

40. Powell D.W., Pinchuk I.V., Saada J.I. et al. Mesenchymal cells of the intestinal lamina propria. *Annu. Rev. Physiol.* 2011; 73: 213—37.
41. Saada J.I., Barrera C.A., Adegboyega P.A. et al. Primary isolated human colonic myofibroblasts express B7 family ligands that regulate effector and memory T cells. *Gastroenterology.* 2004; 125: P. 424.
42. Saada J.I., Pinchuk I.V., Barrera C.A. et al. Subepithelial myofibroblasts are novel nonprofessional APCs in the human colonic mucosa. *J. Immunol.* 2006; 177: 5968—79.
43. Sipos F., Valcz G., Molnar B. Physiological and pathological role of local and immigrating colonic stem cells. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (4): 295—301.
44. Valcz G., Krenacs T., Sipos F. et al. The role of bone marrow derived mesenchymal stem cells in colonic epithelial regeneration. *Patol. Oncol. Res.* 2011; 17: 11—6.
45. Valentich J.D., Popov V., Saada J.I., Powell D.W. Phenotypic characterization of an intestinal subepithelial myofibroblasts cell line. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 1997; 272: 1513—24.
46. Vogel J.D., West G.A., Danese S. et al. CD40-mediated immune—non-immune cell interaction induce mucosal fibroblast chemokines leading to T-cell transmigration. *Gastroenterology.* 2004; 126: 63—80.
47. Wei Y., Nie Y., Lai J. et al. Comparison of the population capacity of hematopoietic and mesenchymal stem cells in experimental colitis rat model. *Transplantation.* 2009; 88: 42—8.
48. Wilm B., Ipenberg A., Hastie N.D., Burch J.B., Bader D.M. The serosal mesothelium is a major source of smooth muscle cells of the gut vasculature. *Development.* 2005; 132: 5317—28.
49. Wilson A., Trumpp A. Bone-marrow haematopoietic — stem-cell niches. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6: 93—106.

Поступила 25.07.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК 615.281.03:616-002-022-073.916

С.И. Сазонова, Н.В. Варламова, Ю.Б. Лешманов

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕЧЕННЫХ ^{99m}Tc АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СЦИНТИГРАФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Лаборатория радионуклидных методов исследования ФГБУ Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН, 634012, Томск, Россия

Сазонова Светлана Ивановна, E-mail: sazonova_si@mail.ru

♦ Литературный обзор посвящен вопросам радионуклидной диагностики воспалительных процессов при помощи меченных ^{99m}Tc антибактериальных препаратов. Рассматриваются способы синтеза и перспективы их использования в ядерной медицине. Результаты клинических исследований названной группы радиодиагностических средств противоречивы, однако указывают на возможность дифференцирования с их помощью инфекционного и асептического воспаления. По сравнению с традиционно используемыми для скинтиграфической диагностики воспаления радиофармпрепаратов на основе меченных радионуклидами аутологичных лейкоцитов (лейкоциты, меченные ^{99m}Tc, ¹¹¹In), антибиотики имеют значительные преимущества, связанные с приготовлением радиофармпрепаратов. Учитывая характер физиологического распределения индикаторов на основе антибактериальных средств (высокая аккумуляция в органах брюшной полости), наиболее вероятной областью их использования является скинтиграфическая диагностика инфекционно-воспалительных заболеваний костей и суставов.

Ключевые слова: инфекционно-воспалительные заболевания костей и суставов, радиофармпрепараты, диагностика

S.I. Sazonova, N.V. Varlamova, Yu.B. Lishmanov

THE APPLICATION OF ^{99m}Tc-LABELED ANTIBACTERIAL PREPARATIONS IN SCINTIGRAPHIC DIAGNOSTICS OF INFECTIVE INFLAMMATION

The research institute of cardiology of the Siberian branch of the Russian academy of sciences, Tomsk

♦ The article considers the issues of radionuclide diagnostics of inflammatory processes using ^{99m}Tc-labeled antibacterial preparations. The modes of synthesis and perspectives of their implementation in nuclear medicine are discussed. The results of clinical studies of the mentioned group of radiology diagnostic remedies are contradictory though indicate at the possibility of using them to differentiate infective and aseptic inflammation. As compared to traditionally used in scintigraphic diagnostics the radiologic pharmacologic preparations on the basis of radionuclide-labeled autologic leucocytes (^{99m}Tc- and ¹¹¹In-labeled leucocytes) the antibiotics have a significant advantage related to making of radiologic pharmacologic preparations. Taking into account the character of physiologic allocation of indicators on the basis of antibacterial remedies, (the higher accumulation in abdominal organs) the mostly probable area of their application is the scintigraphic diagnostics of infective inflammatory diseases of bones and joints.

Key words: infective inflammatory diseases of bones and joints, radiologic pharmacologic preparations, diagnostics

Диагностика и лечение инфекционно-воспалительной патологии остаются одной из актуальных проблем современной медицины. Это связано с тем, что для данной группы заболеваний характерен высокий уровень распространенности и смертности [19, 34].

Сегодня можно с уверенностью говорить о том, что среди всех лучевых диагностических технологий наиболее специфичными к воспалению являются методы ядерной медицины, позволяющие визуализировать очаги воспаления и оценивать патофизиологические изменения, протекающие в поврежденной ткани. Это достигается за счет использования радиофармпрепаратов

(РФП), способных накапливаться в области флогогенного поражения. Важным преимуществом скинтиграфии перед другими методами является возможность выявления воспалительного процесса на ранних стадиях заболеваний, до появления выраженных анатомических изменений в ткани.

История радионуклидной диагностики воспаления начинается с момента использования в 1971 г. ⁶⁷Ga-цитрата и в 1976 г. — меченных ¹¹¹In лейкоцитов [6]. Данные РФП до сих пор не утратили своего значения в клинической практике и считаются золотым стандартом ядерной медицины в диагностике воспалительных

заболеваний [30]. Однако неблагоприятные радиологические характеристики ^{67}Ga -цитрата и технологические трудности приготовления суспензии меченых лейкоцитов послужили поводом для поиска новых индикаторов, позволяющих диагностировать воспалительную патологию. Благодаря достижениям молекулярной биологии и радиохимии за последние 30 лет удалось синтезировать такие РФП, как меченые антитела к гранулоцитам, неспецифический IgG, интерлейкины, антимикробные пептиды и многие другие [12, 22].

К сожалению, далеко не все из них могут быть использованы в клинической практике из-за несоответствия основным требованиям, предъявляемым к РФП. К таковым главным образом относятся низкая токсичность и отсутствие иммунологических реакций со стороны организма в ответ на введение индикатора [38].

Еще одной важной проблемой радиоизотопной оценки воспаления является разграничение инфекционной и асептической форм данной патологии. Дело в том, что патофизиологические различия этих процессов незначительны: увеличивается проницаемость капилляров, высвобождаются медиаторы воспаления, происходит миграция клеток воспаления (как гранулоцитов, так и лимфоцитов) [17, 18]. При этом единственным различием является присутствие в очаге микроорганизмов. В последние годы была сделана попытка синтезировать индикаторы, связывающиеся непосредственно с инфекционным возбудителем и, таким образом, позволяющие селективно визуализировать септические очаги [1, 23]. Самая многочисленная группа таких РФП включает индикаторы на основе меченных радионуклидами антибиотиков. Впервые их использование для скинтиграфической диагностики инфекционного воспаления предложили К. Solonaki и соавт. в 1993 г. [36]. Исследователи предположили, что меченый антибактериальный препарат будет поглощаться и метаболизироваться бактериями, присутствующими в патологическом очаге, при этом захват РФП будет прямо пропорционален количеству микроорганизмов. В последующем была изучена возможность использования антибиотиков, относящихся к различным фармакологическим группам, в качестве основы для радионуклидных индикаторов [10, 39].

Наибольший интерес радиохимиков привлекли лекарственные средства (ЛС) из группы фторхинолонов (ФХ). Это связано с широким спектром и бактерицидным механизмом их антибактериального действия, который обусловлен наличием атома фтора в положении 6 хинолонового цикла [13]. Другой важной для проявления антимикробной активности частью молекулы ФХ является фрагмент пиридона — 6-членный цикл с COOH -группой в положении 3 и кетогруппой ($\text{C}=\text{O}$) в положении 4 по отношению к атому азота в цикле, определяющий основной механизм действия — ингибирование ДНК-гиразы.

Необходимо отметить, что в качестве радиоизотопной метки при разработке медицинских диагностических препаратов наиболее часто используют $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Это связано с его доступностью (получают из коммерциализированных генераторов технеция), относительно коротким $T_{1/2}$ (6,02 ч) и оптимальной для регистрации скинтиграфических изображений энергией γ -излучения 0,1405 МэВ, что обеспечивает низкую экспозиционную дозу облучения пациента. Кроме того, богатая координационная химия технеция позволяет проводить его химическое комплексообразование с различными соединениями и получать РФП с заданными биологическими свойствами [1, 25]. Сегодня на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$ изготавливается более 80% всех РФП, применяемых в диагностических целях.

Первым ФХ, в структуру которого удалось ввести молекулу $^{99\text{m}}\text{Tc}$, является антибиотик ципрофлоксацин

(ЦФ). К. Solonaki и соавт., К. Britton и соавт. использовали для этого формамидинсульфовую кислоту в присутствии газа N_2 в качестве агента, редуцирующего $^{99\text{m}}\text{Tc}$, а также нагрев комплекса $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЦФ до 100°C в течение 10 мин. Однако эта методика не получила распространения, поскольку радиохимическая чистота (РХЧ) РФП, приготовленного в соответствии с формулой (2 мг ЦФ + 400 мг формамидинсульфовой кислоты + $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетата), оказалась неудовлетворительной и составила всего $55 \pm 8\%$. Для устранения в препарате свободного $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в методику синтеза была добавлена стадия очистки РФП на колонках с сефадексом DAE 81, что позволило повысить показатель РХЧ до 95%. Полученный таким образом меченый антибиотик аккумулировался в живых культурах, содержащих *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* в количестве 58,5, 50,2 и 43,9% отведенной дозы соответственно. В культурах мертвых бактерий накопилось менее 10% $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЦФ, а накопление использовавшегося в качестве контроля $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метилдифосфоната в живых культурах составило менее 2,5% [36].

В работах I. Kleisner и соавт. и R. Siaens и соавт. [16, 35] $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЦФ был приготовлен путем предварительного смешивания во флаконе 500 мкг тартрата олова (восстановитель) и 400 МБк элюата натрия пертехнетата с последующим добавлением 0,5 мл раствора ЦФ в концентрации 4 мг/мл. Флакон встряхивали и нагревали в течение 10 мин при температуре 60°C . Полученный РФП очищали на колонке с сорбентом SepPak tC2. В готовом виде он содержал менее 5% свободного технеция (РХЧ > 95%) и менее 10% коллоида (TcO_2). Аналогичные методики получения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЦФ с незначительными изменениями представлены также в других работах [15, 26].

Несколько авторов подчеркивают проблему образования коллоида в готовых растворах $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ЦФ [11, 14], присутствие которого влияет на качество индикатора и в конечном счете на показатели его специфичности. Радиоактивный коллоид, как известно, может накапливаться в участках как септического, так и асептического воспаления вследствие фагоцитоза макрофагами, присутствующими в очаге, либо за счет повышения местной сосудистой проницаемости [11, 14]. Поэтому после приготовления индикатора желательнее контролировать не только РХЧ, но и содержание в нем коллоидных соединений.

Помимо ЦФ, было выполнено мечение $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и других антибиотиков фторхинолонового ряда: левофлоксацина, спарфлоксацина, энрофлоксацина и плюрифлоксацина [1, 20, 32, 33]. В качестве восстановителя во всех случаях использовали тартрат олова. Сегодня изучается также возможность скинтиграфической диагностики инфекционного воспаления при помощи меченного $^{99\text{m}}\text{Tc}$ цефтизоксима [1, 7], цефтриаксона [21] (группа цефалоспоринов третьего поколения) и рифампицина [31] (группа ансамицинов). Однако работы, посвященные исследованию перечисленных выше РФП, единичны.

Другим примером использования меченых антибактериальных ЛС для диагностики воспалительного процесса является этамбутол, меченный $^{99\text{m}}\text{Tc}$, — препарат для лечения туберкулеза [5]. В основе механизма бактерицидного действия данного ЛС лежит его взаимодействие с миколевый кислотой микобактерий. Были предприняты попытки ведения изотопной метки (^{18}F и $^{99\text{m}}\text{Tc}$) в флюконазол — антибиотик для лечения грибковой инфекции, который специфически связывается цитохромом P^{450} грибов. Однако в эксперименте не удалось получить скинтиграммы удовлетворительного качества (низкая аккумуляция РФП в области грибковой инфекции).

Опубликованные результаты клинических исследований РФП на основе меченных радиоизотопной меткой

антибиотиков относятся преимущественно к изучению диагностических возможностей ^{99m}Tc -ЦФ.

Первые работы, выполненные в данном направлении, продемонстрировали высокую точность сцинтиграфии с указанным РФП в диагностике септических процессов. В частности, показано, что ^{99m}Tc -ЦФ аккумулируется в высокой концентрации в абсцессах, вызванных грамотрицательными и грамположительными бактериями, не взаимодействует с мертвыми микроорганизмами [4] и не захватывается нейтрофилами или макрофагами, присутствующими в очаге инфекции [9].

В исследовании A. Hall и соавт. [11], обследовавших больных с очагами инфекционного воспаления различной локализации, чувствительность сцинтиграфии с ^{99m}Tc -ЦФ составила 70%, а специфичность — 93%.

Существуют отдельные публикации, свидетельствующие о возможности использования этого РФП для диагностики бактериального эндокардита [3], что обусловлено низкой физиологической аккумуляцией ^{99m}Tc -ЦФ в грудине и легких. В то же время высокая физиологическая аккумуляция ^{99m}Tc -ЦФ в печени и почках (пути выведения антибиотика) затрудняет диагностику воспалительной патологии в брюшной полости [11].

Вопрос влияния предшествующей антибактериальной терапии на аккумуляцию ^{99m}Tc -ЦФ рассмотрен в единственной работе, выполненной A. Hall и соавт. [11]. Они показали, что лечение антибиотиками не влияет на аккумуляцию РФП в очаге инфекционного воспаления.

Результаты работ, выполненных позднее, оказались противоречивыми.

В многоцентровом исследовании, в котором участвовали 500 пациентов с острым, хроническим воспалением или лихорадкой, ^{99m}Tc -ЦФ позволил диагностировать инфекционные очаги с чувствительностью 93%, специфичностью 86% и диагностической точностью 90%, позитивной предсказательной ценностью 92%, отрицательным предсказательным значением 86% [4].

K. Sonmezoglu и соавт. при обследовании пациентов с воспалительными процессами в костях получили чувствительность 94%, специфичность 83% и точность 89% [37]. По мнению авторов, относительно низкая специфичность может быть следствием малого количества полученных ложноотрицательных результатов (4 случая).

В работе Sarda и соавт., а также нескольких других исследованиях сцинтиграфия с ^{99m}Tc -ЦФ не позволила дифференцировать остеомиелит и септический артрит от неинфекционных воспалительных заболеваний [8, 24, 28].

Аналогично низкая специфичность РФП была показана на модели стафилококкового воспаления протезов суставов у кроликов [27]. По данным K. Britton и соавт., чувствительность использования меченого ЦФ в диагностике септических и дегенеративных артропатий составляет всего 60% [4].

При обследовании пациентов с лихорадкой неясного генеза специфичность применения ^{99m}Tc -ЦФ для обнаружения очагов инфекции составила 100%, чувствительность — 67% [29].

Противоречивость представленных выше результатов может быть обусловлена различиями в методиках меченых антибиотиков, что, вероятно, влияет на химические, бактерицидные свойства молекул ЦФ и как следствие на их способность взаимодействовать с бактериями. Другая возможная причина заключается в особенностях патофизиологии воспалительных очагов, различающихся по локализации, а также в разнородности исследуемых групп пациентов. В связи с этим вопрос о диагностической значимости сцинтиграфии с ^{99m}Tc -ЦФ сегодня остается открытым.

Публикации, посвященные клиническим исследованиям других меченых антибиотиков, носят единичный характер.

Спарфлоксацин — фторхинолоновый антибактериальный препарат третьего поколения, обладающий более выраженными бактерицидными свойствами, чем ЦФ. Спарфлоксацин, меченный ^{99m}Tc , исследован на лабораторных животных с моделями инфекционного и неинфекционного воспаления. Названный РФП в меньшей степени, чем ^{99m}Tc -ЦФ, накапливается в печени и в большей степени — в инфекционном очаге. Эти результаты дают основание предполагать возможность его использования для сцинтиграфической диагностики инфекционно-воспалительных процессов в брюшной полости [1].

Цефтизоксим — антибиотик третьего поколения группы цефалоспоринов, который взаимодействует с клеточной мембраной бактерий и подавляет синтез ее пептидогликанового слоя [1, 7]. Антибиотик может быть мечен Tc^{99m} благодаря наличию в его химической структуре доноров электронных групп [1, 7]. Показано, что цефтизоксим в комплексе с Tc^{99m} сохраняет 84% антибактериальной активности оригинального препарата. После внутривенного введения ^{99m}Tc -цефтизоксим физиологически накапливается в печени, почках и мочевом пузыре. По результатам первых клинических испытаний, проведенных на 23 пациентах с инфекционно-воспалительными процессами различной локализации, чувствительность сцинтиграфии с ^{99m}Tc -цефтизоксимом в диагностике указанной патологии составляет 100%, специфичность — 83%, точность — 94% [1, 7].

Таким образом, анализ современных публикаций свидетельствует о том, что меченные ^{99m}Tc антибиотики являются новым перспективным поколением РФП, предназначенных для диагностики инфекционного воспаления. Представленные в литературе методики введения изотопной метки ^{99m}Tc в структуру антибиотиков не достаточно удобны для прямого получения РФП в условиях клиник, не имеют специального оборудования для проведения очистки полученного продукта и последующего контроля его качества. Результаты клинических исследований названной группы радиодиагностических средств противоречивы, однако указывают на возможность дифференцирования с их помощью инфекционного и асептического воспаления. По сравнению с традиционно используемыми для сцинтиграфической диагностики воспаления РФП на основе меченных радионуклидами аутологичных лейкоцитов (лейкоциты, меченные ^{99m}Tc , ^{111}In) антибиотики имеют значительные преимущества, связанные с приготовлением РФП. С учетом характера физиологического распределения индикаторов на основе антибактериальных средств (высокая аккумуляция в органах брюшной полости) наиболее вероятной областью их использования является сцинтиграфическая диагностика инфекционно-воспалительных заболеваний костей и суставов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитриев С.Н., Зайцева Н.Г., Очкин А.В. Радионуклиды для ядерной медицины и экологии: Учебное пособие. Дубна; ОИЯИ; 2001.
2. Bentitez A., Roca M., Martin-Comin J. Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2006; 50 (2): 147—52.
3. Britton K., Vinjamuri S., Hall A.V. et al. Eur. J. Nucl. Med. 1997; 24 (5): 553—6.
4. Britton K.E., Wareham D.W., Das S.S. et al. J. Clin. Pathol. 2002; 55 (11): 817—23.
5. Causse J.E., Pasqualini R., Cypriani B. et al. Int. J. Rad. Appl. Instrum. A. 1990; 41 (5): 493—6.

6. Colak T., Gungor F., Ozugur S. et al. Eur. J. Nucl. Med. 2001; 28 (5): 570—5.
7. Diniz S.O., Rezende C.M., Serakides R. et al. Nucl. Med. Commun. 2008; 29 (9): 830—6.
8. Dumarey N., Blocklet D., Appelboom T. et al. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2002; 29 (4): 530—5.
9. Easmon C.S.F., Crane J.P., Blowers A. J. Antimicrob. Chemother. 1986; 18 (11): 43—8.
10. Gemmel F., Dumarey N., Welling M. Semin. Nucl. Med. 2009; 39 (1): 11—26.
11. Hall A.V., Solanki K.K., Vinjamuri S. et al. J. Clin. Pathol. 1998; 51 (3): 215—9.
12. He Y.J., Wu Q.H., Gu C., Jiang J.W. Zhonghua Nan Ke Xue. 2011; 17 (4): 330—5.
13. Hori S. Yakugaku Zasshi. 2011; 131 (10): 1423—8.
14. Keith E., Britton M.D., Satya S. et al. J. Nucl. Med. 2004; 45 (5): 203—10.
15. Kerim S., Meral S., Metin H. et al. J. Nucl. Med. 2001; 42 (4): 1—8.
16. Kleisner I., Komarek P., Komarkova I., Konopkova M. Nuklearmedizin. 2002; 41 (5): 224—9.
17. Koyasu S., Moro K. Front. Immunol. 2012; 101 (3): 101.
18. Kubikova E., Elfalougy H., Selmeçiova P. Bratisl. Lek. Listy. 2012; 113 (3): 172—4.
19. Landrum M.L., Neumann C., Cook C. et al. J. A. M. A. 2012; 308 (1): 50—9.
20. Maxwell L.K., Jacobson E.R. J. Vet. Pharmacol. Ther. 2008; 31 (1): 9—17.
21. Mostafa M., Motaleb M.A., Sakr T.M. Appl. Radiat. Isot. 2010; 8 (10): 1959—63.
22. Opalinska M., Stompor T., Pach D. et al. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2012; 39 (4): 673—82.
23. Petruzzi N., Shanthly N., Thakur M. Semin. Nucl. Med. 2009; 39 (2): 115—23.
24. Pucar D., Janković Z., Dugonjić S., Popović Z. Vojnosanit. Pregl. 2009; 66 (5): 395—8.
25. Saji H. Yakugaku Zasshi. 2008; 128 (3): 323—32.
26. Sarda L., Crémieux A.C., Lebellec Y. et al. J. Nucl. Med. 2002; 44 (6): 920—6.
27. Sarda L., Crémieux A.C., Lebellec Y. et al. J. Nucl. Med. 2003; 44 (6): 920—6.
28. Sarda L., Saleh-Mghir A., Peker C. et al. J. Nucl. Med. 2002; 43 (2): 239—45.
29. Sarma S., Thripathi M., Karba S.K. et al. Eur. J. Nucl. Med. 2005; 32 (1): 538.
30. Seshadri N., Solanki C.K., Balan K. Nucl. Med. Commun. 2008; 29 (3): 277—82.
31. Shah S.Q., Khan A.U., Khan M.R. Appl. Radiat. Isot. 2010; 68 (12): 2255—60.
32. Shah S.Q., Khan A.U., Khan M.R. Nuklearmedizin. 2011; 50 (3): 134—40.
33. Shah S.Q., Khan M.R. Appl. Radiat. Isot. 2011; 69 (4): 686—90.
34. Shorr A.F., Zilberberg M.D. Crit. Care Med. 2012; 40 (5): 1649—50.
35. Sjaens R., Rennen H.J., Boerman J.C. et al. Eur. J. Nucl. Med. 2004; 45 (12): 2088—94.
36. Solonaki K.K., Bomanji J., Siraj Q. et al. J. Nucl. Med. 1993; 34 (1): 119.
37. Sonmezoglu K., Sonmezoglu M., Halac M. et al. J. Nucl. Med. 2001; 42 (4): 567—74.
38. Tulchinsky M., Peters A.M. J. Nucl. Med. 2005; 46 (5): 718—21.
39. Walker R.C., Jones-Jackson L.B., Martin W. et al. Future Microbiol. 2007; 2 (5): 527—54.

Поступила 03.10.12

Уважаемые читатели!

Стоимость подписки на журнал снижена со 2 полугодия 2013 г. Цена номера по каталогу Роспечать для индивидуальных подписчиков составляет 297 руб., для предприятий и организаций 616 руб.

Подписка на журналы в издательстве (без доставки, без наценки):

Индивидуальные подписчики могут подписаться на журнал и получать его непосредственно в ОАО «Издательство «Медицина» без наценок за доставку.

Тел. для справок: **8 (499) 264 57 92, 8 (499) 264 95 98**

e-mail: **med-magazine@rambler.ru**

Подписные индексы на журнал

в каталоге «Роспечать»:

Индекс 72758

для индивидуальных подписчиков

Индекс 72759

для предприятий и организаций

в каталоге «Пресса России»:

Индекс 41409

для индивидуальных подписчиков

Индекс 41413

для предприятий и организаций

Электронная подписка на архивные номера журнала (начиная с выпусков 2012 г.) осуществляется через сайт Научной электронной библиотеки www.elibrary.ru. Там же можно подписаться на отдельные статьи из номеров текущего года.