

Ефективний досвід лікування захворювань, спричинених вірусами папіломи людини, у жінок репродуктивного віку

В. О. Бенюк¹, С. М. Геряк², В. М. Гончаренко³, О. Й. Гриневич⁴, Н. А. Годлевська⁵, В. І. Пирогова⁶, О. О. Ревенько⁷, А. А. Суханова⁸, М. Н. Шалько^{8,9}

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ

²Тернопільський національний медичний університет імені І. Горбачевського МОЗ України

³Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м. Київ

⁴ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм», м. Київ

⁵Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України

⁶Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України

⁷ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

⁸Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

⁹КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини»

Незважаючи на первинні та вторинні заходи профілактики і природний перебіг папіломавірусної інфекції, що забезпечує тривалу латентну фазу, протягом якої можна запобігти її розвитку, у всьому світі, як і раніше, щорічно діагностують рак шийки матки (РШМ) у більш ніж 500 000 жінок. При цьому приблизно 90% випадків РШМ і смертей від нього фіксують у країнах із низьким і середнім рівнем доходу.

Згідно із сучасними настановами, скринінг РШМ (ВООЗ, 2018, 2021, 2022) включає тестування на наявність вірусу папіломи людини (ВПЛ) для виявлення передракових станів із подальшим призначенням відповідного лікування, що визначає актуальність досліджень, проведених з використанням оригінального українського лікарського засобу з прямим протівірусним впливом на папіломавірус – протефлазиду, зокрема у формі супозиторіїв для вагінального застосування. **Мета дослідження:** аналіз досвіду використання протефлазиду (супозиторії та краплі) при захворюваннях статевих органів у жінок репродуктивного віку, спричинених ВПЛ.

Матеріали та методи. Проведено аналіз публікацій з даними клінічних досліджень, в яких упродовж десятирічного періоду вивчали підходи до лікування та профілактики папіломавірусної інфекції лікарським засобом протефлазид (супозиторії) у жінок із цервікальними інтраепітеліальними неоплазіями – CIN I та CIN II і оцінювали їхню ефективність.

Результати. Клінічні дослідження встановили високу ефективність лікування лікарськими засобами на основі діючої речовини протефлазид CIN легкого та помірного ступенів, при цьому доведено їхній низький рівень токсичності. Це дозволяє застосовувати їх навіть під час вагітності та годування груддю.

Висновки. Лікарські засоби з протефлазидом (краплі та супозиторії) на сьогодні є препаратами для специфічної протівірусної терапії ВПЛ-інфекції з метою ерадикації папіломавірусу у жінок з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією (CIN I, CIN II) на тлі ВПЛ-інфікування та з позитивним ВПЛ-тестом за нормальної цитологічної картини. При лікуванні препаратом протефлазиду (супозиторії) дисплазії епітелію шийки матки, що зумовлена папіломавірусною інфекцією, відзначається нормалізація цитологічної картини або перехід цервікальної інтраепітеліальної неоплазії класу CIN II (дисплазія середнього ступеня) до класу CIN I (дисплазія слабого ступеня).

Препарат протефлазиду (супозиторії) сприяє усуненню дисбіотичних порушень мікрофлори статевих шляхів, відновлює нормальний біотоп піхви, прискорює процеси відновлення епітелію слизової оболонки шийки матки, попереджує рецидиви захворювань.

Ключові слова: папіломавірусна інфекція, інтраепітеліальна неоплазія шийки матки, мікробіота піхви, протефлазид, краплі, супозиторії.

Effective experience of treatment of diseases caused by human papillomaviruses in women of reproductive age

V. O. Beniuk, S. M. Heryak, V. M. Goncharenko, O. Yo. Hrynevych, N. A. Godlevska, V. I. Pyrohova, O. O. Revenko, A. A. Sukhanova, M. N. Shalko

Despite primary and secondary prevention measures and the natural course of human papillomavirus infection, which provides a long latent phase during which its development can be prevented, cervical cancer (CC) is still diagnosed in more than 500,000 women worldwide each year. At the same time, approximately 90% of cervical cancer cases and deaths from it are recorded in low- and middle-income countries.

According to current guidelines, cervical cancer screening (WHO, 2018, 2021, 2022) includes testing for the presence of human papillomavirus (HPV) to detect precancerous conditions with subsequent prescription of appropriate treatment, which determines the relevance of studies conducted using the original Ukrainian drug with a direct antiviral effect on papillomavirus – proteflazid, in particular in the form of suppositories for vaginal use.

The objective: to analyze the experience of using proteflazid (suppositories and drops) for diseases of the genital organs in women of reproductive age caused by HPV.

Materials and methods. An analysis of publications with data from clinical studies was conducted, in which over a ten-year period, approaches to the treatment and prevention of papillomavirus infection with the drug proteflazid (suppositories) in women with cervical intraepithelial neoplasia – CIN I and CIN II were studied and their effectiveness was evaluated.

Results. Clinical studies have established high effectiveness of treatment with medications based on the active substance proteflazid CIN of mild and moderate degrees, while a low level of toxicity has been proven. This allows it to be used even during pregnancy and breastfeeding.

Conclusions. Proteflazid (drops and suppositories) is currently a medication for specific antiviral therapy of HPV infection with the aim of eradicating the papillomavirus in women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN I and CIN II) against the background of HPV infection and with a positive HPV test with a normal cytological picture.

When treating cervical epithelial dysplasia caused by papillomavirus infection with proteflazid (suppositories), normalization of the cytological picture or the transition of cervical intraepithelial neoplasia of class CIN II (moderate dysplasia) to class CIN I (mild dysplasia) is determined.

The drug proteflazid (suppositories) helps to eliminate dysbiotic disorders of the genital tract microflora, restores the normal biotope of the vagina, accelerates the processes of restoration of the epithelium of the mucous membrane of the cervix, prevents recurrence of diseases.

Keywords: papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia, vaginal microbiota, proteflazid, drops, suppositories.

Рак шийки матки (РШМ) є четвертим за поширеністю злоякісним новоутворенням у жінок в Україні. Станом на 2018 р. серед злоякісних новоутворень у жінок в європейських країнах РШМ посідав сьоме місце як за поширеністю (11,2 на 100 тис. населення), так і за смертністю (3,8 на 100 тис.), а в Україні – четверте місце за поширеністю (17,1) та шосте – за смертністю [4, 20].

Переважає більшість (понад 95%) випадків РШМ спричинена вірусом папіломи людини (ВПЛ) [3]. На сьогоднішній день доведено, що вірусна інфекція може залишатися латентною протягом декількох років, при цьому її наявність підвищує ймовірність розвитку РШМ у середньому у 300 разів за персистенції штамів високого канцерогенного ризику [15, 16].

Незважаючи на первинні та вторинні заходи профілактики та природний перебіг папіломавірусної інфекції (ПВІ), що забезпечує тривалу латентну фазу, протягом якої можна запобігти її розвитку, у всьому світі, як і раніше, щорічно діагностують РШМ у більш ніж 500 000 жінок і фіксують 300 000 пов'язаних з ним смертей [3, 4]. Приблизно 90% випадків РШМ і смертей реєструють у країнах із низьким і середнім рівнем доходу.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) нещодавно оприлюднила Глобальну стратегію щодо прискорення ліквідації раку шийки матки, у якій викладено 3 ключові кроки:

- вакцинація проти ВПЛ;
- скринінг шийки матки;
- лікування передракових уражень.

Успішна реалізація всіх трьох кроків може скоротити більш ніж на 40% кількість нових випадків РШМ та 5 млн пов'язаних з ним смертей до 2050 року [25]. Однак ця ініціатива вимагає не тільки високого рівня прихильності до програм імунізації проти ВПЛ, інноваційних підходів до скринінгу, але й забезпечення ефективного лікування передракових уражень шийки матки [1, 22].

Згідно із сучасними настановами, скринінг РШМ (ВООЗ, 2018, 2021, 2022) включає тестування на ВПЛ-інфекцію для виявлення передракових станів із подальшим призначенням відповідного лікування [24, 25], що визначає актуальність досліджень, проведених з використанням оригінального українського лікар-

ського засобу з прямим противірусним впливом на папіломавірус – ПРОТЕФЛАЗІД®, зокрема у формі супозиторіїв для вагінального застосування.

Мета дослідження: аналіз досвіду використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії та краплі) при захворюваннях статевих органів у жінок репродуктивного віку, спричинених ВПЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено аналіз публікацій з даними клінічних досліджень, у яких упродовж десятирічного періоду після реєстрації лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) вивчали підходи до лікування та профілактики ПВІ у жінок з CIN I та CIN II та оцінювали їхню ефективність.

В аналіз включено публікації з результатами клінічних досліджень, які виконували на клінічних базах кафедр акушерства та гінекології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, у клінічних закладах ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», клінічній лікарні «Феофанія» Державного управління справами, КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» відповідно до принципів 7-го перегляду Гельсінської декларації прав людини (2013), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, законів України за наявності позитивних рішень локальних етичних комісій установ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході численних досліджень, проведених з ініціативи ТОВ «НВК «Екофарм», був отриманий препарат з прямим противірусним впливом на папіломавірус – ПРОТЕФЛАЗІД® у формі розчину для перорального застосування та супозиторіїв для вагінального застосування [7, 10, 14, 21].

Доклінічні дослідження механізму дії діючої речовини лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® при ПВІ люди-

ни були проведені в ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» (м. Київ) під керівництвом д-ра мед. наук С. Л. Рибалко та оприлюднені у 1918 р. у науковому виданні «Доповіді Національної академії наук України» [21].

У дослідях *in vitro* на експериментальних моделях онкогенних ВПЛ продемонстровано, що діюча речовина лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® має специфічну антивірусну активність та інгібує репродукцію ВПЛ на 2 lg ID₅₀. Діюча речовина препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (флавоноїди) була виділена з рослин, які ростуть на території України. Препарат не має аналогів у світі і на сьогодні є єдиним лікарським засобом, здатним впливати безпосередньо на ВПЛ. Спеціально для терапії дисплазії шийки матки створений лікувальний комплекс ПРОТЕФЛАЗІД® у лікарській формі супозиторії [7, 10].

Результати доклінічних досліджень засвідчили наявність у діючої речовини препарату ПРОТЕФЛАЗІД® прямої противірусної дії стосовно ДНК-вмісних ВПЛ (інгібує синтез ДНК-вірусів в інфікованих клітинах завдяки пригніченню активності вірус-специфічних ферментів РНК- і ДНК-полімераз, тимідинкінази і зворотної транскриптази) та імунотропних властивостей [10, 14, 17, 21]. Разом з цим ПРОТЕФЛАЗІД® є індуктором синтезу альфа- і гамма-інтерферонів, що відіграє важливу роль у непряму противірусному ефекті препарату [9].

У 2014 р. Науково-технічна рада ДЕЦ МОЗ України прийняла позитивне рішення щодо можливості початку клінічного випробовування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) у пацієнток з дисплазією епітелію шийки матки, зумовленою ПВІ [7].

У 2015 р. з урахуванням результатів доклінічних (ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм», м. Київ) та багатоцентрових клінічних досліджень в Україні зареєстровано лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) з прямим противірусним впливом на ВПЛ: Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA/4220/02/01; Рішення про реєстрацію нової лікарської форми лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® виробництва ТОВ «НВК «Екофарм» (Київ, Україна); Наказ МОЗ України № 468 від 27.07.2015 р.).

Про унікальність лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® для етіотропної терапії ПВІ йшлося на пресконференції 24 червня 2015 року в інформаційному агентстві «Уніан» [9].

Усього в дослідженнях ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® щодо впливу на різні вірусні інфекції взяла участь більше 11 000 пацієнтів. У ході клінічних досліджень було доведено, що препарат ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) є противірусним засобом з доведеним механізмом противірусної дії при ПВІ статевих шляхів у жінок, який покращує наслідки лікування дисплазії шийки матки (ДШМ) різного ступеня, має хороший профіль ефективності та безпеки [11].

У процесі клінічних досліджень у пацієнток не виявлено значних побічних реакцій та негативних змін досліджуваних лабораторних показників, що дозволило розцінювати переносимість засобу як хорошу [6, 10]. Отримані дані дозволили зробити висновок, що ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) може бути рекомен-

дований як ефективний і безпечний засіб для лікування хворих з ДШМ, зумовленою ПВІ [7, 12].

Клінічні дослідження встановили високу ефективність лікування лікарськими засобами на основі діючої речовини протеплазид цервікальних інтраепітеліальних неоплазій (CIN) легкого та помірного ступенів, при цьому доведено низький рівень токсичності. Це дозволяє застосовувати його навіть під час вагітності та годування груддю [6, 13].

У низці клінічних досліджень було засвідчено, що діюча речовина лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® виявляє поліфармакологічний вплив, а саме – реалізує противірусну, імунокоригувальну, антиоксидантну та апоптозмодулювальну дію, що сприяє ерадикації ВПЛ, усуненню дисбіотичного стану мікрофлори піхви, відновленню нормального біотопу статевих шляхів, зниженню частоти рецидивів та інфікування ВПЛ. Це приводить до нормалізації стану епітелію шийки матки внаслідок зменшення проліферативної активності уражень, що дозволяє застосовувати органозберігальне лікування при ураженнях шийки матки з досягненням стійкого терапевтичного ефекту [2, 8, 11, 14, 18].

Вивчення багаторічних клінічних спостережень, представлених у системному аналізі під проводом акад. В. В. Камінського, щодо комплексного використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії) при лікуванні папіломавірусних уражень статевих органів засвідчило зниження частоти рецидивів кондиломатозних уражень у дослідних групах пацієнтів (використовували лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД®) у 5,5 раза порівняно з контролем (без використання засобу ПРОТЕФЛАЗІД®); зниження частоти виявлення ВПЛ (за допомогою методу ПЛР) у 6,7 раза та зниження частоти реплікації ВПЛ у 4,7 раза в основній групі.

Автори аналізу зазначили, що дія лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗІД® сприяє елімінації ВПЛ з організму (попереджає рецидиви захворювання) та знижує ризик виникнення ВПЛ-індукованих неопластичних процесів. Це дозволило рекомендувати лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії) як ефективну схему комплексного лікування патології шийки матки та уrogenітальних захворювань, зумовлених ПВІ, у гострий період, у період реконвалесценції та за умов персистенції ВПЛ [11].

У дослідженні, присвяченому порівняльному оцінюванню ефективності різних схем використання ПРОТЕФЛАЗІДУ® у терапії CIN легкого та помірного ступенів, асоційованих з папіломавірусною інфекцією, колективом авторів встановлено, що лікування препаратом з діючою речовиною прямої противірусної дії ПРОТЕФЛАЗІД® CIN I та CIN II, асоційованих з ПВІ, є етіологічно і патогенетично обґрунтованим з урахуванням його прямої противірусної дії на ВПЛ і механізми впливу на трансформацію клітин, уражених вірусом [12].

Системне застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі, *per os*) при лікуванні неоплазії легкого та помірного ступенів приводить до покращання стану епітелію шийки матки та ерадикації ВПЛ у 73,3% пацієнток. Топічне застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) при CIN I–II нормалізує цитологічну картину або зумовлює перехід CIN II у

CIN I у 63,3% жінок; при цьому ДНК ВПЛ після лікування не виявляють у 76,7% випадків [12].

Разом з тим одночасне місцеве та системне застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® у двох лікарських формах протягом 3 міс. під час терапії CIN I та CIN II, асоційованих з ПВІ, зумовлює регресію CIN I до норми, а CIN II у CIN I у 83,3% хворих; відсутність ДНК ВПЛ у 90,0% випадків. Отже, зазначена схема одночасного місцевого та системного використання двох лікарських форм ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі, per os) та ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії, вагінально) забезпечує найвищу терапевтичну ефективність [12].

Автори рекомендують лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) та ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) як безпечні та ефективні препарати для лікування хворих з CIN I та CIN II, зумовлених ПВІ, як для монотерапії, так і для одночасного комплексного системного і топічного лікування (краплі + супозиторії), що забезпечує найвищу терапевтичну ефективність [12].

У дослідженні колективу авторів щодо впливу препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) на місцевий імунітет при захворюваннях, спричинених ПВІ, герпесвірусами, або при змішаних урогенітальних інфекціях було встановлено, що ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) значно підвищує рівень елементів місцевого імунітету (sIgA, лізоциму і C₃-компонента комплементу) у цервікальному слизі, що зберігається протягом тривалого часу після лікування [8].

Автори встановили, що препарат ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) сприяє корекції дерегульованих факторів природного захисту під час загострення перебігу мікст-інфекцій, коли за рахунок зниження рівня sIgA та лізоциму може спостерігатися активація C₃-компонента комплементу. Після лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) спостерігається підвищення рівнів всіх трьох компонентів природного захисту, а співвідношення між ними вирівнюється до оптимальних значень, за яких може реалізуватися найбільш значний протиінфекційний захист [8].

Отже, використання лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у формі супозиторіїв у терапії урогенітальних вірусних інфекцій суттєво та стабільно покращує вміст та співвідношення таких основних факторів місцевого імунітету, як sIgA, лізоцим та C₃-компонент комплементу, що посилює антиінфекційний захист цервікального слизу [8].

У дослідженні Н. А. Годлевської та А. В. Старовер (2017) [5], присвяченому вивченню клінічної ефективності вагінальних супозиторіїв ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні CIN легкого та помірного ступенів на тлі інфікування ВПЛ, встановлено, що після тримісячної циклічної монотерапії (14 днів упродовж 3 міс.) спостерігається зниження частоти виявлення LSIS з 80% до 8% (за даними рідинної цитології); нормальна кольпоскопічна картина лікування у 82% жінок; зникнення маркерів проліферації p16 та Ki-67 у всіх досліджуваних випадках; достовірне зменшення вірусного навантаження в 1,8 раза, а також морфологічно підтверджений регрес CIN у 96% випадків.

Одночасно авторами відзначено позитивний вплив супозиторіїв ПРОТЕФЛАЗІД® на стан мікробіоти піхви, що проявлялось зменшенням кількості лейкоцитів у полі зору у 2,16 раза, підвищенням частоти виявлення лактобацил у 5,6 раза. Автори зазначили,

що лікування добре переносили пацієнтки, воно було зручним, не вимагало госпіталізації та практично не мало побічних ефектів [5].

У клінічній роботі, присвяченій вивченню способів зниження діагностичної та лікувальної агресії ВПЛ у пацієнок репродуктивного віку, Н. М. Волошиною та Е. Д. Званцевою було засвідчено, що після комплексного лікування лікарським засобом ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії) протягом 3 міс. регрес CIN відзначали у 93% пацієнок [23]. У всіх випадках зафіксовано зниження вірусного навантаження більш ніж на 2 Lg ВПЛ/10⁵, що є маркером ефективності протівірусної терапії. Через 6 міс. після лікування у 84% пацієнок, а через 9 міс. – у 88% спостерігалася повна елімінація ВПЛ або зниження вірусного навантаження до клінічно незначущих величин [23].

Терапію пацієнтки переносили добре, незначний свербіж у перші дні введення супозиторіїв не вимагав відміни препарату. Автори зазначили, що у подальшому 93% пролікованих жінок не потребували застосування деструктивних методів терапії, що важливо з урахуванням їхніх майбутніх репродуктивних планів. На підставі одержаних результатів автори рекомендували одночасне застосування препаратів ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) та ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) як ефективний і безпечний спосіб лікування пацієнок з CIN легкого та середнього ступенів тяжкості (CIN I та CIN II), асоційованих з ВПЛ, зазначивши водночас, що запропонована схема лікування дає можливість уникнути застосування необґрунтованих інвазійних втручань у пацієнок з ВПЛ-асоційованими захворюваннями шийки матки [23].

У дослідженні В. І. Пирогової, Н. Голук (2013) [19], мета якого – вивчення поширеності фонові і передракової патології шийки матки з папіломавірусним інфікуванням у користувачів КОК (комбіновані оральні контрацептиви) та оцінювання ефективності застосування протівірусного лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у терапії патології шийки матки при інфікуванні ВПЛ, було встановлено високий рівень ВПЛ-інфікування (61,5%) у користувачів КОК. При цьому у жінок без патології шийки матки інфікованість ВПЛ становила 28,3%, яка у пацієнок з фоновими захворюваннями шийки матки зростала до 66,2%, а високоонкогенні типи ВПЛ виявляли у 47,8% випадків.

Автори інформували, що після 6 міс. застосування препарату ПРОТЕФЛАЗІД® повна елімінація ВПЛ з шийки матки відбулася у 87,95% випадків. Це свідчить про високу ефективність застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® за папіломавірусного інфікування [19].

Надзвичайно цікавими є дослідження проф. В. О. Потапова, присвячені клінічному і молекулярно-морфологічному оцінюванню ефективності лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® у лікуванні ПВІ у жінок із цитологічною койлоцитарною реакцією, а також у поєднанні з CIN I епітелію шийки матки [17, 18].

Результати продемонстрували, що одночасне застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) і ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії) протягом 3 міс. у ВПЛ-інфікованих жінок без ознак морфологічного пошкодження шийки матки сприяє ерадикації ВПЛ



Сертифікат Європейської комісії для Проекту ТОВ «НВК «Екофарм», 2019 р.

у 76,7–86,7% випадків, а за поєднання ВПЛ-інфекцій із CIN I – у 76,7% пацієток до її стійкого регресу. Це зумовлено не лише противірусною дією ПРОТЕФЛАЗИД®[®], але і його багатовекторним впливом (за результатами імуногістохімічного дослідження) на зниження експресії ядерних білків p16 і Ki-67, які є зворотними регуляторами клітинного циклу і значно посилюються за ураження ВПЛ епітеліальних клітин шийки матки.

Терапія ВПЛ-інфекції із застосуванням лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД®[®] у жінок із CIN I сприяє стійкому регресу диспластичного ураження епітелію шийки матки, оскільки протягом 24 міс. спостереження після лікування в обстежених жінок тести на ВПЛ були негативними [17].

Автор зазначив, що лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗИД®[®] на сьогодні є одним із найефективніших препаратів для лікування ВПЛ-інфекції, який можна рекомендувати для ерадикації папіломавірусів у жінок як із CIN I, так і з позитивним ВПЛ-тестом за нормального результату ПАП-тесту [18].

Отримані дані яскраво свідчать про необхідність проведення противірусного лікування у жінок на початковому етапі ВПЛ-інфікування, яке у цитологічних зразках проявляється койлоцитозом, тобто до того моменту, коли ВПЛ може спричинити CIN I або більш тяжкі диспластичні ураження шийки матки. Таке лікування можна віднести до первинної профілактики РШМ, оскільки доведено, що жінки за відсутності ВПЛ-інфекції мають вкрай низький ризик розвитку цервікального раку [18].

У Національному консенсусі щодо ведення пацієток з CIN, зумовлених папіломавірусною інфекцією, також зазначено, що одним із найбільш перспективних напрямків лікування та вторинної профілактики папіломавірусної інфекції є застосування противірусних препаратів прямої дії (діюча речовина протекфлазид), які водночас є імуномодуляторами, активізують апоптоз та здійснюють антипроліферативний вплив [26].

Завдяки здатності безпосередньо впливати на активність вірус-специфічних ферментів ДНК- та РНК-полімераз, застосування цієї групи препаратів (ПРОТЕФЛАЗИД® краплі та супозиторії) справляє виражений прямий віростатичний ефект на віруси ДНК- та РНК-груп, включаючи ВПЛ [26].

Слід урахувати, що лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗИД®[®] (краплі та супозиторії), який поєднує пряму противірусну дію та імуномодулювальну активність, дозволений до застосування у період гестації. Це допомагає не тільки підвищити ефективність лікування уражень статевих органів, спричинених ВПЛ, але й знизити частоту асоційованих акушерських та перинатальних ускладнень вагітності у жінок з ВПЛ-інфекцією [6].

Лікарський засіб ПРОТЕФЛАЗИД®[®] (краплі та супозиторії) сьогодні є препаратом для специфічної противірусної терапії ВПЛ-інфекції з метою ерадикації папіломавірусу у жінок з CIN I та CIN II на тлі ВПЛ-інфікування та з позитивним ВПЛ-тестом за нормальної цитологічної картини [12, 18, 23].

Отже, наведене вище дозволяє рекомендувати одночасне комплексне застосування (системне та місцеве) лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗИД®[®] (краплі та супозиторії) з діючою речовиною прямої противірусної дії для лікування та протирецидивної терапії CIN I та CIN II, ерадикації папіломавірусу людини зі зниженням частоти інвазійних втручань на шийці матки.

Ураховуючи вагомe значення досліджень у сфері профілактики та лікування захворювань статевих шляхів у жінок, зумовлених ВПЛ, для охорони їхнього репродуктивного здоров'я, Європейська комісія нагородила Проект ТОВ «НВК «Екофарм» *«Innovative direct action antiHPV agent for cervical cancer prevention»* сертифікатом Європейської комісії «SEAL OF EXCELLENCE» («Відмінний знак») у лютому 2019 року [7]. SEAL OF EXCELLENCE – це знак якості, яким нагороджують за проектні пропозиції, подані на фінансування у межах програми «Горизонт 2020», що оцінюються Європейською комісією за трьома показниками: відмінність, якість та ефективність впровадження (фото).

ВИСНОВКИ

Лікування CIN I та CIN II, зумовлених ПВІ, необхідно здійснювати шляхом використання комплексного системного (per os) та місцевого (інтравагінально) призначення лікарських засобів ПРОТЕФЛАЗИД®[®] (краплі) та ПРОТЕФЛАЗИД®[®] (супозиторії) задля запобігання травматичному хірургічному втручанню і збереження репродуктивної функції жінок дітородного віку.

З метою проведення протирецидивної терапії та сприяння відновленню і зміцненню імунної системи у жінок дітородного віку, що особливо важливо у боротьбі з ВПЛ, необхідно курсово призначати препара-

ти з прямою противірусною дією – ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі, per os) та ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії, інтравагінально).

Лікарські засоби ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі та супозиторії) на сьогодні є єдиними відомими препаратами для високоефективної терапії ВПЛ-інфекції, які

фахові спеціалісти успішно використовують і рекомендують застосовувати для ерадикації папіломавірусів у жінок, як з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією, так за позитивного ВПЛ-тесту.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Бенюк Василь Олександрович – д-р мед. наук, проф., заслужений діяч науки і техніки України, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 405-60-33. *E-mail: beniukdoc@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Геряк Світлана Миколаївна – д-р мед. наук, проф., Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; тел.: (050) 377-43-17. *E-mail: heryak@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-7894-1009

Гончаренко Вадим Миколайович – д-р мед. наук, проф., заслужений лікар України, Центр жіночого здоров'я клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ; тел.: (067) 639-37-14. *E-mail: goncharenk@ua.fm*

ORCID: 0000-0002-8317-3737

Гриневич Олександр Йосипович – д-р мед. наук, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат премії КМ України, ТОВ «НБК «Екофарм», м. Київ; тел.: (067) 321-31-91. *E-mail: o.hrynevych@ecopharm.ua*

ORCID: 0000-0001-6542-8102

Годлевська Наталія Аркадіївна – канд. мед. наук, доц., Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова; тел.: (067) 783-63-45. *E-mail: Godlevskaya1903@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-5127-4138

Пирогова Віра Іванівна – д-р мед. наук, проф., Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (050) 581-94-48. *E-mail: vira.pyrohova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Ревенько Олег Олександрович – д-р мед. наук, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (067) 730-97-90. *E-mail: revoleg71@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5784-3477

Суханова Ауріка Альбертівна – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 467-03-03. *E-mail: a.sukhanova@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0482-2653

Шалько Мирослава Назарівна – канд. мед. наук, доц., заслужений лікар України, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 411-87-26. *E-mail: shalko2012@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0302-9699

Information about the authors

Beniuk Vasyl O. – MD, PhD, DSc, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: ((044) 405-60-33. *E-mail: beniukdoc@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5984-3307

Heryak Svitlana M. – MD, PhD, DSc, Professor, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; tel.: (050) 377-43-17. *E-mail: heryak@tdmu.edu.ua*

ORCID: 0000-0002-7894-1009

Goncharenko Vadym M. – MD, PhD, DSc, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Women's Health Center of the Feofania Clinical Hospital of the State Administration of Affairs, Kyiv; tel.: (067) 639-37-14. *E-mail: goncharenk@ua.fm*

ORCID: 0000-0002-8317-3737

Hrynevych Oleksandr Yo. – MD, PhD, DSc, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Laureate of the Prize of the Cabinet of Ministers of Ukraine, Ecopharm Research and Production Complex LLC, Kyiv; tel.: (067) 321-31-91. *E-mail: o.hrynevych@ecopharm.ua*

ORCID: 0000-0001-6542-8102

Godlevska Nataliia A. – MD, PhD, Associate Professor, Vinnytsia National Medical University named after M. I. Pirogov; tel.: (067) 783-63-45. *E-mail: Godlevskaya1903@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-5127-4138

Pyrohova Vira I. – MD, PhD, DSc, Professor, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (050) 581-94-48. *E-mail: vira.pyrohova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-1205-6365

Revenko Oleg O. – MD, PhD, DSc, State Institution «All-Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: (067) 730-97-90. *E-mail: revoleg71@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5784-3477

Sukhanova Aurika A. – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 467-03-03. *E-mail: a.sukhanova@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-0482-2653

Shalko Myroslava N. – MD, PhD, Associate Professor, Honored Doctor of Ukraine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 411-87-26. *E-mail: shalko2012@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-0302-9699

ПРОТЕФЛАЗІД®

ЕТІОТРОПНА ТЕРАПІЯ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

Рекомендоване одночасне застосування

ПРОТЕФЛАЗІД® краплі та ПРОТЕФЛАЗІД® супозиторії¹



- ✓ папіломавірусна інфекція
- ✓ генітальний герпес
- ✓ інфекції змішаної етіології¹

ПРОТЕФЛАЗІД® краплі

Інформація на підставі інструкції для медичного застосування лікарського засобу Протефлазид® краплі (зі змінами у відповідності до Наказу МОЗ України №2131 від 25.11.2022)

Склад: 1 мл крапель містить 1 мл рідкого екстракту Протефлазид (вміст флавоноїдів не менше 0,32 мг/мл у перерахунку на рутин, вміст карбонових кислот не менше 0,30 мг/мл у перерахунку на яблучну кислоту) із трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Вішняка наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.) (1:1). Розчинник екстракції: етанол 96%. **Фармакотерапевтична група.** Протівірусні засоби прямої дії. Код АТХ J05A X. **Фармакологічні властивості.** Флавоноїди, які входять до складу препарату, прискорюють реплікацію ДНК- та РНК-вірусів як *in vitro*, так і *in vivo*. Доведено, що механізм прямої протівірусної дії полягає в інгібуванні вірусоспецифічних ферментів – ДНК- та РНК-полімераз, тимідинінази, зворотної транскриптази, 3СL протеази та нейрамінідази. Препарат має імунотропні властивості. Захищає слизову оболонку, нормалізуючи показники місцевого імунітету (лактофєрин, секреторний імуноглобулін А, лізоцим та С₃ компонент комплекменту). Препарат є індуктором синтезу ендогенних α- та γ-інтерферонів до фізіологічно активного рівня. Клінічні дослідження показали, що за умови щоденного прийому, згідно з віковими дозами та схемою застосування, препарат не чинить імуноотоксичної дії та не викликає рефрактерності (гіперреактивності) імунної системи; не спостерігається пригнічення синтезу альфа- та гамма-інтерферонів, що дає можливість застосовувати препарат протягом тривалого часу. Препарат є модулятором апоптозу, підсилює дію апоптозіндуруючих речовин та активує каспазу 9, чим сприяє елімінації уражених вірусом клітин та перинній профілактиці виникнення хронічних захворювань на фоні латентних вірусних інфекцій. **Показання.** Етіотропна терапія легких та середніх форм дисплазії шийки матки (CIN1 та CIN2), спричиненої папіломавірусною інфекцією, в тому числі онкогенними штамами. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату, викликаних папіломавірусною інфекцією, в тому числі онкогенними штамами. **Побічні реакції.** В осіб із підвищеною чутливістю, можуть мати місце реакції гіперчутливості. Рідко алергічні реакції, включаючи еритематозні висипання, свербіж. Поодинокі випадки шлунково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея. У пацієнтів з хронічним гастродуоденітом можливе загострення, виникнення гастрофобіального рефлексу (рефлюкс-езофагіту). У поодиноких випадках головний біль, загальна слабкість, транзиторне підвищення температури тіла до 38 °С на 3-10-й день терапії препаратом. При вірусних гепатитах у 10-15% хворих із вираженим цитолітичним синдромом спостерігається підвищення активності амінотрансфераз (рідше – рівня білірубіну). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «НВК «Екофарм».

ПРОТЕФЛАЗІД® супозиторії

Інформація на підставі інструкції для медичного застосування лікарського засобу Протефлазид® супозиторії (зі змінами у відповідності до Наказу МОЗ України №2271 від 15.12.2022)

Склад. Діюча речовина: 1 супозиторій містить флавоноїди Протефлазид, одержані із суміші (1:1) трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Вішняка наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.), не менше 1,8 мг; допоміжні речовини: бутилгідроксінізол (Е 320), поліетиленгліколь-400, поліетиленгліколь-1500, поліетиленгліколь-4000, до одержання маси 3 г. **Фармакотерапевтична група.** Протівірусні засоби прямої дії. Код АТХ J05A X. Інші гінекологічні засоби. Код АТХ G02 С X. **Фармакологічні властивості.** Інгібує синтез ДНК- та РНК-вірусів завдяки пригніченню активності вірусоспецифічних ферментів РНК- ДНК-полімераз, тимідинінази та зворотної транскриптази; має імунотропні властивості. Сприяє синтезу ендогенних α- та γ-інтерферонів до фізіологічно активного рівня (без виникнення явища рефрактерності); відновлює захисну функцію слизової оболонки піхви та шийки матки завдяки нормалізації факторів місцевого імунітету (ІgА, лізоцим та С₃ компонент комплекта). У досліджах на експериментальних моделях онкогенних вірусів папіломи людини *in vitro* показано, що діюча речовина лікарського засобу має специфічну антивірусну активність та інгібує репродукцію ВПВ на 21% ІД₅₀. Тригнічує проліферативну та структурну дію ВПВ на клітині. При лікуванні дисплазії епітелію шийки матки, що зумовлена ПВІ, відзначається нормалізація цитологічної картини або періоду цервікальної інтраепітеліальної неоплазії класу CIN-I (дисплазія середнього ступеня) до класу CIN-I (дисплазія слабого ступеня). Препарат є модулятором апоптозу. **Показання.** Лікування захворювань жіночих статевих органів, спричинених вірусами папіломи людини (ВПЛ), включаючи онкогенні штами. **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Особливості застосування.** Етіотропну терапію захворювань, зазначених у розділі «Показання», крім місцевої терапії препаратом ПРОТЕФЛАЗІД® (супозиторії), необхідно доповнити парентеральною застосуванням препарату ПРОТЕФЛАЗІД® (краплі) за схемою та у дозах, вказаних у відповідній інструкції. **Побічні реакції.** Можливий незначний місцевий свербіж або печія слизової оболонки, як зникають самостійно та не потребують відміни препарату. Можливі реакції гіперчутливості, алергічні реакції. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «НВК «Екофарм».

Посилання: 1. Інструкції для медичного застосування препаратів Протефлазид® краплі та Протефлазид® супозиторії.

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препаратів Протефлазид® краплі та Протефлазид® супозиторії.

Інформація про лікарські засоби для використання у професійній діяльності працівниками медичної та фармацевтичної галузі та розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах та ін. заходів з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення ПРОТЕФЛАЗІД® краплі №UA/4220/01/01, термін дії необмежений. Реєстраційне посвідчення ПРОТЕФЛАЗІД® супозиторії UA/4220/02/01, термін дії необмежений.



ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм».

Україна, 03045, м. Київ, вул. Набережно-Корчуватська, 136-Б.

Тел/факс: (044) 594-05-99 office@ecopharm.ua

www.ecopharm.ua

ПОСИЛАННЯ

1. Allanson ER, Schmelzer KM. Preventing Cervical Cancer Globally: Are We Making Progress? *Cancer Prev Res (Phila)*. 2021;14(12):1055-60. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-21-0016.
2. Benyuk VO, Hrynevych OJ, Usevich IA, Sikachova IS, Shepetko MV. Therapeutic efficacy of Proteflazid, suppository among the patients with genitourinary viral-bacterial infection. *Health Woman*. 2016;108(2):162-6. doi: 10.15574/HW.2016.108.162.
3. Bogani G, Chiappa V, Pinelli C, Lopez S, Signorelli M, Taverna F, et al. Trends in prevalence in human papillomavirus types and their association with cervical dysplasia: an analysis on 15 138 women over 20 years. *Eur J Cancer Prev*. 2020;29(5):452-7. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000565.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
5. Godlevska NA, Starover AV. Clinical efficacy of topical use of vaginal suppositories Proteflazid® in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia of mild and moderate degree caused by the human papilloma virus. *Health Woman*. 2017;118(2):55-60. doi: 10.15574/HW.2017.118.55.
6. Heryak S, Petrenko N, Dobrianska V. Prevention of perinatal complications in pregnant women with chronic papillomavirus infection. *Pol Merkur Lekarski*. 2020;48(285):157-61.
7. Hrynevych OJ, editor. PROTEFLAZID®: clinical experience. Kyiv; 2024. 478 p.
8. Kaminsky V, Chernyshov V, Grynevych O, Benyuk V, Kornatskaya A, Shalko M, et al. Proteflazid® and local immunity in diseases caused by human papillomavirus, herpesvirus and mixed urogenital infections. *Pol Merkur Lekarski*. 2017;42(249):110-15.
9. Kaminsky W, Hrynevych OJ, Novik AM, Rybalko SL. An effective treatment for patients with cervical dysplasia secondary to papillomavirus infection has been found. *Med Aspects Womens Health*. 2015;91(5):59-61.
10. Kaminsky W, Shalko MN, Hrynevych OJ. Comparative efficacy and safety of suppositories and drops Proteflazid® in patients with epithelial dysplasia of the cervix caused by HPV infection. *Ukr Med J*. 2015;108(4):57-9.
11. Kaminsky W, Shalko MN, Mikhailov VS, Lesnikova MV, Yashchenko LA, Hrynevych OJ, et al. Evaluation of the efficacy of PROTEFLAZID® in the treatment of papillomavirus infection: meta-analysis of the results of long-term clinical trials. *Med Aspects Womens Health*. 2015;92(6):5-14.
12. Kaminsky W, Sukhanova AA, Shalko MN, Sumenko W, Lavreniuk YuV. Comparative evaluation of the effectiveness of various regimens for the use of natural flavonoids of Proteflazid® in the treatment of mild to moderate cervical intraepithelial neoplasia (CIN) associated with genital papillomavirus infection. *Health Woman*. 2019;137(1):48-54.
13. Kaminsky W, Shalko MH, Hrynevych OJ. Proteflazide in pregnant women: a systematic review of the results of post-registration safety and efficacy studies. *Health Woman*. 2014;92(6):84-9.
14. Kaminsky W, Shalko MH, Vorobiova LI, Romashchenko OV, Hrynevych OJ. Proteflazid: specific activity in preclinical studies; efficacy and safety in clinical practice in diseases caused by human papillomavirus (systematic review). *Health Woman*. 2015;99(3):128-38. doi: 10.15574/HW.2015.99.128.
15. Ntanasis-Stathopoulos I, Kyriazoglou A, Lontos M, A Dimopoulos M, Gavriatopoulou M. Current trends in the management and prevention of human papillomavirus (HPV) infection. *J Buon*. 2020;25(3):1281-85.
16. Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(5):602-08. doi: 10.1080/01443615.2019.1634030.
17. Potapov VO. Results of clinical and molecular-histological evaluation of the efficacy of the drug PROTEFLAZID® in the treatment of papillomavirus infection in women with cervical intraepithelial neoplasia. In: PROTEFLAZID®: clinical experience. Kyiv; 2024, p. 259-70.
18. Potapov VO, Garagulia IS. Results of the clinical and molecular-histological assessment of the effectiveness of the drug PROTEFLAZID® in the treatment of papillomavirus infection in women with cervical intraepithelial neoplasia. *Ukr J Health Woman*. 2024;173(4):5-14. doi: 10.15574/HW.2024.4(173).514.
19. Pyrohova VI, Holuk NY. Hormonal contraception in women with background cervical diseases and papillomavirus infection – diagnostic and therapeutic aspects. *Health Woman*. 2013;81(5):132-6.
20. Ministry of Health of Ukraine. Cervical cancer screening: management of patients with abnormal screening results and precancerous conditions of the cervix: clinical practice guideline [Internet]. 2024. Order No. 1057; 2024 June 18. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/rak-shyiky-matky/>.
21. Spivak MY, Rybalko SL, Starosyla DB, Zavelevych MP, Oleksienko IP, Dyadun ST, et al. Evaluation of the effect of the flavonoid drug Proteflazid on in vitro models of papillomavirus infection. *Proc Natl Acad Sci Ukr*. 2018;(10):103-11.
22. Svyntsytskiy VS, Pryimak W, Renkas OP. Modern approaches to the diagnosis and treatment of cervical cancer. *Ukr Med J*. 2020;(2):1-7.
23. Voloshyna NM, Zvantseva ED. Ways to reduce diagnostic and therapeutic aggression in patients with HPV infection in reproductive age. *Health Woman*. 2017;125(9):51-8. doi: 10.15574/HW.2017.125.51.
24. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: use of mRNA tests for human papillomavirus (HPV) [Internet]. Geneva: WHO; 2021. 63 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240040434>.
25. World Health Organization. Global strategy towards the elimination of cervical cancer as a public health problem 2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/initiatives/cervical-cancer-elimination-initiative>.
26. Zaporozhan VM, Kaminsky W, Svyntsytskiy VS, Benyuk VO, Voloshina NM, Honcharenko VM, et al. National consensus on the management of patients with cervical intraepithelial neoplasia caused by papillomavirus infection. *Health Woman*. 2017;123(7):16-24.

Стаття надійшла до редакції 10.10.2024. – Дата першого рішення 15.10.2024. – Стаття подана до друку 19.11.2024