

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ № 9 2013
ИССЛЕДОВАНИЯ Часть 2

Научный журнал

Электронная версия
www.fr.rae.ru
12 выпусков в год
Импакт фактор
РИНЦ – 0,187

Журнал включен
в Перечень ВАК ведущих
рецензируемых
научных журналов

Журнал основан в 2003 г.
ISSN 1812-7339

Учредитель – Академия
Естествознания
123557, Москва,
ул. Пресненский вал, 28
Свидетельство о регистрации
ПИ №77-15598
ISSN 1812-7339

АДРЕС РЕДАКЦИИ
440026, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 3
Тел/Факс редакции 8 (8452)-47-76-77
e-mail: edition@rae.ru

ГЛАВНАЯ РЕДАКЦИЯ
д.м.н., профессор Ледванов М.Ю.
д.м.н., профессор Курзанов А.Н.
д.ф.-м.н., профессор Бичурин М.И.
д.б.н., профессор Юров Ю.Б.
д.б.н., профессор Ворсанова С.Г.
к.ф.-м.н., доцент Меглинский И.В.

Директор
к.м.н. Стукова Н.Ю.

Ответственный секретарь
к.м.н. Бизенкова М.Н.

Подписано в печать 28.08.2013

Формат 60x90 1/8
Типография
ИД «Академия Естествознания»
440000, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 3

Технический редактор
Кулакова Г.А.
Корректор
Сватковская С.В.

Усл. печ. л. 10,13.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2013/09
Подписной индекс
33297

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Медицинские науки

д.м.н., профессор Бессмельцев С.С.
(Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор Гальцева Г.В. (Новороссийск)
д.м.н., профессор Гладилин Г.П. (Саратов)
д.м.н., профессор Горькова А.В. (Саратов)
д.м.н., профессор Каде А.Х. (Краснодар)
д.м.н., профессор Казмирова Н.Е. (Саратов)
д.м.н., профессор Ломов Ю.М. (Ростов-на-Дону)
д.м.н., профессор Лямина Н.П. (Саратов)
д.м.н., профессор Максимов В.Ю. (Саратов)
д.м.н., профессор Молдавская А.А. (Астрахань)
д.м.н., профессор Пятакович Ф.А. (Белгород)
д.м.н., профессор Редько А.Н. (Краснодар)
д.м.н., профессор Романцов М.Г.
(Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор Румш Л.Д. (Москва)
д.б.н., профессор Сентябрев Н.Н. (Волгоград)
д.фарм.н., профессор Степанова Э.Ф. (Пятигорск)
д.м.н., профессор Терентьев А.А. (Москва)
д.м.н., профессор Хадарцев А.А. (Тула)
д.м.н., профессор Чалык Ю.В. (Саратов)
д.м.н., профессор Шейх-Заде Ю.Р. (Краснодар)
д.м.н., профессор Щуковский В.В. (Саратов)
д.м.н., Ярославцев А.С. (Астрахань)

Педагогические науки

к.п.н., Арутюнян Т.Г. (Красноярск)
д.п.н., профессор Голубева Г.Н. (Набережные Челны)
д.п.н., профессор Завьялов А.И. (Красноярск)
д.филос.н., профессор Замогильный С.И. (Энгельс)
д.п.н., профессор Ильмушкин Г.М. (Дмитровград)
д.п.н., профессор Кирьякова А.В. (Оренбург)
д.п.н., профессор Кузнецов А.С. (Набережные Челны)
д.п.н., профессор Литвинова Т.Н. (Краснодар)
д.п.н., доцент Лукьянова М. И. (Ульяновск)
д.п.н., профессор Марков К.К. (Красноярск)
д.п.н., профессор Стефановская Т.А. (Иркутск)
д.п.н., профессор Тутолмин А.В. (Глазов)

Химические науки

д.х.н., профессор Брайнина Х.З. (Екатеринбург)
д.х.н., профессор Дубоносов А.Д. (Ростов-на-Дону)
д.х.н., профессор Полещук О.Х. (Томск)

Иностранные члены редакционной коллегии

Asgarov S. (Azerbaijan)
Alakbarov M. (Azerbaijan)
Babayev N. (Uzbekistan)
Chiladze G. (Georgia)
Datskovsky I. (Israel)
Garbuz I. (Moldova)
Gleizer S. (Germany)

Ershina A. (Kazakhstan)
Kobzev D. (Switzerland)
Ktshanyan M. (Armenia)
Lande D. (Ukraine)
Makats V. (Ukraine)
Miletic L. (Serbia)
Moskovkin V. (Ukraine)

Технические науки

д.т.н., профессор Антонов А.В. (Обнинск)
д.т.н., профессор Арютов Б.А. (Нижний Новгород)
д.т.н., профессор Бичурин М.И.
(Великий Новгород)
д.т.н., профессор Бошенятов Б.В. (Москва)
д.т.н., профессор Важенин А.Н. (Нижний Новгород)
д.т.н., профессор Гилёв А.В. (Красноярск)
д.т.н., профессор Гоц А.Н. (Владимир)
д.т.н., профессор Грызлов В.С. (Череповец)
д.т.н., профессор Захарченко В.Д. (Волгоград)
д.т.н., профессор Кирьянов Б.Ф.
(Великий Новгород)
д.т.н., профессор Клевцов Г.В. (Оренбург)
д.т.н., профессор Корячкина С.Я. (Орел)
д.т.н., профессор Косинцев В.И. (Томск)
д.т.н., профессор Литвинова Е.В. (Орел)
д.т.н., доцент Лубенцов В.Ф. (Ульяновск)
д.т.н., ст. науч. сотрудник Мишин В.М. (Пятигорск)
д.т.н., профессор Мухопад Ю.Ф. (Иркутск)
д.т.н., профессор Нестеров В.Л. (Екатеринбург)
д.т.н., профессор Пачурин Г.В. (Нижний Новгород)
д.т.н., профессор Пен Р.З. (Красноярск)
д.т.н., профессор Попов Ф.А. (Бийск)
д.т.н., профессор Пындак В.И. (Волгоград)
д.т.н., профессор Рассветалов Л.А. (Великий Новгород)
д.т.н., профессор Салихов М.Г. (Йошкар-Ола)
д.т.н., профессор Сечин А.И. (Томск)

Геолого-минералогические науки

д.г.-м.н., профессор Лебедев В.И. (Кызыл)

Искусствоведение

д. искусствоведения Казанцева Л.П. (Астрахань)

Филологические науки

д.филол.н., профессор Гаджихмедов Н.Э. (Дагестан)

Физико-математические науки

д.ф.-м.н., профессор Криштоп В.В. (Хабаровск)

Экономические науки

д.э.н., профессор Безрукова Т.Л. (Воронеж)
д.э.н., профессор Зарецкий А.Д. (Краснодар)
д.э.н., профессор Князева Е.Г. (Екатеринбург)
д.э.н., профессор Куликов Н.И. (Тамбов)
д.э.н., профессор Савин К.Н. (Тамбов)
д.э.н., профессор Щукин О.С. (Воронеж)

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 9 2013
Part 2
Scientific journal

The journal is based in 2003

The electronic version takes place on a site www.fr.rae.ru
12 issues a year

EDITORS-IN-CHIEF

Ledvanov M.Yu. *Russian Academy of Natural History (Moscow, Russian Federation)*

Kurzanov A.N. *Kuban' Medical Academy (Krasnodar Russian Federation)*

Bichurin M.I. *Novgorodskij Gosudarstvennyj Universitet (Nizhni Novgorod, Russian Federation)*

Yurov Y.B. *Moskovskij Gosudarstvennyj Universitet (Moscow, Russian Federation)*

Vorsanova S.G. *Moskovskij Gosudarstvennyj Universitet (Moscow, Russian Federation)*

Meglinskiy I.V. *University of Otago, Dunedin (New Zealand)*

Senior Director and Publisher

Bizenkova M.N.

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

EDITORIAL BOARD

Medical sciences

Bessmeltsev S.S. (St. Petersburg)
Galtsev G.V. (Novorossiysk)
Gladilin G.P. (Saratov)
Gorkova A.V. (Saratov)
Cade A.H. (Krasnodar)
Kazimirova N.E. (Saratov)
Lomov Y.M. (Rostov-na-Donu)
Ljamina N.P. (Saratov)
Maksimov V.Y. (Saratov)
Moldavskaia A.A. (Astrakhan)
Pjatakovich F.A. (Belgorod)
Redko A.N. (Krasnodar)
Romantsov M.G. (St. Petersburg)
Rumsh L.D. (Moscow)
Sentjabrev N.N. (Volgograd)
Stepanova E.F. (Pyatigorsk)
Terentev A.A. (Moscow)
Khadartsev A.A. (Tula)
Chalyk J.V. (Saratov)
Shejh-Zade J.R. (Krasnodar)
Shchukovsky V.V. (Saratov)
Yaroslavtsev A.S. (Astrakhan)

Pedagogical sciences

Arutyunyan T.G. (Krasnoyarsk)
Golubev G.N. (Naberezhnye Chelny)
Zavialov A.I. (Krasnoyarsk)
Zamogilnyj S.I. (Engels)
Ilmushkin G.M. (Dimitrovgrad)
Kirjakova A.V. (Orenburg)
Kuznetsov A.S. (Naberezhnye Chelny)
Litvinova T.N. (Krasnodar)
Lukyanov M.I. (Ulyanovsk)
Markov K.K. (Krasnoyarsk)
Stefanovskaya T.A. (Irkutsk)
Tutolmin A.V. (Glazov)

Chemical sciences

Braynina H.Z. (Ekaterinburg)
Dubonosov A.D. (Rostov-na-Donu)
Poleschuk O.H. (Tomsk)

Foreign members of an editorial board

Asgarov S. (Azerbaijan)
Alakbarov M. (Azerbaijan)
Babayev N. (Uzbekistan)
Chiladze G. (Georgia)
Datskovsky I. (Israel)
Garbuz I. (Moldova)
Gleizer S. (Germany)

Ershina A. (Kazakhstan)
Kobzev D. (Switzerland)
Ktshanyan M. (Armenia)
Lande D. (Ukraine)
Makats V. (Ukraine)
Miletic L. (Serbia)
Moskovkin V. (Ukraine)

Technical sciences

Antonov A.V. (Obninsk)
Aryutov B.A. (Lower Novrogod)
Bichurin M.I. (Veliky Novgorod)
Boshenyatov B.V. (Moscow)
Vazhenin A.N. (Lower Novrogod)
Gilyov A.V. (Krasnoyarsk)
Gotz A.N. (Vladimir)
Gryzlov V.S. (Cherepovets)
Zakharchenko V.D. (Volgograd)
Kiryanov B.F. (Veliky Novgorod)
Klevtsov G.V. (Orenburg)
Koryachkina S.J. (Orel)
Kosintsev V.I. (Tomsk)
Litvinova E.V. (Orel)
Lubentsov V.F. (Ulyanovsk)
Mishin V.M. (Pyatigorsk)
Mukhopad J.F. (Irkutsk)
Nesterov V.L. (Ekaterinburg)
Pachurin G.V. (Lower Novgorod)
Pen R.Z. (Krasnoyarsk)
Popov F.A. (Biysk)
Pyndak V.I. (Volgograd)
Rassvetalov L.A. (Veliky Novgorod)
Salikhov M.G. (Yoshkar-Ola)
Sechin A.I. (Tomsk)

Art criticism

Kazantseva L.P. (Astrakhan)

Economic sciences

Bezruqova T.L. (Voronezh)
Zaretskij A.D. (Krasnodar)
Knyazeva E.G. (Ekaterinburg)
Kulikov N.I. (Tambov)
Savin K.N. (Tambov)
Shukin O.S. (Voronezh)

Philological sciences

Gadzhiahmedov A.E. (Dagestan)

Geologo-mineralogical sciences

Lebedev V.I. (Kyzyl)

Physical and mathematical sciences

Krishtop V.V. (Khabarovsk)

THE PUBLISHING HOUSE

«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»



*Всероссийская конференция
 с международным участием
 «ДОКЛИНИЧЕСКИЕ
 ИССЛЕДОВАНИЯ
 В ИННОВАЦИОННОЙ
 МЕДИЦИНЕ
 И БИОТЕХНОЛОГИЯХ»,
 Самарский государственный
 медицинский университет,
 11–13 сентября 2013 года*





РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ

www.rae.ru
www.famous-scientists.ru

СОДЕРЖАНИЕ

*Всероссийская конференция с международным участием
«Доклинические исследования в инновационной медицине и биотехнологиях»,
Самарский государственный медицинский университет,
11–13 сентября 2013 года*

Медицинские науки

НОВЫЙ МЕТОД СТИМУЛЯЦИИ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПУТЕМ КОМБИНИРОВАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ГРАВИТАЦИОННОГО ФАКТОРА И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ <i>Зайцева Е.Н., Дубищев А.В.</i>	235
ЦЕЛИ И ПОЛИТИКА КАЧЕСТВА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ <i>Зайцева М.А., Иванов М.Б., Пикалова Л.В., Кашина Т.В.</i>	239
СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НАТРИЕВОЙ И АЛЮМИНИЕВОЙ СОЛЕЙ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА IN SILICO И IN VIVO <i>Карпова Е.М., Савельева К.Р., Хлябич К.Г.</i>	243
ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ ВНУТРЕННЕЙ ПОДВЗДОШНОЙ АРТЕРИИ И ЕЕ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ МЕТОДОМ ТРЕХМЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ <i>Колсанов А.В., Назарян А.К., Яремин Б.И., Чаплыгин С.С., Юнусов Р.Р.</i>	247
МОЗАИЧНАЯ ХОНДРОПЛАСТИКА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДЕСТРУКТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИМИ И ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ГИАЛИНОВОГО ХРЯЩА В КОЛЕННОМ СУСТАВЕ – ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ <i>Котельников Г.П., Ларцев Ю.В., Кудашев Д.С., Зуев-Ратников С.Д., Шорин И.С.</i>	252
НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОЗДАННЫХ НА ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ <i>Крепкова Л.В., Бортникова В.В., Сокольская Т.А.</i>	256
ИНФОРМАТИВНОСТЬ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ГНОЙНЫМ РИНОСИНИУИТОМ <i>Мирошниченко А.П., Степанов Е.Н.</i>	259
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРИЧИН РЕЦИДИВОВ У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ВЕНТРАЛЬНОЙ ГРЫЖЕЙ <i>Пономарева Ю.В., Белоконов В.И., Волова Л.Т., Гуляев М.Г.</i>	263
ДИНАМИКА СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ НЕТКАНЫХ МАТРИКСОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИОКСИАЛКАНОАТОВ И ПОЛИКАПРОЛАКТОНА <i>Торопова Я.Г., Антонова Л.В., Головкин А.С., Матвеева В.Г., Великанова Е.А., Чернова М.Н.</i>	267

Биологические науки

ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ КОМПОЗИЦИЙ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ У КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ <i>Шайхалиев А.И., Стречкий Г.М., Краснов М.С., Рыбакова Е.Ю., Тихонов В.Е., Ямскова В.П., Ямсков И.А.</i>	271
--	-----

ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ НАСТОЙКИ КОЛЮРИИ ГРАВИЛАТОВИДНОЙ <i>Дутова С.В., Чумаков В.Ю., Неделькина Н.П., Карпова М.Р., Мишакова С.Н.</i>	277
ПРОТИВОЯЗВЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ АЛЮМИНИЕВОЙ СОЛИ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИЗУЧЕНИЯ IN SILICO И IN VIVO <i>Карпова Е.М., Савельева К.Р., Хлябич К.Г.</i>	281
ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИННОВАЦИОННОГО ПРЕПАРАТА, ПРЕДНАЗНАЧЕННОГО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ХИМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ ГЛАЗ ВЕЩЕСТВАМИ РАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ <i>Колосов Р.В., Беловолов А.Ю., Назаров В.Б., Гладких В.Д.</i>	285
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	289

CONTENTS

*Russian conference with international participation
«Preclinical studies in medicine and biotechnology innovation»,
Samara State Medical University, 11–13 September 2013*

Medical sciences

A NEW METHOD OF STIMULATION OF EXCRETORY FUNCTIONS OF THE KIDNEYS THROUGH THE COMBINED EFFECT OF GRAVITATIONAL FACTOR AND DRUG THERAPY <i>Zaytseva E.N., Dubischev A.V.</i>	235
QUALITY PURPOSES AND POLICY AT PRECLINICAL TESTING CONDUCTING <i>Zaytseva M.A., Ivanov M.B., Pikalova L.V., Kashina T.V.</i>	239
COMPARATIVE STUDY OF CHONDROITIN SULFATE SODIUM AND ALUMINIUM SALTS ACUTE TOXICITY IN SILICO AND IN VIVO <i>Karpova E.M., Saveleva K.R., Khlyabich K.G.</i>	243
THE VARIANCE OF THE ANATOMY OF THE INTERNAL ILIAC ARTERY AND ITS RENDERING METHOD OF 3D MODELING <i>Kolsanov A.V., Nazaryan A.K., Yaremin B.I., Chaplygin S.S., Yunusov R.R.</i>	247
MOSAICPLASTY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DESTRUCTIVE-DYSTROPHIC AND POST-TRAUMATIC LESIONS HYALINE CARTILAGE IN THE KNEE JOINT – EXPERIMENTAL AND CLINICAL ASPECTS <i>Kotel'nikov G.P., Lartsev Y.V., Kudashev D.S., Zuev-Ratnikov S.D., Shorin I.S.</i>	252
SOME ASPECTS OF TOXICOLOGICAL STUDY OF MEDICINAL PREPARATIONS BASED ON MEDICINAL PLANTS <i>Krepkova L.V., Bortnikova V.V., Sokolskaya T.A.</i>	256
DIAGNOSTIC VALUE OF HEMATOLOGIC INDICATORS AT PATIENTS SHARP PURULENT RHINOSINUTIS <i>Miroshnichenko A.P., Stepanov E.N.</i>	259
THE MORPHOLOGICAL BASIS OF THE CAUSES OF RECURRENCE IN PATIENTS WITH POSTOPERATIVE VENTRAL HERNIAS <i>Ponomareva Y.V., Belokonev V.I., Volova L.T., Gulyaev M.G.</i>	263
DYNAMICS OF SERUM MARKERS OF THE INFLAMMATION AT IMPLANTATION OF NONWOVEN MATRIXES ON THE BASIS POLIOKSIALKANOATOV AND POLYCAPROLACTONE <i>Toropova Y.G., Antonova L.V., Golovkin A.S., Matveeva V.G., Velikanova E.A., Chernova M.N.</i>	267

Biological sciences

THE INFLUENCE OF NEW COMPOSITIONS AT THE REPARATION OF BONE DEFECTS IN RATS IN THE EXPERIMENT <i>Shaykhaliev A.I., Stretskiy G.M., Krasnov M.S., Rybakova E.Y., Tikhonov V.E., Yamskova V.P., Yamskov I.A.</i>	271
---	-----

Pharmaceutical sciences

RESEARCH ON THE TOXICITY OF TINCTURE COLURIA GEOIDES

Dutova S.V., Chumakov V.Y., Nedelkina N.P., Karpova M.R., Mishakova S.N.277ANTIULCER ACTIVITY OF CHONDROITIN SULFATE ALUMINIUM SALT BASED
ON STUDY IN SILICO AND IN VIVO*Karpova E.M., Saveleva K.R., Khlyabich K.G.*281PRE-CLINICAL EVALUATION OF INNOVATIVE PREPARATION
FOR THE PREVENTION AND THERAPY OF CHEMICAL
EYE BURNS IRRITABILITY*Kolosov R.V., Belovolov A.J., Nazarov V.B., Gladkikh V.D.*285*RULES FOR AUTHORS*.....289

Глубокоуважаемые коллеги!

Самарский государственный медицинский университет (СамГМУ) – крупнейший учебный, лечебный и научный центр Российской Федерации, имеющий, наряду с кафедрами и образовательными институтами, собственные клиники и научно-исследовательские институты. Основным научно-исследовательским подразделением вуза уже полвека является Центральная научно-исследовательская лаборатория, с 2008 года – Институт экспериментальной медицины и биотехнологий (ИЭМБ), представляющий собой методический и консультативный центр с базой для проведения работ по актуальным проблемам медицины и биологии.

ИЭМБ и ЦНИЛ – это кузница научно-педагогических кадров, за 50 лет на их базе выполнили и защитили кандидатские и докторские диссертации более 600 человек.

В настоящее время в ИЭМБ выполняют научные исследования около 150 сотрудников нашего университета и других вузов, а также научных, учебных и лечебных учреждений России в рамках диссертационных работ, хозяйственной деятельности, по целевым государственным программам и заказам, российским и международным грантам. Это стало возможно благодаря существующей структуре института, его материально-техническому оснащению, методической базе и собственному научному направлению института в области биотехнологий и регенеративной медицины.

В ИЭМБ имеется три отдела: экспериментальный, научно-исследовательский и биотехнологический. Экспериментальный отдел включает в себя виварий, работа которого организована в соответствии с международными стандартами ИСО и GMP, и патофизиологическую лабораторию (операционные блоки, секционная). Научно-исследовательский отдел представлен лабораториями биохимии, иммунологии и морфологии. К биотехнологическому отделу относятся банк тканей и лаборатория культивирования клеток, включающая экспериментальную лабораторию клеток животных и клиническую лабораторию клеток человека.

В рамках собственной научной тематики ИЭМБ «Регуляция регенеративных процессов в опорных и покровных тканях

организма за счет дифференцированного применения продуктов клеточных и тканевых технологий, лекарств и физиотерапевтических факторов» разрабатываются приоритетные направления: профилактика и лечение остеопороза с созданием эктопического депо аллогенного гидроксиапатита («ЛИОПЛАСТ»®), применение клеточно-тканевых продуктов для хондроластики и в исследованиях в области космической медицины, тестирование различных средств, применяемых в медицине, на культурах клеток с использованием принципов и методов оригинальной методологии.

Кроме того, в ИЭМБ работает комитет по биоэтике, призванный осуществлять морально-этическое регулирование доклинических биомедицинских исследований, а также медицинской практики с целью предотвращения последствий, неблагоприятных для здоровья и жизни человека.

На базе банка тканей ИЭМБ, отметившего в этом году 30 лет, создано малое инновационное предприятие «ЛИОСЕЛЛ», продукция которого – биоимплантаты «ЛИОПЛАСТ»® – бренд, известный не только в России, но и за ее пределами.

В ИЭМБ работали и продолжают трудиться высококвалифицированные сотрудники, имеющие высшее медицинское и биологическое образование, ученые степени кандидатов и докторов наук. Многие из них внесли неоценимый вклад в развитие экспериментальной медицины, морфологии, биотехнологий и регенеративной медицины. Внедряя и развивая новое в науке, они сохраняют и берегут традиции классической научной школы. Сотрудники ИЭМБ занимаются учебной работой, преподавая студентам университета курс инновационных технологий. В рамках последипломного образования специалистов на базе ИЭМБ проводятся мастер-классы для врачей по эндоскопической хирургии.

Таким образом, сегодня ИЭМБ выступает в роли крупного научно-исследовательского центра. Символично, что в юбилейный для Института год Министерством здравоохранения Российской Федерации принято решение о создании на базе СамГМУ одного из девяти в РФ Центров коллективного пользования в рамках реализации «Стратегии развития здравоохранения

и медицинской науки в Российской Федерации до 2025 года». Несомненно то, что, благодаря многогранной деятельности, сотрудничеству с ведущими российскими и международными профильными учреждениями, ИЭМБ будет органично функционировать в рамках будущего Центра на благо российской науки.

Этот юбилейный год отмечается проведением Всероссийской конференции

с международным участием «Доклинические исследования в инновационной медицине и биотехнологиях», которая состоится в Самаре 11–13 сентября 2013 года. В данном выпуске журнала опубликованы статьи авторов-участников конференции. Кроме того, материалы конференции будут изданы в двух других журналах: «Технологии живых систем» и «Морфологические ведомости».

Приглашаем всех к сотрудничеству!

Ректор ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России,
академик РАМН

Г.П. Котельников

Директор ИЭМБ,
академик РАН

Л.Т. Волова

УДК 615.015.16

НОВЫЙ МЕТОД СТИМУЛЯЦИИ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПУТЕМ КОМБИНИРОВАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ГРАВИТАЦИОННОГО ФАКТОРА И ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Зайцева Е.Н., Дубищев А.В.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Минздрава России», Самара, e-mail: 13zen31@mail.ru

На кафедре фармакологии Самарского государственного медицинского университета была разработана оригинальная методика стимуляции экскреторной функции почек с использованием центрифуги ультракороткого радиуса с закрепленными на ней изогнутыми клетками-пеналами для животных с целью максимального удаления от центра почечной области. Режим 3g в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного был избран рабочим в связи с тем, что вызывал наибольшее увеличение экскреторной функции почек. Особого внимания заслуживает комбинированное воздействие природных диуретиков и гравитационного фактора на выделительную функцию почек. В ходе исследований было установлено, что воздействие оптимального режима гравитационного воздействия существенно увеличивает фармакологический эффект как природных, так и синтетических диуретиков, оказывая стимулирующее влияние на экскреторную функцию почек.

Ключевые слова: экскреторная функция почек, лекарственные средства, гравитационное воздействие

A NEW METHOD OF STIMULATION OF EXCRETORY FUNCTIONS OF THE KIDNEYS THROUGH THE COMBINED EFFECT OF GRAVITATIONAL FACTOR AND DRUG THERAPY

Zaytseva E.N., Dubischev A.V.

State budgetary educational institution of higher professional education «Samara state medical University of the Ministry of health of Russia, Samara, e-mail: 13zen31@mail.ru

The Department of pharmacology of the Samara state medical University has been developed an original technique for stimulation of excretory functions of the kidneys using a centrifuge ultrashort radius attached to it curved cells-liners for animals with the purpose of maximum distance from the center of renal region. Mode 3g in the direction of the vector of centrifugal acceleration to the kidneys animal was elected to the workers, due to the fact that caused the greatest increase in the excretory function of the kidneys. Special attention deserves the combined impact of natural diuretics and gravitational factor on the excretory function of the kidneys. During the research it was found that the impact of the optimal regime of the gravitational effects significantly increases the pharmacological effect of both natural and synthetic diuretics, has a stimulating effect on the excretory function of the kidneys.

Keywords: excretory renal function, drugs, gravitational effects

Фуросемид, гипотиазид и другие классические синтетические диуретики – широко известные в настоящее время лекарственные средства. Однако в последние годы внимание ученых все чаще приковано к лекарственным препаратам природного происхождения, отличающимся от синтетических средств более мягким действием [7]. Нас заинтересовали препараты на основе травы зверобоя, а также препараты на основе гуминовых веществ пелоидов, которым приписывают множество фармакологических свойств, в том числе и мочегонные свойства, однако данные литературных источников весьма противоречивы [8].

В более ранних исследованиях, проведенных на кафедре фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ профессора А.А. Лебедева СамГМУ, нами было выявлено диуретическое и салуретическое действие и определен дозозависимый эффект следующих оригинальных препаратов: сухого экстракта травы зверобоя продырявлен-

ного (приготовленного на кафедре фармакологии с ботаникой и основами фитотерапии под руководством профессора В.А. Куркина) и гумата магния (приготовленного на кафедре общей, бионеорганической и биоорганической химии под руководством профессора Н.П. Аввакумовой) [1, 3].

Наряду с этим сегодня в научных кругах активно обсуждается гравитационный фактор и его влияние на организм человека и животных. В литературе, посвященной применению гравитационных перегрузок в аэрокосмической и клинической медицине, для их обозначения используют следующие термины: искусственная сила тяжести, искусственная гипергравитация, радиальные ускорения, повышенная сила тяжести, повышенная гравитация и др. [9]. В предыдущих опытах нами было установлено, что изолированное гравитационное воздействие оказывает стимулирующее влияние на почечную экскрецию воды, электролитов и креатинина. Были отобраны наибо-

лее эффективные режимы гравитационного воздействия в плане стимуляции выделительной функции почек. Оптимальным был признан режим гравитационного воздействия 3g в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного.

Однако, на наш взгляд, особого внимания заслуживает комбинированное воздействие природных диуретиков и гравитационного фактора на выделительную функцию почек, в связи с отсутствием этих данных в литературных источниках.

Цель настоящего исследования – разработка и обоснование нового метода стимуляции выделительной функции почек путем комбинации диуретиков и гравитационного воздействия.

Материалы и методы исследования

Опыты выполнены на 240 белых беспородных крысах обоего пола массой 180–220 г. Всего было поставлено 24 серии хронических экспериментов с использованием центрифуги ультракороткого радиуса. В качестве препарата сравнения был взят широко используемый в клинической практике диуретик гипотиазид.

Исследования проводились по оригинальной методике, разработанной на кафедре фармакологии Самарского государственного медицинского университета, с использованием центрифуги ультракороткого радиуса с закрепленными на ней изогнутыми клетками-пеналами для животных с целью максимального удаления от центра почечной области [2, 4, 6]. Режим 3g в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного был избран рабочим в связи с тем, что вызывал наибольшее увеличение выделительной функции почек. В данных экспериментах изучали влияние сухого экстракта травы зверобоя в дозе 20 мг/кг (при внутривенном введении), гумата магния в дозе 5 мг/кг (при подкожном введении) и классического диуретика гипотиазида в дозе 20 мг/кг (при внутривенном введении) на почечную экскрецию воды, электролитов и креатинина при воздействии оптимального радиального ускорения. Животным контрольной и опытной группы вводились исследуемые препараты на фоне водной нагрузки 5% от массы тела при помощи специального устройства [5]. Опытная группа дополнительно подвергалась воздействию повышенной гравитации 3g в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного в течение 10 мин.

Определялся почасовой (1-й, 2-й, 3-й, 21 ч) диурез, натрийурез и калийурез (методом пламенной фотометрии на ПАЖ-1), креатининурез (фотоэлектроколориметрически на КФК-3). Результаты обрабатывались статистически при помощи программ Microsoft Excel 2000 «Пакет анализа» и Statistica 7,0 по критерию Манна–Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных экспериментов установлено, что на фоне применения сухого экстракта травы зверобоя в дозе 20 мг/кг в комбинации с гравита-

ционным воздействием 3g в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного в 1-й ч эксперимента отмечалось значительное увеличение диуреза с $0,66 \pm 0,11$ до $1,36 \pm 0,11$ мл/ч (на 106%, $p = 0,000$), натрийуреза с $16,27 \pm 4,57$ до $41,74 \pm 6,10$ мкмоль/ч (на 157%, $p = 0,004$), калийуреза с $16,64 \pm 3,68$ до $53,12 \pm 9,64$ мкмоль/ч (на 219%, $p = 0,002$), креатининурез при этом изменялся недостоверно. Следовательно, при воздействии повышенной гравитации на первый план выходит действие препарата на канальцевый аппарат почек. Во 2-й ч исследования в группе, подвергшейся радиальному ускорению, резко упал натрийурез с $66,78 \pm 13,91$ до $17,17 \pm 3,42$ мкмоль/ч (на 362%, $p = 0,003$). За 21 ч эксперимента уменьшилась только экскреция креатинина с $2,58 \pm 0,39$ до $1,48 \pm 0,23$ мг/сут (на 74%, $p = 0,025$).

В свою очередь гумат магния, введенный крысам непосредственно перед 10-минутным оптимальным гравитационным воздействием 3g в направлении вектора гравитационного воздействия к почкам животного, в 1-й ч экспериментального периода вызывал незначительное снижение натрийуреза с $178,65 \pm 17,47$ до $136,45 \pm 8,01$ мкмоль/ч (на 31%, $p = 0,041$), параллельно отмечалось резкое угнетение креатининуреза – с $1,29 \pm 0,16$ до $0,51 \pm 0,07$ мг/ч (на 153%, $p = 0,000$), диурез при этом изменялся недостоверно. Таким образом, в 1-й ч у животных, получавших гумат магния в комбинации с гравитационным воздействием, было выявлено угнетение клубочковой фильтрации и незначительное усиление канальцевой реабсорбции, что, однако, не привело к достоверным изменениям в почечной экскреции воды. Во 2-й ч экспериментального периода у опытных животных отмечалось недостоверное изменение всех исследуемых параметров выделительной функции почек относительно показателей контрольной группы. 3-й ч опыта характеризовался изолированным снижением натрийуреза с $138,20 \pm 19,73$ до $78,89 \pm 8,14$ мкмоль/ч (на 75%, $p = 0,012$) и калийуреза – с $54,37 \pm 7,87$ мкмоль/ч до $34,03 \pm 4,41$ мкмоль/ч (на 60%, $p = 0,037$), при этом диурез изменялся недостоверно. Полученные данные свидетельствуют о стимуляции процесса реабсорбции в канальцевом аппарате почек животных. Однако за 21 ч исследования была выявлена положительная динамика в почечной экскреции воды с $0,84 \pm 0,06$ до $1,04 \pm 0,04$ мл/сут (на 24%, $p = 0,010$) и натрия – с $57,88 \pm 3,33$ до $146,36 \pm 11,16$ мкмоль/сут (на 153%,

$p = 0,000$). Параллельно с этим отмечалось угнетение калийуреза (на 55 %, $p = 0,004$) с $70,20 \pm 7,01$ до $45,32 \pm 2,83$ мкмоль/сут и креатининуриза (на 97 %, $p = 0,027$) с $3,67 \pm 0,65$ до $1,86 \pm 0,38$ мг/сут.

Гипотиазид, введенный непосредственно перед гравитационным воздействием, в 1-й ч эксперимента способствовал достоверному изолированному снижению калийуреза с $138,74 \pm 16,74$ до $82,17 \pm 9,09$ мкмоль/ч (на 69 %, $p = 0,008$), однако за 21 ч исследования в опытной группе произошли значительные изменения в экскреторной функции почек: диурез увеличился с $0,33 \pm 0,05$ до $0,54 \pm 0,05$ мл/сут (на 64 %, $p = 0,010$), натрийурез с $72,64 \pm 16,99$ до $142,96 \pm 14,46$ мкмоль/сут (на 97 %, $p = 0,006$) и креатининуриза с $2,20 \pm 0,38$ до $4,48 \pm 0,46$ мг/сут (на 104 %, $p = 0,001$) по сравнению с эффектом диуретика без воздействия центробежного ускорения.

Следовательно, гипотиазид, введенный на фоне гравитационного воздействия, в 1-й ч опыта начинает проявлять калийсберегающие свойства по сравнению с изолированным действием препарата. Данный эффект присутствует и в заключительный период эксперимента (21 ч).

Влияние повышенной гравитации на почки – мощный фактор регуляции почечной экскреции воды, электролитов и креатинина. Дополнительное воздействие терапевтического режима гравитационного воздействия существенно увеличивает фармакологический эффект и синтетических, и природных диуретиков, оказывая стимулирующее влияние на выделительную функцию почек.

Так, сухой экстракт зверобоя в дозе 20 мг/кг на фоне повышенной гравитации 3g оказывал достоверно более сильное стимулирующее действие на экскреторную функцию почек относительно отдельного действия препарата.

В то же время гумат магния на фоне воздействия радиальных ускорений проявил себя неоднозначно: в первые 3 ч отмечалось поочередное угнетение натрийуреза, калийуреза и креатининуриза, однако через 21 ч отмечался рост диуреза преимущественно за счет снижения канальцевой реабсорбции ионов натрия, калийурез при этом снижался, клубочковая фильтрация оставалась угнетенной.

В дальнейшем планируется детальное изучение механизма диуретической и салуретической активности сухого экстракта травы зверобоя и гумата магния в модельных опытах на фоне оптимального гравитационного воздействия на крысах.

Выводы

1. Воздействие оптимального режима гравитационного воздействия существенно изменяет фармакологический эффект как природных, так и синтетических диуретиков, оказывая стимулирующее влияние на экскреторную функцию почек.

2. Сухой экстракт зверобоя в дозе 20 мг/кг при внутрижелудочном введении на фоне гравитационного воздействия 3g в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного оказывает достоверно более сильное стимулирующее действие на экскреторную функцию почек по сравнению с изолированным действием препарата в 1 ч эксперимента.

3. Комбинированное воздействие гумата магния в дозе 5 мг/кг при подкожном введении и гравитационного воздействия, вектор которого направлен к почкам животного, за 21 ч эксперимента приводит к увеличению диуреза и натрийуреза за счет снижения реабсорбции воды и натрия в почечных канальцах.

4. Гумат магния на фоне гравитационного воздействия 3g проявляет достоверно более высокие калийсберегающие свойства по сравнению с изолированным действием препарата.

5. Гипотиазид в дозе 20 мг/кг совместно с оптимальным гравитационным воздействием значительно превосходит свой изолированный эффект. При этом подключаются сосудистый компонент (возрастает клубочковая фильтрация) и калийсберегающее действие.

Список литературы

1. Мочегонное средство / А.В. Дубищев, Н.П. Аввакумова, Е.Н. Зайцева, Л.Е. Меньших // Патент России № 2456002.2012. Бюл. № 20.
2. Зайцева Е.Н. Способ получения диуреза у лабораторных животных // Положительное решение на выдачу патента России по заявке № 2012104057(006087) от 15.05.2013.
3. Лекарственное средство, обладающее мочегонной активностью / Е.Н. Зайцева, А.В. Дубищев, В.А. Куркин, Л.Н. Зимица // Положительное решение на выдачу патента России по заявке № 2011154415(081814) от 15.01.2013.
4. Зайцева Е.Н., Зайцев А.Р. Устройство для создания повышенных нагрузок на лабораторных животных // Патент России № 112827. 2012. Бюл. № 3.
5. Зайцева Е.Н., Зайцев А.Р., Дубищев А.В. Устройство для введения водной нагрузки лабораторным животным // Патент России № 115651. 2012. Бюл. № 13.
6. Зайцева Е.Н., Зайцев А.Р., Дубищев А.В. Устройство для изучения влияния повышенных нагрузок на лабораторных животных // Патент России № 93674.2010. Бюл. № 13.
7. Наточин Ю.В. Клиническая и молекулярная физиология осморегулирующей функции почки (к 200-летию со дня рождения Ф.Г.Я. Генле // Клиническая нефрология. – 2009. – № 4. – С. 25–31.
8. Товчига О.В. Влияние лекарственных растений на выделительную функцию почек / О.В. Товчига, С.Ю. Штры-

голь // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. Т. 72, № 3. – С. 50–59.

9. Экспериментальное обоснование гравитационной терапии: монография / Г.П. Котельников, А.В. Яшков, А.Н. Махова, И.В. Макаров, М.Г. Котельников. – М.: Медицина, 2005. – 280 с.

References

1. Dubishchev A.V., Avvakumova N.P., Zaytseva E.N., Menshikh L.E. Diuretic. Patent of Russia 2456002. 2012. Bul. no. 20.

2. Zaytseva E.N. The method of obtaining urine output in laboratory animals // Positive decision on the grant of a patent of Russia the application no. 2012104057(006087) from 15.05.2013.

3. Zaytseva E.N., Dubishchev A.V., Kurkin V.A., Zimina L.N. Drug possessing diuretic activity. Positive decision on the grant of a patent of Russia the application no. 2011154415(081814) from 15.01.2013.

4. Zaytseva E.N., Zaytsev A.R. The device for creation of high loads on laboratory animals. Patent of Russia. no. 112827. 2012. Bul. no. 3.

5. Zaytseva E.N., Zaytsev A.R., Dubishchev A.V. Device for the water load laboratory animals. Patent of Russia no. 115651. 2012. Bul. no. 13.

6. Zaytseva E.N., Zaytsev A.R., Dubishchev A.V. Device for studying the influence of high loads on laboratory animals. Patent of Russia 93674.2010. Bul. no. 13.

7. Natochin Yu.V. *Clinical nephrology*; 2009, no. 4, pp. 25–31.

8. Tovchiga O.V., Shtrygol S.Yu. *Experimental and clinical pharmacology*; 2009, Vol. 72, no. 3. pp. 50–59.

9. *Ehksperimental'noe obosnovanie gravitatsionnoj terapii* [Experimental substantiation of gravitational therapy]. Moscow, Medicine, 2005. 280 p.

Рецензенты:

Косарев В.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара;

Петров А.Н., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», Россия, г. Санкт-Петербург.
Работа поступила в редакцию 14.08.2013.

УДК 57.084.1

ЦЕЛИ И ПОЛИТИКА КАЧЕСТВА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Зайцева М.А., Иванов М.Б., Пикалова Л.В., Кашина Т.В.

*ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА России,
Санкт-Петербург, e-mail: institute@toxicology.ru*

Политика организации в области качества формируется администрацией испытательного центра доклинических исследований и оформляется в виде самостоятельного документа. Ресурсы и персонал, необходимые для реализации политики испытательного центра в области качества и обеспечения функционирования системы менеджмента качества, выделяются руководством испытательного центра в соответствии с разработанными программами. Политика в области качества доводится до каждого сотрудника испытательного центра путем документированного оформления, распространения и обеспечения всех подразделений центра. Обеспечение действия политики в области качества проводится за счет разработки документированных стандартных операционных процедур, систематического анализа заключаемых контрактов и договоров, контроля за актуальностью имеющейся нормативной документации, мониторинга изменения законодательных требований к осуществляемым видам деятельности, поддержания нормальной рабочей и психологической атмосферы, внедрения и совершенствования информационных систем, автоматизации рабочих мест исполнителей. Внедрение политики качества – это основа для достижения и поддержания высокого уровня качества доклинических исследований новых лекарственных препаратов, основное условие правильного взаимодействия с потребителями услуг доклинических исследований.

Ключевые слова: политика качества, доклинические исследования, нормативная документация

QUALITY PURPOSES AND POLICY AT PRECLINICAL TESTING CONDUCTING

Zaytseva M.A., Ivanov M.B., Pikalova L.V., Kashina T.V.

FSSI «The Institute of toxicology» FMBA, St-Petersburg, e-mail: institute@toxicology.ru

Organization's quality policy is formed by the test facility management and developed as separated document for preclinical testing. Recourses and personnel needed for policy implementation are designated by the test facility management in accordance with developed quality program. The quality policy is documented distributed for each test facility employee and department. The Quality Assurance actions is conducted as documented standard operation procedure development, systematic analysis of contracts and agreements, effective control of actual status of regulatory documents, monitoring of law changing for preclinical testing, maintenance of normal working and psychological atmosphere, implementation of laboratory information system and workplaces automatization. The Quality Policy implementation is base for achievement and maintenance of high quality at the preclinical testing of new medicines, as main condition of effective negotiation with preclinical testing services clients.

Keywords: quality policy, preclinical testing, regulatory documents

Предприятия здравоохранения, производители лекарственных средств предъявляют повышенные требования к качеству выполняемых работ и услуг при проведении доклинических исследований лекарственных препаратов.

Нормативными документами при проведении доклинических исследований являются:

- Приказ МЗ СР РФ № 708 «Об утверждении Правил лабораторной практики» от 23.08.2010 г.

- Федеральный закон № 61 «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г.

- ГОСТ Р 53434-2009 от 12.12.2009 г. «Принципы надлежащей лабораторной практики».

Данные нормативные документы, действующие при проведении доклинических исследований новых лекарственных препаратов, требуют внедрения и сертификации системы менеджмента качества.

В организации, проводящей доклинические исследования, необходимо наличие

специальной структуры, ответственной за обеспечение качества [1].

Непрерывный процесс обеспечения качества включает разработку и выполнение проектных перспективных, текущих и оперативных планов по качеству, в которых предусматриваются совершенствование имеющихся технологических процессов и методик, корректировка действующих и разработка новых нормативных документов системы менеджмента качества при проведении доклинических исследований.

Реализация политики качества

Политика организации в области качества формируется администрацией испытательного центра доклинических исследований и оформляется в виде самостоятельного документа. Политика в области качества анализируется высшим руководством и может изменяться при изменении стратегических целей организации [2].

Инструментом реализации политики испытательного центра в области качества

доклинических исследований является Система менеджмента качества организации (СМК), регламентированная комплексом действующих внутренних нормативных документов и соответствующая требованиям ИСО 9001:2008 (ГОСТ Р ИСО 9001–2008) [5].

Основная задача руководства организации по обеспечению реализации политики в области качества заключается в создании в испытательном центре технических, экономических и организационных условий, морально-психологического климата, обеспечивающих каждому сотруднику организации возможность реализации своих профессиональных способностей в области качества.

Для уверенности в том, что качество воспринято и понято всеми работниками организации, высшее руководство должно разработать и опубликовать Политику в области качества предприятия. Она определяет цели качества для всех работников и помогает продемонстрировать следование высшего руководства целям качества. После утверждения политики в области качества, высшее руководство несёт ответственность за понимание, осуществление и поддержку этой политики на всех уровнях организации [4].

Документ (Политика в области качества) содержит цели, которые организация желает достичь, а также обязательства предприятия по качеству. Перед тем, как документировать все положения этой политики, они должны быть в полной мере восприняты и осмыслены высшим руководством испытательного центра.

Политика в области качества является начальной точкой программы руководства качеством предприятия: это означает готовность испытательного центра следовать этой программе и непрерывно повышать её эффективность [6].

Политика является целью деятельности, как исполнителей, так и руководства испытательного центра. Лучшая стратегия состоит в осуществлении программы по обучению каждого сотрудника – от руководителя испытательного центра до рядового исполнителя – деталям политики и особенностям её применения в конкретной производственной деятельности.

Ответственность за формирование и реализацию политики испытательного центра в области качества несет администрация [7].

Ресурсы и персонал, необходимые для реализации политики испытательного центра в области качества и обеспечения функционирования СМК, выделяются руководством испытательного центра в соответствии с разработанными программами.

Распространение и обеспечение политики в области качества.

Политика в области качества доводится до каждого сотрудника испытательного центра путем документированного оформления [4]. Процедура доведения до сведения персонала информации о целях и задачах политики в области качества может включать следующие формы:

- обсуждение положений Политики на общем собрании сотрудников испытательного центра, собраниях отдельных участков и структурных подразделений организации;
- ознакомление при приёме на работу новых сотрудников с нормативными документами СМК;
- доведение до сведения сотрудников изменений в нормативных документах СМК;
- разъяснение сущности политики в ходе обучения по вопросам качества;
- наглядная агитация посредством плакатов, размещенных в лабораторных и офисных помещениях.

Политика в области качества доводится также до поставщиков и субподрядчиков в процессе переговоров о заключении договоров [3].

Практическая реализация политики в области качества проводится за счет следующих мероприятий:

- разработки документированных стандартных операционных процедур, устанавливающих требования к целям, результатам исследований, способам контроля исследований, квалификации персонала, а также персональную меру ответственности за результативные достижения;
- систематического анализа заключаемых контрактов и договоров на предмет соответствия требованиям СМК;
- актуализации нормативной документации, мониторинга изменения законодательных требований к осуществляемым видам деятельности;
- поддержания благоприятного психологического климата, способствующего эффективной трудовой деятельности;
- внедрения информационных технологий;
- автоматизации рабочих мест исполнителей.

Образец политики качества испытательного центра может выглядеть нижеследующим образом [4].

«Для достижения своих целей по обеспечению качества доклинических исследований мы руководствуемся следующими принципами:

1. *Отражение целей и задач в области качества выполняемых исследований в документации исследований.*

2. Поддержание в рабочем состоянии документированных процедур системы качества.

3. Предупреждение риска ответственности испытательного центра вследствие недостаточно полного выполнения требований заказчика при осуществлении деятельности путем исключения неточностей и ошибок при заключении контрактов и в ходе их реализации.

4. Поддержание в рабочем состоянии документированных процедур управления процессами жизненного цикла предоставляемой заказчиками продукции в рамках осуществления своей деятельности.

5. Выполнение работ, полностью отвечающих требованиям заказчика, при соблюдении всех норм и правил и недопущение случаев выполнения работ, не соответствующих установленным требованиям.

6. Сокращение сроков оформления необходимых документов с помощью применения автоматизированных информационных систем.

7. Обеспечение подготовки и повышения квалификации персонала организации.

8. Завоевание новых рынков услуг за счет постоянного повышения качества работ;

9. Уделение особого внимания руководством испытательного центра постоянному повышению результативности системы менеджмента качества».

Ниже приведен образец политики испытательного центра [2].

«Качество – на первом месте, и для удовлетворения требований потребителей необходимо, чтобы качество нашей продукции было приоритетом № 1.

Чтобы достигнуть вышеупомянутых целей и таким образом оставаться конкурентоспособными, руководство предприятия ставит следующие задачи:

- соблюдать требования к качеству продукции в соответствии с международными и национальными требованиями системы обеспечения качества лекарственных средств, включая надлежащую лабораторную практику (GLP);

- максимально удовлетворять требования к качеству, определяемые потребителем, анализировать удовлетворенность потребителя;

- внедрить систему менеджмента качества в соответствии с требованиями стандарта ISO 9001:2000, которая позволяет постоянно и динамично адаптироваться к изменениям рынка или самой фирмы;

- развивать понимание партнерами их роли в обеспечении качества производимой продукции; все виды деятельности сотрудников фирмы, ее поставщиков и партнеров

являются неразрывными частями процесса создания продукции;

- стимулировать вовлечение работников предприятия в процессы обеспечения высокого качества производства, применять мотивационные принципы труда, поддерживать оптимальный психологический климат в коллективе;

- обеспечивать своевременное выявление и, особенно, предупреждение нежелательных проблем и ошибок, проводить анализ причин их возникновения и определять комплекс корректирующих и предупреждающих действий, необходимых для устранения этих причин;

- своевременно оценивать и постоянно улучшать результативность системы качества

Люди должны понимать цели и задачи предприятия в достижении высокого качества производимой продукции, вносить предложения по улучшению деятельности.

Гарантом инициирования принятой политики в области качества, надлежащего контроля ее реализации, недопущения отступлений в практической деятельности является руководство испытательного центра.

Для обеспечения качественного выполнения поставленных задач и осуществления намеченной политики руководство обязуется предоставлять все необходимые ресурсы, а также постоянно осуществлять мероприятия по подготовке персонала.

От каждого сотрудника требуется понимание, содействие и стремление к безошибочной и эффективной работе в соответствии с намеченной политикой, внесение своего вклада в дело коллектива, объединенного общими целями».

Цели и задачи по обеспечению качества работ и услуг в соответствии с политикой организации в области качества уточняются и конкретизируются на ближайший период времени в «Программе развития организации», которая предусматривает внедрение новых технологических процессов, современных методов контроля качества, снижение уровня несоответствий, повышение удовлетворенности потребителей [5].

Ответственность за разработку и контроль выполнения планов развития организации и программ совершенствования СМК несет администрация испытательного центра доклинических исследований.

Руководители исследования и соисследователи ежегодно должны ставить перед своими коллективами цели и задачи по обеспечению качества, исходя из политики в области качества и плана развития организации – испытательного центра.

При постановке целей в области качества руководством учитываются данные анализа действия Системы менеджмента качества, в том числе статистические данные о качестве работ и услуг по отзывам заказчиков, результатам маркетинговых исследований, данные о состоянии и перспективах развития рынка, требования федерального и регионального законодательства, отраслевых нормативно-технических документов к деятельности центра, данные о состоянии оборудования, о квалификации персонала и другие данные, связанные с качеством работ [6].

Документирование и анализ несоответствий, материальное и моральное стимулирование для обеспечения и повышения качества позволяют повысить ответственность и заинтересованность руководителей, специалистов и исполнителей в высоком качестве выполняемых работ.

Вывод

Таким образом, внедрение политики качества – это не только основа для достижения и поддержания высокого уровня качества доклинических исследований новых лекарственных препаратов, но и главное условие правильного взаимодействия с потребителями услуг доклинических исследований.

Список литературы

1. Принципы лабораторной практики GLP: ГОСТ 53434–2009. – М., 2009. – 16 с.
2. Иванов А.И. Реализация международных стандартов GMP в России / А.И. Иванов, И.В. Сударев // Сб. Современные вопросы лечебной и профилактической медицины. – М.: Изд-во «ЛЕСАР арт», 2006. – 458 с.
3. Пономарев С.В., Мищенко С.В., Белобрагин В.Я. Управление качеством продукции. Введение в системы менеджмента качества: учебное пособие. – М.: РИА «Стандарты и качество», 2005. – 224 с.
4. Сударев И.В., Шоболов Д.Л. Документация предприятия – гарантия качества лекарственных средств // Ремедиум. – апрель 2002. – С. 62–65.
5. Ягудина Р.И. Основные направления современной концепции обеспечения качества лекарственных

средств (зарубежный опыт) // Фармация. – 1999. – № 5. – С. 45–50.

6. OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, Consensus document, Quality assurance and GLP. – 1999. – № 4, ENV/JM/MONO(99)20. – 10 p.

7. Good Laboratory Practice for nonclinical laboratory studies food and drug administration department of health and human services. – p. 58. – 1978. – 32 p.

References

2. GOST 53434-2009 *Printsipy laboratornoj praktiki GLP* [Principles of Good Laboratory Practice GLP]. 2009. Moscow. 16 p.
2. Ivanov A.I., Sudarev I.V. *Sb. Sovremennye voprosy lechebnoj i profilakticheskoj meditsiny* [Proc. Contemporary issues of treatment and preventive medicine]. Moscow, Publishing House of the «LESAR art», 2006. 458 p.
3. Ponomarev S.T., Mishchenko N.E., Belobragin V.J. *Upravlenie kachestvom produkcii. Vvedenie v sistemy menedzhmenta kachestva: Uchebnoe posobie*. [Quality control of products. Introduction to Quality Management System: Manual]. Moscow: RIA «Standards and Quality», 2005. 224 p.
4. Sudarev I.V., Shobolov D.L. *Remedium*. April 2002. pp. 62–65.
5. Yagudina R.I. *Pharmacy*. 1999. no. 5. pp. 45–50.
6. OECD series on principles of good laboratory practice and compliance monitoring, no. 4, Consensus document, Quality assurance and GLP. 1999. ENV/JM/MONO(99)20. 10 p.
7. Good Laboratory Practice for nonclinical laboratory studies food and drug administration department of health and human services, part 58. 1978. 32 p.

Рецензенты:

Пшенкина Н.Н., д.б.н., старший научный сотрудник, ученый секретарь, ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук, г. Санкт-Петербург;

Башарин В.А., д.м.н., профессор кафедры токсикологии и медицинской защиты Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-Медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 20.08.2013.

УДК 615.015.36 + 004.942

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НАТРИЕВОЙ И АЛЮМИНИЕВОЙ СОЛЕЙ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА IN SILICO И IN VIVO

Карпова Е.М., Савельева К.Р., Хлябич К.Г.

ФБУ «Государственный институт кровезаменителей и медицинских препаратов»,
Москва, e-mail: karpova_e_m@mail.ru

Получено новое соединение на основе хондроитина – алюминиевая соль хондроитина сульфата. Натриевая соль хондроитина сульфата длительное время применяется в комплексной терапии артрологических заболеваний, обладает противовоспалительным и хондропротективным действием, имеет хорошую переносимость и высокую степень безопасности даже при длительном курсе лечения. Алюминиевая соль хондроитина сульфата за счет противовоспалительных свойств хондроитина и антацидного эффекта алюминия является перспективным соединением с гастропротекторным действием. Цель исследования состояла в сравнительном изучении острой токсичности натриевой и алюминиевой солей хондроитина по результатам компьютерного моделирования и изучения на экспериментальных животных. Спрогнозирована острая токсичность алюминиевой и натриевой солей хондроитина сульфата по результатам компьютерного моделирования с помощью программного продукта GUSAR. Экспериментально изучена острая токсичность алюминиевой соли хондроитина сульфата в сравнении с натриевой солью хондроитина сульфата на лабораторных животных при различных путях поступления в организм. Показано, что алюминиевая соль хондроитина сульфата является малотоксичным соединением, не обладает местно-раздражающим действием при пероральном применении и является фармакологически перспективным веществом для скрининга гастропротекторных свойств.

Ключевые слова: алюминиевая соль хондроитина сульфата, натриевая соль хондроитина сульфата, острая токсичность, прогнозирование токсичности

COMPARATIVE STUDY OF CHONDROITIN SULFATE SODIUM AND ALUMINIUM SALTS ACUTE TOXICITY IN SILICO AND IN VIVO

Karpova E.M., Saveleva K.R., Khlyabich K.G.

State Institute of Blood Substitutes and Medical Preparations, Moscow, e-mail: karpova_e_m@mail.ru

Chondroitin sulfate aluminium salt – the new chondroitin's derivate had obtained. Chondroitin sulfate sodium salt is using in complex therapy of arthrologic diseases for a long time. This substance possesses anti-inflammatory and chondroprotective properties, have good tolerability and high drug safety even with long-term administration. Due to the anti-inflammatory activity of chondroitin and the antacidic action of aluminium new chondroitin's derivate is appear as promising antiulcer agent. The aim of this study consists in acute toxicity's comparative estimation of chondroitin sulfate aluminium salt and chondroitin sulfate sodium salt based on computer algorithm and experimental investigation. Acute toxicity prediction of chondroitin sulfate aluminium salt and chondroitin sulfate sodium salt had made on computer simulation results using software product GUSAR. Acute toxicity of chondroitin sulfate aluminium salt in comparison with chondroitin sulfate sodium salt had experimentally investigated on laboratory animals by different route of introduction. We have revealed, that chondroitin sulfate aluminium salt is substance with low toxicity, it does not possessed the local irritation action and presented as pharmacological perspective agent for antiulcer activity screening.

Keywords: chondroitin sulfate aluminium salt, chondroitin sulfate sodium salt, acute toxicity, toxicity prediction

Натриевая соль хондроитина сульфата (Na-ХС), представляющая собой полимерный гликозаминогликан (мукополисахарид), является одним из важнейших компонентов хрящевой ткани суставов [3]. Противовоспалительное и хондропротективное действие, а также хорошая переносимость и высокая степень безопасности даже при длительном применении данного соединения продемонстрированы в экспериментальных и клинических исследованиях [5, 10]. Препараты на основе Na-ХС в различных лекарственных формах длительное время применяются в клинической практике и эффективно используются в комплексной терапии артрологических заболеваний [8, 13, 15].

В ФБУ «ГИКиМП» на протяжении длительного времени изучают хондроитина

сульфат и получают его соли с различными элементами – натрием, медью, алюминием и т.д. Алюминиевая соль хондроитина сульфата (Al-ХС) является перспективным соединением с гастропротекторным действием за счет противовоспалительного эффекта хондроитина и антацидных свойств алюминия.

В настоящее время для всесторонней оценки новых соединений достаточно широко применяют методы компьютерного моделирования, получивших общее название *in silico* (от *in silicon*, т.е. «в кремнии») [14]. Подход *in silico* является многоуровневым, с его использованием исследователь, основываясь только на структуре соединения, имеет возможность смоделировать разнообразные характеристики и взаимодействия отдельных молекул, биохимические

процессы и функционирование отдельных физиологических систем.

В Институте биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАНН разработаны алгоритмы прогнозирования спектра активности и предсказания токсичности, на основе которых созданы веб-сервисы, доступные в онлайн-режиме [1, 2]. Данные специализированные программные продукты предсказывают более 4300 видов биологической активности, механизмов действия и специфической токсичности потенциально перспективных соединений, основываясь на их структурных формулах со средней точностью прогноза около 95%, [6, 12].

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение острой токсичности натриевой и алюминиевой солей хондроитина сульфата на основании компьютерного прогнозирования (*in silico*) и экспериментального исследования на животных (*in vivo*).

Материалы и методы исследования

Прогноз острой токсичности исследуемых соединений – натриевой и алюминиевой солей хондроитина сульфата (Na-XC и Al-XC) – осуществляли с использованием программного продукта GUSAR (General Unrestricted Structure-Activity Relationships) [1, 12].

Экспериментальная работа по изучению острой токсичности выполнена на беспородных крысах-самцах (массой 180–200 г) по 6 особей в группе сравнения.

Для исследования острой токсичности использовали субстанцию хондроитина сульфата натрия (производства Bioiberica, Испания) и алюминиевую соль хондроитина сульфата, полученную в лаборатории мукополисахаридов ФБУ «ГИКиМП».

Острую токсичность Na-XC и Al-XC оценивали при внутривентральном, подкожном и внутривенном введении. Исследуемые соединения вводили в виде суспензий, приготовленных на физиологическом растворе, контрольные животные получали физиологический раствор. Исследуемые вещества в дозах более 2 000 мг/кг вводили дробно за период времени (не более 6 часов) [7]. Продолжительность наблюдения за состоянием животных после введения веществ составляла 14 суток.

Значение показателя LD₅₀ рассчитывали при помощи специализированной программы Probit Analysis V 0.2 (НПП «Наука Плюс», Украина), разработанной на основе метода максимального правдоподобия [11]. Величину стандартной ошибки показателя LD₅₀ вычисляли общепринятым способом [4].

Результаты исследований и их обсуждение

Ориентируясь на данные литературы об острой токсичности Na-XC [9] и результаты прогнозирования острой токсичности Al-XC, исследуемые соединения вводили в диапазонах доз, значения которых приведены в табл. 1. Интервал между дозами обоих соединений являлся постоянным и подбирался индивидуально при каждом способе введения.

Таблица 1

Диапазон доз исследуемых веществ в зависимости от способа введения

Путь введения	Диапазон доз, мг/кг	
	Na-XC	Al-XC
Внутрибрюшинный	1 750–3 000 (250)	200–1 200 (200)
Подкожный	3 000–4250 (250)	600–1 600 (200)
Внутрижелудочный	7 500–10 000 (500)	2 000–3 500 (300)

Примечание. В скобках приведены интервалы доз (шаг дозы) для каждого исследуемого диапазона.

При внутривентральном введении симптомы интоксикации в виде угнетения, отека и затруднения дыхания появлялись через 5–10 минут и достигали максимума через 2 часа после инъекции. Выраженность симптомов отравления нарастала с увеличением дозы исследуемых веществ.

Летальность животных в экспериментальных группах наступала в течение первых суток. При вскрытии погибших животных зафиксированы обширные кровоизлияния в брюшной полости. Существенных различий в проявлении симптомов отравления и времени наступления летального исхода между Na-XC и Al-XC не отмечено.

После подкожного введения наблюдали картину интоксикации, сходную с таковой

при внутривентральном введении исследуемых веществ. Через 2 часа после подкожного введения препарата во всех дозах у экспериментальных животных также наблюдали угнетение, отек и затрудненное дыхание. Через 24 часа после инъекции состояние всех выживших животных нормализовалось. После подкожных инъекций в участке введения отмечены местные реакции в виде инфильтратов.

При внутрижелудочном введении Na-XC во всем диапазоне исследуемых доз реакция на введение вещества отсутствовала. Смертность в экспериментальных группах не зарегистрирована. После перорального введения Al-XC у животных отмечены гиподинамия, нарушения коорди-

нации движений, учащенное дыхание. При введении больших доз вещества животные слабо реагировали на внешние раздражители. Данные симптомы возникали через 10–15 минут с момента введения и достигали максимальной выраженности проявлений через 1,5–2 часа после поступления в организм Al-XC. Случаи летального исхода фиксировались в первые 18–20 часов. Через сутки состояние выживших животных

не отличалось от физиологической нормы. Местно-раздражающего действия при данном пути поступления в организм не обнаружено.

Результаты предсказания острой токсичности Na-XC и Al-XC для крыс с использованием программного продукта GUSAR и значения показателей острой токсичности, полученные экспериментально, сведены в табл. 2.

Таблица 2

Значения показателей острой токсичности Na-XC и Al-XC по результатам исследований *in vivo* и *in silico* [1, 12] в зависимости от способа введения

Путь введения	LD ₅₀ , мг/кг	
	Na-XC	Al-XC
<i>in silico</i>		
Внутрибрюшинный	2612	609
Подкожный	3856	1084
Внутрижелудочный	7453	3250
<i>In vivo</i>		
Внутрибрюшинный	2708±315	700±161
Подкожный	3625±201	1035±112
Внутрижелудочный	> 10000	2802±224

Результаты компьютерного моделирования острой токсичности Na-XC близки к значениям острой токсичности данного соединения по данным литературы: LD₅₀ при внутрибрюшинном введении составляет 2 900 мг/кг, при внутрижелудочном введении – более 10 000 мг/кг, при подкожном введении 3 700 мг/кг.

Значения показателей LD₅₀ как для Na-XC, так и для Al-XC, при внутрибрюшинном и подкожном способах введения по результатам прогнозирования и на основании экспериментальных данных существенно не отличаются. Разница для каждого соединения в зависимости от пути поступления в организм находится в пределах величины стандартной ошибки показателя.

При внутрижелудочном введении значение LD₅₀ для Na-XC по прогнозу оказалось на 25 % ниже, чем его величины, полученные *in vivo* и приведенные в литературе. По результатам исследования *in vivo* Na-XC является менее токсичным соединением, чем на основании результатов компьютерного моделирования.

Для Al-XC при пероральном введении наблюдался противоположный эффект – экспериментально установленная величина LD₅₀ на 14 % меньше, чем по результатам компьютерного моделирования. На основании оценок *in vivo* Al-XC обладает более высокой токсичностью, чем по данным прогноза *in silico*.

Заключение

Значения показателей острой токсичности Na-XC и Al-XC, полученные на основании компьютерного моделирования и в эксперименте на животных, являются достаточно близкими для каждого из изученных веществ при соответствующем пути введения. Таким образом, результаты предсказания острой токсичности новых соединений могут служить ориентиром при скрининге фармакологически перспективных соединений.

Установлено, что Al-XC является малотоксичным соединением. При внутрижелудочном введении Al-XC не оказывает местно-раздражающего действия, значение LD₅₀ при данном пути поступления значительно превышает терапевтические пероральные дозы для препаратов с антацидным и гастропротекторным действием. Алюминиевая соль хондроитина сульфата является перспективным соединением для дальнейших исследований специфической фармакологической активности с целью создания нового лекарственного препарата.

Список литературы

1. Веб-сервис для прогнозирования острой токсичности химических веществ для млекопитающих [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html> (дата обращения 05.03.2012).
2. Веб-сервис для прогнозирования спектра активности новых веществ [Электронный ресурс]. – URL: <http://pharmaexpert.ru/passonline> (дата обращения 05.03.2012).

3. Иванкин А.Н., Васюков С.Е., Панов В.П. Получение, свойства и применение хондроитинсульфатов // Химико-фармацевтический журнал. – 1985. – Т.19, № 3. – С. 192–202.
4. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. – М.: Медицина, 1990. – 224 с.
5. Насонова В.А., Алексеева Л.И., Архангельская Г.С. и др. Итоги многоцентрового клинического исследования препарата структум в России // Новые возможности в лечении остеоартроза и остеохондроза. – М., 2006. – С. 5–7.
6. Компьютерное предсказание биологической активности химических веществ: Виртуальная хеминомика / В.В. Пороиков, Д.А. Филимонов, Т.А. Глориозова и др. // Вестник ВОГиС. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 137–143.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
8. Чичасова Н.В. Хондроитин сульфат (Структум) в лечении остеоартроза: патогенетическое действие и клиническая эффективность // РМЖ. – 2009. – Т.17, № 3. – С. 3–7.
9. Chondroitin Sulfate Sodium Salt. Material Safety Data Sheet. – CHEMWATCH, 2010. – 6 p.
10. Jordan K.M., Arden N. K., Doberty M. et al. Euler recommendations 2003 // Ann. Rheum. dis. – 2003. – Vol. 62. – P. 1145–1155.
11. Finney D.J. Probit Analysis (3rd ed.). Cambridge University Press, Cambridge, UK. – 1971. – 318 p.
12. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction // Molecular Informatics. – 2011. – Vol. 30. – P. 241–250.
13. Mazières B., Loyau G., Menkès C.J. Chondroitin sulfate in the treatment of gonarthrosis and coxarthrosis. 5-months result of a multicenter double-blind controlled prospective study using placebo // Rev. Rhum. Mal. Osteoartic. – 1992. – Vol. 59. – P. 466–472.
14. Sieburg H.B. Physiological Studies in silico // Studies in the Sciences of Complexity. – 1990. – Vol. 12. – P. 321–342.
15. Schneider H., Maheu E., Cucherat M. Symptom-modifying effect of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials performed with structum® // Open Rheumatol. J. – 2012. – Vol. 6. – P. 183–189.
2. Veb-servis dlja prognozirovanija spektra aktivnosti novyh veshhestv. (Predictive service PASS Online) Available at: <http://pharmaexpert.ru/passonline> (accessed 05.03.2012).
3. Ivankin A.N., Vasjukov S.E., Panov V.P. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*, 1985. Vol.19, no 3. pp. 192–202.
4. Ivanov Ju.I., Pogoreljuk O.N. *Statisticheskaja obrabotka rezul'tatov mediko-biologicheskikh issledovanij na mikrokal'kuljatorah po programmam*. Moscow, 1990. 224 p.
5. Nasonova V.A., Alekseeva L.I., Arhangel'skaja G.S. *Novye vozmozhnosti v lechenii osteoartroza i osteohondroza*. Moscow, 2006. pp. 5–7.
6. Porojkov V.V., Filimonov D.A., Glorizova T.A. *Vestnik VOGiS*, 2009. Vol. 13, No. 1. P. 137–143.
- 7 *Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv* (Guidance on preclinical trials realization of new medicines). Moscow, 2012. 944 p.
8. Chichasova N.V. *RMJ.*, 2009. Vol.17, no 3. pp. 3–7.
9. Chondroitin Sulfate Sodium Salt. Material Safety Data Sheet. CHEMWATCH, 2010. 6 p.
10. Jordan K.M., Arden N. K., Doberty M. *Ann. Rheum. dis.*, 2003. Vol. 62. pp. 1145–1155.
11. Finney D.J. *Probit Analysis* (3rd ed.). Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1971. 318 p.
12. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. *Molecular Informatics*, 2011. Vol. 30. pp. 241–250.
13. Mazières B., Loyau G., Menkès C.J. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.*, 1992. Vol. 59. pp. 466–472.
14. Sieburg H.B. *Studies in the Sciences of Complexity*, 1990. Vol. 12. pp. 321–342.
15. Schneider H., Maheu E., Cucherat M. *Open Rheumatol. J.*, 2012. Vol. 6. pp. 183–189.

References

1. Veb-servis dlja prognozirovanija ostroj toksichnosti himicheskikh veshhestv dlja mlekoopitajushhih (Acute toxicity prediction GUSAR Online) Available at: <http://www.pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html> (accessed 05.03.2012).

Рецензенты:

Рожнов Г.И., д.м.н., профессор, консультант лаборатории биомоделей, ФБУ «Государственный институт кровезаменителей и медицинских препаратов» Министерства промышленности и торговли РФ, г. Москва;
Суханов Ю.С., д.м.н., профессор, зав. лабораторией технологии кровезаменителей, ФБУ «Государственный институт кровезаменителей и медицинских препаратов» Министерства промышленности и торговли РФ, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 20.08.2013.

УДК 611.019

ВАРИАНТНАЯ АНАТОМИЯ ВНУТРЕННЕЙ ПОДВЗДОШНОЙ АРТЕРИИ И ЕЕ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ МЕТОДОМ ТРЕХМЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ**Колсанов А.В., Назарян А.К., Яремин Б.И., Чаплыгин С.С., Юнусов Р.Р.***ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Минздрава России», Самара, e-mail: opera@samsmu.ru*

Проведено исследование по изучению вариантной анатомии бассейна внутренней подвздошной артерии с последующей трехмерной визуализацией выявленных типов ветвления. В специализированных литературных источниках приводятся противоречивые данные о вариантах отхождения магистральных сосудов из бассейна внутренней подвздошной артерии. Отсутствуют исследования, где анатомия вариантов отхождения ветвей от артериального ствола изучалась бы посредством построения трёхмерных моделей. Изучение вариантной и клинической анатомии ветвей внутренних подвздошных артерий включало в себя три раздела: морфологический, клинический и метод математического моделирования и виртуализации. Были изучены крайние формы индивидуальной изменчивости отхождения ветвей внутренней подвздошной артерии. Оценивалось направление отхождения и пространственное расположение сосудов бассейна внутренней подвздошной артерии. Выявлены основные типы ветвления внутренней подвздошной артерии по классификации Adaci, на основе которых построены трехмерные модели. Трехмерные модели позволяют оценить клиническое и хирургическое значение выявленных закономерностей в вариантной анатомии ветвей внутренней подвздошной артерии.

Ключевые слова: вариантная анатомия, внутренняя подвздошная артерия, 3-D-моделирование**THE VARIANCE OF THE ANATOMY OF THE INTERNAL ILIAC ARTERY AND ITS RENDEREING METHOD OF 3D MODELING****Kolsanov A.V., Nazaryan A.K., Yaremin B.I., Chaplygin S.S., Yunusov R.R.***Samara State Medical University, Samara, e-mail: opera@samsmu.ru*

Conducted a study on the variant anatomy basin of the internal iliac artery, followed by a three-dimensional visualization of the identified types of branching. In the specialized literature are conflicting data on options discharge of the great vessels from the pool of the internal iliac artery. There are no studies in which the anatomy of options discharge of the branches of the arterial trunk was studied by constructing a three-dimensional models. The study of the variant anatomy and clinical branches of the internal iliac arteries included three sections: morphological, clinical and method of mathematical modeling and virtualization. We studied extreme forms of individual variability of discharge of the branches of the internal iliac artery. We evaluated the direction of divergence and spatial arrangement of vessels basin internal iliac artery. The basic types of branching of the internal iliac artery on the classification Adaci, which are built on the basis of three-dimensional models. Three-dimensional model will evaluate the clinical and surgical significance of identified patterns in the variant anatomy of the branches of the internal iliac artery.

Keywords: variant anatomy, internal iliac artery, 3-D-modeling

Изучение вариантной анатомии человека является актуальным направлением современной морфологии. В настоящее время вмешательства на артериях широко осуществляются в диагностических и в лечебных целях. Увеличение числа оперативных вмешательств, в том числе эндоскопических, на органах малого таза и нижних конечностях предъявляет повышенные требования к знанию вариантов строения ветвей внутренней подвздошной артерии и ее коллатералей.

Внутренняя подвздошная артерия поставляет большую часть крови для внутренних органов таза, а именно, прямой кишки, мочевого пузыря, предстательной железы и семенных пузырьков у мужчин, матки у женщин, костно-мышечной части таза. Также она отдает ветви в ягодичную область, медиальную область бедра и промежность [4]. Изучение анатомии внутренней подвздошной артерии важно не только для анатомов, но и для хирургов, акушеров-

гинекологов, урологов, сосудистых хирургов и радиологов. Двусторонняя перевязка внутренней подвздошной артерии является наиболее эффективным способом остановки маточного кровотечения, позволяющим избежать гистерэктомии. Трудноразрешимые кровотечения при трансуретральной резекции простаты можно контролировать с помощью перевязки внутренней подвздошной артерии, когда невозможно определить кровоточащий сосуд. Эндоваскулярная артериальная эмболизация опухолей таза является эффективным методом остановки кровотечения, получившим на сегодняшний день широкое применение, так как является минимально инвазивной техникой.

Тяжелым и часто летальным осложнением при травмах таза является артериальное кровотечение из ветвей внутренней подвздошной артерии, а именно: латеральных крестцовых, подвздошно-поясничной, запирающей, артерии мочевого пузыря и нижней ягодичной артерии [3]. Хирурги

должны быть готовы к неожиданному кровотечению, источником которого является аберрантная запирающая артерия, во время операций по поводу паховых или бедренной грыж и принять соответствующие меры предосторожности, чтобы избежать повреждения этих сосудов.

В специализированных литературных источниках приводятся противоречивые данные о вариантах отхождения магистральных сосудов из бассейна внутренней подвздошной артерии [2]. Отсутствие точных сведений о вариантной анатомии артерий таза затрудняет поиск последних во время оперативных вмешательств с целью их перевязки для остановки кровотечений, возникающих при ранениях и травмах различной этиологии, при восстановительных, органосохраняющих операциях, а также при пересадке почки. Следует отметить, что в литературе описание большинства внутритазовых артериальных анастомозов ограничивается только констатацией наличия того или иного соустья, например, «корона смерти» – анастомоз между запирающей артерией и нижней надчревной артерией [5, 12]. При этом не указывается частота, с которой встречаются эти анастомозы, и не предоставляются их морфометрические характеристики. Среди тех, кто занимался изучением внутренней подвздошной артерии, следует отметить таких исследователей, как Quain, 1908, Kosinski, 1929, Testut, 1948, Adachi, 1928, Roberts и Krishinger, 1967. В своих работах они изучали как морфометрию, так и типы ветвления внутренней подвздошной артерии.

Целью данной работы является расширить знания об особенностях строения ветвей внутренней подвздошной артерии, их топографии, вариантной и возрастной анатомии с позиций виртуальных технологий в медицине, тем самым способствовать улучшению результатов оперативных вмешательств на органах малого таза.

Материалы и методы исследования

Изучение вариантной и клинической анатомии ветвей внутренних подвздошных артерий включало в себя три раздела: морфологический, клинический и метод математического моделирования и виртуализации.

Морфологические методы исследования

Морфологические методы исследования проводились в несколько этапов: анатомическая препаровка, полимерное бальзамирование и морфометрия анатомического материала ветвей внутренних подвздошных артерий.

Основным назначением данного этапа являлось:

1. Изучить топографо-анатомические особенности, строение и расположение ветвей внутренней подвздошной артерии.

2. Выявить вариантную и возрастную закономерность морфометрических данных бассейна подвздошных артерий.

3. Определить оптимальный метод для разработки методологии компьютерного моделирования бассейна подвздошных артерий.

Методика анатомической препаровки

Исследовали 50 трупов людей. Магистральные артерии и их анастомозы выделяли справа и слева, что составляло 100 случаев. Трупов мужчин было 32, женщин – 18. Возраст умерших варьировался от 30 до 75 лет. Исследования проводили на базе кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий и Самарского областного бюро судебно-медицинской экспертизы. Во всех случаях изучались протоколы патолого-анатомического исследования трупа для отбора материала по причинам смерти, не оказывающим прямого воздействия на сосудистое русло бассейна внутренней подвздошной артерии.

Полимерная бальзамация анатомического препарата

Для изучения архитектоники ветвей внутренней подвздошной артерии на базе Научно-образовательного центра «Полимерное бальзамирование в медицине» СамГМУ изготавливали препараты с помощью полимерного бальзамирования по методике, разработанной И.В. Гайворонским, С.П. Григорьяном (2000 г.). Данная методика заключается в замещении воды и липидов из биологических тканей силиконовым полимером, придающим органам уникальные свойства, а именно, сохранение естественной формы, размеров и топографо-анатомических взаимоотношений сосудисто-нервных структур.

Морфометрия анатомического препарата с использованием инъекционного метода

Методика морфометрии анатомического препарата включала в себя непосредственное измерение длины и диаметра сосудов бассейна внутренней подвздошной артерии во время анатомической препаровки, а также инъекция артериального русла окрашенной двухкомпонентной отвердевающей силиконовой массой для последующего препарирования. Готовая инъекционная смесь вводилась с помощью шприца в катетеризованную внутреннюю подвздошную артерию. Для улучшения полимеризации силиконовой смеси в кровеносном русле препарат помещался на 12 часов в воду, температура которой была 40–50 °С. После застывания силиконовой композиции осуществлялось препарирование сосудов малого таза.

Морфометрические исследования, проведенные на препаратах, инъецированных силиконовой смесью, не давали усадки. При этом полученные морфометрические данные соответствовали внутреннему диаметру артерий.

Клинические методы исследования

Клиническое исследование основывалось на анализе результатов различных видов исследований сосудов, таких как рентгеноконтрастная ангиография, ультразвуковое дуплексное сканирование с цветным картированием и мультиспиральная компьютерная томография.

Для исследования отбирались пациенты в возрасте от 20 до 50 лет без патологий, оказывающих прямое воздействие на сосудистое русло бассейна внутренней подвздошной артерии. Больные исследовались на базе Клиник Самарского государственного

медицинского университета и Самарской областной клинической больницы.

Метод математического моделирования и визуализации

Для математического моделирования и создания трехмерной модели сосудистого русла бассейна внутренней подвздошной артерии применялось сканирование отпрепарированных тазовых областей 3D-сканером Solutionix Regscan III с последующей обработкой отсканированных объектов с помощью 3D-редакторов Autodesk 3dsMax и Autodesk Maya.

3D-сканер Solutionix Rexcan III – это оптическая 3D измерительная система с высоким разрешением (до 5 Мп) и точностью (0,007 мм), с низкими показателями зашумления. Rexcan III использует двойные камеры и технику фазового сдвига, широко применяемую в высокотехнологичных сканерах класса high-end, для получения результата лучшего качества на более высокой скорости [9].

На отпрепарированный биологический материал и область вокруг него устанавливались метки совмещения, регистрируя которые 3D-сканер формирует единую систему координат и таким образом может производить оцифровку объекта. Фиксированное расположение маркеров, создающих единую систему координат, позволяет оператору перемещать сканер во время процедуры регистрации поверхности сложной формы, что дает возможность получения полных трехмерных копий без дополнительной сборки-сшивки отдельных элементов.

При сканировании однородных поверхностей данный прибор дает хорошее качество сетки трехмерной модели. Настройка производится в программном обеспечении устройства за счет изменения объема виртуального куба, в котором происходит регистрация трехмерных координат поверхности объекта. Точность лазерного сканера составляет 100 микрон. С целью получения точных электронных копий отпрепарированных сосудов бассейна внутренней подвздошной артерии мы воспользовались общим алгоритмом работы с бесконтактным оптическим 3D-сканером и разработали методику сборки и обработки данных 3D-сканирования сосудов человека. Производилась регистрация маркеров 3D-сканером, после чего задавались в программном обеспечении величины разрешения сканирования в соответствии с характеристиками сканируемой поверхности сосудов.

Затем проводился процесс непосредственного сканирования поверхностей сосудов, в результате чего было получено необходимое количество сканов. В дальнейшем элементы сессии сканирования были экспортированы в программу для ЭВМ ezScan 7, что позволило перейти к обработке полученного материала.

Для того чтобы получить единые электронные копии объектов сложной формы (в данном случае, сосудистое русло бассейна внутренней подвздошной артерии), была необходима и проводилась сборка «сырого» материала, т.е. совмещались воедино набранные количества сканов ветвей внутренней подвздошной артерии в программном обеспечении ezScan7 с последующей обработкой моделей в редакторах Autodesk 3ds Max и Autodesk Maya.

Визуализация

В области компьютерной графики одной из наиболее важных задач является получение реалистичного и правдоподобного конечного изображения. Основным критерием фотореалистичности и правдоподобности трехмерного изображения является точное отображение освещения, теней, отражающих и поглощающих свойств материалов объектов. Визуализация является заключительным этапом работы над моделируемой сценой. На этом этапе компьютер превращает математическую модель сцены в форму, доступную для визуального восприятия.

Результаты исследования и их обсуждение

Первая попытка сгруппировать варианты отхождения пристеночных ветвей внутренней подвздошной артерии в определенные типы была предпринята Jastschinski (1891). Он обнаружил, что только сосуды одной группы отличаются достаточно регулярным ветвлением, чтобы объединить их в типы, которых он выделял четыре.

Adachi (1928) внес некоторые изменения в данный метод, добавив пятый тип и определенные подтипы, изучая внутреннюю подвздошную артерию и ее ветви у японцев. Его схема выглядит следующим образом (рис. 1).

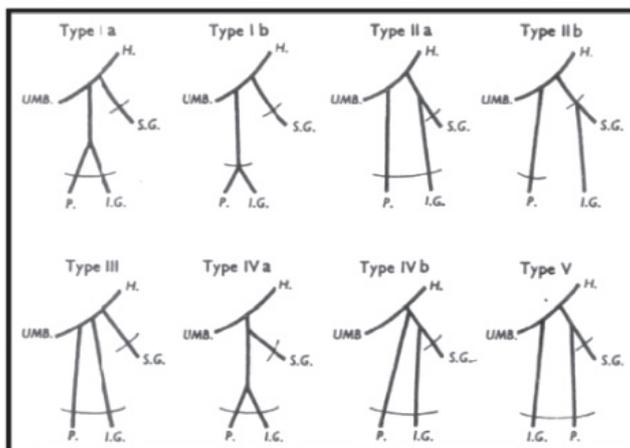


Рис. 1. Типы Adachi. H – внутренняя подвздошная артерия, I.G. – нижняя ягодичная артерия, P – внутренняя половая артерия, S.G. – верхняя ягодичная артерия, UMB – пупочная артерия

Типы ADACHI

Тип I: Верхняя ягодичная артерия отходит отдельно от внутренней подвздошной артерии и отходящих общим стволом нижней ягодичной и внутренней половой артерий.

Если общий ствол нижней ягодичной и внутренней половой артерии делится в пределах таза – это тип Ia, если бифуркация ниже тазового дна, соответственно тип Ib.

Тип II: Верхняя и нижняя ягодичные артерии отходят общим стволом, а внутренняя половая артерия отдельно. В данном типе также выделяют два подтипа. Тип IIa – общий ствол двух ягодичных артерий делится в пределах таза, IIb – разделение происходит за пределами таза.

Тип III: Три ветви возникают отдельно от внутренней подвздошной артерии.

Тип IV: Три артерии возникают общим стволом. Книзу верхняя ягодичная и вну-

тренняя половая артерии отделяются от общего ствола. В типе IVa первой отходит верхняя ягодичная артерия, а затем выделяют бифуркацию нижней ягодичной и внутренней половой артерий. В типе IVb внутренняя половая артерия является первым сосудом, отходящим от общего ствола, который затем делится на верхнюю и нижнюю ягодичные артерии.

Тип V: Внутренняя половая и верхняя ягодичная артерии отходят общим стволом, а нижняя ягодичная отдельно.

В данном исследовании мы ориентировались на классификацию Adachi. В результате исследований распределение типов было следующим: тип I – 42%, тип II – 10%, тип III – 38%, тип IV – 8%, тип V – 2%.

Были построены виртуальные модели наиболее часто встречаемых типов ветвления внутренней подвздошной артерии (рис. 2, 3).



Рис. 2. Виртуальное моделирование бассейна внутренней подвздошной артерии

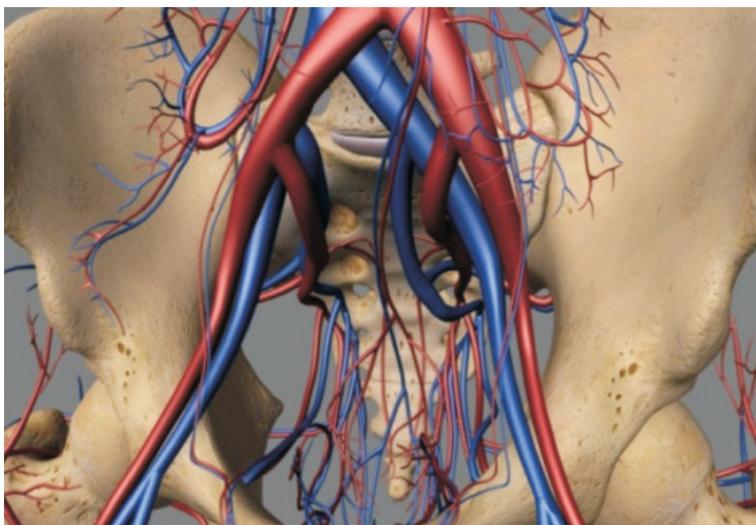


Рис. 3. Виртуальная модель внутренней подвздошной артерии

Выводы

Трехмерные модели позволят оценить клиническое и хирургическое значение выявленных закономерностей в вариантной анатомии ветвей внутренней подвздошной артерии [11].

Данная работа легла в основу принципов компьютерного моделирования органических структур при реализации проекта «Создание аппаратно-программного комплекса «Виртуальный хирург» для 3D моделирования операционного процесса и учебно-методических модулей для системного обучения врача-хирурга методикам открытой хирургии с небольшим размером операционного поля, методикам эндоваскулярной хирургии и эндоскопической хирургии на этапах додипломного и последипломного образования», проект реализуется при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации.

Знание анатомии, топографии, ориентации и синтопии ветвей внутренней подвздошной артерии могут помочь в остановке кровотечения, а также избежать таких серьезных осложнений, как пересечение подвздошных вен и лигирование наружной подвздошной артерии (Naveen N.S. и соавт., 2011). Эти исследования помогут в практической работе хирургам общего профиля, сосудистым хирургам, а также радиологам при эндоваскулярной катетеризации для внутриартериальной химиотерапии и эмболизации опухолей малого таза.

Список литературы

1. Гуленко И.Е. Система видеозахвата и анализа движения – распознавание трансформаций и движения объекта // Новые информационные технологии: труды конференции (Судак, Крым, 15–25 мая 2004 г.). – С. 141–142.
2. Кованов В.В. Оперативная хирургия и топографическая анатомия. – М.: Медицина, 2003. – 400 с.
3. Привес М.Г. Анатомия человека / М.Г. Привес, Н.К. Лысенков, В.П. Бушкович. – СПб.: Гиппократ, 2003 – 683 с.
4. Семенова Т.В. Клиническая анатомия и оперативная хирургия. – Донецк: Друк-Инфо, 2006. – 276 с.
5. Синельников Р.Д. Атлас анатомии человека / Р.Д. Синельников, Я.Р. Синельников. – М.: Медицина, 1996. – Т.2. – 263 с.
6. Тимофеев А.В. Интеллектуальное и мультиагентное управление робототехническими системами с использованием моделей виртуальной реальности // Мехатроника. – 2000. – № 3. – С. 26–31.
7. A Multi-Agent-System Architecture for Man-Machine-Interaction in Computer Aided Surgery / С. Burghart, O. Schorr, S. Yigit, N. Hata, K. Chinzei, A. Timofeev, R. Kikinis, H. Wörn, U. Rembold // Proceedings of the 16th IAR Annual Meeting IAR/ICD Workshop (November 22–23, 2001, Strasbourg, France). – P. 117–122.
8. Clemente, L.A., Davison, A.J., Reid, I.D., Neira, J., Tardos, J.D.: Mapping large loops with a single hand-held camera. In: Robotics Science and Systems. (2007).

9. Davison, A.J.: Real-time simultaneous localisation and mapping with a single camera. In: International Conference on Computer Vision. (2003).
10. Garcia, O., Civera, J., Guemes, A., Munoz, V., J.M.M., M.: Real-time 3d modeling from endoscope image sequences. In: Workshop on Advanced Sensing and Sensor Integration in Medical Robotics (ICRA2009).
11. Pai M.M., Krishnamurthy A., PrabhuL.V., Pai M.V. Variability in the origin of the obturator artery. Basic Resrarch 2009; 64 (9): 897–901.
12. Wu, C., Sun, Y., Chang, C.: Three-dimensional modeling from endoscopic video using geometric constraints via feature positioning. IEEE Trans. on Biomedical engineering 54(7) (2007).

References

1. Kovanov V.V. *Operativnaya khirurgiya i topograficheskaya anatomiya* [Operative surgery and topographic anatomy]. Moscow, Medicine, 2003. 400 p.
2. Semenova T.V. *Klinicheskaya anatomiya i operativnaya khirurgiya* [Anatomy and operative surgery]. Donetsk, Druk-Info, 2006. 276 p.
3. Prives M.G., Lysenkov N.K., Bushkovich V.P. *Anatomiya cheloveka* [Human Anatomy]. St. Petersburg, Hippocrates, 2003. 683 p.
4. Sinel'nikov R.D., Sinel'nikov YA.R. *Atlas anatomii cheloveka* [Atlas of Human Anatomy]. Moscow, Medicine, 1996. Vol. 2. 263 p.
5. Timofeev A.V. *Mechatronics*, 2000, no. 3. pp. 26–31.
6. Gulenko I.E. *Trudy konferentsii «Novye informatsionnye tekhnologii»* (Proceedings of the Conference «New Information Technologies»). Sudak, Crimea. 2004. pp. 141–142.
7. Pai M.M., Krishnamurthy A., PrabhuL.V., Pai M.V. *Basic Resrarch*, 2009; no. 64 (9): pp. 897–901.
8. Burghart C., Schorr O., Yigit S., Hata N., Chinzei K., Timofeev A., Kikinis R., Wörn H., Rembold U. Proceedings of the 16th IAR Annual Meeting IAR/ICD Workshop. Strasbourg, 2001. pp. 117–122.
9. Davison, A.J.: Real-time simultaneous localisation and mapping with a single camera. In: International Conference on Computer Vision. (2003).
10. Garcia, O., Civera, J., Guemes, A., Munoz, V., J.M.M., M.: Real-time 3d modeling from endoscope image sequences. In: Workshop on Advanced Sensing and Sensor Integration in Medical Robotics (ICRA2009).
11. Wu C., Sun Y., Chang C. Three-dimensional modeling from endoscopic video using geometric constraints via feature positioning. IEEE Trans. on Biomedical engineering 54 (7) (2007).
12. Clemente L.A., Davison A.J., Reid I.D., Neira J., Tardos J.D. Mapping large loops with a single hand-held camera. In: Robotics Science and Systems. (2007).

Рецензенты:

Суворова Г.Н., д.б.н., профессор, заведующая кафедрой анатомии человека, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Самара;

Волова Л.Т., д.м.н., профессор, директор НИИ «Институт экспериментальной медицины и биотехнологий», ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Самара.

Работа поступила в редакцию 16.08.2013.

УДК 612.751.2-007-089.844

МОЗАИЧНАЯ ХОНДРОПЛАСТИКА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДЕСТРУКТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИМИ И ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ГИАЛИНОВОГО ХРЯЩА В КОЛЕННОМ СУСТАВЕ – ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Котельников Г.П., Ларцев Ю.В., Кудашев Д.С., Зуев-Ратников С.Д., Шорин И.С.
ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, e-mail: info@samsmu.ru

Проведен анализ эффективности применения различных способов мозаичной хондропластики дефектов гиалинового хряща при деструктивно-дистрофических и посттравматических поражениях коленного сустава. На основании серии экспериментальных исследований предложены способы мозаичной хондропластики, заключающиеся в применении костных ауто трансплантатов без пропитывания и с пропитыванием взвесью культивированных *in vitro* аутогенных хондроцитов. Оценка эффективности разработанных способов хондропластики была проведена на основании принципов доказательной медицины – с помощью построения математической модели функционального состояния нижней конечности и проведения системного многофакторного анализа динамики функционального восстановления коленного сустава. Клиническая оценка основана на определении показателей WOMAC-индекса, индекса Лекена, оценке статико-динамических параметров опорно-двигательной системы с помощью подометрии, гониометрии, функциональной электромиографии, стабилотрии. Анализ полученных данных показал, что использование аутохондропластики обеспечило достоверно более выраженное структурно-функциональное восстановление коленного сустава и применение клеточных технологий в замещении дефектов гиалинового хряща наиболее перспективно.

Ключевые слова: суставной хрящ, дефект гиалинового хряща, мозаичная хондропластика, клеточно-тканевой трансплантат

MOSAICPLASTY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DESTRUCTIVE-DYSTROPHIC AND POST-TRAUMATIC LESIONS HYALINE CARTILAGE IN THE KNEE JOINT – EXPERIMENTAL AND CLINICAL ASPECTS

Kotel'nikov G.P., Lartsev Y.V., Kudashev D.S., Zuev-Ratnikov S.D., Shorin I.S.
Samara State Medical University, Samara, e-mail: info@samsmu.ru

The analysis of the effectiveness of different methods of mosaicplasty hyaline cartilage defects in the destructive-degenerative and traumatic lesions of the knee joint. Based on a series of experimental studies proposed methods chondroplasty mosaic based on the use of bone grafts without soaking and soaking autologous chondrocytes. Evaluating the effectiveness of the developed methods chondroplasty was carried out on the basis of the principles of evidence-based medicine, a mathematical model of the system and multivariate analysis of the dynamics of the functional recovery of the knee. Clinical evaluation is based on the definition of indicators WOMAC-index, Lequesne index, assessing static and dynamic parameters of the musculoskeletal system through basograph, goniometry, functional electromyography stabilometry. Analysis of the data showed that the use of autochondroplasty provided significantly greater structural and functional recovery of the knee and the use of cellular technology in the replacement of hyaline cartilage defects of the most promising.

Keywords: articular cartilage, hyaline cartilage defect, mosaicplasty, cell-tissue graft

Проблема оперативного лечения повреждений гиалинового хряща при его дефектах деструктивно-дистрофического и посттравматического характера существует длительное время, при этом поиск оптимальных способов их замещения продолжается до сих пор [1, 2, 4].

В настоящее время известно несколько способов пластики дефектов суставной поверхности коленных суставов с использованием ауто трансплантатов [1, 8]. Наиболее известным из них является мозаичная хондропластика с использованием костно-хрящевых трансплантатов, взятых из малонагружаемых отделов сустава (Hangody, 1997). Известными отрицательными сторонами этого способа являются повышенная травматичность оперативного вмешательства и про-

должительные сроки лечения вследствие того, что при заборе ауто трансплантатов из интактной зоны суставной поверхности происходит дополнительная травматизация пораженного сустава и уменьшение площади активно функционирующего гиалинового хряща. Недостатком также является естественная ограниченность донорских зон необходимой конфигурации и соответственно объема получаемого пластического материала. В случае деструктивно-дистрофического характера дефекта гиалинового хряща существенным неблагоприятным фактором становится использование потенциально неполноценной хрящевой ткани в качестве донора [9, 7].

Также необходимо сказать, что одним из приоритетных и наиболее перспективных

направлений решения проблемы замещения дефектов суставного хряща является применение клеточной терапии – трансплантации аутогенных хрящевых клеток в зону дефекта с последующим образованием ткани, идентичной по своим цитологическим, цитохимическим и биомеханическим характеристикам к истинному суставному хрящу [6, 10]. С этой целью используется суспензия культивированных *in vitro* аутогенных хондроцитов. Имплантация культуры собственных хондроцитов в настоящее время является наиболее эффективным способом замещения дефектов хрящевой поверхности, так как образующаяся в результате ткань полностью интегрируется с окружающим хрящом и имеет идентичные с ним биохимические и биомеханические характеристики [2, 5]. Пересаженные аутогенные хондроциты обладают выраженным стимулирующим фактором к окружающей хрящевой ткани, что способствует к более быстрому закрытию дефекта и восстановлению функций сустава [3, 5].

Цель настоящей работы – улучшить результаты лечения больных с деструктивно-дистрофическими и посттравматическими дефектами гиалинового хряща в коленном суставе за счёт разработки и внедрения новых, экспериментально обоснованных способов мозаичной хондропластики, в том числе, с использованием клеточных технологий.

Экспериментальные исследования сотрудников кафедры и клиники травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии и Института экспериментальной медицины и биотехнологий Самарского государственного медицинского университета (СамГМУ) по вопросам хондропластики дефектов гиалинового хряща крупных суставов конечностей проводятся с 2006 г. За указанный период на моделях экспериментальных животных (кролики, крысы) проведено несколько последовательных серий экспериментов по отработке методов забора и получению с помощью оригинальных способов культивации популяций хондроцитов с целью последующего помещения их в зону дефекта. Забор материала производился как из ненагружаемой зоны суставного хряща (для культивирования зрелых аутохондроцитов), так и из костного мозга (для получения и культивирования мезенхимальных стволовых клеток). В настоящее время продолжается серия экспериментов по отработке забора материала для последующего культивирования клеточных популяций из хрящевой части ребёр и костной ткани экспериментальных животных (с использованием как губчатой, так и компактной кости).

Результатом совместной работы стала разработка нового способа хондропластики дефектов хряща коленного сустава (Патент РФ на изобретение № 2239377, от 10 ноября 2004 г.). В основе операции лежит техника «классической» мозаичной хондропластики, однако в качестве пластического материала для замещения области дефекта предложено использовать костные губчатые аутооттрансплантаты соответствующего размера, взятые внесуставно. Донорским ложем для забора трансплантатов может служить крыло подвздошной кости. Использование предложенного способа позволило избежать всех известных отрицательных сторон мозаичной хондропластики по общепринятому способу, предусматривающему применение костно-хрящевых аутооттрансплантатов, взятых из малонагружаемой поверхности этого же сустава.

Суть способа заключается в следующем. После выполнения артротомии и визуализации области поражения иссекали дно дефекта хряща по границе рубцовой ткани до видимых здоровых тканей. В подлежащей кости полую фрезой с внутренним диаметром 5 мм перпендикулярно контуру субхондральной кости дефекта формировали каналы глубиной 20 мм, при этом их располагали рядом таким образом, чтобы сохранялись стенки толщиной 2–3 мм. Из губчатой части костей скелета (например, крыла подвздошной кости) формировали донорские аутооттрансплантаты диаметром 5,5 мм и длиной 20 мм.

Завершающим этапом операции выполняли поочередное введение аутооттрансплантатов в сформированные каналы дефекта таким образом, чтобы дистальная часть трансплантатов находилась на уровне окружающего дефект нормального суставного хряща.

Оценка эффективности разработанного способа хондропластики была проведена на основании изучения результатов оперативного лечения 81 больного с полнослойными дефектами суставного хряща в коленном суставе, находившихся в ортопедическом отделении Клиник СамГМУ в период с 2007 по 2012 год. Все исследуемые больные были разделены на 2 клинические группы. В первую клиническую группу вошли 33 (41 %) пациента. Оперативное вмешательство им проводили известным способом с применением мозаичной хондропластики костно-хрящевыми аутооттрансплантатами, взятыми из ненагружаемой поверхности этого же сустава. Вторую клиническую группу составили 48 (59 %) больных, у которых в качестве оперативного лечения использовали предложенный новый способ хондропластики.

Основываясь на принципах доказательной медицины, производили построение математической модели поражённой конечности. Затем проводили системный многофакторный анализ динамики процессов её функционального восстановления у пациентов исследуемых клинических групп в раннем и позднем послеоперационном периодах. Расчет интегральных показателей для построения математической модели выполняли по результатам клинического исследования и функциональных методов диагностики. Клиническую оценку проводили на основании рекомендованных OARSI (Osteoarthritis Research Society International) способов: в до- и послеоперационном периодах определялись WOMAC-индекс (Western Ontario and McMaster Universities Arthrose index), индекс Лекена. При исследовании пациентов в лаборатории биомеханики СамГМУ наиболее важные статико-динамические параметры опорно-двигательной системы оценивали с помощью подометрии, гониометрии, функциональной электромиографии, стабиллометрии.

Анализ полученных данных показал существенную разницу отклонения интегральных показателей в позднем послеоперационном периоде – спустя 12 месяцев после проведённого лечения. У больных первой клинической группы отклонение интегрального показателя было равно $X_{vi} = -0,13 \pm 0,01$, в то время как у пациентов второй клинической группы оно достигло $X_{vi} = -0,04 \pm 0,01$, приблизившись к норме. Достоверное уменьшение отклонения интегрального показателя у пациентов второй группы мы связываем с тем, что у больных этой группы удалось избежать отрицательных факторов, неизбежно возникающих при заборе костно-хрящевых аутотрансплантатов из ненагружаемой поверхности этого же сустава.

Проведённый системный многофакторный анализ показал, что использование предложенного способа аутохондропластики обеспечило в позднем послеоперационном периоде достоверно более выраженное структурно-функциональное восстановление поражённого коленного сустава и нижней конечности по сравнению с «классическим» способом мозаичной хондропластики и может быть рекомендовано для применения в клинической практике.

Следующим этапом экспериментально-клинической работы явилась разработка нового способа аутопластики гиалинового хряща коленного сустава с применением аутогенных хондроцитов (патент РФ на изобретение № 2379002, 2010 г.). Суть способа

заключается в том, что первым этапом производят забор гиалинового хряща из мало нагружаемой суставной поверхности, помещают его в питательную среду, готовят взвесь культивированных аутогенных хондроцитов. Вторым этапом выполняют мозаичную хондропластику дефекта суставной поверхности с использованием костных губчатых аутотрансплантатов, при этом последние перед введением в реципиентную зону поочередно промывают под давлением стерильным физиологическим раствором и пропитывают взвесью аутогенных хондроцитов, выращенных *in vitro*.

На базе ортопедического отделения Клиник СамГМУ за период с 2011 г. выполнено шесть оперативных вмешательств по разработанному способу. Результаты проведённого лечения оценены у всех пациентов в раннем послеоперационном периоде – через 6 месяцев после выполнения хирургического вмешательства. Хороший клинический результат в виде значительно уменьшения болевого синдрома, увеличения объёма активных движений в суставе и восстановления опорной функции конечности достигнут у всех больных. В настоящее время на основании системного многофакторного анализа и математического моделирования проводится комплексная оценка отдалённых результатов лечения, которая позволит определить эффективность разработанного способа аутопластики гиалинового хряща с позиций доказательной медицины.

Таким образом, клеточные технологии в замещении дефектов гиалинового хряща на сегодняшний день имеют наибольшую перспективность дальнейшего изучения с целью последующего внедрения в клиническую практику.

Список литературы

1. Антипов А.В. Особенности комбинированного метода артропластики при замещении дефектов суставной поверхности цилиндрическими костно-хрящевыми трансплантатами (экспериментальное исследование) / А.В. Антипов, В.Ю. Поляков, И.П. Кудрявцева // VII съезд травматологов ортопедов России: сборник тезисов съезда. – Новосибирск, 2002. – С. 384–385.
2. Актуальные проблемы теоретической и клинической ортопедологии / Ю.И. Денисов-Никольский, С.П. Мионов, Н.П. Омельченко, И.В. Матвейчук. – М., 2005. – 334 с.
3. Котельников Г.П. Сравнительная оценка структурных изменений тканей сустава при различных моделях экспериментального артроза / Г.П. Котельников, Ю.В. Ларцев, А.Н. Махова // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т. LXXXVII. – № 1. – С. 31–35.
4. Куляба, Т.А. Пятилетний опыт применения мозаичной костно-хрящевой аутопластики при лечении локальных глубоких повреждений хряща коленного сустава / Т.А. Куляба, Н.Н. Корнилов, К.А. Новоселов // Травматология и ортопедия XXI века: сборник тезисов VIII съезда травматологов ортопедов России. – Самара, 2006. – С. 552–553.

5. Ларцев, Ю.В. Способ хондропластики сустава при деструктивно-дистрофических поражениях / Ю.В. Ларцев, А.В. Родин // Травматология и ортопедия России. – 2005. – № 1. – С. 16–20.

6. Маланин, Д.А. Пластика полнослойных дефектов гиалинового хряща в коленном суставе: экспериментальные и клинические аспекты репаративного хондрогенеза: дис. ... д-ра мед. наук. – Волгоград, 2002. – 513 с.

7. Aaron, R.K. Arthroscopic debridement for osteoarthritis of the knee / R.K. Aaron, A.H. Skolnick, S.E. Reinert, D.M. Ciombo // *J. Bone Joint. Surg Am.* – 2006. – № 5. – P. 936–43.

8. Andres, B.M. Treatment of osteoarthritic cartilage lesions with osteochondral autograft transplantation / B.M. Andres, S.C. Mears, D.S. Somel // *Orthopedics.* – 2003. – Vol. 26 (11). – P. 1121–1126.

9. Farnworth, L. Osteochondral defects of the knee / L. Farnworth // *Orthopedics.* – 2000. – Vol. 23. – № 2. – P. 146–159.

References

1. Antipov A.V., Polyakov V.YU., Kudryavtseva I.P. *VII s'ezd travmatologov ortopedov Rossii: sbornik tezisov s'ezda «Osobennosti kombinirovannogo metoda artroplastiki pri zameshhenii defektov sustavnoj poverkhnosti tsilindricheskimi kostno-khryashhevymi transplantatami (ehksperimental'noe issledovanie)»* (VII Congress of Orthopaedic Trauma Russia: Book of Abstracts of the Congress. Features of the combined method of replacement arthroplasty with defects in the articular surface of the cylindrical osteochondral grafts (experimental study)), Novosibirsk, 2002. pp. 384–385.

2. Denisov-Nikol'skij YU.I., Mironov S.P., Omel'chenko N.P., Matvejchuk I.V. *Actual problems of theoretical and clinical osteoarthrologii*, Moscow, 2005. pp. 334.

3. Kotelnikov G.P., Lartsev YU.V., Makhova A.N., *Kazan Medical Journal Sravnitel'naya otsenka strukturnykh izmenenij tkanej sustava pri razlichnykh modelyakh ehksperimental'nogo artroza (Comparative assessment of structural changes in the joint tissues of different models of experimental arthritis)*. 2006. Tom LXXXVII. no. 1. pp. 31–35.

4. Kulyaba T.A., Kornilov N.N., Novoselov K.A., *VIII s'ezda travmatologov-ortopedov Rossii «Travmatologiya i ortopediya XXI veka» Pyatiletnij opyt primeneniya mozaichnoj kostno-khryashhevoj autoplastiki pri lechenii lokal'nykh glubokikh povrezhdenij khryashha kolennogo sustava Sbornik tezisov* (Abstracts of the VIII Congress of Orthopaedic Trauma Russia «Traumatology and Orthopedics of the XXI century») The five-year experience of mosaic osteochondral autoplasty local treatment of deep cartilage lesions of the knee). Samara, 2006. pp. 552–553.

5. Lartsev YU.V., A.V. Rodin *Travmatologiya i ortopediya Rossii Sposob khondroplastiki sustava pri destruktivno-distroficheskikh porazheniyakh* (Traumatology and Orthopedics Russia). 2005. no. 1. pp. 16–20.

6. Malanin D.A. *Tummy full-thickness defects of hyaline cartilage in the knee joint: experimental and clinical aspects of reparative chondrogenesis: Dis. ... Doctor Medical Science*. Volgograd, 2002. 513 p.

7. Aaron R.K., Skolnick A.H., Reinert S.E., Ciombo D.M., *J. Bone Joint. Surg Am Arthroscopic debridement for osteoarthritis of the knee/* 2006. (5): pp. 936–43.

8. Andres B.M., Mears S.C., Somel D.S., *Orthopedics Treatment of osteoarthritic cartilage lesions with osteochondral autograft transplantation* 2003. Vol. 26 (11). pp. 1121–1126.

9. Farnworth, L. *Orthopedics Osteochondral defects of the knee*. 2000. Vol. 23. no. 2. pp. 146–159.

Рецензенты:

Братийчук А.Н., д.м.н., профессор, заведующий учебной частью кафедры травматологии, ортопедии и поликлинической хирургии ИПО, ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, г. Самара;

Чернов А.П., д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии, ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 16.08.2013.

УДК 615.9;615.322

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОЗДАНЫХ НА ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Крепкова Л.В., Бортникова В.В., Сокольская Т.А.

ГНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений Россельхозакадемии», Москва, e-mail: vilarnii@mail.ru, krepkova2011@yandex.ru

Обсуждены основные методические подходы доклинического токсикологического изучения лекарственных средств растительного происхождения. Планирование эксперимента предложено проводить после анализа нормативной документации на растительное сырье, сведений о химическом составе, способе приготовления образца, фармакологической активности, пути введения. Указаны некоторые особенности экспериментального изучения токсичности настоев, отваров, жидких и сухих экстрактов. Предложено проводить расчет доз для введения животным с учетом содержания в исследуемом образце биологически активных веществ в виде сухого остатка или количества экстрактивных (действующих) веществ. Изучение токсичности фитопрепаратов, содержащих этанол, рекомендуется проводить после деалкоголизации образца. Доклинические токсикологические исследования фитопрепаратов позволяют свести к минимуму риск при проведении клинических испытаний.

Ключевые слова: лекарственные растения, фитопрепараты, экспериментальные токсикологические исследования

SOME ASPECTS OF TOXICOLOGICAL STUDY OF MEDICINAL PREPARATIONS BASED ON MEDICINAL PLANTS

Krepkova L.V., Bortnikova V.V., Sokolskaya T.A.

All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants,
e-mail: vilarnii@mail.ru, krepkova2011@yandex.ru

Discussed the main methodological approaches preclinical Toxicological study of herbal medicines. Planning of the experiment are asked to carry out after the analysis of the normative documentation on vegetable raw materials, data on the chemical composition, method of preparation of the sample, pharmacological activity, the route of administration. Are some features of the pilot study of the toxicity of infusions, decoctions, liquid and dry extracts. It is suggested to conduct the calculation of the doses for the introduction of animals with regard to the content in the studied sample of biologically active substances in the form of a dry residue, or the number of extractive (acting) substances. The study of the toxicity of preparations containing ethanol, is recommended after dealkogolizatsii sample. Preclinical toxicology herbal remedies to minimize the risk in conducting clinical trials.

Keywords: medicinal plants, herbs, experimental Toxicological studies

В настоящее время растительные лекарственные средства занимают значительное место в профилактике и терапии различных заболеваний, способствуя укреплению и сохранению здоровья населения. Выраженная терапевтическая эффективность и их профилактическое действие обусловлены гармоничным сочетанием биологически активных веществ, содержащихся в лекарственном растительном сырье.

Общепризнанным считается, что большинство лекарственных растительных препаратов безопасно в процессе использования. Однако с каждым годом появляется все больше публикаций о негативных побочных реакциях, вызываемых приемом растительных лекарственных средств и обусловленных несколькими причинами: качеством сырья, способом получения и химическим составом выделенных БАВ (фитосубстанций), выбором доз, способом и длительностью их применения, лекарственной формой, возрастом, взаимодействием с другими растительными или синтетическими препаратами[1-7].

Стало очевидно, что для проведения эффективной и безопасной фитотерапии необходимо иметь информацию не только об эффективности препарата, но и о возможных неблагоприятных последствиях этой терапии. Это в свою очередь диктует необходимость более углубленного изучения не только фармакологической активности, но и безопасности лекарственных средств растительного происхождения на этапе их доклинического изучения. Цель исследования – обсудить и рекомендовать некоторые методические подходы по оценке токсичности лекарственных средств растительного происхождения на этапе их доклинического изучения.

Материалы и методы исследования

Анализ результатов токсикологического изучения лекарственных препаратов, созданных на основе лекарственного растительного сырья.

Результаты исследования и их обсуждение

В 2012 году в Российской Федерации опубликовано «Руководство по проведению

доклинических исследований лекарственных средств», которое в качестве дополнения к документу «Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических веществ» содержит главу, посвященную особенностям изучения лекарственных средств растительного происхождения, в том числе растительного. Согласно общим положениям этой главы, токсикологические исследования обязательны для всех лекарственных средств растительного происхождения, независимо от источника и способа получения. К ним относятся и новые биологически активные химические вещества (одно- или многокомпонентные, в том числе сухие и сухие очищенные растительные экстракты в виде субстанций), выделенные из лекарственного растительного сырья, а также их комбинации; новые настойки и жидкие экстракты; лекарственные средства, заявленные в новой лекарственной форме, в том числе детской; в новой дозе, превышающей разрешенную; при новом способе введения, а также воспроизведенные (дженерики) препараты.

Начиная экспериментальное токсикологическое исследование любых лекарственных средств растительного происхождения, важно убедиться в соответствии исходного сырья, субстанции или готовой лекарственной формы указанным стандартам, которые должны содержаться в нормативных документах.

В настоящее время для приготовления настоев и отваров в больших количествах производится измельченное лекарственное растительное сырье, расфасованное в пакеты и фильтр-пакеты. В этом случае объем доклинических токсикологических исследований определяется сведениями о безопасности применения данного растительного сырья в отечественной и зарубежной медицине (обзор литературы по доклиническому и клиническому изучению), химическим составом, регистрацией в зарубежных странах, наличием в Европейской и других фармакопеях.

Аналогичный подход возможен и для токсикологического изучения комбинированных лекарственных средств растительного происхождения, состоящих из компонентов, ранее разрешенных к медицинскому применению.

Обязательным условием при проведении токсикологических исследований препаратов на основе лекарственного растительного сырья является соблюдение всех правил приготовления изучаемого образца в соответствии с инструкцией по медицинскому применению или государственной фармакопеей.

Это связано с установленной нормой содержания в исследуемом образце биологически активных веществ в виде сухого остатка или количества экстрактивных (действующих) веществ, количество которых регламентируется научной документацией.

Планирование исследований по доклиническому изучению безопасности лекарственных средств растительного происхождения рекомендуется проводить после анализа нормативной документации на растительное сырье, из которого получают фармакологические вещества, а также характеристики субстанции и готовых лекарственных форм препарата с учетом сведений о химическом составе, физико-химических свойствах, растворимости, условиях хранения, содержании сухого остатка, фармакологической активности, способа приготовления лекарственного средства, предполагаемых доз и путей введения в клинику.

Следует иметь в виду, что при приготовлении образцов препарата для изучения острой токсичности настоев и отваров, соотношение сырья: экстрагент (вода) может быть изменено в сторону увеличения массы сырья, до полного его смачивания или уменьшения количества воды, что ведет к увеличению массы сухого остатка в извлечении. При этом не существует линейной зависимости между количеством экстрагируемого сырья и содержанием сухого остатка в образце при одинаковом объеме экстрагента. Сухой остаток определяют в каждом случае.

При экспериментальном исследовании настоев и жидких экстрактов, для приготовления которых используют этиловый спирт различной концентрации, чаще всего это 40 и 70%, или сока лекарственных растений, содержащего в качестве консерванта 20%-й этанол, необходимо, прежде всего, деалкоголизировать данную лекарственную форму путем выпаривания в мягких условиях. В некоторых случаях перед введением лабораторным животным возможно разведение настойки водой, если не выпадает осадок. Расчет доз для введения экспериментальным животным также проводят с учетом содержания биологически активных веществ в исследуемом образце и рекомендуемым разведением, указанным в инструкции по медицинскому применению препарата.

Следует отметить, что для настоев, отваров, настоек и жидких экстрактов изучение острой токсичности возможно ограничить одним способом введения – пероральным (per os).

Изучение хронической токсичности субстанций и готовых лекарственных форм препаратов растительного происхождения

проводят в соответствии с общепринятыми требованиями по оценке общетоксического действия фармакологических веществ.

Настои и отвары, приготовленные из лекарственного растительного сырья, в условиях субхронического или хронического экспериментов, вводят в 2–3 дозах, которые сопоставляют с рекомендуемой терапевтической, указанной в инструкции по медицинскому применению. Ограничением служит объем вводимой жидкости. С целью уменьшения объема образца препарата при длительном введении животным вторую или третью дозы настоя или отвара готовят путем увеличения концентрации раствора.

В случае изучения токсичности этанол-содержащих препаратов при длительном введении экспериментальным животным их предварительно деалкоголизируют методом упаривания до 1/3 от исходного объема с последующим доведением водой до первоначального и вводят животным внутривенно зондом, один-два раза в сутки. Контрольным животным вводят 6–8%-й этанол в эквивалентных объемах. Продолжительность введения настоев, отваров, настоек и жидких экстрактов в желудок экспериментальным животным составляет 1–3 месяца.

Процедура оценки острой и хронической токсичности, а также рекомендуемая форма представления результатов не отличаются от типичных, описанных в базовом документе «Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических веществ».

Заключение

Таким образом, при доклиническом токсикологическом изучении лекарственных средств растительного происхождения необходимо индивидуально подходить к изучению безопасности каждого объекта, планируя проведение экспериментов с учетом имеющейся информации о растении и опыте его медицинского применения, качестве сырья, химической структуры, действующих компонентов и лекарственной формы, чтобы свести к минимуму риск негативных эффектов при проведении клинических испытаний и последующего его

широкого использования в медицинской практике.

Список литературы

1. Верстакова О.Л. Доклиническая экспертиза лекарственных средств природного происхождения // Материалы VII Международного съезда ФИТОФАРМ (С-Петербург-Пушкин. 2003). – 2003. – С. 596–600.
2. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. – 2-е изд., доп. – М.: МДВ, 2008. – 196 с.
3. Некоторые особенности токсикологического изучения лекарственных препаратов из растений / Л.В. Крепкова, В.В. Бортникова, Е.В. Арзамасцев, Т.А. Сокольская // Ж. Вопр. биол., мед. фарм. химии. – 2009. – № 5. – С. 75–78.
4. Самылина И.А. Пути стандартизации лекарственного растительного сырья // Традиционная медицина-2007: сб. науч. тр. конгр. – М., 2007. – С. 85–87.
5. Самылина И.А., Булаев В.М. Проблемы безопасности лекарственных растений, содержащих эндогенные токсичные вещества // Фармация. – 2009. – № 3. – С. 6–8.
6. Chan K. Some aspects of toxic contaminants in herbal medicines // Chemosphere. – 2003. – Vol. 52. – № 9. – P. 1361–1371.
7. Ernst E. Herbal medicines: balancing benefits and risks // Novartis Found Symp. – 2007. – P. 154–172, 212–218.

References

1. Verstakova O.L. *Mat. VII Mezhdunarodnogosъezda FITOFARM* [Proc. of the VII International Congress of PHYTOPHARM] S-Peterburg-Pushkin. 2003. pp. 596–600.
2. Gus'kova T.A. *Toksikologiya lekarstvennykh sredstv*. [Toxicology of drugs] Moscow, MDV, 2008. 196 p.
3. Krepkova L.V., Bortnikova V.V., Arzamastsev E.V., Sokol'skaya T.A. *ZH. Vopr. biol., med. i farm. khimii*. 2009. no. 5. pp. 75–78.
4. Samylina I.A. *Traditsionnaya meditsina-2007: sb. nauch. tr. kongr.* [Traditional medicine-2007: a collection of scientific works of the Congress] Moscow, 2007. pp. 85–87.
5. Samylina I.A., Bulaev V.M. *Farmatsiya*. 2009. no. 3. pp. 6–8.
6. Chan K. *Chemosphere*. 2003. Vol. 52. no. 9. pp. 1361–1371.
7. Ernst E. *Novartis Found Symp*. 2007. pp. 154–172, 212–218.

Рецензенты:

Колхир В.К., д.м.н., заведующий отделом экспериментальной и клинической фармакологии, ГНУ ВИЛАР, г. Москва;

Даргаева Т.Д., д.фарм.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории стандартизации и лекарственного сырья фитопрепаратов, ГНУ ВИЛАР, г. Москва;

Степанова Э.Ф., д.фарм.н., профессор кафедры технологии лекарств ГОУ ВПО «Пятигорская фармацевтическая академия Росздрава», г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 26.08.2013.

УДК 616.216.1-002:616.155.391

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ГНОЙНЫМ РИНОСИНИТИТОМ

Мирошниченко А.П., Степанов Е.Н.

*ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Самара, e-mail: info@samsmu.ru*

Проведен анализ информативности маркеров воспаления крови (лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг влево, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, фибриноген) для оценки стадии воспалительного процесса в околоносовых пазухах у больных острым гнойным риносинуситом и прогнозирования дальнейшего течения заболевания. Выявлено, что наибольшей чувствительностью и специфичностью к бактериальной инфекции обладал показатель концентрации С-реактивного белка в крови. Отмечено, что изолированное повышение одного из маркеров воспаления не отражало интенсивности жалоб и не позволяло оценить течение острого воспаления в околоносовых пазухах. Таким образом, оценка и прогноз течения острого гнойного риносинусита по сочетанию изменений 1–2-х воспалительных маркеров и клинической картине не достоверны, в то время как корреляция между сочетанным повышением 3-х и более маркеров воспаления крови и клиническими симптомами позволяет прогнозировать течение острого гнойного воспаления в околоносовых пазухах.

Ключевые слова: острый риносинусит, воспаление, лейкоцитоз, С-реактивный белок

DIAGNOSTIC VALUE OF HEMATOLOGIC INDICATORS AT PATIENTS SHARP PURULENT RHINOSINUTIS

Miroshnichenko A.P., Stepanov E.N.

Samara State Medical University, Samara, e-mail: info@samsmu.ru

In the article diagnostic value of different blood markers of an inflammation at patients sharp purulent rhinosinuitis is revealed. We examined 26 patients sharp purulent rhinosinuitis. The analysis of leucocytes level, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fibrinogen is carried out. We studied intensity of complaints by means of the questionnaire and compared data with level of inflammatory blood markers. The greatest sensitivity and specificity to a bacterial infection the blood concentration of C-reactive protein possessed. The isolated increase of inflammatory blood markers don't allow to estimate an evolution of an acute inflammation at sinus nasales. Prognosis of an evolution of an acute purulent inflammation at sinus nasales with a combination of changes 1–2 inflammatory markers and a clinical picture aren't reliable. Correlation between the combined increase of 3 and more blood markers of an inflammation and clinical symptoms allows to predict an evolution of an acute purulent inflammation in sinus nasales.

Keywords: sharp rhinosinuitis, inflammation, leucocytes level, C-reactive protein

Острый гнойный риносинусит является одним из самых распространенных заболеваний ЛОР органов, которое встречается практически во всех возрастных группах и нередко приводит к развитию ряда серьезных осложнений. По данным Г.З. Пискунова, С.З. Пискунова (2006), воспалительными заболеваниями околоносовых пазух страдает свыше 20% населения планеты. За последнее десятилетие число больных с воспалением околоносовых пазух ежегодно увеличивается в среднем на 1,5–2%. Вопреки значительному успеху, достигнутому в диагностике заболевания и лечении больных острым гнойным риносинуситом, на сегодняшний день существует ряд нерешенных вопросов, касающихся патогенеза воспалительных процессов в околоносовых пазухах [3, 7].

Любой воспалительный процесс протекает по единой схеме с участием общих и местных реакций, течение и характер которых зависят от реактивности организма, состояния иммунной, нервной и эндокринной систем [2]. Универсальной внутренней

средой, отражающей общую реактивность организма при воспалительном процессе, является система крови. В последнее время обращает на себя внимание снижение информативности общего анализа крови в отношении таких показателей, как лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [1, 5]. Известно, что одним из важнейших аспектов острой фазы воспаления является изменение биосинтеза белков в печени. Понятие «белки острой фазы» объединяет до 30 белков плазмы крови, участвующих в реакции воспалительного ответа организма на повреждение. Особенностью большинства белков острой фазы является их неспецифичность и высокая корреляция концентраций в крови с активностью и стадией воспалительного процесса [2, 4].

Для оценки стадии воспалительного процесса в околоносовых пазухах (ОНП) и прогнозирования дальнейшего течения заболевания особое значение имеет неоднозначность данных об информативности и клинической значимости рутинных пока-

зателей крови [6], что и послужило предпосылкой нашего исследования.

Цель – провести анализ общевоспалительных маркеров крови (лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг влево, СОЭ, С-реактивный белок (СРБ), фибриноген) у больных острым гнойным риносинуситом и определить их зависимость от выраженности клинических проявлений и стадии воспалительного процесса.

Материал и методы исследования

Проведено обследование 26 больных двусторонним острым гнойным риносинуситом, поступивших на стационарное лечение в отделение болезней уха, горла и носа Клиник СамГМУ. Критерии исключения больных из исследования: различные формы осложнения острого риносинусита, наличие сопутствующей острой воспалительной патологии со стороны других органов, обострение воспалительных хронических процессов, наличие заболеваний, изменяющих общую реактивность организма и показатели крови (системные воспалительные заболевания соединительной ткани, тяжелые хронические заболевания почек, печени, онкозаболевания, сахарный диабет, заболевания крови).

Обследование включало анализ жалоб и анамнеза на основании анкетирования с использованием визуально-аналоговой шкалы, эндоскопический осмотр ЛОР органов, риноскопию полости носа с помощью ригидного торцевого эндоскопа диаметром 4 мм, производства K. Storz (Германия), переднюю активную риноманометрию (ПАРМ) на аппарате ATMOS 300 (Германия), лучевое обследование, общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и определением СОЭ, биохимический анализ крови (общий белок, С-реактивный белок, протромбин, фибриноген). Статистические методы включали определение среднего арифметического значения выборки (M), среднего квадратичного отклонения (σ), ошибки репрезента-

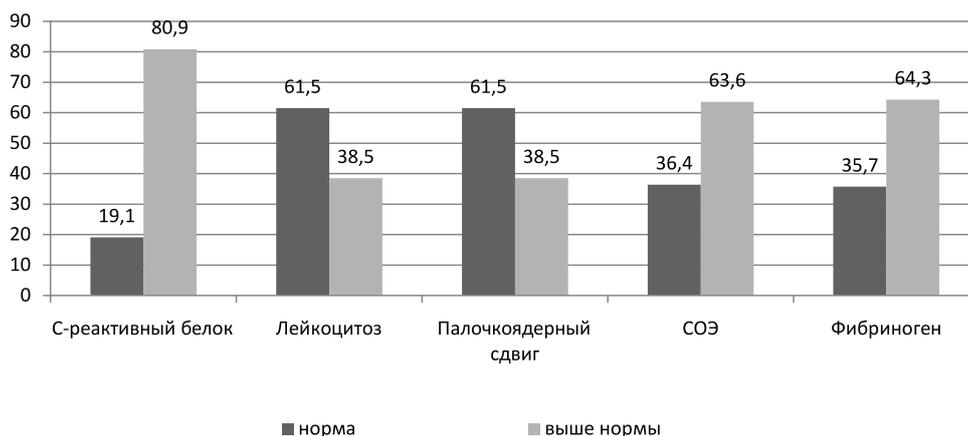
тивности (m). Весь полученный материал подвергался статистической обработке с критическим уровнем значимости $\alpha = 0,05$ и достоверностью $p = 95\%$. Достоверность различий статистических совокупностей оценивалась по критерию Манна–Уитни.

Гнойный характер процесса в ОНП у всех больных был подтвержден результатами пункции верхнечелюстной пазухи.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст обследованных составил $36,8 \pm 0,5$ лет, 12 (46%) мужчин, 14 (54%) женщин.

При оценке результатов общего анализа крови лейкоцитоз был выявлен у 38,5% больных и в среднем составил $11,7 \pm 1,7 \cdot 10^9/\text{л}$ (от $9,8 \cdot 10^9/\text{л}$ до $14,9 \cdot 10^9/\text{л}$), палочкоядерный сдвиг влево отмечен у 38,5% пациентов (количество нейтрофилов составило в среднем $79,9 \pm 6,6\%$, палочкоядерных клеток $10,6 \pm 2,1\%$). Так, увеличение СОЭ в среднем до $28,4 \pm 0,7$ мм/ч (от 22 до 57 мм/ч) отмечено у 63,3% больных, однако низкая специфичность данного показателя и возможная связь повышения СОЭ с предшествующей вирусной инфекцией или другой патологией снижают его диагностическую ценность. Концентрация СРБ была повышена у 80,9% пациентов и в среднем составила $27,1 \pm 0,2$ мг/л (от 10,4 до 144,1 мг/л). Повышение уровня фибриногена было незначительным – в среднем до $4,9 \pm 2,2$ г/л (от 4,3 до 5,4 г/л), что отмечено у 64,3% больных. Таким образом, наибольшей чувствительностью и специфичностью к бактериальной инфекции обладал показатель концентрации СРБ (рисунок).



Распределение больных острым гнойным риносинуситом в зависимости от гематологических показателей (%)

Как известно, основу для диагностики острого гнойного риносинусита составляет триада симптомов: выделения из носа гнойного характера, боль в проекции

ОНП, затруднение носового дыхания. Для анализа взаимосвязи жалоб и объективных маркеров воспалительного процесса в ОНП больным предлагалось оценить

выраженность симптомов по 5-балльной шкале.

Выявлено, что изолированное повышение одного из маркеров воспаления не отражало тяжести течения заболевания и интенсивности жалоб. Так, у пациентов с повышенной концентрацией в крови СРБ интенсивность жалоб на выделения из носа составила $4,0 \pm 0,6$ балла, затруднение носового дыхания – $3,9 \pm 0,7$ балла, болевой синдром – $2,9 \pm 0,4$ балла. При оценке носового дыхания скорость воздушного потока у данной группы больных составила $337,7 \pm 0,4$ см³/с, а сопротивление воздушному потоку – $0,8 \pm 0,2$ Па/см³/с.

Больные с нормальным показателем СРБ оценили выраженность симптомов практически так же, как и пациенты с повышенным СРБ: болевой синдром на $2,8 \pm 0,8$ балла, выделения из носа – $3,8 \pm 0,9$ балла, нарушение носового дыхания – $4,0 \pm 1,2$ балла. Показатели, полученные при проведении передней активной риноманометрии так же не имели достоверных различий с параметрами носового дыхания пациентов с повышенным СРБ: скорость воздушного потока составила $369,7 \pm 0,7$ см³/с, а сопротивление воздушному потоку – $0,6 \pm 0,1$ Па/см³/с.

Подобные данные были получены и при анализе взаимосвязи изолированного повышения других гематологических показателей и интенсивности жалоб пациентов.

Сочетание изменений трех и более маркеров воспаления крови отмечено у 46% больных. Согласно результатам анкетирования, эти пациенты оценили выраженность симптомов следующим образом: выделения из носа – $4,6 \pm 0,6$ балла, снижение носового дыхания – $4,4 \pm 1,3$ балла, болевой синдром – $3,2 \pm 1,7$ балла. Параметры носового дыхания составили: скорость воздушного потока – $312,3 \pm 4,3$ см³/с, а сопротивление воздушному потоку – $0,7 \pm 0,4$ Па/см³/с.

У больных с изменениями двух и менее гематологических показателей субъективная выраженность симптомов была меньше: интенсивность выделений из носа составила $2,9 \pm 0,6$ балла, болевой синдром – $2,3 \pm 0,3$ балла, снижение носового дыхания – $3,3 \pm 0,6$ балла. Меньшая выраженность жалоб на затруднение носового дыхания подтверждалась данными ПАРМ. Показатели носового дыхания у этих пациентов были выше и составили: скорость воздушного потока – $423,1 \pm 3,1$ см³/с, а сопротивление воздушному потоку – $0,8 \pm 1,1$ Па/см³/с (таблица).

Интенсивность жалоб и показатели носового дыхания у больных острым гнойным риносинуситом с сочетанным изменением маркеров воспаления крови

Показатель		Изменение 1–2-х маркеров воспаления крови	Изменение 3-х и более маркеров воспаления крови
Интенсивность жалоб по данным анкетирования	Выделения из носа (баллы)	$2,9 \pm 0,6^*$	$4,6 \pm 0,6$
	Боль (баллы)	$2,3 \pm 0,3$	$3,2 \pm 1,7$
	Затруднение носового дыхания (баллы)	$3,3 \pm 0,6^*$	$4,4 \pm 1,3$
ПАРМ	Скорость воздушного потока (см ³ /с)	$423,1 \pm 3,1^*$	$312,3 \pm 4,3$
	Сопротивление воздушному потоку (Па/см ³ /с)	$0,7 \pm 0,4$	$0,8 \pm 1,1$

Примечание. * – статистически значимые различия при $p < 0,05$.

При оценке характера и длительности воспалительного процесса в ОНП у группы пациентов с изолированным повышением одного-двух общевоспалительных маркеров их средние значения составили: лейкоцитоз – $7,6 \pm 1,1 \cdot 10^9$ /л; СОЭ – $13,0 \pm 1,5$ мм/ч; СРБ – $22 \pm 2,1$ мг/л; фибриноген – $4,4 \pm 0,9$ г/л. В динамике к пятым суткам у этих пациентов отмечалась нормализация лабораторных показателей (лейкоцитоз – $6,7 \pm 1,0 \cdot 10^9$ /л, СОЭ $12,1 \pm 0,3$ мм/ч) и улучшение параметров носового дыхания (скорость воздушного потока возросла до $735,5 \pm 8,1$ см³/с, сопротивление воздушному потоку снизилось до $0,5 \pm 0,1$ Па/см³/с).

В группе больных с повышением трех и более маркеров воспаления их исходные средние значения были выше и составили: лейкоцитоз $10,8 \pm 1,2 \cdot 10^9$ /л; СОЭ – $28,3 \pm 0,7$ мм/ч; СРБ – $26 \pm 1,1$ мг/л; фибриноген – $5,1 \pm 0,6$ г/л. При этом нормализация показателей воспалительной реакции крови у данной группы была замедленной: на пятые сутки госпитализации лейкоцитоз составил $10,1 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – $18,2$ мм/ч; на девятые сутки лейкоцитоз снизился до $7,8 \pm 1,5 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – до $14,1$ мм/ч.

Восстановление носового дыхания так же имело замедленные темпы. На пятые сутки скорость воздушного потока состави-

ла $587,2 \pm 9,5 \text{ см}^3/\text{с}$, сопротивление воздушному потоку $-0,6 \pm 0,4 \text{ Па}/\text{см}^3/\text{с}$; на девятые сутки скорость воздушного потока составила $691,8 \pm 3,5 \text{ см}^3/\text{с}$, сопротивление воздушному потоку $-0,5 \pm 0,1 \text{ Па}/\text{см}^3/\text{с}$.

Значительное улучшение состояния и уменьшение выраженности жалоб пациенты с повышением трех и более маркеров воспаления отмечали в среднем на десятые сутки, а пациенты с изолированным повышением одного показателя воспаления – на девятые сутки.

Выводы

1. Одним из наиболее чувствительных и доступных к применению для оценки тяжести острого гнойного риносинусита из воспалительных маркеров крови является концентрация СРБ.

2. Изолированное повышение воспалительных маркеров крови не позволяет оценить клиническую картину острого воспаления в ОНП.

3. Оценка и прогноз течения острого гнойного воспаления ОНП по сочетанию изменений одного-двух воспалительных маркеров и клинической картине не достоверны.

4. Корреляция между сочетанным повышением трех и более маркеров воспаления крови и клиническими симптомами позволяет прогнозировать течение острого гнойного воспаления в ОНП.

Список литературы

1. Алешкин В.А. Значение С-реактивного белка для диагностики и мониторинга острых и хронических инфекций / В.А. Алешкин, Л.И. Новикова // Медицинские новости. – 1996. – № 5. – С. 7–12.
2. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 376 с.
3. Пискунов Г.З. Клиническая ринология: руководство для врачей. – 2-е изд., испр. и доп. / Г.З. Пискунов, С.З. Пи-

скунов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 560 с.

4. Сакович А.Р. Сравнительное исследование системной и локальной концентрации С-реактивного белка у пациентов с острым гнойным синуситом // Медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 102–104.

5. Сакович А.Р. Применение гематологических индексов для оценки интоксикационного синдрома при остром гнойном синусите // Медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 119–121.

6. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps // Rhinology. – 2012. – Vol. 50. suppl. 23. – P. 9–30.

7. Harrar P.P. Improving the Reproducibility of Acoustic Rhinometry in the Assessment of Nasal Function // ORL. – 2002. – Vol. 64. – P. 22–25.

References

1. Aleshkin V.A. Novikova L.I. – *Medicinskie novosti – Medical news*, 1996, no 5, pp. 7–12.
2. Nikulin B.A. Ocenka i korekcija immunnogo statusa [Assessment and correction of the immune status] – Moscow, GJEOTAR-Media, 2008, 376 p.
3. Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. Clinicheskaya rhinologia [Clinical rhinology] – Moscow, ООО «МИА», 2006, 560 p.
4. Sakovich A.R. *Medicinskij zhurnal – Medical journal*, 2012, no. 2, pp. 102–104.
5. Sakovich A.R. *Medicinskij zhurnal-Medical journal*, 2010, no. 3, pp. 119–121.
6. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C. et al. *Rhinology*, 2012, Vol. 50, suppl. 23, pp. 9–30.
7. Harrar P.P. *ORL*, 2002, Vol. 64. pp. 22–25.

Рецензенты:

Храппо Н.С., д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии им. академика И.Б. Солдатова, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, заслуженный врач РФ, г. Самара;

Гусякова О.А., д.м.н., доцент, заведующая Центральной клинико-диагностической лабораторией Клиник Самарского государственного университета, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 16.08.2013.

УДК 617.55-00743:616-089.168.1

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРИЧИН РЕЦИДИВОВ У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ВЕНТРАЛЬНОЙ ГРЫЖЕЙ

Пономарева Ю.В., Белоконов В.И., Волова Л.Т., Гуляев М.Г.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Минздрава России»,
Самара, e-mail: csrl.sam@mail.ru

В настоящее время отсутствует комплексная оценка причин развития рецидива у больных с послеоперационными вентральными грыжами, которая бы учитывала способ закрытия грыжевых ворот, примененный эндопротез и особенность тканевых реакций, возникающих в зоне имплантации. Проведена морфологическая оценка ранних (до 6 месяцев) и поздних рецидивов (свыше 6 месяцев) путем взятия биопсийного материала из зоны операции у 32 больных, оперированных повторно. Выявлено, что при развитии раннего и позднего рецидива ведущую роль приобретают тканевые реакции, развивающиеся на границе волокно-эндопротез. Ключевое значение приобретает макрофагальная реакция, поддерживающая хроническое асептическое воспаление и «ложно-персистирующие механизмы биodeградации», которые направлены как на сам материал, так и на окружающую соединительную ткань. Все это приводит к образованию люфта, формирует локусы разрывов фиброзно-измененной соединительной ткани, которые в совокупности с действием производящих факторов и особенностями расположения эндопротеза (in lay, on lay) способствуют развитию рецидива.

Ключевые слова: послеоперационная вентральная грыжа, рецидив, морфологическое исследование, тканевая реакция, синтетический эндопротез

THE MORPHOLOGICAL BASIS OF THE CAUSES OF RECURRENCE IN PATIENTS WITH POSTOPERATIVE VENTRAL HERNIAS

Ponomareva Y.V., Belokonev V.I., Volova L.T., Gulyaev M.G.

Samara State Medical University, Samara, e-mail: csrl.sam@mail.ru

Currently there is no comprehensive evaluation of the causes of recurrence in patients with postoperative ventral hernias, which would take into account the way closing hernial applied endoprosthesis and feature tissue reactions occurring in the area of implantation. The morphological evaluation of early (up to 6 months) and late recurrence (over 6 months) by taking a biopsy material from the surgery in 32 patients operated on again. It was revealed that during the development of early and late recurrence lead acquire tissue reactions, developing border-fiber prosthesis. Key importance macrophage reaction supporting aseptic chronic inflammation and «false-biodegradation mechanisms persistent» which are directed both to the material itself, and the surrounding connective tissue. All this leads to the formation of backlash, forms loci breaks fibro-connective tissue changed, which together with the effect of producing factors and especially the location of the endoprosthesis (in lay, on lay) contribute to the development of recurrence.

Keywords: post-operative ventral hernia recurrence, morphological study, tissue reaction, synthetic prosthesis

Послеоперационные вентральные грыжи любой локализации являются частым осложнением в абдоминальной хирургии. Частота их зависит от заживления послеоперационной раны и при первичном натяжении составляет 1%, при вторичном достигает 11%, а в РФ после ряда операций – 52% [1].

Широкое внедрение синтетических имплантатов по свойствам, приближенным к требованиям идеального протезирующего материала, позволило произвести революцию в лечении данной патологии [2]. Так, за последние 5 лет в герниологической практике наметилась положительная тенденция снижения частоты послеоперационных осложнений и рецидивов, связанных с применением синтетических имплантатов благодаря практически повсеместному внедрению методов ненапряжной пластики грыжевых ворот. В сравнение с этим частота рецидивов при закрытии грыжевых ворот местными тканями по-прежнему достигает 50–100%.

Активно продолжается обсуждение вопроса, что успех лечения больного с грыжей зависит от расположения синтетического эндопротеза относительно апоневрозов мышц живота. Так, при расположении имплантата в позициях in lay, on lay частота рецидивов может достигать 13%. Позиция имплантата sub lay часто сопровождается развитием спаечного процесса [3]. При использовании комбинированных методов закрытия грыжевых ворот частота рецидивов составляет 0,5%.

Если до 6 месяцев после пластики передней брюшной стенки способ операции, примененный синтетический эндопротез, общий статус больного играют первостепенное значение, то на поздних сроках, когда процесс интеграции эндопротеза должен быть уже завершен, остается неясным механизм рецидива грыжи.

Известно, что почти все искусственные материалы при имплантации in vivo в той или иной степени со временем разрушаются за счет факторов биodeградации

[5, 6]. Число исследований, посвященных физическим, химическим и биологическим свойствам полипропиленовых имплантатов велико и носит противоречивый характер [4]. Отсутствие комплексной оценки делает затруднительным объяснение причин рецидивов у больных с послеоперационными вентральными грыжами.

Цель исследования – провести морфологический анализ причин рецидивов у больных, оперированных по поводу послеоперационных вентральных грыж на различных сроках.

Материал и методы исследования

После начала широкого использования протезирующей герниопластики на базе ММУ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» у больных с первичными и рецидивными послеоперационными вентральными грыжами прошло 17 лет. Проведен морфологический анализ биопсийного интраоперационного материала, полученного от 32 больных, находившихся на лечении в условиях хирургических отделений ММУ Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова и Самарской областной клинической больницы им. М.И. Калинина за период с 2010 г. по июнь 2013 г. (исследование продолжается). Мужчин было – 9, женщин – 23. Средний возраст пациентов составил – 61 год.

У всех больных до развития рецидива предшествовала имплантация с применением как тяжелых, так и легких синтетических полипропиленовых эндопротезов.

Все рецидивы клинически были разделены по срокам на ранние (до 6 месяцев с момента последней операции) и поздние (6 месяцев и более).

Образцы тканей для гистологического исследования получали непосредственно из зоны рецидива грыжи (зона вновь сформированных грыжевых ворот) – 4 фрагмента 0,5×0,5 см.

Полученный материал фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина, обезживали, заливали в парафин. Срезы толщиной 5–6 мкм изготавливали на микротоме Sakura Accu-Cut SRM200 (Sakura, Finetek, Япония), окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон, крезил виолетом по стандартным методикам.

Просмотр и фотосъемку препаратов производили с помощью аппаратного комплекса «Видеотест» с программным обеспечением «Морфология 5.2». (ООО «Видеотест», Санкт-Петербург, Россия).

Результаты исследования и их обсуждение

При микроскопической оценке фрагментов тканей больных с ранним рецидивом (19 пациентов) волокна синтетических полипропиленовых эндопротезов, при визуализации их при помощи светового микроскопа, не претерпевали каких-либо видимых изменений. Волокна оставались гладкими, при этом средний их диаметр, определенный на поперечных срезах, полностью со-

ответствовал исходному, указанному фирмой-производителем (0,14, 0,15, 0,16).

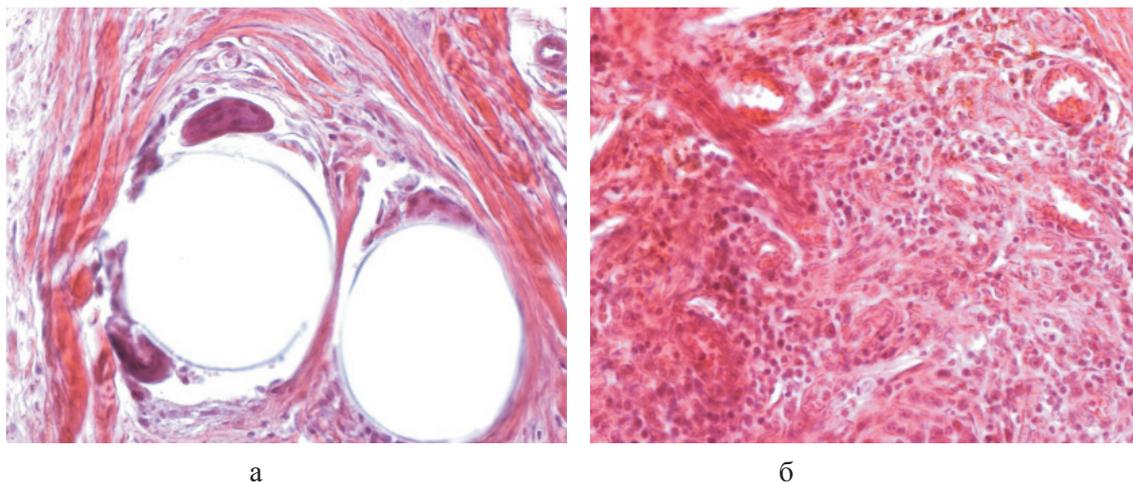
Граница волокно – ткань была представлена скоплением макрофагов, гигантских клеток инородных тел с количеством ядер от 8–28, визуализируемых в одной плоскости гистологического среза (рис. 1, а). В этой зоне отсутствовали волокнистые структуры, за счет чего формировался люфт размером $78,8 \pm 19,3$ мкм. Несколько к периферии от волокон эндопротеза хорошо прослеживали муфты, представленные соединительной тканью, с циркулярно-ориентированными коллагеновыми волокнами с тенденцией к фиброзу и недостаточно выраженным сосудистым компонентом, где определяли нарушения гемодинамики преимущественно в виде сладжей и стазов. Прилегающая к волокнам грануляционная ткань, как правило, была с признаками воспаления от слабовыраженного до значительного за счет лимфоцитарной диффузной инфильтрации.

От циркулярных муфт к периферии регенерата гетерогенность грануляционной ткани сохранялась также за счет преобладания клеточного компонента, представленного активированными фибробластами на фоне признаков воспаления и нарушений гемодинамики – полнокровия венозных сосудов, в просвете которых присутствовали свертки крови. В некоторых полях зрения определяли периваскулярные кровоизлияния (рис. 1, б).

Периваскулярно были выявлены единичные дегранулированные тучные клетки (рис. 2).

Морфологическая картина у больных с поздними рецидивами послеоперационных вентральных грыж (13 пациентов) показала отсутствие признаков завершения регенераторных процессов в зоне имплантации синтетического эндопротеза и признаки патологической перестройки имеющегося регенерата при сохранении хронического асептического воспаления в нем.

Грануляционная ткань, расположенная вокруг волокон, сохраняла гетерогенность, но с превалированием фиброзного компонента, макрофагальный инфильтрат был выражен в меньшей степени. Зона первого контакта волокно-ткань была по-прежнему представлена гигантскими клетками инородных тел с количеством ядер до 50 в одной плоскости гистологического среза. Размер сформированного люфта волокно-ткань увеличивался до $425 \pm 20,1$. Каждое волокно эндопротеза окружала фиброзная циркулярно-ориентированная муфта, за которой следовали продольно ориентированные так же фиброзно-измененные волокна соединительной ткани.



*Рис. 1. Фрагменты грануляционной ткани у больного с ранним рецидивом послеоперационной вентральной грыжи:
а – гетерогенная полнокровная грануляционная ткань, прилегающая к волокну полипропиленового эндопротеза в виде муфты. Гигантские клетки инородных тел (стрелки). Окраска гематоксилин-эозин. x260; б – гетерогенная полнокровная грануляционная ткань отдаленной зоны. Окраска гематоксилин-эозин. x260*

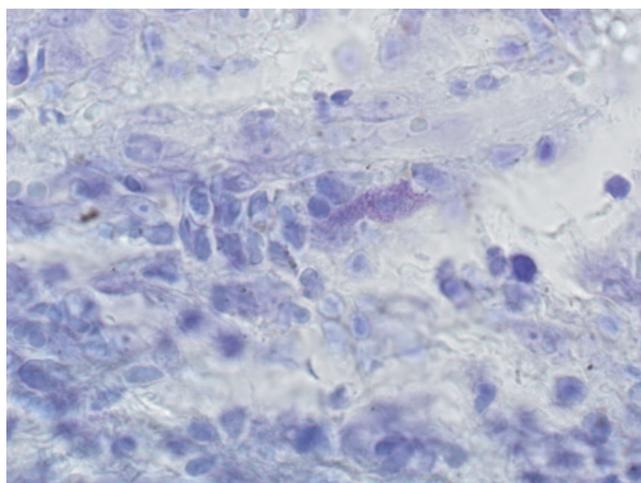


Рис. 2. Дегранулированная тучная клетка на периферии соединительно-тканной муфты (стрелка). Окраска крезил виолет. x400

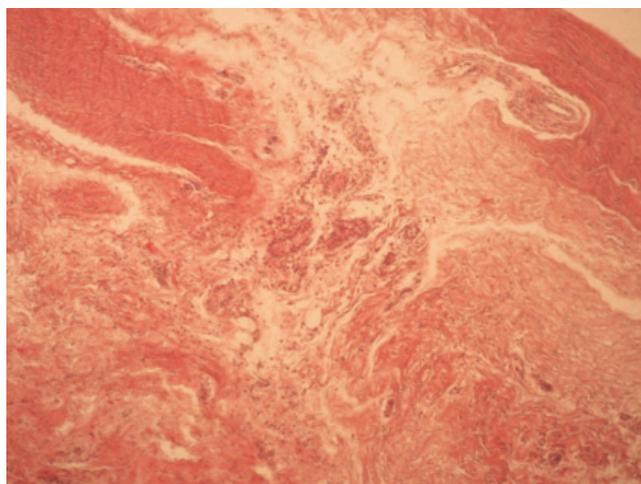


Рис. 3. Состояние зоны непосредственного рецидива. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. 100

Характерной особенностью стали зоны непосредственного рецидива, в которых визуализировали пучки коллагеновых волокон с нарушенной целостностью, заполненные рыхлой неоформленной соединительной тканью (рис. 3).

Таким образом, при развитии раннего и позднего рецидива ведущую роль приобретают тканевые реакции, развивающиеся на границе волокно-эндопротез. Ключевое значение приобретает макрофагальная реакция, поддерживающая хроническое асептическое воспаление и «ложно-персистирующие механизмы биодegradации», которые направлены как на сам материал, так и на окружающую соединительную ткань. Все это приводит к образованию люфта, формирует локусы разрывов фиброзно-измененной соединительной ткани, которые в совокупности с действиями производящих факторов и особенностями расположения эндопротеза (in lay, on lay) способствуют развитию рецидива.

Список литературы

1. Adotey J.M. Incisional hernia: a review. *Niger J Med.* 2006 Jan-Mar;15(1):34–43. Review.
2. Benfatto G., Catania G., D'Antoni S., Benfatto S., Licari V., Basile G., Tenaglia L., Chir G. Recurrence after hernioplasty according to Lichtenstein: analysis of the cause. 2002 Nov-Dec; 23(11–12):427–30. Italian.
3. Gillion J.F., Galy M., Jan C., Tinel G. Repair of inguinal hernia by properitoneal positioning of an ePTFE soft patch (112 patches – 75 patients). *Ann Chir.* 1993;47(7):609–15. French.
4. Heybeli T., Kulacoglu H., Genc V., Ergul Z., Ensari C., Kiziltay A., Yilmazer D., Serbetci K., Hasirci N. Basic fibroblast growth factor loaded polypropylene meshes in repair of abdominal wall defects in rats. *Chirurgia (Bucur).* 2010 Nov-Dec;105(6):809–16.

5. Matheson L.A., Santerre J.P., Labow R.S. Changes in macrophage function and morphology due to biomedical polyurethane surfaces undergoing biodegradation. *J Cell Physiol.* 2004 Apr;199(1):8–19.

6. Meintjes J, Yan S, Zhou L, Zheng S, Zheng M. Synthetic, biological and composite scaffolds for abdominal wall reconstruction. *Expert Rev Med Devices.* 2011 Mar;8(2):275–88. doi: 10.1586/erd.10.64.

References

1. Adotey J.M. *J. Med.* 2006, Jan-Mar. 15(1) pp. 34–43. Review.
2. Benfatto G., Catania G., D'Antoni S., Benfatto S., Licari V., Basile G., Tenaglia L., Chir G. Recurrence after hernioplasty according to Lichtenstein: analysis of the cause. 2002, Nov-Dec. 23(11–12) pp.427–430. Italian.
3. Gillion J.F., Galy M., Jan C., Tinel G. *Ann. Chir.* 1993. 47(7) pp. 609–615. French.
4. Heybeli T., Kulacoglu H., Genc V., Ergul Z., Ensari C., Kiziltay A., Yilmazer D., Serbetci K., Hasirci N. Basic fibroblast growth factor loaded polypropylene meshes in repair of abdominal wall defects in rats. *Chirurgia (Bucur).* 2010, Nov-Dec. 105(6) pp. 809–816.
5. Matheson L.A., Santerre J.P., Labow R.S. *J. Cell Physiol.* 2004 Apr; 199(1) pp. 8–19.
6. Meintjes J, Yan S, Zhou L, Zheng S, Zheng M. *Expert Rev. Med. Devices.* 2011, Mar. 8(2) pp. 275–288. doi: 10.1586/erd.10.64.

Рецензенты:

Федорина Т.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей и клинической патологии: патологической анатомии и патологической физиологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, г. Самара;

Колсанов А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 14.08.2013.

УДК 616-089.819.843:577.11:612.017.11]-092.9

ДИНАМИКА СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ НЕТКАНЫХ МАТРИКСОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИОКСИАЛКАНОАТОВ И ПОЛИКАПРОЛАКТОНА

**Торопова Я.Г., Антонова Л.В., Головкин А.С., Матвеева В.Г.,
Великанова Е.А., Чернова М.Н.**

*НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН,
Кемерово, e-mail: reception@cardio.kem.ru*

Исследован уровень провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6 и IL-1 β , моноцитарного хемоаттрактантного белка, С-реактивного белка и церулоплазмينا на различных сроках имплантации нетканых матриксов на основе 5% полигидроксибутирата с гидроксивалератом /10% поликапролактона на переднюю поверхность сердца крыс. Имплантация нетканых матриксов не способствовала усилению воспалительной реакции и была сродни реакции на операционную травму. Через 3 недели после имплантации уровни IL-6, IL-1 β , TNF- α , моноцитарного хемоаттрактантного белка и С-реактивного белка в опытной и контрольной группах достоверно не различались. В то же время уровень церулоплазмينا в опытной группе в 1,2 раза превысил значения по сравнению с контрольной. Все это свидетельствует о высокой биосовместимости сополимерной композиции, использованной для изготовления нетканого матрикса.

Ключевые слова: полигидроксибутират с гидроксивалератом, поликапролактон, имплантация, биосовместимость

DYNAMICS OF SERUM MARKERS OF THE INFLAMMATION AT IMPLANTATION OF NONWOVEN MATRIXES ON THE BASIS POLIOKSIALKANOATOV AND POLYCAPROLACTONE

**Toropova Y.G., Antonova L.V., Golovkin A.S., Matveeva V.G.,
Velikanova E.A., Chernova M.N.**

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, e-mail: reception@cardio.kem.ru

Level of pro-inflammatory cytokines of TNF- α , IL-6 and IL-1 β , monocytic hemoattractantny protein, C-reactive protein and ceruloplasmin on various terms of implantation of nonwoven matrixes on the basis of 5% polyhydroxybutyrate/valerate / 10% polycaprolactone on a forward surface of heart of rats is investigated. Implantation of nonwoven matrixes didn't promote intensifying of inflammatory reaction and was related to reaction to an operational trauma. In 3 weeks after implantation the IL-6, IL-1 β , TNF- α levels, monocytic hemoattractantny protein and C-reactive protein in experienced and control groups authentically didn't differ. At the same time ceruloplasmin level in experienced group by 1,2 times exceeded values in comparison with the control. All this testifies to high biocompatibility of the copolymeric composition used for production of a nonwoven matrix.

Keywords: polyhydroxybutyrate/valerate, polycaprolactone, implantation, biocompatibility

На сегодняшний день одной из нерешенных проблем в кардиохирургии является отсутствие протезов для замещения артерий малого диаметра. Возможный путь решения данной проблемы – создание сосуда непосредственно в организме на основе биодеградируемого сосудистого графта. Протезы для сердечно-сосудистой хирургии должны обладать дополнительными свойствами, обеспечивающими долговечность их функционирования: гемосовместимость, тромборезистентность и биологическую инертность. Однако любые эксперименты с биорезорбируемыми полимерами должны ответить на ряд дополнительных вопросов, отражающих принципиальную способность биорезорбируемых полимерных конструкций сохранять биологическую инертность в условиях поддержания хронического воспаления вследствие их длительной клеточной резорбции *in vivo*. При этом обязательно следует учитывать выра-

женность хронического воспаления, сопровождающего этап клеточной биодеградации полимерных структур [2, 3, 4, 5, 7].

Цель исследования – изучить динамику сывороточных маркеров воспаления при имплантации нетканых матриксов из полиоксиалканоатов и поликапролактона, потенциально пригодных для создания сосудистых графтов малого диаметра.

Материал и методы исследования

Ранее коллективом авторов была проведена серия экспериментов по выбору состава полимеров и отработке технологии изготовления конструкций, потенциально пригодных выступить в роли сосудистого имплантата малого диаметра. Оптимальный состав – сочетание 5% полигидроксибутирата/гидроксивалерата (ПГБВ) и 10% поликапролактона (ПКЛ), (Sigma, США), обладавшим длительным сроком биорезорбции. Матрикс на основе 5% ПГБВ/10% ПКЛ были изготовлены методом электроспиннинга в следующем режиме: напряжение на игле – 20 кВ, скорость подачи раствора полимеров – 0,3 мл/ч, рас-

стояние от иглы до намоточного коллектора – 150 мм. Нетканые матрицы были имплантированы крысам-самцам (группа НМ, $n = 18$) линии Wistar с массой тела 350 ± 20 г. Эксперимент проводили с учетом требований и принципов гуманного обращения с экспериментальными животными [1] в условиях анестезии изофлюраном. Доступ к сердцу производили посредством левосторонней торакотомии с пересечением двух ребер. После выполнения перикардотомии, осуществляли фиксацию матриц двумя узловыми швами (у верхушки и у основания сердца) по углам образцов на передней поверхности сердца. Размер образцов составил $0,7 \times 0,7$ см. В качестве группы сравнения служили ложноперированные животные (группа ЛО, $n = 18$), которым в аналогичных условиях выполнялись все манипуляции за исключением подшивания матриц. В качестве контрольной группы выступили интактные здоровые животные (контроль, $n = 6$). Вывод животных из эксперимента в группах НМ и ЛО производили через 1, 2 и 3 недели после оперативного вмешательства. У всех животных забиралась кровь с целью последующего определения белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок (СРБ) и церулоплазмин (ЦП)), моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP-1) и провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6 и IL-1 β посредством иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку результатов эксперимента проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для описания признаков указывали медиану и межквартильный размах – 25-й и 75-й процентиля (Me (25–75 %)). Для проверки гипотезы о равенстве законов распределений использовали критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Графически результаты эксперимента представляли в виде диаграмм со значениями Me (25%-75 %).

Результаты исследования и их обсуждение

При выведении животных групп НМ и ЛО из эксперимента выявлен спаечный процесс. В группе ЛО во всех случаях отмечался спаечный процесс между грудной стенкой и перикардом с вовлечением миокарда. В группе НМ в половине случаев наблюдался спаечный процесс между грудной стенкой и материалом, в основном в области пересеченных ребер и шовного материала. Реакции между миокардом и неткаными матриксами отсутствовали. На основании вышесказанного можно предположить, что развитие спаечного процесса обусловлено травматизацией ребер, а не имплантированными сополимерными матриксами.

Через 1 неделю после операции достоверное повышение СРБ ($16,92 (10,75–26,00)$ мг/мл) относительно контрольных значений ($8,76 (6,48–10,17)$ мг/мл) было зарегистрировано только в группе НМ (рисунок, а). При этом концентрации СРБ в данной группе превышали таковые у интактных животных в 1,9 раза ($p < 0,05$). В последующие этапы наблюдения уровни

СРБ в опытной и контрольной группах достоверно не различались ($p > 0,05$).

Известно, что любое оперативное вмешательство само по себе способно вызвать воспалительный ответ. В связи с этим представляло интерес сравнить выраженность воспалительной реакции на имплантацию нетканых матриц с воспалительным ответом на операционную травму. Для этого значения острофазных белков сравнивались между группами НМ и ЛО. Выявлено, что в 1 неделю наблюдения СРБ в группе с НМ (рисунок, а) был в 1,7 раза выше ($16,92 (10,75–26,00)$ мг/мл), чем в группе ЛО ($9,99 (9,27–12,03)$ мг/мл), $p < 0,05$. На второй неделе наблюдения достоверного различия уровней СРБ в изучаемых группах не выявлено. Однако через 3 недели в группе ЛО отмечено нарастание концентраций СРБ ($13,74 (11,13–16,92)$ мг/мл), которые оказались в 1,5 раза выше, чем в группе НМ ($9,25 (6,43–11,00)$ мг/мл), $p < 0,05$.

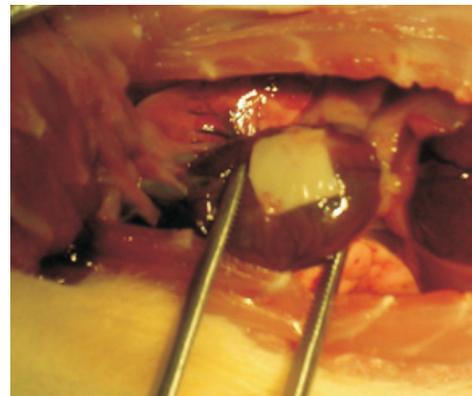
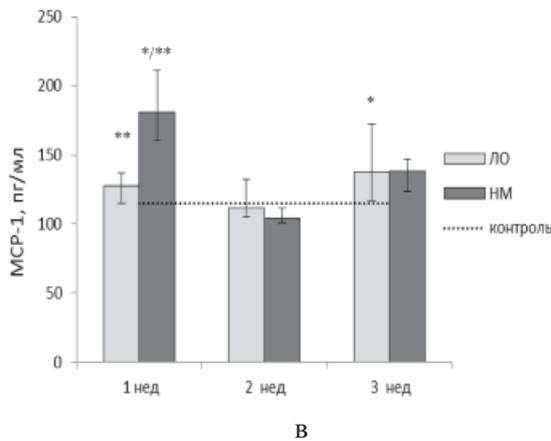
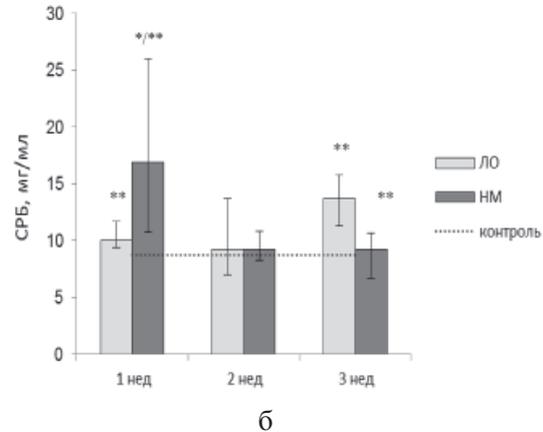
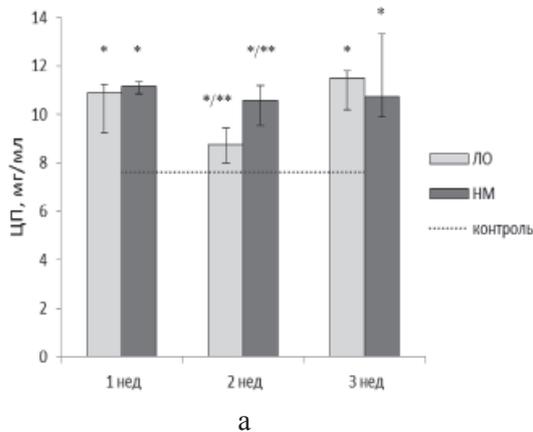
Таким образом, нивелирование воспалительной реакции в группе с имплантированными матриксами происходило быстрее, чем в группе ложноперированных животных, что может быть обусловлено как антипролиферативным эффектом в зоне «матрикс – сердце» после имплантации матриц, так и антиоксидантными свойствами природных биосовместимых полимеров [6].

При изучении динамики ЦП в различные послеоперационные периоды в группах НМ и ЛО в сравнении с контролем выявлено, что между группой контроля и ЛО-группой были достоверные различия (рисунок, б). Так, через 1 неделю после проведения ложной операции концентрация ЦП у животных оказалась в 1,4 раза выше ($10,9 (9,03–11,42)$ мг/мл), чем в группе интактных здоровых животных ($7,63 (5,28–7,94)$ мг/мл), $p < 0,05$. Через 2 недели наблюдения сохранялось достоверное различие показателей с разницей в 1,2 раза, $p < 0,05$. Однако к 3 суткам отмечено повышение уровня ЦП в группе ЛО ($11,48 (9,90–12,09)$ мг/мл), что оказалось в 1,5 выше, чем в контроле ($7,63 (5,28–7,94)$ мг/мл), $p < 0,05$. На наш взгляд, сочетанное повышение СРБ и ЦП через 3 недели после операции в группе ЛО может быть объяснено активными процессами репарации с образованием спаек к этому периоду.

При изучении концентрации ЦП в группе НМ выявлено, что на протяжении всего послеоперационного периода присутствовала достоверная разница концентраций ЦП относительно группы контроля (см. рисунок, б). Значимые различия наблюдались через 1 неделю после имплантации НМ, когда уровни ЦП ($11,16 (10,22–11,59)$ мг/мл)

в 1,5 раза превысили контрольные значения (7,63 (5,28–7,94) мг/мл), $p < 0,05$, с тенденцией к нивелированию данной разницы через 3 недели имплан-

тации. В данный период уровни ЦП (10,74 (9,9–13,32) мг/мл) в 1,2 раза превысили значения в контрольной группе (7,63 (5,28–7,94) мг/мл), $p < 0,05$.



Динамика сыровороточных маркеров воспаления в группах ЛО и НМ на различных этапах позднего послеоперационного периода:

а – динамика СРБ; б – динамика церулоплазмينا; в – динамика МСР-1; г – вид нетканого матрикса, имплантированного на переднюю поверхность сердца крысы.

Примечание: ЛО – группа ложнооперированных животных; НМ – группа с фиксацией нетканого матрикса. * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** – $p < 0,05$ между группами ЛО и НМ

При сравнении концентраций ЦП в группах НМ (11,16 (10,22–11,59) мг/мл) и ЛО (10,9 (9,03–11,42) мг/мл) через 1 неделю наблюдения достоверных различий между показателями не выявлено: они были выше, чем в контроле. Спустя 2 недели после операций уровень ЦП в группе НМ начал закономерно снижаться, однако оставался в 1,2 раза выше (10,58 (9,16–11,57) мг/мл), чем в группе ЛО (8,76 (6,73–9,45) мг/мл), $p < 0,05$. Но через 3 недели после проведения операций значения в группе ЛО возросли, а в группе НМ остались практически неизменными, что привело к отсутствию достоверных отличий в этот период.

Таким образом, имплантация нетканых матриксов из ПГБВ/ПКЛ не способствовала усилению воспалительной реакции и была

сродни реакции на операционную травму. Все это свидетельствует о высокой биосовместимости сополимерной композиции, использованной для изготовления нетканого матрикса.

При изучении концентрации МСР-1 (рисунок, в) через 1 неделю после имплантации нетканых матриксов уровень данного хемоаттрактанта (180,7 (160,5–211,2) пг/мл) в 1,6 раза выше, чем в контрольной группе (114,7 (105,82–117) пг/мл), $p < 0,05$. В последующие сроки концентрация МСР-1 снизилась и перестала отличаться от контрольных значений.

При сравнении уровня МСР-1 между группами НМ и ЛО через 1 неделю после операции выявлено, что концентрация МСР-1 в группе НМ (180,7 (160,5–211,2) пг/мл)

в 1,4 раза превышала значения в группе ЛО (127,39 (114,92–137,14) пг/мл), $p < 0,05$. Через 2 и 3 недели после операции уровни МСР-1 в изучаемых группах снизились и достоверно не отличались друг от друга. Однако к сроку 3-недельного наблюдения значения МСР-1 в группах вновь увеличились. При этом достоверных отличий между значениями МСР-1 через 2 и 3 недели в группе ЛО выявить не удалось, а в группе НМ уровень МСР-1 спустя 3 недели после имплантации (138,05 (123,74–146,68) пг/мл) возрос в 1,3 раза по сравнению с 2-недельным сроком (104,55 (100,74–111,54) пг/мл), $p < 0,05$. Следует отметить, что значения МСР-1 через 3 недели в группе ЛО (137,96 (116,76–172,48) пг/мл) были в 1,3 раза выше, чем в контроле (114,7 (105,82–117) пг/мл), $p < 0,05$. При этом в данный же период уровни МСР-1 в контрольной группе и НМ достоверно не различались. Таким образом, нарастание концентрации МСР-1 в сыворотке крыс с имплантированными матриксами спустя 3 недели после имплантации могло свидетельствовать о начале привлечения клеток моноцитарно-макрофагальной системы, ответственных за резорбцию биodeградируемых полимеров в организме, что, однако, оказалось менее выраженным, чем при репарации операционной раны и образования спаек (на примере группы ЛО). Уровни IL-6, IL-1 β и TNF- α в группах НМ и ЛО во все периоды наблюдения не отличались между собой и от данных группы контроля. Все вышесказанное вновь указывает на биологическую безопасность матриксов на основе ПГБВ/ПКЛ.

Заключение

Динамика сывороточных маркеров воспаления при имплантации нетканых матриксов на основе 5% ПГБВ/10% ПКЛ продемонстрировала высокую биосовместимость изготовленных матриксов, что подтверждалось выраженным снижением воспалительного ответа в позднем послеоперационном периоде. Ускоренное нивелирование воспалительной реакции на имплантацию нетканых матриксов, вероятно, обусловлено свойствами полимеров, входящих в их состав.

Список литературы

1. Абдрашитова Э.Х., Зайцев Т.И., Комаровская Т.П. Стандартизация лабораторных животных по состоянию здоровья // Ланималогия. – 1993. – № 1. – С. 7–12.
2. Волков А.В. Синтетические материалы на основе полимеров органических кислот в тканевой инженерии // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2005. – № 2. – С. 43–45.
3. Шехтер А.Б., Розанова И.Б. Тканевая реакция на имплант // Биосовместимость / под ред. В.И. Севастьянова. – М., 1999. – С. 174–211.
4. Шишаккая Е.И., Еремеев А.В., Гительзон И.И. Исследование свойств биodeградируемых полимеров (полиоксисилканоатов) в культуре животных клеток // Перспективные материалы. – 2001. – № 3. – С. 40–47.
5. Шишаккая Е.И. Клеточные матриксы из резорбируемых полигидроксиалканоатов // Клет. Транспл. и ткан. инжен. – 2007. – Т II. – № 2. – С. 68–72.
6. Luzier W.D. Materials derived from biomass/biodegradable materials // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1992. – Vol. 89. – P. 839–842.
7. Pankajakshan D., Krishnan K., Krishnan L. Vascular tissue generation in response to signaling molecules integrated with a novel poly(ϵ -caprolactone)-fibrin hybrid scaffold // J. Tissue Eng. Regen. Med. – 2007. – № 1. – P. 389–397.

References

1. Abdrashitova Je.H., Zajcev T.I., Komarovskaja T.P. *Lanimalogija*. 1993. no. 1. pp. 7–12.
2. Volkov A. V. *Kletochnaja transplantologija i tkanevaja inzhenerija*. 2005. no. 2. pp. 43–45.
3. Shehter A.B., Rozanova I.B. *Tkanevaja reakcija na implant // v kn.: Biosovmestimost' / pod redakciej V.I.Sevast'janova*. M. 1999. pp. 174–211.
4. Shishackaja E.I., Eremeev A.V., Gitel'zon I.I. *Perspektivnye materialy*. 2001. no. 3. pp. 40–47.
5. Shishackaja E.I. *Klet. Transpl. i tkan. inzhen.* 2007. T II. no. 2. pp. 68–72.
6. Luzier W.D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1992. Vol. 89. pp. 839–842.
7. Pankajakshan D., Krishnan K., Krishnan L. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2007. no. 1. pp. 389–397.

Рецензенты:

Лисаченко Г.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Кемерово;

Будаев А.В., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Кемерово.

Работа поступила в редакцию 14.08.2013.

УДК 576.5;57.053;57.054;57.085

ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ КОМПОЗИЦИЙ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ У КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Шайхалиев А.И., ¹Стрецкий Г.М., ²Краснов М.С., ³Рыбакова Е.Ю., ²Тихонов В.Е.,
³Ямскава В.П., ²Ямсков И.А.

¹ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России,
Москва, e-mail: astemirsh@yandex.ru;

²ФГБУН «Институт элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова» РАН, Москва, e-mail: embrmsk@mail.ru;

³ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН,
Москва, e-mail: Yamskova-vp@yandex.ru

Изучали влияние на восстановление костной ткани при введении в искусственно вызванный дефект бедренной кости у крыс двух новых композиций: одна представляла собой синтетический гидроксиапатит (10–30 масс. %), хитозановый гель (70–90 масс. %), содержащий биорегулятор, выделенный из сыворотки крови крупного рогатого скота; другая – содержала хитозановый гель (90,0–99,9 масс. %) и сывороточный биорегулятор. В эксперименте изучали течение регенераторных процессов в костных дефектах под влиянием указанных материалов, характер взаимодействия композиции и регенерата в костной ране, воздействие композиции на регенераторный процесс в костной ране. Показано, что обе композиции обеспечивают повышенную способность стимулировать репаративные процессы костеобразования с восстановлением морфологически нормального костного матрикса, при этом отмечались восстановление плотной костной ткани, формирование костного мозга, а также остеонов на более ранних сроках, в отличие от контрольных групп, где в основном формируется губчатая кость.

Ключевые слова: рана, сыворотка крови, пептиды, кость

THE INFLUENCE OF NEW COMPOSITIONS AT THE REPARATION OF BONE DEFECTS IN RATS IN THE EXPERIMENT

¹Shaykhaliev A.I., ¹Stretskiy G.M., ²Krasnov M.S., ³Ryakova E.Y.,
²Tikhonov V.E., ³Yamskova V.P., ²Yamskov I.A.

¹I.M. Sechenov first Moscow state medical university, Moscow, e-mail: astemirsh@yandex.ru;

²A.N. Nesmeyanov Institute of organoelement compounds of Russian Academy
of Sciences, Moscow, e-mail: embrmsk@mail.ru;

³Koltzov Institute of developmental biology of Russian Academy of Sciences, Moscow,
e-mail: Yamskova-vp@yandex.ru

Two new compositions were studied: one is a synthetic hydroxyapatite (10–30 wt.%) chitosan gel (70–90 wt. %) containing the bioregulator isolated from blood serum of cattle, the other – contained chitosan gel (90,0–99,9 masses. %) and serum bioregulator. These compositions were researched at artificial defect in the femur of rats in vivo. It was studied the regenerative processes in the bone defect under the influence of these materials, the nature of the interaction and composition of the regenerate bone in the wound, the effect of composition on the regenerative process in the bone wound. It is shown that both compositions provide an improved ability to stimulate reparative osteogenesis with recovery of morphologically normal bone matrix, noted restoring dense bone, bone marrow and osteones, unlike the control groups, where basically formed spongy bone.

Keywords: wound healing, serum, peptides, bone

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в настоящее время при применении остеоиндукторов и остеокондукторов для восстановления костных дефектов, разработка новых материалов продолжает оставаться актуальной задачей современной хирургии, в том числе челюстно-лицевой. Традиционным в биомедицинских исследованиях методом оценки влияния остеопластических материалов на заживление костных дефектов является создание искусственного костного дефекта с последующим изучением динамики его заживления. В данной работе были изучены две новые композиции, приготовленные на основе нового биорегулятора, выделенного из

сыворотки крови крупного рогатого скота, включенного в состав хитозанового геля: композиция Матрибон содержала синтетический гидроксиапатит; другая – Матрибон X – его не содержала.

Биорегулятор, выделенный из сыворотки крови крупного рогатого скота, представляет собой пептидно-белковый комплекс, стимулирует адгезию, миграцию и пролиферацию соединительно-тканых элементов, обеспечивает поддержание жизнеспособности клеток и репарацию ткани с сохранением всех морфологических единиц [1, 4, 2, 6]. Была показана эффективность данного биорегулятора в составе хитозанового геля при заживлении кожных

ран и ожогов в эксперименте на животных *in vivo* [6, 4]. Сывороточный биорегулятор способствовал восстановлению хрящевой ткани в эксперименте [3, 5].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния двух композиций на восстановление костной ткани при введении в искусственно вызванный костный дефект. Были изучены течение регенераторных процессов в костных дефектах, характер взаимодействия композиции и регенерата в костной ране.

Материалы и методы исследования

Исследование было проведено на самцах крыс Wistar, весом 180–220 г, которые содержались в стандартных условиях вивария ИБР им. Н.К. Кольцова РАН. Всем животным под наркозом в один проводили операцию по нанесению стандартного дефекта в дистальном эпифизе бедра (2×2 мм), разделяли на группы по 24 крыс в каждой: 1-я – контрольная, в костные дефекты ничего не вносили; 2-я – контрольная, в костные дефекты вводили композицию, состоящую из хитозанового геля и гидроксиапатита (ГАП); 3-я – в костные дефекты вводили композицию *Матрибон X*; 4-я группа – в костные дефекты вводили композицию *Матрибон*.

Композиция *Матрибон* представляла собой синтетический гидроксиапатит (10-30 масс.%) (Гидроксиапол ГАП-99г-0,5; производство ЗАО «НПО Полистом»), хитозановый гель (70–90 масс.%), содержащий биорегулятор, который получали из сыворотки крови крупного рогатого скота по ранее разработанной методике [7]. Композиция *Матрибон X* представляла собой хитозановый гель (90,0–99,9 масс.%), содержащий сывороточный биорегулятор. Для предотвращения выпадения материалов из входного отверстия его закрывали стерильной тонкой коллагеновой пленкой. Сроки выведения животных из опытов – 14, 30, 90, 300-е сутки. В каждом сроке изучали гистологические срезы 6 крыс из группы. Животных выводили из эксперимента путем декапитации после эфирного наркоза, затем иссекали поврежденную конечность, включая большой вертел. Забранный материал фиксировали в 4%-м растворе формалина, затем проводили вырезку сегмента бедра, содержащего зону повреждения с захватом окружающих здоровых тканей на расстоянии 2–3 мм от раны. Фрагменты костной ткани декальцинировали в растворе ЭДТА и подвергали стандартной гистологической обработке с заливкой в парафин и окраской парафиновых срезов гематоксилином и эозином. При получении гистосрезов блоки ориентировали таким образом, чтобы нож проходил параллельно к направлению канала раны (поперечные срезы кости).

Результаты исследования и их обсуждение

На 14-е сутки во всех 4-х группах экспериментальных животных наблюдали образование обширных участков соединительной ткани, сохранение сетчатой структуры, расстояния между Гаверсовыми каналами были незначительными. При этом в контроле (1-я группа) и в 3-й группе на этом сроке

наблюдали обширные участки костно-мозговой ткани, а во 2-й группе были видны обширные участки окруженных соединительной тканью частиц ГАП. В 4-й группе расстояния между Гаверсовыми каналами несколько увеличивались, вокруг частиц ГАП в соединительной ткани наблюдали выраженную клеточную реакцию, представленную лимфо-макрофагальными элементами (рис. 1).

На 30-е сутки во всех группах наблюдали так же сохранение обширных участков, представленных соединительной тканью и сетчатой структурой. В 1-й группе расстояния между Гаверсовыми каналами продолжали оставаться незначительными, костный дефект на значительных территориях был заполнен клеточно-волоконистой соединительной тканью (ретикулофиброзная костная ткань), формировалась губчатая кость. Во 2-й и 3-й группе можно отметить увеличение расстояния между Гаверсовыми каналами. Во 2-й группе наблюдается формирование незрелой костной ткани. В 3-й, а также 4-й группах, наблюдали обширные участки костно-мозговой ткани. Кроме того, в 4-й группе участки, представленные соединительной тканью, резко уменьшены, а расстояния между Гаверсовыми каналами увеличены (рис. 2).

На 90-е сутки во всех группах наблюдали так же сохранение обширных участков, представленных соединительной тканью и сетчатой структурой, прослеживались обширные участки костно-мозговой ткани. Во 2-й группе уменьшается количество ГАП, включенного в соединительную ткань. В 3-й в 4-й группах отмечалось явное увеличение плотности костной ткани, существенное сужение Гаверсовых каналов в 4-й группе (рис. 3).

На 300-е сутки во всех группах наблюдали обширные участки костно-мозговой ткани. В 1-й и 2-й группах плотность костной ткани несколько повышена, по сравнению с предыдущим сроком. Во 2-й группе ГАП резорбировался и практически не визуализировался. В 3-й, и особенно 4-й группе следует отметить сужение Гаверсовых каналов за счет существенного увеличения плотности костной ткани (рис. 4).

Из полученных данных можно заключить, что уже на 14-е сутки эксперимента наблюдались признаки различной степени выраженности костеобразовательной активности. В сроки от 30 до 90 суток происходило замещение костных дефектов новообразованной костной тканью. При этом проявляла себя способность к остеointegrации, которая особенно ярко проявлялась на поздних сроках в опытных

3-й и 4-й группах, когда наблюдалось замуровывание фрагментов подсаженного материала в новообразованное костное вещество. Особо следует указать на довольно раннее появление признаков репаративного остеогенеза, что свидетельствует о доволь-

но высокой остеопотентности композиций, содержащих сывороточный биорегулятор. При незначительном содержании ГАП восстановление происходило за счет новообразующихся костных элементов, легко замещающих хитозановую основу композиции.

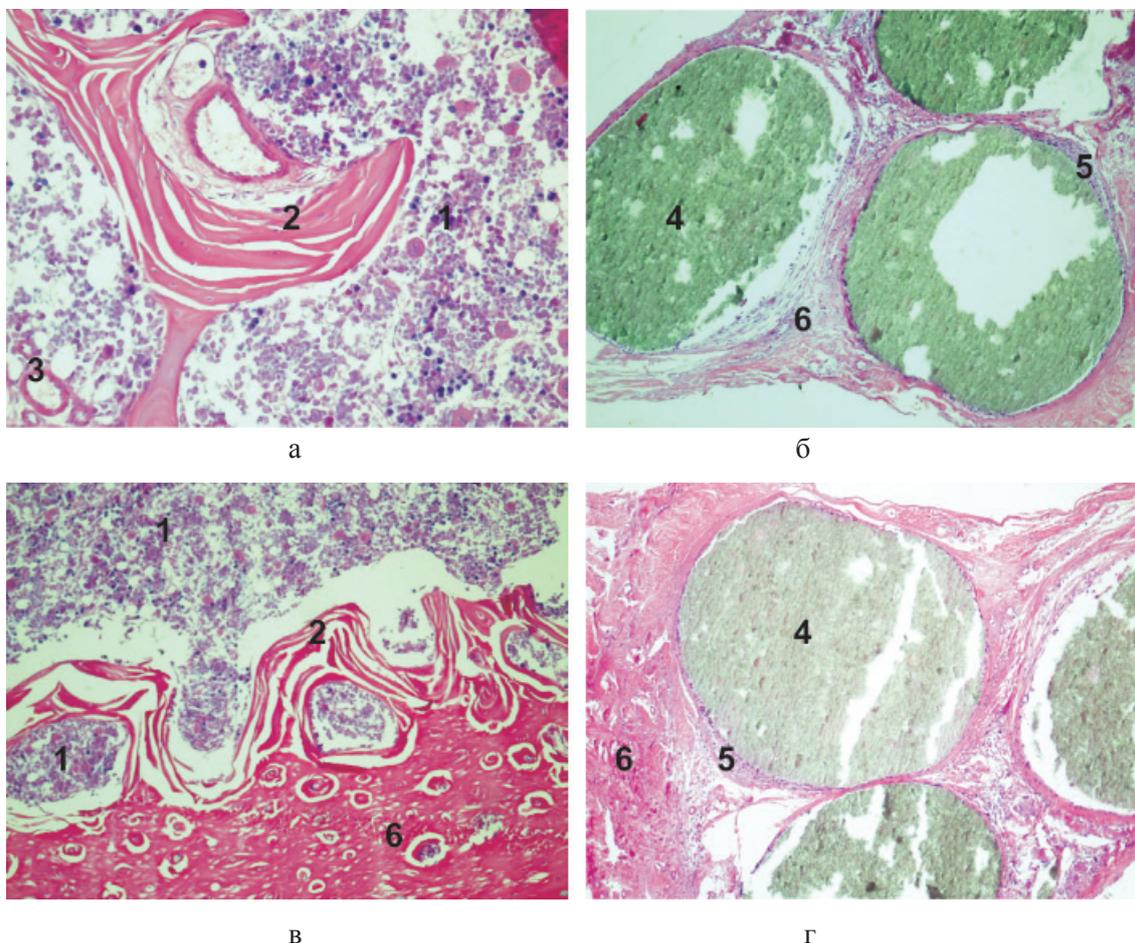


Рис. 1. Состояние дефектов бедренных костей у крыс на 14-е сутки после нанесения травмы: а – в костные дефекты ничего не вносили (1-я контрольная группа); б – в костные дефекты вводили композицию, состоящую из хитозанового геля и гидроксиапатита (ГАП) (2-я группа); в – в костные дефекты вводили композицию, состоящую из хитозанового геля (90,0–99,9 масс. %) и сывороточного биорегулятора (3-я группа); г – в костные дефекты вводили композицию, состоящую из гидроксиапатита (10–30 масс. %), хитозанового геля (70–90 масс. %) и биорегулятора, выделенного из сыворотки крови крупного рогатого скота (4-я группа). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение ок. $\times 10$. об. $\times 20$. Цифрами отмечены: 1 – костный мозг; 2 – пластинчатая костная ткань; 3 – сосуд; 4 – гранулы ГАП; 5 – фиброзная капсула; 6 – формирование плотной костной ткани

Заклучение

Проведенное исследование выявляет значительную роль сывороточного биорегулятора в процессах остеоиндукции и остеокондукции, то есть в процессе ранозаживления кости. Именно при применении композиций Матрибон и МатрибонХ отмечалась активная репарация кости, выражающаяся в восстановлении плотной костной

ткани, формировании костного мозга, восстановлении остеонов на более ранних сроках, в отличие от контрольных групп, где в основном формируется губчатая кость. Это позволяет рекомендовать применение композиций Матрибон и МатрибонХ для лечения различных переломов костей опорно-двигательной системы и в челюстно-лицевой хирургии.

Обе композиции обеспечивают повышенную способность стимулировать репаративные процессы костеобразования с восстановлением морфологически нормального костного матрикса. Матрибон рекомендуется для заполнения крупных дефектов костной ткани, а композиция

МатрибонХ, которая обеспечивает повышенную способность стимулировать пролиферацию фибробластов, остеобластов, может использоваться для восполнения дефектов мягких тканей, а также хрящевой и костной тканей за счет активации внутреннего клеточного резерва.

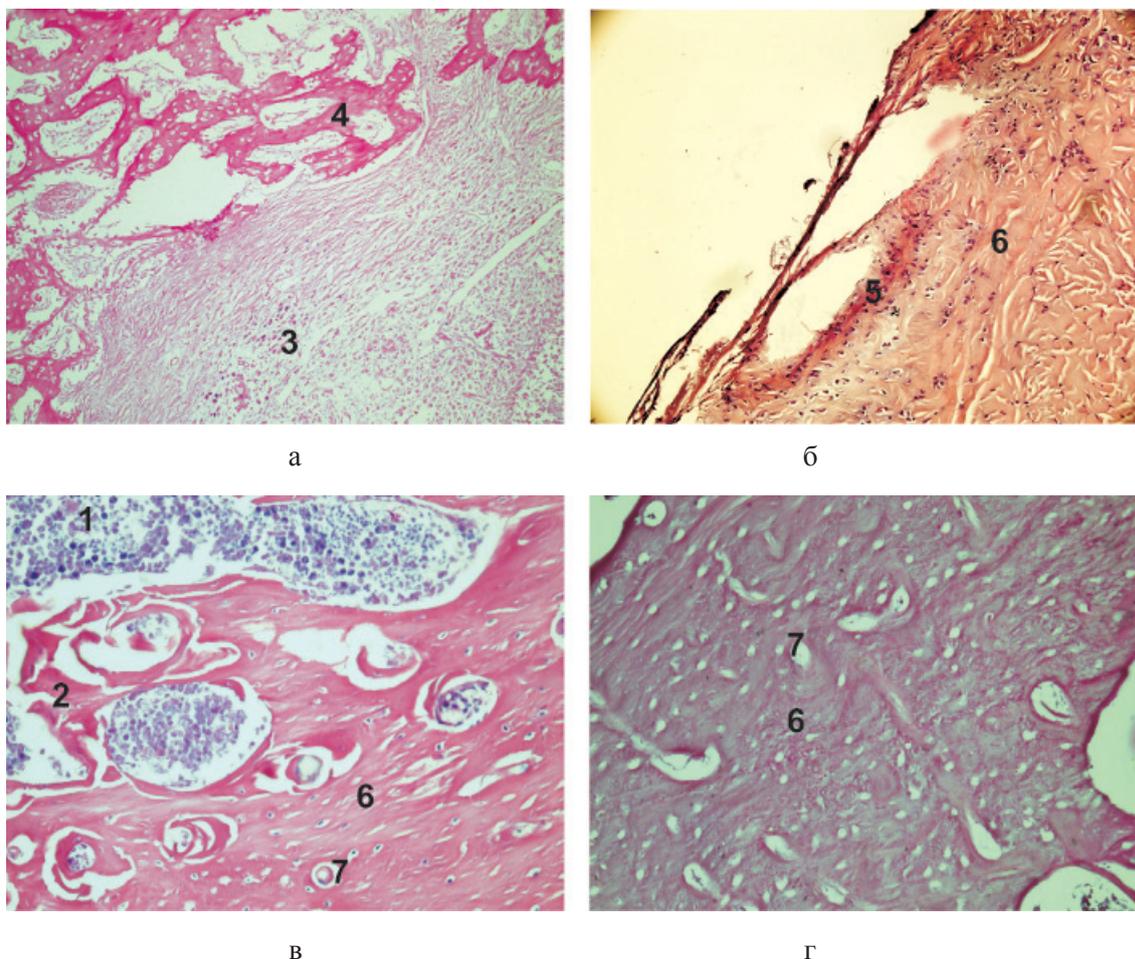


Рис. 2. Заживление костных дефектов крыс на 30-е сутки после нанесения травмы: а – в костные дефекты ничего не вносили (1-я контрольная группа); б – в костные дефекты вводили композицию, состоящую из хитозанового геля и гидроксиапатита (ГАП) (2-я группа); в – в костные дефекты вводили композицию, состоящую из хитозанового геля (90,0–99,9 масс. %) и сывороточного биорегулятора (3-я группа); г – в костные дефекты вводили композицию, состоящую из гидроксиапатита (10–30 масс. %), хитозанового геля (70–90 масс. %) и биорегулятора, выделенного из сыворотки крови крупного рогатого скота (4-я группа).

Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение ок. $\times 10$. об. $\times 20$. Цифрами отмечены: 1 – костный мозг; 2 – пластинчатая костная ткань; 3 – ретикулофиброзная костная ткань; 4 – губчатая костная ткань; 5 – незрелая костная ткань; 6 – формирование плотной костной ткани; 7 – Гаверсовы каналы

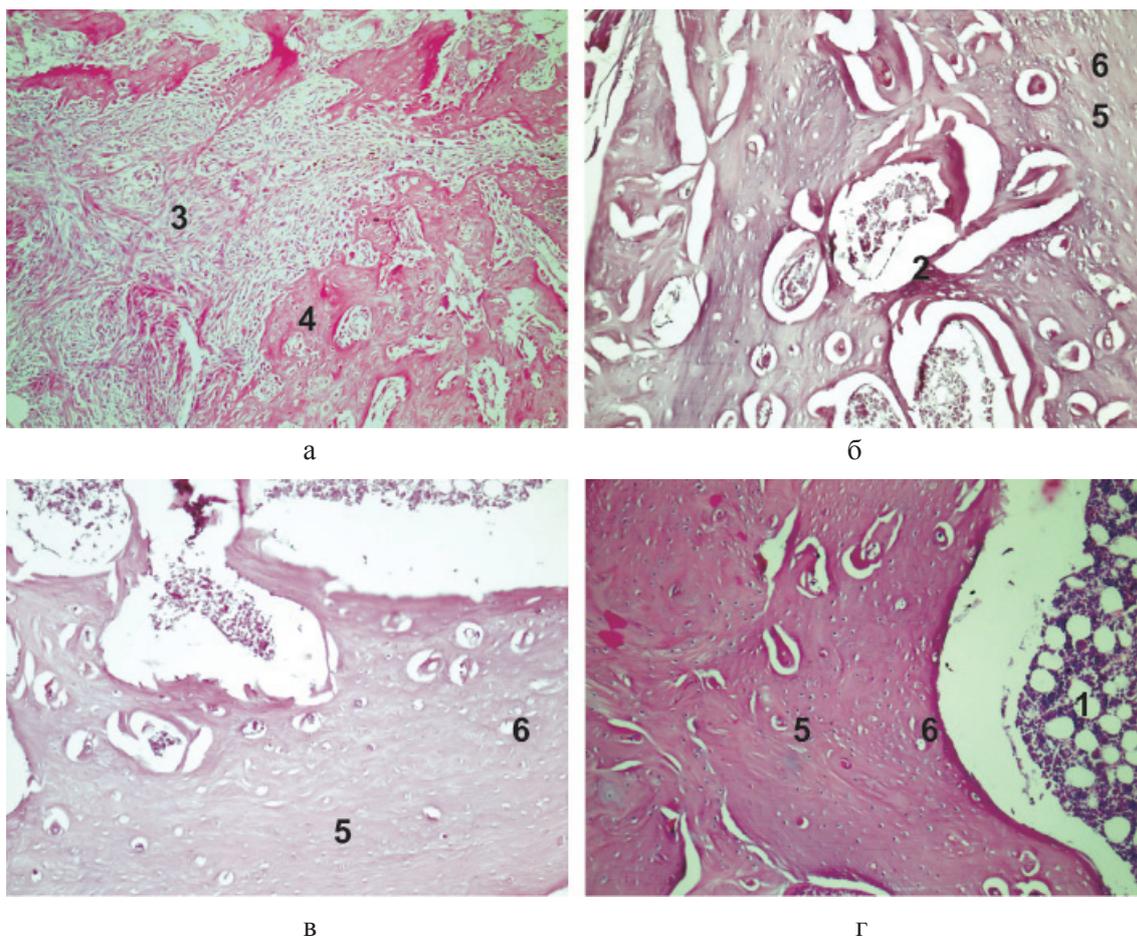


Рис. 3. Заживление костных дефектов крыс на 90-е сутки после нанесения травмы: а – в костные дефекты ничего не вносили (1-я контрольная группа); б – в костные дефекты вводили композицию, состоящую из хитозанового геля и гидроксиапатита (ГАП) (2-я группа); в – в костные дефекты вводили композицию, состоящую из хитозанового геля (90,0–99,9 масс. %) и сывороточного биорегулятора (3-я группа); г – в костные дефекты вводили композицию, состоящую из гидроксиапатита (10–30 масс. %), хитозанового геля (70–90 масс. %) и биорегулятора, выделенного из сыворотки крови крупного рогатого скота (4-я группа). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение ок. $\times 10$. об. $\times 20$. Цифрами отмечены: 1 – костный мозг; 2 – пластинчатая костная ткань; 3 – ретикулофиброзная костная ткань; 4 – губчатая костная ткань; 5 – плотная костная ткань; 6 – Гаверсовы каналы

Список литературы

1. Применение адгелона в лечении проникающих ранений роговицы в эксперименте / Р.А. Гундорова, И.П. Хорошилова-Маслова, Е.В. Ченцова и др. // Вестник офтальмологии. – 1997. – Т.113, № 2. – С. 12–15.
 2. Исследование ранозаживляющего действия биорегуляторов, выделенных из тканей глаза и сыворотки крови быка, на модели экспериментальной травмы роговицы у кроликов in vivo / А.А. Константиновский, М.С. Краснов, В.П. Ямскова и др. // БЭБМ. – 2012. – № 2. – С. 177–182.
 3. Исследование действия биорегуляторов, выделенных из сыворотки крови и ткани кости млекопитающих, на регенерацию конечностей амфибий in vivo и in vitro / М.С. Краснов, Е.Ю. Рыбакова, Д. Агильон и др. // Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине: тезисы V Международного конгресса (Санкт-Петербург, 29 июня – 3 июля 2009 г.). – СПб., 2009. – С. 110.
 4. Противоожоговое действие композиции, содержащей хитозановый гель и биорегулятор сыворотки крови /

М.С. Краснов, Е.Ю. Рыбакова, В.Е. Тихонов и др. // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2012. – № 2. – С. 79–83.
 5. Изучение влияния регуляторного белка, выделенного из сыворотки крови быка, на состояние регенератов хвостов тритонов *P1. Waltil* при роллерном культивировании in vitro / Е.Ю. Рыбакова, М.С. Краснов, В.П. Ямскова и др. // Актуальные проблемы биологии развития: тезисы стендовых докладов молодых ученых на XV Школе. – Звенигород, 2008. – С. 86–88.
 6. Исследование влияния композиции на основе хитозанового геля и биорегулятора сыворотки крови на заживление гнойных ран у мышей / Г.М. Стречкий, М.С. Краснов, Е.Ю. Рыбакова и др. // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2011. – № 4. – С. 211–214.
 7. Низкомолекулярный гликопротеин из сыворотки крови крупного рогатого скота: структура и свойства / И.А. Ямсков, А.А. Виноградов, А.Н. Даниленко и др. // Прикладная биохимия и микробиология. – 2001. – Т. 37, № 1. – С. 36–42.

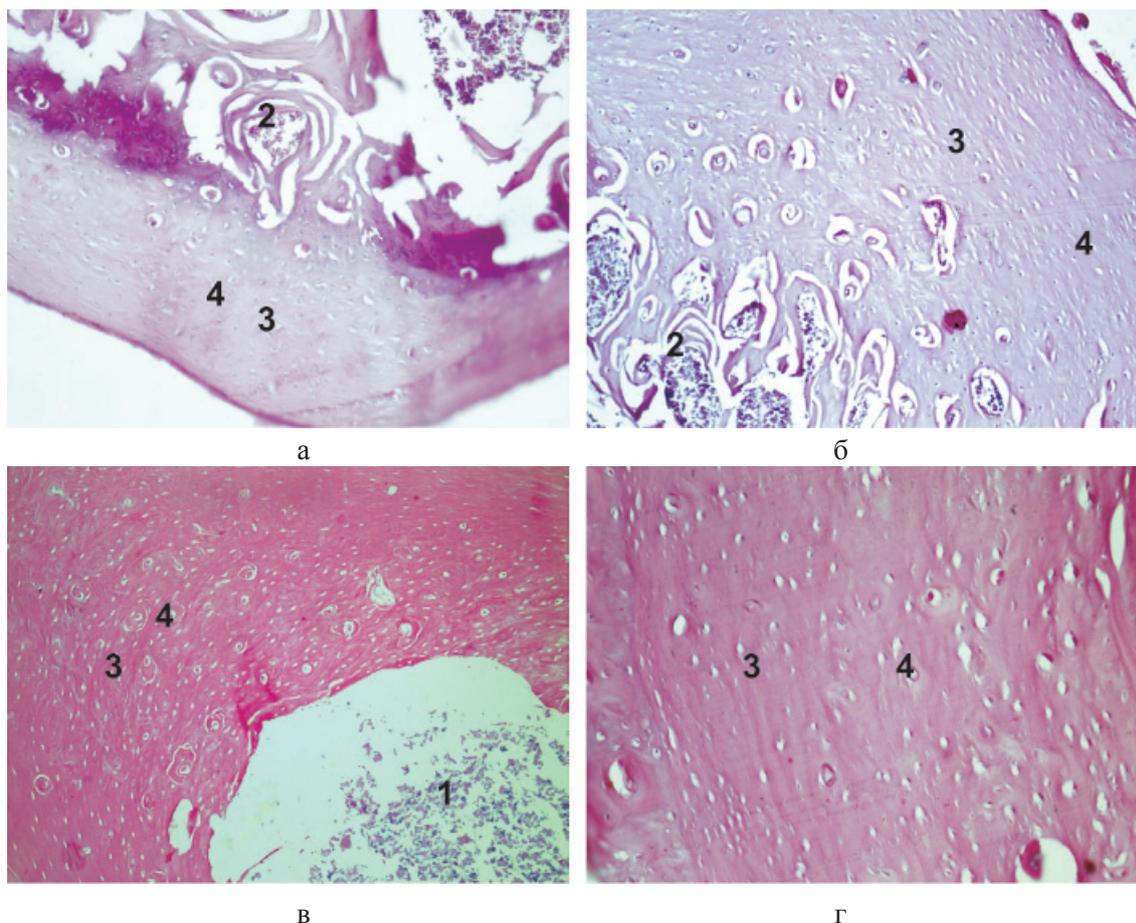


Рис. 4. Заживление костных дефектов крыс на 300-е сутки после нанесения травмы: а – в костные дефекты ничего не вносили (1-я контрольная группа); б – в костные дефекты вводили композицию, состоящую из хитозанового геля и гидроксиапатита (ГАП) (2-я группа); в – в костные дефекты вводили композицию, состоящую из хитозанового геля (90,0–99,9 масс. %) и сывороточного биорегулятора (3-я группа); г – в костные дефекты вводили композицию, состоящую из гидроксиапатита (10–30 масс. %), хитозанового геля (70–90 масс. %) и биорегулятора, выделенного из сыворотки крови крупного рогатого скота (4-я группа). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение ок. $\times 10$. об. $\times 20$. Цифрами отмечены: 1 – костный мозг; 2 – пластинчатая костная ткань; 3 – плотная костная ткань; 4 – Гаверсовы каналы

References

1. Gundorova R.A., Khoroshilova-Maslova I.P., Chentsova E.V., Ilatovskaya L.V., Yamskova V.P., Romanova I.Yu., *Annals of Ophthalmology*, 1997, Vol. 113. no. 2, pp. 12–15.
2. Konstantinovskiy A.A., Krasnov M.S., Yamskova V.P., Rybakova E.Yu., Yamskov I.A., *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2012, no. 2, pp. 177–182.
3. Krasnov M.S., Rybakova E.Yu., Aguilon D.R.G., Burlakova O.V., Yamskova V.P., Yamskov I.A., *Tezisy V Mezhdunarodnogo kongressa «Slabye b sverkhslabye polya I izlucheniya v biologii I meditsine»* [Abstracts V Int. Congress «Low and superlow fields and radiations in biology and medicine»]. Saint-Petersburg, 2009, 29 June – 3 July, p. 110.
4. Krasnov M.S., Rybakova E.Yu., Tikhonov V.E., Stretskiy G.M., Avdeenko O.E., Shaykhaliev A.I., Yamskova V.P., Yamskov I.A., *Cell Technologies in Biology and Medicine*, 2012, no. 2, pp. 79–83.
5. Rybakova E.Yu., Krasnov M.S., Yamskova V.P., Yamskov I.A., *Tezisy stendovykh dokladov molodykh uchennykh na XV shkole «Aktualnye problemy biologii razvitiya»* [Abstracts XVth

school of young researches «Actual problem of developmental biology»]. Zvenigorod, 2008. pp. 86–88.

6. Stretskiy G.M., Krasnov M.S., Rybakova E.Yu., Avdeenko O.E., Tikhonov V.E., Shaykhaliev A.I., Yamskova V.P., Yamskov I.A., *Cell Technologies in Biology and Medicine*, 2011, no. 4, pp. 211–214.

7. Yamskov I.A., Vinogradov A.A., Danilenko A.N., Maslova L.A., Rybakova E.Yu., Yamskova V.P., *Applied Biochemistry and Microbiology*, 2001, Vol. 37, no. 1, pp. 36–42.

Рецензенты:

Домарацкая Е.И., д.б.н., ведущий научный сотрудник, и.о. зав. лабораторией гистогенеза ФГБУН Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, г. Москва;
Григорян Э.Н., д.б.н., зав. лабораторией проблем регенерации ФГБУН Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 14.08.2013.

УДК 59.089.2

ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ НАСТОЙКИ КОЛЮРИИ ГРАВИЛАТОВИДНОЙ

¹Дутова С.В., ¹Чумаков В.Ю., ¹Неделькина Н.П., ²Карпова М.Р., ¹Мишакова С.Н.

¹ФГБОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф.Катанова»,
Абакан, e-mail: coluria@mail.ru, npnedelkina@mail.ru;

²ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России, Томск, e-mail: mrkarpov@mail.ru

Проведено исследование острой и хронической токсичности перспективного фитопрепарата – настойки Колюрии гравилатовидной (Розоцветные), при доклиническом исследовании проявившей антимикробные, иммуностимулирующие и иммунокорректирующие свойства и протективное действие при стафилококковой инфекции у аутбредных мышей. При однократном и длительном (в течение 14 дней) интрагастральном введении исследуемый препарат в дозе 100 мг/кг не оказывал общетоксического действия на организм белых аутбредных мышей. Гибели животных не зарегистрировали, динамика изменения веса была положительной и мало отличалась от таковой в контрольной группе животных, гематологические показатели изменялись незначительно в пределах нормы. Отмечено лишь достоверное увеличение относительного веса печени у самцов экспериментальной группы ($p = 0,000$). При гистохимическом исследовании печени существенных изменений общей гистоархитектоники органа, фиброзного или жирового изменения органа не установили. Полученные результаты дают право утверждать, что исследуемый растительный препарат не обладает токсическим эффектом при однократном и длительном пероральном введении.

Ключевые слова: острая токсичность, хроническая токсичность, фитопрепарат

RESEARCH ON THE TOXICITY OF TINCTURE COLURIA GEOIDES

¹Dutova S.V., ¹Chumakov V.Y., ¹Nedelkina N.P., ²Karpova M.R., ¹Mishakova S.N.

¹FGBOU VPO «Khakass state University n.a. N.F. Katanov»,
Abakan, e-mail: coluria@mail.ru, npnedelkina@mail.ru;

²GBOU VPO Siberian state medical University of the Ministry
of health of Russia, Tomsk, e-mail: mrkarpov@mail.ru.

Conducted a study of the acute and chronic toxicity of perspective phytomedicine – tincture Coluriageoides (Rosaceae), at the preclinical study proved antibacterial, immunostimulating and immunocorrective properties and protective action for staphylococcal infections in outbred mice. When the single and long-term (within 14 days) intragastric, the introduction of study drug at a dose of 100 mg/kg had no general toxic effect on the organism of white outbred mice. No deaths have registered, the dynamics of changes in the weight was positive and differed little from that in the control group of animals, hematologic parameters changed slightly in the normal range. There are only a significant increase in relative liver weight in males of the experimental group ($p = 0,000$). When histological examination of the liver significant changes in total body histoarchitectonics, fibrotic changes in body fat, or not installed. The obtained results give the right to assert that the study herbal medicine has no toxic effect at single and long-term oral administration.

Keywords: acute toxicity, chronic toxicity, herbal drug

Колюрия гравилатовидная (Coluriageoides, Rosaceae) – перспективное лекарственное растение сибирской флоры, источник эфирного масла и фенольных соединений [1]. При доклиническом исследовании суммарного извлечения (настойки) из сырья этого растения установлено наличие противомикробной, иммуностимулирующей и иммунокорректирующей фармакологической активности, протективного действия при стафилококковой инфекции у аутбредных мышей [2–5]. Изучение токсичности и безвредности является важным и необходимым этапом в разработке каждого нового лекарственного препарата. В связи с этим, целью данной работы явилась экспериментальная оценка острой и хронической токсичности настойки К. гравилатовидной, перспективной в качестве основы для создания перспективного препарата

с антимикробным и иммуностимулирующим действием.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили на базе вивария Медико-психолого-социального института Хакасского государственного университета с использованием белых аутбредных мышей обоего пола в возрасте 2 месяцев. Содержание животных осуществлялось в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией (Страсбург, 1986), отдельно самцы и самки. В эксперименте было задействовано 60 животных (30 самок и 30 самцов). Исследуемый препарат получали из воздушно-сухого сырья К. гравилатовидной методом перколяции, высушивали, стандартизовали по выходу экстрактивных веществ, перед введением животным растворяли в дистиллированной воде. Токсичность препарата оценивали согласно Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [6]. Суспензию препарата вводили интрагастрально однократно (при исследовании острой токсичности) и в течение

14 дней (при исследовании хронической токсичности) при помощи металлического зонда в дозе 100 мг/кг веса. Животные контрольных групп получали соответствующий объем растворителя. При оценке острой токсичности наблюдение за животными вели в течение 6 часов после введения препарата в первые сутки, затем дважды в день в течение 14 дней. При изучении острой токсичности наблюдение за животными проводили ежедневно в течение 2-х месяцев. Для регистрации картины интоксикации оценивали общее состояние животных, поведенческие реакции, динамику изменения массы тела, время возникновения и характер интоксикации, сроки гибели животных. В начале и конце опыта определяли гематологические показатели (общее количество лейкоцитов, эритроцитов, лейкоцитарную формулу), взвешивание животных производили еженедельно. Патоморфологические проявления токсичности оценивали макроскопически в конце эксперимента после эвтаназии (цервикальной дислокацией под легким эфирным наркозом) выживших животных. Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета программ IBM Statistics 20, рассчитывали среднее арифметическое и стандартную ошибку среднего.

Связанные выборки сравнивали при помощи критерия Вилкоксона, независимые – критерия Манна-Уитни, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В эксперименте установили, что однократное введение настойки К. гравилатовидной в дозе 100 мг/кг не влияет на общее состояние животных, симптомы острого отравления отсутствовали. В течение всего периода наблюдения поведенческие реакции животных экспериментальной группы были нормальными, отмечались обычное питьевое и пищевое поведение, нормальная координация движений, обычная частота и глубина дыхательных движений, нормальная консистенция фекальных масс, частота мочеиспускания и окраска мочи. В течение 14 суток эксперимента гибели животных не было. За это время мыши прибавили в весе (рис. 1).

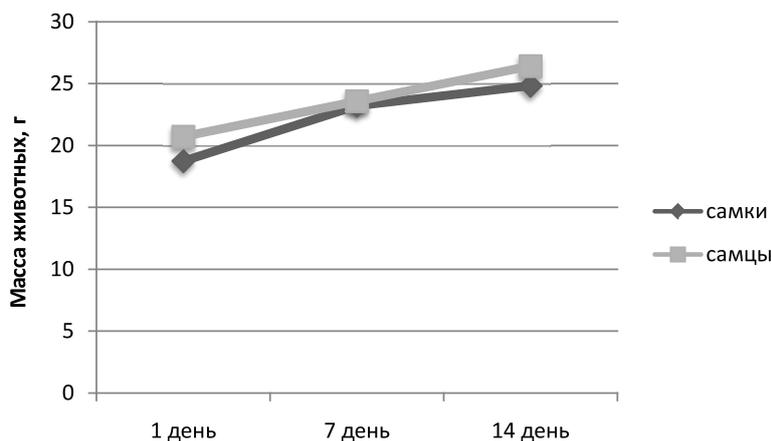


Рис. 1. Динамика изменения веса животных при оценке острой токсичности

Гематологические показатели периферической крови в процессе эксперимента изменялись незначительно в пределах нормы

(табл. 1), стоит отметить лишь достоверное увеличение абсолютного числа эритроцитов у самок на 14 день после введения препарата.

Таблица 1

Гематологические показатели животных при оценке острой токсичности, $M \pm m$ ($n = 10$)

Группа животных	Абсолютное число лейкоцитов, $\cdot 10^9/\text{л}$		Абсолютное число эритроцитов, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	
	до введения препарата	в конце эксперимента	до введения препарата	в конце эксперимента
Самки	$5,711 \pm 0,471$	$5,566 \pm 0,419$ $p = 0,683$	$5,181 \pm 0,464$	$7,454 \pm 0,240$ $p = 0,003$
Самцы	$4,275 \pm 0,313$	$5,582 \pm 0,364$ $p = 0,099$	$6,826 \pm 0,576$	$6,421 \pm 0,308$ $p = 0,530$

Макроскопическое исследование внутренних органов животных показало, что однократное введение настойки К. гравилатовидной не вызывает общепатологических и специфических деструктивных измене-

ний в органах и тканях животных. Внутренние органы животных экспериментальных групп анатомически правильной формы, их положение анатомически правильно; в брюшной полости, полости плевры и сре-

достения следы прозрачной жидкости, сосуды кровенаполнены.

Интрагастральное введение настойки К. гравилатовидной в течение 14 дней так же не оказало заметного влияния на общее состояние экспериментальных животных. Симптомы отравления отсутствовали, жи-

вотные в течение двух месяцев были активны, подвижны, изменений поведенческих реакций не отмечали, гибели животных не зарегистрировали. Динамика изменения веса была положительной и мало отличалась от таковой в контрольной группе животных (рис. 2).

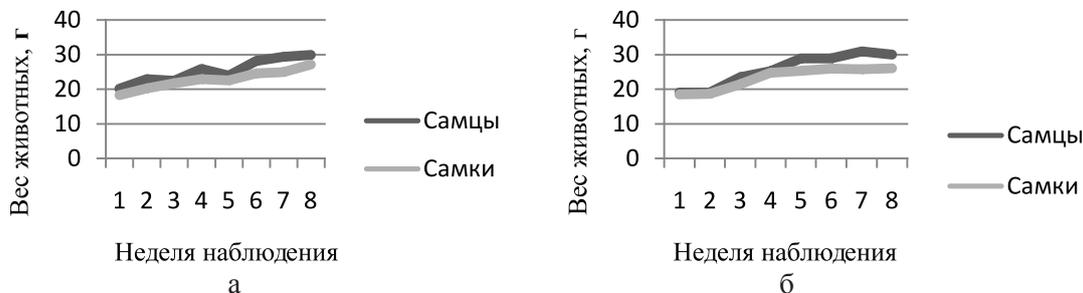


Рис. 2. Динамика изменения веса животных при оценке хронической токсичности: а – в эксперименте; б – в контроле

Гематологические показатели периферической крови животных контрольной и экспериментальной групп изменялись одина-

ково в пределах нормы (табл. 2), что можно объяснить незначительным изменением температурного режима в помещениях вивария.

Таблица 2

Гематологические показатели животных при оценке хронической токсичности, $M \pm m$ ($n = 10$)

Группа животных	Абсолютное число лейкоцитов, $\cdot 10^9/\text{л}$		Абсолютное число эритроцитов, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	
	до введения препарата	в конце эксперимента	до введения препарата	в конце эксперимента
Контроль, самки	$5,84 \pm 0,357$	$9,98 \pm 0,590$, $p = 0,000$	$3,50 \pm 0,446$	$6,29 \pm 0,475$ $p = 0,002$
Эксперимент, самки		$9,13 \pm 0,618$ $p = 0,005$		$5,65 \pm 0,767$ $p = 0,450$
Контроль, самцы	$7,44 \pm 0,805$	$6,92 \pm 0,473$ $p = 0,792$	$4,36 \pm 0,247$	$6,53 \pm 0,420$ $p = 0,001$
Эксперимент, самцы		$7,01 \pm 0,692$ $p = 0,764$		$7,49 \pm 0,480$ $p = 0,001$

Введение настойки К. гравилатовидной в течение 14 дней также не вызывало общепатологических и специфических деструктивных изменений в органах и тканях животных. Отмечено лишь некоторое увеличение относительного веса печени, селезенки и почек (табл. 3) у животных экспериментальной

группы. Достоверное увеличение относительного веса печени отметили лишь у самцов экспериментальной группы ($p = 0,000$). При гистохимическом исследовании печени существенных изменений общей гистоархитектоники органа, фиброзного или жирового изменения органа не установили.

Таблица 3

Относительный вес некоторых внутренних органов при оценке хронической токсичности, $M \pm m$ ($n = 10$)

Группа животных	Относительный вес, %			
	печени	селезенки	левой почки	правой почки
Контроль, самки	$4,84 \pm 0,105$	$0,61 \pm 0,048$	$0,66 \pm 0,018$	$0,69 \pm 0,024$
Эксперимент, самки	$5,02 \pm 0,103$ $p = 0,279$	$0,58 \pm 0,033$ $p = 0,408$	$0,65 \pm 0,020$ $p = 0,069$	$0,68 \pm 0,022$ $p = 0,505$
Контроль, самцы	$4,04 \pm 0,199$	$0,61 \pm 0,044$	$0,80 \pm 0,031$	$0,82 \pm 0,027$
Эксперимент, самцы	$5,32 \pm 0,199$ $p = 0,000$	$0,71 \pm 0,068$ $p = 0,279$	$0,89 \pm 0,046$ $p = 0,281$	$0,84 \pm 0,047$ $p = 0,536$

Выводы

Таким образом, настойка К. гравилатовидной при однократном и длительном пероральном введении в дозе 100 м/кг не оказывает общетоксического действия, оцениваемого по неврологическому статусу, состоянию вегетативных функций, поведенческой активности, приросту массы тела, гематологическим показателям. Полученные результаты дают право утверждать, что исследуемый растительный препарат не обладает токсическим эффектом при однократном и длительном пероральном введении.

Список литературы

1. Мяделец М.А., Дутова С.В. Хроматографическое изучение фенольных соединений *Coluriageoides* (Rosaceae) // Растительный мир Азиатской России. – 2012. – № 2 (10). – С. 43–48.
2. Антимикробная активность эфирных масел и водных извлечений из лекарственных растений Хакасии / С.В. Водолазова, М.А. Мяделец, М.Р. Карпова, Ю.В. Саранчина // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26. – № 2. – Вып. 2. – С. 54–58.
3. Водолазова С.В., Агеева Е.С., Саранчина Ю.В. Влияние препаратов колюрии гравилатовидной на фагоцитарную активность и цитокинпродуцирующую способность лейкоцитов периферической крови // Дни иммунологии в Сибири: материалы Всерос. научно-практ. конф. с межд. участием (Абакан, 26–27 апреля 2011 г.). – Абакан: Изд-во ГОУ ВПО «Хакасский гос. университет им. Н.Ф. Катанова», 2011. – С. 192–194.
4. Протективное действие настойки *Coluriageoides* (Rosaceae) на модели генерализованной стафилококковой инфекции / С.В. Дутова, Н.П. Неделькина, М.Р. Карпова, В.Ю. Чумаков // Российский иммунологический журнал. – 2012. – Т.6 (14). – № 3. – С. 74–75.
5. Дутова С.В., Карпова М.Р., Мяделец М.А. Иммунокорректирующее действие препаратов колюрии гравилатовидной при цитостатической болезни // Дни иммунологии в Сибири: материалы Всерос. научно-практ. конф. (г. Кызыл, 20–21 июня 2013 г.). – Красноярск, 2013. – С. 54–56.

6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.

References

1. Myadelets M.A., Dutova S.V. Chromatographic study of phenolic compounds of *Coluriageoides* (Rosaceae) // *Flora Asian Russia*. 2012. no. 2 (10). pp. 43–48.
2. Vodolazova S.V., Myadelets M.A., Karpova M.R., Saranchina Yu.V. *Siberian Journal of Medicine*. 2011. T. 26. no. 2. pp. 54–58.
3. Vodolazova S.V., Ageeva E.S., Saranchina Yu.V. Influence of drugs of *Coluriageoides* on phagocytic activity and cytoinprodactionsability of peripheral blood leukocytes // *Materialy V serossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Dniimmunologii v Sibiri»* (Proc. of the All-Russian scientific-practicalconf. with int. part. «Days of Immunology in Siberia»). Abakan, 2011. pp. 192–194.
4. Dutova S.V., Nedelkina N.P., Karpova M.R., Chumakov VYu. *Russian Journal of Immunology*. T.6 (14). 3.2012. pp. 74–75.
5. Dutova S.V., Karpova M.R., Myadelets M.A. Immunocorrective effects of drugs of *Coluriageoides* at cytostatic disease // *Materialy V serossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Dniimmunologii v Sibiri»* (Proc. of the All-Russian scientific-practicalconf. with int. part. «Days of Immunology in Siberia»). Krasnoyarsk, 2013. pp. 54–56.
6. *Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) issledovaniyu nobykh farmakologicheskikh veschestv* (Guidelines for experimental (preclinical) studies of new pharmacological agents). Moscow, of Publisher «Medicine», 2005. 832 p.

Рецензенты:

Килина О.Ю., д.м.н., зам. директора по НР Медико-психолого-социального института, ФГБОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», Минобрнауки России, г. Абакан;

Складнева Е.Ю., д.в.н., доцент кафедры морфологии и физиологии животных, ФГБОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», Минобрнауки России, г. Абакан.

Работа поступила в редакцию 14.08.2013.

УДК 615.243 + 004.942

**ПРОТИВОЯЗВЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ АЛЮМИНИЕВОЙ СОЛИ
ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ
ИЗУЧЕНИЯ IN SILICO И IN VIVO**

Карпова Е.М., Савельева К.Р., Хлябич К.Г.

*ФБУ «Государственный институт кровезаменителей и медицинских препаратов»,
Москва, e-mail: karpova_e_m@mail.ru*

Синтезирована алюминиевая соль хондроитина сульфата – новое производное природного мукополисахарида хондроитина. Ранее в экспериментальных исследованиях продемонстрированы регенерирующая активность, ранозаживляющие и противовоспалительные свойства хондроитина. Предположительно, впервые полученная алюминиевая соль хондроитина сульфата является фармакологически перспективным соединением с противовоспалительным действием за счет антацидных свойств алюминия, противовоспалительного и ранозаживляющего эффекта хондроитина. Цель работы заключалась в изучении противовоспалительного действия алюминиевой соли хондроитина сульфата на основании компьютерного прогнозирования и экспериментального исследования на модели ацетатной язвы. Фармакологическая активность алюминиевой соли хондроитина сульфата спрогнозирована по результатам компьютерного моделирования с помощью программного продукта PASS. С использованием алгоритма PASS предсказано наличие у изучаемого соединения противовоспалительных свойств (*in silico*). При изучении гастропротекторного действия *in vivo* на модели ацетатной язвы у экспериментальных животных показано, что алюминиевая соль хондроитина сульфата стимулирует заживление дефектов слизистой желудка.

Ключевые слова: алюминиевая соль хондроитина сульфата, прогнозирование фармакологической активности, ацетатная язва, противовоспалительное действие

**ANTIULCER ACTIVITY OF CHONDROITIN SULFATE ALUMINIUM SALT BASED
ON STUDY IN SILICO AND IN VIVO**

Karpova E.M., Saveleva K.R., Khlyabich K.G.

State Institute of Blood Substitutes and Medical Preparations, Moscow, e-mail: karpova_e_m@mail.ru

Had obtained chondroitin sulfate aluminium salt – the new derivate of natural mucopolysaccharide chondroitin. Heretofore, in experimental studies chondroitin showed regenerating properties, wound healing and anti-inflammatory activities. Presumably for the first time produced chondroitin aluminium salt presence antiulcer action because of aluminium's antacidic effect, chondroitin's wound healing and anti-inflammatory activities. The aim of investigation includes study of chondroitin aluminium salt's antiulcer action using computer prediction and experimental data observed on acetate ulcer model. The pharmacological activity of chondroitin sulfate aluminium salt had prognosticated on computer simulation results using software product PASS. Antiulcer activity of investigated substance had predicted using PASS algorithm (*in silico*). In experimental examination of antiulcerogenic effect *in vivo* on acetate ulcer model we have revealed, that chondroitin sulfate aluminium salt excites the healing mucous coat of stomach defects.

Keywords: chondroitin sulfate aluminium salt, pharmacological activity prediction, acetate ulcer model, antiulcer activity

Кислотозависимые заболевания, обусловленные избыточной продукцией соляной кислоты в желудке, занимают ведущее место в структуре заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки: в странах Западной Европы страдают в среднем 8,2% населения, в США – от 7 до 10%, в Японии – 11%, в Индии – 25%. В России доля больных с впервые выявленной язвенной болезнью за последние годы возросла с 18 до 26% [2].

При комплексной фармакотерапии язвенной болезни антациды являются препаратами выбора благодаря целому ряду преимуществ – быстрое купирование боли и диспепсии, адсорбирующие и цитопротективные свойства, способность корригировать моторику кишечника и повышение качества рубцевания язвы [10]. Среди современных антацидов достаточно распространены препараты алюминия, кото-

рые, наряду с перечисленными эффектами, улучшают процессы регенерации эпителиальных клеток, стимулируют развитие микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка и способствуют снижению протеолитической активности желудочного сока [6, 9].

Экспериментально и клинически изучена эффективность применения ряда полисахаридов растительного происхождения для лечения язвенной болезни [3, 5]. В клинической практике успешно применяется сукральфат (препараты Вентер, Ульгастрон), представляющий собой комплекс алюминия с сульфатом сахарозы [6].

В ФБУ «ГИКИМП» на протяжении длительного времени изучают мукополисахариды, в частности хондроитина сульфат, соли которого с различными элементами – натрием, медью, алюминием и т.д., обладают специфическими свойствами. На основа-

ний результатов экспериментальных исследований хондроитина сульфата, в которых показана его регенерирующая активность при экспериментальных повреждениях слизистой желудка [4], противовоспалительное и ранозаживляющее действие [8], сделано предположение, что алюминиевая соль хондроитина сульфата (АI-ХС) может являться перспективным соединением с гастропротекторным действием за счет противовоспалительного и ранозаживляющего эффекта хондроитина и антацидных свойств алюминия.

В настоящее время в качестве одного из первых этапов скрининга фармакологически активных веществ достаточно часто используются доэкспериментальные методы *in silico* (от *in silicon*, т.е. «в кремнии») [13], предваряющих экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo*. Комплексный подход, заключающийся в прогнозировании фармакологической активности новых соединений на основании их химической структуры с последующим экспериментальным изучением, успешно реализуется исследователями при скрининге перспективных соединений с различными видами активности [11, 12].

Целью работы явилась оценка противоязвенного действия алюминиевой соли хондроитина сульфата по результатам компьютерного прогнозирования *in silico* и исследования на модели экспериментальной язвы *in vivo*.

Материалы и методы исследования

Прогноз спектра фармакологической активности и вероятных механизмов реализации потенциальных эффектов осуществляли с помощью веб-сервиса для предсказания спектра активности новых веществ PASS, современная версия которого прогнозирует более 4300 видов биологической активности со средней точностью около 95% [1, 7].

Экспериментальное исследование по оценке протективного действия АI-ХС и её влияния на развитие и заживление язвенных повреждений слизистой обо-

лочка желудка исследовали у крыс на модели ацетатной язвы Окабе [14], которая приводит к постепенному развитию изъязвлений на поврежденном участке слизистой оболочки. Исследование проведено на беспородных крысах-самцах массой 220 ± 10 г, по 10 животных в группе сравнения. Крысам под наркозом с помощью специального приспособления локально на слизистую оболочку желудка наносили 70%-й раствор уксусной кислоты. После данной операции животным вводили ежедневно внутривенно АI-ХС в дозе 300 мг/кг на протяжении 14 суток. В качестве препарата сравнения использовали препарат Вентер (сукральфат) производства КРКА, д.д., Ново место, Словения, имеющий структурную формулу, близкую к изучаемому препарату и обладающий гастропротекторным действием. Препарат сравнения в дозе 300 мг/кг вводили по аналогичной схеме. Контрольным животным вводили эквивалентный физиологический раствор. По окончании эксперимента производили морфометрию деструкций слизистой оболочки желудка. Материал, полученный из краев и дна язвы, исследовали гистологически на светооптическом уровне.

Полученные данные подвергали статистической обработке общепринятым методом с использованием *t*-критерия (Стьюдента). Межгрупповые различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

В связи с тем, что активность АI-ХС в отношении организма животных до настоящего времени не изучалась, нами был произведен анализ потенциальных фармакологических свойств данного соединения с помощью программного продукта PASS, разработанного в НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН [7].

Применение алгоритма данного программного продукта для АI-ХС позволило предсказать более 40 видов биологической активности с уровнем вероятности проявления от 0,3 и выше [1]. Из спрогнозированных видов биологической активности и вероятных механизмов их реализации были выбраны специфические эффекты, участвующие в реализации противоязвенного действия изучаемого соединения (табл. 1).

Таблица 1

Влияние АI-ХС на слизистую оболочку желудка на основании результатов компьютерного моделирования

№ п/п	Вид фармакологической активности	Вероятность проявления прогнозируемой активности
1	Противоязвенная	0,421
2	Антипротеазная	0,356
3	Антирадикальная	0,320

При экспериментальном изучении противоязвенного действия исследуемого соединения в сравнении с препаратом Вентер на модели ацетатной язвы признаки поражения слизистой желудка были выражены

в разной степени в зависимости от применяемого препарата.

У контрольных животных на слизистой желудка четко видны язвы клиновидной формы с приподнятыми краями, локализа-

ция в области аппликации уксусной кислоты. На гистологических препаратах видно, что в язвенный процесс вовлечены все слои желудочной стенки. В окружающих язву участках желудка наблюдалась характерная серозная экссудация и лейкоцитарная инфильтрация слизистой, подслизистого и мышечных слоёв.

После курсового введения АІ-ХС дефект слизистой в зоне нанесения уксусной кислоты менее выражен, гиперемия практически отсутствовала. На гистологических срезах наблюдались выраженные признаки регенерации, грануляционная ткань заполняла язву практически до уровня дна крипт. Площадь поражения достоверно уменьшилась на 73% по сравнению с контролем (табл. 2).

Таблица 2

Влияние АІ-ХС и препарата сравнения Вентер на заживление слизистой оболочки желудка у экспериментальных животных

№ п/п	Группа сравнения (N = 10)	Площадь дефекта слизистой оболочки желудка, мм ²
1.	АІ-ХС	8,95 ± 2,32
2.	Вентер	16,58 ± 3,83
3.	Контроль	31,23 ± 8,30

В аналогичных условиях при введении препарата сравнения Вентер после индукции язвы макроскопически так же обнаруживался дефект слизистой. Микроскопически отмечались признаки регенерации всех слоев, на дне язвы появлялась нежная сеть фиброзной ткани. Препарат сравнения Вентер способствовал статистически достоверному сокращению площади поражения лишь на 47% по сравнению с контролем.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что АІ-ХС не уступает препарату сравнения Вентер по способности стимулировать восстановление нарушенной целостности слизистой оболочки желудка у лабораторных животных.

Заключение

На основании результатов проведенных исследований *in silico* и *in vivo* установлено, что АІ-ХС обладает противоязвенным действием. По выраженности терапевтического эффекта АІ-ХС превосходит препарат сравнения Вентер при экспериментальной язве желудка у крыс.

Алюминиевая соль хондроитина сульфата является перспективным соединением для создания лекарственных препаратов

с гастропротекторным действием. Вероятными механизмами реализации противоязвенного действия АІ-ХС, установленного в эксперименте, являются антипротеазная активность и антирадикальный эффект, как элемент противовоспалительной активности исследуемого соединения.

Прогноз спектра фармакологической активности алюминиевой соли хондроитина сульфата с помощью алгоритма программного продукта PASS (*in silico*) подтвержден результатами экспериментальных исследований на лабораторных животных (*in vivo*). Таким образом, результаты прогнозирования могут рассматриваться как основание для планирования скрининговых исследований по экспериментальному изучению фармакологической активности новых веществ.

Список литературы

1. Веб-сервис для прогнозирования спектра активности новых веществ [Электронный ресурс]. – URL: <http://pharmaexpert.ru/passonline> (дата обращения 05.03.2012).
2. Место антацидов в современной терапии язвенной болезни / В.Т. Ивашкин, Е.К. Баранская, О.С. Шифрин, Е.Ю. Юрьева // РМЖ. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 42–46.
3. Лавренова Г.Ю., Чернов И.П. Сравнительная оценка влияния некоторых растительных полисахаридов на воспалительный процесс и регенерацию хронической язвы // Фармакология и токсикология. – 1983. – № 4. – С. 85–89.
4. Лагодский Я.В. Влияние предварительного энтерального введения хондроитин-4-сульфата натрия на развитие ацетатной язвы // 5-я научная конференция патофизиологов: тезисы докладов. – Рига, 1983. – С. 129–130.
5. Логинов А.С., Миронов В.А., Амиров Н.Ш. Влияние препаратов из плодов облепихи на заживление экспериментальной язвы желудка // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1983. – № 6. – С. 67–71.
6. Оковитый С.В., Гайворонская В.В. Клиническая фармакология антацидных средств. – СПб: ФАРМИНДЕКС-ПРАКТИК, 2005. – С. 3–12.
7. Компьютерное предсказание биологической активности химических веществ: Виртуальная хемогеномика / В.В. Пороиков, Д.А. Филимонов, Т.А. Глоризонова и др. // Вестник ВОГиС. – 2009. – Т. 13, № 1. – С. 137–143.
8. Хлябич Г.Н., Смирнова Т.Ю., Васюков С.Е. // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 1997. – № 4. – С. 27–29.
9. Шептулин А.А. Новое в антацидной терапии кислотозависимых заболеваний // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1997. – № 3. – С. 53–55.
10. Ушкалова Е.А. Клиническая фармакология современных антацидов // Фарматека. – 2006. – № 11. – С. 1–6.
11. Ertl P. QSAR Analysis through the World-Wide Web // CHIMIA Int. J. Chem. – 1998. – Vol. 52. – P. 673–677.
12. Lagunin A., Filimonov D.A., Poroikov V.V. Multi-targeted natural products evaluation based on biological activity prediction with PASS // Cur. B. Phar. – 2010. – Vol. 16. – P. 1703–1717.
13. Sieburg H.B. Physiological Studies in silico // Studies in the Sciences of Complexity. – 1990. – Vol. 12. – P. 321–342.
14. Takagi K., Okabe S., Saziki R. A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing // Jap. journal of pharmac. – 1969. – Vol. 19. – P. 418–426.

References

1. Veb-servis dlja prognozirovanija spektra aktivnosti novyh veshhestv (Predictive service PASS Online) Available at: <http://pharmaexpert.ru/passonline> (accessed 05.03.2012).
2. Ivashkin V.T., Baranskaja E.K., Shifrin O.S., Jur'eva E.Ju. *RMJ*, 2002. Vol. 4, no. 2. pp. 42–46.
3. Lavrenova G.Ju., Chernov I.P. *Farmakologija i toksikologija*, 1983. no. 4. pp. 85–89.
4. Lagodskij Ja.V. *Tezisy dokladov 5-ja nauchnaja konferencija patofiziologov*. Riga, 1983. pp. 129–130.
5. Loginov A.S., Mironov V.A., Amirov N.Sh. *Patol. fiziologija i jeksperim. terapija*. 1983. no. 6. pp. 67–71.
6. Okovityj S.V., Gajvoronskaja V.V. *Klinicheskaja farmakologija antacidnyh sredstv* (Clinical pharmacology antacids). Saint-Petersburg, 2005. pp. 3–12.
7. Porojkov V.V., Filimonov D.A., Glorizova T.A. *Vestnik VOGiS*, 2009. Vol. 13, no. 1. pp. 137–143.
8. Hljabich G.N., Smirnova T.Ju., Vasjukov S.E. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*, 1997. no.4. pp. 27–29.
9. Sheptulin A.A. *Ros. zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol.*, 1997. No. 3. pp. 53–55.
10. Ushkalova E.A. *Farmateka*, 2006. no.11. pp. 1–6.
11. Ertl P. *CHIMIA Int. J. Chem*, 1998. Vol. 52. pp. 673 – 677.
12. Lagunin A., Filimonov D.A., Poroikov V.V. *Cur. B. Phar.*, 2010. Vol. 16. pp. 1703–1717.
13. Sieburg H.B. *Studies in the Sciences of Complexity*, 1990. Vol. 12. pp. 321–342.
14. Takagi K., Okabe S., Saziki R. *Jap. journal of pharmac.*, 1969. Vol. 19. pp. 418–426.

Рецензенты:

Суханов Ю.С., д.м.н., профессор, зав. лабораторией технологии кровезаменителей, ФБУ «Государственный институт кровезаменителей и медицинских препаратов» Министерства промышленности и торговли РФ, г. Москва;

Хлябич Г.Н., д.м.н., профессор, директор, ФБУ «Государственный институт кровезаменителей и медицинских препаратов» Министерства промышленности и торговли РФ, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 16.08.2013.

УДК 615.1/4

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИННОВАЦИОННОГО ПРЕПАРАТА, ПРЕДНАЗНАЧЕННОГО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ ХИМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ ГЛАЗ ВЕЩЕСТВАМИ РАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

Колосов Р.В., Беловолов А.Ю., Назаров В.Б., Gladkikh В.Д.

ФГУП «Научно-производственный центр «Фармзащита» Федерального медико-биологического агентства», Химки, e-mail: info@atompharm.ru

Обсуждаются результаты доклинической оценки безопасности и специфической активности лекарственной формы препарата Педифен (0,25% раствор в виде спрея). В опытах на грызунах показано, что тестируемый препарат по параметрам острой токсичности относится к классу практически нетоксичных веществ, не обладает аллергенными и иммунотоксичными свойствами. При интраконъюнктивальном введении в максимально возможной дозе модельный образец препарата не оказывает раздражающего действия на слизистые оболочки глаз лабораторных животных. По критериям параметров острой и подострой токсичности лекарственная форма тестируемого препарата не имеет противопоказаний для клинических испытаний и медицинского применения. Результаты экспериментальной оценки специфической активности свидетельствуют, что применение педифена в ранние сроки после поражения глаз ирритантами способствует более быстрому восстановлению поврежденных слизистых и роговицы лабораторных животных, а также предупреждает развитие отдаленных последствий.

Ключевые слова: ирританты, педифен, раздражающее действие

PRE-CLINICAL EVALUATION OF INNOVATIVE PREPARATION FOR THE PREVENTION AND THERAPY OF CHEMICAL EYE BURNS IRRITABILITY

Kolosov R.V., Belovolov A.J., Nazarov V.B., Gladkikh V.D.

«Pharmaceutical Protection», Federal Medical-Biological Agency of Russia,
Khimki, e-mail: info@atompharm.ru

Under discussion are the results of preclinical safety assessment and the specific activity of the dosage form of the preparation Pedifen (0,25% solution in the form of a spray). The experiments on rodents show that by the acute toxicity parameters the tested preparation is classified as substance practically nontoxic with no allergenic and immunotoxic properties. After intracconjunctival injection in maximum dose the model sample of the preparation does not have irritating effect on the mucous membranes of the eyes of laboratory animals. According to the criteria of the acute and subacute toxicity the dosage form of the tested preparation has no contraindications for clinical research and medical application. The results of the experimental evaluation of the specific activity show that the use of the preparation Pedifen shortly after irritant eye-lesion stimulates faster recovery of the damaged mucous membranes and cornea of laboratory animals and prevents the development of negative effects in the long term.

Keywords: irritants, pedifen, irritating

Острые поражения веществами раздражающего действия нередко сопровождаются химическими ожогами глаз, которые характеризуются длительностью течения патологического процесса и развитием осложнений (посттравматический кератит, травматическая катаракта и пр.), в ряде случаев приводящих к снижению остроты зрения и инвалидизации потерпевших [1, 4–6]. В этой связи проблема профилактики и лечения осложнений острых поражений слизистых оболочек глаз раздражающими веществами сохраняет свою актуальность, что обуславливает необходимость разработки эффективных и безопасных средств профилактики и терапии.

Важной составляющей комплексной терапии при поражении ирритантами является купирование болевого синдрома, так как поток болевых импульсов является три-

герным механизмом для инициации других патологических эффектов (механическое повреждение пораженных участков, психомоторное возбуждение, вазомоторные реакции и др.). Выбор анестетика в качестве препарата для подавления болевого и раздражающего действия ирритантов обусловлен способностью местных анестетиков понижать (или полностью подавлять) возбудимость чувствительных нервных окончаний слизистых при непосредственном контакте.

Целью исследования являлась экспериментальная оценка безопасности и специфической активности лекарственной формы препарата Педифен (0,25%-й раствор N, M-диэтил-5,5-дифенил-2-пентиламина гидрохлорида в виде спрея; технология синтеза апробирована в заводских условиях ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России) в опытах на грызунах.

Материалы и методы исследования

Оценку параметров острой токсичности проводили в опытах на половозрелых лабораторных животных (ЛЖ): белых мышах, белых крысах при внутрижелудочном введении; в опытах на крысах и кроликах – при интраконъюнктивальном введении. Для определения показателей острой токсичности при внутрижелудочном введении модельный образец препарата *per os* вводили через атравматичный металлический зонд в возрастающих дозах по Литчфилду-Уилкоксоу [3]. Для достижения больших доз препарата введение осуществляли повторно с интервалом 20–30 минут в течение 4 часов. Расчеты величин медианно-летальных доз (LD_{50}) проводили по В.Б. Прозоровскому, 1978 [8]. При интраконъюнктивальном введении модельный образец препарата вводили капельно в конъюнктивальные мешки и на роговицу ЛЖ в максимальных дозах. Объем вводимого препарата при этом соответствовал максимально технически возможному для введения в течение дня. Соответственно для крыс и кроликов указанные объемы составляли 1,0 и 8,0 мл. Контрольные животные получали аналогичные по объемам введения растворы воды для инъекций. Наблюдение за животными осуществлялось в течение 14 дней.

Для оценки подострой токсичности модельного образца препарата при интраконъюнктивальном введении грызунам его вводили в максимальной терапевтической дозе, составляющей 0,1 мл/кг (дозировали каплями с помощью автоматической микропипетки). На мышах линии *CBA*, крысах и морских свинках обоего пола была оценена иммунотоксичность модельного образца препарата по показателям неспецифического, специфического гуморального и клеточного иммунитета при его введении в течение 14 дней в максимальной терапевтической дозе. При исследовании аллергенных свойств применяли реакции общей анафилаксии и иммунных комплексов, конъюнктивальной пробы и непрямой реакции дегрануляции тучных клеток после интраконъюнктивального введения препарата в той же дозе в течение 5 дней.

Исследование специфической активности препарата проводили на кроликах обоего пола породы Шиншилла: на фоне развивающейся клинической картины поражения ирритантами (слезотечение, гиперемия конъюнктивы, нарастание отека век и т.д.) производили двукратное (с интервалом в 10 с) и повторное (через 30 мин) закапывание 0,05 мл препарата в конъюнктивальный мешок правого глаза. Наблюдение за глазами животных начинали сразу же после воздействия ирританта и осуществляли в течение 14 суток. В ходе проведения эксперимента регистрировали следующие офтальмологические показатели: выраженность блефароспазма (по продолжительности сокращения круговой мышцы глаза, с), слезотечения (по интенсивности смачивания бумажной ленты, мм), гиперемии конъюнктивы век и склеры (по бальной шкале: 1 балл – сосуды инъецированы, 2 балла – отдельные сосуды трудно различимы, 3 балла – диффузное глубокое покраснение), отека век (по бальной шкале: слабый отек век – 1 балл, выраженный отек с частичным выворачиванием век – 2 балла, в результате отека глаз закрыт наполовину – 3 балла, в результате отека век глаз закрыт более чем наполовину – 4 балла). Определяли выраженность зрачковой и роговичного рефлексов (оценку зрачкового реф-

лекса проводили в помещении со слабым освещением, в качестве светового раздражителя использовали узкий пучок направленного света; диаметр зрачка определяли линейным пуриллометром). Наличие повреждений конъюнктивы и роговицы оценивали посредством флуоресцеиновой пробы (в конъюнктивальный мешок глаза вводили 1–2 капли 0,5% раствора флуоресцеина натрия: при появлении зеленого окрашивания эпителия роговицы проба оценивалась как положительная (+), что свидетельствовало о повреждении роговицы). В ряде случаев глаза животных подвергали гистоморфологическим исследованиям.

Статистическая обработка экспериментальных данных выполнялась с помощью простого сравнения средних по *t*-критерию Стьюдента [2].

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты оценки острой пероральной токсичности тестируемой лекарственной формы препарата Педифен в опытах на ЛЖ свидетельствуют о том, что видовая чувствительность и половые различия в токсичности отсутствуют. Гибели мышей (крыс) при введении доз модельного образца препарата до максимального значения (15 г/кг) не наблюдалось. На вскрытии ЛЖ в конце эксперимента (через 14 дней) анатомо-морфологических различий между животными опытной группы и контролем не установлено. Анализ величин массовых коэффициентов внутренних органов также не выявил каких-либо достоверных отличий между группами ЛЖ, получившими модельный образец препарата, по отношению к контрольной группе. При интраконъюнктивальном введении модельного образца препарата гибели ЛЖ, внешних патологических проявлений, которые можно было бы интерпретировать как признаки интоксикации, также не отмечалось.

Результаты токсикометрии, данные наблюдений за экспериментальными животными в 14-дневном периоде после острого введения модельного образца препарата и результаты патоморфологических исследований позволяют отнести педифен к VI классу относительно безвредных лекарственных веществ [10].

Результаты оценки подострой токсичности (при ежедневном интраконъюнктивальном введении кроликам модельного образца препарата в максимальной терапевтической, 3-х и 10-кратной максимальной терапевтической дозах в течение 14 дней) не выявили местно-раздражающего действия на слизистую глаз, функциональных сдвигов со стороны сердечно-сосудистой системы; изменений гематологических и биохимических показателей крови; дистрофических, деструктивных, очаговых склеротических изменений в паренхиматозных клетках и строме органов.

Результаты вскрытия и макроскопического исследования в подостром эксперименте не выявили изменения массы центральных органов иммунной системы. Иммунотоксического влияния модельного образца препарата на естественную резистентность организма, оцениваемого посредством сравнения фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов мышей линии *СВА* опытных и контрольных групп, также не выявлено.

При исследовании влияния модельного образца препарата на специфический гуморальный иммунный ответ определяли титр гемагглютининов в опытных и контрольных группах мышей линии *СВА*, иммунизированных эритроцитами барана. Выявлена тенденция увеличения как общего титра антител, так и IgG-антител, не носящая статистически достоверного характера.

Влияние модельного образца препарата на специфический клеточный иммунитет оценивали по выраженности реакции гиперчувствительности замедленного типа. Для индукции гиперчувствительности мышей линии *СВА* сенсибилизировали эритроцитами барана с дальнейшим (на 5 сутки эксперимента) введением разрешающей дозы антигена под апоневротическую пластинку. При этом не выявлено ни стимулирующего, ни ингибирующего действия.

Результаты исследования возможно-го аллергенного действия модельного образца препарата в опытах на морских свинках показали, что он не обладает аллергенными свойствами, судя по реакции общей анафилаксии при применении препарата даже в дозах, превышающих терапевтические на порядок. Кроме того, конъюнктивальные пробы, реакции дегрануляции тучных клеток крыс и иммунных комплексов у морских свинок были отрицательными.

После инстилляций ирританта – ортохлорбензилиденмалонитрила (вещество «CS») – в конъюнктивальную полость глаза крыс, наряду с резко выраженным корнеальным синдромом, отмечались гиперемия и отёк конъюнктивы, приводящие к появлению участков хемоза, поверхностного некроза. Через 15–30 минут отмечалось обильное слезотечение (40–60 мм), с последующим развитием блефароспазма, гиперемии конъюнктивы (интенсивностью 2–3 балла), отёка конъюнктивы (1–2 балла) и снижением чувствительности роговицы. При проведении флуоресцеиновой пробы отмечалось интенсивное окрашивание в нижних квадрантах глаз. Через сутки, по данным офтальмоскопии, выявлялись ло-

кальные и очаговые помутнения эпителия роговицы (1–2 балла), микро – и очаговые помутнения (в виде кристаллических бесцветных и коричневатых включений) в поверхностных и передних слоях стромы. В ряде случаев наблюдали обширный инфильтрат роговицы с васкуляризацией и рубцовыми изменениями. На гистологических препаратах фиксировались специфические проявления серозно-гнойного конъюнктивита, очаговые дистрофические изменения эпителия роговицы и отёк стромы.

Наблюдаемые у животных клинко-гистологические изменения соответствовали химическому ожогу глаз 2 степени [9].

Стихание воспалительных и деструктивных изменений, подтверждённое во всех экспериментах морфологическим контролем, наступало на 7–9 сутки после инстилляций раствора ирританта (к 6–8 суткам исчезала гиперемия конъюнктивы, к 7–9 суткам стихал отёк конъюнктивы, флуоресцеиновая проба становилась отрицательной).

На фоне лечения педифеном проявления химического ожога глаз купировались в 2–3 раза быстрее, чем без лечения: гиперемия и отёк конъюнктивы исчезали на 3–5 сутки; на 4–5 сутки флуоресцеиновая проба становится отрицательной.

Лечебно-профилактический эффект педифена обусловлен тем обстоятельством, что, наряду с местным анестезирующим действием, он обладает антиоксидантной, противовоспалительной и иммуностимулирующей активностью, антимикробными свойствами в отношении грамположительной и грамотрицательной микрофлоры, улучшает отток жидкости из передней камеры глаза [7], что обуславливает сокращение сроков течения воспалительного процесса и способствует регенераторным процессам.

С целью оценки возможности профилактики (посредством педифена) развития отдалённых последствий поражений глаз, инициируемых ирритантами, ЛЖ подвергались биомикроскопии роговицы и конъюнктивы через 3 месяца после инстилляций вещества «CS» в конъюнктивальную полость. Результаты исследования свидетельствуют, что в ряде случаев фиксировались как поверхностные, так и глубокие очаги помутнения стромы различной формы, прорастание через лимб поверхностных и глубоких сосудов. Данные, характеризующие эффективность педифена по предупреждению развития отдалённых последствий, вызываемых веществом «CS», представлены в таблице.

Влияние лекарственных препаратов на предупреждение отдалённых последствий (по наблюдениям через 3 месяца) после поражения глаз веществом «С»

Оцениваемый интегральный показатель	Наличие патологических изменений (%) у животных		
	1 группа	2 группа	3 группа
Патология конъюнктивы	0%	0%	25%
Патология роговицы	25%	62%	75%

Выводы

1. В опытах на грызунах (мыши, крысы) показано, что лекарственная форма препарата Педифен 0,25% по параметрам острой токсичности относится к классу практически нетоксичных веществ.

2. При интраконъюнктивальном введении в максимально возможной дозе (более 5 г/кг) модельный образец препарата не оказывал выраженного раздражающего действия на слизистые оболочки глаз лабораторных животных.

3. Лекарственная форма препарата Педифен 0,25% не обладает аллергенными и иммунотоксичными свойствами.

4. По критериям параметров острой и подострой токсичности лекарственная форма препарата Педифен 0,25% не имеет противопоказаний для клинических испытаний и медицинского применения.

5. Экспериментальная оценка эффективности лекарственной формы препарата Педифен 0,25% в виде спрея показала, что применение указанного препарата в ранние сроки после поражения глаз ирритантами значительно сокращает сроки проявления раздражающего действия, способствует более быстрому восстановлению поврежденных слизистых и роговицы, а также предупреждает развитие отдаленных последствий.

Список литературы

1. Комбинированная травма глаз при выстреле из газового ствольного оружия самообороны / Ю.С. Астахов, Р.В. Бабаханян, Г.И. Даль и др. // Вестник офтальмологии. – 1995. – Т. 3, № 4. – С. 9–11.
2. Бейли Н. Статистические методы в биологии. – М.: Мир, 1963. – 271 с.
3. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. – М.: Медицина, 1974. – 143 с.
4. Лебедев В.Н. Судебно-медицинская характеристика повреждений, причинённых из 7,62 мм газового пистолета модели 6П42 (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. – СПб., 1999. – 9 с.

5. Литвин Ф.И. Судебно-медицинская характеристика поражений органов зрения человека, причинённых выстрелами из газового оружия: автореф. дис. ... канд. – СПб., 2002. – 11 с.

6. Муковский Л.А., Шумакова К.М., Куглеев А.А. и др. Отдалённые последствия поражения глаз газовым оружием в аэрозольной упаковке // Актуальные вопросы теоретической и прикладной токсикологии: сб. тезисов докладов 1 Всероссийской конференции токсикологов. – СПб., 1995. – Т. 2. – С. 60.

7. Онуфриенко М. Э. Фармако-токсикологическая оценка педифена: дис. ... канд. ветер. наук. – СПб., 1995. – 151 с.

8. Прозоровский В.Б., Прозоровская М., Демченко В.М. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки // Фармакол. и токсикол. – 1978. – № 4. – С. 497–502.

9. Пучковская Н.А., Шульгина Н.С., Непомнящая В.М. Патогенез и лечение ожогов глаз и их последствий. – М.: Медицина. – 1973. – 192 с.

10. H. Hodge et al. Clinical Toxicology of Commercial Products // Acute Poisoning. Ed. IV, Baltimore, 1975. – 427 p.

References

1. Astahov Ju.S., Babahanjan R.V., Dal' G.I. i dr. Kombinirovannaja travma glaz pri vystrele iz gazovogo stvol'nogo oruzhija samooborony. // Vestnik oftal'mologii. 1995. T.3, no. 4. pp. 9–11.
2. Bejli N. Statisticheskie metody v biologii. M.: «Mir», 1963. 271 p.
3. Gacura V.V. Metody pervichnogo farmakologicheskogo issledovanija biologicheski aktivnyh veshhestv. M., «Medicina», 1974. 143 p.
4. Lebedev V.N. Sudebno-medicinskaja harakteristika povrezhdenij, prichinjonnyh iz 7,62 mm gazovogo pistoletamodeli 6P42 (jeksperimental'noe issledovanie): Avtoreferat kand. dis. SPb. 1999. 9 p.
5. Litvin F.I. Sudebno-medicinskaja harakteristika porazhenij organov zrenija cheloveka, prichinjonnyh vystrelami iz gazovogo oruzhija: Avtoreferat kand. dis. SPb. 2002. 11 p.
6. Mukovskij L.A., Shumakova K.M., Kugleev A.A. i dr. Otdaljonnye posledstvija porazhenija glaz gazovym oruzhjem v ajerozol'noj upakovke. //V kn. «Aktual'nye voprosy teoreticheskoi i prikladnoj toksikologii. Sb. tezisov dokladov 1 Vserossijskoj konferencii toksikologov». SPb.: 1995. T. 2. pp. 60.
7. Onufrienko M. Je. Farmako-toksikologicheskaja ocenka pedifena. Dissertacija kand. veterinarn. nauk. SPb.: 1995. 151 p.
8. Prozorovskij V.B., Prozorovskaja M., Demchenko V.M. Jekspress-metod opredelenija srednej jeffektivnoj dozy i ee oshibki Farmakol. i toksikol. 1978, no. 4. pp. 497–502.
9. Puchkovskaja N.A., Shul'gina N.S., Nepomnjashhaja V.M. Patogenez i lechenie ozhogov glaz i ih posledstvij. M.: Medicina. 1973. 192 p.
10. H. Hodge et al. Clinical Toxicology of Commercial Products. Acute Poisoning. Ed. IV, Baltimore, 1975. 427 p.

Рецензенты:

Образцов Н.В., д.м.н., с.н.с., профессор кафедры «Токсикология и клиническая фармакология», ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России», г. Москва;

Сарманаев С.Х., д.м.н., профессор, зав. кафедры «Токсикология и клиническая фармакология» ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России», г. Москва.
Работа поступила в редакцию 16.08.2013.

(<http://www.rae.ru/fs/>)

В журнале «Фундаментальные исследования» в соответствующих разделах публикуются научные обзоры, статьи проблемного и фундаментального характера по следующим направлениям.

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| 1. Архитектура | 12. Психологические науки |
| 2. Биологические науки | 13. Сельскохозяйственные науки |
| 3. Ветеринарные науки | 14. Социологические науки |
| 4. Географические науки | 15. Технические науки |
| 5. Геолого-минералогические науки | 16. Фармацевтические науки |
| 6. Искусствоведение | 17. Физико-математические науки |
| 7. Исторические науки | 18. Филологические науки |
| 8. Культурология | 19. Философские науки |
| 9. Медицинские науки | 20. Химические науки |
| 10. Педагогические науки | 21. Экономические науки |
| 11. Политические науки | 22. Юридические науки |

При написании и оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил.

- Заглавие статей должны соответствовать следующим требованиям:
 - заглавия научных статей должны быть информативными (*Web of Science* это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных);
 - в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения;
 - в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и др. объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.

Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

- Фамилии авторов статей на английском языке представляются в одной из принятых международных систем транслитерации (**см. далее раздел «Правила транслитерации»**)

Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит
А	A	З	Z	П	P	Ч	CH
Б	B	И	I	Р	R	Ш	SH
В	V	Й	Y	С	S	Щ	SCH
Г	G	К	K	Т	T	Ъ, Ъ	опускается
Д	D	Л	L	У	U	Ы	Y
Е	E	М	M	Ф	F	Э	E
Ё	E	Н	N	Х	KH	Ю	YU
Ж	ZH	О	O	Ц	TS	Я	YA

На сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

- В структуру статьи должны входить: введение (краткое), цель исследования, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы или заключение, список литературы, сведения о рецензентах. Не допускаются обозначения в названиях статей: сообщение 1, 2 и т.д., часть 1, 2 и т.д.

- Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком и вставляется в текст после абзаца с первой ссылкой на нее.

- Количество графического материала должно быть минимальным (не более 5 рисунков). Каждый рисунок должен иметь подпись (под рисунком), в которой дается объяснение всех его элементов. Для построения графиков и диаграмм следует использовать программу Microsoft Office Excel. Каждый рисунок вставляется в текст как объект Microsoft Office Excel.

- Библиографические ссылки в тексте статьи следует давать в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в списке литературы. Список литературы для оригинальной

статьи – не менее 5 и не более 15 источников. Для научного обзора – не более 50 источников. Список литературы составляется в алфавитном порядке – сначала отечественные, затем зарубежные авторы и оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008.

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники

Новые требования к оформлению списка литературы на английском языке (см. далее раздел «ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).

7. Объем статьи не должен превышать 8 страниц А4 формата (1 страница – 2000 знаков, шрифт 12 Times New Roman, интервал – 1,5, поля: слева, справа, верх, низ – 2 см), включая таблицы, схемы, рисунки и список литературы. Публикация статьи, превышающей объем в 8 страниц, возможна при условии доплаты.

8. При предъявлении рукописи необходимо сообщать индексы статьи (УДК) по таблицам Универсальной десятичной классификации, имеющейся в библиотеках.

9. К рукописи должен быть приложен краткий реферат (резюме) статьи на русском и английском языках. **Новые требования к резюме (см. далее раздел «АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).**

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТ 7.9-95 – 850 знаков, не менее 10 строк). Реферат объемом не менее 10 строк должен кратко излагать предмет статьи и основные содержащиеся в ней результаты. Реферат подготавливается на русском и английском языках.

Используемый шрифт – полужирный, размер шрифта – 10 пт. **Реферат на английском языке должен в начале текста содержать заголовок (название) статьи, инициалы и фамилии авторов также на английском языке.**

10. Обязательное указание места работы всех авторов. (Новые требования к англоязычному варианту – см. раздел «НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ), их должностей и контактной информации.

11. Наличие ключевых слов для каждой публикации.

12. Указывается шифр основной специальности, по которой выполнена данная работа.

13. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование статей.

14. Статья должна быть набрана на компьютере в программе Microsoft Office Word в одном файле.

15. Статьи могут быть представлены в редакцию двумя способами:

- Через «личный портфель» автора
- По электронной почте edition@rae.ru

Работы, поступившие через «Личный ПОРТФЕЛЬ автора» публикуются в первую очередь

Взаимодействие с редакцией посредством «Личного портфеля» позволяет в режиме on-line представлять статьи в редакцию, добавлять, редактировать и исправлять материалы, оперативно получать запросы из редакции и отвечать на них, отслеживать в режиме реального времени этапы прохождения статьи в редакции. Обо всех произошедших изменениях в «Личном портфеле» автор дополнительно получает автоматическое сообщение по электронной почте.

Работы, поступившие по электронной почте, публикуются в порядке очереди по мере рассмотрения редакцией поступившей корреспонденции и осуществления переписки с автором.

Через «Личный портфель» или по электронной почте в редакцию одновременно направляется полный пакет документов:

- материалы статьи;
- сведения об авторах;
- копии двух рецензий докторов наук (по специальности работы);
- сканированная копия сопроводительного письма (подписанное руководителем учреждения) – содержит информацию о тех документах, которые автор высылает, куда и с какой целью.

Правила оформления сопроводительного письма.

Сопроводительное письмо к научной статье оформляется на бланке учреждения, где выполнялась работа, за подписью руководителя учреждения.

Если сопроводительное письмо оформляется не на бланке учреждения и не подписывается руководителем учреждения, оно должно быть **обязательно** подписано всеми авторами научной статьи.

Сопроводительное письмо обязательно (!) должно содержать следующий текст.

Настоящим письмом гарантируем, что опубликование научной статьи в журнале «Фундаментальные исследования» не нарушает ничьих авторских прав. Автор (авторы) передает на неограниченный срок учредителю журнала неисключительные права на использование научной статьи путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала.

Автор (авторы) несет ответственность за неправомерное использование в научной статье объектов интеллектуальной собственности, объектов авторского права в полном объеме в соответствии с действующим законодательством РФ.

Автор (авторы) подтверждает, что направляемая статья негде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания.

Также удостоверяем, что автор (авторы) согласен с правилами подготовки рукописи к изданию, утвержденными редакцией журнала «Фундаментальные исследования», опубликованными и размещенными на официальном сайте журнала.

Сопроводительное письмо сканируется и файл загружается в личный портфель автора (или пересылается по электронной почте – если для отправки статьи не используется личный портфель).

- копия экспертного заключения – содержит информацию о том, что работа автора может быть опубликована в открытой печати и не содержит секретной информации (подпись руководителя учреждения). Для нерезидентов РФ экспертное заключение не требуется;

- копия документа об оплате.

Оригиналы запрашиваются редакцией при необходимости.

Редакция убедительно просит статьи, размещенные через «Личный портфель», не отправлять дополнительно по электронной почте. В этом случае сроки рассмотрения работы удлиняются (требуется время для идентификации и удаления копий).

16. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья автора (первого автора).

17. В конце каждой статьи указываются сведения о рецензентах: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город, рабочий телефон.

18. Журнал издается на средства авторов и подписчиков. **Плата с аспирантов (единственный автор) за публикацию статьи не взимается.** Обязательное представление справки об обучении в аспирантуре, заверенной руководителем учреждения. Оригинал справки с печатью учреждения высылается по почте по адресу: 105037, Москва, а/я 47, Академия естествознания. Сканированные копии справок не принимаются.

19. Представляя текст работы для публикации в журнале, автор гарантирует правильность всех сведений о себе, отсутствие плагиата и других форм неправомерного заимствования в рукописи произведения, надлежащее оформление всех заимствований текста, таблиц, схем, иллюстраций. Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений.

Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Автор, направляя рукопись в Редакцию, принимает личную ответственность за оригинальность исследования, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати.

Плагиатом считается умышленное присвоение авторства чужого произведения науки или мысли или искусства или изобретения. Плагиат может быть нарушением авторско-правового законодательства и патентного законодательства и в качестве таковых может повлечь за собой юридическую ответственность Автора.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.

Редакция оставляет за собой право направлять статьи на дополнительное рецензирование. В этом случае сроки публикации продлеваются. Материалы дополнительной экспертизы предъявляются автору.

20. Направление материалов в редакцию для публикации означает согласие автора с приведенными выше требованиями.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

УДК 615.035.4

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИОДА ТИТРАЦИИ ДОЗЫ ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ¹Шварц Ю.Г., ¹Артанова Е.Л., ¹Салеева Е.В., ¹Соколов И.М.

¹ГОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

Проведен анализ взаимосвязи особенностей индивидуального подбора терапевтической дозы варфарина и клинических характеристик у больных фибрилляцией предсердий. Учитывались следующие характеристики периода подбора дозы: окончательная терапевтическая доза варфарина в мг, длительность подбора дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО), зарегистрированная в процессе титрования. При назначении варфарина больным с фибрилляцией предсердий его терапевтическая доза, длительность ее подбора и колебания при этом МНО, зависят от следующих клинических факторов – инсульта в анамнезе, наличие ожирения, поражения щитовидной железы, курения, и сопутствующей терапии, в частности, применение амиодарона. Однако у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких характеристик, как пол, возраст, количество сопутствующих заболеваний, наличие желчнокаменной болезни, сахарного диабета II типа, продолжительность аритмии, стойкости фибрилляции предсердий, функционального класса сердечной недостаточности и наличия стенокардии напряжения. По данным непараметрического корреляционного анализа изучаемые нами характеристики периода подбора терапевтической дозы варфарина не были значимо связаны между собой.

Ключевые слова: варфарин, фибрилляция предсердий, международное нормализованное отношение (МНО)

CHARACTERISTICS OF THE PERIOD DOSE TITRATION WARFARIN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION. RELATIONSHIP WITH CLINICAL FACTORS¹Shvarts Y.G., ¹Artanova E.L., ¹Saleeva E.V., ¹Sokolov I.M.

¹Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B. Kazachya, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

We have done the analysis of the relationship characteristics of the individual selection of therapeutic doses of warfarin and clinical characteristics in patients with atrial fibrillation. Following characteristics of the period of selection of a dose were considered: a definitive therapeutic dose of warfarin in mg, duration of selection of a dose in days and the maximum value of the international normalised relation (INR), registered in the course of titration. Therapeutic dose of warfarin, duration of its selection and fluctuations in thus INR depend on the following clinical factors – a history of stroke, obesity, thyroid lesions, smoking, and concomitant therapy, specifically, the use of amiodarone, in cases of appointment of warfarin in patients with atrial fibrillation. However at patients with combination Ischemic heart trouble and atrial fibrillation it is not established essential dependence of features of selection of a dose of warfarin from such characteristics, as a sex, age, quantity of accompanying diseases, presence of cholelithic illness, a diabetes of II type, duration of an arrhythmia, firmness of fibrillation of auricles, a functional class of warm insufficiency and presence of a stenocardia of pressure. According to the nonparametric correlation analysis characteristics of the period of selection of a therapeutic dose of warfarin haven't been significantly connected among themselves.

Keywords: warfarin, atrial fibrillation, an international normalized ratio (INR)

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее встречаемый вид аритмии в практике врача [7]. Инвалидизация и смертность больных с ФП остается высокой, особенно от ишемического инсульта и системные эмболии [4]...

Список литературы

1....

References

1...

Рецензенты: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город.

**Единый формат оформления приставных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»
(Примеры оформления ссылок и приставных списков литературы на русском языке)**

Статьи из журналов и сборников:

Адорно Т.В. К логике социальных наук // *Вопр. философии.* – 1992. – № 10. – С. 76-86.

Crawford P.J. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works / P.J. Crawford, T.P. Barrett // *Ref. Libr.* – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, могут не повторяться в сведениях об ответственности.

Crawford P.J., Barrett T.P. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works // *Ref. Libr.* – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Корнилов В.И. Турбулентный пограничный слой на теле вращения при периодическом вдуве/отсосе // *Теплофизика и аэромеханика.* – 2006. – Т. 13, №. 3. – С. 369–385.

Кузнецов А.Ю. Консорциум – механизм организации подписки на электронные ресурсы // *Российский фонд фундаментальных исследований: десять лет служения российской науке.* – М.: Науч. мир, 2003. – С. 340–342.

Монографии:

Тарасова В.И. Политическая история Латинской Америки: учеб. для вузов. – 2-е изд. – М.: Проспект, 2006. – С. 305–412

Допускается предписанный знак точку и тире, разделяющий области библиографического описания, заменять точкой.

Философия культуры и философия науки: проблемы и гипотезы: межвуз. сб. науч. тр. / Саратов. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. – Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1999. – 199 с.

Допускается не использовать квадратные скобки для сведений, заимствованных не из предписанного источника информации.

Райзберг Б.А. Современный экономический словарь / Б.А. Райзберг, Л.У. Лозовский, Е.Б. Стародубцева. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, не повторяются в сведениях об ответственности. Поэтому:

Райзберг Б.А., Лозовский Л.Ш., Стародубцева Е.Б. Современный экономический словарь. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Авторефераты

Глухов В.А. Исследование, разработка и построение системы электронной доставки документов в библиотеке: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Новосибирск, 2000. – 18 с.

Диссертации

Фенухин В.И. Этнополитические конфликты в современной России: на примере Северокавказского региона : дис. ... канд. полит. наук. – М., 2002. – С. 54–55.

Аналитические обзоры:

Экономика и политика России и государств ближнего зарубежья : аналит. обзор, апр. 2007 / Рос. акад. наук, Ин-т мировой экономики и междунар. отношений. – М. : ИМЭМО, 2007. – 39 с.

Патенты:

Патент РФ № 2000130511/28, 04.12.2000.

Еськов Д.Н., Бонштедт Б.Э., Корешев С.Н., Лебедева Г.И., Серегин А.Г. Оптико-электронный аппарат // Патент России № 2122745.1998. Бюл. № 33.

Материалы конференций

Археология: история и перспективы: сб. ст. Первой межрегион, конф. – Ярославль, 2003. – 350 с.

Марьинских Д.М. Разработка ландшафтного плана как необходимое условие устойчивого развития города (на примере Тюмени) // Экология ландшафта и планирование землепользования: тезисы докл. Всерос. конф. (Иркутск, 11-12 сент. 2000 г.). – Новосибирск, 2000. – С. 125–128.

Интернет-документы:

Официальные периодические издания : электронный путеводитель / Рос. нац. б-ка, Центр правовой информации. [СПб.], 20052007. URL:

<http://www.nlr.ru/lawcenter/izd/index.html> (дата обращения: 18.01.2007).

Логинова Л. Г. Сущность результата дополнительного образования детей // Образование: исследовано в мире: междунар. науч. пед. интернет-журн. 21.10.03. URL:

<http://www.oim.ru/reader.asp?nomers=366> (дата обращения: 17.04.07).

<http://www.nlr.ru/index.html> (дата обращения: 20.02.2007).

Рынок тренингов Новосибирска: своя игра [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

<http://nsk.adme.ru/news/2006/07/03/2121.html> (дата обращения: 17.10.08).

Литчфорд Е.У. С Белой Армией по Сибири [Электронный ресурс] // Восточный фронт Армии Генерала А.В. Колчака: сайт. – URL: <http://east-front.narod.ru/memo/latchford.htm> (дата обращения 23.08.2007).

Примеры оформления ссылок и пристатейных списков литературы на латинице:
На библиографические записи на латинице не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «—»).

Составляющими в библиографических ссылках являются фамилии всех авторов и названия журналов.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

Пример описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovye resursoberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [Ot katastrofy k vozrozhdeniyu: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011)

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ РЕЦЕНЗИИ

РЕЦЕНЗИЯ

на статью (Фамилии, инициалы авторов, полное название статьи)

Научное направление работы. Для мультидисциплинарных исследований указываются не более 3 научных направлений.

Класс статьи: оригинальное научное исследование, новые технологии, методы, фундаментальные исследования, научный обзор, дискуссия, обмен опытом, наблюдения из практики, практические рекомендации, рецензия, лекция, краткое сообщение, юбилей, информационное сообщение, решения съездов, конференций, пленумов.

Научная новизна: 1) Постановка новой проблемы, обоснование оригинальной теории, концепции, доказательства, закономерности 2) Фактическое подтверждение собственной концепции, теории 3) Подтверждение новой оригинальной заимствованной концепции 4) Решение частной научной задачи 5) Констатация известных фактов

Оценка достоверности представленных результатов.

Практическая значимость. Предложены: 1) Новые методы 2) Новая классификация, алгоритм 3) Новые препараты, вещества, механизмы, технологии, результаты их апробации 4) Даны частные или слишком общие, неконкретные рекомендации 5) Практических целей не ставится.

Формальная характеристика статьи.

Стиль изложения – хороший, (не) требует правки, сокращения.

Таблицы – (не) информативны, избыточны.

Рисунки – приемлемы, перегружены информацией, (не) повторяют содержание таблиц.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Статья актуальна, обладает научной и практической новизной, рекомендуется для печати.

Рецензент Фамилия, инициалы

Полные сведения о рецензенте: Фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и звание, должность, сведения об учреждении (название с указанием ведомственной принадлежности), адрес, с почтовым индексом, номер, телефона и факса с кодом города).

Дата

Подпись

Подлинность подписи рецензента подтверждаю: Секретарь

Печать учреждения

ПРАВИЛА ТРАНСЛИТЕРАЦИИ

Произвольный выбор транслитерации неизбежно приводит к многообразию вариантов представления фамилии одного автора и в результате затрудняет его идентификацию и объединение данных о его публикациях и цитировании под одним профилем (идентификатором – ID автора)

Представление русскоязычного текста (кириллицы) по различным правилам транслитерации (или вообще без правил) ведет к потере необходимой информации в аналитической системе SCOPUS.

НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ

Использование общепринятого переводного варианта названия организации является наиболее предпочтительным. Употребление в статье официального, без сокращений, названия организации на английском языке позволит наиболее точно идентифицировать принадлежность авторов, предотвратит потери статей в системе анализа организаций и авторов. Прежде всего, это касается названий университетов и других учебных заведений, академических и отраслевых институтов. Это позволит также избежать расхождений между вариантами названий организаций в переводных, зарубежных и русскоязычных журналах. Исключения составляют не переводимые на английский язык наименования фирм. Такие названия, безусловно, даются в транслитерированном варианте.

Употребление сокращений или аббревиатур способствует потере статей при учете публикаций организации, особенно если аббревиатуры не относятся к общепринятым.

Излишним является использование перед основным названием принятых в последние годы составных частей названий организаций, обозначающих принадлежность ведомству, форму собственности, статус организации («Учреждение Российской академии наук...», «Федеральное государственное унитарное предприятие...», «ФГОУ ВПО...», «Национальный исследовательский...» и т.п.), что затрудняет идентификацию организации.

В свете постоянных изменений статусов, форм собственности и названий российских организаций (в т.ч. с образованием федеральных и национальных университетов, в которые в настоящее время вливаются большое количество активно публикующихся государственных университетов и институтов) существуют определенные опасения, что еще более усложнится идентификация и установление связей между авторами и организациями. В этой ситуации **желательно в статьях указывать полное название организации**, включенной, например, в федеральный университет, **если она сохранила свое прежнее название**. В таком случае она будет учтена и в своем профиле, и в профиле федерального университета:

Например, варианты Таганрогский технологический институт Южного федерального университета:
Taganrofskij Tekhnologicheskij Institut Yuzhnogo Federal'nogo Universiteta;
Taganrog Technological Institute, South Federal University

В этот же профиль должны войти и прежние названия этого университета.

Для национальных исследовательских университетов важно сохранить свое основное название.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Необходимо иметь в виду, что аннотации (рефераты, авторские резюме) на английском языке в русскоязычном издании являются для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по аннотации оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на неё ссылку, открыть дискуссию с автором,

запросить полный текст и т.д. Аннотация на английском языке на русскоязычную статью по объему может быть больше аннотации на русском языке, так как за русскоязычной аннотацией идет полный текст на этом же языке.

Аналогично можно сказать и об аннотациях к статьям, опубликованным на английском языке. Но даже в требованиях зарубежных издательств к статьям на английском языке указывается на объем аннотации в размере 100-250 слов.

Перечислим обязательные качества аннотаций на английском языке к русскоязычным статьям. Аннотации должны быть:

- информативными (не содержать общих слов);
- оригинальными (не быть калькой русскоязычной аннотации);
- содержательными (отражать основное содержание статьи и результаты исследований);
- структурированными (следовать логике описания результатов в статье);
- «англоязычными» (написаны качественным английским языком);
- компактными (укладываться в объем от 100 до 250 слов).

В аннотациях, которые пишут наши авторы, допускаются самые элементарные ошибки. Чаще всего аннотации представляют прямой перевод русскоязычного варианта, избылируют общими ничего не значащими словами, увеличивающими объем, но не способствующими раскрытию содержания и сути статьи. А еще чаще объем аннотации составляет всего несколько строк (3-5). При переводе аннотаций не используется англоязычная специальная терминология, что затрудняет понимание текста зарубежными специалистами. В зарубежной БД такое представление содержания статьи совершенно неприемлемо.

Опыт показывает, что самое сложное для российского автора при подготовке аннотации – представить кратко результаты своей работы. Поэтому одним из проверенных вариантов аннотации является краткое повторение в ней структуры статьи, включающей введение, цели и задачи, методы, результаты, заключение. Такой способ составления аннотаций получил распространение и в зарубежных журналах.

В качестве помощи для написания аннотаций (рефератов) можно рекомендовать, по крайней мере, два варианта правил. Один из вариантов – российский ГОСТ 7.9-95 «Реферат и аннотация. Общие требования», разработанные специалистами ВИНТИ.

Второй – рекомендации к написанию аннотаций для англоязычных статей, подаваемых в журналы издательства Emerald (Великобритания). При рассмотрении первого варианта необходимо учитывать, что он был разработан, в основном, как руководство для референтов, готовящих рефераты для информационных изданий. Второй вариант – требования к аннотациям англоязычных статей. Поэтому требуемый объем в 100 слов в нашем случае, скорее всего, нельзя назвать достаточным. Ниже приводятся выдержки из указанных двух вариантов. Они в значительной степени повторяют друг друга, что еще раз подчеркивает важность предлагаемых в них положений. Текст ГОСТа незначительно изменен с учетом специфики рефератов на английском языке.

КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАПИСАНИЮ АВТОРСКИХ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИЙ, РЕФЕРАТОВ К СТАТЬЯМ) (подготовлены на основе ГОСТ 7.9-95)

Авторское резюме ближе по своему содержанию, структуре, целям и задачам к реферату. Это – краткое точное изложение содержания документа, включающее основные фактические сведения и выводы описываемой работы.

Текст авторского резюме (в дальнейшем – реферата) должен быть лаконичен и четок, свободен от второстепенной информации, отличаться убедительностью формулировок.

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТу – 850 знаков, не менее 10 строк).

Реферат включает следующие аспекты содержания статьи:

- предмет, тему, цель работы;
- метод или методологию проведения работы;
- результаты работы;
- область применения результатов;
- выводы.

Последовательность изложения содержания статьи можно изменить, начав с изложения результатов работы и выводов.

Предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи.

Метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. В рефератах документов, описывающих экспериментальные работы, указывают источники данных и характер их обработки.

Результаты работы описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение.

Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в статье.

Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте реферата. Следует избегать лишних вводных фраз (например, «автор статьи рассматривает...»). Исторические справки, если они не составляют основное содержание документа, описание ранее опубликованных работ и общеизвестные положения в реферате не приводятся.

В тексте реферата следует употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку научных и технических документов, избегать сложных грамматических конструкций (не применимых в научном английском языке).

В тексте реферата на английском языке следует применять терминологию, характерную для иностранных специальных текстов. Следует избегать употребления терминов, являющихся прямой калькой русскоязычных терминов. Необходимо соблюдать единство терминологии в пределах реферата.

В тексте реферата следует применять значимые слова из текста статьи.

Сокращения и условные обозначения, кроме общеупотребительных (в том числе в англоязычных специальных текстах), применяют в исключительных случаях или дают их определения при первом употреблении.

Единицы физических величин следует приводить в международной системе СИ.

Допускается приводить в круглых скобках рядом с величиной в системе СИ значение величины в системе единиц, использованной в исходном документе.

Таблицы, формулы, чертежи, рисунки, схемы, диаграммы включаются только в случае необходимости, если они раскрывают основное содержание документа и позволяют сократить объем реферата.

Формулы, приводимые неоднократно, могут иметь порядковую нумерацию, причем нумерация формул в реферате может не совпадать с нумерацией формул в оригинале.

В реферате не делаются ссылки на номер публикации в списке литературы к статье.

Объем текста реферата в рамках общего положения определяется содержанием документа (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением).

**ВЫДЕРЖКА ИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ
АВТОРАМ ЖУРНАЛОВ ИЗДАТЕЛЬСТВА EMERALD
(<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm>)**

Авторское резюме (реферат, abstract) является кратким резюме большей по объему работы, имеющей научный характер, которое публикуется в отрыве от основного текста и, следовательно, само по себе должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Оно должно излагать существенные факты работы, и не должно преувеличивать или содержать материал, который отсутствует в основной части публикации.

Авторское резюме выполняет функцию справочного инструмента (для библиотеки, реферативной службы), позволяющего читателю понять, следует ли ему читать или не читать полный текст.

Авторское резюме включает:

1. Цель работы в сжатой форме. Предыстория (история вопроса) может быть приведена только в том случае, если она связана контекстом с целью.

2. Кратко излагая основные факты работы, необходимо помнить следующие моменты:

– необходимо следовать хронологии статьи и использовать ее заголовки в качестве руководства;

– не включать несущественные детали (см. пример «Как не надо писать реферат»);

– вы пишете для компетентной аудитории, поэтому вы можете использовать техническую (специальную) терминологию вашей дисциплины, четко излагая свое мнение и имея также в виду, что вы пишете для международной аудитории;

– текст должен быть связным с использованием слов «следовательно», «более того», «например», «в результате» и т.д. («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), либо разрозненные излагаемые положения должны логично вытекать один из другого;

– необходимо использовать активный, а не пассивный залог, т.е. «The study tested», но не «It was tested in this study» (частая ошибка российских аннотаций);

– стиль письма должен быть компактным (плотным), поэтому предложения, вероятнее всего, будут длиннее, чем обычно.

Примеры, как не надо писать реферат, приведены на сайте издательства

(<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=3&>). Как видно из примеров, не всегда большой объем означает хороший реферат.

На сайте издательства также приведены примеры хороших рефератов для различных типов статей (обзоры, научные статьи, концептуальные статьи, практические статьи)

<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=2&PHPSESID=hdac5rtkb73ae013ofk4g8nrv1>.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники.

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов, следовательно (по цепочке) – организации, региона, страны. По цитированию журнала определяется его научный уровень, авторитетность, эффективность деятельности его редакционного совета и т.д. Из чего следует, что наиболее значимыми составляющими в библиографических ссылках являются фамилии авторов и названия журналов. Причем для того, чтобы все авторы публикации были учтены в системе, необходимо в описание статьи вносить всех авторов, не сокращая их тремя, четырьмя и т.п. Заглавия статей в этом случае дают дополнительную информацию об их содержании и в аналитической системе не используются, поэтому они могут опускаться.

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Такая ссылка позволяет проводить анализ по авторам и названию журнала, что и является ее главной целью.

Ни в одном из зарубежных стандартов на библиографические записи не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «–»).

В Интернете существует достаточно много бесплатных программ для создания общепринятых в мировой практике библиографических описаний на латинице.

Ниже приведены несколько ссылок на такие сайты:

<http://www.easybib.com/>

<http://www.bibme.org/>

<http://www.sourceaid.com/>

При составлении списков литературы для зарубежных БД важно понимать, что чем больше будут ссылки на российские источники соответствовать требованиям, предъявляемым к иностранным источникам, тем легче они будут восприниматься системой. И чем лучше в ссылках будут представлены авторы и названия журналов (и других источников), тем точнее будут статистические и аналитические данные о них в системе SCOPUS.

Ниже приведены примеры ссылок на российские публикации в соответствии с вариантами описанными выше.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

Пример описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalina I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovyе resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'vo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [Ot katastrofy k vrozozhdeniju: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011)

Как видно из приведенных примеров, чаще всего, название источника, независимо от того, журнал это, монография, сборник статей или название конференции, выделяется курсивом. Дополнительная информация – перевод на английский язык названия источника приводится в квадратных или круглых скобках шрифтом, используемым для всех остальных составляющих описания.

Из всего выше сказанного можно сформулировать следующее краткое резюме в качестве рекомендаций по составлению ссылок в романском алфавите в англоязычной части статьи и пристатейной библиографии, предназначенной для зарубежных БД:

1. Отказаться от использования ГОСТ 5.0.7. Библиографическая ссылка;
2. Следовать правилам, позволяющим легко идентифицировать 2 основных элемента описаний – авторов и источник.
3. Не перегружать ссылки транслитерацией заглавий статей, либо давать их совместно с переводом.
4. Придерживаться одной из распространенных систем транслитерации фамилий авторов, заглавий статей (если их включать) и названий источников.
5. При ссылке на статьи из российских журналов, имеющих переводную версию, лучше давать ссылку на переводную версию статьи.

*(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением
ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)*

Оплата издательских расходов составляет:

3500 руб. – для физических лиц;

4200 руб. – для юридических лиц.

Для оформления финансовых документов на юридические лица просим предоставлять ФИО директора или иного лица, уполномоченного подписывать договор, телефон (обязательно), реквизиты организации.

Банковские реквизиты:

Получатель: ООО «Организационно-методический отдел Академии Естествознания» или ООО «Оргметодотдел АЕ»*

*** Просим указывать только одно из предоставленных названий организации. Иное сокращение наименования организации получателя не допускается. При ином сокращении наименования организации денежные средства не будут получены на расчетный счет организации!!!**

ИНН 6453117343

КПП 645301001

р/с 40702810300540002324

Банк получателя: Саратовский филиал ОАО «Банк Москвы»

к/с 30101810300000000836

БИК 046311836

Назначение платежа*: Издательские услуги. Без НДС. ФИО автора.

***В случае иной формулировки назначения платежа будет осуществлен возврат денежных средств!**

Копия платежного поручения высылается через «Личный портфель автора», по e-mail: edition@rae.ru или по факсу +7 (8452)-47-76-77.

**Библиотеки, научные и информационные организации,
получающие обязательный бесплатный экземпляр печатных изданий**

№	Наименование получателя	Адрес получателя
1.	Российская книжная палата	121019, г. Москва, Кремлевская наб., 1/9
2.	Российская государственная библиотека	101000, г. Москва, ул.Воздвиженка, 3/5
3.	Российская национальная библиотека	191069, г. Санкт-Петербург, ул. Садовая, 18
4.	Государственная публичная научно-техническая библиотека Сибирского отделения Российской академии наук	630200, г. Новосибирск, ул. Восход, 15
5.	Дальневосточная государственная научная библиотека	680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 1/72
6.	Библиотека Российской академии наук	199034, г. Санкт-Петербург, Биржевая линия, 1
7.	Парламентская библиотека аппарата Государственной Думы и Федерального собрания	103009, г. Москва, ул.Охотный ряд, 1
8.	Администрация Президента Российской Федерации. Библиотека	103132, г. Москва, Старая пл., 8/5
9.	Библиотека Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова	119899, г. Москва, Воробьевы горы
10.	Государственная публичная научно-техническая библиотека России	103919, г. Москва, ул.Кузнецкий мост, 12
11.	Всероссийская государственная библиотека иностранной литературы	109189, г. Москва, ул. Николаямская, 1
12.	Институт научной информации по общественным наукам Российской академии наук	117418, г. Москва, Нахимовский пр-т, 51/21
13.	Библиотека по естественным наукам Российской академии наук	119890, г. Москва, ул.Знаменка 11/11
14.	Государственная публичная историческая библиотека Российской Федерации	101000, г. Москва, Центр, Старосадский пер., 9
15.	Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук	125315, г. Москва, ул.Усиевича, 20
16.	Государственная общественно-политическая библиотека	129256, г. Москва, ул.Вильгельма Пика, 4, корп. 2
17.	Центральная научная сельскохозяйственная библиотека	107139, г. Москва, Орликов пер., 3, корп. В
18.	Политехнический музей. Центральная политехническая библиотека	101000, г. Москва, Политехнический пр-д, 2, п.10
19.	Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, Центральная научная медицинская библиотека	117418, г. Москва, Нахимовский пр-кт, 49
20.	ВИНИТИ РАН (отдел комплектования)	125190, г. Москва, ул. Усиевича,20, комн. 401.

ЗАКАЗ ЖУРНАЛА «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ»

Для приобретения журнала необходимо:

1. Оплатить заказ.
2. Заполнить форму заказа журнала.
3. Выслать форму заказа журнала и сканкопию платежного документа в редакцию журнала по e-mail: edition@rae.ru.

Стоимость одного экземпляра журнала (с учетом почтовых расходов):

Для физических лиц – 1150 рублей
 Для юридических лиц – 1850 рублей
 Для иностранных ученых – 1850 рублей

ФОРМА ЗАКАЗА ЖУРНАЛА

Информация об оплате способ оплаты, номер платежного документа, дата оплаты, сумма	
Сканкопия платежного документа об оплате	
ФИО получателя полностью	
Адрес для высылки заказной корреспонденции индекс обязательно	
ФИО полностью первого автора запрашиваемой работы	
Название публикации	
Название журнала, номер и год	
Место работы	
Должность	
Ученая степень, звание	
Телефон указать код города	
E-mail	

Образец заполнения платежного поручения:

Получатель ИНН 6453117343 КПП 645301001 ООО «Организационно-методический отдел» Академии Естествознания	Сч. №	40702810300540002324
Банк получателя Саратовский филиал ОАО «Банк Москвы»	БИК	046311836
	к/с	30101810300000000836

НАЗНАЧЕНИЕ ПЛАТЕЖА: «ИЗДАТЕЛЬСКИЕ УСЛУГИ. БЕЗ НДС. ФИО»

Особое внимание обратите на точность почтового адреса с индексом, по которому вы хотите получать издания. На все вопросы, связанные с подпиской, Вам ответят по телефону: 8 (8452)-47-76-77.

По запросу (факс 8 (8452)-47-76-77, E-mail: stukova@rae.ru) высылается счет для оплаты подписки и счет-фактура.

ОБРАЗЕЦ КВИТАНЦИИ



Извещение	СБЕРБАНК РОССИИ Форма № ПД-4		
	ООО «Организационно-методический отдел» Академии Естествознания		
	(наименование получателя платежа)		
	ИНН 6453117343	40702810300540002324	
	(ИНН получателя платежа)	(номер счёта получателя платежа)	
	Саратовский филиал ОАО «Банк Москвы»		
	(наименование банка получателя платежа)		
	БИК 046311836	30101810300000000836	
	КПП 645301001	(№ кор./сч. банка получателя платежа)	
	Ф.И.О. плательщика _____ Адрес плательщика _____ Подписка на журнал « _____ »		
Кассир	(наименование платежа)		
	Сумма платежа _____ руб. _____ коп.	Сумма оплаты за услуги _____ руб. _____ коп.	
	Итого _____ руб. _____ коп.	«_____» _____ 201_г.	
	С условиями приёма указанной в платёжном документе суммы, в т.ч. суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен		
	Подпись плательщика _____		
	Квитанция	СБЕРБАНК РОССИИ Форма № ПД 4	
		ООО «Организационно-методический отдел» Академии Естествознания	
		(наименование получателя платежа)	
		ИНН 6453117343	40702810300540002324
		(ИНН получателя платежа)	(номер счёта получателя платежа)
Саратовский филиал ОАО «Банк Москвы»			
(наименование банка получателя платежа)			
БИК 046311836		30101810300000000836	
КПП 645301001		(№ кор./сч. банка получателя платежа)	
Ф.И.О. плательщика _____ Адрес плательщика _____ Подписка на журнал « _____ »			
Кассир	(наименование платежа)		
	Сумма платежа _____ руб. _____ коп.	Сумма оплаты за услуги _____ руб. _____ коп.	
	Итого _____ руб. _____ коп.	«_____» _____ 201_г.	
	С условиями приёма указанной в платёжном документе суммы, в т.ч. суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен		
	Подпись плательщика _____		