Лабораторная диагностика у различных групп населения юга Западной Сибири при зобной эндемии

Аппельганс Т.В.[1], *Маклакова Т.П.*[2]

Laboratory diagnostics at various groups of the population of Western Siberia south at thyroid gland pathology

Appelgans T.V., Maklakova T.P.

[1] *Городская клиническая больница №1, г. Новокузнецк*
[2] *Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, г. Новокузнецк*

© Аппельганс Т.В., Маклакова Т.П.

Обследовано коренное население Горного Алтая и славянское население Кузбасса с патологией щитовидной железы. Составлены прогностические алгоритмы оценки периферического действия гормонов щитовидной железы. Алгоритмы обследования больных с диффузным зобом могут быть рекомендованы для практического использования. Для мониторинга аутоиммунной патологии щитовидной железы прогностическое значение имеет оценка количественного соотношения тиреотропного гормона, α_2-макроглобулина и интерлейкина-6 в сыворотке крови.

Ключевые слова: щитовидная железа, эутиреоз, аутоиммунная патология, алгоритмы, цитокины, макроглобулины.

The indigenous population of Mountainous Altai and the slavic population of Kuzbas Region with a thyroid gland pathology is surveyed. Prognostic algorithms of an estimation of peripheric action of hormones of a thyroid gland are made. Algorithms of inspection of patients with a diffusive struma can be recommended for practical use. For monitoring of an autoimmune pathology of a thyroid gland the estimation of a quantitative parity of a thyritropic hormone, an α_2-macroglobulins and IL-6 in blood serum has prognostic value.

Key words: thyroid glands, euthyroidism, autoimmune pathology, algorithms, cytokines, macroglobulins.

УДК 616.441-071(571.1)

Введение

Известно, что при нарушениях в эндокринной системе изменяются все обменные процессы организма как первично, так и вследствие адаптационно-приспособительных механизмов. Оценка количественных показателей лабораторного исследования производится врачом-специалистом путем сопоставления с данными нормы. Интервалы нормальных значений определяют, обследуя большие массивы практически здорового населения с проведением статистических расчетов [6, 10, 12]. Полученные интервалы бывают достаточно большими, и при наблюдении за пациентом изменения того или иного параметра могут оставаться внутри интервала нормы как при положительной, так и при отрицательной динамике течения патологического процесса.

Население Западной Сибири неоднородное. Имеются регионы, где проживают коренные народности, а также территории, заселенные пришлым, как правило славянским, населением. Комплексное обследование популяций, отличающихся друг от друга по этническому происхождению и условиям проживания, в состоянии внести значительный вклад в объяснение этиологии и патогенеза заболеваний [4, 7]. Существует множество доказательств того, что представители коренных и некоренных национальностей имеют значительные различия в наборе факторов риска и механизмах разви-

тия различных патологических процессов, в том числе и заболеваний щитовидной железы.

Цель настоящего исследования — оценка параметров гемограммы, сывороточных белков и показателей гуморального иммунитета при диффузном зобе и аутоиммунном тиреоидите у различных групп населения юга Западной Сибири.

Материал и методы

Опытные группы были сформированы в Горном Алтае из числа сельского коренного взрослого населения с тиромегалией, в Кузбассе — из славянского населения европеоидной расы, проживающего в регионе более 10 лет. Основным критерием включения в группы было наличие зоба, выявляемого пальпаторно и при ультразвуковом исследовании. Критериями исключения являлись сопутствующая эндокринная патология (сахарный диабет, заболевания надпочечников и ожирение), тяжелая соматическая патология печени и почек, а также аллергические заболевания. Формирование опытных и контрольных групп осуществляли врачи-эндокринологи как в условиях экспедиции в Горном Алтае, так и в эндокринологическом отделении городской клинической больницы № 1 г. Новокузнецка. Всего было обследовано 887 пациентов, из них теленгитов Алтайского высокогорья — 146 человек, алтай-кижи Алтайского низкогорья — 175 человек, представителей славянского населения юга Кузбасса — 252 человека. Контрольную группу составили 108 человек: 27 теленгитов, 37 алтай-кижи и 44 жителей Кузбасса. Группы были сопоставимы по полу и возрасту: 83% составляли женщины в возрасте 18—65 лет (средний возраст 38—44 года), которые на момент обследования были признаны практически здоровыми.

Функциональная оценка щитовидной железы (ЩЖ) проводилась по уровню тиреотропного гормона и гормонов ЩЖ — свободного и общего тироксина (T_4) и общего трийодтиронина (T_3) иммуноферментными методами (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Гемограмма оценивалась стандартными рутинными методами с подсчетом лейкоцитарной формулы, количества тромбоцитов и ретикулоцитов. Определение концентрации лактоферрина (ЛФ) в сыворотке крови выполнялось твердофазным иммуноферментным методом на тест-системах «Лактоферрин-стрип» (ЗАО «Вектор-Бест») по инструкции изготовителя. Результаты иммуноферментного анализа (ИФА) регистрировали на микропланшетном ридере «Bio-Rad 3550-UV» («Bio-Rad Lab.», США). Уровень гаптоглобина (ГБ) определяли иммунотурбидиметрическим методом с использованием моноспецифических кроличьих антисывороток против данного белка [5]. Гуморальный иммунитет оценивался по концентрации общих иммуноглобулинов (Ig) основных классов (G, A, M) методом радиальной иммунодиффузии в геле. Количество органоспецифических антител (АТ) к тиреоглобулину и тиреопероксидазе определялось иммуноферментным методом ЗАО «Алкор-БИО» (Россия). Концентрацию α_2-макроглобулина (МАГ) и ассоциированного с беременностью α_2-гликопротеина (ПАГ) в сыворотке крови исследовали методом низковольтного ракетного иммуноэлектрофореза с использованием моноспецифических антисывороток против данного белка [2, 5].

Для определения большей части общепринятых биохимических показателей применяли наборы фирмы «Spinreact» (Испания) на полуавтоматическом биохимическом анализаторе «STAT-FAX 1904+» с проточной кюветой «Mosquito» («Awareness Technology Inc.», США). Сывороточные регуляторные пептиды интерлейкины-1, -2, -6 (ИЛ-1, -2, -6), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерферон-γ (ИФН-γ) определялись методом ИФА наборами фирм «Протеиновый контур» и «Вектор-Бест» (Россия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ SPSS 13.0. и 15.0.

Диагностическая информативность лабораторных тестов оценивалась методом бинарной логистической регрессии с графическим отображением данных в виде ROC-кривых (receiver-operator characteristic curve). На ROC-кривых по оси ординат обозначена частота истинно положительных результатов (чувствительность), по оси абсцисс — частота ложноположительных ре-

зультатов (1 минус специфичность) по всему диапазону точек разделения. Значения по осям соответствуют вероятностям от 0 до 1 (от 0 до 100%). Для чувствительных тестов площадь кривой будет приближаться к 0 или 100%, а для нечувствительных — к 50%. Для выявления степени значимости лабораторных тестов использована бинарная логистическая регрессия с функцией последовательного исключения или включения признаков и оценки вклада каждого лабораторного параметра в распознавании заданного образа в парных группах «опыт — контроль». При выборе статистических процедур учитывались методологические требования Международного конгресса по гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований» (ICH Guidelines // Good Clin. Pract. J. 1998. V. 5. № 4. P. 27—37).

Результаты представлены в виде среднего арифметического значения *M* и ошибки среднего значения *m*. Определялась медиана *Me* с пределами колебаний 25—75%.

Результаты и обсуждение

У практически здоровых лиц, включенных в контрольную группу, средние значения гормонов соответствовали референтным уровням, рекомендованным производителями использованных для работы реагентов («Вектор-Бест»), и были практически одинаковыми у мужчин и женщин внутри выделенных этнических групп. Однако у практически здоровых теленгитов выявлено снижение общего T_4 в сыворотке крови в 1,78 раза по сравнению со здоровыми алтай-кижи и в 1,75 раза — по сравнению с жителями Кузбасса (табл. 1).

Теленгиты с патологией ЩЖ сохраняли пониженный уровень общего тироксина по сравнению с соответствующими группами алтай-кижи и славян. У теленгитов с эутиреоидным зобом уровень общего тироксина был ниже, чем у алтай-кижи, в 1,66 раза и в 1,30 раза при гипотиреоидном зобе. У славянского населения южного Кузбасса по сравнению с теленгитами при эутиреоидном зобе уровень T_4 был выше в 1,62 раза. Уровень свободного тироксина у теленгитов был также ниже и составил (10,05 ± 0,57) пмоль/л против (17,1 ± 0,78) пмоль/л группы алтай-кижи и (16,8 ± 0,51) пмоль/л славян.

Влияние дефицита йода на организм человека полностью подчиняется третьему закону биогеохимии [8]: биологические эффекты дефицита микроэлемента в биогеохимической пищевой цепи проявляются последовательно. В результате эволюционно выработанных механизмов адаптации 80—90% индивидуумов приспосабливаются к данному дисбалансу, и лишь 5—20% популяции не способны справиться с регуляцией метаболических процессов и развивают эндемическую патологию [1, 3]. С клинической точки зрения эндемический зоб на протяжении многих лет может быть эутиреоидным, т.е. протекать без нарушения функции щитовидной железы. Уровень ТТГ крови у таких больных остается в пределах нормы, поскольку адаптация к йоддефициту приводит к установлению равновесия на новом уровне — эутиреоидное состояние сохраняется за счет увеличения объема щитовидной железы. Когда же ее компенсаторные возможности оказываются исчерпанными, развивается гипотиреоз и другие йоддефицитные заболевания. Субклинический гипотиреоз в подавляющем большинстве случаев вообще не имеет клинических проявлений, которые бы позволили его заподозрить, однако имеется определенная метаболическая перестройка организма. При сопоставлении этих фактов с данными многих проспективных исследований о том, что даже субклинический гипотиреоз может иметь достаточно серьезные последствия [9, 11], возникает закономерный вопрос о целесообразности скрининга гипотиреоза у взрослых в йоддефицитных регионах.

В группах пациентов с диффузным зобом (компенсированная тиромегалия) не отмечалось изменений гормонального фона, хотя у теленгитов Горного Алтая выявлены отклонения в параметрах гемограммы и в данных белкового обмена, что связано, вероятно, с включением компенсаторно-адаптационных механизмов. Логично предполагать, что экстремальные условия проживания накладывают свои особенности на фор-

мирование клинических проявлений микроэлементозов.

Результаты диагностической эффективности и использование метода бинарной логистической регрессии позволили выделить наиболее информативные лабораторные параметры и рассчитать их пороговые значения для лиц с диффузным эутиреоидным зобом и аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом. Полученные при анализе информативные лабораторные тесты сгруппированы в виде прогностических алгоритмов для оценки периферического действия гормонов щитовидной железы. Для каждого лабораторного параметра были определены пороговые интервалы значений для жителей различных районов региона (рис. 1).

Таблица 1

Уровни гипофизарно-тиреоидных гормонов в различных этнических группах, $M \pm m$, *Me* (25—75% пределы колебаний)

Гормон	Высокогорный Алтай		Низкогорный Алтай		Южный Кузбасс	
	Телengиты (27 человек)	Me (Q_{25}—Q_{75})	Алтай-кижи (32 человека)	Me (Q_{25}—Q_{75})	Славяне (44 человека)	Me (Q_{25}—Q_{75})
ТТГ, мМЕ/мл	2,08 ± 0,33	2,15 (1,3—2,8)	1,80 ± 0,30	2,12 (1,3—3,1)	1,62 ± 0,42	1,8 (1,2—3,1)
Общий T_3, нмоль/л	2,17 ± 0,20	1,8 (1,2—2,0)	2,27 ± 0,25	1,98 (1,64—2,7)	1,64 ± 0,56	1,8 (1,58—2,5)
Общий T_4, нмоль/л	67,03 ± 3,20	58,0 (46,0—64,0)	114,03 ± 5,25*	99,7 (80,5—106,3)	117,6 ± 4,25**	103,3 (95,6—116,5)

* Отмечены достоверные отличия алтай-кижи.

** Достоверные отличия славян от телengитов (критерий Стьюдента, $p < 0,001$).

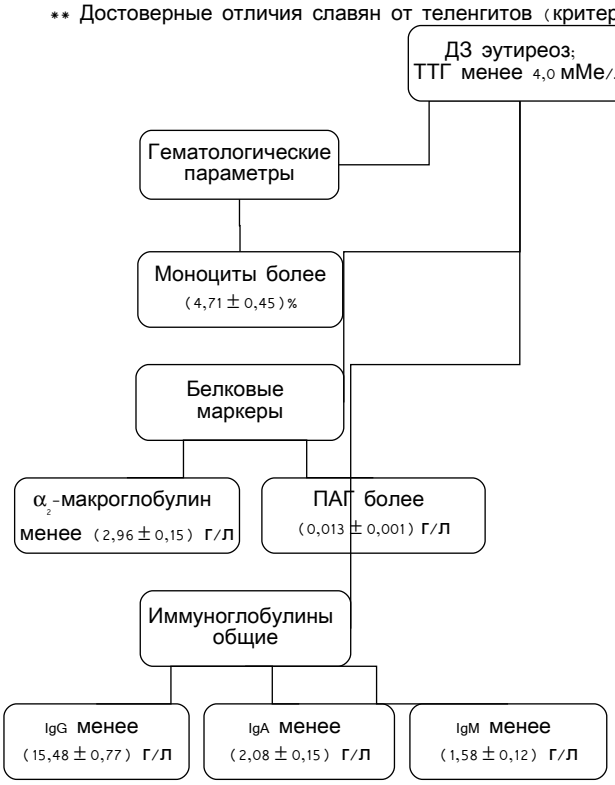

Рис. 1. Адаптированные алгоритмы при эутиреоидном зобе для телengитов высокогорного Алтая

В табл. 2 представлены основные диагностические тесты и для всех изученных групп составлены алгоритмы. Следует отметить присутствие для всех групп населения в числе информативных тестов IgG, но у жителей Алтая при эутиреоидном зобе концентрация IgG снижается, а у жителей Кузбасса — повышается. Если у жителей высокогорья при эутиреоидном зобе одним из наиболее информативных тестов является МАГ, то у жителей низкогорья и Кузбасса ЛФ и АТ.

Особого внимания в изучаемых этносах заслуживают изменения белков из семейства макроглобулинов. У телengитов высокогорного Алтая при эутиреоидном зобе имеет место снижение МАГ и повышение ПАГ, тогда как у славянского населения Кузбасса более выражено увеличение концентрации ПАГ, у алтай-кижи указанные показатели не имеют статистически значимых отличий. Данная особенность, возможно, обусловлена влиянием природно-климатических условий на телengитов и антропогенных — на славянское население Кузбасса.

При АИТ у всех обследованных лиц является информативным определение специфических антител к ЩЖ. У телengитов по данным логистической регрессии выявлена значимая роль определения концентрации МАГ, а у алтай-кижи и жителей Кузбасса — ЛФ. У всех обследованных изменяется концентрация общих им-

муноглобулинов по сравнению с контролем (табл. 3).

Таблица 2

Лабораторные тесты и пороговые значения при диффузном зобе

Теленгиты		Алтай-кижи		Славяне	
Эутиреоз	Гипотиреоз	Эутиреоз	Гипотиреоз	Эутиреоз	Гипотиреоз
МАГ > IgG > IgA МАГ (2,96 ± 0,15) г/л** IgG (15,48 ± 0,77) г/л** IgA (2,08 ± 0,51) г/л**	IgA > МАГ > IgG IgA (2,20 ± 0,21) г/л** МАГ (3,04 ± 0,21) г/л** IgG (16,79 ± 1,35) г/л**	IgG > ЛФ > IgA IgG (14,43 ± 0,64) г/л** ЛФ (1,16 ± 0,06) мкг/мл** IgA (2,26 ± 0,18) г/л**	IgG > IgA > ЛФ IgG (14,14 ± 0,60) г/л** IgA (2,34 ± 0,11) г/л ** ЛФ (1,13 ± 0,14) мкг/мл**	АТ > ЛФ > IgG АТ (2,42 ± 0,08) г/л** ЛФ (1,54 ± 0,08) г/л* IgG (11,41 ± 0,38) г/л*	ЛФ > АТ > IgG ЛФ (0,89 ± 0,08) мкг/мл** АТ (2,39± 0,10) г/л** IgG (12,43 ± 0,46) г/л*

* Повышение концентрации лабораторного теста по сравнению с группой контроля.

** Снижение концентрации лабораторного теста по сравнению с группой контроля.

Таблица 3

Значимость и пороговые значения лабораторных тестов для жителей различных регионов при АИТ

Теленгиты	Алтай-кижи	Славяне
IgA > АТ IgG > МАГ	IgG > ЛФ > АТ IgM	АТ ТГ > ЛФ > IgG
IgA (2,20 ± 0,21) г/л*	IgG (15,2 ± 0,86) г/л**	АТ ТГ (268,05 ± 77,11) ед*
АТ IgG (10,41 ± 1,34) кг/мл*	ЛФ (0,90 ± 0,09) г/л**	ЛФ (0,86 ± 0,06) г/л**
МАГ (3,19 ± 0,17) г/л**	АТ IgM (4,5 ± 0,28) мкг/мл*	IgG (10,1 ± 0,35) г/л*

* Повышение концентрации лабораторного теста по сравнению с группой контроля.

** Снижение концентрации лабораторного теста по сравнению с группой контроля.

При аутоиммунном процессе наработка специфических антител и запуск аутоиммунных процессов возникает вследствие нарушения регуляторных механизмов, поэтому у группы представителей Кузбасса с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ дополнительно было проведено комплексное определение цитокинов, белков из семейства макроглобулинов и острофазных белков. Значимость определения цитокинов при АИТ и диффузном токсическом зобе (ДТЗ) путем построения ROC-кривой позволило выявить наибольшую чувствительность определения концентрации ИЛ-6 для лиц с АИТ по сравнению с контрольной группой в паре АИТ – контроль при анализе с последовательным включением (исключением) лабораторных параметров.

Для АИТ значимость цитокинов и специфических белков при анализе методом логистической регрессии была следующей: ИЛ-6 > ЛФ > ГБ > АТ > ФНО-α > ИФН. Для ДТЗ также в число наиболее информативных тестов вошли цитокины и белки со следующей последовательностью включения признаков в методе бинарной логистической регрессии ФНО-α > ИФН > ИЛ-6 > АТ > ЛФ > ГБ. Таким образом, при аутоиммунной патологии ЩЖ (АИТ и ДТЗ) в число трех наиболее информативных параметров входит ИЛ-6. У больных АИТ пороговое значение для ИЛ-6 составило (28,0 ± 1,72) пг/мл, а при ДТЗ его концентрация отмечена на уровне (20,6 ± 1,18) пг/мл ($p < 0,001$). ФНО-α у больных с АИТ имел пороговое значение (2,4 ± 0,27) пг/мл, а с ДТЗ – (1,2 ± 0,22) пг/мл ($p < 0,032$); ИФН при АИТ составил (23,7 ± 4,73) пг/мл, а при ДТЗ – (16,9 ± 3,60) пг/мл ($p < 0,001$). Таким образом, изменение цитокинового профиля при аутоиммунной патологии щитовидной железы чутко реагирует как на возникновение состояния аутоагрессии (достоверные отличия уровня цитокинов с группой контроля), так и на функциональную активность щитовидной железы при ее гипо- (АИТ) или гиперфункции (ДТЗ).

На основании полученных данных разработана схема развития аутоиммунной патологии щитовидной железы. Ключевые моменты схемы и ее отличия от уже описанных патогенетических механизмов заключаются в том, что дока-

зана роль белков острой фазы воспаления, в частности, макроглобулинов и их взаимодействия с интерлейкинами (особенно с ИЛ-6) при возникновении аутоагрессии. Функциональная активность ЩЖ при ее аутоиммунном поражении будет зависеть от количественного соотношения ТТГ, МАГ и ИЛ-6. На основе полученных результатов по количественному составу цитокинов, концентрации белков-макроглобулинов, острофазных белков и клеточного состава периферической крови и щитовидной железы для жителей юга Западной Сибири установлена возможная цепочка развития аутоагрессии при патологии ЩЖ. Утрата иммунологической толерантности для щитовидной железы возможна уже при эутиреоидном зобе. При увеличении количества ИЛ-6 и образовании быстрого (fast) МАГ инициируется синтез органоспецифических антител. Появляются изменения в иммунокомпетентных клетках периферической крови (моноцитах и лимфоцитах) и миграция их в щитовидную железу. В ЩЖ возникают морфологические признаки аутоиммунного процесса. В то же время в самой щитовидной железе могут вырабатываться биологически активные вещества, поддерживающие аутоиммунный процесс, поэтому этапы развития аутоагрессии на диаграмме представлены в виде замкнутого цикла (рис. 2).

Рис. 2. Этапы развития аутоагрессии при патологии ЩЖ

На каждый этап могут оказывать влияние внешние и внутренние факторы, особенно длительно действующие на организм человека экстремальные климатические и неблагоприятные экологические условия проживания.

Реализация многочисленных факторов экстремальных условий высоко- и низкогорья Алтая может осуществляться посредством интегрирующего влияния иммунной системы (рис. 3).

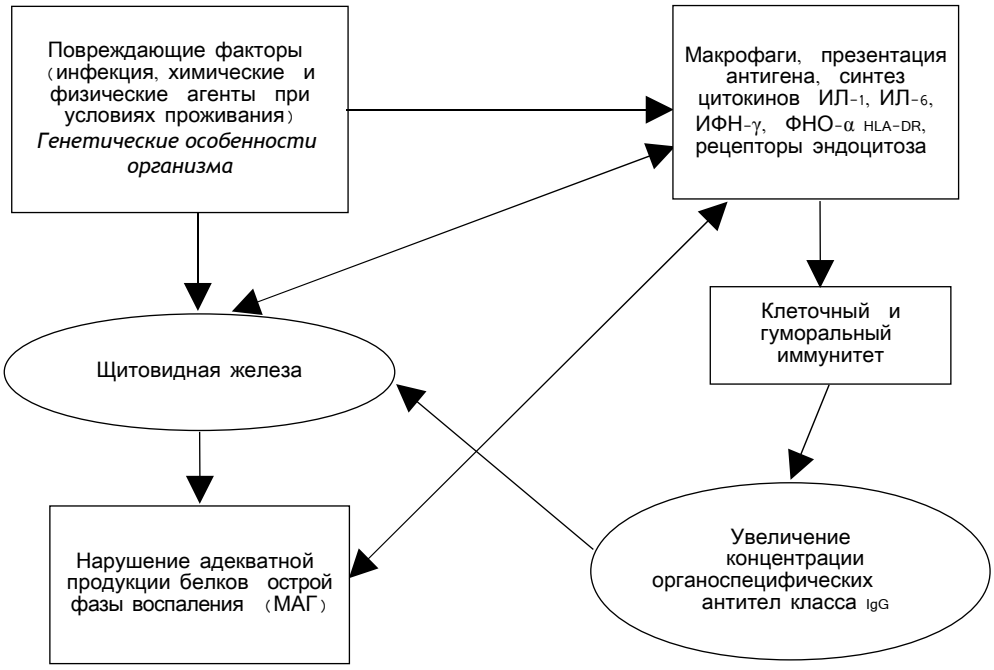

Рис. 3. Участие регуляторных пептидов и белков острой фазы воспаления при аутоиммунной патологии щитовидной железы

Иммунная система имеет многочисленные двусторонние связи с другими жизнеобеспечивающими системами, и в первую очередь с ЦНС и эндокринной системой. На мембране иммунокомпетентных клеток имеются рецепторы к нейромедиаторам и гормонам, а выброс этих соединений в кровь и ткани включает ответную реакцию чувствительных к ним клеток. Провоцирующими факторами могут быть случаи возникновения ситуаций, требующих повышенного количества белков острой фазы (например, острые воспалительные процессы). Недостаток и количественный дисбаланс регуляторных пептидов компенсируется продукцией их клетками фолликулярного эпителия с последующей реализацией повреждающего действия органоспецифических антител и, возможно, избытка регуляторных пептидов.

Имеющийся в настоящее время в лечебной сети арсенал лабораторных тестов используется клиницистами не в полной мере, поскольку разработаны стандарты назначения исследований, которые, с одной стороны, позволяют сэкономить время врача, но, с другой стороны, лишают его возможности иметь дополнительную информацию о состоянии организма больного человека. Несомненно, нужен поиск дополнительных методов оценки полученной информации о функциональном состоянии организма, основанных на расчете доверительных интервалов, использовании связей между признаками, интегративных коэффициентов и индексов, или использования адаптированных диагностических алгоритмов. Реализация данных положений позволит оценивать состояние организма пациента адекватно средовым моментам с использованием объективных количественных результатов лабораторных параметров.

Выводы

В результате проведенного расследования сделаны следующие выводы:

1. Предложенные алгоритмы могут использоваться для раннего выявления метаболических нарушений при патологии щитовидной железы и своевременном назначении лечебных или профилактических мероприятий.

2. Для мониторинга аутоиммунной патологии щитовидной железы прогностическое значение имеет оценка количественного соотношения ТТГ, МАГ и ИЛ-6 в сыворотке крови.

3. При оценке периферического действия гормонов щитовидной железы следует учитывать условия проживания и исходный гомеостаз организма человека.

Литература

1. *Агаджанян Н.А., Велданова М.В., Скальный А.В.* Экологический портрет человека и роль микроэлементов. М., 2001. 236 с.
2. *Веке Б.* Ракетный иммуноэлектрофорез // Руководство по количественному электрофорезу: Методы и применение. М.: Мир, 1977. С. 58—73.
3. *Велданова М.В., Скальный А.В.* Йод — знакомый и незнакомый. М., 2001. 112 с.
4. *Догадин С.А.* Особенности углеводного и липидного обменов и распространенность инсулиннезависимого сахарного диабета у населения севера Сибири: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999. 37 с.
5. *Зорин Н.А., Жабин С.Г., Лыкова О.Ф. и др.* Белки плазмы и сыворотки крови доноров // Клинич. лаб. диагностика. 1992. № 9—10. С. 13—15.
6. *Качество* клинических лабораторных исследований. Новые горизонты и ориентиры / Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 2002. 147 с.
7. *Квиткова Л.В.* Общественное здоровье женского населения йододефицитного региона, профилактика и реабилитация его нарушений: Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. Кемерово, 2005. 45 с.
8. *Ковальский В.В.* Геохимическая среда и жизнь. М., 1982. 123 с.
9. *Кнорринг Г.Ю.* Цитокиновая сеть как мишень системной энзимотерапии // Цитокины и воспаление. 2005. № 4. С. 45—49.
10. *Лознер Л.Г.* Математик о границах нормы в медицинских лабораторных анализах // Клинич. лаб. диагностика. 2008. № 3. С. 20—21.
11. *Фадеев В.В., Мельниченко Г.А.* Гипотиреоз. М.: РКИ Соверо пресс, 2004. 286 с.
12. *Шовингер И.* Медицинские лабораторные анализы. Расшифровка результатов. Патология и норма. Герцлия, 2003.

Поступила в редакцию 11.05.2008 г.

Сведения об авторах

Т.В. Аппельганс — канд. мед. наук, зав. клинико-диагностической лабораторией городской клинической больницы № 1 (г. Новокузнецк).

Т.П. Маклакова — канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей (г. Новокузнецк).

Для корреспонденции

Аппельганс Татьяна Викторовна, тел. (3843) 79-67-14, (3843) 79-67-43; e-mail: appelgans@mail. ru

На страницах журнала предполагается размещение рекламы о медицинских и оздоровительных организациях и учреждениях, информации о новых лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники, продуктах здорового питания. Приглашаем вас разместить информацию о деятельности вашего учреждения на страницах журнала в виде научной статьи, доклада или в форме рекламы.

Тарифы на размещение рекламного материала

Площадь на полосе	Черно-белая печать, руб.	Полноцветная печать, руб.

1/1 210 × 280 мм (А4)	5000	15000
1/2	2500	10000
1/4	1500	5000
1/8	1000	2500
1/16	800	1000
Текстовая реклама	50 руб. за 1 кв. см	

Скидки: 2 публикации — 5%, 4 публикации — 10%, 6 публикаций — 15%