

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА И СНМП/АПЖ У МУЖЧИН

© Братчиков О.И.¹, Тюзиков И.А.², Шумакова Е.А.¹, Гресь А.А.³, Чураев С.А.¹, Михайлов Д.В.¹

¹ Кафедра урологии Курского государственного медицинского университета, Курск;

² Клиника профессора Калининского, Москва; ³ кафедра урологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

E-mail: bratov45@mail.ru

У 51,2% мужчин с СНМП/АПЖ (средний возраст 65,3±3,2 лет) в ходе комплексного обследования выявлены клинико-лабораторные признаки возрастного андрогенного дефицита (ВАД), наличие которого сопровождалось преимущественно смешанными и клинически более тяжелыми СНМП по сравнению с контрольной группой эугонадных мужчин с СНМП/АПЖ ($p < 0,05$). Статистический анализ выявил достоверное увеличение степени тяжести ВАД с увеличением возраста пациентов ($n=42$; $r=0,324$; $p < 0,05$). У гипогонадных мужчин с СНМП/АПЖ выявлена достоверная положительная связь между расчетным уровнем свободного тестостерона и частотой ночного мочеиспускания (ноктурии) ($n=42$; $r=0,193$; $p < 0,05$), а также достоверная отрицательная связь между уровнем общего тестостерона крови и количеством остаточной мочи по УЗИ ($n=42$; $r=-0,201$; $p < 0,05$). Частота латентного хронического простатита у мужчин с СНМП/АПЖ при наличии ВАД составила 83,3%, а в его отсутствие – только 30% ($p < 0,05$). У 57,1% гипогонадных мужчин с СНМП/АПЖ хронический простатит имел доказанную бактериальную природу. Низкий уровень эндогенного тестостерона приводит к усугублению клинических и сонографических характеристик у мужчин с СНМП/АПЖ, что требует обязательного проведения минимального гормонального скрининга при обследовании всех мужчин с СНМП/АПЖ перед началом любого вида их коррекции.

Ключевые слова: симптомы нижних мочевых путей, аденома предстательной железы, возрастной андрогенный дефицит (гипогонадизм), эпидемиология, корреляции.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CORRELATIONS OF LATE-ONSET ANDROGEN DEFICIENCY AND LUTS/BPH IN MEN

Bratchikov O.I.¹, Tyuzikov I.A.², Schumakova E.A.¹, Gres A.A.³, Churaev S.A.¹, Michajlov D.V.¹

¹ Department of Urology of Kursk State Medical University, Kursk; ² Clinic of Professor Kalinchenko, Moscow;

³ Department of Urology of Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

In 51.2% of men with LUTS/BPH (mean age 65.3 ± 3.2 years) the comprehensive examination revealed clinical and laboratory signs of age-related androgen deficiency (late-onset hypogonadism (LOH)), which was accompanied by the presence of the predominantly mixed and clinically more severe LUTS compared with the control group of eugonadal men with LUTS / BPH ($p < 0.05$). Statistical analysis revealed a significant increase in severity of LOH with increasing patients' age ($n = 42$; $r = 0.324$; $p < 0.05$). In hypogonadal men with LUTS / BPH we revealed a significant positive relationship between the rated free testosterone and nighttime urinary frequency (nocturia) ($n = 42$; $r = 0.193$; $p < 0.05$) and a significant negative relationship between the total testosterone level in blood and amount of residual urine according to ultrasonography ($n = 42$; $r = -0.201$; $p < 0.05$). The frequency of latent chronic prostatitis in men with LUTS / BPH in the presence of LOH was 83.3%, and in its absence – only 30% ($p < 0.05$). In 57.1% hypogonadal men with LUTS / BPH chronic prostatitis had the established bacterial origin. Low levels of endogenous testosterone lead to aggravation of clinical and sonographic characteristics in men with LUTS / BPH, which requires mandatory minimum hormonal screening to examine all men with LUTS / BPH before starting any kind of correction.

Keywords: lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, late-onset androgen deficiency (hypogonadism), epidemiology, correlations.

Симптомы нижних мочевых путей на фоне аденомы предстательной железы (СНМП/АПЖ) наблюдаются у 25-80% мужчин в популяции и достоверно прогрессирует в связи с возрастом [1, 6-8, 11, 12, 15]. Одновременно с возрастом у мужчин увеличивается частота возрастного дефицита тестостерона – основного гормона, регулирующего все функции мужского уrogenитального тракта, включая детрузор мочевого пузыря, уретру и предстательную железу [3, 9]. Поэтому в настоящее время наличие патогенетической

связи между возрастным андрогенным дефицитом (ВАД) и СНМП/АПЖ у мужчин ни у кого не вызывает сомнений [2, 4, 5]. Более того, ВАД рассматривается как один из ключевых возраст-ассоциированных патологических механизмов инициации и прогрессирования СНМП/АПЖ у мужчин, достоверно ухудшающий прогноз и повышающий риск неблагоприятных исходов, в том числе, на фоне фармакотерапии [13, 14, 16]. Несмотря на это, истинная частота ВАД у мужчин с СНМП/АПЖ до сих пор остается неизвестной, а

его влияние на клиническое течение и характеристики СНМП/АПЖ недостаточно изученными, что и послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Целью настоящего исследования является определение частоты возрастного андрогенного дефицита у мужчин с СНМП/АПЖ и его влияния на клинико-лабораторные и эхонографические характеристики данной категории пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представляем результаты комплексного обследования 82 мужчин с СНМП/АПЖ (средний возраст $65,3 \pm 3,2$ года). Длительность анамнеза СНМП/АПЖ составляла от 3 до 10 лет, в среднем – $5,6 \pm 0,5$ года. Критерии включения в исследование:

- возраст 60 лет и старше;
- наличие СНМП легкой и средней степени выраженности (суммарный балл по шкале IPSS-QL 0-19);
- отсутствие показаний для хирургического лечения СНМП/АПЖ;
- объем остаточной мочи < 100 мл;
- отсутствие в анамнезе перенесенных хирургических операций или травм тазовой области и области промежности;
- отсутствие неврологических заболеваний с поражением органов малого таза;
- отсутствие любой терапии по поводу СНМП в течение последних 6 месяцев;
- уровень общего ПСА крови < 4 нг/мл.

Всем пациентам выполнялось комплексное обследование, которое начиналось с предварительного анкетирования по двум валидным опросникам (международная шкала оценки СНМП (IPSS-QL) и опроснику симптомов возрастного дефицита тестостерона у мужчин (Aging Males Symptoms (AMS))). После анкетирования проводилось физикальное урологическое обследование, которое включало оценку характера лобкового оволосения, осмотр и пальпацию органов мошонки и полового члена, а также пальцевое ректальное исследование (ПРИ) предстательной железы по общепринятым методикам. Лабораторные методы исследования включали определение в крови уровней общего тестостерона, ЛГ (лютеинизирующего гормона) и ГСПС (глобулина, связывающего половые стероиды) радиоиммунными методами, а также микроскопическое исследование секрета предстательной железы. Определение уровня общего тестостерона проводили в утренней порции венозной крови, полученной у больного натощак из локтевой вены с 7.00 до 11.00 утра. За нижнюю границу нормаль-

ного значения уровня общего тестостерона крови принимали показатель $> 3,46$ нг/мл [10]. Для уточнения вида андрогенного дефицита (первичный, вторичный или возрастной) проводили определение уровня ЛГ в утренней порции периферической крови, при этом уровень ЛГ в крови $1,5-10,0$ мЕД/л рассматривался как нормальный [10]. Уровень свободного тестостерона ($T_{своб.}$) рассчитывали для пациентов с погранично низким уровнем общего тестостерона крови по номограмме Вермюллена, используя определенные лабораторным путем уровни $T_{общ}$ и ГСПС. За норму ГСПС в крови принимали значения $12,9-71,2$ нмоль/л, за норму расчетного $T_{своб.}$ принимали уровень > 243 пкмоль/л [16]. Для оценки морфофункционального состояния предстательной железы проводили микроскопию нативного препарата ее секрета (цитологическое исследование), полученного после стандартного лечебного массажа предстательной железы, по стандартным методикам. Всем пациентам выполнялось ультразвуковое сканирование предстательной железы и мочевого пузыря ректальным биплановым датчиком частотой от 5,5 до 7 МГц (ультразвуковой аппарат "Ultramark-9") и ультразвуковой комплекс Logiq 500 proseries на предмет измерения объема предстательной железы (V_{CM}^3) и наличия остаточной (резидуальной) мочи ($V_{resid.}$).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере с использованием программы Statistica for Windows v.6.0. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t -критерий Стьюдента, анализ зависимости между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (r -критерий Пирсона). Статистически значимым для всех показателей считался критерий достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анкетирование по шкале симптомов возрастного дефицита тестостерона (AMS) выявило симптомы ВАД у 42 из 82 мужчин с СНМП/АПЖ (51,2%; $p < 0,05$). В дальнейшем гормональные исследования у всех 42 мужчин с клиническими симптомами ВАД подтвердили наличие у них низкого или погранично низкого уровня общего тестостерона в крови, что свидетельствует о достаточной для клинической практики специфичности опросника AMS выявления симптомов ВАД у мужчин старше 60 лет ($p < 0,05$). На основании результатов анкетирования и гормональной оценки андрогенного статуса все 82 пациента с СНМП/АПЖ были разделены на две группы:

Распределение больных с СНМП/АПЖ по степени выраженности ВАД (n=42)

Выраженность андрогенного дефицита	Абсолютное количество больных	Доля в %
Легкий (сумма баллов по шкале AMS=27-36)	18	42,9
Среднетяжелый (сумма баллов по шкале AMS=37-49)	15	35,7
Тяжелый (сумма баллов по шкале AMS \geq 50)	9	21,4
ВСЕГО	42	100,0

Таблица 2

Гормональная характеристика больных с СНМП/АПЖ и клиническими симптомами ВАД (n=42)

Исследуемый параметр и его референсное значение	Доверительный интервал колебаний значений (ДИ)	Среднее значение (M \pm m)	Статистическая достоверность (p)
Тестостерон общий (3,46-10,0 нг/мл)	1,9-3,2	2,85 \pm 0,6	<0,05
ЛГ (1,5- 10,0 мМЕ/мл)	3,6- 14,6	7,4 \pm 1,2	<0,05
ГСПС (12,9-71,2 нмоль/л)	65,4-92,4	83,3 \pm 2,5	<0,05
Расчетный свободный тестостерон (>243 пкмоль/л)	120,0-245,0	198,0 \pm 21,4	<0,05

группа мужчин с низким/погранично низким уровнем тестостерона (гипогонадные мужчины, n=42) и группа мужчин с нормальным уровнем тестостерона (эугонадные мужчины, n=40), которая стала в настоящем исследовании контрольной группой. Распределение пациентов с СНМП/АПЖ и ВАД (n=42) по степени выраженности ВАД представлено в таблице 1, а в таблице 2 приведены результаты гормональных лабораторных исследований у этих больных.

Среднее значение уровня общего тестостерона в крови у мужчин с СНМП/АПЖ и ВАД (2,85 \pm 0,6 нг/мл) оказалось достоверно ниже, чем у эугонадных мужчин с СНМП/АПЖ (4,8 \pm 0,9 нг/мл) (p<0,05). При этом уровень общего тестостерона крови оказался абсолютно низким у 26 (62,0%) больных с СНМП/АПЖ и ВАД, а погранично низким – у 16 (38,0%) больных с СНМП/АПЖ и ВАД, соответственно (p<0,05). Среднее значение уровня ГСПС крови составило у мужчин с СНМП/АПЖ и ВАД 83,3 \pm 2,5 нмоль/л, что достоверно выше, чем у эугонадных больных с СНМП/АПЖ контрольной группы (56,5 \pm 10,3 нмоль/л) (p <0,05). При расчете свободного тестостерона по номограмме Вермоуллена оказалось, что только у 4 (9,5%) пациентов с СНМП/АПЖ и ВАД он слегка превышал минимальный уровень, а у остальных 38 (90,5%) больных он был достоверно ниже показателя эугонадных мужчин контрольной группы (198,0 \pm 21,4 пкмоль/л у гипогонадных пациентов с СНМП/АПЖ против 274,6 \pm 12,3 пкмоль/л у эугонадных мужчин с СНМП/АПЖ контрольной группы; p <0,05).

Возрастной андрогенный дефицит у 36/42 (85,7%) пациентов с СНМП/АПЖ протекал по механизмам нормогонадотропного (смешанного)

гипогонадизма (уровень ЛГ оставался в пределах референсных значений), а у 6/42 (14,3%) больных – по механизмам первичного (гипергонадотропного) гипогонадизма, что имело место только у мужчин старше 75 лет и отражало необратимые изменения в клетках Лейдига яичек.

Средний балл по шкале IPSS-QL у гипогонадных мужчин с СНМП/АПЖ составил 16,2 \pm 0,3, а у эугонадных мужчин контрольной группы – 9,2 \pm 2,2, т.е., при наличии симптомов ВАД наблюдались более тяжелые СНМП (p <0,05). Распределение по характеру СНМП у гипогонадных мужчин оказалось следующим: у 10 (23,8%) больных имелись преимущественно обструктивные СНМП, у 12 (28,6%) имелись преимущественно ирритативные СНМП, а у остальных 20 (47,6%) гипогонадных мужчин наблюдались смешанные СНМП, включая ноктурию (рис. 1).

Средний эхосонографический объем предстательной железы у гипогонадных мужчин с СНМП/АПЖ составил 70,1 \pm 2,69 см³ и оказался недостоверно больше, чем аналогичный показатель в контрольной группе эугонадных пациентов с СНМП/АПЖ (65,4 \pm 5,6 см³) (p <0,1). С учетом существенной гетерогенности группы пациентов на стандартной терапии по андрогенному статусу (там были как мужчины с гипогонадизмом, так, очевидно, и без такового) сделать объективное и достоверное заключение о влиянии дефицита тестостерона на объем железы в рамках настоящего исследования не представлялось возможным. Но при этом между уровнем общего тестостерона крови и количеством остаточной мочи по УЗИ была выявлена достоверная отрицательная зависимость (n=42; r= -0,201; p <0,05) (рис. 2).

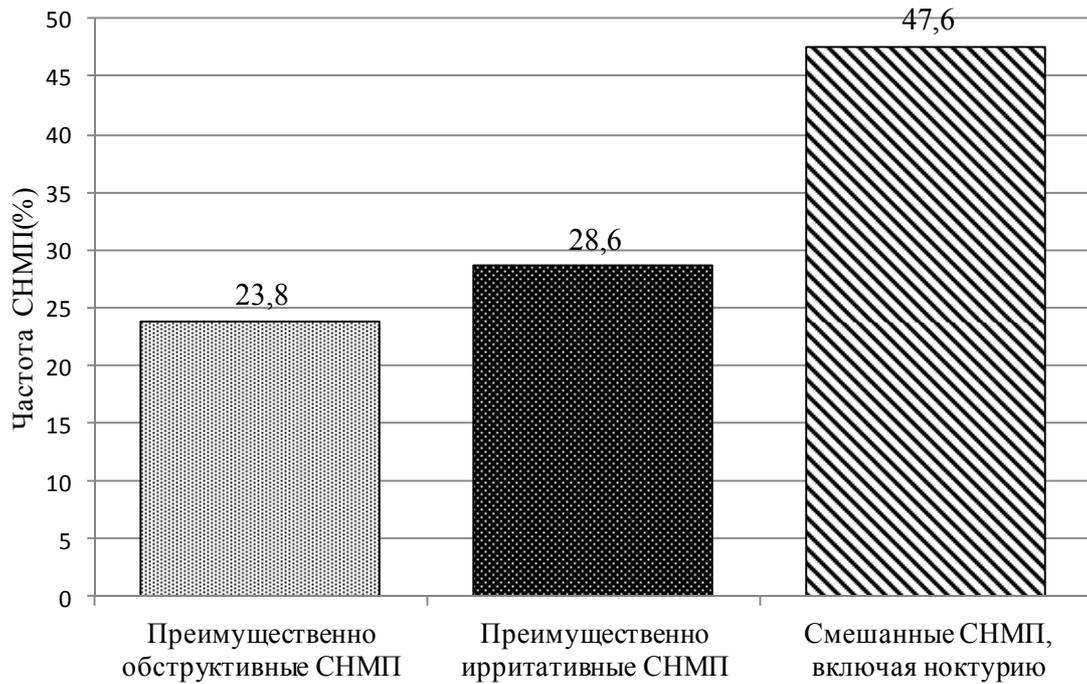


Рис. 1. Распределение гипогонадных мужчин с СНМП/АПЖ в зависимости от клинических проявлений СНМП (n=42).

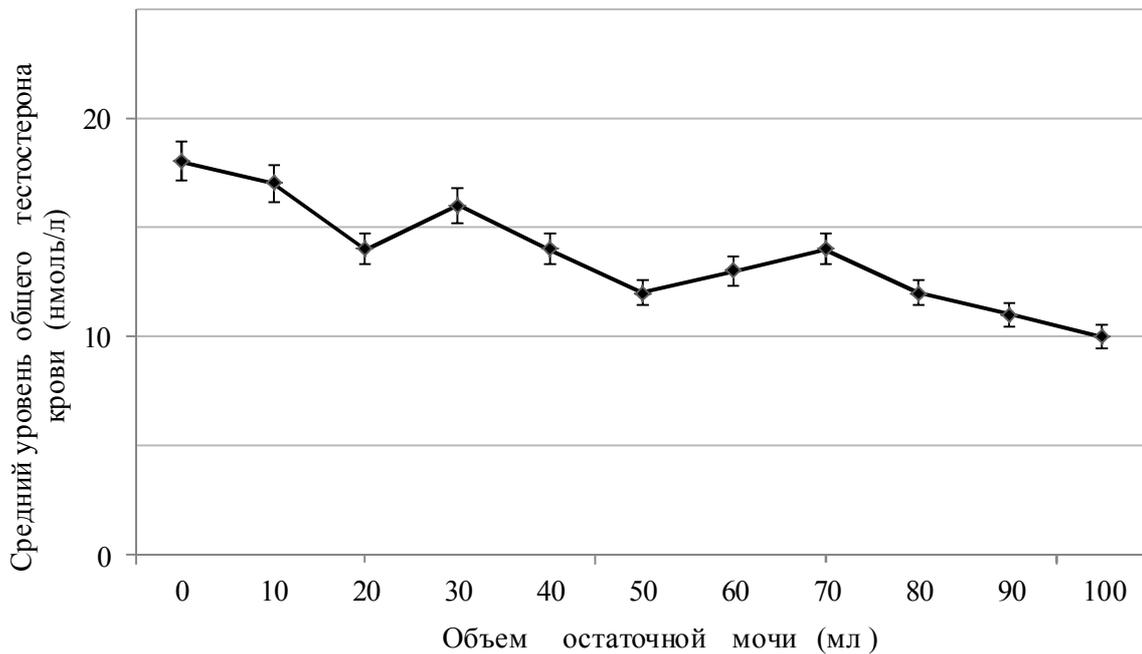


Рис. 2. Взаимосвязь между уровнем общего тестостерона крови и объемом остаточной мочи у гипогонадных мужчин с СНМП/АПЖ (n=42).

Цитологическое исследование секрета предстательной железы выявило достоверно более высокую частоту анатомо-функциональных нарушений в предстательной железе у гипогонадных пациентов по сравнению с эугонадными мужчинами контрольной группы. Так, у 35 из 42 (83,3%) гипогонадных больных с СНМП/АПЖ в секрете предстательной железы было резко сни-

жено содержание лецитиновых зерен, что свидетельствовало о тяжелой андрогенной недостаточности предстательной железы. При нормальном уровне тестостерона подобные патологические нарушения выявлялись лишь у 12 из 40 (30%) больных с СГМП/АПЖ ($p < 0,05$). Частота выявления микрофлоры при исследовании окрашенных препаратов секрета предстательной железы у ги-

погонядных мужчин достигала 57,1% (у 24 из 42), в то время, как только у 8 из 40 (20%) эугонадных мужчин в препаратах секрета предстательной железы идентифицировалась микрофлора. У гипогонядных мужчин в 67% случаев это была Гр(-)-кокиформная микрофлора (доказанный простатопатоген), а в 33% – ассоциация из двух патогенов. У эугонадных мужчин выявлялась преимущественно кокковая микрофлора, участие которой в механизмах инфицирования предстательной железы до сих пор дискутируется.

У 51,2% мужчин с СНМП/АПЖ, т.е., практически у каждого второго, при активной и целенаправленной диагностике с помощью опросника AMS могут быть выявлены симптомы возрастного андрогенного дефицита. Статистический анализ результатов анкетирования (сумма баллов по шкале AMS) выявил достоверное увеличение степени тяжести ВАД с увеличением возраста пациентов ($n=42$; $r=0,324$; $p < 0,05$). При этом симптомы тяжелого, впервые выявленного ВАД установлены у 19,1% обследованных пациентов, т.е., практически у каждого пятого больного с СНМП/АПЖ. При наличии клинико-лабораторных признаков ВАД у мужчин с СНМП/АПЖ достоверно чаще наблюдались более тяжелые СНМП, а по характеру – преимущественно смешанные СНМП (в 47,6% случаев) по сравнению с контрольной группой эугонадных мужчин с СНМП/АПЖ ($p < 0,05$). Между расчетным уровнем свободного тестостерона и частотой ночного мочеиспускания (ноктурии) установлена достоверная положительная связь ($n=42$; $r=0,193$; $p < 0,05$). Несмотря на то что у гипогонядных пациентов с СНМП/АПЖ средний объем предстательной железы оказался больше, чем у эугонадных мужчин контрольной группы, эти различия носили статистически недостоверный характер ($p < 0,1$). Однако между уровнем общего тестостерона крови и количеством остаточной мочи по УЗИ у гипогонядных мужчин с СНМП/АПЖ была выявлена достоверная отрицательная связь ($n=42$; $r=-0,201$; $p < 0,05$), что указывало на критическую роль уровня тестостерона в обеспечении нормальной функции пузырно-простатического сегмента у мужчин.

Кроме того, нами получены лабораторные данные, свидетельствующие о важной роли тестостерона в поддержании нормальной секреторной и бактерицидной функции предстательной железы у больных с СНМП/АПЖ. Так, цитологические исследования продемонстрировали факт высокой распространенности латентного (бессимптомного) хронического простатита у мужчин с СНМП/АПЖ, частота которого при ВАД составила 83,3%, а в его отсутствие – только 30% ($p < 0,05$). У 57,1% гипогонядных мужчин с

СНМП/АПЖ хронический простатит имел доказанную бактериальную природу, в то время как при нормальном уровне тестостерона у мужчин с СНМП/АПЖ идентифицированные микроорганизмы в 76% случаев были представлены кокковой микрофлорой, патогенетическая роль которой в механизмах хронического инфекционного простатита окончательно не доказана.

Проведенное исследование выявило высокую и прогрессивно увеличивающуюся с возрастом частоту возрастного андрогенного дефицита у мужчин с СНМП/АПЖ, составившую 51,2%, а также негативное влияние возрастного дефицита тестостерона на клинико-лабораторные и эхосонографические характеристики СНМП независимо от размеров АПЖ. Низкий уровень тестостерона у мужчин с СНМП/АПЖ находится в достоверной корреляционной обратной связи с характером и степенью тяжести СНМП, в том числе, noctурии, функциональным состоянием пузырно-простатического сегмента, оцененным по объему остаточной мочи, а также с уровнем сохранности секреторной и бактерицидной функции предстательной железы, приводя к достоверно более частому развитию хронического воспалительного процесса в ткани железы, который при наличии ВАД в 57,1% случаев имеет бактериальную природу. Эти важные клинико-лабораторные и эхосонографические особенности пациентов с СНМП/АПЖ на фоне ВАД требуют существенной оптимизации имеющихся диагностических алгоритмов, разработанных для данной категории больных, с обязательным включением минимального объема лабораторной гормональной диагностики (определение уровней общего тестостерона, ЛГ, ГСПС в крови и расчет свободного тестостерона) и цитологии секрета предстательной железы при обследовании всех пациентов с СНМП/АПЖ независимо от предполагаемого метода их коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Братчиков О.И., Шумакова Е.А., Шукри Мохамед А.А., Трифонов Е.Ю., Хмарук А.П., Крюков А.А., Михайлов Д.В. Оптимизация методов медикаментозного лечения больных аденомой предстательной железы // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2011. – № 3. – С. 34-41.
2. Верткин А.Л., Родюкова И.С., Галкин И.В., Аринина Е.Н. Не просто простата: проблемы доброкачественной гиперплазии предстательной железы у пожилых // Фарматека. – 2009. – № 9. – С. 50-55.
3. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. – М. : Практическая медицина, 2006. – 240 с.
4. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов О.Л., Фомин А.М., Тишова Ю.А., Греков Е.А. Бессимп-

- томная доброкачественная гиперплазия предстательной железы: лечить или не лечить? // Эффективная фармакотерапия. Урология. – 2012. – № 4. – С. 20-22.
5. *Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Греков Е.А., Ворслов Л.О., Фомин А.М., Тишова Ю.А.* Комбинированная терапия андрогенами и ингибиторами 5- α -редуктазы в лечении пациентов АПЖ с возрастным гипогонадизмом: целесообразность, эффективность и безопасность // *Consilium Medicum*. – 2012. – № 7. – С.10-18.
 6. *Chong C., Fong L., Lai R., Koh Y.T., Lau W.K., Hartman M., Chia S.E.* The prevalence of lower urinary tract symptoms and treatment-seeking behaviour in males over 40 years in Singapore: a community-based study // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2012. – Vol. 15, N 3. – P. 273-277.
 7. *Fitzpatrick J.M., Desgrandchamps F., Adjali K., Gomez Guerra L., Hong S.J., El Khalid S., Ratana-Olarn K.* Reten-World Study Group. Management of acute urinary retention: a worldwide survey of 6074 men with benign prostatic hyperplasia // *BJU Int.* – 2012. – Vol.109, N 1. – P. 88-95.
 8. *Huh J.S., Kim Y.J., Kim S.D.* Prevalence of Benign Prostatic Hyperplasia on Jeju Island: Analysis from a Cross-sectional Community-based Survey // *World J Mens Health.* – 2012. – Vol. 30, N 2. – P. 131-137.
 9. *Kelly D.M., Jones T.H.* Testosterone: a metabolic hormone in health and disease // *J Endocrinol.* – 2013. – Vol. 217, N 3. – P. 25-45.
 10. *Lunenfeld B., Mskhalaya G., Kalinchenko S., Tishova Y.* Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in men – a suggested update // *Aging Male.* – 2013. – Vol. 16, N 4. – P. 143-150.
 11. *Marberger M., Harkaway R., de la Rossette J.* Optimizing the medical management of benign prostatic hyperplasia // *Eur. Urol.* – 2004. – Vol. 45, N 4. – P. 411-419.
 12. *Moreira E.D. Jr, Neves R.C., Neto A.F., Duarte F.G., Moreira T.L., Lobo C.F., Glasser D.B.* A Population-based survey of lower urinary tract symptoms (LUTS) and symptom-specific bother: results from the Brazilian LUTS epidemiology study (BLUES) // *World J Urol.* – 2013. – Vol. 31, N 6. – P. 1451-1458.
 13. *Rohrmann S., Nelson W.G., Rifai N.* Serum sex steroid hormones and lower urinary tract symptoms in Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *Urology.* – 2007. – Vol. 69. – P. 708-713.
 14. *Schatz G., Brössner C., Schmid S.* Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: correlation of age, hormonal status, and lower urinary tract function. The Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology // *Urology.* – 2000. – Vol. 55. – P. 397-402.
 15. *Tomita K., Mizoue T., Matsumoto T.* Lower urinary tract symptoms in relation to lifestyle and medical conditions in Japanese workers // *Int. J. Urol.* – 2009. – Vol. 16. – P. 493-498.
 16. *Zhonghua Y., Xue Z.* Correlation between metabolic syndrome and clinical progression in patients with benign prostatic hyperplasia // *Int. J. Urol.* – 2010. – Vol. 1, N 12. – P. 996-1003.