

УДК 616.13-004.6+616.12-008.331.1+616.379-008.67]-092:572.224.234

## **МОЖЛИВІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ АГОНІСТІВ РЕЦЕПТОРІВ, ЩО АКТИВУЮТЬ ПРОЛІФЕРАЦІЮ ПЕРЕКСИСОМ, В ЛІКУВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ**

**Винник Н.І.**

Вищий державний навчальний заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія», Полтава

*Як відомо, комплекс факторів метаболічного синдрому призводить до порушення функції ендотеліальних та гладком'язових клітин судин, локальному інтраваскулярному запаленню, посиленню функції тромбоцитів та тромбоутворенню. Внаслідок цього значно підвищується ризик розвитку кардіоваскулярної патології, прогресує ішемічна хвороба серця, зростає рівень інвалідизації та летальності. В зв'язку з цим останнім часом значна увага приділяється дослідженню та застосуванню препаратів-сенситаїзерів (глітазони або тіазолідиндіони – ТЗД). Ці речовини є лігандами для пероксисомних проліфератор-активованих рецепторів – PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor). Впливаючи на всі компоненти метаболічного синдрому, глітазони знижують ризик розвитку та прогресування серцево-судинних захворювань. Тому є зрозумілою актуальність раннього виявлення метаболічного синдрому та його лікування для лікарів клінічної практики.*

**Ключові слова:** метаболічний синдром, інсулінорезистентність, проліфератор-активуючі рецептори, атеросклероз, цукровий діабет 2-го типу, ішемічна хвороба серця.

Починаючи з середини 50-х років минулого століття, поширення хвороб системи кровообігу в більшості країн світу набуло епідемічного характеру. Вони займають перше місце в структурі смертності громадян України (62,5%), значно випереджаючи смертність від злоякісних новоутворень. Ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з найбільш актуальних соціально-медичних проблем нашого часу [11]. Особливістю ІХС є не тільки високі показники захворюваності, але й високий процент інвалідності та смертності людей працездатного віку. Особливо тяжко ІХС може перебігати при цукровому діабеті (ЦД) та на фоні метаболічного синдрому (МС), коли починають діяти ряд несприятливих факторів, що прискорюють розвиток атеросклеротичного враження коронарних судин.

Уперше метаболічний синдром Х описав G.V. Reaven (1988 р.), який дав назву синдрому і вказав на провідну роль інсулінорезистентності та гіперінсулінемії у його патогенезі. Його поширеність у загальній популяції коливається від 14 до 24% (залежно від країн, лідером серед яких є США) [18]. Хоча статистичних даних щодо поширеності метаболічного синдрому в Україні не існує, за кількістю хворих на цукровий діабет у нашій країні можна певною мірою судити про те, що цей синдром є поширеним. До 2010 року прогнозується збільшення людей з МС в загальній світовій популяції до 215 мільйонів. Ці цифри показують, наскільки важлива проблема поєднання ІХС та МС і які незначні успіхи в її подоланні.

Метаболічний синдром – це комплекс багатьох зчеплених на патобіохімічному та патофізіологічному рівнях факторів, які обумовлюють надзвичайно високий сумарний ризик розвитку ішемічної хвороби серця та інших захворювань, пов'язаних з атеросклерозом [11]. Тому є зрозумілою актуальність його раннього виявлення для лікарів клінічної практики. Складовими метаболічного синдрому є:

- абдомінально-вісцеральне ожиріння (окружність талії >102 см у чоловіків, > 88 см – у жінок);
- інсулінорезистентність (ІР) та гіперінсулінемія (ГІ);
- дисліпідемія (рівень тригліцеридів  $\geq 1,7$  ммоль/л, холестерин ЛПВЩ <1 ммоль/л (<40 мг/дл) у чоловіків та <1,3 ммоль/л (< 50 мг/дл) – у жінок);
- артеріальна гіпертензія (АТ  $\geq 130/85$  мм рт. ст.);
- порушення толерантності до глюкози та цукровий діабет II типу ( $\geq 6,1$  ммоль/л ( $\geq 110$  мг/дл));
- ранній атеросклероз;
- гіперурикемія, мікроальбумінурія.

Діагноз метаболічного синдрому встановлюють при наявності трьох та більше критеріїв [24].

Термін нечутливості до інсуліну (синонім ІР) вперше використали Н.Р. Hirnsworth і R.B. Keri у 1939 р. для характеристики невеликого зниження рівня глюкози у відповідь на введення екзогенного інсуліну у хворих на ЦД з ожирінням. На сьогодні під ІР розуміють знижену чутливість або реактивність до метаболічної дії інсуліну, що обумовлена впливом генетичних та зовнішніх факторів. Вона характеризується низьким рівнем поглинання глюкози периферичними тканинами організму під дією інсуліну, що є результатом резистентності клітин і тканин різних органів до цукрознижувальної дії цього гормону. При ІР біологічна відповідь на екзогенний або ендогенний інсулін патологічно змінена. В результаті порушуються основні метаболічні процеси в організмі – вуглеводний, ліпідний та білковий обміни, а також ініціюються мітогенні реакції – порушуються ріст, диференціювання, синтез ДНК, регуляція транскрипції генів тощо [1]. В основі патогенезу ІР лежать розлади функції внутрішньоклітинних білків-транспортів глюкози (ГЛЮТ), найважливішим з яких є ГЛЮТ-4. Його експресія відбувається в скелетних м'язах, міо-

карді та жировій тканині. Інсулін, впливаючи на свої рецептори, активує транспортери глюкози і приводить до проникнення глюкози із міжклітинного простору в цитоплазму інсулінозалежних клітин. Глюкозування або зменшення транслокації GLUT-4 супроводжується IP. При IP порушується транспорт глюкози всередину цих клітин внаслідок порушення функціональної активності внутрішньо-клітинних транспортерів, хоча кількість інсуліну і самих рецепторів до інсуліну може бути достатньою. Причиною IP може бути також і мутація гену інсулінового рецептору. Водночас генетична схильність до IP може не реалізовуватись і ніколи не проявитись клінічно (у вигляді метаболічного синдрому і/або ЦД 2-го типу) за відсутності несприятливої дії таких факторів зовнішнього середовища, як надмірне вживання калорійної їжі та низької фізичної активності [5].

Гіперінсулінемія та IP сьогодні розглядаються також і як фактор, що асоціюється з артеріальною гіпертензією (АГ). Про тісний зв'язок між IP, АГ та ожирінням ще у 1991 р. писали M. Modan та H. Halkin. У 1992 р. P. Passa довів, що IP поєднується із АГ у 60% випадків. ГІ та IP є також безпосередніми причинами АГ в осіб із МС. З'ясовано різноманітні механізми взаємозв'язку між АГ та IP. Так, IP спричиняє підвищення АТ за рахунок стимуляції активності симпатичної нервової системи, зниження синтезу оксиду азоту в ендотелії, активації Na, K-АТФ-ази в гладком'язових клітинах судин, що сприяє посиленому надходженню іонів  $Ca^{2+}$  в ці клітини. Крім того, ГІ призводить до виникнення АГ шляхом реабсорбції  $Na^+$  і води в нирках, що ініціює нирковий шлях синтезу ангіотензину II у тканинах.

На сьогодні існує достатньо доказів того, що ГІ може підвищувати ризик розвитку ІХС через активацію розладів в системі гемостазу [1]. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між IP та одним із основних показників системи фібринолізу, незалежного від інших факторів, – ІТАП-1 (інгібітор активації плазміногену). Меншою мірою рівень інсуліну позитивно корелює з рівнем фібриногену та активністю фактора VII. ГІ, що супроводжується IP, зумовлює підвищення синтезу ІТАП-1. Насамперед, інсулін безпосередньо стимулює синтез ІТАП-1 в гепатоцитах, адипоцитах та непрямо – в ендотелії судин. З іншого боку, ГІ і IP призводить до порушень фібринолізу і посилює тромбоутворення. Гіпофібриноліз підвищує ризик розвитку ІХС за рахунок ініціювання виникнення і прогресування атеросклерозу судин [9]. Вплив IP на перебіг атеросклерозу судин підтверджує і дослідження IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study). В цьому дослідженні взяли участь 1635 пацієнтів (56% жінки) з асимптомною гіперглікемією і клінічно вираженим ЦД, а також здорові особи з нормальною толерантністю до глюкози. Було визначено IP за допомогою клемп-методу з використанням „міні-

мальної моделі” (FSIGTT). Результати показали, що IP обернено пропорційно корелювала з товщиною інтими сонної артерії, вимірною за допомогою ультразвукового сканування. Зв'язок залишався достовірним, хоч незначно послаблювався після врахування впливу віку, ступеня ожиріння, рівня АТ, ХС ЛПНГ, ХС ЛПВГ, рівня глюкози в крові. Розрахунковим методом було показано, що на кожну одиницю IP товщина стінки сонної артерії збільшується на 30 мкм. Зроблено висновок, що IP є самостійним і незалежним фактором розвитку атеросклерозу.

Як відомо, комплекс факторів метаболічного синдрому призводить до порушення функції ендотеліальних та гладком'язових клітин судин, локальному інтраваскулярному запаленню, посиленню функції тромбоцитів та тромбоутворенню [23]. Внаслідок цього значно підвищується ризик розвитку кардіоваскулярної патології, прогресує ішемічна хвороба серця, зростає рівень інвалідазації та летальності. В зв'язку з цим останнім часом значна увага приділяється дослідженню та застосуванню препаратів-сенситайзерів (глітазони або тіазолідиндіони – ТЗД), ефективність яких відображена в клінічних дослідженнях (DREAM, STARR, 2006) [17,21]. В клінічній практиці донедавна використовували 3 лікарські засоби цієї групи: троглітазони, розиглітазон і піоглітазон. Однак, починаючи з березня 2000 р. у США троглітазон (Резулін) було вилучено з ринку через його ймовірну гепатотоксичність.

Група ТЗД і досі дуже цікавить фундаментальну науку, беручи до уваги те, що ці речовини є лігандами для пероксисомних проліфератор-активованих рецепторів – PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor). Інтерес до ролі PPAR і нуклеарних рецепторів у атеросклеротичному процесі очевидний. Ядерні рецептори активатора проліферації пероксисом (PPAR), відіграють важливу роль у механізмах накопичення та витрати жирних кислот. Вони представляють собою родину, що складається із трьох типів рецепторів – PPAR $\alpha$ , PPAR $\delta$  і PPAR $\gamma$  [20]. PPAR $\alpha$  переважно експресується в коричневій жировій тканині, печінці та в невеликій кількості в нирках, серці і скелетних м'язах. PPAR $\gamma$  існують у двох ізоформах ( $\gamma_1$  і  $\gamma_2$ ) [19], здебільшого представлені у білій жировій тканині та в невеликій кількості в товстому кишечнику, лімфоїдних органах та макрофагах. PPAR $\delta$  переважно локалізуються в м'язовій тканині, коричневій жировій тканині та макрофагах. Зазначені ядерні рецептори володіють плейотропною біологічною функцією, зокрема, вони беруть участь у регуляції метаболізму ліпідів і енергетичного обміну [21]. Усі три ізоформи PPAR зв'язуються з одними й тими ж лігандами, до яких належать поліненасичені жирні кислоти з довгим ланцюгом, ейкозаноїди, простагландин J2 та деякі медикаментозні препарати, наприклад фібрати й тіазолідиндіони [20]. Проте дія цих та інших агоністів PPAR залежить

від взаємодії з ними залежно від їх органної локалізації.

PPAR $\alpha$  контролюють експресію генів, продукти яких беруть участь на етапах катаболізму ліпідів – транспорт ВЖК через мембрану клітини, їх внутрішньоцитоплазматичний транспорт та окислення в пероксисомах, мітохондріях і мікросомах. Найбільш значущим у цьому відношенні є окислення жирних кислот у печінці. PPAR $\gamma$  на відміну від PPAR $\alpha$  позитивно контролюють гени, що беруть участь у процесах ліпогенезу, особливо в білій жировій тканині, та відповідають за диференціювання преадипоцитів, що важливо не лише для збереження маси жирової тканини, а й забезпечення адекватної чутливості її до інсуліну, а отже, й для нормального перебігу ліпогенезу.

Відомо, що великі зрілі адипоцити втрачають чутливість до інсуліну й характеризуються низькою відповіддю їх ліпопротеїнової ліпази на цей гормон. Стимуляція активності PPAR $\gamma$  в преадипоцитах супроводжується накопиченням більш чутливих до інсуліну малих жирових клітин у підшкірножировій тканині та індукцією апоптичної руйнації великих жирових клітин як у підшкірножировій, так і вісцеральній жировій тканинах [20]. Агоністи PPAR $\delta$  поліпшують ліпідний профіль у периферичній крові, стимулюють окислення жирів у клітинах скелетних і гладких м'язів, збільшуючи їх чутливість до інсуліну, супресують експресію генів у макрофагів, що відповідають за синтез прозапальних цитокінів, зменшують концентрацію ліпопротеїдів атерогенних класів і стимулюють утворення ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Отже, PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  і PPAR $\delta$  є основними ефекторами регуляції метаболізму ліпідів. Активація PPAR $\alpha$  зумовлює утилізацію жирних кислот як джерела енергії переважно в печінці, тоді як PPAR $\delta$  відповідають за такі ж процеси в клітинах м'язів. PPAR $\gamma$  активують накопичення резервів ліпідів у ліпоцитах у формі тригліцеридів та стимулюють процеси ліпоцитогенезу. Зрозуміло, що ці функції позначаються не лише на жировому, а й на вуглеводному обміні.

В останній час атеросклероз, гіпертонічна хвороба та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу розглядають як "кінцеві крапки" розвитку метаболічного синдрому.

Серед сучасних літературних даних значна кількість робіт присвячена вивченню ефективності піоглітазону в лікуванні цукрового діабету 2-го типу [16]. Дія глітазонів, яка направлена на зниження ІР, поліпшення функції і захист  $\beta$ -клітин, попередження їх загибелі шляхом посилення проліферації [12], попереджає прогресування ЦД 2-го типу. Так, одноразове вживання піоглітазону в добовій дозі 30 мг майже на 13% знижує базальну ІР. Впливаючи на всі компоненти метаболічного синдрому, глітазони знижують ризик розвитку та прогресування серцево-судинних захворювань. Результати проспективного клінічного дослідження PROactive

показали, що використання піоглітазону у хворих на ЦД 2-го типу знижує ризик нефатальних серцевих подій та інсультів на 16%.

Проведені експериментальні клінічні дослідження показали, що глітазони є ефективними цукрознижувальними лікарськими засобами, які можуть покращувати ліпідний обмін, насамперед ТГ і ХС ЛПВГ. Крім цього, піоглітазон зменшує вміст різноманітних факторів запалення, наприклад, С-реактивного білку, незалежно від його впливу на контроль глікемії. На сесіях Американської кардіологічної асоціації 2001 р. оприлюднили дослідження Haffner і співавт., яке свідчило про зменшення рівня С-реактивного протеїну (СРП) під впливом розіглітазону. Близько 350 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу були рандомізовані для одного з трьох режимів лікування: розіглітазон 4 мг на добу, розіглітазон 8 мг на добу або плацебо. Оцінювали вплив розіглітазону на рівні СРП. Після 26 тижнів лікування у групі плацебо рівень СРП зменшився на 13,9% (недостовірно), у групах розіглітазону 4 мг і 8 мг – відповідно на 40,7% і 35,6%. Причому для обох груп активного лікування різниця показників порівняно з плацебо була достовірною.

Однак, і дотепер недостатньо вивчені особливості впливу глітазонів у хворих на ІХС на фоні метаболічного синдрому. Вивчення цих питань буде сприяти не тільки кращому розумінню патогенезу ІХС, але дозволить більш обґрунтовано проводити комплекс лікувально-профілактичних заходів. Рішення цієї проблеми буде мати важливе значення для України, оскільки число хворих на ІХС з метаболічним синдромом досить велике. У зв'язку з вищевикладеним, вивчення терапевтичного впливу піоглітазону у хворих на ІХС з метаболічним синдромом має наукове і практичне значення для удосконалення лікування, первинної і вторинної профілактики ІХС.

### Література:

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Роль инсулинорезистентности в патогенезе сахарного диабета типа 2 // *Терапевт. арх.* – 2003. – № 1. – С. 72-77.
2. Бондар П.М., Кононенко Л.О., Михальчишин Г.П., Кононенко В.О. Метаболічний синдром (огляд літератури) // *Журн. АМН України.* – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 677-685.
3. Климов А.Н., Никольцева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Руководство для врачей. – СПб.: ПитерКом, 1999. – 512 с.
4. Лифшиц Г.И., Николаев К.Ю., Отева Э.А., Николаева А.А. Ишемическая болезнь сердца и компоненты метаболического синдрома X (семейное исследование) // *Терапевт. арх.* – 2000. – № 12. – С. 10-13.
5. Мітченко О.І. Патогенетичні основи метаболічного синдрому // *Нова медицина.* – 2004. – № 4. – С. 20-24.
6. Моисеев В.С. Метаболические аспекты гипертензионной болезни // *Терапевт. арх.* – 1997. – № 8. – С. 75-77.
7. Никитин Ю.П., Казека Г.Р., Симонова Г.И. Распространенность компонентов метаболического синдрома X в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование) // *Кардиология.* – 2001. – № 9. – С. 37-40.
8. Нильсон П. Гипертензия и метаболические факторы риска // *Врачеб. практика.* – 1999. – № 2. – С. 73-76.
9. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Патогенетические основы метаболического синдрома как состояния высокого риска атеросклеротических заболеваний // *Межд. мед. журн.* – 2001. – № 3. – С. 6-10.
10. Рутякина Л.А., Голенок В.А., Бондарева З.Г. Анализ информативности показателей инсулингликозного гомеостаза у больных

- с метаболическим синдромом // *Терапевт. арх.* – 2002. – № 4. – С. 63-65.
11. Целуйко В.И., Чернышов В.А., Малая Л.Т. Метаболический синдром X. – X.: Гриф, 2002. – 250 с.
  12. Швец Н., Бенца Т. Метаболический синдром: методы ранней диагностики и лечения // *Ліки України.* – 2002. – № 9. – С. 11-14.
  13. Bo Jsoma, Lahti K. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24, № 4. – P. 683-689
  14. Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. Diabetes Ghazzi M.N., Perez J.E., Antonuchi T.K. et al. // *The Troglitazone Study Group.*— 1997.— 46.— P. 433—439.
  15. Desvergne B., Wahli W. Peroxisome proliferators activated receptors: nuclear control of metabolism // *Endocr. Rev* 20.— 1999.— P. 649—688.
  16. Garber A.I. Attenuating cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes // *Amer. Fam. Phys.* – 2000. – Vol. 62. – P. 2633-2642; 2645-2646.
  17. Haffner S.M., Stern M.P., Hazuda H.P. et al. Hyperinsulinemia in a population at high risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. // *N. Engl. J. Med.*-1986.-V. 315.-P. 220-224.
  18. Henefeld M., Leonhardt W. Das metabolische Syndrome. Deutsch. // *Ges. Wes.*-1980.-V. 36.-P. 545 - 551.
  19. Human metabolic syndrome resulting from dominant negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferators activated receptor [gamma] — *Metabolism and Signal Transduction.* Savage D B., Tan G D., Acerini C L. et al // *Diabetes.*— 2003.— Vol. 13.— P. 1022—1035.
  20. Peroxisome proliferator activated receptor gamma agonists: potential use for treating chronic inflammatory diseases. Oates J.C., Reilly C.M., Crosby M.B., Gilkeson G.S. // *Arthritis Rheum.*— 2002.— 46.— P. 598 605.
  21. Peroxisome proliferator activated receptor gamma ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor deficient mice. Li A.C., Brown K.K., Silvestre M.J., Willson // *Clin. Inve.*— 2000.— 106.— P. 523- 531.
  22. Sobra J., Ceska R. Genetic predisposition in multiple metabolic syndrome. Part 2. Candidate genes in type II diabetes mellitus // *Cas. Lek. Cesk.* – 1999. – Vol. 138, № 3. – P. 70-74.
  23. Timar O., Sestier F., Levy E. Metabolic syndrome X: A review // *Can. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 16, № 6. – P. 779-789.
  24. Valek J., Vlasakova Z. The metabolic syndrome, its heredity, methods of detection and clinical significance // *Vnitř. Lek.* – 1997. – Vol. 43, № 9. – P. 566-573.

### Реферат

#### ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ, АКТИВИРУЮЩИХ ПРОЛИФЕРАЦИЮ ПЕРОКСИСОМ, В ЛЕЧЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА.

Винник Н.И.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, инсулинорезистентность, пролифератор-активирующие рецепторы, атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца.

Как известно, комплекс факторов метаболического синдрома приводит к нарушению функции эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, локальному интраваскулярному воспалению, усилению функции тромбоцитов и тромбообразованию. Вследствие этого значительно увеличивается риск развития кардиоваскулярной патологии, прогрессирует ишемическая болезнь сердца, увеличивается уровень инвалидизации и летальности. В последнее время значительное внимание уделяется исследованию и применению препаратов-сенситайзеров (глитазоны или тиазолидиндионы – ТЗД). Эти вещества являются лигандами для пероксисомных пролифератор-активирующих рецепторов – PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor). Оказывая влияние на все компоненты метаболического синдрома, глитазоны снижают риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Потому становится понятной актуальность раннего выявления метаболического синдрома и его лечение для врачей клинической практики.

УДК 616.314.25-053.371.5-089.23

#### ОСОБЛИВОСТІ ОРТОДОНТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ІЗ СКУПЧЕНІСТЮ ФРОНТАЛЬНИХ ЗУБІВ У ЗМІННОМУ ПРИКУСІ

Дмитренко М.І.

*Представлений аналіз літератури з проблеми ортодонтичного лікування скупченості фронтальних зубів у змінному прикусі. Відмічені переваги комплексного методу лікування із корекційним видаленням тимчасових молярів та збереженням загальної кількості постійних зубів.*

**Ключові слова:** діти, змінний прикус, скупченість зубів, ортодонтичне лікування, метод розширення щелеп, метод Hotz, метод корекційного видалення тимчасових молярів.

Скупченість, або тісне положення фронтальних зубів (ТПФЗ), безсумнівно, найбільш розповсюджена зубощелепна аномалія (ЗЩА), рівень поширеності якої у змінному прикусі досягає 39,81% [1]. Всі автори відмічають зростання частоти і ступеня тяжкості скупченості зубів з віком [1-6]. Тому підвищення ефективності раннього лікування дітей із скупченістю зубів є актуальним завданням сучасної ортодонції. Більшість орто-

донтів одностайні у думці, що для досягнення ефективних, а головне – стабільних результатів лікування скупченого положення постійних фронтальних зубів найкращим є період активного росту щелеп, тобто період змінного прикусу [1-7].

*Мета роботи* – узагальнити за даними літератури та власними науковими дослідженнями різноманітні підходи до лікування скупченості

\* Стаття пов'язана з ініціативною науково-дослідною роботою Інституту стоматології АМН України "Удосконалення лікування і профілактики рецидивів захворювань тканин пародонта і карієсу зубів зі зниженою неспецифічною резистентністю" (№ державної реєстрації 0104U000866).