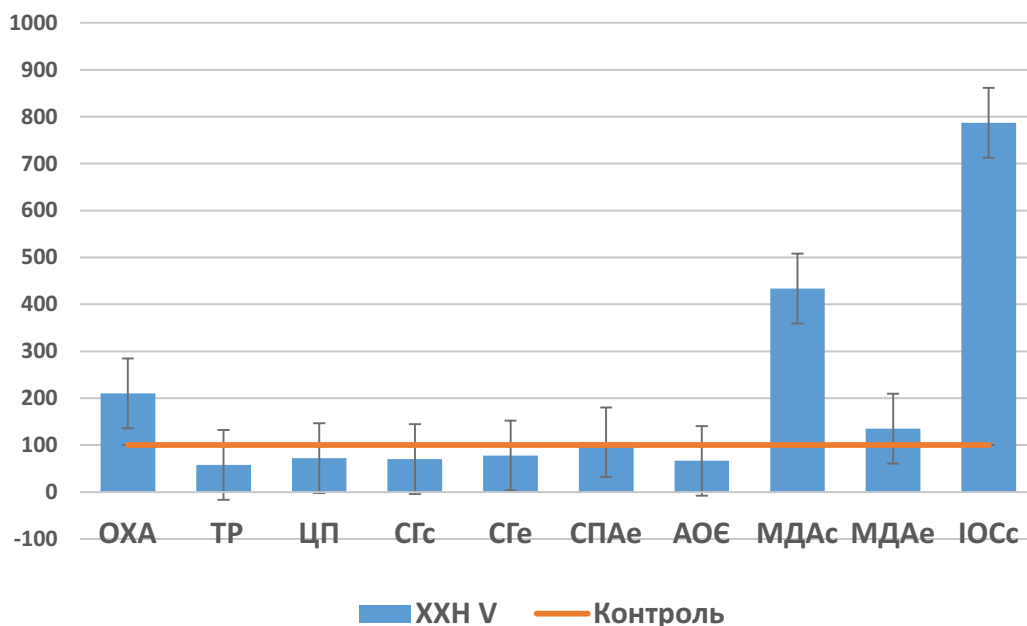


Рис. 2. Відносний вміст (у %) оксалової кислоти та оксидантно-антиоксидантних показників в крові хворих на ХНН V Д порівняно з групою умовно здорових осіб (контроль).

Для подальшого аналізу показників ПОЛ/АОЗ, пацієнтів було розподілено на 3 групи, відповідно до тертилів концентрації ОК у сироватці крові. Як продемонстровано у таблиці 2, концентрації МДАс,

ІОСе та ІОСс обстежених пацієнтів поступово підвищувались, тоді як маркерів АОЗ (ЦПс, АОЕ, СГ та СПАе), навпаки, градієнтно знижувались відповідно до підвищення концентрації ОК сироватки.

Таблиця 2

Вміст оксидантно-антиоксидантних сполук у крові діалітичних пацієнтів залежно від концентрації ОК сироватки

Маркери	Концентрація ОК сироватки у хворих на ХНН V Д			P
	≤ 26,8 мкмоль/л (n = 12)	26,9-50,7 мкмоль/л (n = 40)	≥ 50,8 мкмоль/л (n = 20)	
ТР (г/л)	1,95 [0,8-2,4]	2,2 [1,9-2,9]	2,3 [1,9-2,4]	0,46
ЦП (мг/л)	0,16 [0,09-0,21] ³	0,1 [0,07-0,17] ³	0,08 [0,06-0,1] ^{1,2}	0,003
МДАе (мкмоль/л)	916,6 [551,3-1102,5] ^{2,3}	269,2 [89,7-551,2] ¹	480,7 [153,8-576-9] ¹	0,0001
МДАс (мкмоль/л)	52 [45-154] ^{2,3}	179,5 [141-256,4] ^{1,3}	294 [236-343,2] ^{1,2}	<0,0001
АОЕ (ум.од.)	0,61 [0,46-0,76]	0,62 [0,53-0,82] ³	0,5 [0,43-0,54] ²	0,007
СГс (ммоль/л)	1,8 [1,4-1,9] ³	1,7 [1,3-1,8] ³	1,2 [1,1-1,4] ^{1,2}	0,002
СГе (ммоль/л)	18,4 [16,8-23,7] ^{2,3}	16,4 [12,06-23,4] ^{1,3}	9 [6,5-13,8] ^{1,2}	<0,0001
ІОСс (ум.од.)	0,9 [0,8-1,3] ^{2,3}	2,1 [1,8-3,2] ^{1,3}	4,4 [3,04-6,6] ^{1,2}	<0,0001
ІОСе (ум.од.)	1,36 [0,97-1,45] ^{2,3}	0,64 [0,19-1,7] ^{1,3}	1,12 [0,31-1,7] ^{1,2}	0,003
СПАе (мкмоль/хв/г)	614,8 [491,7-695,2] ^{2,3}	408,8 [352,8-526,4] ¹	327 [311,4-491,7] ¹	0,0001

Слід зазначити, що вміст МДАє був найвищим у пацієнтів з низькою концентрацією ОК сироватки, тоді як вміст ТР не відрізнявся між групами (Табл. 2). Кореляційний аналіз засвідчив статистично значущий прямий зв'язок концентрації ОК сироватки з МДАс (рис. 3) та ІОСс (рис. 4).

Зворотній кореляційний зв'язок визначено між ОК та антиоксидантними маркерами: ЦПС ($r = -0,35$; $p = 0,007$), СГс ($r = -0,3$; $p = 0,04$) й СГє (Рис. 5).

Обговорення. Результати нашого дослідження вперше демонструють градієнтне збільшення інтенсивності ОС (МДАс, ІОСє та ІОСс) та зниження антиоксидантних маркерів (ЦПС, АОЄ, СГ та СПАє) відповідно до підвищення концентрації ОК сироватки у хворих на ХХН ВД. Крім того, концентрація ОК сироватки мала прямий кореляційний зв'язок з показниками ПОЛ та сильний зворотній зв'язок з маркерами АОЗ, що свідчить про оксалат-індуковану активацію оксидативних процесів у діалітичних пацієнтів. На жаль, у доступній науковій літературі не існує клінічних досліджень щодо зв'язку між концентрацією ОК сироватки та ОС у цієї категорії хворих, що унеможливує безпосереднє порівняння отриманих нами результатів з результатами попередніх звітів. Тим не менше, нижче викладені раніше опубліковані наукові дані свідчать на користь наших висновків.

Як відомо, концентрація ОК в плазмі визначається балансом між надходженням оксалату з їжею, кишковою секрецією і адсорбцією, ендогенною продукцією та нирковою екскрецією [14, 15]. Надходження ОК до клітин організму регулюють молекулярні механізми. Більшість біологічних мембран є проникними для ОК, серед них еритроцити, клітини ниркового і кишкового епітелію [1, 4, 14-16].

Оксалат впливає на активацію різних сигнальних ліпідів, які генеруються у відповідь на оксалат-індуковане клітинне пошкодження або стрес, які збільшують накопичення АФК мітохондіями [16, 17]. При цьому ліпідні сигнальні молекули, які генеруються у відповідь на вплив оксалатів, можуть безпосередньо збільшувати мітохондіальний ОС [16]. Evan et al продемонстрували, що високі концентрації оксалату викликають явні зміни проникності внутрішньої мітохондіальної мембрани та припустили, що базолатеральна поверхня ниркових клі-

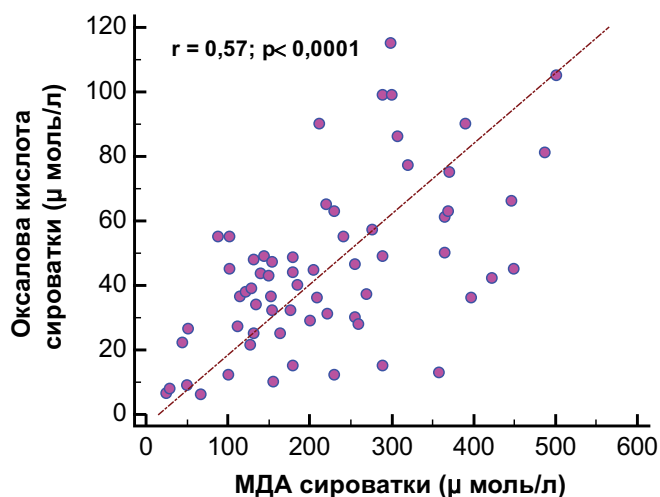


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між ОК та МДА сироватки хворих на ХХН ВД.

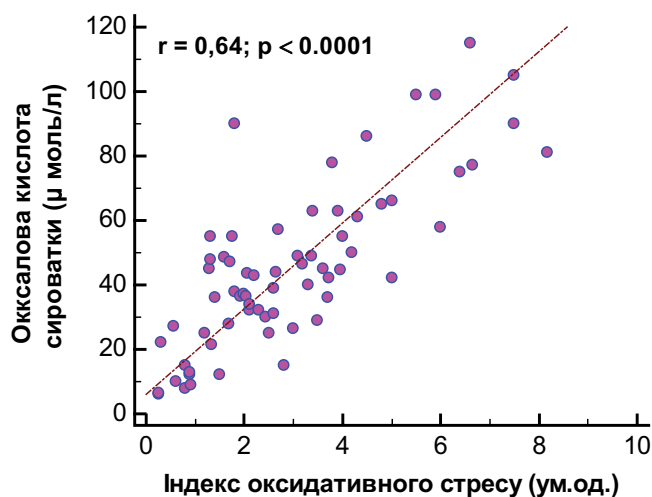


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між ОК та ІОС сироватки хворих на ХХН ВД.

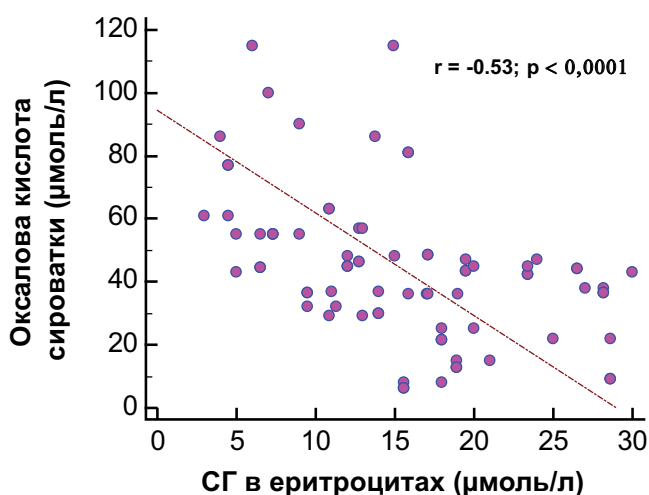


Рис. 5. Кореляційний зв'язок між ОК сироватки та СГ в еритроцитах хворих на ХХН ВД.

тин може бути більш чутливою до оксалату, а крім стимулювання утворення ліпідних сигнальних молекул, оксалат сам по собі може впливати і на генерацію мітохондріальних АФК через свої власні прямі взаємодії з мітохондріями нирок [18]. Посилена продукція мітохондріями АФК і окиснених ліпідів здатна зменшити кількість доступних ендогенних антиоксидантів шляхом зниження кількості доступних відновлених тіолових груп [17], що опосередковано підтверджено результатами нашого дослідження. Крім того, гліоксилат, який є найбільш вивченою молекулою-попередником ОК, після низки ензиматичних перетворень може виступати вторинним посередником розвитку прозапальних та окисних реакцій [19].

Продемонстровано, що ні гемо-, ні перитонеальний діаліз не можуть забезпечити достатнє виведення ОК, хоча передбачається, що її кліренс у разі лікування ГД перевищує такий у хворих на ПД [14, 20]. Результати нашого дослідження не підтвердили краще видалення ОК у ГД пацієнтів порівняно з ПД, адже її концентрація статистично значущо не відрізнялась між хворими обох груп. Illies F et al показали, що концентрацію ОК в плазмі крові можна зменшити щонайменше на 60% після одного сеансу ГД, однак протягом 48 годин вона повертається до попереднього рівня [21]. Більш того, вміст ОК сироватки може підвищуватись навіть за умов збільшення її видалення під час процедури ГД, що дозволило авторам припустити стимуляцію гемодіалізом ендогенне утворення оксалату [2, 21].

У свою чергу, лікування як ГД, так і ПД само по собі є пусковим механізмом для збільшення

утворення вільних радикалів кисню [21-23]. Основними патофізіологічними механізмами підвищеного утворення вільних кисневих радикалів під час сеансу гемодіалізу є: біосумісність діалізної мембрани та наявність ендотоксину в розчині для гемодіалізу [22]. На рівень вільних кисневих радикалів впливають вік, цукровий діабет, хронічний запальний статус, уремія, адекватність діалізу біонесумісність діалізної мембрани та чисельні коморбідні стани діалізних хворих [22-25].

Висновки. Інтенсивність порушень оксидантно-антиоксидантного балансу у крові хворих на ХХН ВД асоціюється з рівнем ОК сироватки: чим вищою є концентрація ОК, тим активніше оксидативні процеси та більш виражена недостатність антиоксидантних факторів захисту. Подальші дослідження необхідні для визначення ролі ОК в ініціації оксидативного стресу та хронічного запалення у хворих на ХХН ВД.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника.

Король Л.В.: ідея дослідження, аналіз літературних джерел, визначення біохімічних показників та написання статті;

Степанова Н.М.: ідея дослідження, підбір пацієнтів у дослідження, статистичний аналіз отриманих результатів та літературне редагування;

Васильченко В.С.: визначення біохімічних показників;

Снісар Л.М. та Лебідь Л.О.: курація пацієнтів та робота з базою даних.

Колесник М.О.: керівництво роботою.

Література (References):

1. Mydlík M, Derzsiová K. Kyselina oxalová-významný uremický toxin [Oxalic acid-important uremic toxin]. *Vnitr Lek.* 2010;56(7):695-701. [In Slovak].
2. Turkmen K, Erdur FM. The relationship between colonization of Oxalobacter formigenes serum oxalic acid and endothelial dysfunction in hemodialysis patients: from impaired colon to impaired endothelium. *Med Hypotheses.* 2015;84(3):273-5. doi: 10.1016/j.mehy.2015.01.010.
3. Baloglu I, Turkmen K. The importance of Oxalobacter formigenes and oxalic acid in the pathogenesis of chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(6):1189. doi: 10.1007/s11255-018-1848-3.
4. Perinpat M, Enders FT, Mara KC, Vaughan LE, Mehta RA, Voskoboev N, Milliner DS, Lieske JC. Plasma oxalate in relation to eGFR in patients with primary hyperoxaluria, enteric hyperoxaluria and urinary stone disease. *Clin Biochem.* 2017;50(18):1014-1019. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.07.017.
5. Ermer T, Kopp C, Asplin JR, et al. Impact of regular or extended hemodialysis and hemodiafiltration on plasma oxalate concentrations in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int Rep* 2017;2(6):1050-1058. doi: 10.1016/j.ekir.2017.06.002.
6. Evenepoel P, Meijers BK, Bammens BR, Verbeke K. Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. *Kidney Int Suppl.* 2009;(114):S12-9. doi: 10.1038/ki.2009.402.
7. Rapa SF, Di Iorio BR, Campiglia P, Heidland A, Marzocco S. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease-Potential Therapeutic Role of Minerals, Vitamins and Plant-Derived Metabolites. *Int J Mol Sci.* 2019;21(1):263. doi:10.3390/ijms21010263
8. Albert A, Paul E, Rajakumar S, Saso L. Oxidative stress and endoplasmic stress in calcium oxalate stone disease: the chicken or the egg? *Free Radic Res.* 2020;54(4):244-253. doi: 10.1080/10715762.2020.1751835.

9. *Abhishek A, Benita S, Kumari M, Ganesan D, Paul E, Sasikumar P, Mahesh A, Yuvaraj S, Ramprasath T, Selvam GS.* Molecular analysis of oxalate-induced endoplasmic reticulum stress mediated apoptosis in the pathogenesis of kidney stone disease. *J Physiol Biochem.* 2017;73(4):561-573. doi: 10.1007/s13105-017-0587-8.
10. *Khan SR.* Reactive oxygen species as the molecular modulators of calcium oxalate kidney stone formation: evidence from clinical and experimental investigations. *J Urol.* 2013 Mar;189(3):803-11. doi: 10.1016/j.juro.2012.05.078.
11. *Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, Gluba-Brzózka A.* Oxidative Stress in ESRD Patients on Dialysis and the Risk of Cardiovascular Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2020 Nov 3;9(11):1079. doi: 10.3390/antiox9111079.
12. *Vasylchenko VS, Korol LV, Kuchmenko OB, Stepanova NM.* The oxidative status in patients with chronic kidney disease. *Ukr Biochem.J.* 2020;92(5):70-77. doi: 10.15407/ubj92.05.070
13. *Korol LV, Myhal LYa, Nikulina GG, Kolesnyk MO.* Биохімічні методи оцінки оксидативного статусу у хворих на хронічну хворобу нирок : Методичні рекомендації. Київ, 2013. 30 с. [In Ukrainian].
14. *Nazzal L, Puri S, Goldfarb DS.* Enteric hyperoxaluria: an important cause of end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Mar;31(3):375-82. doi: 10.1093/ndt/gfv005.
15. *Stepanova N.* Plant Extracts in Hyperoxaluria Treatment: A Review of Experimental and Clinical Research. *EJMO.* 2019;3(4):251-256. doi: 10.14744/ejmo.2019.92451.
16. *Cai X, Ge C, Xu C, Wang X, Wang S, Wang Q.* Expression Analysis of Oxalate Metabolic Pathway Genes Reveals Oxalate Regulation Patterns in Spinach. *Molecules.* 2018;23(6):1286. doi: 10.3390/molecules23061286
17. *Cao LC, Honeyman TW, Cooney R, Kennington L, Scheid CR, Jonassen JA.* Mitochondrial dysfunction is a primary event in renal cell oxalate toxicity. *Kidney Int.* 2004;66(5):1890-900. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00963.x.
18. *Evan AP, Lingeman JE, Coe FL, Parks JH, Bledsoe SB, Shao Y, Sommer AJ, Paterson RF, Kuo RL, Grynbas M.* Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. *J Clin Invest.* 2003;111(5):607-16. doi: 10.1172/JCI17038.
19. *Holmes RP, Assimos DG.* Glyoxylate synthesis, and its modulation and influence on oxalate synthesis. *J Urol.* 1998;160(5):1617-24.
20. *Whittamore JM, Hatch M.* The role of intestinal oxalate transport in hyperoxaluria and the formation of kidney stones in animals and man. *Urolithiasis.* 2016;45(1):89-108. doi: 10.1007/s00240-016-0952-z
21. *Illies F, Bonzel KE, Wingen AM, Latta K, Hoyer PF.* Clearance and removal of oxalate in children on intensified dialysis for primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int.* 2006;70(9):1642-8. doi: 10.1038/sj.ki.5001806.
22. *Liakopoulos V, Roumeliotis S, Zarogiannis S, Eleftheriadis T, Mertens PR.* Oxidative stress in hemodialysis: Causative mechanisms, clinical implications, and possible therapeutic interventions. *Semin Dial.* 2019;32(1):58-71. doi: 10.1111/sdi.12745.
23. *Stepanova N, Korol L, Burdeyna O.* Oxidative Stress in Peritoneal Dialysis Patients: Association with the Dialysis Adequacy and Technique Survival. *Indian J Nephrol.* 2019;29(5):309-316. doi: 10.4103/ijn.IJN_242_18.
24. *Shymova AU, Shifris IM, Korol LV, Dudar IO.* Nutritional Status and Indicators of Oxidative Stress among End-Stage Renal Disease Patients Treated with Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Prensa Med Argent* 2020;106(2):178.
25. *Stepanova N, Driianska V, Korol L, Snisar L, Lebid L.* Plasma oxalic acid and cardiovascular risk in end-stage renal disease patients: A prospective, observational cohort pilot study. *Korean J Intern Med.* 2020. [Online ahead of print]. doi: 10.3904/kjim.2020.561.