

CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AMONG PATIENTS SUFFERING FROM DIABETES MELLITUS

I. V. Savitsky, V. N. Sarakhan, I. V. Miastkivska, V. I. Savitsky

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Abstract

The number of patients with diabetes mellitus (DM) according to WHO is constantly increasing. At the same time, it is known that one of the main pathogenetic links of diabetes is excessive activation of processes of free radical oxidation. Literary sources indicate that phenolic compounds are effectively acting as synergists and regulators of the antioxidant system, the most numerous of which are flavonoids, including anthocyanins. A number of researchers distinguish flavonoids as promising endothelioprotectors under different pathological conditions.

Goal: to investigate the dynamics of the content of markers of endothelial dysfunction among patients with diabetes mellitus correcting the pro- and antioxidant system with the help of flavonoids.

Materials and methods. The study involved 40 patients with type 2 diabetes at the age of 40 to 60 years. To study the effectiveness of flavonoids under these conditions, we chose the drug "GEMOGLOBIN NECTAR PLUS". The first stage of the study was the determination of Willebrand factor and endothelin-1 in the blood serum before the flavonoids were taken. The second stage of the study was the determination of the test markers of endothelial dysfunction 2 months after the start of the regular intake of the drug anthocyanins, which are known as flavonoids.

As a result of our study, the following data were obtained:

The relationship between pro and antioxidant system disorders and endothelial dysfunction among patients with diabetes mellitus was confirmed. The normalization of Willebrand factor among patients taking flavonoids according to data obtained before the use of the drug was proved. There was a change in the vasoconstrictor-vasodilatation potential under the action of the anthocyanin concentrate directing to the reducing of pathological vasoconstriction and, consequently, normalization of blood supply processes. The drug "GEMOGLOBIN NECTAR PLUS", being a powerful antioxidant, significantly improves the functional state of the endothelium.

Key words: endothelial dysfunction, diabetes mellitus, "Hemoglobin nectar plus", anthocyanins

УДК. 616-08-035

КОРРЕКЦИЯ АНТОЦИАНАМИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

И. В. Савицкий, В. Н. Сарахан, И. В. Мясковская, В. И. Савицкий

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Реферат

Количество пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) по данным ВОЗ постоянно возрастает. В то же время известно, что одним из основных патогенетических звеньев СД является чрезмерная активизация процессов свободнорадикального окисления. Литературные источники свидетельствуют о том, что в роли синергистов и регуляторов антиоксидантной системы эффективно выступают фенольные соединения, наиболее многочисленной группой которых являются флавоноиды, к которым относятся и антоцианы. Ряд исследователей выделяют флавоноиды как перспективные эндотелиопротекторы при разных патологических состояниях.

Цель: исследовать динамики содержания маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов, страдающих сахарным диабетом при коррекции про- и антиоксидантной системы с помощью флавоноидов.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 40 пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа в возрасте от 40 до 60 лет. Для исследования эффективности флавоноидов в данных условиях нами был выбран препарат «ГЕМОГЛОБИН НЕКТАР ПЛЮС». Первый этап исследования – определение фактора Виллебранда и эндотелина-1 в сыворотке крови до начала приема флавоноидов. Второй этап исследования – определение исследуемых маркеров дисфункции эндотелия через 2 месяца после начала регулярного приема препарата антоцианов, которые, как известно, являются флавоноидами.

В результате нашего исследования были получены следующие данные:

Подтверждается взаимосвязь нарушений про- и антиоксидантной системы и дисфункции эндотелия у пациентов, страдающих сахарным диабетом. Доказана нормализация фактора Виллебранда у пациентов, принимающих флавоноиды по отношению к данным, полученным до начала употребления препарата. Отмечается изменение вазоконстрикторно-вазодилатационного потенциала под действием концентрата антоцианов в сторону уменьшения патологической вазоконстрикции и, соответственно нормализации процессов кровоснабжения. Препарат «ГЕМОГЛОБИН НЕКТАР ПЛЮС», являясь мощным антиоксидантом, существенно улучшает функциональное состояние эндотелия.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, сахарный диабет, «Гемоглобин нектар плюс», антоцианы

Вступление. Количество пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) по данным ВОЗ постоянно возрастает. Так, например, с 1980 до 2014 года количество людей, болеющих СД, возросло на 314 миллионов [1, 2]. При этом по прогнозам Международной диабетической федерации к 2030 году число людей, у которых диагностирован сахарный диабет, превысит 550 млн. [3, 4]. Также по прогнозам ВОЗ указанная патология к тому времени будет занимать седьмое место по смертности населения [1, 2].

Исходя из вышеуказанного, актуальным является поиск новых методов коррекции сахарного диабета и его осложнений, среди которых одним из самых угрожающих являются ангиопатии.

В то же время известно, что одним из основных патогенетических звеньев СД является чрезмерная активизация процессов свободнорадикального окисления, приводящая к различным структурным и функциональным нарушениям [5, 6]. Как

указывает ряд исследований, интенсивность окислительного стресса и нарушение баланса про- и антиоксидантной систем из-за ослабления последней, играют важную роль в развитии осложнений СД [7]. Поэтому целесообразным представляется активация антиоксидантной защиты организма пациентов, страдающих сахарным диабетом.

Литературные источники свидетельствуют о том, что в роли синергистов и регуляторов антиоксидантной системы эффективно выступают фенольные соединения [8]. Их антиоксидантные свойства объясняются наличием слабых фенольных гидроксильных групп в структуре, которые, взаимодействуя со свободными радикалами, способны легко отдавать свой атом водорода, таким образом выступая в роли свободнорадикальных ловушек [8].

Наиболее многочисленной группой представителей фенольных соединений являются флавоноиды, к которым относятся и антоцианы [9, 10]. В их основе, как известно, лежит молекула флавана, которая имеет однокислородосодержащее гетероциклическое пирановое и два бензольных кольца [11].

Ряд исследователей выделяют флавоноиды как перспективные эндотелиопротекторы при разных патологических состояниях, связанных с развитием окислительного стресса и патологией эндотелия сосудов [12-16].

Цель: исследовать динамики содержания маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов, страдающих сахарным диабетом при коррекции про- и антиоксидантной системы с помощью флавоноидов.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 40 пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа в возрасте от 40 до 60 лет. Длительность заболевания $-7\pm 0,8$ лет. Все пациенты были стабилизированы по эндокринологическому и соматическому статусу и были на контроле у соответствующих специалистов.

Для исследования эффективности флавоноидов, в частности антоцианов, в данных условиях нами был выбран препарат «ГЕМОГЛОБИН НЕКТАР ПЛЮС». Выбор данного препарата был обусловлен его компонентным составом.

Первый этап исследования – определение фактора Виллебранда и эндотелина-1 в сыворотке крови до начала приема флавоноидов.

Второй этап исследования – определение исследуемых маркеров дисфункции эндотелия через 2 месяца после начала регулярного приема препарата антоцианов, которые, как известно, являются флавоноидами. Динамику уровня фактора

Виллебранда определяли по ристоцитиновому времени фотоэлектоколориметрическим методом. Эндотелин-1 определяли с помощью иммуноферментного метода (набор реагентов фирмы DRG (Германия)). Статистическая обработка была проведена с помощью описательной статистики. Межгрупповые сравнения проводили с помощью критерия Стьюдента [17].

Результаты исследования

В ходе изучения эффективности препарата Гемоглобин у пациентов страдающих сахарным диабетом 2-го типа нами были получены следующие результаты изменения двух общепринятых маркеров эндотелиальной дисфункции.

1. Исследование динамики фактора Виллебранда (Рис.1). Наблюдаются выраженные отличия между данными первого и второго этапа. Полученные результаты являются статистически значимыми на уровне значимости $p < 0,001$. Повышенный уровень фактора Виллебранда на первом этапе был ожидаемым, учитывая сам диагноз и длительность болезни пациентов, принявших участие в исследовании. На втором этапе мы наблюдаем приближение уровня исследуемого биохимического маркера к значениям, которые, согласно литературным данным, являются нормой для данной возрастной группы.

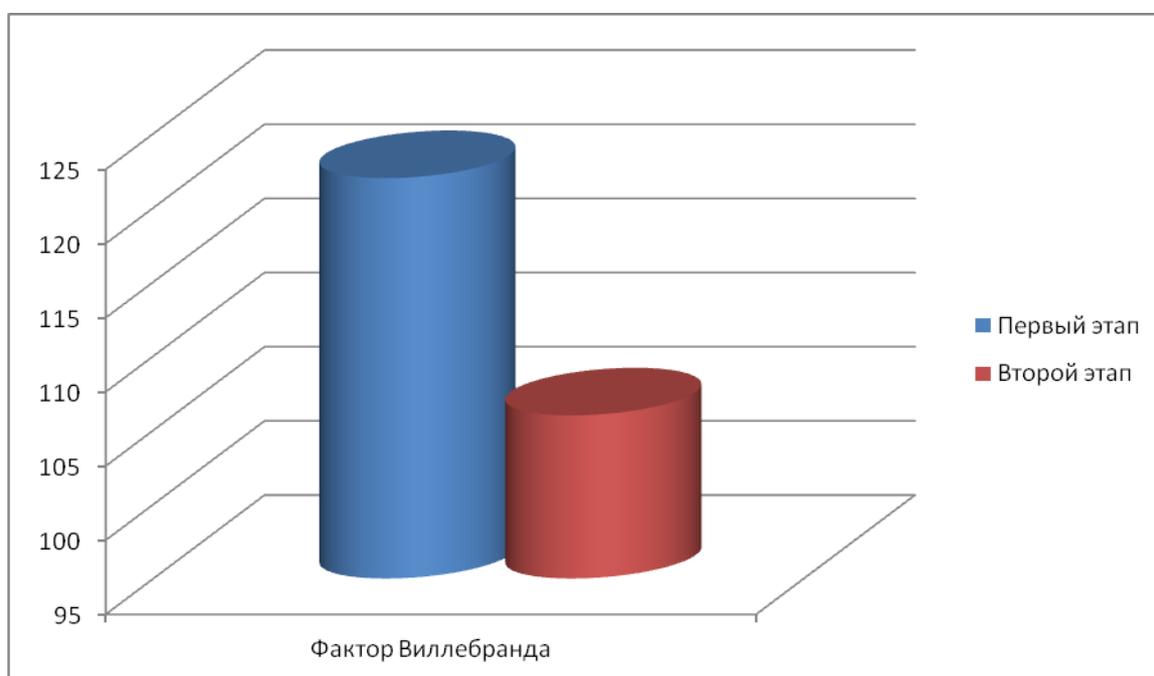


Рис.1. Уровень фактора Виллебранда на каждом из этапов исследования (%).

2. В то же время отмечается изменение уровня второго маркера эндотелиальной патологии – эндотелина-1 на втором этапе исследования под воздействием приема концентрата антоцианов «ГЕМОГЛОБИН НЕКТАР ПЛЮС» (Рис.2). Доказано, что полученные на втором этапе результаты приближаются значениям, которые принято считать нормативными при определении эндотелина-1 иммуноферментным методом. Также необходимо отметить, что уменьшение уровня этого биохимического показателя по сравнению с данными, полученными на первом этапе исследования отличаются на уровне статистической значимости $p < 0,001$.

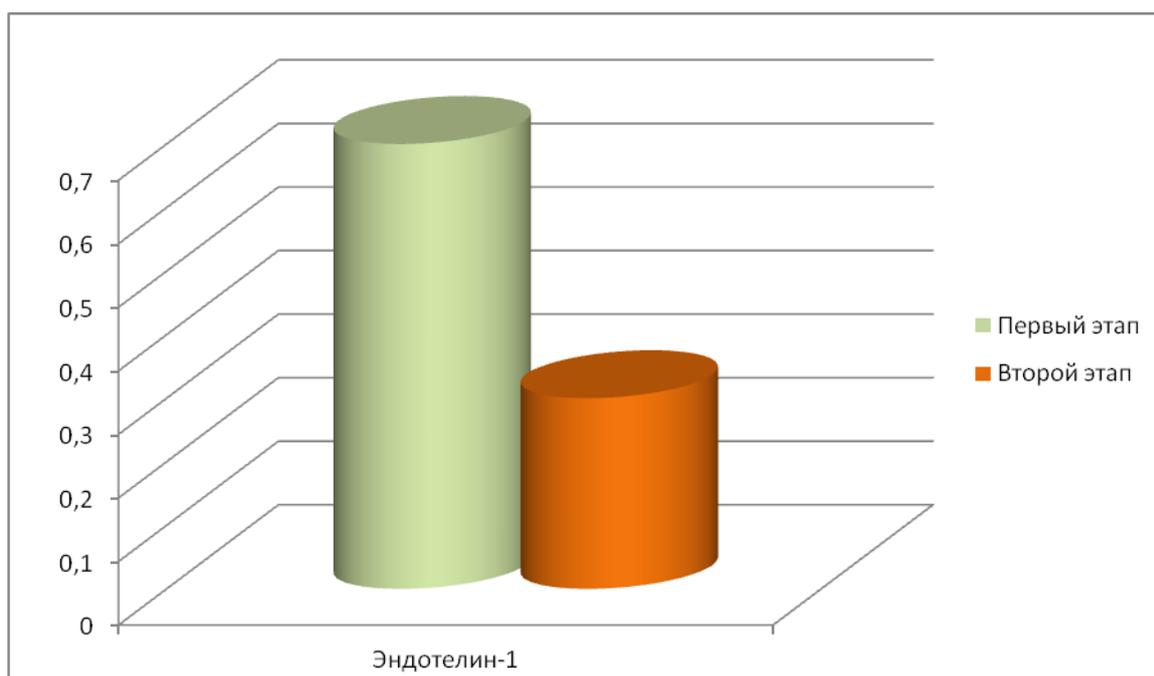


Рис.2. Уровень эндотелина-1 на каждом из этапов исследования (фмоль)

Обсуждение полученных результатов

Проведение исследования эффективности препарата «ГЕМОГЛОБИН НЕКТАР ПЛЮС» на состояние функционирования эндотелия у группы пациентов, страдающих сахарным диабетом, обусловлено как активизацией окислительного стресса, так и значительными сосудистыми осложнениями в патогенезе данного заболевания. Полученные в ходе исследования результаты о том, что для группы пациентов, которые страдают СД, характерны проявления эндотелиальной дисфункции, совпадают с известными из литературных источников данными о прогрессировании указанного осложнения при исследуемой патологии [8, 18].

В результате исследований нами выявлено повышение в крови общепринятого маркера дисфункции эндотелия – фактора Виллебранда у лиц, страдающих сахарным

диабетом. При этом у пациентов, которые принимали флавоноиды на протяжении 60 дней отмечается выраженная тенденция к нормализации данного показателя. Также происходит снижение вазоконстрикторного потенциала на фоне приема препарата «ГЕМОГЛОБИН НЕКТАР ПЛЮС». Об этом свидетельствует уменьшение уровня эндотелина-1 по сравнению с данными, полученными до начала приема данного препарата в составе комплексной терапии. Учитывая то, что данный маркер эндотелиальной дисфункции отвечает за вазоконстрикцию, при его патологическом повышении происходит угнетения физиологической вазодилатации сосудов, что в комплексе с другими повреждающими факторами, которым подвергается организм при сахарном диабете, имеет деструктивное воздействие. Исходя из этого, снижение выработки данного маркера при употреблении препарата «ГЕМОГЛОБИН НЕКТАР ПЛЮС», свидетельствует об улучшении состояния сосудов и торможении развития патологического процесса.

Соответственно, в данном исследовании нами подтверждается теория о прямой взаимосвязи между состоянием про- и антиоксидантой системы и функциями эндотелия. Об этом свидетельствует нормализация двух маркеров дисфункции эндотелия под воздействием препарата, обладающего выраженными антиоксидантными свойствами у пациентов, страдающих СД.

Наши исследования подтвердили не только взаимосвязь антиоксидантой системы с состоянием эндотелия сосудов, но и эффективность концентрата антоцианов как регулятора баланса между про- и антиоксидантами и, следовательно, как фактора способствующего нормализации состояния эндотелия. Последний является ключевым аспектом в профилактике развития сосудистых осложнений сахарного диабета и предотвращении прогрессирования уже возникших нарушений.

Полученные нами результаты подтверждают данные литературных источников о том, что, флавоноиды являются мощными антиоксидантами [8]. Они могут инактивировать как гидроперекисный ($LO_2\bullet$) и алкоксильный ($LO\bullet$) липидные радикалы, так и супероксидный анионрадикал ($O_2\bullet$) [8, 15, 19]. Также эндотелийпротективное действие флавоноидов объясняется их мембранстабилизирующими свойствами [20-22].

Известны следующие прямые эффекты флавоноидов на эндотелий:

1. данные соединения выступают в роли «ловушек» NO радикалов;
2. способствуют экспрессии eNOS, тем самым стимулируя синтез оксида азота;
3. ингибируют индуцибельную NOS, чем предотвращают гиперпродукцию NO

указанным ферментом, которая связана с окислительным стрессом через взаимодействие NO с O₂· – с образованием ONOO–, реактивного метаболита, что опосредует повреждение тканей, в том числе и патологическую десквамацию эндотелиоцитов [8];

4) флавоноиды стимулируют эндотелийзависимую вазодилатацию [8, 23-25].

Выводы:

1. В ходе исследования подтверждается взаимосвязь нарушений про- и антиоксидантной системы и дисфункции эндотелия у пациентов, страдающих сахарным диабетом.

2. Доказана нормализация фактора Виллебранда у пациентов, принимающих флавоноиды по отношению к данным, полученным до начала употребления препарата.

3. Отмечается изменение вазоконстрикторно-вазодилатационного потенциала под действием концентрата антоцианов в сторону уменьшения патологической вазоконстрикции и, соответственно нормализации процессов кровоснабжения.

4. Препарат «ГЕМОГЛОБИН НЕКТАР ПЛЮС», являясь мощным антиоксидантом, существенно улучшает функциональное состояние эндотелия.

Список литературы

1. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // PLoS Med. 2006. N 3 (11). P.442.

2. Всесвітня організація охорони здоров'я. Діабет. Інформаційний бюлетень ВООЗ. Листопад 2016 р. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru/>.

3. Паньків В. І. Цукровий діабет: визначення, класифікація, епідеміологія, фактори ризику / В. І. Паньків // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – № 7 (55). – С. 95–104.

4. Маслова О. В. Епідеміологія цукрового діабету та мікросудинних ускладнень // Цукровий діабет / О. В. Маслова, Ю. І. Сунцов – 2011. – № 3. – С. 6–11.

5. Можейко Л.А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета / Л.А. Можейко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета.– 2013. – №3. – С.26 – 29.

6. Кубатиев А.А. Перекиси липидов и тромбоз / А.А. Кубатиев, С.В. Андреев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1979. – № 5 – С. 414 – 417.

7. Камышников В.С. Справочник по клинико-биологической лабораторной диагностике / В.С. Камышников — Минск, 2000. — 219
8. Тюренков И.Н. Антиоксидантная терапия эндотелиальной дисфункции / И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, А. А. Слиецанс, Е. Г. Доркина, Г. Л. Снигур // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2013. — Т. 11. - №1. — С.14-25.
9. Hertog M. G., Kromhout D., Aravanis C. et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study // Arch. Intern. Med. — 1995. — N 155. — P. 381–386.
10. Ross J. A., Kasum C. M. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety // Annu. Rev. Nutr. —2002. — N 22. — P. 19–34.
11. Зенков Н. К., Кандалицева Н. В., Ланкин В. З. Фенольные биоантиоксиданты. — Новосибирск, СО РАМН,2003. — С. 328.
12. Arnal J. F., Dinh-Xuan A. T., Pueyo M. et al. Endotelial-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology //Cell. Mol. Life Sci. — 1999. — N 55. — P. 1078–1097.
13. Geleijnse J. M., Launer L. J., Hofman A. Inverse association of tea and flavonoid intakes with incident myocardial infraction: the Rotterdam Study // Am. J. Clin. Nutr. —2002. — N 75. — P. 880–886.
14. Knekt P., Kumpulainen J., Järvinen R. et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases // Am. J. Clin. Nutr. —2002. — N 76. — P. 560–568.
15. Wang J. F., Schramm D. D., Holt R. R. et al. A dose-response effect from chocolate consumption on plasma epicatechin and oxidative damage // J. Nutr. — 2000. —N 130. — P. 2115–2119.
16. Yochum L., Kushi L. H., Meyer K. Dietary flavonoid intake and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women // Am. J. Epidemiol. — 1999. — N 149. —P. 943–949.
17. Shaffer J.P. Multiple Hypothesis Testing / J.P. Shaffer //Annual Review of Psychology. — 1995. — № 46. — P. 561 – 584.
18. Кравчун Н.А., Чернявская И.В. Эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете: теоретические и практические аспекты // Здоров'я України. Тематичний номер «Діабетологія, Тиреоїдологія, Метаболічні розлади» № 1 (33) березень 2016 р.
19. Rein D., Lotito S., Holt R. R. et al. Epicatechin in human plasma: In vivo determination and effect of chocolate consumption on plasma oxidation status // J. Nutr. — 2000. — N 130. — P. 2109–2114.

20. Mathur S., Devaraj S., Grundy S. M. Cocoa products decrease low density lipoprotein oxidative susceptibility but do not affect biomarkers of inflammation in humans // *J. Nutr.* — 2002. — N 132. — P. 3663–3667

21. Osakabe N., Baba S., Yasuda A. et al. Daily cocoa intake reduces the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation as demonstrated in healthy human volunteers // *Free Rad. Res.* — 2001. — N 34. — P. 93–99.

22. Sim G. S., Lee B. C., Cho H. S. et al. Structure activity relationship of antioxidative property of flavonoids and inhibitory effect on matrix metalloproteinase activity in UVA-irradiated human dermal fibroblast // *Arch. Pharm. Res.* — 2007. — N 30. — P. 290–298.

23. Karim M., McCormick K., Kappagoda C. T. Effects of cocoa extracts on endothelium-dependent relaxation // *J. Nutr.* — 2000. — N 130. — P. 2105–2108.

24. Leikert F., Rathel T. R., Wohlfart P. et al. Red wine polyphenols enhance endothelial nitric oxide synthase expression and subsequent nitric oxide release from endothelial cells // *Circulation.* — 2002. — N 106. — P. 1614–1617.

25. Perez-Viacaino F. Endothelial function and cardiovascular disease: effects of quercetin and wine polyphenols // *Free Radic. Res.* — 2006. — N 40. — P. 1054–1065.

References

1. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // *PLoS Med.* 2006. N 3 (11). P.442.

2. Vsesvitnya orhanizatsiya okhorony zdorov"ya. Diabet. Informatsiyyny byuleten' VOOZ. Lystopad 2016 r. [Elektronnyy resurs]. Rezhym dostupu: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru/>. (in Ukrainian)

3. Pan'kiv V. I. Tsukrovyy diabet: vyznachennya, klasyfikatsiya, epidemiolohiya, faktory ryzyku / V. I. Pan'kiv // *Mezhdunarodnyy éndokrynolohycheskyy zhurnal.* – 2013. – № 7 (55). – S. 95–104. (in Ukrainian)

4. Maslova O. V. Epidemiolohiya tsukrovoho diabetu ta mikrosudynnykh uskladnen' // *Tsukrovyy diabet / O. V. Maslova, YU. I. Suntsov* – 2011. – № 3. – S. 6–11. (in Ukrainian)

5. Mozheyko L.A. Eksperimental'nyye modeli dlya izucheniya sakharnogo diabetu / L.A. Mozheyko // *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* – 2013. – №3. – S.26 – 29. (in Russian)

6. Kubatiyev A.A. Perekisi lipidov i tromboz / A.A. Kubatiyev, S.V. Andreyev // *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsyny.* – 1979. – № 5 – S. 414 – 417. (in Russian)

7. Kamyshnikov V.S. Spravochnik po kliniko-biologicheskoy laboratornoy diagnostike / V.S. Kamyshnikov — Minsk, 2000. — 219 (in Russian)
8. Tyurenkov I.N. Antioksidantnaya terapiya endotelial'noy disfunktsii / I. N. Tyurenkov, A. V. Voronkov, A. A. Sliyetsans, Ye. G. Dorkina, G. L. Snigur // *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii.* — 2013. — Т. 11. - №1. — S.14-25. (in Russian)
9. Hertog M. G., Kromhout D., Aravanis C. et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study // *Arch. Intern. Med.* — 1995. — N 155. — P. 381–386.
10. Ross J. A., Kasum C. M. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety // *Annu. Rev. Nutr.* — 2002. — N 22. — P. 19–34.
11. Zenkov N. K., Kandalintseva N. V., Lankin V. Z. Fenol'nyye bioantioksidanty. — Novosibirsk, SO RAMN, 2003. — S. 328. (in Russian)
12. Arnal J. F., Dinh-Xuan A. T., Pueyo M. et al. Endotelial-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology // *Cell. Mol. Life Sci.* — 1999. — N 55. — P. 1078–1097.
13. Geleijnse J. M., Launer L. J., Hofman A. Inverse association of tea and flavonoid intakes with incident myocardial infraction: the Rotterdam Study // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2002. — N 75. — P. 880–886.
14. Knekt P., Kumpulainen J., Järvinen R. et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2002. — N 76. — P. 560–568.
15. Wang J. F., Schramm D. D., Holt R. R. et al. A dose-response effect from chocolate consumption on plasma epicatechin and oxidative damage // *J. Nutr.* — 2000. — N 130. — P. 2115–2119.
16. Yochum L., Kushi L. H., Meyer K. Dietary flavonoid intake and risk of cardiovascular disease in postmenopausal women // *Am. J. Epidemiol.* — 1999. — N 149. — P. 943–949.
17. Shaffer J.P. Multiple Hypothesis Testing / J.P. Shaffer // *Annual Review of Psychology.* — 1995. — № 46. — P. 561 – 584.
18. Кравчун Н.А., Чернявская И.В. Эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете: теоретические и практические аспекты // *Здоров'я України. Тематичний номер «Діабетологія, Тиреоїдологія, Метаболічні розлади» № 1 (33) березень 2016 р.*
19. Rein D., Lotito S., Holt R. R. et al. Epicatechin in human plasma: In vivo determination and effect of chocolate consumption on plasma oxidation status // *J. Nutr.* — 2000. — N 130. — P. 2109–2114.

20. Mathur S., Devaraj S., Grundy S. M. Cocoa products decrease low density lipoprotein oxidative susceptibility but do not affect biomarkers of inflammation in humans // *J. Nutr.* — 2002. — N 132. — P. 3663–3667
21. Osakabe N., Baba S., Yasuda A. et al. Daily cocoa intake reduces the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation as demonstrated in healthy human volunteers // *Free Rad. Res.* — 2001. — N 34. — P. 93–99.
22. Sim G. S., Lee B. C., Cho H. S. et al. Structure activity relationship of antioxidative property of flavonoids and inhibitory effect on matrix metalloproteinase activity in UVA-irradiated human dermal fibroblast // *Arch. Pharm. Res.* — 2007. — N 30. — P. 290–298.
23. Karim M., McCormick K., Kappagoda C. T. Effects of cocoa extracts on endothelium-dependent relaxation // *J. Nutr.* — 2000. — N 130. — P. 2105–2108.
24. Leikert F., Rathel T. R., Wohlfart P. et al. Red wine polyphenols enhance endothelial nitric oxide synthase expression and subsequent nitric oxide release from endothelial cells // *Circulation.* — 2002. — N 106. — P. 1614–1617.
25. Perez-Viacaino F. Endothelial function and cardiovascular disease: effects of quercetin and wine polyphenols // *Free Radic. Res.* — 2006. — N 40. — P. 1054–1065.