

Л. В. Мікулець
О. І. Волошин
Б. П. Сенюк

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ОСОБЛИВОСТІ ЦИРКАДІАННОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У КРОВІ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ЗА ДОПОМОГОЮ ПРЕПАРАТУ ЕНТЕРОСГЕЛЬ

Ключові слова: ревматоїдний артрит, хроноритми, синдром ендогенної інтоксикації, молекули середньої маси, ентеросгель.

Резюме. У хворих на ревматоїдний артрит (РА) в період загострення проведено дослідження хроноритмів показників синдрому ендогенної інтоксикації в крові. Виявлено збільшення показників молекул середньої маси і їх десинхроноз, особливо у нічний період доби. Порушення біоритмів досліджуваних параметрів корелювали з клінічною симптоматикою (біль, скутість). Збільшення кількості молекул середньої маси впродовж доби відмічалось перед наростанням клінічної симптоматики, що може пояснити такі хвилеподібні прояви болю у хворих на РА. Виявлені порушення обґрунтовують необхідність хроноаспектів корекції ендогенної інтоксикації в комплексному лікуванні хворих, одним із таких засобів в наших дослідженнях був ентеросгель.

Вступ

Одним із провідних патогенетичних синдромів критичних станів є ендогенна інтоксикація [2, 3]. Це складний багатокомпонентний процес, який обумовлений патологічною активністю будь-яких ендогенних продуктів або дисфункцію системи природної інтоксикації і біотрансформації. Синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ) часто зумовлений деструктивними процесами, в результаті яких в рідинах і тканинах організму накопичуються надмірні концентрації проміжні і кінцеві продукти обміну речовин, а також продукти порушеного метаболізму сполучної тканини і компоненти деградації її нормальних структур, що мають токсичний вплив і викликають дисфункцію різних органів і систем [1]. Серед факторів, які викликають ендогенну інтоксикацію, виділяють три основних компоненти: мікробіологічний, біохімічний і імунологічний [6, 8], які за пріоритетністю можуть займати різне положення і визначають характер метаболічних порушень при тих або інших патологічних станах.

Оригінальна концепція Bone R.S. [10], яка відображає суть синдрому ендогенної інтоксикації, об'єднує ідентично перебігаючі процеси при різній патології (сепсис, панкреонекроз, обширні механічні і термічні ураження, тощо) в єдиний синдром - SIRS (systemic inflammatory response syndrome) і дає його патогенетичну і клінічну характеристику. Bone R.S. [10] на перше місце ставить генералізоване ураження ендотелію

і порушення регуляції системи гемостазу із переважною активацією коагуляційних механізмів і специфічним і/або неспецифічним пригніченням системи антикоагулянтів та системи фібринолізу.

В якості показників ендогенної інтоксикації привертають увагу молекули середньої маси – неоднорідні за хімічною структурою і біологічною дією групи речовин з молекулярною масою 300-5000 дальтон. До них відносяться регуляторні пептиди (ангіотензин, опіоїди, тахікініни), пептидні гормони (фібрoneктин, хромостатин, нектофібрин), імуноактивні пептиди (інтерлейкіни, лімфокіни) тощо. [5].

Згідно даних літератури, більше уваги приділяється використанню еферентної детоксикації при тяжких токсикозах у фазі поліорганної детоксикації [9], важкому перебігу і високому ступеня активності РА, хоча зустрічаються поодинокі повідомлення із застосуванням детоксикаційної терапії [2, 3, 7]. У літературі ми не знайшли повідомлень про вивчення хроноритмологічної організації СЕІ при РА, які б давали комплексну оцінку в даній патології, а також патогенетичне обґрунтування його корекції.

Мета дослідження

Дослідити клініко-біохімічні особливості добових ритмів показників синдрому ендогенної інтоксикації у крові хворих на ревматоїдний артрит у період загострення та вивчити вплив комплексного лікування з використанням ентеросгелю на виявлені зміни.

Матеріал і методи

Дослідження проведені в 43 хворих на РА в період загострення при дотриманні основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації з біомедичних досліджень. Діагноз верифікований згідно критеріїв, запропонованими ARA (1987), наказу МОЗ України №676 від 12.10.2006 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Ревматологія”». Середній вік хворих становив $44,7 \pm 9,4$ роки. Давність захворювання коливалася від 6 міс. до 12 років. Серед обстежених домінували жінки 34(79,1%), серопозитивними за ревматоїдним фактором була більшість пацієнтів – 27 (62,8). Практично всі хворі мали поліартритичну форму хвороби (95,3%). У 16 (37,2%) із них була I ступінь активності, у 27 (62,8%) - друга. У половини обстежених хворих спостерігались рентгенологічні зміни в суглобах: I стадія - у 17 (39,5%) хворих, II – у 21 (48,8%), II-III ст. – у 5 (11,6%) пацієнтів. Переважали I (19 (44,2%)) і II (23 (53,5%)) класи порушення функції суглобів. Хворі були поділені на дві групи: основну і групу порівняння, яких обстежено до та після курсу лікування. Основна група (n=23) отримувала комплексне лікування зі включенням ентеросгелю в дозі 1,5 столових ложки через 1,5-2 год. після останнього прийому їжі й лікарських препаратів протягом 14-21 дня (залежно від ступеня активності ревматоїдного артриту та тривалості захворювання). Група порівняння (n=20) отримувала базисне комплексне лікування згідно наказу МОЗ України №676. Контрольну групу щодо біохімічних показників склали 10 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю.

За результатами клінічного обстеження визначали індекси (больовий, суглобовий та запальний), враховували час ранкової скутості суглобів. Якість життя пацієнтів та функціональний стан суглобів аналізували на підставі анкетування за Стенфордською анкетною оцінкою здоров'я (HAQ) [12]. Оцінку болю проводили за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), для оцінки активності патологічного процесу у хворих на РА проводили підрахунок індексу DAS28.

Визначення рівня молекул середньої маси (МСМ) у крові проводили за Габрієлян Н.И.[4]. Дослідження проводили протягом доби із заборою крові в певні години: о 10.00 год, 14.00 год, 18.00 год, 22.00 год, 2.00 год, 6.00 години.

Статистичну обробку даних виконували за допомогою програм: PAST [11] і «Chronos-fit» (косинор-аналіз) [13]. При проведенні статистичної обробки обчислювали середню арифметичну величину (M), середню похибку (m), достовірність різниць результатів дослідження (P), коефіцієнта кореляції Спірмена. Результати вважали-

ся достовірними у випадку, коли коефіцієнт достовірності дорівнював 0,05 або був меншим.

Обговорення результатів дослідження

Хронограма показників МСМ254 (рис.1) у хворих на РА в загальній групі мала монофазний тип кривої. Активна фаза у даної групи обстежуваних спостерігалась в нічний період доби на що вказує співвідношення D та en - N та en, показники становлять (-0,099 ум.од) щодо практично здорових осіб (0,022 ум.од). Середньодобові показники МСМ254 у пацієнтів на РА характеризувалися статистично достовірним ($p < 0,001$) збільшенням за рахунок окремих варіант в 1,6 (о 18.00 год) – 4,2 (о 10.00 год) разів. Ортофаза у хворих на РА зафіксована о 10.00 год із поступовим зменшенням протягом першої половини світлового періоду доби, у практично здорових осіб - о 14.год Мінімальне значення даного показника у пацієнтів на РА відмчалось о 14.00 год, у практично здорових осіб – о 10.00 год. З 18.00 год виявлялося поступове наростання показників МСМ254 у хворих на РА, тоді як у практично здорових осіб вони поступово спадали. Мезор активності МСМ254 у хворих на РА становив 0,411 ум.од щодо 0,177 ум.од у практично здорових.

Показники МСМ254 у пацієнтів на РА статистично достовірно були збільшені щодо групи практично здорових осіб, а також між I і III, II і III активністю ревматоїдного процесу ($p < 0,05$). При III ст. показники МСМ254 характеризувалися більшою амплітудою.

Хронограми МСМ254 у хворих на РА залежно від статі, віку та типу перебігу захворювання статистично достовірних змін не виявлено. З віком у хворих спостерігалася тенденція до збільшення рівня МСМ254, хоча статистично достовірного підтвердження не знайшли.

Хронограма показників МСМ280 (рис.2) у хворих на РА мала монофазний тип кривої і була синфазною із групою практично здорових осіб. Показники МСМ280 у пацієнтів на РА були збільшені на 19,8% - 44,7% протягом доби за рахунок окремих варіант часу. Мезор МСМ280 у хворих на РА становив 0,351 ум.од. (у практично здорових - 0,217 ум.од.), амплітуда у даних хворих – 0,031 ум.од (у практично здорових осіб - 0,019 ум.од.). Акрофаза МСМ280 у досліджуваних пацієнтів – о 1.50 год, у здорових при 12-ти год. періоду ритмічності - о 5,50 год, p-value у хворих 0,245, у здорових – 0,724. Добова ритмічність у здорових складала 98,7%. Хронограми показників МСМ280 у пацієнтів на РА і практично здорових осіб були синфазними, але в денний час плато у здорових осіб було триваліше, ніж у хво-

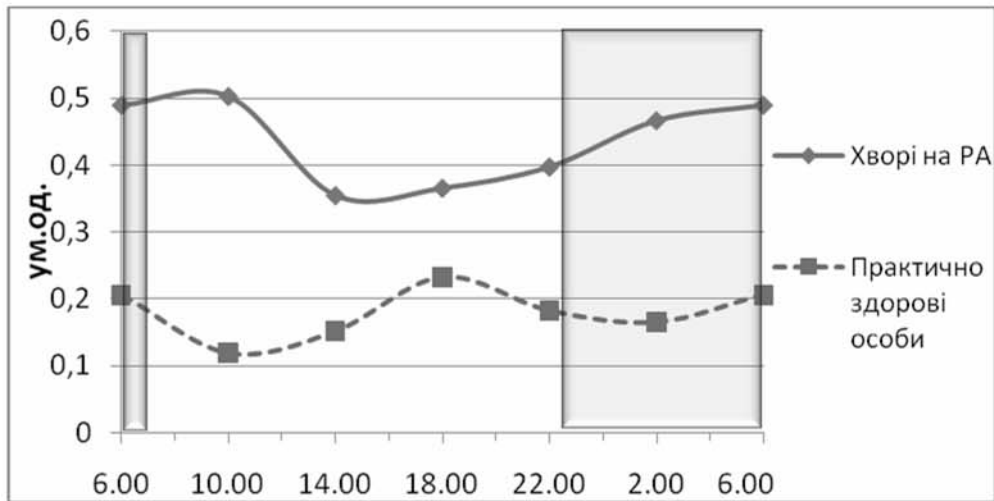


Рис. 1. Циркадіанні хроноритми показників ендогенної інтоксикації МСМ254 у крові здорових осіб і хворих на ревматоїдний артрит (загальна характеристика)

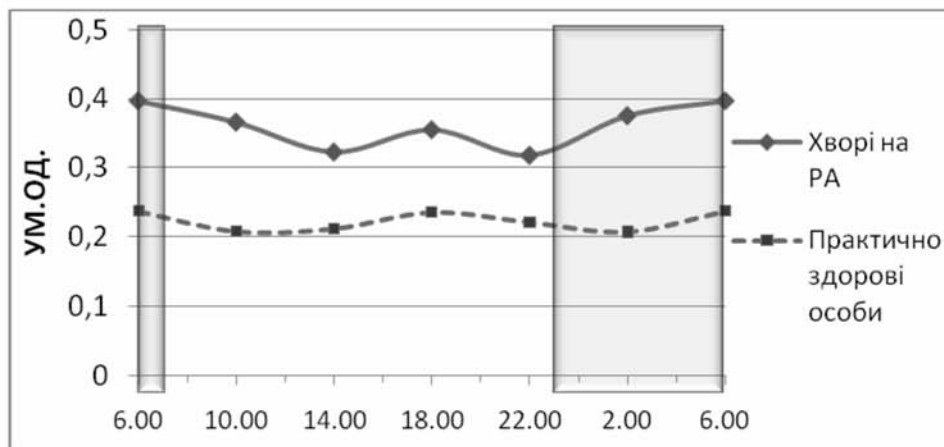


Рис. 2. Циркадіанні хроноритми показників МСМ280 у хворих на ревматоїдний артрит до лікування (загальна характеристика)

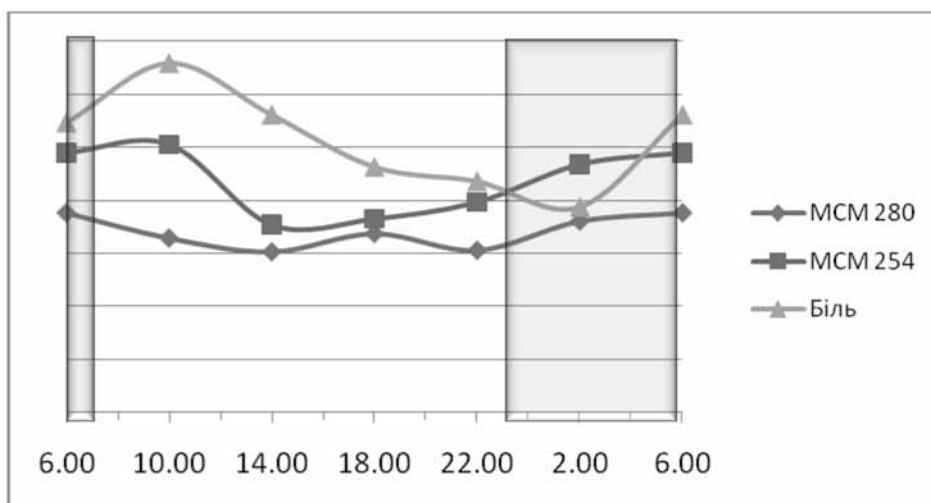


Рис. 3. Циркадний ритм болю і молекул середньої маси (254, 280) у хворих на ревматоїдний артрит

рих. Мінімальні значення МСМ280 у досліджуваних пацієнтів виявили о 22.00 год.

Аналіз хронограми показників МСМ280 у хворих на РА показав, що вони статистично достові-

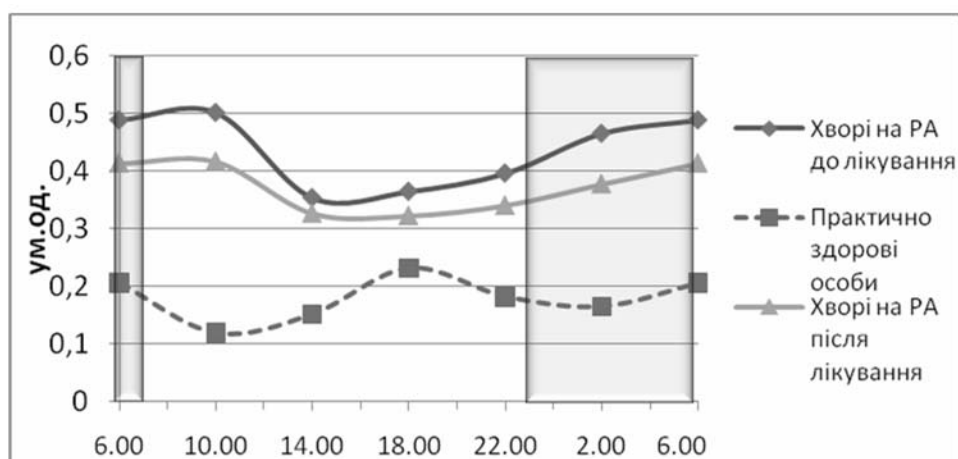


Рис. 4. Циркадіанні хроноритми показників МСМ254 у хворих на ревматоїдний артрит до лікування і після комплексного лікування

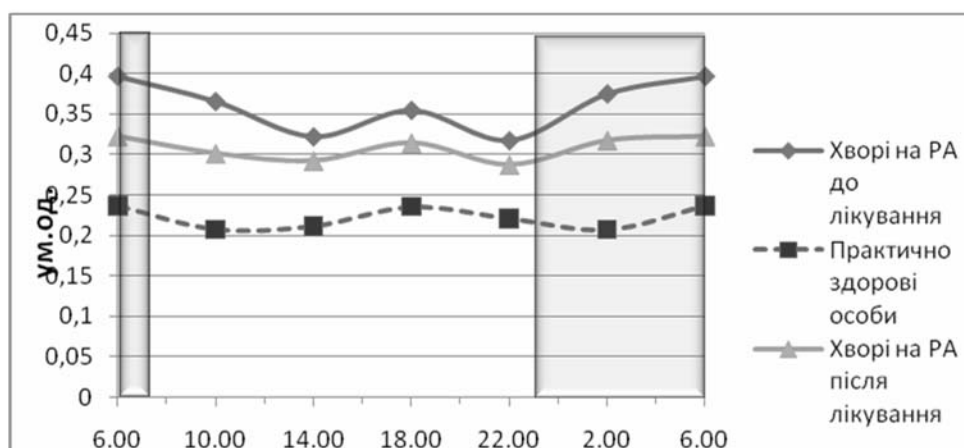


Рис. 5. Циркадіанні хроноритми показників МСМ280 у хворих на ревматоїдний артрит до лікування і після комплексного лікування

рно ($p < 0,05$) збільшуються із збільшенням активності захворювання. При III ст. активності хронограма мала більшу амплітуду, особливо в нічний період доби. Хронограми були синфазні з групою здорових осіб навіть за різних ступенів активності.

Показники МСМ280 у хворих на РА були підвищені і при оцінці таких параметрів як вік, стать, тривалість захворювання, але статистично достовірних відмінностей у порівнюваних групах виявлено не було.

Перебіг захворювання також супроводжувався збільшенням рівня ендогенної інтоксикації, при цьому статистично достовірно – у хворих із швидко-прогресуючим перебігом РА.

Хронограма показників МСМ254 і больового синдрому характеризувалися синхронністю впродовж доби за рахунок окремих варіант. З 10.00 год - 14.00 год – спостерігалася тенденція до зменшення в обох групах, з 2.00 год - 10.00 год – йде тенденція до наростання. Спостерігалася певна закономірність: спочатку збільшувався рівень МСМ254 у хворих, а вже після цього наростав біль. Також пролонгація болю спостерігалася після

того, як рівень МСМ254 починав знижуватись. Біль зменшувався не зразу із зниженням МСМ254, а через деякий час. У нашому випадку з 10.00 год.

Аналіз добової організації МСМ280 у пацієнтів на РА і больового синдрому показав деякі закономірності, які характерні й для МСМ254. Це проявлялось спочатку збільшенням рівня МСМ, а вже потім і наростанням больового синдрому. На хронограмі МСМ280 це спостерігалось більш виразно. Рівень МСМ280 незначно збільшувався з 14.00 год до 18.00 год і з 22.00 год до 2.00 год, а з 18.00 год до 22.00 год (незначно), і з 2.00 год до 10.00 год (більш виражено) збільшувався біль (рис.3). З 18.00 год до 22.00 – зменшувався рівень МСМ280, а вже потім (з 22.00 год) – і біль.

Із викладеного можна зробити висновок, що наростання клінічної симптоматики передуює збільшення рівня ендогенної інтоксикації і може, певною мірою, пояснити хвилеподібний перебіг проявів болю у хворих на РА.

Після проведеного лікування у всіх хворих основної та групи порівняння, констатовано зменшення вираженості клінічних проявів, але у групі

Таблиця 1

Динаміка клінічно-лабораторних показників у хворих на ревматоїдний артрит у процесі комплексного лікування (M±m, n, p)

Показник	Основна група, n=23		Група порівняння, n=20	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Больовий індекс, бали	2,46±0,089	1,4±0,132 p<0,05	2,38±0,073	1,83±0,12 p<0,05
Суглобовий індекс, бали	2,82±0,097	1,77±0,097 p<0,05	2,76±0,193	1,78±0,16 p<0,05
Запальний індекс, бали	2,34±0,167	1,2±0,086 p<0,05	2,32±0,159	1,66±0,097 p<0,05
Ранкова скутість суглобів, хв.	167,12±4,78	112,32±3,7 p<0,05	165,72±3,67	134,43±4,5 p<0,05
Стендфорська анкета, бали	1,61±0,54	1,04±0,096 p<0,05	1,58±0,13	1,32±0,087 p<0,05
ШОЕ, мм/год	20,41±1,54	12,32±0,97 p<0,05	19,53±1,23	17,8±1,01 p<0,05

Примітка. p – ступінь достовірності різниць показників між групами порівняння

Таблиця 2

Показники добової організації ендогенної інтоксикації у крові у здорових осіб та у хворих на ревматоїдний артрит до і після лікування (MCM254, MCM280, M±m, n, p)

Показники/ години	Контроль (MCM254, M±m, n=10)	Хворі на РА (MCM254, M±m, n=23)		Контроль (MCM280, M±m, n=10)	Хворі на РА (MCM280, M±m, n=23)	
		До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування
6.00	0,206±0,017	0,489±0,045 p<0,001	0,414±0,032 p<0,05	0,237±0,017	0,396±0,029 p<0,001	0,322±0,023 p<0,05
10.00	0,120±0,010	0,502±0,048 p<0,001	0,417±0,03 p<0,05	0,208±0,010	0,365±0,033 p<0,001	0,301±0,028 p<0,05
14.00	0,152±0,013	0,354±0,032 p<0,001	0,327±0,028 p<0,05	0,212±0,013	0,321±0,025 p<0,001	0,292±0,017 p<0,05
18.00	0,232±0,02	0,365±0,029 p<0,001	0,323±0,017 p<0,05	0,235±0,02	0,354±0,025 p<0,001	0,314±0,025 p<0,05
22.00	0,183±0,014	0,396±0,034 p<0,001	0,341±0,026 p<0,05	0,221±0,014	0,317±0,023 p<0,001	0,287±0,021 p<0,05
2.00	0,166±0,013	0,465±0,039 p<0,001	0,378±0,024 p<0,05	0,207±0,013	0,374±0,031 p<0,001	0,317±0,027 p<0,05
Середньо- добове значення	0,177±0,016	0,428±0,032 p<0,001	0,367±0,017 p<0,05	0,22±0,012	0,354±0,012 p<0,001	0,305±0,014 p<0,05

Примітка. p - ступінь вірогідності відмінностей показників відносно здорових осіб

із застосуванням ентеросгелю відмічались істотні зміни порівнюваних показників (табл. 1).

В обох групах хворих відмічено позитивну динаміку: спостерігали покращання загального самопочуття, зменшувалась втомлюваність, підвищувалась працездатність. На фоні позитивної динаміки клінічної картини виявляли також зменшення показників функціональних індексів. Зокрема, після проведеного базового лікування у хворих на РА групи порівняння констатували зменшення індексів: больового - на 23,11%, суглобового - на 35,51%, ранкової скутості – на 18,88%. У хворих на РА, які отримували в комплексному лікуванні ентеросгелю, відмічалось вірогідніше зменшення даних показників: суглобовий індекс зменшився на 43,1%, больовий - на 37,3%, ранкова скутість - на 32,8% (табл. 1).

Після проведеного комплексного лікування у хворих на РА впродовж всього періоду доби спостерігалася позитивна динаміка змін показників концентрації MCM254 і MCM280 (табл. 2).

Зокрема, рівень MCM254 знижувався протягом доби на 7,6% - 18,9%. Суттєве зниження концентрації спостерігалось в нічний період, де були найвищі показники на 15,4-18,8%. Середньодобове зниження рівня MCM254 відбулося на 14%, мезор MCM254 після лікування становив 366,6 ум.од. проти 428,6 ум.од. до лікування. Відновилося добова ритмічність, яка становила 89,7%. При 24 год періоду ритмічності амплітуда становила – 0,052 ум.од. акрофаза – о 6.30 год. Зменшилося співвідношення D mean – N mean на 40%.

Рівень показників MCM280 після проведеного комплексного лікування знизився на 13,6% протя-

гом доби, а в окремі проміжки часу на 9,3% – 18,7%. Суттєвих змін зазнавали показники темного періоду доби. Рівень МСМ280 за цей період знизився на 15,4% – 18,3% (2,00 год, 6,00 год). Мезор даного показника після лікування становив 0,322 ум.од проти 0,351 ум.од до лікування.

Висновки

1. У хворих на РА встановлено наявність синдрому ендогенної інтоксикації, який підтверджувався зростанням рівня молекул середньої маси (МСМ) МСМ254 і МСМ280 (на 19,8% – 44,7%) в крові відносно практично здорових осіб ($p < 0,05$). Хронограма рівнів МСМ254 характеризувалася збільшенням показників протягом доби з переважаанням нічних параметрів. Зростання активності ревматоїдного процесу супроводжується збільшенням показників МСМ.

2. Додаткове призначення до базисної терапії хворих на ревматоїдний артрит ентеросгелю підвищує ефективність терапії: зменшується тривалість ранкової скутості, позитивна динаміка суглобового синдрому, зменшується кількість припухлих та болючих суглобів, а також покращується показники НАQ.

3. Комплексне лікування хворих на РА з використанням препарату ентеросгелю з урахуванням порушень хроноритмів метаболічних процесів сприятливо впливає на перебіг захворювання, його клінічні прояви, сприяє зменшенню фармакорезистентності, знижує прояви ендогенної інтоксикації.

Перспективи подальших досліджень

Вбачається, що врахування змін добових ритмів показників синдрому ендогенної інтоксикації (молекул середньої маси) у хворих на ревматоїдний артрит дозволить підвищити ефективність лікування на амбулаторно-поліклінічному етапі реабілітації.

Література. 1. Бакалюк О.Й. Синдром ендогенної інтоксикації, механізми виникнення, методи ідентифікації / О.Й. Бакалюк, Н.Я. Панчипин, С.В. Дзига // Вісн. наук. досл. – 2000. - №1. – С. 11-13. 2. Бринер И.А. Молекулы средней массы как интегральный показатель активности воспалительного процесса у больных ревматоидным артритом / И.А. Бринер // Запорож. мед. ж. – 2003. - №6. - С. 159-162. 3. Бринер И.А. Патогенетические подходы к коррекции эндогенной интоксикации у больных с ревматоидным артритом / И.А. Бринер // Бук. мед. вісник. – 2004. - Т.8, №4. – С. 18-22. 4. Габриэлян Н.И. Опыт использования показателей средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лабораторное дело. – 1984. - №3. – С. 138-140. 5. Громашевська Л.Л. “Середні молекули” як один з показників “метаболічної інтоксикації” в організмі / Л.Л. Громашевська // Лабораторна діагностика. – 2000. р. - №1. - С. 11-16. 6. Іванюта Л.І. Ендогенна інтоксикація: причини виникнення, значення для клінічного застосування / Л.І. Іванюта, І.О. Баранецька // Здоров'я жінчини. – 2006. - №1 (25). – С. 252-256. 7. Карякина Е.В. Клинико-лабораторная оценка синдрома эндогенной интоксикации у больных ревматоидным артритом // Е.В. Карякина, С.В. Белова // Тер. архив. – 2006. – Т.78, №11. – С. 59-63. 8. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации / В.М. Аксенова, В.Ф. Кузнецова, Ю.Н. Маслов [и др.] // Методические рекомендации. – Пермь. – 2005. - 35с. 9. Лобанець Н.В. Механізми формування та місце синдрому ендогенної інтоксикації при

алкогольних цирозах печінки / Н.В. Лобанець // Вісн. наук. досл. – 2010. - №1. - С. 28-32. 10. Bone R.S. Sepsis, sepsis syndrome and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) / R.S. Bone // JAMA, 1995. — Vol. 273. — №2. — P.155-156. 11. Hammer O. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis. / O. Hammer, D.A.T. Harper and P. D. Ryan // Palaeontologia Electronica. - 2001. – Vol.4(1). – P.9p. Електронний ресурс: http://palaeo-electronica.org/2001_1/past/issue1_01.htm 12. Ramey D.R. Spilker Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials, 2nd ed., The Health Assessment Questionnaire 1995 / D.R. Ramey, J.F. Fries, Singh G. in B. // Status and Review. Philadelphia: Lippincott-Raven Pub. - 1996. - P.227-237. 13. Zuther P. Chronos-Fit. / P. Zuther and B. Lemmer // Електронний ресурс: <http://www.ma.uni-heidelberg.de/inst/phar/forschungLemmer.html>, 2004

ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДИАНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В КРОВИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ИХ КОРРЕКЦИЯ С ПОМОЩЬЮ ПРЕПАРАТА ЭНТЕРОСГЕЛЯ

Л. В. Микунец, А. И. Волошин, Б. П. Сениук

Резюме. У больных ревматоидным артритом (РА) в период обострения проведено исследование хроноритмов показателей синдрома эндогенной интоксикации в крови. Выявлено увеличение показателей молекул средней массы и их десинхроноз, особенно в ночное время суток. Нарушение биоритмов исследуемых параметров коррелировало с клинической симптоматикой (боль, скованность). Увеличение количества молекул средней массы на протяжении суток отмечалось перед нарастанием клинической симптоматики, что может объяснить такие волнообразные проявления боли у больных РА. Выявленные нарушения обосновывают необходимость хроноаспектов коррекции эндогенной интоксикации в комплексном лечении больных, одним из таких средств в наших исследованиях был энтеросгель.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, хроноритмы, синдром эндогенной интоксикации, молекулы средней массы, энтеросгель.

PECILIAR FEATURES OF CIRCADIAN INDICES ARRANGEMENTS OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN BLOOD OF THE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND THEIR CORRECTION BY MEANS OF ENTEROSGEL

L. V. Mikulets', O. I. Voloshin, B. P. Seniuk

Abstract. The authors investigated chronorhythms of indices of endogenic intoxication syndrome in the blood of the patients with rheumatoid arthritis (RA) during the period of exacerbation. An increase of the indices of the average weight molecules and their desynchronization, particularly at night-time was revealed. Biorhythms disturbances of the parameters under investigation were correlated with symptomatology (pain, stiffness). There was an increase in the number of molecules of the average weight during twenty-four hours before the rise of the clinical symptomatology, that could explain such indulating manifestations of pain in patients with RA. The revealed disturbances substantiate the need of chronoaspects correction of endogenous intoxication in a multimodelity treatment of the patients and enterosgel was one of such methods in our investigations.

Key words: rheumatoid arthritis, chronorhythms, endogenic intoxication syndrome, molecules of average weight, enterosgel.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36). - P.59-64.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. О. І. Фєдієв

© Л. В. Микунец, О. І. Волошин, Б. П. Сениук, 2011