

© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.37-002-036.11-092

Д.Ю.Семенов, А.Г.Тоноян, И.А.Степнов, М.В.Горчакова, Л.Г.Шапкина

ЗНАЧЕНИЕ МЕЛАТОНИНА И ЕГО РЕЦЕПТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Кафедра общей хирургии (зав. — проф. Д.Ю.Семенов) Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

Ключевые слова: мелатонин, рецепторы мелатонина, острый панкреатит, прогноз тяжести.

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, сохраняется тенденция к росту заболеваемости и летальности при остром панкреатите. В разных регионах острым панкреатитом болевают от 5 до 80 человек на 100 тыс. населения [33, 45].

Даже с использованием всех достижений современной интенсивной терапии в 15–20% наблюдений развитие острого панкреатита приобретает деструктивный характер. По данным большинства авторов [23, 33, 39], при панкреонекрозе у 40–70% больных происходит инфицирование очагов некротической деструкции, что является главной причиной высокой летальности пациентов, которая в последние годы остается стабильно высокой и в различных медицинских учреждениях варьирует от 10 до 70%. В то же время при неосложненных отечных формах панкреатита летальность не превышает 1% [33].

С. Rettally и соавт. [42] доказали, что прогнозирование тяжелого течения острого панкреатита на момент поступления пациента в стационар приводит к достоверному снижению летальности вследствие своевременного проведения комплексной интенсивной терапии, ранней антибиотикопрофилактики, энтерального питания и выполнения любых других необходимых лечебных мероприятий. Недостаточность стандартных клинических и лабораторных показателей для оценки тяжести заболевания привела к использованию более объективных интегральных систем. Наиболее часто при остром панкреатите применяются шкалы Ranson, Glasgow и APACHE II. Существенным недостатком этих систем является их громоздкость и невозможность предсказать тяжесть панкреатита ранее, чем через 48 ч с момента поступления [14].

В связи с этим предпринимаются попытки выявления и применения множества качественных и количественных критериев некроза и инфицирования ткани поджелудочной железы, таких как повышение уровня С-реактивного белка [7], интерлейкина-6 (ИЛ-6) [14], ИЛ-8 [40], ИЛ-10, ИЛ-18 [50], глюкозы, кальция, карбоксипептидазы В [43], прокальцитонина [4], фосфолипазы А₂ [5], амилоида А в плазме крови [32], повышение трипсиногена в моче [43], снижение уровня глутатионпероксидазы и селена в моче [50]. Чувствительность, специфичность и достоверность этих показателей являются предметом постоянных исследований. К примеру, один из наиболее доступных и распространенных

маркёров — С-реактивный белок — значительно уступает в чувствительности и достоверности ИЛ-6 [14] и амилоиду А [32]. Кроме того, повышение уровня С-реактивного белка происходит лишь на 2-е сутки с момента поступления. В связи с этим по клинической значимости он сопоставим с вышеперечисленными шкалами оценки тяжести острого панкреатита. Уровень прокальцитонина в плазме отражает степень нарушений барьерной функции желудочно-кишечного тракта и вероятность транслокации бактерий из просвета кишечника в некротизированную ткань поджелудочной железы [4]. Следовательно, прокальцитонин, а также ИЛ-8, являются маркёрами инфицированных форм заболевания, чувствительность и специфичность которых сопоставимы с чрескожной тонкоигльной пункцией поджелудочной железы [15].

Необходимо отметить, что с помощью всех вышеперечисленных маркёров, как правило, удается лишь диагностировать уже наступившие изменения в поджелудочной железе. В настоящее время не существует диагностических критериев, позволяющих прогнозировать развитие у пациентов некротических и инфицированных форм острого панкреатита.

Возможным следствием проблем диагностики и прогноза являются еще более многочисленные вопросы, связанные с хирургическим лечением больных с острым панкреатитом, которые на протяжении многих лет остаются предметом серьезных дискуссий во всем мире.

Столь большое количество существующих разногласий в вопросах диагностики, прогнозирования тяжести и тактике лечения острого панкреатита может отчасти объясняться значительным разнообразием форм и проявлений заболевания. Течение острого панкреатита при схожей выраженности начальных клинических и лабораторных признаков может варьировать от быстрого купирования всех проявлений до стремительного некротизирования ткани поджелудочной железы, развития парапанкреатита и присоединения бактериальной инфекции. Причина такой неоднородности в тяжести течения острого панкреатита может заключаться не только в комплексе экзо- и эндогенных факторов, вызвавших заболевание, но и в индивидуальной эффективности механизмов противодействия воспалению в поджелудочной железе.

Патогенез острого панкреатита продолжает активно изучаться. Большинство исследований свидетельствуют о том, что продукты перекисного окисления липидов играют немаловажную роль в механизме повреждения ткани поджелудочной железы во время острого воспаления [16–18]. При остром панкреатите снижение кровотока в поджелудочной

железе приводит к аккумуляции активированных макрофагов и повышению концентрации свободных радикалов в области ацинарных клеток поджелудочной железы [18]. Перекисное окисление липидов клеточных мембран, разрушение цитоструктуры и внутриклеточных компонентов свободными радикалами приводит к нарушению транспорта лизосомальных и пищеварительных ферментов внутри ацинарных клеток и их разрушению [17, 29]. Ферменты и свободные радикалы панкреатических клеток попадают в межклеточное пространство и в капиллярное русло, вызывая повреждение сосудистой стенки, повышение ее проницаемости, нарастание отека ткани поджелудочной железы и дальнейший некроз клеток [24].

Выраженность деструкции ткани поджелудочной железы при остром панкреатите напрямую зависит от баланса между цитотоксическими воспалительными факторами (свободные радикалы, эндотоксины, провоспалительные цитокины), с одной стороны, и противовоспалительными механизмами организма больного (простагландины, эндогенная окись азота), активация которых, с другой стороны, повышает устойчивость поджелудочной железы к повреждению [16–18].

Одним из факторов, препятствующих развитию деструкции поджелудочной железы, является мелатонин, принимающий важнейшее участие в происходящих в железе противовоспалительных процессах [26].

Мелатонин (5-метокси-N-ацетил-триптамин) был открыт в 1958 г. американским дерматологом А. Лернером из Йельского университета как пинеальная субстанция, обладающая просветляющим свойством на меланофоры кожи лягушки. Этот биогенный амин является производным серотонина (5-гидрокситриптамина), образующегося из поступающей с пищей аминокислоты триптофана. Мелатонин долгое время считался вырабатываемым в эпифизе (шишковидной железе) медиатором циркадных ритмов [22]. В дальнейшем мелатонин был обнаружен в энтерохромаффинных клетках (APUD) желудочно-кишечного тракта при помощи иммуногистохимии с применением специфических антител к данному гормону и его предшественникам: серотонину, N-ацетилсеротонину и мексанину [31]. Позднее этот факт получил подтверждение и в других исследованиях, основанных на том, что ключевой фермент синтеза мелатонина — гидроксиндол-О-метилтрансфераза обнаружен в кишечнике. Это открытие указывает также на то, что желудочно-кишечный тракт является органом, синтезирующим мелатонин, а не аккумулирующим продукцию эпифиза [9].

После выяснения того, что в желудочно-кишечном тракте содержится более 95% эндогенного серотонина — основного источника мелатонина, было подтверждено, что APUD-клетками пищеварительной системы вырабатывается в 400 раз больше мелатонина, чем клетками шишковидной железы [25]. Кроме желудочно-кишечного тракта и эпифиза источником мелатонина также являются печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, почки, надпочечники, яичники, эндометрий, плацента, воздухоносные пути, некоторые клетки крови [2, 3].

На сегодняшний день достоверно известно, что роль мелатонина в гомеостазе организма человека и млекопитающих не ограничивается лишь регуляцией циркадных ритмов. Данный гормон дает выраженный антидепрессивный эффект [47], оказывает антиапоптотическое действие [12, 28], стимулирует регенеративные процессы [19, 22], регулирует репродуктивную функцию и половое созревание [6], модулирует деятельность антиинфективной системы [36], является онкостатиком [46] и иммуномодулятором [13]. Кроме того,

защищая нейроны головного мозга от различных повреждений, он предотвращает развитие нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Паркинсона и Альцгеймера [34, 38]. Благодаря данному эффекту считается, что мелатонин препятствует процессу старения организма млекопитающих [44].

Разнообразие вариантов воздействия мелатонина на различные ткани и органы объясняется его химическими свойствами. Во многих исследованиях подтверждается его способность захватывать и нейтрализовать свободные радикалы [37, 48], роль которых в патогенезе многих изученных заболеваний сложно переоценить. Свободные радикалы являются продуктами аэробного метаболизма в клетках и обнаруживаются во многих тканях и органах. Способность защищать различные клеточные структуры от окислительного стресса мелатонина значительно превышает таковую у глутатиона и витамина Е [1], являющимися одними из самых мощных природных антиоксидантов.

Помимо высокой антиоксидантной активности самого мелатонина, в экспериментах (*in vitro*) было выявлено, что его метаболит 6-гидроксимелатонин, образующийся в печени, обладает значительно более выраженным антиоксидантным свойством, чем мелатонин [1].

В экспериментах на животных была отмечена высокая эффективность мелатонина в отношении защиты от окислительного стресса, вызываемого липополисахаридами бактерий [35].

Кроме того, помимо способности самой молекулы мелатонина нейтрализовать свободно-радикальные остатки, доказано, что этот гормон оказывает выраженное активизирующее свойство на собственные антиоксидантные ферменты: глутатионпероксидазу и каталазу [11, 49], и стимулирует экспрессию генов, отвечающих за синтез супероксиддисмутазы [1].

Воздействие мелатонина на клетку осуществляется двумя способами. Он может проникать внутрь клетки и связываться с ядерными рецепторами, относящимися к семейству ретиноидных рецепторов RZR/ROR [8]. А также три типа высокоаффинных мембранных рецептора к мелатонину, два из которых (MT_1 и MT_2) были обнаружены у млекопитающих [21]. Эти рецепторы были обнаружены во многих органах и тканях, в том числе и в пищеварительной системе [21, 30, 41].

Существенный интерес представляет серия экспериментов, выполненных J. Jaworek и соавт. [26, 27], по изучению роли мелатонина в патогенезе острого панкреатита. Первым этапом было выявлено, что у животных с искусственно вызванным панкреатитом введение мелатонина приводит к отчетливому уменьшению повреждения поджелудочной железы за счет снижения перекисного окисления липидов и увеличения синтеза окиси азота. В следующих экспериментах с такой же моделью острого панкреатита животным вводился специфический блокатор MT_2 -рецепторов. У животных контролировали уровень амилазы, липазы и $TNF\alpha$ в плазме, определяли содержание малонового диальдегида, 4-гидроксинонена (продукты перекисного окисления липидов) и кровотока в панкреатической ткани, а также выполняли гистологическое исследование поджелудочной железы. На основании изученных параметров было установлено, что блокирование MT_2 -рецепторов приводит к значительному повышению тяжести острого панкреатита посредством снижения регионарного кровотока, увеличения концентрации продуктов перекисного окисления липидов в ткани поджелудочной железы и нарастания в плазме такого провоспалительного цитокина, как $TNF\alpha$. Таким образом было

доказано, что при взаимодействии мелатонина с рецепторами второго типа запускается каскад биохимических реакций, обеспечивающих противовоспалительный механизм в поджелудочной железе, за счет вазодилатации и улучшения кровотока и повышения устойчивости клеточной стенки к продуктам перекисного окисления липидов. В то же время появились данные о том, что при связывании мелатонина с рецепторами первого типа происходит ухудшение регионарного кровотока, вызываемое выраженным сосудосуживающим действием [10, 20].

Результаты этих исследований позволяют сделать предположение о том, что рецептор-опосредованная противовоспалительная активность мелатонина может оказаться ключевым или одним из наиболее важных факторов, определяющих тяжесть течения острого панкреатита. Следовательно, различные исходы острого панкреатита при схожих начальных проявлениях и принципиально одинаковой тактике лечения могут быть патогенетически обусловлены качеством и количеством рецепторов первого и второго типа, их соотношением и активацией эндогенным мелатонином.

Таким образом, разработка методов определения количества и соотношения MT_1 и MT_2 в различных тканях организма человека обретает бесспорную научно-практическую важность и предоставляет обширные возможности в изучении роли мелатонина и его рецепторов в патогенезе острого панкреатита. Понимание участия мелатонина в механизмах противодействия воспалению в ткани поджелудочной железы, осуществляемого опосредованно через рецепторный аппарат на поверхности клеток, может внести значимый вклад в дальнейшую разработку принципиально новых прогностических, диагностических и лечебных подходов в гастроэнтерологии и хирургии поджелудочной железы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Анисимов В.Н., Кветной И.М., Комаров Ф.И. и др. Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта.—М.: Советский спорт, 2000.
- Осадчук М.А., Киричук В.Ф., Кветной И.М. Диффузная нейроэндокринная система: общепатологические и гастроэнтерологические аспекты.—Саратов: Изд-во Саратовск. мед. ун-та, 1996.—128 с.
- Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Осадчук М.А. APUD-система: общепатологические и онкокардиологические аспекты.—Обнинск: Изд-во МРНЦ РАМН, 1993.
- Ammori B.J., Becker K.L., Kite P. et al. Calcitonin precursors in the prediction of severity of acute pancreatitis on the day of admission // *Br. J. Surg.*—2000.—Vol. 90.—P. 197–204.
- Aufenanger J., Samman M., Quintel M. et al. Pancreatic phospholipase A2 activity in acute pancreatitis: a prognostic marker for early identification of patients at risk // *Clin. Chem. Lab. Med.*—2002.—Vol. 40.—P. 293–297.
- Balik A., Kretschmannova K., Mazna P. et al. Melatonin action in neonatal gonadotrophs // *Physiol. Res.*—2004.—Vol. 53, Suppl. 1.—P. S153–66.
- Barauskas G., Svagzdys S., Maleckas A. et al. C-reactive protein in early prediction of pancreatic necrosis // *Medicina (Kaunas)*—2004.—Vol. 40.—P. 135–140.
- Becker-Andre M., Wiesenberger I., Schaeren-Wiemers N. et al. Pineal gland hormone melatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily // *J. Biol. Chem.*, Nov.—1994.—Vol. 269.—P. 28531–28534.
- Bubenik G.A. Localization, physiological significance and possible clinical implication of gastrointestinal melatonin // *Biol. Signals Recept.*—2001.—Vol. 10, № 6.—P. 350–366.
- Bucher B., Gauer F., Masson-Pevet M. et al. Vasoconstrictor effects of various melatonin analogs on the rat tail artery in the presence of phenylephrine // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*—1999.—Vol. 33.—P. 316–322.
- Cabeza J., Motilva V., Martin M.J. et al. Mechanisms involved in gastric protection of melatonin against oxidant stress by ischemia-reperfusion in rats // *Life Sci.*—2001.—Vol. 968.—P. 1405–1415.
- Cabrera J., Quintana J., Reiter R.J. et al. Melatonin prevents apoptosis and enhances HSP27 mRNA expression induced by heat shock in HL-60 cells: possible involvement of the MT2 receptor // *J. Pineal Res.*—2003.—Vol. 35.—P. 231–238.
- Carrillo-Vico A., Garcia-Perganeda A., Naji L. et al. Expression of membrane and nuclear melatonin receptor mRNA and protein in the mouse immune system // *Cell Mol. Life. Sci.*—2003.—Vol. 60.—P. 2272–2278.
- Chen C.C. Serum markers in the early assessment of severity of acute pancreatitis: which is the most useful // *J. Chin. Med. Assoc.*—2004.—Vol. 67.—P. 439–441.
- Chen C.C., Wang S.S., Lee F.Y. et al. Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis // *J. Gastroenterol.*—1999.—Vol. 94.—P. 213–218.
- Czako L., Takacs T., Varga I. et al. Involvement of oxygen-derived free radicals in L-arginine-induced acute pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.*—1998.—Vol. 43.—P. 1770–1777.
- Dabrowski A., Gabrielewicz A., Wereszczynska-Siemiatkowska U. et al. Oxygen-derived free radicals in caerulein-induced acute pancreatitis // *Scand. J. Gastroenterol.*—1988.—Vol. 23.—P. 1245–1249.
- Dabrowski A., Konturek J.W., Gabrielewicz A. Role of oxidative stress in the pathogenesis of caerulein-induced acute pancreatitis // *Eur. J. Pharmacol.*—1999.—Vol. 377.—P. 1–11.
- Danilova N., Krupnik V.E., Sugden D. et al. Melatonin stimulates cell proliferation in zebrafish embryo and accelerates its development // *FASEB J.*—2004.—Vol. 18.—P. 751–753.
- Doolen S., Krause D.N., Dubocovich M.L. et al. Melatonin mediates two distinct responses in vascular smooth muscle // *Eur. J. Pharmacol.*—1998.—Vol. 345.—P. 67–69.
- Dubocovich M.L. Melatonin receptors: are there multiple subtypes? // *Trends Pharmacol. Sci.*—1995.—Vol. 16.—P. 50–56.
- Dubocovich M.L., Rivera-Bermudez M.A., Gerdin M.J. et al. Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors // *Front. Biosci.*—2003.—Vol. 8.—P. 1093–1108.
- Floyd A., Pederson L., Nielsen G.L. et al. Secular trends in incidence and 30-day case fatality of acute pancreatitis in North Jutland County, Denmark: a register-based study from 1981–2000 // *Scand. J. Gastroenterol.*—2002.—Vol. 37, № 12.—P. 1461–1465.
- Guice K.S., Oldham K.T., Johnson K.J. et al. Mechanisms of pancreatic capillary endothelial injury in acute pancreatitis // *Surg. forum.*—1987.—Vol. 28.—P. 145–149.
- Huether G. Melatonin synthesis in the gastrointestinal tract and the impact of nutritional factors on circulating melatonin // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*—1994.—Vol. 719.—P. 146–158.
- Jaworek J., Konturek J.S., Leja-Szpak A. et al. Role of endogenous melatonin and its MT2 receptor in the modulation of caerulein-induced pancreatitis in the rat // *J. Physiol. Pharmacol.*—2002.—Vol. 534.—P. 791–804.
- Jaworek J., Leja-Szpak A., Bonior J. et al. Protective effect of melatonin and its precursor L-tryptophan on acute pancreatitis induced by caerulein overstimulation and ischemia/reperfusion // *J. Pineal Res.*—2002.—Vol. 33.—P. 1–13.
- Jiao S., Wu M.M., Hu C.L. et al. Melatonin receptor agonist 2-iodomelatonin prevents apoptosis of cerebellar granule neurons via K (+) current inhibition // *J. Pineal Res.*—2004.—Vol. 36.—P. 109–116.

29. Jungerman J., Lerch M.M., Weidenbach H. et al. Disassembly of rat pancreatic acinar cell cytoskeleton during supramaximal secretagogue stimulation // *Am. J. Physiol.*—1995.—Vol. 268.—P. 328–338.
30. Lee P.P., Shiu S.Y., Chow P.H. et al. Regional and diurnal studies of melatonin and melatonin binding sites in the duck gastro-intestinal tract // *Biol. Signals.*—1995.—Vol. 4.—P. 212–224.
31. Lerner A.B., Case J.D., Takahashi Y. et al. Isolation of melatonin, a pineal factor that lightenes melanocytes // *J. Am. Soc.*—1958.—Vol. 80.—P. 2587–2590.
32. Mayer J.M., Raraty M., Slavin J. et al. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis // *Br. J. Surg.*—2002.—Vol. 89.—P. 163–171.
33. Mayerle J., Hlouschek V., Lerch M.M. Current management of acute pancreatitis // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*—2005.—Vol. 2, № 10.—P. 473–483.
34. Montilla P., Tunez I., Munoz M.C. et al. Antioxidative effect of melatonin in rat brain oxidative stress induced by adriamycin // *Rev. Esp. Physiol.*—1997.—Vol. 53.—P. 301–305.
35. Nava F., Calapai G., Facciola G. et al. Melatonin effects on inhibition of thirst and fever induced by lipopolysaccharide in rat // *Eur. J. Pharmacol.*—1997.—Vol. 331.—P. 267–274.
36. Nosedá R., Hernandez A., Valladares L. et al. Melatonin-induced inhibition of spinal cord synaptic potentiation in rats is MT2 receptor-dependent // *Neurosci. Lett.*—2004.—Vol. 360.—P. 41–44.
37. Okatani Y., Wakatsuki A., Shinohara K. et al. Melatonin protects against oxidative mitochondrial damage induced by rat placenta by ischemia and reperfusion // *J. Pineal Res.*—2001.—Vol. 31.—P. 173–178.
38. Pappola M.A., Simovich M.J., Bryant-Thomas T. et al. The neuroprotective activities of melatonin against the Alzheimer beta-protein are not mediated by melatonin membrane receptor // *J. Pineal Res.*—2002.—Vol. 32.—P. 135–142.
39. Pitchumoni C.S., Patel N.M., Shah P. Factors influencing mortality in acute pancreatitis: can we alter them? // *J. Clin. Gastroenterol.*—2005.—Vol. 39, № 9.—P. 798–814.
40. Rau B., Steinbach G., Gansauge F. et al. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis // *Gut.*—1997.—Vol. 41.—P. 832–840.
41. Reppert S.M., Godson C., Mahle C.D. et al. Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: The Mel 1b melatonin receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*—1995.—Vol. 92.—P. 8734–8738.
42. Rettaly C.A., Skarda S., Garza M.A. et al. The usefulness of laboratory tests in the early assessment of severity of acute pancreatitis // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*—2003.—Vol. 40.—P. 117–149.
43. Saez J., Martinez J., Trigo C. et al. A comparative study of the activation peptide of carboxypeptidase B and trypsinogen as early predictors of the severity of acute pancreatitis // *Pancreas.*—2004.—Vol. 29.—P. 9–14.
44. Sekimoto M., Takada T., Kawarada Y. et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*—2006.—Vol. 13, № 1.—P. 10–24.
45. Sharm M., Gupta Y.K. Effect of chronic treatment of melatonin on learning, memory and oxidative deficiencies induced by intracerebroventricular streptozocin in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.*—2001.—Vol. 70.—P. 325–331.
46. Shiu S.Y., Law I.C., Lau K.W. et al. Melatonin slowed the early biochemical progression of hormone-refractory prostate cancer in a patient whose prostate tumor tissue expressed MT1 receptor subtype // *J. Pineal Res.*—2003.—Vol. 35.—P. 177–182.
47. Sumaya I.C., Masana M.I., Dubocovich M.L. et al. The antidepressant-like effect of the melatonin receptor ligand luzindole in mice during forced swimming requires expression of MT2 but not MT1 melatonin receptors // *J. Pineal Res.*—2005.—Vol. 39.—P. 170–177.
48. Tan D.X., Chen L.D., Poeggler B. et al. Melatonin: a potent endogenous hydroxyl radical scavenger // *Endocrine J.*—1993.—Vol. 1.—P. 57–60.
49. Urata Y., Homma S., Goto S. et al. Melatonin induces g-glutamylcyteine synthetase mediated by activator protein-1-human vascular endothelial cells // *Free Radic. Biol. Med.*—1999.—Vol. 27.—P. 838–847.
50. Wereszczynska-Siemiatkowska U., Mroczko B., Siemiatkowski A. et al. The importance of interleukin 18, glutathione peroxidase, and selenium concentration changes in acute pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.*—2004.—Vol. 49.—P. 642–650.

Поступила в редакцию 24.09.2008 г.