



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **69982** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
A61K 31/00
A61K 36/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2011 12369	(72) Винахідник(и): Черкасова Вікторія Сергіївна (UA), Фролов Валерій Митрофанович (UA), Пересадін Микола Олександрович (UA), Андросов Євген Дмитрович (UA)
(22) Дата подання заявки: 21.10.2011	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.05.2012	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.05.2012, Бюл.№ 10	(73) Власник(и): Черкасова Вікторія Сергіївна, кв. Сонячний, 21, кв. 42, м. Луганськ, 91057 (UA), Фролов Валерій Митрофанович, кв. Леваневського, 2, кв. 2, м. Луганськ, 91002 (UA), Пересадін Микола Олександрович, кв. Леваневського, 2, кв. 1, м. Луганськ, 91002 (UA), Андросов Євген Дмитрович, кв. Ольховський, 10, кв. 244, м. Луганськ, 91015 (UA)

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВУЮЧОЇ ФОРМИ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

(57) Реферат:

Спосіб лікування рецидивуючої форми герпетичної інфекції, що включає введення засобу рослинного походження флакозиду та препарату, що має протизапальну й інтерфероніндукуючу дію, причому як протизапальний та інтерфероніндукуючий препарат вводять амізон.

UA 69982 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до способів лікування рецидивуючих форм інфекційних хвороб.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значним поширенням у сучасних умовах захворюваності на герпетичну інфекцію (ГІ), частим розвитком її рецидивів, що потребує розробки раціональних способів лікування даної патології. Частий розвиток рецидивів ГІ пов'язують, поперед усього, з виникненням у хворих вторинних імунodefіцитних станів, тому в патогенетичному плані доцільно проводити корекцію імунного статусу таких пацієнтів.

Існує спосіб лікування рецидивуючої форми ГІ (РФГІ) шляхом введення хворим протівірусного препарату метисазону (Беляев Н. В. Лечение рецидивирующего генитального герпеса у мужчин метисазоном // Вестник дерматологии и венерологии. - 1980. - № 1. - С. 59-61).

Однак у частини хворих цей спосіб недостатньо ефективний та не забезпечує швидкого одужання. Крім того, введення метисазону протипоказано при наявності у хворих супутньої патології печінки й шлунково-кишкового тракту, яка, нажаль, у сучасних умовах досить часто зустрічається, особливо в умовах великих промислових регіонів, де відмічається екологічно несприятливе забруднення довкілля ксенобіотиками, що негативно впливають на органи травлення.

Відомий також спосіб лікування РФГІ, що включає введення препарату протівірусної дії ацикловіру (зовіраксу), який блокує синтез вірусної ДНК і тому попереджує подальшу реплікацію вірусу простого герпесу (ВПГ) (Хахалин Ф. И. Ацикловир в лечении острых и рецидивирующих герпесных заболеваний // Клиническая фармакология и терапия. - 1995. - № 4. - С. 78-81).

Але ацикловір при вживанні всередину всмоктується лише на 20 %. Крім того, при введенні ацикловіру нерідко виникають диспептичні розлади - нудота, блювання, а також головний біль і шкірні алергічні реакції, підвищена стомленість, а в частини хворих - ураження печінки з підвищенням рівня білірубіну й активності сироваткових амінотрансфераз, тобто розвиток токсичного медикаментозного гепатиту.

Запропоновано також використання валінового аналога ацикловіру - валацикловіру (комерційна назва - валтрекс) для лікування РФГІ (Семенова Т. Б., Губанова Е. Н. Клиническая эффективность валтрекса в терапии генитального герпеса // Клиническая фармакология и терапия. - 1998. - № 1. - С. 77-80).

Цей спосіб краще попереднього, оскільки валтрекс добре всмоктується при вживанні всередину. Однак клінічний досвід показує, що при використанні даного способу лікування РФГІ можуть відмічатися такі ж несприятливі побічні реакції, як при вживанні ацикловіру, оскільки обидва препарати дуже близькі за хімічною структурою.

Тому був розроблений спосіб лікування РФГІ, який передбачає введення хворим протівірусного препарату рибавіріну (віразолу), що гальмує синтез ДНК вірусів простого герпесу в клітинах (Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей. - 14-е изд. - Т. 2. - М.: Новая Волна, 2000. - С. 333-334).

До недоліків цього способу відноситься те, що в частини хворих при вживанні рибавіріну виникає біль у шлунку, метеоризм, ураження печінки, що проявляється у вигляді порушення функціональних проб печінки (підвищення рівня білірубіну, активності сироваткових амінотрансфераз тощо).

Відомий також спосіб лікування РФГІ шляхом введення хворим препарату рослинного походження флакозиду усередину по 0,1-0,2 г (1-2 таблетки) 3 рази на добу протягом 5-10 діб поспіль (Фролов В. М., Фролов А. Ф., Шаповалова И. А. Оценка эффективности препарата растительного происхождения флакозида при лечении рецидивирующих форм герпеса // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук, праць. - Київ; Луганськ; Харків, 1998. - Вип. 6 (20). - С. 120-128).

Але флакозид не має значної протизапальної дії, тому в частини хворих тривало зберігаються місцеві запальні процеси на шкірі або слизових оболонках у тих ділянках, де локалізуються елементи герпетичного висипу.

Тому було запропоновано спосіб лікування РФГІ, що включає додаткове введення препарату з протизапальною, знеболюючою (анальгезуючою), жарознижуючою й інтерфероніндукуючою дією - мефенамової кислоти (Декларацийний патент України № 63477 А. - МПК А61К 31/00. - Спосіб лікування рецидивуючого герпесу. - Опубл. 15.01.2004, Бюл. № 1).

Однак при використанні цього способу в частини хворих мефенамова кислота викликає диспептичні явища з боку травного тракту, зокрема нудоту, печію в епігастрії, тяжкість у шлунку й в деяких випадках діарею. Крім того, введення мефенамової кислоти протипоказано при наявності пептичних виразок шлунка або дванадцятипалої кишки, або хронічного ерозивного гастродуоденіту.

У зв'язку з цим був запропонований спосіб лікування РФГІ, який передбачає використання як протизапального й інтерфероніндукуючого препарату циклоферону, що має інтерфероніндукуючі властивості, регулює антитілоутворення, природну кілерну активність Т-лімфоцитів і стимулює фагоцитоз разом з вираженим протизапальним ефектом (Патент України на корисну модель № 58752. - МПК (2011.01) А61К 31/00, А61К 36/00. - Спосіб лікування рецидивуючої герпетичної інфекції. - Опубл. 26.04.2011, Бюл № 8).

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому вибраний як прототип.

До недоліків прототипу відноситься те, що в деяких хворих при використанні й даного способу все ж таки ще мають місце диспептичні явища з боку травного тракту. Тому відомий спосіб-прототип потребує подальшого удосконалення.

Задачею корисної моделі є удосконалення відомого способу лікування РФГІ.

Вказана задача досягається шляхом використання як протизапального й інтерфероніндукуючого препарату амізону.

Амізон - це вітчизняний препарат з протизапальною активністю, який має також антиоксидантну й інтерферогенну активність.

Наша пропозиція щодо використання амізону при лікуванні РФГІ базується на вперше встановленій авторами корисної моделі в експериментальних умовах і потім підтвердженій в клініці закономірності, що амізон, на відміну від циклоферону, не викликає ніяких диспептичних явищ, оскільки він не має подразнюючої дії на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Крім того встановлено, що амізон більш ефективний як імунорегуючий препарат ніж циклоферон, виявляє більш виражену протизапальну активність та його введення не має протипоказань при наявності виразкових уражень шлунка й ДПК.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Хворому з рецидивом ГІ призначають введення флакозиду по 0,1-0,2 г (1-2 таблетки) 3 рази на добу протягом 7-10 діб поспіль і додатково амізон усередину по 0,25 г 3-4 рази в день після вживання їжі протягом 5-10 діб поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

При розробці заявленого способу нами було обстежено дві групи хворих з РФГІ - основна (74 особи) і група зіставлення (69 осіб), переважно молодого віку (18-35 років). Обидві групи були рандомізовані за віком, статтю хворих, локалізацією герпетичних уражень (шкіра носа - *h. nasalis*, червона облямівка губ - *h. labialis*, слизова оболонка рота - герпетичний стоматит; шкіра й слизова оболонка зовнішніх статевих органів - *h. genitalis*), тяжкістю клінічного перебігу рецидиву й загальною тривалістю захворювання на РФГІ.

Хворі основної групи одержували лікування за допомогою комбінації флакозиду й амізону (відповідно до заявленого способу), хворі групи зіставлення - флакозиду й циклоферону (відповідно до відомого способу-прототипу). В обох групах відмічали тривалість збереження загальнотоксичного синдрому й місцевого герпетичного висипу, а потім - в періоді диспансерного нагляду - також частоту наступних рецидивів ГІ протягом 1 року після завершення лікування.

У результаті проведених клінічних досліджень було встановлено, що при використанні заявленого способу лікування РФГІ у хворих основної групи прискорюється термін ліквідації як симптомів загального токсикозу (слабкість, нездужання, пропасниця, головний біль, зниження апетиту й працездатності), так і місцевих уражень на шкірі або слизових оболонках, тобто елементів герпетичного висипу. З таблиці 1 видно, що тривалість збереження загальної слабкості у хворих основної групи (яка отримувала лікування рецидивів ГІ стосовно заявленого способу) скорочувалася в середньому на $1,5 \pm 0,1$ доби ($P < 0,05$), нездужання - на $1,6 \pm 0,1$ доби ($P < 0,05$), головного болю - на $2,2 \pm 0,2$ доби ($P < 0,05$), зниження апетиту - на $2,3 \pm 0,2$ доби ($P < 0,05$), пропасниці - також на $2,4 \pm 0,2$ доби ($P < 0,05$) відносно групи зіставлення, яка отримувала лікування відповідно до відомого способу-прототипу (таблиця 1).

Таблиця 1

Вплив заявленого й відомого способів лікування РФГІ на клінічні показники ($M \pm m$)

Клінічні показники	Групи обстежених		P
	Основна (n=74)	зіставлення (n=69)	
Тривалість збереження (діб):			
загальної слабкості	2,7 \pm 0,2	4,2 \pm 0,2	<0,05
нездужання	2,8 \pm 0,2	4,2 \pm 0,3	<0,05
головного болю	1,9 \pm 0,1	4,1 \pm 0,2	<0,05
зниження апетиту	1,8 \pm 0,1	4,1 \pm 0,2	<0,05
пропасниці	2,3 \pm 0,1	4,7 \pm 0,3	<0,05
зниження працездатності	2,5 \pm 0,2	4,5 \pm 0,3	<0,05
герпетичного висипу на шкірі	3,0 \pm 0,3	5,8 \pm 0,3	<0,05
ерозій на слизових оболонках на місці герпетичних елементів	3,0 \pm 0,2	6,5 \pm 0,4	<0,05
Частота рецидивів ГІ за 1 рік диспансерного нагляду (абс. та %)	$\frac{3}{4,05 \pm 0,8}$	$\frac{8}{11,6 \pm 2,6}$	<0,01

Примітка: стовпчик P відображає вірогідність різниці між показниками в основній групі і групі зіставлення.

Отже, при використанні заявленого способу лікування РФГІ, тривалість збереження симптомів загального токсикозу суттєво знижувалася. Тому тривалість зменшення працездатності скорочувалася у хворих основної групи в середньому на 3,0 \pm 0,2 дні ($P < 0,05$), відносно групи зіставлення.

У хворих основної групи суттєво зменшувалася також тривалість збереження герпетичного висипу на шкірі (h. labialis et nasalis) - в середньому на 2,7 \pm 0,1 дні відносно хворих групи зіставлення. У хворих з наявністю герпетичного висипу на слизових оболонках (при герпетичному стоматиті й генітальному герпесі) тривалість збереження герпетичного висипу (у вигляді ерозій на слизових оболонках) скорочувалася в середньому на 3,5 \pm 0,2 доби ($P < 0,05$). Таким чином, отримані дані свідчать що використання заявленого способу лікування РГІ сприяє скороченню тривалості збереження місцевих уражень шкіри або слизових оболонок при рецидивах герпесу.

Проведення диспансерного нагляду протягом 1 року після завершення лікування свідчило, що використання заявленого способу обумовлює суттєве скорочення частоти наступних рецидивів ГІ. Дійсно, в основній групі, частота розвитку подальших рецидивів ГІ склала (4,05 \pm 0,57) %, у групі зіставлення - (11,6 \pm 2,6) %, тобто скорочувалася в середньому в 2,86 разу при використанні заявленого способу ($P < 0,01$). Це свідчить про достатню ефективність заявленого способу, оскільки, крім прискорення одужання хворих, також вірогідно скорочується частота виникнення наступних рецидивів захворювання.

Нами також була вивчена динаміка деяких імунологічних показників в обох обстежених групах хворих, а саме - рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), який досліджувався методом преципітації в розчині поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 дальтон, кількість загальної популяції Т-клітин (CD-3⁺), субпопуляції Т-хелперів/індукторів (CD4⁺), Т-супресорів/кілерів (CD-8⁺) у цитотоксичному тесті за допомогою специфічних моноклональних антитіл.

В обстежених хворих підраховували також імунорегуляторний індекс як співвідношення субпопуляцій Т-клітин з хелперною й супресорною активністю (CD4/CD8). Отримані при імунологічному обстеженні дані щодо вказаних показників узагальнені в таблиці 2.

Таблиця 2

Імунологічні показники у хворих на РФГІ до початку лікування (М±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених		Р
		основна (n = 74)	зіставлення (n = 69)	
ЦІК, г/л	1,88±0,03	2,83±0,06***	2,98±0,07***	>0,1
CD3 ⁺ , %	69,2±2,3	49,7±1,8**	48,9±1,6**	>0,1
CD4 ⁺ , %	45,5±1,6	30,2±1,2***	29,4±1,1***	>0,1
CD8 ⁺ , %	22,7±0,9	20,8±0,8	19,8±0,7	>0,1
CD4/CD8	2,0±0,03	1,44±0,02**	1,49±0,03**	>0,1

Примітки: у табл. 2 й 3 вірогідність різниці стосовно норми: * - при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$; стовпчик Р відображає вірогідність різниці між показниками в основній групі й групі зіставлення.

З таблиці 2 видно, що до початку лікування в обох групах були однотипові зсуви з боку імунологічних показників, а саме суттєве збільшення концентрацій ЦІК (в основній групі в середньому в 1,51 разу вище за норму, у групі зіставлення - в 1,59 разу), зниження кількості Т-лімфоцитів (в основній групі в середньому в 1,39 відносно норми, у групі зіставлення - в 1,42 разу), дефіцит циркулюючих Т-хелперів за рахунок зниження кількості клітин з фенотипом CD-4⁺ (в основній групі в середньому в 1,51 відносно норми, у групі зіставлення - в 1,55 разу), зменшення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 в основній групі в 1,39 разу відносно норми, у групі зіставлення - в 1,34 разу ($P < 0,05-0,01$). Таким чином, до початку лікування в обстежених хворих обох груп були чітко виражені ознаки вторинного імунодефіцитного стану, переважно за типом відносного супресорного варіанта вторинного імунодефіциту.

Під впливом заявленого способу лікування хворих з РФГІ відмічалася чітко виражена позитивна динаміка імунологічних показників, а саме - ліквідація Т-лімфопенії, збільшення кількості циркулюючих Т-хелперів (CD4⁺), нормалізація імунорегуляторного індексу CD4/CD8 (див. табл. 3). З таблиці 3 видно, що у хворих, які лікувалися відповідно до заявленого способу, відмічена практично повна нормалізація вивчених імунних показників.

Таблиця 3

Імунологічні показники у хворих на РФГІ

Імунологічні показники	після завершення лікування (M±m)			P
	Норма	Групи обстежених		
		Основна (n=74)	зіставлення (n=69)	
ЦІК, г/л	1,88±0,03	1,98±0,03	2,38±0,04*	<0,05
CD3 ⁺ , %	69,2±2,3	68,7±1,9	55,8±1,6*	<0,05
CD4 ⁺ , %	45,5±1,6	44,3±1,4	36,7±1,1*	<0,05
CD8 ⁺ , %	22,7±0,9	21,9±0,8	21,6±0,7	>0,05
CD4/CD8	2,0±0,03	2,02±0,03	1,70±0,02*	<0,01

У групі зіставлення, яка отримувала лікування відповідно до відомого способу-прототипу, також відмічена позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, однак суттєво менш виражена. Тому мала місце вірогідна різниця показників імунітету у хворих основної групи й групи зіставлення. У цілому в групі зіставлення зберігається вірогідно низький рівень CD3⁺, CD4⁺-лімфоцитів та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, вірогідне підвищення концентрації ЦІК відносно основної групи (таблиця 3).

Таким чином, заявлений спосіб лікування РГІ має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу. Використання заявленого способу сприяє прискоренню одужання хворих і вірогідно зменшує ймовірність подальшого розвитку рецидивів, що в клінічному плані покращує результати лікування.

Заявлений спосіб добре переноситься хворими, нами не було виявлено жодних побічних ефектів від проведення лікування, алергічні реакції на вживання запропонованих препаратів також були відсутні. Заявлений спосіб не потребує використання дорогих або дефіцитних ліків, доступний для хворих. Спосіб корисний і може бути використаний в умовах амбулаторно-поліклінічної практики.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1

Хворий Г., студент, 24 роки, страждає на рецидивуючу форму ГІ геніталій протягом 4 останніх років. Герпетичний висип з'являється на шкірі статевого члена й слизовій оболонці уретри, одночасно відмічається підвищення температури, погіршення загального самопочуття. Рецидиви ГІ бувають 3-4 рази на рік, частіше восени й взимку. Останній рецидив ГІ почався 1 добу тому, коли підвищилася температура тіла до 37,4 °С, з'явилася загальна слабкість, нездужання, головний біль, зниження апетиту й одночасно виник висип герпетичних елементів на шкірі статевого члена й слизовій оболонці уретри, що підтверджено при огляді хворого.

Відмічено також збільшення й чутливість пахових лімфатичних вузлів, більше справа. Встановлений діагноз: РФГІ, рецидив генітального герпесу, середньотяжкий перебіг хвороби. Діагноз був підтверджений за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) виявленням специфічних антитіл до ВПГ II типу класу IgM.

При імунологічному обстеженні до початку лікування відмічено підвищення концентрації ЦІК до 2,71 г/л, зниження кількості CD3⁺-клітин до 50 %, CD4⁺ (Т-хелперів) - до 31 % і коефіцієнта CD4/CD8 до 1,46 г/л.

Хворому було призначено лікування рецидиву ГІ відповідно до заявленого способу, а саме флакозид по 0,1 г (1 таблетка) тричі на добу протягом 7 діб і додатково амізон усередину по 0,25 г 3 рази на день після вживання їжі протягом 5 діб поспіль.

Під впливом лікування, що було призначено хворому відповідно до заявленого способу, загальний стан і самопочуття суттєво покращилися. Тривалість збереження головного болю й зниженого апетиту склала 1 добу від початку лікування, загальної слабкості, нездужання, пропасниці й зниженої працездатності - 2 доби, герпетичного висипу на шкірі й ерозій на слизових оболонках на місці герпетичних елементів - 3 доби.

Після завершення лікування РФГІ відповідно до заявленого способу, рівень ЦІК знизився до 1,82 г/л, кількість CD3⁺-клітин підвищилася до 69 %, CD4⁺-лімфоцитів - до 45 %, коефіцієнт CD4/CD8 - до 2,03 (тобто відмічалася його повна нормалізація).

Проведення диспансерного нагляду протягом 1 року після завершення лікування дозволило встановити, що протягом цього терміну рецидивів ГІ не було, стан хворого Г. залишався задовільним.

Приклад 2

Хвора К., водій тролейбуса, 39 років, страждає на РФГІ протягом останніх 7 років, герпетичний висип, як правило, відмічається на червоній облямівці обох губ і на крилах носа. Рецидиви герпесу відмічаються від 4 до 6 раз на рік. Останній рецидив ГІ почався 2 дні тому (h. labialis et nasalis). Хвора скаржилася на загальну слабкість, нездужання, помірний головний біль, зниження апетиту й працездатності, появу герпетичного висипу на шкірі крил носа й червоній облямівці губ. Був встановлений діагноз рецидиву ГІ, який підтверджений за допомогою ІФА виявленням у крові хворої специфічних антитіл до ВПГ I типу класу IgM.

До початку лікування у хворой при імунологічному обстеженні відмічено підвищення рівня ІДК у крові (3,01 г/л), зменшення кількості CD3⁺-лімфоцитів (48 %), числа CD4⁺-клітин (29 %) і коефіцієнта CD4/CD8 (1,36).

Хворій було призначено лікування рецидиву ГІ відповідно до заявленого способу, а саме флакозид по 0,2 г (2 таблетки) 3 рази на добу протягом 10 діб і додатково амізон усередину по 0,25 г 4 рази на день після вживання їжі протягом 10 діб поспіль.

Під впливом лікування, що проводилося, загальний стан і самопочуття хворой суттєво покращилися. Тривалість збереження головного болю й зниженого апетиту склала 2 доби від початку лікування, загальної слабкості, нездужання, пропасниці й зниженої працездатності - 3 доби, герпетичного висипу на шкірі й ерозій на слизових оболонках на місці герпетичних елементів - 4 доби.

Повторне обстеження після завершення лікування відповідно до заявленого способу, дозволило встановити чітку позитивну динаміку імунологічних показників - зниження вмісту ЦІК у сироватці крові до 2,03 г/л, підвищення кількості CD3⁺-лімфоцитів до 67 %, CD4⁺-клітин - до 43 %, нормалізацію коефіцієнта CD4/CD8 (1,98). Отже, під впливом заявленого способу лікування хворой К. відмічена чітка позитивна динаміка вивчених імунологічних показників. Диспансерний нагляд протягом 1 року після завершення лікування дозволив встановити відсутність РФГІ.

Таким чином, заявлений спосіб має суттєві переваги відносно відомого способу (прототипу), сприяє прискоренню досягнення стійкої клінічної ремісії РФГІ й зменшенню імунологічних показників, суттєво зменшує можливість розвитку подальших рецидивів РФГІ. Слід ще раз підкреслити, що авторами корисної моделі не було відмічено жодного випадку небажаної побічної дії від призначення препаратів стосовно заявленого способу й, поперед усього,

амізону. Алергічні реакції на введення флакозиду й амізону були відсутні. Виходячи з вищевказаного, заявлений спосіб можна рекомендувати для широкого використання в клінічній практиці для лікування хворих з РФГІ.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

10

1. Спосіб лікування рецидивуючої форми герпетичної інфекції, що включає введення засобу рослинного походження флакозиду та препарату, що має протизапальну й інтерфероніндукуючу дію, який **відрізняється** тим, що як протизапальний та інтерфероніндукуючий препарат вводять амізон.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що амізон вводять усередину по 0,25 г 3-4 рази на день після вживання їжі протягом 5-10 діб поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

Комп'ютерна верстка Л.Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601