

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ПРОБЛЕМЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

**У.М. Мухамедова, М.А. Карпенко, А.Е. Баутин
Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии
им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург, Россия**

В данном обзоре представлены проблемы, связанные с резистентностью к аспирину, которые приводят к возникновению раннего тромбоза шунтов после операции, а также вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и профилактики тромботических осложнений после аортокоронарного шунтирования, которые до сих пор остаются не решёнными.

Ключевые слова: гемостаз, резистентность к аспирину, аортокоронарное шунтирование, ранний тромбоз шунта

Известно, что гемостаз (функциональное состояние тромбоцитов) и адекватная антиагрегантная терапия во многом определяют благоприятный прогноз при ишемической болезни сердца (ИБС). При этом роль тромбоцитов является одной из ключевых в развитии атеротромбоза. Если ранее тромбоцит рассматривался как пассивный участник каскада коагуляции, то в настоящее время вполне очевидно, что тромбоцит является клеткой, активно синтезирующей гуморальные факторы, которые способствуют как образованию сгустков, так и воспалению [4]. Тромбоциты играют ключевую роль в инициации тромбообразования, поэтому обязательным звеном в лечении и профилактике атеротромбозов являются антитромбоцитарные препараты. Тесная связь процессов атерогенеза и тромбообразования служит причиной того, что антитромботическая терапия занимает первое место среди мер вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

На сегодняшний день существует немало проблем в кардиологии и кардиохирургии, связанных с ранним тромбозом шунтов после аортокоронарного шунтирования (АКШ) [5]. Ишемия миокарда, связанная со спазмом коронарных сосудов и их тромбозом, наиболее часто наблюдается в конце операции и в раннем послеоперационном периоде. Причиной этого могут быть изменения системы гемостаза во время искусственного кровообращения (ИК), значительное повреждение эндотелия коронарных сосудов в результате введения кардиopleгического раствора и последующей реперфузии [6]. Внутрисосудистый тромбоз - основной механизм развития осложнений ИБС, и поэтому назначение средств, влияющих на процессы гемостаза, является важным компонентом вторичной профилактики и показано всем больным с высоким риском ССО, особенно после АКШ. Выявление важной роли тромбоцитов в патогенезе тромбозов привело к разработке широкого спектра антитромбоцитарных препаратов, среди которых наиболее широко применяют производные ацетилсалициловой кислоты (АСК). Совершенствование методов оценки антитромбоцитарной эффективности АСК остаётся актуальной проблемой профилактики и лечения ИБС после АКШ [1]. Приём АСК уже в первые 6 часов после операции улучшает выживаемость, уменьшает риск кровотечений и других опасных осложнений после операции на сердце [7]. Применение АСК с целью вторичной профилактики ИБС привело к снижению сердечно-сосудистой смертности почти на 15% и частоты развития несмертельных сосудистых осложнений на 30% [8]. АСК применяется в качестве ингибитора функции тромбоцитов, её механизм заключается в необрати-

мом ингибирования циклооксигеназы тромбоцитов с последующим уменьшением синтеза тромбоксана A₂ и простациклина этими клетками. Основными преимуществами АСК перед другими дезагрегантами являются: доказанная эффективность, многолетний опыт применения, высокая безопасность и низкая стоимость [3]. Существуют данные, позволяющие рассматривать в качестве одного из факторов, способствующих развитию раннего тромбоза шунтов у оперированных больных ИБС - феномен аспиринорезистентности. Ряд авторов полагают, что именно аспиринорезистентность приводит к развитию ИМ и раннему тромбозу шунтов [9,10]. Несмотря на имеющиеся сведения о том, что АСК значительно снижает частоту окклюзий венозных шунтов в течение первого года после операции и уменьшает риск сердечно-сосудистых событий почти на 25%, клиническая значимость аспиринорезистентности остается чрезвычайно важной проблемой [35].

Определение, распространённость и методы диагностики феномена резистентности к АСК. Резистентность к АСК является актуальнейшей проблемой кардиологии, которой, к сожалению, уделяется недостаточное внимание [11]. Подтверждением этому является то обстоятельство, что общепризнанное определение резистентности к дезагрегантам до настоящего времени не сформулировано, отсутствуют чёткие критерии этого феномена, методы его диагностики и лечения слабо разработаны. Сам термин резистентность к дезагрегантам считают не совсем удачным [2]. Некоторые авторы предлагают использовать вместо данного термина понятия неэффективного лечения, нечувствительности к лечению, вариабельности (слабого или выраженного) ответа на терапию [12,13]. Проблема осложняется и тем, что чувствительность к дезагрегантам не является постоянной, в разных клинических ситуациях она может меняться даже у одного и того же пациента [14]. Сегодня этот термин используют для описания нескольких явлений: клинического феномена - неспособности АСК предотвращать атеротромботические осложнения, и лабораторного феномена - неспособности подавлять функциональную активность тромбоцитов до желаемой степени [2]. Ранее предпринимались попытки разработать такое определение, которое отражало бы взаимосвязь лабораторных тестов с клиническими исходами. Однако, до сих пор эти попытки остаются безуспешными.

Клинически резистентность к АСК можно диагностировать по развитию сердечно - сосудистых осложнений на фоне приёма терапевтических доз препарата. Однако, неблагоприятные исходы при лечении АСК могут быть обусловлены не только резистентностью, среди причин развития ССО может быть активация как факторов свёртывания крови, так и тромбоцитов через альтернативные механизмы, на которые АСК не воздействует [15]. В этой связи вряд ли стоит ожидать, что АСК сможет предотвратить неблагоприятные исходы у всех пациентов с высоким риском развития раннего тромбоза шунтов. Таким образом, нельзя связывать развитие атеротромботических осложнений только с проблемой резистентности к дезагрегантам [20]. Тем не менее, исследования оценки ассоциации лабораторных показателей функциональной активности тромбоцитов с клиническими исходами у пациентов, получающих лечение дезагрегантами, продолжаются [2].

Распространённость феномена резистентности к дезагрегантам (отсутствие изменений лабораторных тестов на фоне терапии) среди больных с хронической формой ИБС колеблется от 5 до 50% и зависит от используемых методов диагностики, клинической ситуации, дозы препарата. Резистентность к АСК регистрируется у 5-50 %, к клопидогрелу у 20-25 % больных [16-19]. Для выявления пациентов с низкой чувствительностью к дезагрегантам предлагают использовать лабораторные тесты, которые отражают степень ингибирования функциональной активности тромбоцитов этими средствами. Следует отметить, что к настоящему времени не разработан единый метод, который бы активно отражал все разнообразные функции тромбоцитов. Оценка функции тромбоцитов с помощью анализатора PFA-100 основана на определении времени прекращения кровотока через апертуру в биологически активной мембране, содержащей индукторы агрегации (коллаген и адреналин). Тем не менее, ре-

результаты различных методов определения агрегации тромбоцитов часто не совпадают. По данным Gum P.A и соавт. (2001) среди 18 больных, у которых резистентность к аспирину диагностирована с помощью оптической агрегометрии, только у четырёх она подтверждена при использовании метода PFA-100 [20]. Аналогичные данные привели в 2004 г. K. Altman и соавт. [21]. Тем не менее, предпринимаются попытки разработать количественные показатели функциональной активности тромбоцитов, которые соответствовали бы критерию резистентности к дезагрегантам. M. Friend и соавт. (2003) считают, что пациенты имеют низкую чувствительность к аспирину, если величина агрегации тромбоцитов на фоне его приёма составляет 50% и более при исследовании с анализатором PFA-100 [22,23]. По мнению L. Macchi и соавт. (2002) у резистентных к аспирину больных величина данного показателя составляет 29 % и более при применении этого же метода [14]. Больные с лабораторно подтверждённым результатом резистентности к аспирину имеют четырёхкратное увеличение риска тромбоцических осложнений, особенно в раннем послеоперационном периоде [2,7]. Положение осложняется и тем, что чувствительность к дезагрегантам не является постоянной. Транзиторное снижение чувствительности к АСК зарегистрировано в первые дни после АКШ [24,25].

Причины резистентности к дезагрегантам. Вариабельность антитромбоцитарного эффекта дезагрегантов обусловлена различными факторами, которые условно подразделяют на клинические, клеточные и генетические [12].

Клинические причины недостаточной чувствительности пациентов к эффектам дезагрегантов связывают с плохим соблюдением больными схем лечения, нарушенной абсорбцией в кишечнике, с формой ИБС и клинической ситуацией, с факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании G. Cotter и соавт. (2004), получены данные о том, что среди больных, перенёсших ИМ, плохо соблюдающих схему назначенного лечения, суммарный риск развития ИМ и нестабильной стенокардии на протяжении последующего года был достоверно выше, чем в группе пациентов, получавшие АСК ежедневно [26]. Имеются доказательства того, что при остром коронарном синдроме (ОКС) и после АКШ частота развития резистентности к дезагрегантам выше, чем у больных с хронической формой ИБС [17,26,27]. Предполагают, что это связано с повышенным содержанием агонистов агрегации тромбоцитов, высокой активностью реакций воспаления [28]. Однако, сниженная чувствительность тромбоцитов к дезагрегантам при этих состояниях является транзиторной. По данным D. Erlinge и соавт. (2005) частота развития резистентности к АСК у больных ОКС с подъёмом сегмента ST достигает 83,3% [36], авторы связывают этот факт с повышенным содержанием агонистов агрегации тромбоцитов, в частности с АДФ. При динамической оценке ответа тромбоцитов на терапию аспирином с помощью пяти различных методов у больных с СН III-IV ФК по классификации NYHA и фракцией выброса левого желудочка менее 40% персистирующая активация тромбоцитов зарегистрирована в 56,8 % случаях [13]. Низкая чувствительность тромбоцитов к аспирину на 10-й день после АКШ обнаружена у 4 из 24 больных, и ни у одного - спустя 1 мес. после операции [29].

Предполагают, что одной из причин транзиторного снижения чувствительности к аспирину у больных, перенёсших АКШ, является операционный стресс, как правило, сопровождающийся повышенной секрецией адреналина - индуктора агрегации тромбоцитов и увеличенным образованием тромбоцитов в костном мозге, что приводит к появлению в периферическом кровотоке тромбоцитов с сохранённой активностью ЦОГ-1 [2]. У пациентов с факторами риска развития ИБС (гиперлипидемия, курение, сахарный диабет) так же зарегистрирована достаточно высокая частота развития резистентности к АСК [30-32]. Механизмы сниженной чувствительности тромбоцитов к АСК при этих состояниях не достаточно ясны [33,34]. Одной из причин указанного феномена при курении сигарет, сахарном диабете, ОКС может являться повышенная продукция изопростанов - соединений, сходных с простагландином F2 [2].

Другой причиной низкой чувствительности пациентов к АСК является его взаимодействие с другими препаратами, в частности, с нестероидными противовоспалительными средствами (ибупрофен, индометацин, напроксен и др.), которые конкурируют с ним за места связывания с ЦОГ-1 [33].

Следующая группа факторов, обуславливающих сниженную чувствительность тромбоцитов к дезагрегантам, - клеточные факторы - изучена значительно меньше.

Клеточные факторы включают недостаточное подавление дезагрегантами ЦОГ-1, повышенную экспрессию в тромбоцитах ЦОГ-2, образование 8-изопростагландина F₂, активацию тромбоцитов через альтернативные пути, повышенную активность воспалительных реакций [2]. Было обнаружено, что у некоторых пациентов причиной развития устойчивости к аспирину является высокая активность ЦОГ-2 [2]. У этих больных продукция Тх А₂ не ингибируется обычными дозами АСК (75-325 мг/сут). Считают, что в этих случаях необходимо применять высокие дозы препарата, которые следует подбирать индивидуально для достижения полного подавления агрегации тромбоцитов [22], однако, доказательств эффективности такого подхода нет.

Вариабельность антитромбоцитарного эффекта дезагрегантов может быть обусловлена генетическими факторами: гаплотипом H2 рецептора тромбоцитов P2Y₁₂ [2] полиморфизмом генов ЦОГ-1, гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов, рецепторов к коллагену и фактору Виллебранда, а так же генов нуклеотидов P2Y₁ [2].

Клиническое значение резистентности к АСК в раннем послеоперационном периоде. После операции реваскуляризации миокарда приём АСК позволяет снизить частоту развития тромбозов шунтов на 50% [4]. По данным клинических исследований - в течение 10 лет прекращают функционировать 40-50% венозных шунтов. Приблизительно 20-30% шунтов окклюдзируются в течение первого года, а 10-15% - в течение первого месяца после операции. Раннюю окклюзию (в течение первого месяца) связывают с развитием резистентности к антитромбоцитарным средствам, тромбозом - тромбоциты адгезируются на стенке шунта уже во время операции. Патологический процесс тромбообразования обуславливает развитие повторных инфарктов миокарда и увеличивает летальность в раннем послеоперационном периоде. Рецидивы стенокардии и прогрессивное ухудшение качества жизни оперированных больных происходят на фоне нарастающей со временем окклюзии шунтов и коронарных артерий. Количество больных с инфарктом миокарда и возвратной стенокардией в течение первого послеоперационного года достигает 53%. Поэтому очень важной, но, к сожалению, пока не решённой проблемой ишемической болезни сердца, является выявление признаков, предвещающих катастрофу. Пациенты, перенёвшие операцию АКШ, относятся к группе высокого риска, особенно в течении первого года велика вероятность тромбоза шунта, которая может быть связана с резистентностью к антитромбоцитарным препаратам [34].

Вывод. Принимая во внимание высокий риск развития раннего тромбоза шунтов у пациентов после АКШ, проведение дополнительных исследований для выявления истинной частоты и причинных факторов аспиринорезистентности является жизненно необходимым. Учитывая вышеизложенное, можно отметить, что вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и профилактики тромбогеморрагических осложнений после АКШ до сих пор остаются нерешёнными. Поиск факторов и маркеров риска тромботических осложнений, а так же разработку новых подходов антитромботической терапии больных ИБС, особенно в раннем послеоперационном периоде, требуется продолжать. Решение вопросов диагностики и профилактики тромбоза шунтов после АКШ невозможно без контроля за динамикой функционального состояния тромбоцитов и выявления аспиринорезистентных больных. Методы лабораторной диагностики феномена резистентности к АСК находится на стадии изучения. Пока не разработан такой метод, который бы адекватно отражал изменения разнообразных функций тромбоцитов при терапии, и результаты которого ассоциировались бы с последующими атерот-

ромботическими осложнениями. Будущие исследования, вероятно, позволят разработать стандартизованный лабораторный метод выявления резистентных к дезагрегантам больных. Применение препаратов в индивидуально подобранных дозах на основании такого метода, новых дезагрегантов и их комбинаций, очевидно, позволит повысить эффективность анти-тромбоцитарной терапии и снизить риск развития тромботических осложнений у больных ИБС после коронарного шунтирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комаров А.Л., Панченко Е.П. Значение антитромботической терапии для профилактики осложнений атеросклероза РМЖ// Том 11. №19. 2003.С.11021107
2. Кремнева Л.В., Шалаев С В. Терапевтический архив//2008.Т.80. №12.С. 89-95
3. Роль аспирина в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Клини. Фармакол и тер.2005.Том 14.№ 3.С.1-4
4. Шевченко О.П., Мишнев О.Д., Шевченко А.О., Трусов О.А., Сластникова И.Д. Ишемическая болезнь сердца // М.2005.С.12-13
5. Eikelboom JW., Hirsh J., Weitz J.I. et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events // Circulation. 2002. Vol. 105.P.1650-1655
6. Jain U. Myocardial ischemia after cardiopulmonary bypass //J. Card. Surg. 1995.Vol. 10(4).P.520-526
7. Rao SV. Strategies to reduce bleeding among patients with ischemic heart disease treated with antiplatelet therapies //Am J Cardiol. 2009. Vol.104(5).P.60-63
8. Harrington R.E.et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombotic Therapy // Chest.2004.Vol.126 (3 Suppl).P.513S-548S
9. Chen W., Lee P., Ng W. et al. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment / / J Am Coll Cardiol. 2004; 43: 1122-1126
10. Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases // Circulation. 2004; 110: 489-493
11. Topol E.J., Gum P., Kottke-Marchant K. Determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease: reply // J.Am.Coll.Cardiol.2003.Vol.42.P.1336-1337
12. Wang T.N., Bhatt D.L., Topol E.J. Aspirin and clopidogrel resistance: on emerging clinical entity // Eur. Heart. J.2006.Vol.27.P.647-654
13. Serebruany V.L. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals // J.Am.Coll. Cardiol.2005.P.45-51
14. Macchi L., Christiaens L., Brabant S.et al. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate//Thromb.Res.2002.Vol.107.P.45-49
15. Kim H., Lee H.K., Han K., Jeon H.K. Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in patients with coronary artery disease or ischemic cerebrovascular disease // Ann Clin Lab Sci. 2009.Vol.39(3).P.289-94
16. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P. et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease// J.Am.Coll. Cardiol.2003.Vol.41.P.961-965
17. Sane D.S., McKee S.A., Malinin A.I., Serebruany V.L. Frequency of aspirin resistance in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin // Am. J. Cardiol.2002.Vol.90.P.893-895

18. Gurbel P.A., Blinden K.P., Interpretation of platelet inhibition by clopidogrel and the effect on non- responders // J. Thromb Haemost.2003.Vol.1.P.1318-1319
19. Lepantalo A., Virtanen K.S., Heikkilä J. et al. Limited early antiplatelet effect of 300mg clopidogrel in patients with aspirin therapy undergoing percutaneous coronary interventions // Eur. Heart. J.2004.Vol.25. P.476-483
20. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Poggio E.D. et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease // Am. J. Cardiol.2001.Vol.88.P.230-235
21. Altman R., Luciani H.L., Muntaner J., Herrera R.N. The antithrombotic profile of aspirin. Aspirin resistance, or simply failure? // Thromb. J.2004.Vol.2(1).P.1-8
22. Friend M., Vucenik I., Miller M. Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia // Br. Med. J.2003.Vol.326.P.82-83
23. Muller I., Besta F., Schulz C. et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement // Thromb. Haemost.J.2003.Vol.89.P.783-789
24. Golanski J., Chopicki S., Golanski R. et al. Resistance to aspirin after coronary artery bypass grafting is transient: impact the monitoring of aspirin antiplatelet therapy // Ther. Drug. Monit.2005.Vol.27.P. 484-490
25. Syrbe G., Redlich H., Weidlich B. et al. Individual dosing of ASA prophylaxis by controlling platelet aggregation // Clin. Appl. Thromb. Haemost.2001.Vol.7.P.209-213
26. Gotter G., Shemesh E., Zehavi M. et al. Lack of aspirin resistance or resistance to taking aspirin? // Am. Heart. J.2004.Vol.147.P.293-300
27. Erlinge D., Borna C., Lazarowski E. et al. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels // Thromb. J.2005.Vol.3.P.10
28. Merlini P.A., Bauer K.A., Oltrona L. et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction // Circulation.1994.Vol.90.P.61-68
29. Golanski J., Chopicki S., Golanski R. et al. Resistance to aspirin after coronary artery bypass grafting is transient: impact the monitoring of aspirin antiplatelet therapy // Ther. Drug. Monit.2005.Vol.27.P. 484-490
30. Friend M., Vucenik I., Miller M. Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia // Br. Med. J.2003.Vol.326.P.82-83
31. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. et al. Influence of aspirin resistance on platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention // Am. J. Cardiol.2006.Vol.97(1).P.38-43
32. Mehta S.S., Silver R.J., Aaronson A. et al. Comparison of aspirin resistance in type 1 versus type 2 diabetes mellitus // Am. J. Cardiol.2006.Vol.97(4).P.567-570
33. Catella-Lawson F., Reilly M.P., Kapoor S.C. et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin // N. Engl. J. Med.2001.Vol.345.P.1809-1817
34. Allif R.M., Armstrong P.W., Carver J.R. et al. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk management with hazard for coronary disease events. Task force S. Stratification of patients into high, medium, and low risk subgroups for purposes of factor management // J. Am. Cardiol.1996.Vol.27.P.1007-1019
35. Sethi G.K., Copeland J.G., Goldman S., Moritz T., Zadina K., Henderson W.G. Low-dose preoperative aspirin therapy, postoperative blood loss, and transfusion requirements // Ann Thorac Surg. 1990.Vol.50(3).P.424-428
36. Erlinge D., Borna C., Lazarowski E. et al. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels // Thromb. J.2005.Vol.3.P.10

ХУЛОСА

**Устуворӣ ба аспирин дар беморони гирифтори касалии
ишемикии дил: масъалаҳои шунтгузории аортокоронарӣ
дар давраи баъдичарроҳӣ**

У. М. Мухамедова, М. А. Карпенко, А. Е. Баутин

Маълумоти адабиёт оиди устуворӣ ба таъсири аспирин, ки ба пайдоиши суддати бармаҳа-
ли шунтҳо дар давраи баъди ҷарроҳӣ оварда мерасонад, пешниҳод шудааст.

Инчунин, масъалаҳои этиология, патогенез, ташхисгузорӣ ва пешгирии аворизи суддатӣ
баъд аз шунтгузории аортокоронарӣ (шоҳраг ва рағҳои иқлимӣ) то ҳол ҳалнашуда боқӣ ме-
моянд.

SUMMARY

**RESISTENCE TO ACETYLSALICYLIC ACID IN PATIENTS WITH
ISCHEMIC DISEASE OF HEART: PROBLEMS OF POST-OPERATION
PERIOD OF AORTIC CORONAR SHUNTING**

U.M. Muhamedova, M.A. Karpenko, A.E. Bautin

In the review until now unknown problems of resistance to aspirine influenced to initiation of yearly
thrombosis of shunts after operation, and ethiology, pathogenesis, diagnostics and prophylaxy of
thrombic complications after aortic coronar shunting were investigated.

Key words: resistance to aspirine, aortic coronar shunting, yearly thrombosis of shunt

Адрес для корреспонденции:

У.М. Мухамедова - аспирант НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова;
Российская Федерация, г. Санкт-Петербург. Тел. + 79500247321, E-mail: Umedakardio-2@mail.ru

РЕЗЮМЕ СТАТЕЙ ПЕРЕВЕЛИ:

**на таджикский и русский языки Р. А. Турсунов,
на английский язык Л. В. Адамчук**

Все права защищены.

**Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо
воспроизведена любым способом без предварительного
письменного разрешения редакции.**