

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ

Кафедра клинической фармакологии БГМУ

В данном сообщении дан обзор клинико - фармакологических характеристик основных групп препаратов для лечения бесплодия и выделены особенности применения их у женщин при проведении ЭКО. Значительные побочные действия данных лекарственных средств во многих случаях бесплодия ограничивает или полностью исключает их назначение. Применение их требует строгого медицинского контроля для профилактики проявления при проведении ЭКО тяжелых осложнений у женщины и ее будущего ребенка.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), гонадотропные гормоны, гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ), синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), гонадотропин, пролактин, гестагены.

G.G. Maksimenya

CLINICO-PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTIC OF PREPARATIONS FOR INFERTILITY TREATMENT

Clinico-Pharmacological characteristics of the main groups of drugs for the treatment of infertility are reviewed in the paper as well as the peculiarities of their usage in women when IVF is performed. Prescription of these drugs in some cases of infertility is limited or completely excluded due to significant adverse reactions. Their administration requires strict medical control to avoid development of severe complications in a woman and her expected baby.

Key words: assisted reproductive technologies (ART), in vitro fertilization (IVF), gonadotropins, gonadotropin-releasing hormone (GnRH), syndrome of ovarian hyperstimulation (SOH), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin(PRL), gestagens.

Бесплодие – это проблема, которая с течением времени приобретает все более значимую роль в большинстве развитых европейских стран. Решение ее позволяет улучшить демографическую ситуацию в стране, повысив рождаемость и, в большинстве случаев, сохранить бездетную семью.

В структуре бесплодного брака частота женского бесплодия составляет 75%, мужского-45%, а сочетание женского и мужского факторов-33%. Частота причин женского бесплодия многие годы остается постоянной. Первое место принадлежит трубно-перитонеальным факторам (70%/), второе-генитальному эндометриозу (38%) и третье-эндокринным нарушениям менструального цикла(26%), которые у каждой 4-й пациентки являются причинами развития патологии эндометрия.(10).

Необходимо учитывать, что основное участие в лечении бесплодия играют коммерческие медицинские учреждения. Это бизнес. Мы должны быть уверены в том, что желание получить значительную прибыль у специалистов не станет основополагающим в вопросах выбора способа лечения и использования лекарственных препаратов, которые имеют целый ряд серьезных побочных эффектов.

Проблемная группа ВОЗ определяет уровень бесплодия 15% и выше – критическим, влияющим на демографи-

ческие показатели(2,10).

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) остаются единственным методом медицинской помощи при идиопатическом, сочетанном и мужском видах бесплодия, а также большинства форм женского бесплодия. Помощь может быть оказана тремя основными методами:

– искусственной инсеминацией женщины спермой мужа или донора, – методами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), когда оплодотворенные яйцеклетки, полученные после гормональной стимуляции женщины, переносят в полость матки, где они развиваются далее уже естественным путем, ЭКО с использованием замороженных эмбрионов, ЭКО с применением интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ),

– вынашиванием эмбриона «суррогатной матерью», когда женщина с помощью искусственного оплодотворения соглашается выносить и родить ребенка для супружеской пары.

Эффективность программы ЭКО, по данным различных авторов, составляет от 20% до 40%.Результатами проведения ВРТ являлись: 2-3% летальных исходов у женщин,53% живорождения среди детей, преждевременные роды в 30-60% случаев (в популяции 6%), многоплодные беременности регистрировались в 26-39%, против 0,5-2% в популяции.

Материал и методы

У родившихся живыми детей асфиксии при рождении отмечались в 38% (в популяции-9,7%), внутриутробная гипотрофия у каждого третьего ребенка, перинатальные повреждения ЦНС диагностировались в 48-73% случаев, (у 7%-детский церебральный паралич), врожденные пороки развития в 26% случаев(7).

Предварительные результаты исследования когорты женщин (n=3985)-участниц исследования Nurses Health Study II позволяют предположить, что проблемы с фертильностью в анамнезе и использование препаратов, вызывающих овуляцию, ассоциируются с почти двукратным увеличением риска рождения ребенка с расстройствами аутистического спектра. Отношение шансов рождения таких детей для бесплодия составило 1,58, для бесплодия и применения препаратов, индуцирующих овуляцию-1,91(abbottgrowth).Нарушение гормонального статуса женщины до лечения, а так же применение гормональных препаратов во время беременности являются значительными факторами риска появления у ребенка врожденных пороков развития, опухолей, лейкозов, нарушений иммунной системы(7).

Поскольку значительная роль неблагоприятных исходов при проведении ВРТ связана с последствиями действия лекарственных препаратов, применяемых женщинам для лечения бесплодия, мы хотим предоставить для внимания их клинико-фармакологическую характеристику. Кроме основных 7 групп лекарственных средств, в качестве дополнительной терапии могут использоваться:

-оральные контрацептивы, которые способны предотвращать спонтанный пик ЛГ, использовать их рекомендовано до применения аналогов рилизинг-гормонов. При этом увеличивается частота наступления беременности в 1,2 раза. Исследователи считают целесообразным использование оральных контрацептивов у женщин с чрезмерным ответом яичников, в том числе и с синдромом поликистозных яичников, начиная прием агонистов гонадотропинов в последние 5 дней их приема. Положительный эффект авторы связывают с изменениями соотношения ФСГ\ЛГ и уменьшением концентрации андрогенов в сыворотке крови. Неоднозначные данные получены исследователями при изучении эффективности применения оральных контрацептивов у пациенток с «бедным» ответом яичников.

-в систематическом обзоре, включившем 34 рандомизированных контролируемых исследования с участием 2876 супружеских пар, показано, что антиоксидантные добавки могут повышать частоту беременностей и рождения живых детей у пар, в которых мужчины страдают субфертильностью.

Результаты и обсуждение

Для выявления превосходства одних антиоксидантов перед другими необходимо проведение непосредственных сравнительных исследований (Cochrane Database Syst Rev. Published online January 19, 2011).

Средства, применяемые для лечения бесплодия(3)

1.Гонадопронные гормоны: натуральные и рекомбинантные (генно-инженерные).

Показаниями для применения препаратов гонадотропных гормонов являются: **индукция множественного созревания фолликулов** (суперовуляция) при проведении вспомогательных репродуктивных технологий, в т. ч. для ЭКО и индукции овуляции и лютеинизации в конце стимуляции роста фолликулов при ановуляторном или олигоовуляторном бесплодии.

Препараты могут быть использованы и при мужском бесплодии в следствие угнетения сперматогенеза (азооспермия, олигоспермия, обусловленных первичным или вторичным гипогонадотропным гипогонадизмом), для стиму-

ляции сперматогенеза.

Противопоказаны препараты гонадотропных гормонов при опухолях гипоталамуса и гипофиза, новообразованиях или врожденных пороках репродуктивных органов, внематочной беременности, при тромбозах, в постменопаузе. Для использования данных препаратов должны быть исключены сопутствующие эндокринные заболевания: гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, гиперпролактинемия.

При их применении имеется высокий риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), наблюдается частое развития многоплодной и внематочной беременности, раннего прерывания беременности. Наиболее часто синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) наступает на 7-10 день после овуляции, стимулированной введением человеческого хорионического гонадотропина (намного реже при использовании рекомбинантных вариантов данных препаратов). С целью снижения риска развития данного осложнения рекомендуется тщательное наблюдение за ответной реакцией яичника при помощи УЗИ и определения уровня эстрадиола в крови перед началом курса лечения и во время его. Чтобы предупредить развития СГЯ применяется аспирация содержимого всех фолликулов до наступления овуляции. Гинекологический осмотр женщин при увеличении яичников проводится очень осторожно во избежании разрыва кист яичников, необходимо также избегать половых сношений. Применение данных препаратов может привести к появлению ложноположительной реакции при проведении теста на беременность, возможна незначительная стимуляция функции щитовидной железы.

Хориогонадотропин альфа (овитрель) в виде лиофилизата для приготовления раствора для подкожного введения.(250мкг или 6500МЕ во флаконах)-рекомбинантный препарат, имеющий такую же аминокислотную последовательность, что и человеческий хорионический гонадотропин, содержащийся в моче. Данное лекарственное средство связывает трансмембранные рецепторы ЛГ на поверхности клеток яичника, вызывает иницирование ооцитарного мейоза, разрыв фолликулов(овуляцию), формирование желтого тела, продукцию прогестерона и эстрадиола желтым телом.

Используется в дозе 250мкг однократно через 24-48 часов от последнего введения ФСГ или ЛГ и достижения оптимального уровня развития фолликула. Рекомендуется половой контакт в день введения препарата.

Урофоллитропин (метродин ВЧ) лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения- оказывает фолликулостимулирующее, эстрогенное действие, смесь ФСГ и незначительного количества ЛГ, получаемого из мочи женщин в менопаузе. Стимулирует рост и созревание фолликулов, вызывая увеличение концентрации эстрогенов и пролиферацию эндометрия, почти не обладает лютеинизирующим действием. У мужчин регулирует сперматогенез (увеличивает продукцию андрогенсвязывающего белка). Применяется при бесплодии у женщин с синдромом поликистозных яичников для подготовки к проведению ЭКО, опасен препарат для плода- возможны хромосомные нарушения (трисомия в 13 и 18 парах хромосом). Для назначения могут быть использованы несколько схем применения препарата. Начальная доза может варьировать от 75 МЕ до 375 МЕ (вводит п\к или в\м).(1,6)

Фоллитропин альфа (гонал-ф) лиофилизат для приготовления раствора для в\м и п\к введения (в ампулах по 75МЕ и 150 МЕ, во флаконах 33мкг или 450МЕ и 77мкг или 1050МЕ, в шприц-ручках по 22мкг,33мкг,66мкг)- фолликулостимулирующий препарат, полученный методом генной инженерии из клеток яичника китайского хомячка. На-

значается по схеме.

Фоллитропин бета (пурегон) лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения - фолликуло-стимулирующее средство, полученное методом генной инженерии. Оказывает эстрогеноподобное действие, восполняет дефицит ФСГ, стимулирует развитие фолликулов и синтез стероидов. Начальная доза - 150-225МЕ. К данному препарату не выявлено формирования антител.

Лутропин альфа (луверис)-лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения (во флаконах по 75МЕ и 150МЕ) - рекомбинантный лютеинизирующий гормон, стимулирует овуляцию у женщин с подавленной эндogenous секрецией гонадотропина, стимулирует рост и созревание фолликулов яичника, восполняет дефицит ЛГ. Применение его в середине цикла способствует образованию желтого тела и овуляции, в период после овуляции - поддерживает функционирование желтого тела. Начальная доза - 75МЕ или 150 МЕ. При тщательном подборе дозы и схемы введения синдром гиперстимуляции яичников возникает редко.

Менотропин (менокур, пергонал, хумогБ) лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения - гонадотропин менопаузальный человека, содержащий ФСГ и ЛГ в соотношении 1:1. Эффективность обусловлена ФСГ. У женщин вызывает повышение концентрации эстрогенов в крови и стимулирует рост яичников, созревание в них фолликулов и овуляцию, вызывая пролиферацию эндометрия. У мужчин стимулирует сперматогенез за счет активации синтеза белков, связывающих андрогены в семенных канальцах и клетках Сертоли. Препарат усиливает выработку стероидных гормонов половыми железами. Не эффективен препарат у мужчин с высокой концентрацией в крови ФСГ. Начальная доза для женщин 75МЕ. Лечение проводится по схеме.

2.Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ): гозерилин (золадекс), бусерелин, трипторелин (диферелин, декапелтил, декапелтил-депо).

Используются препараты для лечения бесплодия при проведении программы ЭКО. Применение их перед проведением ВРТ снижает уровень сывороточных предстатандинов F и цитокинов, увеличивает количество маркеров восприимчивости эндометрия, уменьшает концентрацию интерлейкина - 1, снижает активность натуральных киллеров, повышает экспрессию интегрин. Указанные изменения и являются факторами, обеспечивающими повышение частоты имплантации в ЭКО.

При использовании данных препаратов у женщин наблюдается частая смена настроения, депрессия, сухость влагалища, остеопороз, менструальноподобные кровотечения, в начале лечения возможно развитие кисты яичника, у мужчин - гинекомастия, задержка мочеиспускания, отеки, лимфостаз (для профилактики используется назначение антиандрогенов) С осторожностью препараты принимаются при работе, требующей повышенной активности ЦНС.

Гозерелин - (золадекс) капсулы для подкожного введения пролонгированного действия по 3,6мг и 10,8мг. Синтетический аналог природного ГнРГ применяется для десенситизации гипофиза при подготовке к стимуляции суперовуляции при ЭКО. При его использовании часто отмечается повышение АД. У женщин применяется редко.

Бусерелин - синтетический аналог природного ГнРГ, при лечении бесплодия методом ЭКО используется в дозе 4,2мг в\м однократно на 2 - й день менструального цикла.

Трипторелин-микрокапсулы для подкожного в внутримышечного введения 0,1мг, 3,75мг, 11,25мг - синтетический аналог природного ГнРГ, на цикл стимуляции доста-

точно 1 инъекции (депо форма) в\м, п\к. Сохранение высокой концентрации активного вещества за счет его постепенного высвобождения позволяет вводить его в дозе 3,75 мг через 27 – 28 дней, а в дозе 11, 25 мг – через 90 дней. Длительность терапии препаратом составляет 3 – 6 месяцев и зависит от гинекологической патологии и возраста пациентки. Лекарственная «блокада» аденогипофиза носит временный характер. и после прекращения лечения (последняя инъекция) **восстановление функции** яичников и овуляции происходит в среднем на 58 – й день

Наиболее широкое применение препарат нашел в клинике женского бесплодия при лечении следующих нозологий: генитальный эндометриоз, программа экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), подготовка пациенток с миомой матки с/ без бесплодия к оперативному вмешательству с помощью лапароскопии.

3.Антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона цетротрикс (цетротид), ганиреликс.

Препараты тормозят секрецию ЛГ и ФСГ гипофизом. Используются **для предотвращения преждевременной овуляции в период лечения**, направленного на контролируемую овариальную стимуляцию с последующим захватом яйцеклетки и для проведения вспомогательных репродуктивных мероприятий. Поддержка лютеиновой фазы (мероприятие, направленное на поддержку наступления беременности) должна проводиться в соответствии с общепринятой практикой проведения репродуктивных мероприятий.

Цетротрикс лиофилизат для приготовления раствора для инъекций - вызывает дозозависимое торможение секреции ЛГ и ФСГ гипофизом. При отсутствии предварительной стимуляции начало угнетения секреторной функции наступает фактически сразу после введения препарата и поддерживается его повторными введениями. После однократного введения 3мг действие продолжается в течение не менее 4 дней. Регулярные введения препарата каждые 24 часа по 0,25мг поддерживают его стабильное действие.

Ганиреликс раствор для подкожного введения - снижает концентрацию ЛГ, ФСГ и эстрадиола в сыворотке крови соответственно на 74,32,25% в течение 4,16, 16 часов после инъекции. Ежедневное применение препарата должно продолжаться до момента образования достаточного числа преовуляторных фолликулов. Синдром гиперстимуляции яичников чаще возникает при использовании человеческого хориогонадотропина.

4. Стимуляторы продукции гонадотропинов: кломифен (кломистбегит)

Показанием для назначения препаратов данной группы является мужское и женское **бесплодие обусловленное ановуляторной, дисфункциональной метроррагией, аменореей (дисгонадотропная форма), вторичной аменореей, постконтрацептивной аменореей, галактореей (на фоне опухоли гипофиза), синдромом поликистозных яичников, андрогенной недостаточностью, олигоспермией, а так же для диагностики нарушений гонадотропной функции** гипофиза.

Кломифен таблетки 50мг - антиэстрогенное средство нестероидной структуры, действие которого обусловлено специфическим связыванием с эстрогенными рецепторами яичников и гипофиза. При низком содержании в организме эстрогенов проявляет умеренный эстрогенный эффект, при высоком содержании - антиэстрогенное действие. В малых дозах усиливает секрецию гонадотропинов (пролактина, ФСГ, ЛГ), стимулирует овуляцию. В больших дозах тормозит секрецию гонадотропинов. Гестогенной и андрогенной активностью не обладает. Препарат эффективен при достаточном уровне эндогенных эстрогенов, менее эффективен при низком уровне эстрогенов и практи-

чески не эффективен при низкой концентрации гонадотропных гормонов гипофиза, назначается в дозе от 50мг\сут перед сном начиная с 5 дня менструального цикла в течение 5 дней, дозу можно увеличить до 250мг\сут.

5. Ингибиторы секреции пролактина: бромокриптин (*бромокриптин Рихтер, бромэргон, парлодел*), каберголин (*достинекс*), хинаголид, (*норпролак*).

Ингибируя секрецию пролактина, препараты подавляют физиологическую лактацию, способствуют нормализации менструальной функции, угнетают повышенную секрецию гормона роста, уменьшают размеры и число кист в молочной железе. Назначаются препараты для **лечения пролактинозависимого женского бесплодия** в случаях наличия синдрома поликистозных яичников, ановуляторных циклов

В период лечения данными препаратами 1 раз в месяц определяют концентрацию пролактина в крови. Обязательным является применение в период аменореи при их использовании механических методов контрацепции, 1 раз в месяц необходимо проведение теста на беременность.

Бромокриптин (*парлодел*) таблетки 2,5мг, 10мг, капсулы 5мг, 10мг - агонист дофаминовых рецепторов (производное алкалоида спорыньи). Назначается препарат по 1,25мг 2 - 3 раза в сутки, при недостаточном эффекте дозу увеличивают до 5 - 7мг\сут. При передозировке использоваться должен метоклопрамид. Бромокриптин является токсичным препаратом, особенно при длительном применении. Он снижает эффективность пероральных контрацептивов, с ритонавиром рекомендуется 50% снижение дозы бромокриптина.

Каберголин (*достинекс*) таблетки 0,5мг, для лечения гиперпролактинемии используется доза 0,5мг в 1 - 2 приема в неделю, максимальная недельная доза 4,5мг.

В мета - анализе четырех рандомизированных контролируемых исследований показаны существенные преимущества каберголина перед бромокриптином в отношении как эффективности при лечении гиперпролактинемии, так и частоты развития нежелательных эффектов (Pitutary 2011 Jan 8 Epub ahead of print).

6. Гестагены: дидрогестерон (*дюфастон*), норэтистерон (*крайнон, утрожестан, норколут*).

Назначаются препараты при бесплодии, обусловленном **лютеиновой недостаточностью**. Терапевтический эффект достигается без подавления овуляции или нарушения менструальной функции. При использовании данных их возможны кровотечения прорыва, гипергликемия, увеличение яичников и образования кист, галакторея, синдром Кушинга, тромбоз боли, прибавка веса.

Дидрогестерон (*дюфастон*) - таблетки 10мг. Препарат не имеет андрогенной, эстрогенной и глюкокортикостероидной активности. Связь с белками плазмы крови 97%. Передозировка препарата может привести к внезапному кровотечению. Внутрь назначается по 10мг в сутки с 14 - го по 25 - й день цикла. Курс лечения продолжается 6 последовательных циклов. В случае наступления беременности терапию продолжают в течение первых месяцев по 10мг 2 раза в сутки до 20 нед. беременности.

Норэтистерон (*крайнон, утрожестан, норколут*) таблетки 5, 10мг. Для лечения бесплодия назначается в дозе 5-10мг с 5-го по 25-й день менструального цикла в течение 6 месяцев.

7. Препараты с протеолитической активностью: лонгидаза.

Лонгидаза - лиофилизат для приготовления раствора для в\м и п\к введения. Препарат обладает пролонгированной ферментативной протеолитической активностью, а также иммуномодулирующим, хелатирующим, антиоксидантным и притивовоспалительным действием. Уменьшается

проявление острой фазы воспалительного процесса, регулируется синтез медиаторов воспаления, повышается резистентность организма к инфекции и гуморальный иммунный ответ. Показанием для применения является **трубно - перитонеальное бесплодие**. При заболеваниях органов малого таза препарат назначают в\м в дозе 3000 МЕ в 1 раз в 3 - 5 дней общим курсом от 5 до 15 инъекций. Отмечается хорошее сочетание с препаратами антибиотиков, противовирусными, противогрибковыми, антигистаминовыми препаратами, бронхолитиками, цитостатиками и глюкокортикостероидами. Повышает биодоступность лекарственных средств, ускоряет наступление анальгезии при введении местных анестетиков.

Таким образом, учитывая клинико - фармакологические характеристики препаратов основных групп, которые применяются для лечения бесплодия, необходимо обратить внимание специалистов их назначающих на следующие моменты:

- после выставления диагноза «бесплодие» и определения его причины, врач должен оценить наличие противопоказаний у женщины и ее партнера для использования определенных групп препаратов для его лечения;

- при выборе лекарственных препаратов рекомендовано выбирать самые безопасные для женщины и для будущего ребенка;

- строгий лабораторный, гормональный и ультразвуковой врачебный контроль при проведении курса лечения данными препаратами может не только сохранить жизнь женщине и будущему ребенку и не допустить проявления тяжелых побочных эффектов;

- отсутствие в нашей стране статистики побочных эффектов лекарственных препаратов для лечения бесплодия, затрудняет работу специалистов с ними работающих, не позволяет создавать рациональные способы их профилактики.

Литература

1. Государственный реестр лекарственных средств, том 1,2 (официальное издание по состоянию на 1 января 2006 г) / Москва 2006г. Научный центр экспертизы средств медицинского применения. Минздравсоцразвития, Россия. 2006 г.

2. Калинина, Е.А., Эбзеева, М.В., Кузничев, Л.Н. «Опыт применения «мягких» схем стимуляции суперовуляции у пациенток группы риска развития синдрома гиперстимуляции яичников» / Акушерство и гинекология. 2010 г. № 6. С. 60 – 65.

3. Кевра, М.К., Гавриленко, Л.Н., Королевич, М.П., Максименя, Г.Г., Таганович, Н.Д. Клинико-фармакологическая классификация лекарственных средств / БГМУ. 2009г.18 с.

4. Краснопольская, К.В., Горская, О.С., Кабанова, Д.И., Кретич, Е.В. Роль гестагенов в лечении бесплодия и невынашивания беременности / Акушерство и гинекология. 2011 г. № 2. С. 21 – 24.

5. Лекарственные средства: справочник-путеводитель практикующего врача // Издательский дом ГЭОТАР-МЕД, Москва. 2003 г.794 с.

6. Лызикова, Ю.А. Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении бесплодия / Охрана материнства и детства, №2 (16). 2010г. С. 80 - 83.

7. Максимова, В.О. Современное состояние проблемы здоровья детей, рожденных в результате вспомогательных репродуктивных технологий / Педиатрическая фармакология. 2011 г. Т. 8. № 2. С. 27 - 31.

8. Марченко, Л.А., Жажур, Н.А., Бутарева, Л.Б., Кузмичев, Л.Н. Сравнительный анализ стимуляции овуляции фоллитропином альфа на фоне применения агонистов гонадотропин-релизинг гормона или высоких доз этинилэстрадиола у больных с преждевременной недостаточностью яичников / Акушерство и гинекология. 2011г. № 2. С. 65 – 70.

9. Менжинская, И.В., Безнащенко, О.С., Кирющенко, П.А., Ванько, Л.В. Клиническое значение аутоантител к гонадотропным гормонам при нарушениях репродуктивной функции у женщин / Акушерство и гинекология. 2011г. № 1. С. 47 – 52.

10. Овсянникова, Т.В., Камилова, Д.П. Восстановление репродуктивной функции женщины и агонисты гонадолиберина (гонадотропного релизинг-гормона) / Российский медицинский журнал. Август 2010г. Т. 18. № 19 (1166).