

*О. В. Лысенко, С. Н. Занько***ОЦЕНКА СЕКРЕЦИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ, sFAS-ЛИГАНДА И ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ МИО- И ЭНДОМЕТРИЯ**

ГОУ ВПО «Витебский государственный медицинский университет»

Гиперпластические процессы мио- и эндометрия являются актуальной проблемой современной гинекологии. Миома матки — наиболее часто встречающаяся опухоль у женщин репродуктивного возраста. Распространенность ее составляет 20–30%, а по данным ряда авторов достигает даже 70–80%. Каждое пятое обращение к гинекологу в амбулаторной сети также связано с миомой. Приблизительно половина всех гистерэктомий производится по поводу миомы матки [1–3]. В Республике Беларусь, как и в большинстве стран мира, в течение последних десятилетий отмечается отчетливая тенденция к увеличению гиперпластических процессов эндометрия [4]. Огромную значимость эта проблема приобретает у женщин репродуктивного возраста, когда предстоит решение проблемы сохранения репродуктивного здоровья [5, 6]. Однако чаще всего в своей практике акушер-гинеколог встречается с сочетанной патологией мио- и эндометрия [7].

С середины 80-х годов в гинекологической практике широко применяется ультразвуковое исследование женских внутренних половых органов. Ультразвуковая диагностика с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков позволяет оценить состояние эндометрия и миометрия (их структуру, толщину), определить размеры и локализацию опухоли [8–12]. Очень часто эхография становится скрининговым методом обследования женщин [13]. К основным преимуществам метода следует отнести его безопасность, неинвазивность и широкую доступность. Кроме того, при ультразвуковом исследовании может быть получена дополнительная информация о состоянии матки и придатков. Несмотря на широкую популярность, чувствительность и специфичность ультразвукового выявления патологии эндометрия колеблется в широких пределах, по данным различных авторов. Например, по данным А. Н. Стрижакова и А. И. Давыдова, точность ультразвуковой диагностики ГПЭ составляет 68,5%, полипов эндометрия — 67,7%, рака — 58,3% [11].

В последнее время значительное внимание уделяется изучению местных подсистем иммунитета, в частности иммунитета слизистых при различных заболеваниях [14].

Учитывается, что в реализации противоопухолевого иммунитета особое значение уделяется цитокинам, а изучение их секреции имеет особую актуальность [15–18], поскольку дает возможность расширить представления о механизмах функционирования эндометрия и направлено на решение проблемы ранней диагностики и лечения фоновых заболеваний эндометрия.

Особое внимание в последнее десятилетие исследователи уделяют изучению запрограммированной гибели клетки — апоптоза, в процессе которого удаляются

«нежелательные», биологически нецелесообразные клетки, а также избыточно пролиферирующие опухолевые клетки [10, 19–21]. Ключевой молекулой, запускающей Fas-опосредуемый апоптоз, является Fas-рецептор (синонимы APO-1/CD-95), трансмембранный гликопротеин 1 типа, индуцирующий апоптоз в клетке после взаимодействия с Fas-лигандом [22]. Причиной устойчивости опухолевых клеток к Fas-зависимому апоптозу может быть повышенная продукция ими растворимого Fas-антигена (sFas-антигена), который является продуктом альтернативного сплайсинга полноразмерной молекулы Fas и способен ингибировать Fas-опосредованный апоптоз [22, 23].

Целью настоящего исследования явилось изучение секреции некоторых цитокинов (интерлейкин-2, интерлейкин-4, фактор некроза опухолей- α), sFas-лиганда в аспиратах из полости матки при гиперпластических процессах эндометрия, миоме матки и при их сочетании, а также определение информативности рутинной двухмерной трансвагинальной эхографии в диагностике гиперпластических процессов эндометрия на этапе амбулаторного звена.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находилось 100 женщин репродуктивного возраста, поступивших в гинекологическое отделение с подозрением на гиперплазию эндометрия по данным трансвагинального ультразвукового исследования.

Все пациентки обследованы клинически и лабораторно согласно стандартным протоколам.

В 100% случаев произведено раздельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии для исключения гиперплазии эндометрия. Перед проведением раздельного диагностического выскабливания нами до расширения цервикального канала произведен забор аспиратов из полости матки при помощи аспирационных зондов «Юнона» (Витебск — Санкт-Петербург) для определения в аспирационном содержимом интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-4 (ИЛ-4), фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) и sFas-лиганда.

Определение интерлейкина-2, интерлейкина-4 и фактора некроза опухолей- α производили по общепринятой методике, основанной на методе твердофазного иммуноферментного анализа при помощи наборов реагентов производства ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург, Россия).

Определение sFas-лиганда производили по общепринятой методике, основанной на методе твердофазного иммуноферментного анализа при помощи наборов реагентов производства Beckman Coulter (США).

Расчет концентраций ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α и sFas-лиганда произведен нами при помощи пакета «STATGRAPHICS Plus 5.0».

Биоптаты эндометрия после раздельного диагностического выскабливания в 100% случаев подвергались морфологическому исследованию. После получения гистологического заключения, пациентки были разделены нами на 4 группы в зависимости от наличия миомы матки и гиперпластического процесса эндометрия:

- первую группу составили 20 женщин с миомой матки и эндометрием фазы пролиферации;
- вторую группу составили 35 больных с гиперплазией эндометрия без сопутствующей патологии миометрия;
- в третью группу вошло 25 женщин с миомой матки в сочетании с гиперплазией эндометрия;

- контрольную группу составили 20 женщин с пролиферативным эндометрием без сопутствующей патологии миометрия.

В 100% случаев в 1-й и контрольной группах гистологическое заключение — эндометрий фазы пролиферации, во 2-й и 3-й группах — простая гиперплазия эндометрия без клеточной атипии.

Статистическая обработка данных осуществлена с применением прикладного программного пакета «Statistica 6.0» (StatSoft, Ink. 1994–2001), адаптированного для медико-биологических исследований. Интерпретация полученных результатов осуществлялась путем определения их статистической значимости. Нами использованы параметрические и непараметрические методы анализа. Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с использованием критерия Колмогорова—Смирнова. При использовании описательной статистики определялись параметры: выборочное среднее (Mean); среднее квадратическое отклонение (SD); медиана (Me), 25-й квартиль (25), 75-й квартиль (75). При сравнительном анализе рядов переменных, выраженных в интервальных шкалах, имеющих нормальное распределение, использован *t*-тест для независимых выборок (Критерий Стьюдента (*t*)). При сравнительном анализе рядов переменных, выраженных в интервальных шкалах, не имеющих нормального распределения, использован *U*-тест Манна—Уитни (критерий значимости Манна—Уитни (*U*)). Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось $p < 0,05$ (5%).

Результаты и их обсуждение. Средний возраст пациенток первой группы составил $39,5 \pm 6,2$ лет, второй — $38,9 \pm 4,6$ лет, третьей — $40,7 \pm 2,1$ лет, контрольной — $39,1 \pm 5,3$ лет. Таким образом, все группы сопоставимы по возрасту.

Среди женщин первой группы в плановом порядке в стационар поступило 18 (90%) человек, в экстренном — 2 (10%). Показанием для плановой госпитализации послужили данные трансвагинальной эхографии (подозрение на гиперпластический процесс эндометрия), произведенной в амбулаторных условиях. Показанием для экстренной госпитализации явилось кровотечение из половых путей, а по данным ультразвукового исследования (УЗИ), произведенного амбулаторно в экстренном порядке при обращении женщины, также диагностированы эхоскопические признаки гиперплазии эндометрия. Диагноз миомы матки в этой группе выставлен на основании бимануального влагалищного исследования (размер матки не превышал 7 недель беременности) и УЗИ (наличие от 1-го до 4-х интерстициальных миоматозных узлов до 2,5 см в диаметре).

Во второй группе в плановом порядке в гинекологическое отделение поступило 23 (65,7%) женщин, в экстренном — 12 (34,3%). Показанием для плановой госпитализации в этой группе также послужили данные трансвагинального УЗИ (эхоскопические признаки гиперплазии эндометрия). Показание для экстренной госпитализации — кровотечение из половых путей, а по данным произведенного амбулаторно УЗИ, также заподозрен гиперпластический процесс эндометрия.

В третьей группе все 25 (100%) пациенток поступили в гинекологический стационар в плановом порядке. Показание для госпитализации — гиперплазия эндометрия по данным эхоскопического заключения. Миома матки в этой группе диагностирована при помощи бимануального влагалищного исследования, причем размер матки в этой группе, также как и в первой, не превышал 7 недель беременности, а по УЗИ визуализировалось от 1-го до 5-ти интерстициальных миоматозных узлов до 2,0 см в диаметре.

Все женщины — 20 (100%) — контрольной группы госпитализированы в плановом порядке с подозрением на гиперплазию эндометрия по данным трансвагинального ультразвукового исследования, произведенного амбулаторно.

Наличие экстрагенитальных заболеваний у обследованных женщин представлено в таблице 1.

Таблица 1. Перенесенные экстрагенитальные заболевания

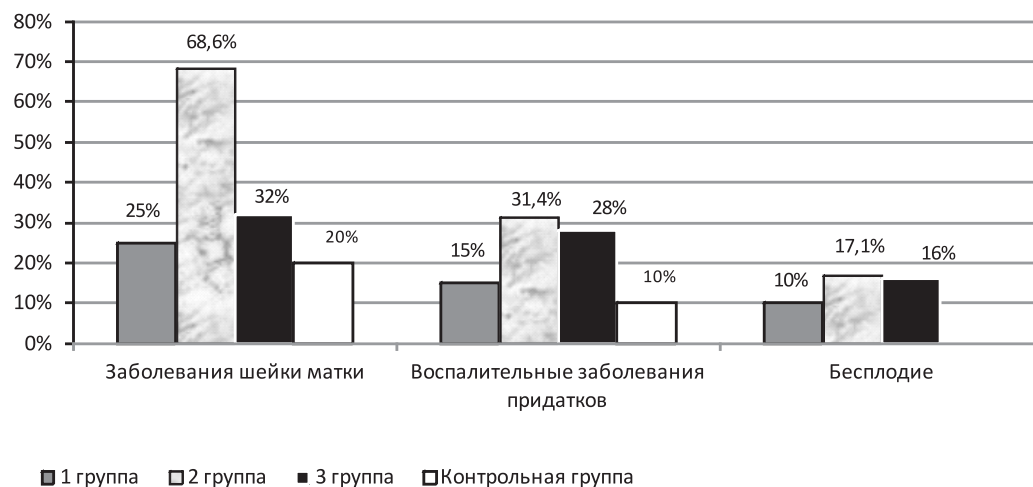
Экстрагенитальные заболевания	1 группа, n = 20, абс. число (%)	2 группа, n = 35, абс. число (%)	3 группа, n = 25, абс. число (%)	Контрольная группа, n = 20, абс. число (%)
Сердечно-сосудистой системы	—	9 (25,7%)	8 (32%)	1 (5%)
Дыхательных путей	—	2 (5,7%)	—	1 (5%)
Желудочно-кишечного тракта	—	2 (5,7%)	—	1 (5%)
Почек, мочевыводящих путей	—	2 (5,7%)	8 (32%)	—
Эндокринные болезни				
Сахарный диабет	—	—	—	—
Щитовидной железы	6 (30%)	3 (8,6%)	7 (28%)	1 (5%)
Ожирение	6 (30%)	7 (20%)	—	4 (20%)

Различные экстрагенитальные заболевания зарегистрированы у 68 пациенток (68%).

Как видно из представленных в таблице данных, наиболее частыми были болезни сердечно-сосудистой системы, мочевыводящих путей, эндокринные болезни. Следует отметить, что на момент поступления в стационар не выявлено острых или обострения хронических экстрагенитальных заболеваний.

У всех пациенток данные лабораторных методов исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи, мазки из половых путей на флору) находились в пределах нормативных значений.

Наличие наиболее часто встречающихся гинекологических заболеваний в анамнезе обследованных женщин представлено на рисунке.



Из рисунка видно, что наиболее часто в анамнезе женщин встречались заболевания шейки матки, воспалительные заболевания придатков и бесплодие. Причем во 2-й группе заболеваний шейки матки в анамнезе на 48,6% больше, воспалительных заболеваний придатков — на 21,4% больше, чем в контрольной. В 3-й группе, заболевания шейки матки в анамнезе на 12,0% больше, воспалительных заболеваний придатков — на 18,0% больше, чем в контрольной.

Нами проанализированы данные о менструальной функции пациенток (табл. 2).

Таблица 2. Характеристики менструальной функции обследованных женщин

	1 группа, n = 20	2 группа, n = 35	3 группа, n = 25	Контрольная группа, n = 20
Возраст менархе, лет, M±SD	12,1±1,9*	13,6±1,9	14,1±0,9	13,7±1,0
Продолжительность менструального цикла, дней, M±SD	27,2±2,9	26,2±2,9*	27,7±0,5	28,3±3,3
Продолжительность менструации, дней, M±SD	4,5±1,5	5,0±1,1	5,2±1,2*	5,2±1,9

Примечание: *различия статистически значимы по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$).

Анализируя данные таблицы 2, можно сделать вывод о том, что у подавляющего большинства обследованных женщин ($> 3/4$), характер менструальной функции не нарушен (возраст менархе от 12 до 14 лет, регулярный менструальный цикл, нормальная продолжительность менструации, отсутствие болевого синдрома).

Учитывая, что основным показанием для госпитализации во всех группах явились данные трансвагинального ультразвукового исследования, произведенного амбулаторно, мы проанализировали данные ультразвуковых заключений. Основными критериями постановки эхоскопического диагноза гиперплазии эндометрия явились неоднородность структуры эндометрия и толщина эндометрия. Поэтому мы проанализировали толщину эндометрия во всех группах (табл. 3).

Таблица 3. Толщина эндометрия по данным трансвагинальной эхографии

	1 группа n = 20	2 группа n = 35	3 группа n = 25	Контрольная группа n = 20
Толщина эндометрия, мм, Me (25; 75)	11,0 (8,0; 12,5) *	14,0 (11,0; 17,0)*	11,0 (8,0; 18,0)*	8,0 (6,0; 10,5)

Примечание: *различия статистически значимы по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$).

Из таблицы 3 видно, что толщина эндометрия первой (пациентки с миомой матки и пролиферативным эндометрием), второй (женщины с гиперплазией эндометрия) и третьей группы (больные с миомой матки в сочетании с гиперплазией эндометрия) достоверно выше, чем контрольной. Эти данные свидетельствуют о том, что толщина эндометрия не всегда является убедительным признаком гиперпластического процесса эндометрия. С одной стороны, в группах, где гиперплазия эндометрия морфологически не подтвердилась (первая и контрольная), выявлены статистически значимые

различия. С другой стороны, при сравнении первой (миома матки, пролиферативный эндометрий) и третьей (миома матки, гиперплазия эндометрия) групп статистически значимых различий не найдено.

Эти результаты, вероятно, можно объяснить эхографическим опытом врачей и сложностью интерпретации ультразвуковых данных, полученных на аппаратах среднего и низкого класса, которыми оборудованы женские консультации. Однако вопрос оснащения ультразвуковым оборудованием учреждений часто лежит за пределами компетенции главных врачей и тем более специалистов ультразвуковой диагностики. Подавляющее большинство лечебных учреждений оснащены ультразвуковой аппаратурой невысокого класса с низкой разрешающей способностью, что существенно снижает качество диагностики. Кроме того, несмотря на множество исследований и имеющейся ультразвуковой литературы, касающейся диагностики гиперпластических процессов эндометрия, сегодня остается актуальным вопрос изыскания возможностей неинвазивной типизации тканей с помощью цветового доплеровского картирования, энергетического доплеровского картирования, импульсной доплерографии для оценки внутриорганный и внутриопухолевой кровотока. В последние годы представляют интерес работы по использованию трехмерной эхографии в диагностике гиперпластических процессов эндометрия. Однако, к сожалению, до настоящего времени не разработаны четкие критерии применения данных технологий, а результаты, полученные различными авторами, очень противоречивы.

Для повышения информативности эхографии в диагностике гиперпластических процессов эндометрия необходимо оснащение лечебных учреждений аппаратурой высокого и экспертного класса, постоянное повышение квалификации врачей ультразвуковой диагностики. Женщинам без клинических проявлений данной патологии, не входящим в группу риска развития атипичской гиперплазии и рака эндометрия, следует повторить ультразвуковое исследование в динамике 2–3-х менструальных циклов и только после повторного выявления эхоскопических признаков патологии эндометрия направлять в стационар для проведения инвазивных (гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание) вмешательств.

Учитывая, что при гиперпластических процессах эндометрия может происходить дисбаланс локальной секреции (эндометрий) цитокинов и факторов апоптоза, а литературных данных о влиянии на эти процессы сопутствующей миомы матки нами не найдено, для решения этого вопроса мы приводим показатели концентраций ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α и sFas-лиганда в аспиратах из полости матки обследованных пациенток (см. табл. 4).

При анализе данных таблицы 4 видно, что концентрация sFas-лиганда в аспиратах из полости матки достоверно снижена во 2-й (пациентки с гиперплазией эндометрия) и 3-й (женщины с миомой матки в сочетании с гиперплазией эндометрия) группах в сравнении с контрольной группой. В то время как при сравнении 1-й (больные с миомой матки и пролиферативным эндометрием) и контрольной групп, 2-й и 3-й групп, достоверной разницы концентраций sFas-лиганда нами не получено. Это говорит о том, что гиперплазия эндометрия, а не сопутствующая миома матки вызывает данные изменения.

В сравнении с контрольной группой, концентрация ИЛ-2 в аспиратах из полости матки как 2-й, так и 3-й групп достоверно выше. При сравнении 1-й и контрольной групп, а также 2-й и 3-й групп, мы не получили статистически значимых различий. Та-

ким образом, при гиперплазии эндометрия мы констатировали увеличение секреции данного цитокина.

Таблица 4. Концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО-α, sFas-лиганда в аспиратах из полости матки обследованных женщин

Показатель	1 группа, n = 20	2 группа, n = 35	3 группа, n = 25	Контрольная группа, n = 20
sFas-лиганд, нг/мл, Ме (25; 75)	0,9 (0,4; 2,3)	0,2 (0,1; 0,4) *	0,4 (0, 2; 0,5) *	0,9 (0,7; 2,3)
ИЛ-2, пг/мл, Ме (25; 75)	103,28 (73,6; 142,9)	181,4 (30,0; 221,4)*	205,0 (119,6; 285,6)*	78,5 (11,5; 161,0)
ИЛ-4, пг/мл, Ме (25; 75)	163,2 (28,1; 592,7)	1067,5 (548,5; 1166,3)*	918,4 (25,8; 1166,3)*	182,9 (37,2; 817,1)
ФНО-α, пг/мл, Ме (25; 75)	67,8 (57,8; 128,2)	15,5 (9,9; 43,2)*	17,1 (9,7; 43,2)*	85,0 (32,9; 145,6)

Примечание: *различия статистически значимы по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$).

Местная секреция ИЛ-4 имела такие же закономерности. Концентрация ИЛ-4 в аспиратах из полости матки 2-й и 3-й групп была достоверно выше, чем контрольной. Сравнение этого показателя между 1-й и контрольной группами, а также между 2-й и 3-й группами не показало статистически значимых различий. Следовательно, при гиперпластических процессах эндометрия концентрация ИЛ-4 в аспирате из полости матки также повышена в сравнении со здоровыми женщинами.

При сравнении концентраций ФНО-α в аспиратах из полости матки между группами, выявлено, что нет достоверных различий между 1-й и контрольной группами, а также между 2-й и 3-й группами. В свою очередь, концентрация ФНО-α во 2-й и 3-й группах достоверно ниже, чем в контрольной, что зависит от наличия гиперпластического процесса у женщины.

Таким образом, дисбаланс локальной секреции цитокинов, выражающийся в увеличении концентраций в аспиратах из полости матки ИЛ-2, ИЛ-4 и уменьшении концентрации ФНО-α, и снижение концентрации индуктора апоптоза — sFas-лиганда — найдены нами у пациенток 2-й (гиперплазия эндометрия без сопутствующей гинекологической патологии) и 3-й (миома матки в сочетании с гиперплазией эндометрия) групп в сравнении с контрольной (пациентки с пролиферативным эндометрием без сопутствующей гинекологической патологии) группой. Статистически значимых различий этих показателей между 1-й (больные с миомой матки и пролиферативным эндометрием) и контрольной (пациентки с пролиферативным эндометрием без сопутствующей гинекологической патологии) группами, а также между 2-й (гиперплазия эндометрия без сопутствующей гинекологической патологии) и 3-й (миома матки в сочетании с гиперплазией эндометрия) группами нами не получено.

Приведенные нами данные позволяют судить о том, что при гиперплазии эндометрия происходит нарушение местной секреции цитокинов и снижение способности клеток эндометрия к Fas-зависимому апоптозу, а наличие миомы матки на эти процессы не влияет.

Литература

1. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практическое руководство для врачей / под ред. акад. РАМН, проф. Э. К. Айламазяна. М.: МЕДпресс-информ, 2004. С. 205–257.
2. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. акад. РАМН В. И. Кулакова, проф. В. Н. Прилепской, проф. В. Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 797–815.
3. *Тапильская Н. И., Гайдуков С. Н.* Клиническая эффективность препарата мифепристон у больных с миомой матки // Журнал акушерства и женских болезней. 2005. Т. LIV, № 4. С. 65–68.
4. *Кириллова В. Н.* Гиперплазия эндометрия: современный взгляд на проблему // Медицинская панорама. 2007. № 5. С. 22–25.
5. *Романовский О. Ю.* Гиперпластические процессы эндометрия в репродуктивном периоде (обзор литературы) // Гинекология. 2004. Т. 6, № 6. С. 296–302.
6. *Подзолкова Н. М.* Гиперпластические процессы эндометрия. М., 2007. 31 с.
7. *Deligdisch L., Loewenthal M.* Endometrial changes associated with myomata of the uterus // J. Clin. Pathol. 1970. Vol. 23, N 8. P. 676–680.
8. *Демидов В. Н.* Клиническое значение определения срединного маточного М-эхо // Акушерство и гинекология. 1987. № 9. С. 61–64.
9. *Демидов В. Н.* Ультразвуковая диагностика в гинекологии. М.: Медицина, 1994. 190 с.
10. *Tercanli S., Hösli I., Holzgreve W.* Ultrasound endometrium diagnosis // Ther Umsch. 1996. Vol. 53, N 6. P. 455–466.
11. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии / под общ. ред. А. Е. Волкова. Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. 480 с.
12. *McFarlin B. L.* Ultrasound assessment of the endometrium for irregular vaginal bleeding // J. Midwifery Womens Health. 2006. Vol. 51, N 6. P. 440–449.
13. *Демидов В. Н.* Значение массового эхографического скрининга в выявлении патологии эндометрия // Сов. медицина. 1990. № 8. С. 89–92.
14. *Куценко И. И., Назаренко Е. И., Закиева В. А., Боровиков И. О.* Новые подходы к комплексной терапии рецидивирующих вульвовагинальных кандидозов // Врач и аптека XXI век. 2006. № 2. С. 24–25.
15. *Ахметова Е. С., Белокриницкая Т. Е., Витковский Ю. А.* Воспалительные цитокины при диспластических процессах эндометрия // Материалы 9-го Всероссийского научного форума «Мать и дитя». 2007. С. 328–329.
16. *Bamberger A. M., Kleinkauf-Houcken A., Bamberger C. M., Löning T.* Molecular and clinical endocrinology of the endometrium // Pathologe. 1999. Vol. 20, N 1. P. 50–55.
17. *Sukhikh G. T., Zhdanov A. V., Davydova M. P. et al.* Disorders in cytokine gene expression in endometrial hyperplasia and effect of hormone therapy // Bull Exp Biol Med. 2005. Vol. 139, N 2. P. 235–237.
18. *Бережная Н. М.* Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы // Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6, № 2. С. 26–34.
19. *Gao Y., Luo L., He F.* Investigation of the apoptosis and proliferation in endometriotic cells // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 1999. Vol. 34, N 9. P. 536–539.
20. *Bozdoğan O., Atasoy P., Ereku S. et al.* Apoptosis-related proteins and steroid hormone receptors in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium // Int. J. Gynecol. Pathol. 2002. Vol. 21, N 4. P. 375–382.
21. *Rekha K., Malini A., Xavier R., Baba K.* Apoptosis in endometria of dysfunctional uterine bleeding women // Med J Malaysia. 2005. Vol. 60, N1. P. 41–45.
22. *Atasoy P., Bozdoğan O., Ereku S. et al.* Fas-mediated pathway and apoptosis in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium // Gynecol. Oncol. 2003. Vol. 91, N 2. P. 309–317.
23. *Новиков Д. К., Новиков П. Д.* Клиническая иммунология. Витебск: ВГМУ, 2006. 392 с.

Статья поступила в редакцию 7 июня 2012 г.