



Синица Л.Н., Парамонова Н.С. ✉

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Определение вероятности развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с использованием математической модели

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, дизайн исследования, редактирование – Парамонова Н.С.; концепция, сбор материала, обработка, редактирование – Синица Л.Н.

Подана: 25.02.2022

Принята: 16.05.2022

Контакты: pulmon@bk.ru

Резюме

Введение. Характерная патология, которая развивается у глубоко недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении, – бронхолегочная дисплазия, имеющая хроническое течение и приводящая у ряда детей к летальному исходу. При изучении патогенеза этого заболевания большое внимание уделяют патологическим процессам, происходящим на клеточном и молекулярно-генетическом уровнях, в частности оксидативному стрессу.

Цель. Разработать модель прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с дыхательными расстройствами.

Материалы и методы. На базе УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр» было обследовано 45 недоношенных новорожденных. Кроме общеклинического обследования, было проведено определение концентрации гомоцистеина, цистеина, гамма-глутамилцистеина, восстановленного глутатиона (GSH). Основную группу (1) составили 22 недоношенных ребенка, которым был выставлен клинический диагноз «бронхолегочная дисплазия», в группу 2 включены 23 младенца, у которых не сформировалось данное заболевание.

Результаты. Для построения модели определения вероятности развития БЛД были определены те признаки, которые статистически значимо различаются в группах 1 и 2, далее определялись значения коэффициентов корреляции или ассоциации для всех пар из признаков, выделенных на первом этапе. Из оставшихся переменных были построены множества регрессионных моделей методом перебора. Были выделены только те модели, все предикторы в которых были статистически значимыми. После фильтрации моделей наиболее оптимальной оказалась модель, в которой переменная «наличие БЛД» связана с линейной комбинацией только 3 предикторов: концентрация общего белка в сыворотке крови при рождении, концентрация альбумина в сыворотке крови на 5–7-е сутки жизни, концентрация восстановленного глутатиона в сыворотке крови на 5–7-е сутки жизни. Было построено уравнение

бинарной логистической регрессии для оценки риска развития бронхолегочной дисплазии.

Выводы. По результатам проведенного регрессионного анализа разработана математическая модель, которая позволяет определить вероятность развития БЛД у недоношенных новорожденных с синдромом дыхательных расстройств. Для построения уравнения необходимо проведение биохимического исследования крови (определение в сыворотке крови концентрации общего белка при рождении и альбумина на 5–7-е сутки жизни), определение концентрации восстановленного глутатиона (GSH) в сыворотке крови на 5–7-е сутки жизни. Далее для каждого пациента осуществляется определение значения r , рассчитанное при помощи математического уравнения. При расчетном значении r более 0,539 у недоношенных новорожденных с дыхательными расстройствами прогнозируется развитие БЛД с чувствительностью 93,33% и специфичностью 83,33%, общая точность составляет 87,18%.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, недоношенные дети, прогнозирование заболевания, математическая модель, общий белок, глутатион, альбумин

Sinitsa L., Paramonova N. ✉

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Determination of the Probability of Developing Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Newborns Using a Mathematical Model

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept, design of the study, editing – Paramonova N.; collection of material, processing, editing – Sinitsa L.

Submitted: 25.02.2022

Accepted: 16.05.2022

Contacts: pulmon@bk.ru

Abstract

Introduction. A characteristic pathology that develops in deeply premature babies with extremely low birth weight is bronchopulmonary dysplasia, which has a chronic course and leads to death in a number of children. When studying the pathogenesis of this disease, many authors attach great importance to pathological processes occurring at the cellular and molecular genetic levels, in particular, oxidative stress.

Purpose. To design a model for predicting the development of bronchopulmonary dysplasia in premature newborns with respiratory disorders.

Materials and methods. On the basis of the health care institution "Grodno Regional Perinatal Center" 45 premature newborns were examined. In addition to the general clinical examination, the concentration of homocysteine, cysteine, gamma-glutamylcysteine, reduced glutathione (GSH) was determined. The main group (1) consisted of 22 premature infants who were clinically diagnosed with bronchopulmonary dysplasia, group 2 included 23 infants who did not develop this disease.

Results. To build a model for determining the probability of developing BPD, those signs were determined that were statistically significantly different in groups 1 and 2, then the values of the correlation or association coefficients were determined for all pairs of signs identified at the first stage. From the remaining variables, sets of regression models were built by enumeration. Only those models were selected in which all predictors were statistically significant. After filtering the models, the most optimal model turned out to be the one in which the variable "presence of BPD" is associated with a linear combination of only 3 predictors: the concentration of total protein in the blood serum at birth, the concentration of albumin in the blood serum on the 5th–7th day of life, the concentration of reduced glutathione in the blood serum on the 5th–7th day of life. A binary logistic regression equation was constructed to assess the risk of developing bronchopulmonary dysplasia.

Conclusions. Based on the results of the regression analysis, a mathematical model was developed that allows determining the likelihood of developing BPD in premature newborns with respiratory distress syndrome. To build an equation, it is necessary to perform a biochemical blood test: determination of the concentration of total protein in the blood serum at birth and albumin on the 5–7th day of life, determination of the concentration of reduced glutathione (GSH) in the blood serum on the 5–7th day of life. Next, for each patient, the value of "p" is calculated using a mathematical equation. With an estimated p value of more than 0.539, preterm infants with respiratory disorders are predicted to develop BPD with a sensitivity of 93.33% and a specificity of 83.33%, with an overall accuracy of 87.18%.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, premature infants, disease prognosis, mathematical model, total protein, glutathione, albumin

■ ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости и смертности детей первого года жизни ведущую роль играют заболевания легких. Успехи перинатологии и неонатальной реанимации позволили сохранять жизнь и выхаживать глубоко недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Характерная патология, которая развивается у этих пациентов, – бронхолегочная дисплазия (БЛД), имеющая хроническое течение и приводящая у ряда детей к летальному исходу [1–3]. Согласно современным данным, бронхолегочная дисплазия (код в МКБ-10 P27.0) – это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных детей, главным образом у глубоко недоношенных. Оно протекает с поражением бронхиол и паренхимы легких, с развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол, проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности, характеризуется специфическими рентгенографическими изменениями [2, 3].

Известно, что пролонгированная искусственная вентиляция легких приводит к повреждению незрелых легких, а сохранение потребности в ИВЛ на 7-е сутки жизни сопряжено с высокой вероятностью развития БЛД [1]. Дети, которым в США проводится ИВЛ на дому, в 77% случаев имели бронхолегочную дисплазию [1]. Частота развития заболевания зависит от массы тела при рождении и гестационного возраста и разнится в различных странах и перинатальных центрах. Так, средняя частота

данной патологии у детей с массой тела при рождении менее 1000,0 г и гестационным возрастом менее 32 недель составляет 15–30%, у рожденных ранее 28-й недели – до 40%, особенно уязвима группа новорожденных с массой тела менее 750,0 грамм [1, 2]. Установление роли сурфактанта и морфофункциональная незрелость органов дыхания послужили основанием для внедрения в лечение дыхательных расстройств у глубоко недоношенных новорожденных сурфактантной терапии, однако она не полностью оправдала возлагаемые на нее надежды, особенно у детей с экстремально низкой массой тела при рождении.

При изучении патогенеза БЛД в периоде новорожденности многие авторы большое значение отводят патологическим процессам, происходящим на клеточном и молекулярно-генетическом уровнях, в частности процессам перекисидации. Практически у всех новорожденных в разной степени наблюдается оксидативный стресс – общепатологическая реакция, проявляющаяся нарушением в организме баланса между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты. Высокие концентрации кислорода оказывают токсическое действие, возникает гипероксидное повреждение легких, некроз эпителия дыхательных путей, эндотелия легочных капилляров, трансформация альвеолоцитов 2-го типа в альвеолоциты 1-го типа. В результате оксидативного стресса происходит нарушение мукоцилиарного клиренса, развитие ателектазов и легочной гипертензии [4–6]. Из-за «растяжения» альвеол, дыхательных путей, базальной мембраны и эндотелия капилляров происходит повреждение легких. Повреждение альвеолярно-капиллярного барьера приводит к попаданию медиаторов воспаления и инфекционных агентов в кровяное русло с исходом в системный воспалительный ответ и поражению других систем организма [7]. При повреждении альвеол активируется синтез провоспалительных цитокинов, системы комплемента и хемокинов (анафилотоксины, брадикинин и др.), что приводит к повышенной проницаемости эндотелия и отеку альвеол [4]. Каскад воспалительных реакций с участием множества медиаторов приводит к увеличению проницаемости сосудов микроциркуляции и капиллярной утечке, которая в свою очередь ведет к потерям белка и развитию гипопроотеинемии, гипоальбуминемии.

Глутатион – один из мощных антиоксидантов, который является еще и сильным гепатопротектором, иммуностимулятором и детоксикантом. Все клетки организма человека способны синтезировать глутатион, в больших количествах он находится в печени, эритроцитах и надпочечниках. Глутатион представляет собой трипептид, в состав которого входит глицин, цистеин и глютаминовая кислота, и существует в организме в 2 формах: окисленной (GSSG, неактивной) и восстановленной (GSH, активной). Восстанавливается окисленный глутатион под действием ферментов глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы, глутатионредуктазы и НАДФН, которые постоянно находятся в клетке в активном состоянии и индуцируются при окислительном стрессе. Соотношение концентраций восстановленного и окисленного глутатиона в норме составляет 10/1, а уменьшение соотношения является маркером оксидативного стресса. При избыточной продукции свободных радикалов наблюдается резкое истощение запасов восстановленного глутатиона. Имеются мировые исследования о взаимосвязи снижения его содержания и развитии различных заболеваний: болезни Альцгеймера, Паркинсона, шизофрении, бесплодия, катаракты, остеопороза, канцерогенеза, ишемической болезни сердца, инсульта, атеросклероза, эмфиземы легких, ХОБЛ, бронхиальной астмы, сахарного диабета и др. [8–12].

Несмотря на достаточный прогресс в понимании, диагностике, профилактике и лечении респираторных проблем у недоношенных детей в неонатальном периоде, не всегда удается достоверно оценить риск формирования бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных детей.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать модель прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с дыхательными расстройствами.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с поставленной целью на базе УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр» было обследовано 45 недоношенных новорожденных. Всем детям проводились лабораторные и инструментальные исследования в соответствии с клиническими протоколами диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 января 2011 г. № 81).

Дополнительно при рождении, в динамике на 5–7-е сутки жизни было проведено определение концентрации гомоцистеина, цистеина, гамма-глутамилцистеина, восстановленного глутатиона (GSH) в сыворотке крови. Исследование проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентной детекцией (ВЭЖХ) по методике B.M. Gilfix [13] в модификации A.B. Наумова с соавторами [14]. В дальнейшем для решения поставленных задач все пациенты разделены на 2 группы: основную группу (1) составили 22 недоношенных ребенка, которым после 28 суток жизни был выставлен клинический диагноз «бронхолегочная дисплазия». В группу 2 включены 23 младенца, у которых не сформировалось данное заболевание. Пациенты обеих групп были сопоставимы по сроку гестации. Пациенты 1-й и 2-й групп после рождения имели признаки синдрома дыхательных расстройств и получали респираторную поддержку.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: период новорожденности, гестационный возраст менее 33 недель, информированное согласие родителей (законных представителей) на участие ребенка в исследовании, медицинское вмешательство и наличие синдрома дыхательных расстройств после рождения.

Критериями невключения пациентов в исследование являлись: отказ родителей (законных представителей) от участия ребенка в исследовании, тяжелые врожденные пороки развития, которые могли повлиять на течение основного заболевания, гестационный возраст более 32 недель.

Статистический анализ данных выполнялся с помощью программ Statistica 10 (серийный номер «AXAR207F394425FA-Q») и RStudio1.2 [15]. Описательные статистики метрических переменных были представлены в виде Me (Q1; Q3) – медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль), категориальных – в виде абсолютных и относительных частот встречаемости категорий. Сравнение уровней метрических признаков при различных градациях переменной «наличие БЛД» выполнялось с помощью непараметрического критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Сравнение распределений категориальных показателей выполнялось с помощью критерия χ^2 -Пирсона или точного теста Фишера. Построение регрессионных моделей было выполнено с помощью программы RStudio1.2 с версией языка «R» 3.4 [16], характеристики моделей

определялись с помощью стандартного пакета «stats» расширения языка «R», ROC-анализ проводился с помощью пакетов расширения pROC [17] и ROCR. Пороговое значение уровня значимости было принято равным 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании анализа течения беременности и родов, неонатального периода, физикальных данных, данных общеклинического обследования, а также определения гомоцистеина, цистеина, g-глутамилцистеина и восстановленного глутатиона (GSH) для построения модели определения вероятности развития БЛД нами были выполнены следующие действия. На первом этапе были определены те признаки, которые статистически значимо различаются в группах 1 и 2 (табл. 1).

На втором этапе определялись значения коэффициентов корреляции или ассоциации для всех пар из признаков, выделенных на первом этапе. Наконец, на третьем этапе из оставшихся переменных были построены множества регрессионных моделей методом перебора. Методы пошагового включения или исключения, традиционные при определении статистически значимых предикторов модели, использовать не представлялось возможным, так как число предикторов, потенциально включаемых в модель, было сопоставимо с числом измерений. После перебора всех возможных сочетаний предикторов были выделены только те модели, все предикторы в которых были статистически значимыми. Из оставшегося множества моделей были оставлены только модели с допустимыми значениями доверительных интервалов отношений шансов, наименьшими значениями информационного критерия Акаике, оптимальными значениями чувствительности и специфичности. После фильтрации моделей наиболее оптимальной оказалась модель, в которой переменная «наличие БЛД» связана с линейной комбинацией только 3 предикторов:

- концентрация общего белка в сыворотке крови при рождении («TP-1»),
- концентрация альбумина в сыворотке крови на 5–7-е сутки жизни («ALB-2»),
- концентрация восстановленного глутатиона (GSH) в сыворотке крови на 5–7-е сутки жизни («GSH-2»).

Было построено уравнение бинарной логистической регрессии для оценки риска развития бронхолегочной дисплазии:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + b_3 \cdot X_3 + b_0)}} - (1),$$

где: p – вероятность развития БЛД,

b_1, b_2, b_3 – оценки коэффициентов регрессионного уравнения:

$b_1 = -0,6338$;

$b_2 = -0,2701$;

$b_3 = -0,4355$;

b_0 – свободный член данного уравнения, $b_0 = 33,2162$;

X_1, X_2, X_3 – численные значения предикторов:

X_1 – концентрация альбумина в сыворотке крови на 5–7-е сутки жизни (г/л), «ALB-2»;

X_2 – концентрация общего белка в сыворотке крови при рождении (г/л), «TP-1»;

X_3 – концентрация восстановленного глутатиона (GSH) в сыворотке крови на 5–7-е сутки жизни (ммоль/л), «GSH-2»;

e – основание натурального логарифма.

Таблица 1
Сравнительная характеристика пациентов исследуемых групп
Table 1
Comparative characteristics of patients of the studied groups

Показатель	Группа	Min	Max	Доверительный интервал для медианы	Me (Q1; Q3)	Статистика теста
Max O ₂ в первые часы жизни, %	1	40	100	57,5±12,5	55 (45; 9)	U=557,5, p=0,0002, r.rb=-0,593
	2	30	100	40±5	40 (35; 5)	
ALB-1, г/л	1	16,2	36	26±2,4	25,6 (22,9; 30,2)	U=134,5, p=0,0007, r.rb=0,664
	2	22,6	43,4	31,9±1,9	31,9 (27,9; 35,6)	
ALB-2, г/л	1	23,6	44,7	31,3±2,3	31,3 (28,5; 32,8)	U=128,5, p=0,0154, r.rb=0,466
	2	28,6	41,6	34,5±1,6	34,5 (30,5; 37,1)	
TP-1, г/л	1	23,7	51,5	37,7±3,6	37,7 (32,5; 42,1)	U=158,5, p=0,0023, r.rb=0,464
	2	32	67,1	43,5±3,2	43,3 (39,8; 52,4)	
TP-2, г/л	1	36,4	61,3	43,5±2,5	43,2 (41,6; 47)	U=143,5, p=0,0014, r.rb=0,636
	2	39,9	57,8	48,7±1,8	48,7 (47,1; 53,7)	
Cys-1, мкмоль/л	1	2,1	23,7	4,9±3,4	4,9 (3,4; 10,1)	U=166, p=0,0031, r.rb=0,445
	2	1,1	62,6	15,8±7,5	15,6 (4,6; 37,9)	
Cys-2, мкмоль/л	1	1,1	14,2	3,6±1,9	3,2 (1,9; 6,9)	U=117, p=0,0005, r.rb=0,539
	2	1,6	36,5	9,6±3,2	9,6 (3,9; 16,9)	
GSH-1, мкмоль/л	1	1,1	9,7	3,9±1,1	3,9 (1,9; 5,6)	U=433, p=0,0415, r.rb=-0,347
	2	1,1	8,6	1,9±0,5	1,9 (1,5; 3,1)	
GSH-2, мкмоль/л	1	1,3	8,9	2,2±1,4	2,2 (1,6; 5,4)	U=317, p=0,5681, r.rb=-0,101
	2	1,0	8,9	1,9±1,2	1,9 (1,3; 5,0)	
Hcy-1, мкмоль/л	1	1,3	9,7	4,8±1,2	4,7 (2,1; 6,3)	U=171, p=0,0043, r.rb=0,43
	2	1,2	11,8	4,8±1,2	4,7 (2,1; 6,3)	
Hcy-2, мкмоль/л	1	1,1	6,1	2,5±0,7	2,3 (1,6; 3,6)	U=156, p=0,0101, r.rb=0,414
	2	1,4	13,8	4,4±1,3	4,4 (2,4; 7,2)	

Примечания: ALB-1 – концентрация альбумина в сыворотке крови при рождении; ALB-2 – концентрация альбумина в сыворотке крови на 5–7-е сутки жизни; TP-1 – концентрация общего белка в сыворотке крови при рождении; TP-2 – концентрация общего белка в сыворотке крови на 5–7-е сутки жизни; Cys-1 – концентрация цистеина в сыворотке крови при рождении; Cys-2 – концентрация цистеина в сыворотке крови на 5–7-е сутки жизни; GSH-1 – концентрация восстановленного глутатиона в сыворотке крови при рождении; GSH-2 – концентрация восстановленного глутатиона в сыворотке крови на 5–7-е сутки жизни; Hcy-1 – концентрация гомоцистеина в сыворотке крови при рождении; Hcy-2 – концентрация гомоцистеина в сыворотке крови на 5–7-е сутки жизни.

В табл. 2 приведены характеристики коэффициентов модели и соответствующие значения отношения шансов.

Для определения порога отсечения вероятности исхода, после которого испытуемого можно будет относить к группе 1, был проведен ROC-анализ модели. На рис. 1 приведена ROC-кривая модели.

Пороговое значение вероятности p_0 определялось для случая наименьшей разности между чувствительностью и специфичностью, для нашей модели оно составило

Таблица 2
Характеристика модели определения вероятности развития БЛД
Table 2
Characteristics of the model for determining the likelihood of developing BPD

Предиктор	Оценка предиктора (коэффициент)	Стандартная ошибка предиктора	z-значение	p-значение	ОШ	95%-й доверительный интервал	
						Левая граница	Правая граница
	b0=33,2162	10,0437	3,3072	0,0009			
«ALB-2»	b1=-0,6338	0,2124	-2,9838	0,0028	0,5306	0,3195	0,7473
«TP-1»	b2=-0,2701	0,0888	-3,0416	0,0024	0,7633	0,6132	0,8787
«GSH-2»	b3=-0,4355	0,2194	-1,9846	0,0472	0,3469	0,3972	0,9673

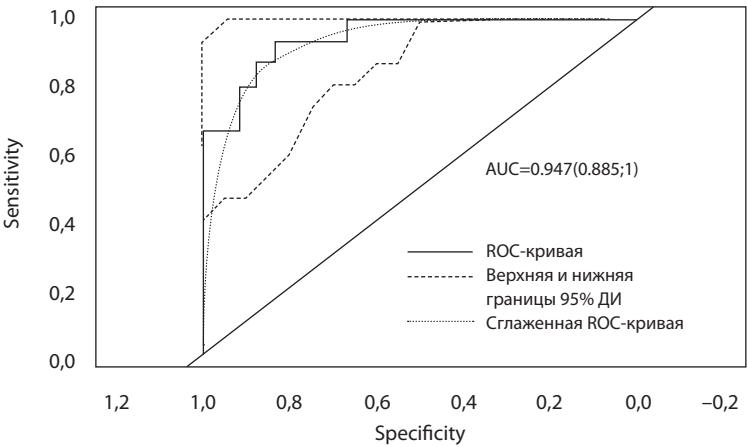


Рис. 1. ROC-кривая итоговой модели
Fig. 1. ROC-curve of the final model

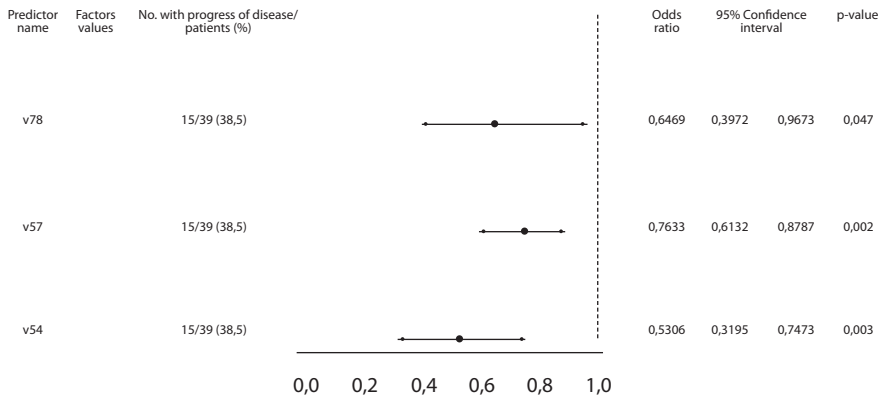


Рис. 2. Отношение шансов для предикторов
Fig. 2. Odds ratio for predictors

Примечания: «v54» – «ALB-2», «v57» – «TP-1», «v78» – «GSH-2».

$p_0=0,539$. В этом случае чувствительность и специфичность были равны соответственно $Se=93,33\%$, $Sp=83,33\%$, общая точность при этом составила $Acc=87,18\%$. Площадь под ROC-кривой составила $AUC=0,947$ (95% ДИ: 0,885–1,000). С точки зрения математических допущений полученная модель является адекватной, так как, как было указано выше, оценки коэффициентов являются статистически значимыми; остаточный девианс модели равен 32,57, в то время как для нуль-модели он составляет 74,19; значение информационного критерия Акаике равно 40,57, для нуль-модели – 76,19; также была выполнена кросс-валидация модели методом скользящего контроля с точностью в качестве функции цены: средняя точность составила 80,47%. Рис. 2 дает представление об отношении шансов для предикторов.

■ ВЫВОДЫ

1. По результатам проведенного регрессионного анализа разработана математическая модель, которая позволяет определить вероятность развития БЛД у недоношенных новорожденных с синдромом дыхательных расстройств.
2. Для построения уравнения необходимо проведение биохимического исследования крови (определение в сыворотке крови концентрации общего белка при рождении и альбумина на 5–7-е сутки жизни), определение концентрации восстановленного глутатиона (GSH) в сыворотке крови на 5–7-е сутки жизни.
3. Далее для каждого пациента осуществляется определение значения p , рассчитанное при помощи математического уравнения. При расчетном значении p более 0,539 у недоношенных новорожденных с дыхательными расстройствами прогнозируется развитие БЛД с чувствительностью 93,33% и специфичностью 83,33%, общая точность составляет 87,18%.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abman S.H. et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 2017; 181:12–28. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.10.082.
2. Ovsyannikova D.Yu., Geppe N.A., Malakhova A.B., Degtyareva D.N. *Bronchopulmonary dysplasia*. Moscow, 2022. 176 p. (in Russian)
3. Hines D., Modi N., Shoo K. Lee, Tetsuya Isayama, et al. Scoping review shows wide variation in the definitions of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants and calls for a consensus. *Acta Paediatr.* 2017; 106 (3): 366–374. DOI: 10.1111/apa.13672.
4. Paramonova N.S. *The state of the elastase-inhibitor system in children in the norm and in certain pathological conditions: monograph*. Grodno, 2017. 132 p. (in Russian)
5. Lysenko V.I. Oxidative stress as a non-specific factor of organ damage pathogenesis (review of literature and own data). *Emergency Medicine*. 2020; 16 (1). DOI: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196926. (in Russian)
6. Khodos M.Ya., Kazakov Ya.E., Vidrevich M.B., Brainina Kh.Z. Oxidative stress and its role in pathogenesis. *Journal of Ural Medical Academic Science*, 2017; 14 (4): 381–398. DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-381-398. (in Russian)
7. Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L., Birkov O.N. Matrix metalloproteinases: relationship with cytokines system, diagnostic and prognostic potential. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2016; 2:11–22. (in Russian)
8. Borisenok O.A., Bushma M.I., Basalai O.N., Radkovec A.Y. Glutathione biological role. *Meditsinskie novosti*. 2019; 7:3–8. (in Russian)
9. Richie J. P., Nichenametla S., Neidig W., Calcagnotto A., Haley J. S., Schell T. D., & Muscat J. E. Randomized controlled trial of oral glutathione supplementation on body stores of glutathione. *European Journal of Nutrition*. 2014; 54 (2):251–263. DOI: 10.1007/s00394-014-0706-z.
10. Deponte M. The Incomplete Glutathione Puzzle: Just Guessing at Numbers and Figures? *Antioxidants & Redox Signaling*. 2017; 27 (15):1130–1161. DOI: 10.1089/ars.2017.7123.
11. Adeoye O., Olawumi J., Opeyemi A., & Christiania O. Review on the role of glutathione on oxidative stress and infertility. *JBRA Assisted Reproduction*. 2017. DOI: 10.5935/1518-0557.20180003.
12. Myslivets M.G., Paramonova N.S., Naumov A.V., Doroshenko E.M. The association between the level of homocysteine and sulfur-containing derivatives of amino acids and disease activity markers in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Maternal and child health*. 2018; 1 (31):12–16. (in Russian)
13. Gilfi B.M., Blank D.W., Rosenblatt D.S. Novel reductant for determination of total plasma homocysteine. *Clin. Chem.* 1997; 43 (4): 687–688.
14. Kolbasova E.A., Kiseleva N.I., Naumov A.V. Sulfur-containing amino acids and their metabolite derivatives in women with climacteric syndrome in post-menopause. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2021; 20 (1):72–80. (in Russian)
15. R Studio: Integrated Development Environment for R. 2018. Available at: <http://www.rstudio.com/>
16. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. 2018. Available at: <https://www.r-project.org/about.html>.
17. pROC: Display and Analyze ROC Curves. 2019. Available at: <https://CRAN.R-project.org/package=pROC>.