УДК 616.31

Т. Г. Петрова, Д. Д. Цырендоржиев, А. А. Ильин, И. В. Соловьева, Д. В. Земерова, А. Л. Шаповалова, Б. Д. Цырендоржиев, А. М. Монтотов, М. В. Юрьева

СОСТОЯНИЕ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет,
ГУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, Новосибирск
ЗАО Стоматологическая поликлиника № 9, Новосибирск

Представлены результаты оценки про- и антиоксидантной активности ротовой жидкости (РЖ) при хроническом генерализованном пародонтите (ХГП) различной степени тяжести до и после консервативного и хирургического лечения. Выявлено, что выраженность параметров окислительного стресса, связанного с повышением прооксидантной активности (ПОА) и снижением антиоксидантной активности (АОА) РЖ достоверно растет по мере возрастания степени тяжести ХГП. Установлено, что показатели клинического состояния пародонта, ПОА и АОА РЖ больных ХГП нормализуются как после консервативного, так и после хирургического лечения. Снижение этих показателей было более значимым после хирургического лечения больных ХГП средней степени тяжести. При оценке эффективности консервативного лечения неудовлетворительный результат выявлен у 17,7 % больных ХГП средней степени тяжести и у 28,6 % пациентов с тяжелой степенью тяжести ХГП. После хирургического лечения только у 14,4 % больных ХГП тяжелой степени тяжести был выявлен неудовлетворительный результат. В качестве критерия активности воспалительного процесса и эффективности лечения ХГП рекомендуется оценивать ПОА и АОА РЖ, а также коэффициент их соотношения, позволяющий оценивать степень окислительного стресса.

Ключевые слова: стоматология, парадонтит, ротовая жидкость, про- и антиоксиданты.

Нарушение свободнорадикального окисления (СРО), в первую очередь его активация, являясь ключевым событием в развитии ряда патологий, в одних случаях может быть основной причиной заболевания, а в других — следствием и осложняющим фактором [1]. Усиление СРО в пародонте, ротовой жидкости (РЖ) и протоковой слюне описано при антиоксидантной недостаточности [2], стрессе и гипокинезии [3], пародонтите [4].

При срыве защиты физиологической антиоксидантной системы (АОС) (в условиях низкого поступления экзогенных антиоксидантов, воспаления, стресса, ишемии, гипер- и гипоксии) СРО лавинообразно разветвляется в тканях. СРО инициируется активными метаболитами кислорода (АМК), основными продуцентами которых являются нейтрофилы, моноциты/макрофаги и другие клетки, т. е. ключевые клетки-эффекторы воспаления [5]. АМК вызывают разнообразные изменения на молекулярном уровне (в том числе окисление SH-групп белков и пептидов, другие окислительно-восстановительные изменения, образование ковалентных сшивок, различные нарушения структуры белков, перекисное окисление липидов), приводящие к повреждениям, выявляемым на уровне мембран, а затем на уровне ткани (органа) и организма в целом [6].

Процессу запуска и развития СРО в организме противостоит система защиты от свободнорадикальной деградации липидной фазы мембран и липопротеинов. В зависимости от места локализации факторы АОС делятся на водо- и жирорастворимые, а по механизму действия распределяются на ферментативные и неферментативные антиоксиданты, взаимодействующие с радикалами и элиминирущие их из системы; на

хелаторы и окислители ионов Fe^{2+}; на вещества, оказывающие мембранотропное действие, так называемые структурные антиоксиданты [7].

С учетом того, что в полости рта содержится целый спектр флогогенных и противовоспалительных продуктов, запускающих и ингибирующих процессы СРО, определение про- и антиоксидантной активности в полости рта позволяет получить сведения для разработки объективных критериев диагностики и эффективности лечения пародонтита. В связи с этим представляется оправданным анализ соотношения параметров прооксидантной активности (и/или флогогенного потенциала) и антиоксидантного статуса в РЖ больных при их консервативном и хирургическом лечении.

Цель исследования — изучить состояние про- и антиоксидантной активности РЖ больных хроническим генерализованным пародонтитом различной степени тяжести для оценки активности воспалительного процесса и эффективности консервативного и хирургического лечения.

Материал и методы

Всего обследовано 79 больных хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) средней (42) и тяжелой (37) степени тяжести. Контрольную группу составили 24 человека с интактным пародонтом. Возраст обследованных лиц варьировался от 18 до 45 лет. При постановке диагноза ХГП использовали классификацию болезней пародонта, принятую на XVI Пленуме Всесоюзного научного общества стоматологов в 1983 г. [8].

Для оценки клинических проявлений ХГП применяли методы индексной диагностики состояния пародонта: оценку гигиенического состояния полости рта проводили с помощью индекса гигиены (OHI-S) по Грину – Вермильону (1969). Для определения степени воспаления десны использовали папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс в модификации Парма (1964), для оценки тяжести пародонтита — пародонтальный индекс Рассела (1956). Консервативное лечение начинали с санации полости рта, устранения зубных отложений с помощью ультразвукового аппарата в сочетании с антисептической обработкой десен 1 %-м раствором перекиси водорода и фурацилина (1:5 000). Наряду с мероприятием профессиональной гигиены полости рта использовали гель метрогил-дента. Для применения метрогил-дента использовали методику, предложенную А. И. Грудяновым и соавт. (2002) [9]. Хирургическое лечение заключалось в открытом кюретаже пародонтальных карманов или лоскутных операциях по показаниям. Результаты лечения оценивали как хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные. О хороших результатах говорили, если наблюдалась нормализация лабораторных и индексных показателей, характеризующих степень воспаления, со стойкой стабилизацией клинического состояния. Удовлетворительные результаты характеризовались устранением клинических признаков воспаления с сохранением повышенных лабораторных показателей. Неудовлетворительные результаты выражались в сохранении высоких лабораторных показателей на фоне незначительного клинического улучшения.

Клиническое обследование и лабораторные исследования проводили в момент поступления больных и на 14-е сутки после лечения.

Для получения РЖ использовалась методика Ясиновского с собственными модификациями [10]. Прооксидантная активность (ПОА) РЖ определялась по методу Д. Н. Маянского с соавт. (1996) [11]. Метод лейкоцитмодулирующей активности использовался в качестве интегральной оценки ПОА РЖ. В кюветы для хемилюминесцентного анализа, содержащие $5 \cdot 10^5$ нейтрофилов здоровых доноров, 0,7 мл бесцветного раствора Хэнкса и 0,1 мл 0,1мМ раствора люминола, добавляли тестируемые образцы РЖ. Результат ПОА РЖ оценивали в условных единицах по индексу стимуляции: $I_{SUM\ опыт} / I_{SUM\ контроль}$, где $I_{SUM\ опыт}$ — суммарный хемилюминесцентный ответ (ХЛ ответ) лейкоцитов при добавлении РЖ больных; $I_{SUM\ контроль}$ — суммарный ХЛ ответ лейкоцитов без образцов РЖ (добавляли бесцветный раствор Хэнкса). Оценку антиоксидантной активности (АОА) проводили хемилюминесцентым методом по методике Г. И. Клебанова и соавт. (1999) [7] по степени торможения ХЛ тестируемыми образцами РЖ в системе $Hb+H_2O_2$+люминол.

Исследования ПОА и АОА РЖ проводили с помощью биохемилюминометра «СКИФ-0306М» (НПО «Наука», Красноярск).

Для более тщательного изучения взаимодействия про- и антиоксидантной систем рассчитывали коэффициент их соотношения $К_С$ по следующей формуле: $К_С$ = ПОА / АОА.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью лицензированных пакетов прикладных программ «Statistica 5.0» и «Microsoft Exel 7.0» на PC Pentium-IV. Проводилась оценка значимости различий двух средних арифметических значений по t-критерию Стьюдента и его достоверность.

Результаты и обсуждение

Результаты оценки ПОА РЖ больных ХГП различной степени тяжести предсталвены в табл. 1. В контрольной группе показатель ПОА РЖ варьировался от 0,21 до 0,45 усл. ед. и в среднем составил 0,330±0,027 усл. ед. ПОА РЖ больных ХГП со средней степенью тяжести в 2,8 раза превышала контрольное значение (p<0,001). У больных ХГП с тяжелой степенью тяжести ПОА РЖ варьировалась от 0,96 до 1,31 и в среднем в 3,4 раза была выше, чем в контрольной группе (p<0,001). При этом у всех больных (100 %) индивидуальные показатели ПОА РЖ превышали максимальные значения в контроле. После консервативного лечения значение ПОА РЖ у больных ХГП средней степени тяжести достоверно снижается в 1,8 раза, а у больных с тяжелой степенью — в 1,6 раза по сравнению с соответствующими значениями до лечения (p<0,001).

После хирургического лечения у больных ХГП средней степени тяжести значение ПОА РЖ снизилось по сравнению с исходными показателями в 2,45 раза, а при тяжелой степени — в 2,4 раза (в обоих случаях p<0,05).

Из табл. 2 следует, что значение АОА РЖ у здоровых лиц в среднем составило 10,10±0,62 усл. ед. и варьировалось от 7,8 до 13,3 усл. ед. У больных ХГП значение АОА РЖ было ниже, чем в контроле. При этом значение АОА РЖ больных ХГП средней степени тяжести в среднем было в 1,98 раза ниже, чем в контроле, а при тяжелой степени — в 2,46 раза (p<0,05). Анализ индивидуальных значений АОА РЖ выявил значительную их вариабельность. Так, у больных ХГП со средней и тяжелой степенями тяжести значение АОА РЖ варьировалось соответственно в пределах 3,00–9,64 и 3,18-5,30 усл. ед. Отсюда следует, что низкие значения АОА РЖ (меньше минимального значения в контроле) отмечались у 54 % больных ХГП со средней степенью тяжести и у 100 % — с тяжелой степенью.

После консервативного лечения значение АОА РЖ у больных ХГП средней степени тяжести достоверно повышалось в 1,4 раза, а у больных с тяжелой степенью — в 1,5 раза по сравнению с соответствующими значениями до лечения. После хирургического лечения больных ХГП АОА РЖ возросла в 1,7 раза как при средней степени тяжести заболевания, так и при тяжелой (в обоих случаях p<0,05).

Среднее значение коэффициента соотношения $К_С$ ПОА/АОА РЖ в контрольной группе составило 0,030±0,004 усл. ед. (табл. 3). У больных ХГП средней степени тяжести значение $К_С$ было в 7 раз выше контроля, а при тяжелой степени — в 9,3 раза выше (p<0,001).

Таблица 1

Изменение параметров ПОА ротовой жидкости больных ХГП различной степени тяжести при консервативном и хирургическом лечении (M±m)

Лечение	Контроль	Больные ХГП	
		средней степени	тяжелой степени
До лечения	0,33±0,03 (24)	0,93±0,05 *(39)	1,12±0,04*(35)
Консервативное		0,52±0,04*/^{X} (17)	0,70±0,06*/^{X} (14)
Хирургическое		0,38±0,04^{X} (22)	0,46±0,05^{X} (21)

*Примечание. В скобках – число обследованных больных; * – p<0,05 по сравнению с контролем; ^{X} – p<0,05 по сравнению с исходными значениями до лечения.*

Таблица 2

Изменение параметров АОА ротовой жидкости больных ХГП различной степени тяжести при консервативном и хирургическом лечении (M±m)

Лечение	Контроль	Больные ХГП	
		средней степени	тяжелой степени
До лечения	10,1±0,62 (24)	5,1±0,4 *(39)	4,10±0,23*(28)
Консервативное		7,3±0,5**/^{X} (17)	6,11±0,39*/^{X} (17)
Хирургическое		8,5±0,4^{X} (22)	7,1±0,5**/^{X} (11)

*Примечание. В скобках – число обследованных больных; * – p<0,05; ** – p<0,01 по сравнению с контролем; ^{X} – p<0,05 по сравнению с исходными значениями до лечения.*

Таблица 3

Изменение коэффициента соотношения ($К_С$) ПОА/АОА ротовой жидкости больных ХГП различной степени тяжести при консервативном и хирургическом лечении (M±m)

Лечение	Контроль	Степень тяжести ХГП	
		Средняя	Тяжелая
До лечения	0,03±0,004 (24)	0,210±0,024*(39)	0,280±0,022*(28)
Консервативное		0,08±0,01*/^{X} (17)	0,11±0,01*/^{X} (17)
Хирургическое		0,040±0,009^{X} (22)	0,060±0,007*/^{X} (11)

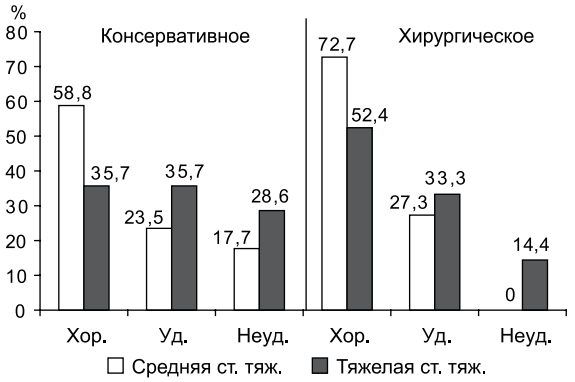
*Примечание. В скобках – число обследованных больных; * – $p<0,05$ по сравнению с контролем; ^{X} – $p<0,001$ по сравнению с исходными значениями до лечения.*

После консервативного лечения $К_С$ РЖ у больных ХГП средней степени тяжести достоверно снижался в 2,6 раза, а при тяжелой степени — в 2,5 раза по сравнению с аналогичным показателем до лечения. После хирургического лечения у больных ХГП со средней степенью тяжести $К_С$ РЖ снизился в 5,25 раза, а у больных с тяжелой степенью — в 4,7 раза (в обоих случаях $p<0,001$). В первом случае $К_С$ РЖ практически достигал нормальных значений.

Результаты оценки эффективности лечения больных ХГП различной степени тяжести представлены на рисунке. После консервативного лечения больных ХГП средней степени тяжести хороший и удовлетворительный результат соответственно был у 58,8 и 23,5 %, в то время как у пациентов с тяжелой степенью заболевания эти показатели были равными — 35,7 %. В результате консервативного лечения неудовлетворительный результат был выявлен у 17,7 % больных ХГП со средней степенью тяжести и у 28,6 % с тяжелой степенью. После хирургического лечения отмечен рост числа больных ХГП с хорошим и удовлетворительным результатом. Так, хороший и удовлетворительный результат после хирургического лечения больных ХГП средней степени тяжести зафиксирован соответственно у 72,7 и 27,3 %, а при тяжелой степени — у 52,4 и 33,3 %. После хирургического лечения больных ХГП средней степени тяжести неудовлетворительных результатов не зафиксировано, а у больных с тяжелой степенью они составили 14,4 %. В этом случае следует отметить, что число неудовлетворительных результатов после хирургического лечения было почти в два раза меньше, чем после консервативной терапии (рисунок).

Таким образом, в зависимости от степени тяжести ХГП отмечается повышение ПОА и снижение АОА РЖ. При этом у больных ХГП как со средней, так и с тяжелой степенями тяжести исходные значения $К_С$ РЖ значительно превышали контрольные цифры. Это свидетельствует о преобладании прооксидантных факторов в ротовой полости при ХГП на фоне снижения факторов АОС. Дисбаланс в системе оксиданты – антиоксиданты в сторону усиления окислительных процессов в литературе называют феноменом «окислительного стресса» [6]. Отсюда следует, что у больных с воспалительными заболеваниями пародонта в зоне поражения развивается выраженный окислительный стресс, что может привести к развитию структурных повреждений в результате непосредственного или опосредованного действия свободных радикалов или вторичных продуктов индуцируемых ими процессов, например свободнорадикального ПОЛ [12, 13]. Подобные результаты получены Ю. А. Петровичем и соавт. (2001) [14]. Этими исследователями введен интегральный коэффициент, характеризующий СРО и антиоксидантную защиту, а также новый «остаточный» коэффициент, отражающий результативность применения антиоксидантов при пародонтите.

Как консервативное, так и хирургическое лечение способствовало быстрому устранению симптомов воспаления (отечности, кровоточи-



Характеристика эффективности консервативного и хирургического лечения больных ХГП различной степени тяжести

вости десен). После проведенного лечения у больных ХГП отмечалось клинически определяемое улучшение состояния пародонта. Однако при объективном обследовании после консервативного лечения явления отека и гиперемии десны отмечены у 29,4 % больных ХГП средней степени тяжести и у 53,3 % больных с тяжелой степенью. В то же время после хирургического лечения эти симптомы сохранялись у 8 % больных ХГП средней степени тяжести и у 18,8 % больных с тяжелой степенью. Результаты клинического обследования совпадают с данными, полученными в работах [15-17].

В целом после хирургического лечения улучшение клинического состояния пародонта было более выраженным у больных ХГП средней степени тяжести, в отличие от больных с тяжелой степенью. При этом важно отметить, что после хирургического лечения клиническое состояние пародонта у больных ХГП как со средней, так и с тяжелой степенью тяжести, было значительно лучше, чем после консервативного лечения. Результаты исследования показали, что лечение больных ХГП различной степени тяжести приводит к значительному изменению ПОА и АОА РЖ и соответственно их соотношения. При хирургическом лечении отмечено наиболее значимое снижение ПОА и повышение АОА РЖ во всех группах больных ХГП. Наиболее выраженный эффект в нормализации смещения баланса ПОА/АОА РЖ в сторону снижения прооксидантного потенциала отмечен при хирургическом лечении больных ХГП со средней степенью тяжести.

Как известно, ключевым патогенетическим звеном воспалительного процесса пародонта является повышенная миграция лейкоцитов в полость рта, обусловленная высоким содержанием микробных антигенов и других хемотактических факторов. При этом между тяжестью заболевания и размером миграции существует прямо пропорциональная зависимость [18, 19]. Фагоцитирующие клетки (Нф и макрофаги) санируют очаг воспаления через продукцию АМК и лизосомальных ферментов, способствуя росту прооксидантного потенциала в зоне поражения [4, 14, 20]. Следовательно, эффективность консервативного лечения, вероятно, связана с включением в схему терапии геля метрогил-дента, поскольку данный препарат обладает не только антимикробным, но и иммуномодулирующим действием, обеспечивая снижение флогогенного потенциала в ротовой полости, особенно в очаге воспаления [9, 21]. При хирургическом вмешательстве удаляется очаг воспаления, что приводит к значительному облегчению запуска репаративных процессов.

Таким образом, анализ полученных результатов позволяет сделать следующие выводы:

- Выраженность параметров окислительного стресса ($К_С$), связанного с повышением прооксидантного потенциала (ПОА) и снижением АОА РЖ, достоверно растет по мере возрастания степени тяжести ХГП.
- Показатели клинического состояния пародонта, ПОА и АОА РЖ больных ХГП нормализуются как после консервативного, так и после хирургического лечения. Снижение ПОА РЖ было более значимым после хирургического лечения больных ХГП средней степени тяжести.
- При оценке эффективности консервативного лечения неудовлетворительный результат выявлен у 17,7 % больных ХГП средней степени тяжести и у 28,6 % пациентов с тяжелой степенью. После хирургического лечения только у 14,4 % больных ХГП с тяжелой степенью был выявлен неудовлетворительный результат.
- Критериями активности воспалительного процесса и эффективности лечения ХГП могут быть параметры ПОА и АОА, а также коэффициент их соотношения $К_С$, позволяющий оценивать степень окислительного стресса.

PRO- AND ANTIOXIDANT ACTIVITY CONDITIONS OF ORAL LIQUID OF CHRONIC GENERALIZED PARODONTITIS PATIENTS A VARIOUS DEGREE OF WEIGHT BEFORE AND AFTER TREATMENT

T. G. Petrova, D. D. Tsyrendorzhiev,
A. A. Ilyin, I. V. Solovieva, D. V. Zemerova,
A. L. Shapovalova, B. D. Tsyrendorzhiev,
A. M. Montotov, M. V. Yurieva

Results of estimation pro- and antioxidant activity of oral liquid (OL) at chronic generalized parodontitis (CGP) a various degree of gravity before and after conservative and surgical treatment are reported. Parameters of the oxidative stress connected to increase prooxidant activity (POA) and decrease antioxidant activity (AOA)

OL authentically grows in process of increase of a degree of gravity CGP. It is established, that parameters clinical condition of parodontium POA and AOA OL are authentically normalized, as after conservative, and surgical treatment. Decrease in these parameters was more significant after surgical treatment of CGP patients of an average degree of gravity. As criterion of activity of inflammatory process and efficiency of treatment CGP it is recommended to estimate POA and AOA OL and also factor of their parity, allowing estimating a degree of oxidative stress.

Литература

1. *Владимиров Ю. А.* Свободные радикалы в живых системах / Ю. А. Владимиров, О. А. Азизова, А. И. Деев. – М., 1991. – 249 с.

2. *Тарасенко Л. М., Девяткина Т. А., Цебржинский О. И. и др.* Реакция слюнных желез на острый стресс // Физиол. журн. – 1990. – № 2 – С. 104-106.

3. *Непорада К. С.* Коррекция тимопентином стрессорной реакции тканей пародонта в зависимости от типологических свойств организма // Вісник стоматології. – 1995. – № 3. – С. 177-181.

4. *Невельский М. Я.* Вільнорадикальные окислення – ведучий фактор в стоматологічній патології та обгрунтування методов його коррекції // Вестн. проблем биологии и медицины. – 1998. – № 1. – С. 17-24.

5. *Маянский Д. Н.* Лекции по клинической патологии / Д. Н. Маянский, И. Г. Урсов. – Новосибирск, 1997. – 249 с.

6. Окислительный стресс: прооксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков и др. – М., 2001. – 556 с.

7. *Клебанов Г. И., Теселкин Ю. О., Бабенкова И. В.* Антиоксидантная активность сыворотки крови // Вестн. РАМН. – 1999. – № 2. – С. 15-22.

8. *Иванов В. С.* Заболевания пародонта. – 3-е изд. / В. С. Иванов. – М., 1998. – 257 с.

9. *Грудянов А. И., Дмитриева Н. А., Овчинникова В. В.* Обоснование оптимальной концентрации препарата Метрогил-дента при лечении воспалительных заболеваний пародонта // Стоматология. – 2002. – № 1. – С. 44-47.

10. *Цырендоржиев Д. Д., Петрова Т. Г., Ванюнина В. В., Попова М. А.* Патогенетические аспекты воспалительных заболеваний пародонта с использованием иммунокорректоров // Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия. – Новосибирск, 2005. – С. 164-167.

11. Диагностическая ценность лейкоцитарных тестов. Ч. 2. Определение биоцидности лейкоцитов: Метод. рекомендации / Д. Н. Маянский, Д. Д. Цырендоржиев, О. П. Макарова и др. – Новосибирск, 1996. – 47 с.

12. *Danesh-Meyer M.* Progresson and prognosis of destructive periodontal disease // J. Periodontol. – 1998. – Vol. 75. – P. 11-17.

13. *Slater T. F., Cheeseman K. G.* Free radical mechanisms of tissue injury and mechanisms of protection // Reactive oxygen species in chemistry, biology and medicine. New York, 1988. – P. 1-14.

14. *Петрович Ю. А., Лемецкая Т. И., Пузин М. Н.* Интегральный коэффициент, характеризующий свободнорадикальное окисление и антиоксидантную защиту, и новый «остаточный» коэффициент, отражающий результативность применения антиоксидантов при пародонтите // Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 38-41.

15. *Булгакова А. И., Медведев Ю. А., Чемикосова Т. О. и др.* Влияние пиобактериофага поливалентного и интерферона на лечение хронического генерализованного пародонтита // Иммунология, аллергология и инфектология. – 2000. – № 2. – С. 2-4.

16. Современные аспекты клинической пародонтологии / Под ред. Л. А. Дмитриевой. – М., 2001. – 125 с.

17. *Цепов Л.М., Николаев А. И.* К пересмотру вопросов патогенеза и принципов лечения хронического генерализованного пародонтита // Рос. стоматол. журн. – 2001. – № 3. – С. 43-45.

18. *Ванюнина В. В.* Особенности патогенеза и лечения хронического катарального гингивита у больных дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. …. канд. мед. наук. – Новосибирск, 2000. – 21 с.

19. *Максимовский Ю. М., Чиркова Т. Д., Фролова Т. А. и др.* Клинико-иммунологические особенности патогенеза катарального гингивита (Сообщение 1) // Стоматология. – 2003. – № 3. – С. 24-27.

20. *Barnes P. J.* Reactive oxygen species and airway inflammation // Free Radical Biol. and Med. – 1990. – Vol. 9. – P. 235-243.

21. Метрогил-дента. Информация для специалистов. Приказ № 106 Фармокологического Государственного Комитета МЗ РФ от 10 декабря 1998.