

ВИСНОВКИ:

1. Виявлено компенсаторне підвищення продукції ІЛ-10 у пацієнтів, які лікуються ГД, порівняно зі здоровими донорами.
2. У пацієнтів з антропометричними і біохімічними маркерами нутриційних дефіцитів визначено пригнічення протизапальної ланки імунітету.
3. Імунна система хворих, які лікуються ГД, з низьким ІМТ не здатна посилити продукцію ІЛ-10. Рівень ІЛ-10 у пацієнтів зі зниженим ІМТ нижчий в порівнянні з пацієнтами з нормальним і підвищеним ІМТ.
4. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між ІЛ-10 та рівнем альбуміну сироватки хворих на програмному гемодіалізі.
5. Таким чином, встановлено, що мальнутриція є одним із факторів, які поглиблюють процеси хронічного запалення шляхом виснаження резервних можливостей Т-хелперів 2 типу з синтезу протизапального цитокіну ІЛ-10.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Differential effect of baseline adiponectin on all-cause mortality in hemodialysis patients depending on initial body mass index. Long-term follow-up data of 4.5 years / C. Tsigalou, G. Chalikias, K. Kantartzi et al. // *J Ren Nutr.* – 2013. – № 1. – Vol. 23. – P. 45-56.
2. The influence of race and ethnicity on the association between body composition and inflammation in patients with chronic kidney disease: findings from the cric study / M. Rakesh, W. Yuedong, K. Peter et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28. – Suppl. 1. – P. 52.
3. Simmons E.M., Himmelfarb J., Sezer M.T. et al. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure // *Kidney International.* – 2004. – Vol. 65. – № 4. – P. 1357-1365.
4. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: Causes and consequences / K. Kalantar-Zadeh, T. A. Ikizler, G. Block, M. M. Avram // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 42. – P. 864-871.
5. Protein catabolism in advanced renal disease: role of cytokines / M. Fleet, F. Osman, R. Komaragiri, A. Fritz // *Clin Nephrol.* – 2008. – Vol. 70. – P. 91-100.
6. IL-10, IL-6, and TNF- α : Central factors in the altered cytokine network of uremia – The good, the bad, and the ugly / P.r Stenvinkel, M. Ketteler, R. J Johnson et al. // *Kidney International.* – 2005. – Vol. 67. – P. 1216–1233.

Надійшла до редакції 12.08.2013

Прийнята до друку 07.11.2013

© Проданчук М.Г., Макаров О.О., Шейман Б.С., Васильєва О.Г., Боднар Г.Б., 2013

УДК: 616-073.27:616.61-008: 631.416.9

М.Г. ПРОДАНЧУК¹, О.О. МАКАРОВ¹, Б.С. ШЕЙМАН², О.Г. ВАСИЛЬЄВА², Г.Б. БОДНАР³**ДИНАМІКА ВМІСТУ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У ЦІЛЬНІЙ КРОВІ ДІТЕЙ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК V Д СТ.***PRODANCHUK M.G.¹, MAKAROV O.O.¹, SHEIMAN B.S.², VASILEVA O.G.², BODNAR G.B.³***TRACE ELEMENTS CONTENTS DYNAMICS IN WHOLE BLOOD IN CHILDREN WITH END STAGE RENAL DISEASE RECEIVING DIALYSIS**¹ ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки Імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України»;² Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» МОЗ України;³ Буковинський державний медичний університет.¹ *Medved's research center of preventive toxicology, food and chemical safety, ministry of health Ukraine;*² *Centre for clinical toxicology of National Child Specialized Clinic «Oxmatdyt»;*³ *Bukovinian State Medical University.***Ключові слова:** мікроелементи, мас-спектрометрія з індуктивно зв'язаною плазмою (ICPMS), хронічна хвороба нирок, діалізні технології.**Key words:** trace elements, inductive coupled plasma mass-spectrometry (ICPMS), Chronic Kidney Disease, dialysis technologies.**Резюме.** Порушення гомеостазу при ураженні нирок супроводжується накопиченням або зменшенням частини мікроелементів, що є складовою прогресування хронічної хвороби нирок**Макаров Олексій Олександрович**
olemakar@gmail.com

(ХХН). Ступінь дисбалансу мікроелементів залежить від стадії ХХН і найбільш вагомим виявляється при застосуванні замісної ниркової терапії (ЗНТ), особливо в дитячому віці через анатомо-фізіологічну незрілість органів і систем.

Матеріали та методи: Проведено дослідження вмісту 20 мікроелементів у цільній крові 42 дітей із ХХН V Д стадії з урахуванням тривалості ЗНТ за методикою мас-спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою (ICPMS).

Результати: У хворих дітей виявлено достовірне підвищення вмісту кобальту (у 3,80 рази), кадмію (у 2,66 рази), свинцю (у 2,44 рази) та нікелю (у 7,19 рази) при статистично вагомому зниженні ванадію (у 1,49 рази), хрому (у 1,62 рази), арсену (у 9,45 рази), стронцію (у 2,02 рази), барію (у 5,29 рази), рубідію (у 2,69 рази) та цинку (у 1,46 рази). Встановлено, що при збільшенні тривалості перебування на ЗНТ зростають рівні алюмінію, хрому і цинку ($p < 0,05$).

Висновок: Перебіг ХХН V Д у дітей супроводжується значними і різноспрямованими змінами мікроелементів крові, яке при подовженні тривалості ЗНТ характеризується переважанням процесів накопичення над елімінацією.

Summary. Homeostasis disorders in kidneys damage is accompanied by the accumulation or reduction of trace elements as a component of Chronic Kidney Disease (CKD) progression. The degree of trace elements misbalanced depends on the stage of CKD. The deep disorders are most common during renal replacement therapy (RRT), especially in children due to anatomic and physiological immaturity.

Materials and methods: We investigated the 20 trace elements blood concentrations in 42 children with CKD V D depending on RRT duration used the technique of inductive coupled plasma mass-spectrometry (ICPMS).

Results: There is detected significant increase of cobalt (in 3,80 times), cadmium (2,66), lead (2,44) and nickel (7,19) in patients with statistically weighty decrease in vanadium (1,49), chromium (1,62), arsenic (9,45), strontium (2,02), barium (5,29), rubidium (2,69) and zinc (1,46). It was found the increasing levels of aluminum, chromium and zinc in RRT duration enlargement ($p < 0,05$).

Conclusions: The course of CKD V D in children is accompanied with substantial and multidirectional changes in trace elements blood levels that characterized by a predominance of accumulation processes versus elimination depending the RRT duration.

ВСТУП. Регулярне надходження есенційних мікроелементів (МЕ) (син. “незамінні мікроелементи”, “мікробіоелементи”) до організму із харчовими продуктами та питною водою є необхідною умовою для підтримки нормальної життєдіяльності організму. МЕ входять до складу ферментів, вітамінів, гормонів та інших біологічно активних речовин [2]. З огляду на нирки як орган, що задіяний в обміні речовин, виникає певний інтерес до порушення гомеостазу МЕ при ураженні системи сечовиділення.

В умовах зниження або припинення функцій нирок накопичуються деякі МЕ, які за певних концентрацій набувають токсичних властивостей. Більшість дослідників зосереджують увагу на надмірній концентрації у крові токсинів органічного походження, не враховуючи зміни вмісту МЕ, хоча вони, як відомо, мають певне значення у клінічному перебігу захворювань, що пов'язані з порушенням функцій нирок. У свою чергу, зміни концентрацій МЕ також можуть викликати функціональні та біохімічні порушення у пацієнтів із уремією [9].

Концентрація МЕ у рідких біологічних середовищах при хронічній хворобі нирок (ХХН) можуть зменшуватись під впливом багатьох факторів, серед яких виділяють неадекватне надходження, мальабсорбцію або зменшення ступеня засвоєності. Неадекватне надходження може бути викликане недостатнім харчуванням, збідненою дієтою на фоні підвищеної потреби у мікронутрієнтах, що характерно для організму

дітей. Мальабсорбція у хворих на хронічну ниркову недостатність може бути пов'язана із дисфункцією кишечника, а зміна ступеня засвоєння мікроелементів – із зменшенням транспортної функції крові [9].

У здорових осіб нормально функціонуючі нирки здатні ефективно еліминувати важкі метали із організму, в той час, як у пацієнтів із уремією знижена функція нирок потенційно може призводити до накопичення МЕ із нефротоксичними властивостями (арсен, кадмій, мідь, свинець, ртуть), що призводить до поглиблення розладів гомеостазу в цілому та нирок зокрема [4]. Патологічне накопичення МЕ також спостерігається і у хворих, які отримують лікування з використанням методів замісної ниркової терапії (ЗНТ), внаслідок забруднення діалізату або води для діалізу. Так, у 1976 році Alfrey A.C. et al. встановили наявність інтоксикації алюмінієм через забруднення діалізату у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі [5].

Особливого значення ці процеси набувають у дитячому віці у зв'язку із анатомо-фізіологічною незрілістю органів та систем. ХХН у дітей найчастіше розвивається на фоні аномалій розвитку сечовидільної системи, хронічного гломерулонефриту, спадкових захворювань нирок [4]. Лікування хворих із порушенням функцій нирок - надзвичайно важлива проблема особливо у пацієнтів дитячого віку. За умов розвитку даної патології необхідно враховувати всі складові, аби забезпечити життєздатність організму

людини. Встановлено, що у пацієнтів з уремією провідним фактором, який впливає на мікроелементний статус, є ступінь порушення ниркових функцій, що обумовлює зниження швидкості клубочкової фільтрації, а при найвищому ступені цих порушень (етап діалітичних технологій лікування) - використання методів ЗНТ [9]. Зазначене вище вказує на актуальність теми і обумовлює доцільність проведення досліджень та вивчення змін мікроелементного статусу дітей із уремією під впливом ЗНТ.

Мета дослідження: встановити зміни вмісту МЕ у крові дітей із ХХН V Д ст. для своєчасної корекції мікроелементного гомеостазу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Під наглядом знаходилось 65 дітей, з них 42 дитини склали основну групу і 23 – контрольну.

До основної групи ввійшли діти, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Українському центрі дитячої токсикології, інтенсивної та еферентної терапії та отримували ЗНТ методами гемодіалізу (ГД) та гемодіафільтрації (ГДФ). Середній вік хворих дітей становив $14,6 \pm 2,2$ років.

З метою проведення аналізу залежності МЕ складу цільної крові від тривалості лікування ЗНТ (ГД та ГДФ) пацієнти основної групи були розділені на 3 групи: I група – з терміном лікування ЗНТ до 1 року; II група з терміном лікування ЗНТ 1 – 3 роки та III група – понад 3 роки.

В контрольній групі були діти, які знаходились на лікуванні у відділенні торакальної хірургії (НДСЛ ОХМАТДИТ; 11 осіб) та у від-

діленні дитячої хірургії Чернівецької МКДЛ (12 осіб), які не мали хронічних захворювань нирок в анамнезі. Середній вік дітей контрольної групи не відрізнявся від такого дітей основної групи.

Пацієнтам проведено дослідження вмісту 20-ти хімічних елементів: берилію (Be), бору (B), алюмінію (Al), ванадію (V), хрому (Cr), марганцю (Mn), кобальту (Co), нікелю (Ni), міді (Cu), цинку (Zn), арсену (As), селену (Se), рубідію (Rb), стронцію (Sr), кадмію (Cd), цезію (Cs), барію (Ba), талію (Tl), ртуті (Hg) та свинцю (Pb). Дослідження проводили за методикою МУК 4.1.1483-03, що валідована у «ДП Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л. І. Медведя». У хворих відбирали цільну венозну кров об'ємом до 3 мл. Після мікрохвильової мінералізації зразки аналізували у мас-спектрометрі з індуктивно зв'язаною плазмою Bruker MS 820 (Австралія) (з використанням спеціального програмного забезпечення ICPMS Expert).

При проведенні досліджень та визначенні характеристики змін вмісту хімічних елементів у цільній крові дітей основної та контрольної груп визначали середні значення та стандартні похибки середнього значення концентрацій. Для оцінки статистичної значимості отриманих даних було застосовано критерій Манна–Уїтні та аналіз Крускала-Уоліса; для обробки даних – програмне середовище «Microsoft Office 2003».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Отримані результати досліджень наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Вміст МЕ у цільній крові (мг/дм³) дітей основної та контрольної груп

МЕ	Середні значення концентрацій у контрольній групі	Середні значення концентрацій у основній групі	Кратність змін рівнів МЕ (разів)	Рівень значущості «р»
Бор	$0,0513 \pm 0,0136$	$0,0909 \pm 0,013$	+1,77	0,116
Марганець	$0,0327 \pm 0,0113$	$0,0345 \pm 0,020$	+1,05	0,069
Кобальт	$0,00022 \pm 0,00010$	$0,00082 \pm 0,0001$	+3,80*	0,003
Нікель	$0,0171 \pm 0,0126$	$0,123 \pm 0,035$	+7,19*	0,008
Селен	$0,105 \pm 0,0163$	$0,106 \pm 0,005$	+1,01	0,702
Кадмій	$0,00053 \pm 0,0005$	$0,0014 \pm 0,0002$	+2,66*	<0,001
Талій	$0,00027 \pm 0,0001$	$0,000014 \pm 0,00001$	+20,1	0,086
Свинець	$0,0324 \pm 0,0102$	$0,0789 \pm 0,0064$	+2,44*	<0,001
Берилій	$0,00007 \pm 0,00005$	$0,00006 \pm 0,00004$	-1,14	0,165
Алюміній	$0,265 \pm 0,091$	$0,152 \pm 0,025$	-1,74	0,058
Ванадій	$0,0639 \pm 0,0053$	$0,0429 \pm 0,005$	-1,49*	0,002
Хром	$0,262 \pm 0,024$	$0,162 \pm 0,017$	-1,62*	<0,001
Мідь	$0,968 \pm 0,09496$	$0,839 \pm 0,036$	-1,15	0,063
Цинк	$4,83 \pm 0,579$	$3,31 \pm 0,160$	-1,46*	<0,001

Продовження табл. 1

МЕ	Середні значення концентрацій у контрольній групі	Середні значення концентрацій у основній групі	Кратність змін рівнів МЕ (разів)	Рівень значущості «р»
Арсен	0,0379±0,013	0,004±0,001	-9,45*	<0,001
Рубідій	1,90±0,24	0,706±0,025	-2,69*	<0,001
Стронцій	0,0881±0,0198	0,0436±0,0018	-2,02*	<0,001
Цезій	0,00136±0,00026	0,0011±0,0002	-1,24*	0,026
Барій	0,0626±0,0292	0,0118±0,003	-5,29*	0,015
Ртуть	0,00093±0,00074	0,00039±0,00007	-2,40	0,829

Примітка: * - статистично значимі зміни (p<0,05)

При дослідженні нами були встановлені зміни концентрації МЕ 2-х типів:

1) збільшення концентрацій МЕ у цільній крові дітей із ХХН V Д ст. у порівнянні із такими у контрольній групі;

2) зменшення концентрацій МЕ у цільній крові дітей із ХХН V Д ст. у порівнянні із такими у контрольній групі.

МЕ, рівень яких був статистично значимо збільшений (p<0,05) у дітей із ХХН V Д ст. в порівнянні з таким в контрольній групі пацієнтів (без захворювань нирок), були представлені кобальтом, кадмієм, свинцем та нікелем. При цьому найбільше підвищення рівнів МЕ (понад 5 разів) спостерігалось у нікелю; збільшення від 1,5 до 5 разів – кобальту, кадмію та свинцю.

МЕ, рівень яких був достовірно зменшений (p<0,05) у дітей із ХХН V Д ст. в порівнян-

ні із таким у пацієнтів контрольної групи, були представлені ванадієм, хромом, цинком, арсеном, рубідієм, стронцієм, цезієм та барієм. При цьому найсуттєвіше зниження рівнів МЕ (понад 5 разів) було встановлено в арсену та барію; зниження від 1,5 до 5 разів – хрому, рубідію та стронцію; зменшення до 1,5 разів - ванадію, цезію та цинку,

МЕ, зміни вмісту яких у цільній крові дітей із ХХН V Д ст. були статистично недостовірні (p>0,05) у порівнянні з такими у пацієнтів контрольної групи, були представлені берилієм, бором, алюмінієм, марганцем, міддю, селеном, ртуттю і талієм.

Результати дослідження залежності МЕ складу цільної крові дітей із ХХН V ст. від тривалості перебування на ЗНТ представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Залежність мікроелементного складу цільної крові від тривалості перебування на ЗНТ (ГД і ГДФ) у дітей із ХХН V ст. Д

Хімічний елемент	I група (n=12)	II група (n=21)	III група (n=9)	Рівень значущості «р»
Берилій	0,00013±0,00011	0,00003±0,00002	0,00003±0,00002	0,762
Бор	0,119±0,023	0,0821±0,0179	0,0759±0,0267	0,427
Алюміній	0,0782±0,042	0,187±0,036	0,0986±0,031	0,041*
Ванадій	0,0281±0,0063	0,0482±0,0065	0,056±0,012	0,0823
Хром	0,107±0,020	0,188±0,0257	0,193±0,033	0,0249*
Марганець	0,0109±0,0016	0,0534±0,039	0,0161±0,0021	0,079
Кобальт	0,00058±0,00017	0,00087±0,00019	0,00112±0,00025	0,138
Нікель	0,160±0,087	0,0978±0,043	0,105±0,044	0,375
Мідь	0,951±0,088	0,782±0,041	0,687±0,023	0,105
Цинк	2,92±0,27	3,58±0,27	3,70±0,22	0,040*
Арсен	0,00357±0,0012	0,00346±0,0012	0,00734±0,00369	0,428
Селен	0,102±0,012	0,107±0,0065	0,111±0,0071	0,518
Рубідій	0,721±0,055	0,700±0,029	0,713±0,050	0,915
Стронцій	0,0478±0,0046	0,0435±0,0018	0,0382±0,0027	0,112

Продовження табл. 2

Хімічний елемент	I група (n=12)	II група (n=21)	III група (n=9)	Рівень значущості «р»
Кадмій	0,00118±0,0005	0,00141±0,00024	0,00162±0,00025	0,130
Цезій	0,00094±0,00023	0,00123±0,00032	0,00092±0,00018	0,958
Барій	0,0114±0,0037	0,0196±0,0078	0,00576±0,00222	0,339
Галій	0,00030±0,00016	0,00030±0,00018	0,00016±0,00007	0,869
Свинець	0,0937±0,019	0,0727±0,0051	0,06621±0,0045	0,992

Примітка: * - статистично значимі зміни (p<0,05)

Встановлено, що при збільшенні тривалості перебування на ЗНТ, відбувається достовірне (p<0,05) підвищення рівнів алюмінію, хрому, та цинку у дітей із ХХН V ст. Д. Для решти показників залежність концентрації МЕ у крові від давності ЗПТ не була значимою (p>0,05).

ОБГОВОРЕННЯ. Організм здорової людини має саморегульовану систему гомеостазу МЕ. Їх рівень у крові та тканинних рідин відповідає визначеним фізіологічним закономірностям. Для більшості МЕ основними регуляторними механізмами гомеостазу є процеси всмоктування, передусім із шлунково-кишкового тракту, а також їх екскреція із сечею, калом та у незначній кількості – з потом, накопичення у волоссі та нігтях. Порушення видільної функції нирок може бути причиною збільшення вмісту діалізабельних (які елімуються через нирки) МЕ в крові в цілому (кобальту, нікелю та свинцю - нирковий шлях елімінації для яких становить до 20%), та рівнів кадмію зокрема (з переважно нирковим шляхом елімінації) [1].

У 2009 році був проведений мета-аналіз 128 наукових робіт по дослідженню порушень гомеостазу МЕ. Результати систематичного огляду показали, що у крові хворих на ХХН V Д ст. дорослого віку, які отримують програмний гемодіаліз, відбувається накопичення кадмію, хрому ванадію, нікелю, міді та свинцю. Також, було встановлено, що у цих пацієнтів часто спостерігався дефіцит цинку та селену [8]. Визначено зв'язок між низьким рівнем цинку у плазмі крові та підвищенням ризику розвитку бактеріальних інфекцій у хворих на ХХН V Д ст. [7].

При дослідженні мікроелементного статусу у 42 пацієнтів дитячого віку нами було встановлено, що у хворих з ХХН V Д ст. спостерігаються зниження рівнів арсену, ванадію, хрому, рубідію, цезію, стронцію, барію та цинку. Цей факт суперечить даним, що були отримані при проведенні аналогічних досліджень у дорослих із ХХН V Д ст. [11] і потребує окремого осмислення.

Безсумнівно, що на рівні МЕ впливають застосовані методи ЗНТ (ГД та ГДФ), які сприяють зниженню концентрації досліджуваних величин у цільній крові. Крім того, не можна виключити вплив гіпопротеїнемії, характерної для дітей із

ХХН V Д ст., що потенціє компартментизацію МЕ у тканинах (перешкоджає виходу із депо).

Іншим фактором, що може призводити до збільшення вмісту МЕ у крові є прискорений вихід останніх із різних компартментів організму, зокрема внаслідок ренальної остеодистрофії, яка часто спостерігається при даній патології [10]. Також не можна виключити безпосередній вплив методів ЗНТ, коли відбувається прискорена дифузія деяких МЕ з води під час процедури ГД чи ГДФ, що сприяє збільшенню вмісту алюмінію [9].

ВИСНОВКИ. Перебіг ХХН V Д ст. у пацієнтів дитячого віку супроводжується значними і різнонаправленими змінами концентрацій МЕ у крові:

1. Встановлено достовірне переважне накопичення кобальту, кадмію, свинцю та нікелю у цільній крові хворих.
2. Встановлено достовірне переважне зменшення рівню ванадію, хрому, арсену, стронцію, барію, рубідію та цинку у цільній крові хворих.
3. Встановлено, що чим більше тривалість перебування пацієнта на ЗНТ, тим вище рівні алюмінію, хрому та цинку в цільній крові (p<0,05).
4. Отримані результати свідчать про доцільність розробки стратегічних напрямків лікування, скерованих на корекцію змін МЕ балансу у хворих із ХХН V Д ст.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Авцын А. П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, патогенез, органопатия / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Риш. – М.: «Медицина», 1991. – 454 с.
2. Бородулин В. И. Большой медицинский энциклопедический словарь / В. И. Бородулин, А. В. Тополянский. – М.: «Рипол Классик», 2007. – 960 с.
3. Скальный А. В. Биоэлементы в медицине / А. В. Скальный, И. А. Рудаков. – М.: «Оникс 21 век», 2004. – 272 с.
4. Шейман Б. С. Механизмы формирования токсикозу у детей с полиорганною недостатністю та ви-

- бір методів еферентної терапії: дис. ... док. мед. наук: 14.01.30 Шейман Борис Семенович. – Київ, 2002. – 345 с. – Бібліогр. : с. 334 – 343.
5. *Alfrey A. C.* The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication / A. C. Alfrey, G. R. Le Gendre, W. D. Kaehny // *N. Engl. J. Med.* – 1976. – № 294. – С. 184-188.
6. *Harold H.* Trace elements in uraemia and haemodialysis / H. Harold, M. D. Sandstead // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1980. – № 33. – С. 1501-1508.
7. Cinko ir aliuminio kiekio hemodializuojamu ligonių kraujyje itaka infekcinių komplikacijų dažniui / I. Skarupskiene, V. Kuzminskis, O. Abdrachmanovas [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2005. - № 41 (Suppl. 1). – С. 65-68.
8. Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis [Електронний ресурс] / M. Tonelli, N. Wiebe, B. Hemmelgarn [et al.] // *BMC Medicine*. – 2009. – № 7: 25. – Режим доступу: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/7/25>.
9. *Vanholder R.* The role of trace elements in uraemic toxicity / R. Vanholder, R. Cornelis, A. Dhondt, N. Lameire // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – № 17 (Suppl. 2). – С. 2-8.
10. *Vanholder R.* Trace element metabolism in renal disease. Nutrition Management of Renal Diseases / R. Vanholder, R. Cornelis, A. Dhondt, S. Ringoir. – Baltimore : «Williams & Wilkins», 1996. – 587 с.
11. *Zima T.* Trace elements in end-stage renal disease. Clinical implication of trace elements / T. Zima, V. Tesar, O. Mestek, K. Nemecek // *Blood Purif.* – 1999. – № 17. – С. 187-198.

Надійшла до редакції 25.10.2013

Прийнята до друку 14.11.2013