

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007
УДК 615.272.3:03:616.71-007.234].036.8

Е. Г. Зоткин¹, И. Егер², С. Блюмхардт², Б. Юбельхарт³, Д. Юбельхарт²

РАНЕЛАТ СТРОНЦИЯ (БИВАЛОС®): МЕСТО ПРЕПАРАТА В ТЕРАПИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА (АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

¹ГУЗ Санкт-Петербурга Городская больница № 25 — Городской ревматологический центр; Городской центр профилактики остеопороза; ²Клиника ревматологии и Институт физиотерапевтической медицины (Центр остеопороза с отделом клинических исследований), Цюрих; ³Отделение гериатрии, реабилитации и болезней костной системы университетской клиники, Женева

Постменопаузальный остеопороз — это прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением архитектоники кости, сопровождающееся повышенной склонностью к переломам. Остеопороз является важной медицинской и социальной проблемой в связи с его высокой распространенностью и частыми осложнениями — переломами костей скелета, которые приводят к временной и стойкой утрате трудоспособности, ухудшают качество жизни, повышают смертность, особенно среди лиц пожилого и старческого возраста. По данным различных авторов, показатели смертности в течение 1-го года после перелома шейки бедра составляют от 12 до 40%. У половины больных, выживших после перелома, существенно ограничивается или утрачивается способность к самообслуживанию.

В связи с этим в последние 20 лет разрабатывается проблема оптимальной терапии остеопороза, направленная на создание условий для минимизации рисков переломов у пациентов с низкой костной массой и факторами риска заболевания. Кардинальные вопросы, стоящие перед врачом в отношении пациента с установленным остеопорозом, можно сформулировать следующим образом: кому следует инициировать лечение и какое лекарственное средство выбрать для индивидуального лечения. Было бы ошибочно считать, что лишь применение антиостеопоротических препаратов позволит решить поставленные задачи. Требуется комплексный подход, заключающийся в коррекции потенциально устранимых факторов риска остеопороза и переломов немедикаментозными способами, назначении профилактических лекарственных средств, содержащих достаточные дозы кальция и витамина D.

Основными показаниями для назначения антиостеопоротических препаратов являются низкая минеральная плотность костной ткани (МПК) осевого скелета (в шейке бедра и/или в поясничном отделе позвоночника), особенно в сочетании с имеющимися факторами риска и/или наличием в анамнезе остеопоротических переломов, развившихся при незначительной травме.

В настоящее время сформировались высокие требования к современным лекарственным препаратам для лечения остеопороза. В первую очередь лекарственная терапия должна способствовать значимому снижению риска как вертебральных, так и внепозвоночных (включая переломы шейки бедра)

переломов, причем желательно, чтобы эффект ривался уже через 1 год после лечения. Поскольку терапия планируется на длительный период времени (во всяком случае, не менее чем на 2 года), препараты должны обладать хорошей переносимостью и быть удобными в применении пациентами, что позволяет повысить приверженность терапии.

Выбирая препарат для лечения остеопороза, врач должен руководствоваться следующими данными: эффективность (доказанное снижение риска переломов), профиль переносимости (сравним с плацебо по безопасности), возможность достижения высокой комплаентности. Согласно современным представлениям, лекарственный препарат может назначаться пациентам с остеопорозом, если его эффективность была доказана в многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (РКИ), в которых первичной конечной точкой было снижение числа переломов осевого скелета, а длительность исследования превышала 3 года.

Современный арсенал антиостеопоротических препаратов позволяет врачу осуществить выбор при соблюдении перечисленных требований. Это и бисфосфонаты, и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, действие которых основано на подавлении костной резорбции. Также в практике используются кальцитонины, эстрогены и активные метаболиты витамина D с некоторыми допущениями по уровню эффективности, показаниям и противопоказаниям. Все перечисленные группы препаратов обладают антирезорбтивным эффектом.

Однако механизм развития остеопороза связан не только с повышенной костной резорбцией. При некоторых типах и клинических вариантах остеопороза низкое костеобразование является ведущим звеном патогенеза, что требует применения другого подхода. В связи с этим стали активно разрабатываться препараты анаболического действия, например рекомбинантный 1-34 или 1-84 ПТГ человека, которые значительно повышают плотность костной ткани и снижают частоту обусловленных остеопорозом переломов.

Перспективным направлением в реализации подхода, направленного на восстановление баланса костного метаболизма в пользу образования кости, стало открытие действия на костную ткань различных солей природного минерала стронция, на основе которого создан препарат бивалос (ранелат стронция).

Действие стронция на костную ткань впервые установлены еще в 1910 г., однако синтез химического соединения (стронция ранелата), которое в дальнейшем могло бы быть использовано для лечения остеопороза, осуществлен только в 1988 г. С этого времени с целью изучения основных эффектов ранелата стронция проведено большое количество исследований на культурах клеток и лабораторных животных. Полученные обнадеживающие результаты позволили организовать и провести клинические исследования II и III фазы, которые продолжались в течение 2—5 лет. Синтезированный препарат (Protelos® в странах ЕС и Бивалос® в России) в сентябре 2004 г. был одобрен Европейской комиссией и разрешен для клинического применения в лечении постменопаузального остеопороза.

Доклинические исследования

На доклинической стадии изучения основных эффектов ранелата стронция на состояние костного метаболизма проведено большое количество исследований, как *in vitro*, так *in vivo*.

На моделях культивированных клеток костного мозга мышей было показано, что ранелат стронция снижал базальную и стимулированную кальцитриолом костную резорбцию на 29 и 36% соответственно [12]. Ранелат стронция также ингибировал на 66% резорбтивную активность костно-мозговых клеток новорожденных крыс, инкубированных на тонких срезах кортикальной кости быков и подавлял дифференцировку остеокластов [2], причем эти изменения носили дозозависимый характер.

Вместе с тем было установлено, что в культурах костных клеток под воздействием ранелата стронция в несколько раз повышался синтез ДНК в фибробластах и преостеобластах, а также на 34% увеличивался синтез коллагеновых и неколлагеновых белков. Одновременно отмечено, что усиливалась репликация преостеобластов [3].

В эксперименте на моделях остеопении (овариоэктомированные или иммобилизованные животные) установлено, что ранелат стронция способствует повышению прочности кости при проведении компрессионных тестов [2], увеличению МПК, а также стимулирует образование новой костной ткани, что подтверждено результатами гистоморфометрии и повышением уровня маркеров формирования кости и инсулиноподобного фактора роста-1 [7]. При этом S. Vain и соавт. [3] доказали улучшение микроархитектоники трабекулярной кости, взятой из проксимального эпифиза бедра овариоэктомированных крыс, обусловленное увеличением объема кости, числа трабекул и уменьшением трабекулярного пространства после применения ранелата стронция в различных дозировках. В опытах на 7-недельных крысах, которые в течение 104 нед получали ранелат стронция в различных дозировках, было показано увеличение МПК в шейке бедра на 13—48%, а в поясничных позвонках — на 16—57% [1]. Ни в одном исследовании не указывалось на нарушение минерализации костной ткани.

Такие же результаты были получены на приматах. Ранелат стронция, который применяли в различных дозировках у интактных самок обезьян, дозозависимо подавлял костную резорбцию. На основе гистоморфометрических исследований кости было выявлено снижение количества остеокластов на 53% и уменьшение поверхности, покрытой остеокластами, на 61%, причем в фазе минерализации ранелат стронция встраивался в структуру как компактной, так и губчатой кости. Больше количество ранелата стронция обнаруживалось в новых, только что сформировавшихся участках кости, тогда как в зрелой, ранее образованной костной ткани, препарат не выявлен. Важно отметить, что ранелат стронция быстро выводился из костной ткани после прекращения терапии, при этом гистологические признаки костеобразования не менялись [5].

Таким образом, многочисленные экспериментальные исследования продемонстрировали двойной механизм действия ранелата стронция на костную ткань, заключающийся в подавлении костной резорбции и стимуляции костеобразования. Помимо этого, было доказано положительное влияние ранелата стронция на показатели МПК и архитектуру костной ткани, что послужило основанием для проведения клинических исследований II и III фазы.

Рандомизированные клинические исследования ранелата стронция при установленном постменопаузальном остеопорозе

PREVOS (Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate) — 2-летнее многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование II фазы, в которое были включены 160 женщин в раннем постменопаузальном периоде. Пациенток распределили по группам случайным образом в зависимости от дозировки ранелата стронция (125 мг/день, 500 мг/день и 1 г/день). Основной целью исследования явилось доказательство предотвращения костных потерь в поясничном отделе позвоночника.

В исследовании PREVOS было убедительно показано, что в группе пациенток, получавших ранелат стронция в дозе 1 г/день, отмечалось достоверное увеличение МПК на 5,53% по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). Также было продемонстрировано статистически значимое повышение щелочной фосфатазы (маркера костеобразования). На основании вышеизложенного сделан основной вывод о том, минимальной эффективной дозой ранелата стронция для предотвращения костных потерь в раннем постменопаузальном периоде у женщин, не имевших остеопороза, следует считать 1 г/день [10].

STRATOS (The strontium ranelate for treatment of osteoporosis) — 2-летнее, многоцентровое европейское исследование II фазы, в которое были включены 353 женщины белой расы (средний возраст 66 лет), получавшие ранелат стронция в различных дозах (500 мг/день, 1 или 2 г/день) или плацебо [8]. При включении в исследование женщины с установленным остеопорозом имели хотя бы 1 вертеб-

ральный перелом и МПК $\leq -2,4$ SD. Все пациентки получали 500 мг/день элементарного кальция и 800 МЕ витамина D₃. Основной целью исследования была оценка влияния терапии на показатели МПК поясничного отдела позвоночника. В группе женщин, получавших ранелат стронция в дозе 2 г/день, отмечено повышение МПК на 7,3% ежегодно. У этих пациенток также регистрировалось значительное повышение костной фракции щелочной фосфатазы ($p = 0,05$) и снижение N-телопептида (маркер костной резорбции) ($p < 0,004$) через 6 мес наблюдения. Вместе с тем на 44% уменьшилось количество пациенток с признаками деформации позвонков на 2-й год лечения по сравнению с группой плацебо, при этом снижение относительного риска (RR) переломов тел позвонков составило 0,77 [95% доверительный интервал (CI), 0,54—1,09].

Исследование FIRST. С целью получения доказательств по влиянию ранелата стронция на риск переломов у женщин с установленным остеопорозом было проведено 2 РКИ, названные SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) и TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis). Оба исследования начинались с так называемого вводного периода (Run-in-Period), который получил название FIRST. В исследование FIRST было включено 9196 пациенток с постменопаузальным остеопорозом в ограниченном временном периоде от 2 до 24 нед. В общей сложности в этих РКИ приняли участие 75 клинических центров из 12 стран. Исследование FIRST ставило перед собой задачу достижения стабилизации кальциевого обмена и нормализации содержания витамина D у пациенток путем назначения заместительной терапии препаратами кальция в дозировке 1000 мг/день в сочетании с витамином D в дозировке от 400 до 800 МЕ в день. По окончании этого подготовительного периода была проведена рандомизация пациенток с их последующим включением в исследование SOTI или TROPOS.

Первые результаты исследований SOTI и TROPOS были опубликованы через 3 года наблюдения.

SOTI — 5-летнее международное многоцентровое исследование III фазы, в которое было включено 1649 женщин в постменопаузе, из которых 1442 — отнесены в анализируемую группу (Intention-to-Treat-Population): 719 пациенток получали 2 г/день ранелата стронция (Protelos®), 723 получали плацебо. Всем пациенткам назначалась поддержка препаратами кальция и витамина D.

Главной первичной конечной точкой исследования SOTI было выяснение действия ранелата стронция на риск клинических позвоночных переломов. Клинический перелом определялся как перелом, сопровождавшийся болевым синдромом и/или снижением роста пациентки не менее чем на 1 см. Критериями включения в исследование были: возраст пациенток старше 50 лет, наличие как минимум одного обусловленного остеопорозом перелома позвонка, снижение МПК тел позвонков $\leq 0,840$ г/см².

В ходе исследования SOTI отмечено снижение на 41% количества пациенток, которые в течение

3 лет лечения ранелатом стронция перенесли новый перелом тел позвонка по сравнению с группой плацебо (RR = 0,59; 95% CI, 0,48—0,73; $p < 0,001$). Таким образом, для того чтобы предотвратить у одной пациентки вертебральный перелом, необходимо пролечить 9 пациенток в течение 3 лет (Number Needed to Treat — NNT). Также было показано, что RR новых переломов позвонков уменьшился на 49% в течение 1-го года лечения и на 41% на протяжении 3-летнего периода наблюдения по сравнению с группой плацебо. При этом схожие результаты наблюдались у пациенток с множественными переломами тел позвонков. Было отмечено снижение относительного риска клинически значимых переломов тел позвонков на 52% через 12 мес и на 38% — через 3 года непрерывной терапии ранелатом стронция [9].

Абсолютное снижение риска вертебральных переломов составило в 1-й год лечения 5,8%, а показатель NNT был равен 17. При анализе результатов 3-летнего наблюдения за пациентками, получавшими ранелат стронция, абсолютный риск переломов достиг 11,9%, а показатель NNT составил 8.

На протяжении всего исследования в группе, получавшей ранелат стронция, отмечалось постоянное увеличение МПК поясничных позвонков, достигавшее статистической достоверности уже через 6 мес. Через 3 года различия между группами составили 14,4% в поясничном отделе позвоночника и 8,3% в шейке бедра. Через 3 мес лечения было отмечено значимое повышение уровня костной фракции щелочной фосфатазы (показателя костеобразования), при этом уровень фермента в течение 3 лет не снижался. Вместе с тем наблюдалось достоверное снижение уровня С-телопептида коллагена I типа (маркера резорбции костной ткани) в сыворотке крови пациенток из группы, получавшей ранелат стронция, по сравнению с группой плацебо.

Сравниваемые группы больных не отличались по количеству зарегистрированных побочных эффектов, в том числе серьезных, и эффектов, которые повлекли отмену терапии. Диарея была самым частым побочным действием в исследуемой группе пациенток (6,1%) по сравнению с группой плацебо (3,6%; $p < 0,02$), но эти различия наблюдались лишь на протяжении первых трех месяцев терапии.

Биопсия гребня подвздошной кости была выполнена 20 пациенткам с проведением двойного тетрациклинового теста. Каких-либо признаков остеомалации или нарушений минерализации кости не выявлено.

TROPOS — 5-летнее международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в которое была включена 5091 пациентка в постменопаузе, из них 4932 женщины вошли в анализируемую группу: 2479 получали ранелат стронция в дозе 2 г/день, 2453 — плацебо. Пациентки, участвовавшие в исследовании, с одной стороны, должны были соответствовать критериям отбора исследования FIRST, а с другой стороны, быть старше 74 лет или как вариант в возрасте от 70 до 74 лет при наличии одного дополнительного фактора риска переломов. Кроме того, у больных должно было быть выявлено снижение

Сводные данные, отражающие эффективность ранелата стронция при лечении постменопаузального остеопороза

Группа больных	Показатель эффективности
Без перенесенных переломов тел позвонков	Снижение риска переломов позвонков на 48%
С наличием 1 перенесенного позвоночного перелома и более	Снижение риска позвоночных переломов на 41%. Снижение риска перелома шейки бедра на 36%
Лица пожилого и старческого возраста (80 лет и старше)	Снижение риска переломов позвонков на 32%. Снижение риска периферических переломов на 31%

МПК шейки бедра, соответствовавшее T -критерию $< 2,5$ SD. В итоге средний возраст участниц исследования составил 77 лет. Главной целью исследования TROPOS являлось определение риска развития внепозвоночных (периферических, включая перелом шейки бедра) переломов на фоне терапии ранелатом стронция.

При анализе пролеченного контингента пациенток в течение 3 лет относительный риск всех неverteбральных переломов достоверно снизился на 16% ($RR = 0,84$; 95% CI, 0,702–0,995; $p = 0,04$) в группе, получавшей ранелат стронция, по сравнению с группой плацебо. Снижение абсолютного риска составило 1,7%, при этом показатель NNT достиг уровня 58. В группе пациенток с высоким риском перелома шейки бедра (возраст старше 74 лет и МПК ≤ -3 SD) относительное снижение риска перелома бедра составило 36% ($RR = 0,64$; 95% CI, 0,412–0,997; $p = 0,046$) [11]. Абсолютный риск перелома данной локализации уменьшился на 2,1%, а показатель NNT составил 47.

Поскольку одной из задач TROPOS была оценка риска переломов тел позвонков на фоне терапии среди пациенток пожилого и старческого возраста, исследование продемонстрировало достоверное снижение риска новых вертебральных переломов на 39% в подгруппе, получавшей ранелат стронция, у пациенток которой на момент включения в исследование уже были компрессионные переломы позвонков по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). В подгруппе пациенток без предшествующих вертебральных переломов относительный риск новых переломов уменьшился на 45% через 12 мес лечения.

Через 3 года МПК шейки бедра возросла на 5,7%, а МПК в области всего бедра — на 7,1%, при этом разница с группой плацебо составила 8,2% ($p < 0,001$) и 9,8% ($p < 0,001$) соответственно.

По частоте побочных эффектов, в том числе серьезных, анализируемые группы не различались, что полностью соответствовало данным, полученным в исследовании SOTI. В то же время некоторые побочные эффекты в группе пациенток, получавших ранелат стронция, преобладали по сравнению с группой плацебо: тошнота (7,2% против 4,4%), диарея (6,7% против 5,0%), головная боль (3,4% против 2,4%), а также дерматит и экзема (5,5% против 4,1% соответственно). Указанные негативные проявления ранелата стронция наблюдались, как правило, на протяжении первых 3 мес терапии, после чего различий между группами не вы-

являлось. Также было обнаружено повышение риска венозных тромбозов на 0,4% по сравнению с группой плацебо. Частота тромбозов у женщин в возрасте 60–74 лет составляет 0,45%, а в возрасте 70–79 лет — 0,82%, а в целом для женщин старше 75 лет — 1,2% (популяционные данные). Таким образом, относительным противопоказанием к лечению ранелатом стронция может быть наличие в анамнезе венозных тромбозов или высокий риск венозных тромбозов и тромбоэмболий.

Заключение

Проведенные клинические исследования III фазы SOTI и TROPOS убедительно показали эффективность и преимущества ранелата стронция в лечении постменопаузального остеопороза. Применение ранелата стронция в дозе 2 г/день в течение 3 лет позволило решить главную задачу — снижение риска как вертебральных, так и всех внепозвоночных переломов (см. таблицу).

При этом клинический эффект развивался уже через 1 год после начала терапии. Было доказано уменьшение риска переломов у женщин в различных возрастных группах и с различной степенью снижения МПК, при этом не требовалась корректировка дозы у пациенток старческого возраста. Таким образом, препарат давал эффект вне зависимости от показателей абсолютного риска переломов. С помощью ранелата стронция была решена основная клиническая задача терапии остеопороза, осложненного компрессионными переломами тел позвонков, — уменьшение боли в спине и улучшение качества жизни.

Применение ранелата стронция в течение длительного времени оказалось безопасным, по профилю переносимости препарат соответствовал клиническим требованиям. При этом не было выявлено признаков нарушения минерализации и влияния на другие характеристики качества как трабекулярной, так и кортикальной кости.

Была подтверждена гипотеза о роли двойного механизма действия на процессы костеобразования и костной резорбции в повышении эффективности ранелата стронция при постменопаузальном остеопорозе.

Полученные данные в ходе основных РКИ позволяют отнести ранелат стронция к препаратам первой линии для лечения постменопаузального остеопороза. Очевидно, что проведение дополнительных пострегистрационных исследований позволит дополнить уже имеющиеся результаты фармако-экономическим анализом, что будет способствовать расширению представлений о действии препарата и клинических показаниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ammann P. // Osteoporos. Int. — 2002. — Vol. 13. — Suppl. — P. S24.
2. Ammann P., Shen V., Robin B. et al. // J. Bone Miner. Res. — 2004. — Vol. 19, N 12. — P. 2012–2020.
3. Bain S. et al. // J. Bone Miner. Res. — 2003. — Vol. 18. — Suppl. — P. S463.
4. Baron R., Tsouderos Y. // Eur. J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 450, N 1. — P. 11–17.

5. *Boivin G., Deloffre P., Perrat B. et al. // J. Bone Miner. Res.* — 1996. — Vol. 11. — Suppl. — P. S1302—S1311.
6. *Canalis E., Hott M., Deloffre P. et al. // Bone.* — 1996. — Vol. 18, N 6. — P. 517—523.
7. *Marie P. J., Hott M., Modrowski D. et al. // J. Bone Miner. Res.* — 1993. — Vol. 8, N 5. — P. 607—615.
8. *Meunier P. J., Slosman D., Delmas P. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, N 5. — P. 2060—2066.
9. *Meunier P. J., Roux C., Seeman E. et al. // N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350, N 5. — P. 459—468.
10. *Reginster J. Y., Deroisy R., Dougados M. et al. // Osteoporos. Int.* — 2002. — Vol. 13, N 12. — P. 925—931.
11. *Reginster J. Y., Seeman E., De Vernejoul M. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90, N 5. — P. 2816—2822.
12. *Takahashi N., Sasaki T., Tsouderos Y. et al. // J. Bone Miner. Res.* — 2003. — Vol. 18, N 6. — P. 1082—1087.

Поступила 28.03.07

НОВЫЕ ЕДИНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ В ЖУРНАЛ "ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ"

Разработка редакцией журнала "Проблемы эндокринологии" новых требований к оформлению рукописей обусловлена стремлением следовать общемировым тенденциям развития доказательной медицины. Требования, которые в дальнейшем могут обновляться, разработаны с учетом "Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы", составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

В журнале "Проблемы эндокринологии" публикуются статьи по клинической и экспериментальной эндокринологии, содержащие новые данные. Журнал печатает статьи по собственно эндокринологической проблеме (гистология, физиология, биохимия, этиология, патогенез, профилактика, лечение, эпидемиология эндокринных заболеваний, гормонотерапия, первичная патология эндокринной системы).

Редакция не рассматривает работы, результаты которых уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие издания, как отечественные, так и зарубежные.

При направлении статьи в редакцию необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Статья должна быть напечатана через 1,5 интервала на бумаге формата А4 (210 × 297 мм). Размеры полей: верхнее — 25 мм, нижнее — 25 мм, левое — 35 мм, правое — 25 мм. При наборе на компьютере используется шрифт Times New Roman Суг размером 14 пунктов, черного цвета, выравнивание по ширине. Первая строка абзаца — отступ на 15 мм.

2. Автор(ы) располагаются перед заголовком статьи в следующем порядке: вначале инициалы, затем фамилия. Далее необходимо указать полное название учреждения, из которого выходит статья (без указания отделов, лабораторий и т. п.) и город. Приводить ФИО и звания руководителей не нужно. В том случае, если авторы статьи работают в разных организациях, необходимо с помощью меток соотнести каждого автора с его организацией.

3. Статья визируется руководителем учреждения, к ней прилагается сопроводительное письмо на бланке учреждения, из которого выходит статья. Последняя страница текста статьи подписывается всеми авторами, с указанием имени, отчества и фамилии, почтового адреса, телефона и факса (служебного или домашнего).

4. Объем оригинальной работы не должен превышать 9 с. машинописного текста, заметок из

практики — 3 с., лекций — 10 с., обзора литературы — 20 с., рецензий и хроники — 3 с. При подготовке обзорных статей просьба ограничивать список литературы 80 источниками преимущественно последних лет издания.

5. Особое внимание необходимо обращать на сокращения. **Общепринятые аббревиатуры (ЭКГ, ЭЭГ, ЭМГ, УЗИ, ТТГ, ЛГ, ФСГ, ИФР-1 и т. п.) расшифровки не требуют. Способы введения препаратов (в/в, в/м, п/к) даются сокращенно. Все остальные названия и понятия при первом упоминании должны расшифровываться.**

6. Объем графического материала должен быть минимальным. **Рисунки не должны иллюстрировать данные таблиц (либо то, либо другое).**

Фотографии должны быть контрастными, рисунки четкими. На обороте рисунка карандашом пишется порядковый номер, фамилия автора, название статьи и обозначения "верх", "низ". **Если рисунки ранее уже публиковались, укажите оригинальный источник и представьте письменное разрешение на их воспроизведение от держателя прав на публикацию.**

Требования к рисункам, представленным на магнитоносителях.

Черно-белые штриховые рисунки. Формат файла — TIFF (расширение *.tif), любая программа, поддерживающая этот формат (Adobe PhotoShop, CorelDRAW, Adobe Illustrator и т. п.); режим — бит-мап (битовая карта); разрешение — 600 dpi (пиксели на дюйм); серые заливки должны быть заменены на косую, перекрестную или иную штриховку или на черную заливку; рисунок должен быть обрезан по краям изображения и очищен от "пыли" и "царапин"; ширина рисунка — не более 180 мм, желательнее не использовать ширину от 87 до 150 мм; высота рисунка не более 200 мм (с учетом запаса на подрисовочную подпись); размер шрифта подписей на рисунке — не менее 7 pt (7 пунктов); возможно использование сжатия LZW или другого; носители — floppy 3,5" (1,44 MB), Zip 100 MB, CD-ROM, CD-R, CD-RW.

Программы Word и Excel просьба не использовать.

Цветные изображения, фотографии и рисунки с серыми элементами. Платформа (компьютер) — IBM PC или совместимый; формат файла рисунка — TIFF (расширение *.tif); программа, в которой выполнена публикация — PageMaker 6.5; CorelDRAW 7 и 8; цветовая модель — CMYK; разрешение — не более 300 dpi (пиксели на дюйм) или 119,975