



Ю.М. Степанов, Ю.С. Бреславець
Дніпропетровська державна медична академія

Вміст синтаз оксиду азоту в слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на НПЗП-гастропатії

Ключові слова

НПЗП-гастропатія, синтази оксиду азоту, імунореактивні реакції, кислотопродукуюча функція шлунка, культура *H. pylori*.

Серед факторів, що впливають на розвиток запальних та деструктивних уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) посідають друге місце після *Helicobacter pylori*. Виражена знеболювальна ефективність та доступність зробили НПЗП одним з найпопулярніших сучасних класів лікарських засобів [18, 20]. У США 70 % людей віком понад 65 років приймають ці препарати не рідше ніж один раз на тиждень [10]. У Данії протягом 1997–2005 рр. нестероїдні препарати було призначено 57,8 % населення [1, 2, 5, 11, 15, 17, 23].

Найчастіше НПЗП застосовують при патології кістково-м'язової системи, зокрема при остеоартрозі. За період з 1997 до 2002 року захворюваність на остеоартроз в Україні зросла вдвічі і продовжує зростати. Згідно з даними рентгенологічних досліджень, ознаки остеоартрозу виявляють у 35 % осіб молодше 30 років і майже у 100 % — після 55 років. Остеоартроз спричиняє тривалу непрацездатність і зумовлює близько 10 % первинної інвалідності населення [3, 8, 14]. Ризик ускладнень з боку травного каналу (ТК) у пацієнтів, які тривалий час приймають НПЗП, зростає. Так, ураження гастродуоденальної зони у вигляді ерозій виявлено у 10–20 % хворих, які отримували НПЗП, а в 1–2 % таких пацієнтів розвиваються перфоративні виразки та кровотечі [6, 9, 12, 13]. Враховуючи специфіку патогенезу патологічного процесу при НПЗП-гастропаті-

ях, скарги відсутні приблизно у 34 % пацієнтів, що підвищує ризик ускладнень у вигляді шлунково-кишкових кровотеч [8, 16, 19].

Згідно із сучасними поглядами, є кілька механізмів ураження слизової оболонки гастродуоденальної зони при застосуванні НПЗП. Один з них зумовлений блокуванням циклооксигенази-1 (ЦОГ-1) і пов'язаним з ним порушенням синтезу гастропротекторних простагландинів (ПГ) у слизовій оболонці [7, 11]. Існує багато праць, присвячених вивченню ролі ЦОГ-1 у патогенезі різних захворювань, зокрема НПЗП-гастропатій. Проте значно менша кількість публікацій присвячена ролі оксиду азоту (NO) у патологічних реакціях, що виникають при ураженнях гастродуоденальної зони, зокрема асоційованих з прийомом нестероїдних препаратів.

У 80-ті роки минулого століття дослідження, пов'язані з NO, були здебільшого присвячені серцево-судинній системі, однак у 90-ті почали проводити дослідження в усіх функціональних системах [5, 21].

Нині відомо, що NO впливає на стан тонуусу гладенької мускулатури, секрецію шлункового соку, продукцію слизу та лужних метаболітів [20].

Виділено три основні типи ізоферменту синтаз оксиду азоту, що кодуються різними генами: NOS₁ (нейрональна) та NOS₃ (ендотеліальна) належать до конститутивних ізоформ синтаз, активність яких прямо пропорційно залежить від збільшення вмісту внутрішньоклітинного каль-

цію; NOS_2 (макрофагальна) є індукбельною формою, що практично не пов'язана з кальцієм, активується під впливом імунотенних та прозапальних стимулів, продукується у кількості в 100 тис. разів більшій порівняно з конститутивними формами [4, 5, 7]. У фізіологічних умовах NO виступає як ендогенний медіатор загоєння, відновлення, тканинної агрегації, тобто виконує протекторну роль. У низці досліджень, проведених науковцями США та Росії, продемонстровано збільшення вмісту синтаз NO в уражених патологічним процесом клітинах, зокрема індукбельної ізоформи при патології гастродуоденальної зони, зумовленої тривалим застосуванням нестероїдних препаратів. Однак останніми роками дискутується питання щодо однозначності позитивного впливу eNOS та негативного — iNOS [5, 22]. У десятках досліджень встановлено, що конститутивні форми стимулюють каскад патологічних змін, а NO, що утворюється при активації iNOS, виконує відновну функцію. Водночас, згідно з класичними уявленнями, NO, що продукується iNOS, збільшує патологічні зміни, характерні для виразкового процесу [23].

Але, незважаючи на велику зацікавленість та активне вивчення зазначеної проблеми, дослідження впливу синтаз NO, визначення оптимальних методів його індексації в органах та тканинах за різних патологій, зокрема при НПЗП-гастропатіях, залишається актуальним.

Мета дослідження — вивчити вміст синтаз NO (eNOS та iNOS) у слизовій оболонці гастродуоденальної зони при НПЗП-гастропатіях імуністохімічним методом, порівняти з таким в осіб без морфологічно верифікованої патології травного каналу; оцінити взаємозв'язок між рівнем синтаз NO, селективністю НПЗП, наявністю *H. pylori* у хворих та рівнем кислотопродукуючої функції шлунка.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 64 особи, з них 44 пацієнти із запальними та ерозивними ураженнями гастродуоденальної зони (20 жінок та 24 чоловіки віком від 18 до 67 років), які склали основну групу, та 20 осіб без морфологічно верифікованої патології ТК (7 жінок та 13 чоловіків віком від 18 до 67 років) — контрольну групу. Для участі у дослідженні відбирали хворих, які амбулаторно або стаціонарно лікувалися з приводу основного захворювання та приймали з терапевтичною метою НПЗП тривалий час (від 1 місяця до 3 років).

У 31 пацієнта основної групи діагностовано остеоартроз з вираженим больовим синдромом, зокрема деформуючий з ПФС 2–3-ї ст., у 1 —

хворобу Бехтерева, у 4 — ревматоїдний артрит та у 7 — постінфарктний кардіосклероз.

30 (68 %) пацієнтів мали скарги з боку ТК, їм було проведено ФГДС у плановому порядку. Решта хворих не мали скарг на момент огляду, але зазначали періодичні скарги в анамнезі, які пов'язували з початком прийому НПЗП. Цим пацієнтам ФГДС було проведено, враховуючи основний діагноз, наявність скарг в анамнезі і тривалість прийому НПЗП.

Залежно від селективності НПЗП усіх пацієнтів було розподілено на дві групи: хворі I групи (n = 28) приймали неселективні НПЗП («Аспірин», диклофенак), пацієнти II групи (n = 16) — селективні інгібітори ЦОГ-2 (німесулід, «Моваліс»). Обидві групи були порівнянними за співвідношенням статей (p > 0,40) та віком (p > 0,30).

Стан слизової оболонки оцінювали після отримання біопсійного матеріалу. Ендоскопічне дослідження проводили за допомогою фіброгастроскопа «Pentax-FG-29», рН-метрію — за методом Чернорового.

Для проведення морфологічного дослідження біопсійний матеріал хворих, який отримували під час ФГДС, фіксували в 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну протягом 10–12 год з метою збереження цілісності клітин і тканин. Потім матеріал заливали у парафін згідно з прийнятими стандартами. Парафінові тонкошарові зрізи товщиною 3–5 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином за стандартною методикою та піддавали ретельному мікроскопічному дослідженню. Для отримання зрізів використовували мікротом зі станцією прийому зрізів (Microm HM-340). Світлову мікроскопію проводили за допомогою світлового мікроскопа Leica DMLS з використанням об'єктивів $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, $\times 100$. Тонкошарові парафінові зрізи інкубували з первинними антитілами у вологих камерах за температури 23–25 °C протягом 30 хв. Як первинні антитіла використовували спектр антитіл, який включав маркери eNOS та iNOS (LabVision, США). Для кожного маркера виконували контрольні дослідження для виключення хибнопозитивних або хибнонегативних результатів. Вторинні антитіла, вибірково тропні до первинних, наносили на зрізи та інкубували у вологих камерах протягом 30 хв з промиванням у ТРИС-буферному розчині між кожним етапом протягом 10 хв.

Імуноістохімічне дослідження проводили з використанням системи візуалізації останнього покоління UltraVision LP (LabVision, США). Ідентифікацію реакції проводили при нанесенні хромогену діамінамінобензидину (DAB) під контролем мікроскопа протягом від 20 с до 3 хв,

з виявом у вигляді темно-коричневого забарвлення цитоплазми клітин. Для диференціювання структур тканин зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном Майєра протягом 1–3 хв. При проведенні імуногістохімічних досліджень для перевірки якості та специфічності реакцій завжди використовували контрольні зрізи з тканинами, в яких цей маркер виявляється в усіх випадках та значною мірою. Крім того, як внутрішній контроль оцінювали реакції з незмінним інтактним епітелієм. Кількісні та якісні показники вмісту маркерів вивчали як мінімум на 8–10 випадково обраних полях зору мікроскопа при збільшенні 400 та 1000.

Оцінку вмісту eNOS та iNOS проводили по шкалі від 0 до 3, відповідно до рекомендацій G. Lazaraki та співавт. (2008). Інтенсивність визначалася критеріями від 0 до 3 (0 – негативна реакція, 1 – слабе дифузне забарвлення, 2 – помірне гранулярне забарвлення, 3 – інтенсивне гранулярне), а площа – співвідношенням відсотка забарвлених клітин до всієї площі тканини (< 10 %, 10–89 %, > 90 %). Таким чином, отримували сукупний показник 1 (+; інтенсивність 1, площа 10 % – 100 % забарвлених клітин, або інтенсивність 2–3 до 10 % забарвлених клітин), 2 (++; у діапазоні інтенсивності 2 і більше 10 % забарвлених клітин, до інтенсивності 3, з менш 90 % забарвлених клітин), і сукупний показник 3 (+++; інтенсивність 3 і більше 90 % забарвлених клітин).

Статистичну обробку матеріалів досліджень проводили з використанням пакета програм Statistica. Для оцінки достовірності відмінностей середніх величин застосовували критерії Стюдента і Манна – Уїтні, відносних величин – критерій відповідності χ^2 , в тому числі з поправкою Йейтса; для оцінки взаємозв'язку між окремими ознаками – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Морфологічна картина в основних групах хворих суттєво не відрізнялася. За результатами ФГДС пептичну виразку шлунка виявлено у 5 (18 %) хворих I групи і 3 (19 %) – II групи ($p > 0,90$); пептичну виразку ДПК – у 3 (11 %) хворих I групи ($p > 0,40$). Гіперпластичний гастрит з активністю від (+) до (+++) виявлено відповідно у 14 (50 %) і 6 (37 %) хворих ($p > 0,40$), активний гастрит без гіперплазії – у 8 (28 %) і 7 (44 %) пацієнтів ($p > 0,30$). У 2 пацієнтів I групи ерозивний гастрит поєднувався з виразкою ДПК (рис. 1).

Враховуючи важливість наявності *H. pylori* у процесах ульцерогенезу при проведенні швидко-

го уреазного тесту, вивчено ступінь гелікобактеріозу у групах хворих у порівнянні з контрольною. Інфікованість *H. pylori* досягла у I групі 68 % ($n = 19$), у II – 50 % ($n = 8$), у контрольній – 50 % ($n = 10$). Незважаючи на відсутність морфологічно верифікованої патології ТК у пацієнтів контрольної групи, за частотою обсіменіння *H. pylori* ця група вірогідно не відрізнялася від груп дослідження ($p > 0,20$).

За результатами рН-метрії підвищений рівень рН (+) мали 11 (39 %) хворих I групи і 12 (75 %) II групи ($p < 0,05$), рН (-) – відповідно 17 (61 %) і 4 (25 %) хворих ($p < 0,05$). У 12 (60 %) осіб контрольної групи рівень рН відповідав нормі ($p < 0,001$ порівняно з I і II групами), в 4 (20 %) випадках зареєстровано рН+, ще в 4 (20 %) – рН-. За частотою виявлення підвищеного рівня рН пацієнти контрольної групи наближались до хворих I групи ($p > 0,10$).

Дослідження вмісту синтаз NO показало суттєве ($p < 0,001$) збільшення вмісту iNOS у слизовій оболонці гастродуоденальної зони при запальних та ерозивних ураженнях гастродуоденальної зони асоційованих з тривалим прийомом НПЗП (табл. 1). Важливим є той факт, що фермент діяв безпосередньо у клітинах слизової оболонки гастродуоденальної зони, що свідчить про високу специфічність реакції (рис. 2, 3). Лише у 6 хворих основних груп (по 3 в кожній) визначено негативну реакцію iNOS або інтенсивність (+), тоді як у контрольній групі усі відповідали цим критеріям. Середній рівень iNOS у хворих I і II груп дорівнював ($2,3 \pm 0,1$) і ($2,1 \pm 0,2$) ум. од. відповідно, що більше ніж у 5 разів перевищувало аналогічний рівень у пацієнтів контрольної групи ($0,4 \pm 0,1$ ум. од.) (рис. 4). Не виявлено вірогідних відмінностей у вмісті iNOS залежно від селективності вживаних протягом тривалого часу НПЗП ($p > 0,40$).

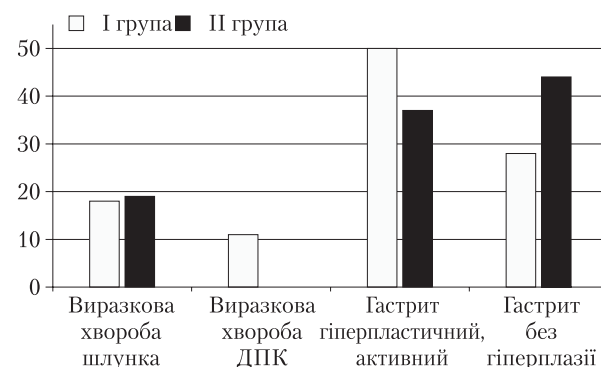


Рис. 1. Структура характеру уражень гастродуоденальної зони у хворих, залежно від селективності НПЗП

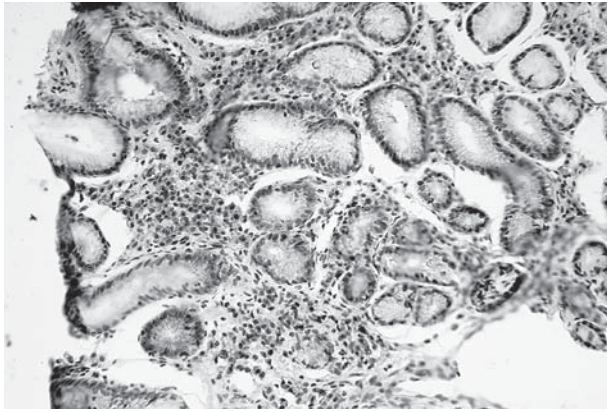


Рис. 2. Біоптат антрального відділу шлунка хворого II, 24 роки. НПЗП-гастропатія
Імуногістохімічний метод з антитілами iNOS

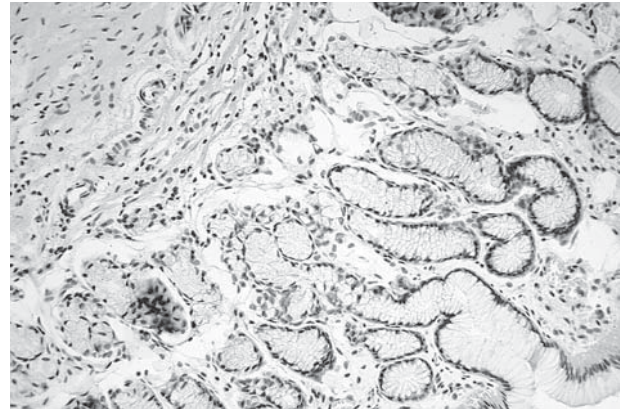


Рис. 3. Біоптат антрального відділу шлунка хворого III, 20 років (контрольна група)
Імуногістохімічний метод з антитілами iNOS

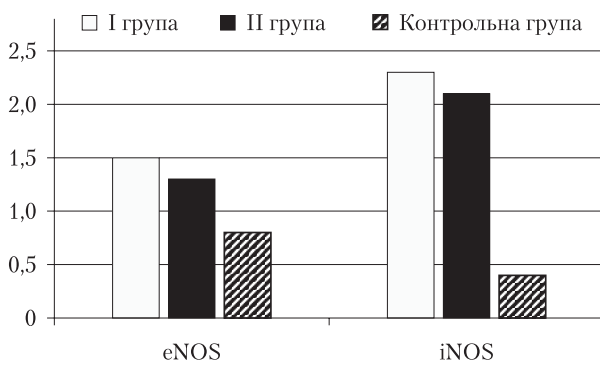


Рис. 4. Середні рівні інтенсивності NO-синтаз у хворих із запальними та ерозивними ураженнями гастродуоденальної зони
* $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою

Щодо продукції eNOS, то її рівень був суттєво підвищеним порівняно з контролем у хворих I групи — $(1,5 \pm 0,1)$ проти $(0,8 \pm 0,1)$ ум. од. ($p < 0,001$) і мав тенденцію до зростання у пацієнтів II групи — $(1,3 \pm 0,2)$ ум. од. ($p < 0,07$) (рис. 5, 6). Реакція відбувалася переважно в найближчих до патологічного процесу судинах. Ос-

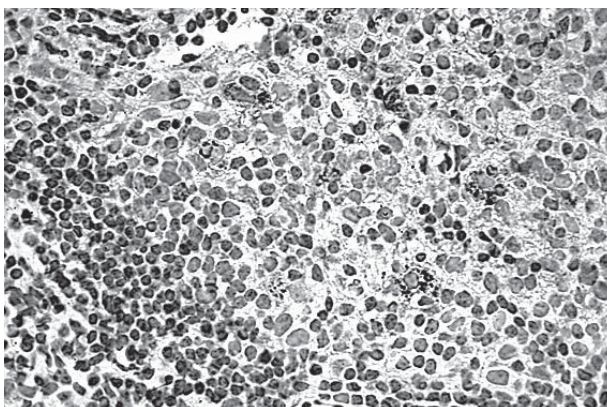


Рис. 5. Біоптат антрального відділу шлунка хворого II, 24 роки. НПЗП-гастропатія
Імуногістохімічний метод з антитілами eNOS

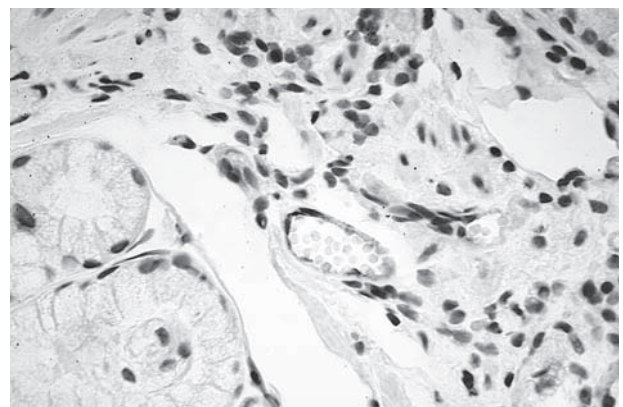


Рис. 6. Біоптат антрального відділу шлунка хворого III, 20 років (контрольна група)
Імуногістохімічний метод з антитілами eNOS

танне свідчить про неспецифічну реакцію цього маркера при патологічних процесах, зокрема у слизовій гастродуоденальній зоні.

Дослідження впливу синтаз NO на процеси ульцерогенезу виявило наявність прямих вірогідних кореляційних зв'язків між захворюванням виразковою хворобою шлунка або ДПК і рівнем вмісту eNOS ($r = 0,34$; $p < 0,001$) та iNOS ($r = 0,31$; $p < 0,05$). Статистично значущу асоціацію гастриту виявлено лише для iNOS: $r = 0,25$ ($p < 0,05$) — при неерозивному гастриті, $r = 0,32$ ($p < 0,01$) — за наявності гіперпластичного активного гастриту.

Таким чином, застосування нестероїдних протизапальних препаратів протягом тривалого часу спричиняє каскад патологічних реакцій, стимулює синтез прозапальних ферментів, що своєю чергою суттєво знижує захисні властивості слизової оболонки гастродуоденальної зони.

Висновки

Підвищений рівень вмісту iNOS та eNOS у хворих на НПЗП-гастропатії порівняно з особами без ендоскопічно верифікованої патології

ТК ($p < 0,001$) свідчить про безпосередній вплив прийому НПЗП на розвиток каскаду патологічних реакцій у слизовій оболонці гастродуоденальної зони.

Збільшення імунореактивності iNOS у клітинах, уражених патологічним процесом, свідчить про специфічність цього маркера при запальних та деструктивних ураженнях гастродуоденальної зони на тлі прийому НПЗП.

У пацієнтів, які приймали неселективні нестероїдні препарати, виявлено тенденцію до підви-

щення показників кислотопродуруючої функції шлунка, що має обернено пропорційний кореляційний зв'язок порівняно з пацієнтами, які приймали селективні НПЗП ($p < 0,05$).

Інфікованість *H. pylori*, за результатами рН-метрії, у хворих, які приймали селективні та неселективні НПЗП, значно не відрізнялася, що, ймовірно, може свідчити про відсутність прямого зв'язку між селективністю нестероїдних протизапальних препаратів та ступенем обсіменіння *H. pylori*.

Список літератури

1. Каратеев А.Е. Нимесулид: вопросы безопасности и длительного применения НПВС // Фарматека.— 2009.— № 4.— С. 18—23.
2. Ковалев В.В., Горбачев В.И. Современные методы мониторинга оксида азота в биологических объектах, их достояния и недостатки // Сиб. мед. журн.— 2005.— Т. 52, № 3.— С. 5—8.
3. Островская Л.Ю. Клинико-диагностические критерии и оценка эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология», 14.00.05 «Внутренние болезни» / Л.Ю. Островская.— 2008.— 37 с.
4. Свінціцький А.С., Ревенко К.М., Соловйова Г.А., Бардах Л.Б. Сучасні уявлення про патогенез ерозій шлунка // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 4 (24).— С. 4—6.
5. Шептулин А.А. Современные возможности лечения и профилактики НПВП-индуцированной гастропатии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2006.— № 1.— С. 15—19.
7. Adebayo D., Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? // Postgrad. Med. J.— 2006.— Vol. 82.— P. 186—191.
8. Benjamim C.F., Silva J.S., Fortes Z.B. et al. Inhibition of leukocyte rolling by nitric oxide during sepsis leads to reduced migration of active microbicidal neutrophils // Infect Immun.— 2002.— Vol. 70.— P. 10.
9. Dickman A., Ellershaw J. For Discussion NSAIDs: gastroprotection or selective COX-2 inhibitor? // Palliative Medicine.— 2004.— N 8 (4).— P. 275—286.
10. Fortun P.J., Hawkey C.J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine // Curr Opin Gastroenterol.— 2007.— Vol. 23.— P. 134.
11. Graham D.Y., Opekun A.R., Willingham F.E., Qureshi W.A. Visible small — intestinal mucosal injury in chronic NSAID users // Clin. Gastroenterol. Hepatol.— 2005.— N 3 — P. 55—59.
12. Hall A.J. et al. Gastric mucosal cell model for estimating relative gastrointestinal toxicity of non — steroidal anti — inflammatory drugs // J. Pharm. Pharmacol.— 2003.— Vol. 55 (5).— P. 8.
13. Ibanec-Cuevas V., Lopez-Briz. et al. Pharmacist intervention reduces gastropathy risk in patients using NSAIDs // Pharm. World Sci.— 2008.— Vol. 30 (6).— P. 54.
14. Kakuta H., Zheng X., Oda H. et al. Cyclooxygenase-1-selective inhibitors are attractive candidates for analgesics that do not cause gastric damage. Design and in vitro/in vivo evaluation of a benzamide-type cyclooxygenase — 1 selective inhibitor // J. Med. Chem.— 2008.— Vol. 51 (8).— P. 2400—2411.
15. Laine L., Smith R., Min K. et al. Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2006.— Vol. 24.— P. 751—767.
16. Maiden L. et al. NSAID and bowel injury // Clin. Gastroenterol. Hepatol.— 2005.— N 3.— P. 55—59.
17. Maiden L. et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase — 2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study // Clin. Gastroenterol. Hepatol.— 2004 — N 5.— P. 5.
18. Wallace J.L., Miller M.J. Nitric oxide in mucosal defense: a little goes a long way // Gastroenterology.— 2000.— Vol. 119.— P. 512—520.
19. Michael Hill C., Sindet-Pederson S., Seymour R.A. et al. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-inhibiting nitric oxide donor AZD3582 in postoperative dental pain: Comparison with naproxen and rofecoxib in two randomized, double-blind, placebo-controlled studies // Clin. Ther.— 2006.— Vol. 28 (9).— P. 1279—1295.
20. Mokdad A.H., Marks J.S., Stroup D.F. et al. Actual causes of death in the United States, 2000 // JAMA.— 2004.— Vol. 10.— P. 291.
21. Orlando A. Gastrointestinal lesions associay with spondylarthropathies // World Gastroenterol.— 2009.— Vol. 15 (20).— P. 8.
22. Schnitzer T.J., Burmester G.R., Mysler E. et al.; TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial // Lancet.— 2004.— Vol. 364.— P. 665—674.
23. Wegman A., van der Windt D., van Tulder M. et al. NSAID or acetaminophen for osteoarthritis of hip or knee. A systemic review of evidence and guidelines // J. Rheumatol.— 2004.— Vol. 31.— P. 199—202.

Ю.М. Степанов, Ю.С. Бреславец

Содержание синтаз оксида азота в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки у больных НПВС-гастропатиями

Приведены результаты иммуногистохимического исследования содержания индуцибельной и эндотелиальной синтаз оксида азота (iNOS и eNOS) у 44 пациентов с воспалительными и эрозивными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне длительного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), а также у 20 человек без эндоскопически верифицированной патоло-

гии пищеварительного тракта, которые составили контрольную группу. Средний уровень iNOS и eNOS у больных с НПВС-гастропатиями составил $(2,3 \pm 0,1)$ и $(2,1 \pm 0,1)$ усл. ед. соответственно, в контрольной группе — $(0,4 \pm 0,1)$ усл. ед. Установлено прямую корреляционную связь между содержанием iNOS, eNOS и поражениями слизистой оболочки гастродуоденальной зоны при НПВС-гастропатиях ($p < 0,001$). Это свидетельствует о непосредственной роли синтаз оксида азота в цепи патологических реакций, которые возникают в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с НПВС-гастропатиями.

Yu.M. Stepanov, Yu.S. Breslavets

The levels of the nitric oxide synthases in gastric and duodenal mucosa in patients with NSAIDs-gastropathies

The article presents results of immune histochemical investigation of the levels of inducible and endothelial nitric oxide synthases (iNOS and eNOS) in 44 patients with gastroduodenal inflammatory and erosive lesions of against the long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and in 20 subjects without endoscopically verified gastrointestinal pathology, who comprised control group. The mean iNOS and eNOS levels in patients with NSAIDs-gastropathies was (2.3 ± 0.1) and (2.1 ± 0.1) conventional units respectively, in the control group — (0.4 ± 0.1) conventional units. The direct correlation has been established between the levels of iNOS, eNOS and lesions of gastroduodenal mucosa at NSAID-gastropathies ($p < 0.001$). These figures indicate the direct role of nitric oxide synthases in the chain of pathological reactions that develop in the stomach and duodenum of patients with NSAIDs-gastropathies.

Контактна інформація

Степанов Юрій Миронович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
49074, м. Дніпропетровськ, просп. ім. Газети «Правда», 96
Тел. (56) 760-26-96

Стаття надійшла до редакції 21 жовтня 2010 р.