Особенности функциональной активности нейтрофилов у крыс с воспалением пародонта на фоне токсического повреждения печени

Вохминцева Л.В., Маянская Н.Н., Рымарь С.С., Железный П.А., Надеев А.П., Ванюнина В.В.

Peculiarities of functional neutrophil activity in rats having periodontitis in the setting of toxic hepatitis

Vokhmintseva L.V., Mayanskaya N.N., Rymar' S.S., Zheleznyi P.A., Nadeyev A.P., Vanyunina V.V.

Новосибирская государственная медицинская академия, г. Новосибирск

© Вохминцева Л.В., Маянская Н.Н., Рымарь С.С. и др.

В исследованиях на крысах линии Вистар вызывался токсический гепатит однократным пероральным введением ацетаминофена (парацетамола) в дозе 1 000 мг на 1 кг массы тела. На 6-е сут у крыс с токсическим гепатитом моделировали воспалительную патологию путем нанесения раны в десне верхней челюсти. Контрольной группой служили интактные крысы. На 1-е и 7-е сут и после нанесения раны определяли соотношение нейтрофил — макрофаг в мазках-отпечатках десны верхней челюсти, оценивали кислородзависимую функциональную активность нейтрофилов по НСТ-тесту, резервы функциональной активности по индексу стимуляции (зНСТ/сНСТ). В сыворотке крови крыс с токсическим гепатитом на 7-е и 13-е сут определяли активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, содержание общего и непрямого билирубина, общего белка крови.

Установлено, что токсический гепатит сопровождается повышением бицидности фагоцитов, снижением функциональных резервов нейтрофилов и уменьшением миграции нейтрофилов в пародонт. При экспериментальном воспалении в тканях пародонта у крыс с токсическим гепатитом нагноительные процессы выявляются в 1,5 раза реже, чем у крыс без соматической патологии, за счет более низкой бицидной активности фагоцитирующих клеток и повышенной миграции макрофагов.

Ключевые слова: гепатит, воспаление, нейтрофилы, макрофаги, ацетаминофен.

Experimental toxic hepatitis was induced by single administration of Acetaminophen (paracetamol) in a dose of 1000 mg per 1 kg of body mass in Wistar rats. Inflammation pathology was modeled by wounding the upper maxilla's gingiva in toxic hepatitis rats on the 6-th day. Intact rats were controls. On the 1-st and 7-th day, ratio of neutrophil-macrophag was determined in smears of the upper maxilla's gingival, oxygen-dependent functional activity of neutrophils was assessed based upon HST-test, functional activity reserves were assessed by the stimulation index. On the 7-th and 13-th day, alaninaminotransferase and aspartataminotransferase activity, level of general and indirect bilirubin, general blood protein were assessed in blood serum of these rats.

Toxic hepatitis was established to be accomplished by increased biocidity of phagocytes, decreased functional reserves of neutrophils and their migration into the parodontium. In experimental inflammation, suppurative processes in parodontium tissues are revealed in toxic hepatitis rats by 1.5 times less than in controls due to lower biocide activity of phagocyte cells and increased migration of macrophages.

Key words: hepatitis, inflammation, neutrophils, macrophages, acetaminophen.

УДК 616.155.34:616.314.18-002.4]-092.9

Введение

Воспалительные заболевания пародонта отличаются большой распространенностью в разных возрастных группах, сочетанием с патологией внутренних органов, недостаточной эффективностью местного лечения, что свидетельствует об актуальности данной проблемы, выходящей за

рамки стоматологии и имеющей общемедицинское значение. В развитии пародонтита, как и любой другой воспалительной патологии, важная роль принадлежит клеточным механизмам защиты, прежде всего фагоцитирующим клеткам — нейтрофилам и макрофагам. Интенсивность и характер воспалительного процесса в пародонте определяются

активностью основных эффекторных механизмов, среди которых важное место занимают нейтрофилы и макрофаги, система комплемента, цитокины, лизосомальные ферменты, про- и антиоксиданты [9]. Широкое распространение воспалений пародонта, несомненно, связано с наличием у многих пациентов соматической патологии. При заболеваниях желудочно-кишечного тракта, печени, почек, нервной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, коллагенозах, гипертонической болезни, аллергиях снижается активность защитно-приспособительных механизмов тканей пародонта, что увеличивает риск возникновения воспалительных процессов [1, 4]. Особое место занимает патология печени — органа, обеспечивающего гомеостатические реакции организма в целом, а также выполняющего одну из важнейших функций — формирование иммунитета [9]. Очевидно, что структурно-функциональная целостность печени является необходимым условием для благоприятного развития и разрешения любых воспалительных заболеваний в организме.

Целью настоящего исследования явилось изучение функциональной активности нейтрофилов у крыс с воспалением в пародонте на фоне патологии печени.

Материал и методы

Работа выполнена на крысах-самцах линии Вистар массой 200—220 г (ЦНИЛ Новосибирской государственной медицинской академии, г. Новосибирск). Животные получали обычный полноценный общевиварный рацион и воду *ad libitum*.

Токсический гепатит вызывали введением крысам ($n = 10$) ацетаминофена (парацетамол, панадол) в дозе 1 000 мг на 1 кг массы тела животного в 1%-й крахмальной взвеси однократно внутрь с помощью специального зонда [6]. Из литературных источников известно, что при однократном введении ацетаминофена в дозе, превышающей 300 мг 1 кг массы тела, через сутки наблюдаются значительные изменения в печени, приводящие к развитию острой печеночной недостаточности [2, 12].

Воспаление пародонта моделировали крысам ($n = 10$) через 6 сут после введения ацетаминофена. Один из распространенных методов воспроизведения воспаления в тканях пародонта — наложение лигатур в области фронтальных зубов — у грызунов является неудовлетворительным из-за сползания лигатуры и утраты контакта ее с десной у мелких лабораторных животных. Поэтому в настоящей работе была использована другая модель [11].

Под легким эфирным наркозом крысам в десну верхней челюсти в области резцов с губной стороны параллельно зубному ряду на глубину 1,5 мм вводили стальной крючок, конец которого откусывали кусачками, чтобы воспрепятствовать удалению инородного тела самими животными. Длина введенного конца крючка составляла 2,5 мм, диаметр в самом широком месте — 0,25 мм.

Декапитацию животных осуществляли через 1 и 7 сут после нанесения экспериментальной раны десны и на 7-е и 13-е сут после введения ацетаминофена. Все болезненные процедуры выполняли согласно Хельсинской декларации о гуманном отношении к экспериментальным животным.

Контролем служил материал от интактных крыс ($n = 10$) соответствующего возраста, находившихся на общевиварном рационе.

Для гистологического анализа кусочки печени фиксировали в 10%-м растворе формалина, гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином (Меркулов Г.И., 1974).

Для проведения цитологических исследований пародонта приготавливали мазки-отпечатки из тканей десны, которые высушивали на воздухе, фиксировали в метаноле и окрашивали азуром-эозином [5]. В мазках-отпечатках подсчитывали количество нейтрофилов и макрофагов. Результаты выражали в процентах от общего количества нейтрофилов (НФ) и макрофагов (МФ) и в виде отношения содержания макрофагов к содержанию нейтрофилов (МФ/НФ).

Для оценки функциональной активности фагоцитов крови использовали спонтанный НСТ-тест (сНСТ-тест) в модификации Д.Н. Маянского [7]. Методика основана на реакции восстановления нитросинего тетразолия до нерастворимой формы — диформаза — и отложения его гранул внутри и на поверхности фагоцитов. Количество выпавшего осадка служило критерием интенсивности реакции. В среду инкубации добавляли 0,025 мл фосфатного буфера ($pH = 7,2$), 0,025 мл свежеприготовленного раствора нитросинего тетразолия («Lachema», Чехия) и 0,05 мл гепаринизированной крови, инкубировали при температуре 37 °С. Далее приготавливали мазки, фиксировали в метаноле и затем окрашивали кармином. Результат выражали в процентах диформазан-положительных нейтрофилов от общего числа подсчитанных клеток.

Для определения функционального резерва нейтрофилов использовали индуцированный НСТ-тест (зНСТ-тест) [7]. В качестве индуктора использовался зимозан — полиса-

харидный комплекс из пекарских дрожжей, из которого готовили суспензию в разведении 50 мкг зимозана в 1 мл раствора Хенкса. По увеличению показателей НСТ-теста в ответ на стимуляции зимозаном *in vitro* можно судить о резервных возможностях фагоцитов в ответ на раздражение. Индуцированный НСТ-тест проводили так же, как и спонтанный, но в среду инкубации дополнительно добавляли 0,025 мл суспензии, содержащей 10 мкг зимозана. Результат выражали в процентах диформазан-положительных нейтрофилов на 100 нейтрофилов и в единицах индекса стимуляции (ИС), который рассчитывался отношением значений зНСТ-теста к сНСТ-тесту [10].

В сыворотке крови определяли активность, Е/л, внутриклеточных ферментов печени — аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) колориметрическим динитрофенилгидразиновым методом с применением наборов реагентов «Трансаминаза-АЛТ-Ново» и «Трансаминаза-АСТ-Ново» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). В основе метода определения содержания общего билирубина лежит реакция билирубина с диазотированной сульфаниловой кислотой в присутствии кофеин-бензоата натрия. Для определения общего билирубина, мкмоль/л, использовали набор реагентов «Билирубин-Ново» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Общий белок сыворотки крови, г/л, определяли биуретовым методом с помощью наборов реагентов «Протеин-Ново» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Статистическая обработка результатов проведена с вычислением среднего арифметического M , ошибки среднего арифметического m . Достоверность различий средних данных рассчитывали с использованием t -критерия Стьюдента (достоверными считали различия при $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Введение животным ацетаминофена в дозе 1 000 мг на 1 кг массы тела приводило к развитию токсического гепатита, подтверждаемого морфологическими и биохимическими исследованиями. Макроскопически печень крыс была дряблой на ощупь с бледно-серыми очагами. Масса органа была в 1,38 раза больше по сравнению с печенью интактных животных — $(8,40 \pm 0,48)$ и $(6,10 \pm 0,31)$ г соответственно ($p < 0,05$). Светооптическое исследование срезов печени показало нарушение трабекулярного строения дольки органа у крыс, получивших ацетаминофен. Наблюдались обширные зоны некроза с преимущественной локализацией в центрлобулярной зоне; резко выраженное полнокровие сосудов и синусоидов. По периферии была отмечена лейкоцитарная инфильтрация. Сохранившиеся гепатоциты находились в

состоянии выраженной вакуолярной дистрофии, вплоть до баллонной. Портальные тракты отечны, расширены, инфильтрированы лимфоцитами и макрофагами.

Развитие токсического гепатита сопровождалось увеличением активности АлАТ через 6 сут после введения ацетаминофена, что свидетельствует о повреждении структуры клеток печени. По сравнению с контролем наблюдалось повышение активности АлАТ в 7,4 раза, активности АсАТ в 9,6 раза (табл. 1). Повышение содержания общего билирубина составило 33%, а снижение концентрации общего белка крови — 15% (табл. 1), что указывает на значительное нарушение функций печени у крыс с острым токсическим гепатитом.

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови крыс с экспериментальным токсическим гепатитом

Показатель	Группа	
	Контрольная ($n = 10$)	Получившая ацетаминофен ($n = 10$)
Общий белок, г/л	$72,90 \pm 0,66$	$61,60 \pm 5,61^*$
АлАТ, Е/л	$134,00 \pm 6,50$	$994,00 \pm 39,50^*$
АсАТ, Е/л	$270,00 \pm 19,32$	$2592,00 \pm 231,50^*$
Общий билирубин, мкмоль/л	$7,90 \pm 0,68$	$10,50 \pm 0,94^*$

* Статистически значимые различия обозначены при сравнении с группой с токсическим гепатитом.

Осмотр десен у крыс с токсическим гепатитом не выявил значительных отличий от контрольных животных: не наблюдалось изменения цвета и конфигурации десны, отечность десны и зубодесневые карманы отсутствовали.

Исследование соотношения фагоцитирующих клеток (табл. 2) в мазках-отпечатках десны верхней челюсти показало, что на 7-е сут после введения ацетаминофена несколько усиливался приток макрофагов в ткани пародонта, так что коэффициент МФ/НФ достоверно повышался у этих крыс в среднем в 1,5 раза.

К 13-м сут развития острого гепатита соотношение нейтрофилов и макрофагов в пародонте интактной десны соответствовало этому показателю у крыс контрольной группы (табл. 2).

Результаты исследования кислородзависимой биоцидности лейкоцитов периферической крови у крыс с токсическим гепатитом показали трехкратное повышение показателей сНСТ-теста на 7-е сут после введения ацетаминофена. Однако при инкубации НФ *in vitro* с зимозаном дополнительного прироста значений НСТ-теста не было

выявлено, что свидетельствовало о резком снижении резервов биоцидности полиморфно-ядерных лейкоцитов у животных с токсическим гепатитом. Через 13 сут после введения ацетаминофена биоцидная активность НФ оставалась на том же высоком уровне, но увеличились показатели сНСТ-теста, что указывает на повышение функциональных резервов нейтрофилов по сравнению с 6-ми сут после введения препарата.

В следующей серии экспериментов исследовали состояние десны у крыс с воспалением пародонта на фоне токсического повреждения печени ($n = 10$). На следующий день после нанесения экспериментальной травмы в зоне повреждения десны отмечался умеренный отек и гиперемия ее слизистой оболочки, нагноений не наблюдалось. Обнаруживались зубодесневые карманы глубиной до $(1,00 \pm 0,03)$ мм, при этом различий с группой животных только с экспериментальным повреждением пародонта не было. На 7-е сут у 50% крыс при надавливании на десну верхней челюсти наблюдалась слабая флюктуация и выделения гнойного характера, тогда как в группе животных только с воспалением пародонта в 62,3% случаев было зафиксировано нагноение раны (у крыс с воспалением в пародонте без соматической

патологии нагноения отмечены в 41,5% случаев). Глубина зубодесневых карманов увеличилась до $(2,80 \pm 0,11)$ мм, но была на 13% меньше по сравнению с животными только с экспериментальным повреждением пародонта ($p < 0,05$).

Экспериментальное воспаление в пародонте на фоне токсического гепатита сопровождалось резким увеличением миграции НФ в ткани десны (табл. 2). Относительное содержание нейтрофилов в пародонте в 1-е сут воспаления на фоне токсического гепатита значительно превышало этот показатель как у контрольных животных, так и у крыс с воспалением в пародонте без сопутствующей патологии. Количество НФ в 1-е сут воспаления в десне у крыс с токсическим гепатитом более чем в 2 раза превышало число МФ. На 7-е сут после нанесения экспериментальной раны десны в группе животных с воспалением пародонта на фоне токсического гепатита восстанавливалось соотношение МФ/НФ, но не достигало уровня показателей в контрольной группе. Воспаление в пародонте у крыс с токсическим гепатитом характеризовалось меньшим количеством нагноений и меньшей глубиной зубодесневых карманов по сравнению с группой животных только с воспалением пародонта.

Таблица 2

Количественный состав фагоцитирующих клеток в пародонте

Условия опыта		Нейтрофилы, %	Макрофаги, %	МФ/НФ
Контроль ($n = 10$)		$40,00 \pm 2,21$	$60,00 \pm 4,19$	$1,50 \pm 0,11$
Воспаление пародонта ($n = 10$)	1 сут	$50,00 \pm 2,32^*$	$50,00 \pm 2,77^*$	$1,00 \pm 0,03^*$
	7 сут	$53,80 \pm 2,28^*$	$46,10 \pm 2,54^*$	$0,86 \pm 0,05^*$
Токсический гепатит ($n = 10$)	7 сут	$30,00 \pm 2,34^*$	$70,00 \pm 1,54^*$	$2,33 \pm 0,19^*$
	13 сут	$39,00 \pm 2,19$	$61,00 \pm 4,65$	$1,56 \pm 0,15$
Токсический гепатит + воспаление пародонта ($n = 10$)	1 сут	$70,00 \pm 3,02^{*#}$	$30,00 \pm 2,37^{*#}$	$0,43 \pm 0,04^{*#}$
	7 сут	$43,00 \pm 1,27$	$57,00 \pm 4,73$	$1,33 \pm 0,15$

Примечание. Статистически значимые различия обозначены при сравнении: * — различных экспериментальных воздействий с контролем; # — токсического гепатита и воспаления в пародонте на фоне токсического гепатита.

Таблица 3

Показатели НСТ-теста в группах крыс

Условия опыта		сНСТ	зНСТ	ИС
Контроль ($n = 10$)		$11,20 \pm 0,94$	$17,60 \pm 1,33$	$1,57 \pm 0,11$
Воспаление пародонта ($n = 10$)	1 сут	$26,10 \pm 2,51^*$	$38,50 \pm 0,81^*$	$1,48 \pm 0,06$
	7 сут	$17,30 \pm 0,61^*$	$27,50 \pm 1,03^*$	$1,59 \pm 0,05$
Токсический гепатит ($n = 10$)	7 сут	$30,00 \pm 1,83^*$	$26,40 \pm 1,25^*$	$0,88 \pm 0,07^*$
	13 сут	$31,60 \pm 2,04^*$	$46,20 \pm 2,8^*$	$1,46 \pm 0,11$
Токсический гепатит + воспаление пародонта ($n = 10$)	1 сут	$18,20 \pm 1,09^{*#}$	$25,60 \pm 1,56^*$	$1,61 \pm 0,13^{\#}$
	7 сут	$23,80 \pm 1,33^{*#}$	$29,00 \pm 1,50^{*#}$	$1,22 \pm 0,09^{*#}$

П р и м е ч а н и е. Статистически значимые различия обозначены при сравнении: * — различных экспериментальных воздействий с контролем; # — токсического гепатита и воспаления в пародонте на фоне токсического гепатита.

Изменения показателей кислородзависимой биоцидности НФ у крыс с воспалением в пародонте на фоне токсического повреждения печени свидетельствуют о значительном снижении биоцидности нейтрофилов периферической крови. Значения сНСТ-теста на 1-е сут у крыс с воспалением пародонта на фоне токсического гепатита были в 1,43 раза ниже по сравнению с группой животных с воспалением пародонта без сопутствующей патологии. Показатель функциональных резервов биоцидности (индекс стимуляции — ИС) нейтрофилов в этот срок наблюдения восстанавливался до уровня интактных животных. Однако к 7-м сут после нанесения экспериментальной раны десны функциональные резервы полиморфно-ядерных лейкоцитов вновь снижались до $1,22 \pm 0,09$ на фоне повышения показателей сНСТ-теста.

Пероральное введение ацетаминофена в дозе 1 000 мг на 1 кг массы тела крысам линии Вистар вызывало развитие острого токсического гепатита, сопровождавшегося не только повреждением клеток печени, но и снижением функциональной активности органа.

Развитие токсического гепатита приводило к повышению показателей кислородзависимой биоцидности (сНСТ-тест) нейтрофилов периферической крови, указывая на активное вовлечение последних в воспалительный процесс в печени. Использование зимозана в качестве стимулятора в группе животных с токсическим гепатитом не привело к повышению показателей НСТ-теста, что подтверждает значительное снижение резервов функциональной активности нейтрофилов. Преобладание макрофагов в пародонте у крыс с токсическим гепатитом свидетельствует о нарушении миграционной способности полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови. Повышение ИС через 13 сут после введения ацетаминофена можно объяснить притоком в периферическую кровь свежих нейтрофилов, обладающих более высокими резервами биоцидности.

Заключение

Дополнительный стресс, вызванный введением в десну верхней челюсти металлического крючка, послужил стимулом к изменению биоцидности фагоцитирующих клеток как в крови, так и в тканях пародонта. Повреждение пародонта у крыс с

токсическим гепатитом сопровождалось снижением показателей кислородзависимой биоцидности, падением резервов функциональной активности нейтрофилов крови, изменением соотношения макрофагов и полиморфно-ядерных лейкоцитов в пародонте. Следовательно, токсическое повреждение печени оказывает большое влияние на биоцидность клеток-эффекторов воспаления и, прежде всего, на примированность нейтрофилов.

Литература

1. Васильев А.Ю., Шевченко Л.М., Майчук В.Ю. и др. Стоматологический статус больных с хроническими диффузными заболеваниями печени // Стоматология. 2004. № 3. С. 64—67.
2. Венгеровский А.И., Саратиков А.С. Механизмы гепатотоксичности парацетамола // Фармакология и токсикология. 1991. № 1. С. 76—80.
3. Гончарова И.А., Жанаева С.Я., Левина О.А. и др. Изменение функции печени при стимуляции и депрессии макрофагов у крыс с токсическим гепатитом // Бюл. СО РАМН. 2004. № 4. С. 84—87.
4. Горбачева И.А., Кирсанов А.И., Орехова Л.Ю. Общесоматические аспекты патогенеза и лечения генерализованного пародонтита // Стоматология. 2001. № 1. С. 26—34.
5. Григорьян А.С., Грудянов А.И., Антипова З.П. и др. Возможности и роль нового цитоморфометрического метода в диагностике заболеваний пародонта // Пародонтология. 1999. № 4. С. 3—7.
6. Левина О.А., Гончарова И.А., Филатова Т.Г. и др. Влияние стимуляции и депрессии макрофагов на развитие острого токсического гепатита у крыс, вызванного парацетамолом // Эксперим. и клинич. фармакология. 2003. № 1. С. 57—59.
7. Маянский Д.Н. Определение биоцидности лейкоцитов. Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 1996. Т. 2. С. 32.
8. Маянский Д.Н., Висе Э., Декер К. Новые рубежи гепатологии. Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 1992. 267 с.
9. Маянский Д.Н., Урсов И.Г. Лекции по клинической патологии: Руководство для врачей. Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 1997. 249 с.
10. Маянский Д.Н., Цырендоржиев Д.Д., Зубахин А.А. и др. Макрофагозависимые механизмы в патологии // Бюл. СО РАМН. 1996. № 1. С. 98—103.
11. Немирович О.В., Маянская Н.Н., Вохминцева Л.В., Ронинсон А.Г. Возрастные особенности процессов заживления в полости рта на фоне применения сорбента с ионообменными свойствами // Сиб. консилиум. 2001. № 4. С. 45.
12. Simpson K.J., Lukacs N.W., McGregor A.N. et al. Inhibition of tumor necrosis factor alpha does not prevent experimental paracetamol induced hepatotoxicity // J. Pathol. 2000. № 3. P. 489—494.

Поступила в редакцию 15.11.2005 г.

Дорогие друзья и коллеги!

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава» (СибГМУ) продолжает издание научно-практического медицинского журнала **«Бюллетень сибирской медицины»**.

Научно-практический медицинский журнал «Бюллетень сибирской медицины/Bulletin of Siberian Medicine» — регулярное рецензируемое печатное издание, публикующее научные и научно-практические материалы по медицине и смежным специальностям, проблемам здравоохранения и медицинского образования.

Журнал основан в 2001 году. Центральное издание. Зарегистрирован комитетом РФ по печати. Свидетельство о регистрации СМИ № ПИ 77-7366 от 26 марта 2001 г. Периодичность выхода журнала — 4 раза в год. Тираж — 1000 экземпляров.

Журнал включен в информационно-библиографическую базу РИНЦ Научной электронной библиотеки.

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНИТИ. Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory».

Предлагаем вам подписаться на № 1–4 журнала в 2007 г.

Подписку можно оформить в любом почтовом отделении России через каталог агентства Роспечати «Газеты и журналы». **Индекс издания – 46319.** Стоимость подписки на полугодие по каталогу — 600 рублей.

В 2007 г. стоимость подписки на полугодие составляет 500 рублей при оформлении путем перевода указанной суммы на расчетный счет СибГМУ (с пометкой «подписка на журнал „Бюллетень сибирской медицины“»): г. Томск, Московский тракт, 2.

ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава

ИНН 7018013613 КПП 701701001

УФК по Томской области (ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава л/с 061136220)

р/с 40503810900001000258 в ГРКЦ ГУ Банка России по Томской области БИК 046902001.

Журнал высылается авторам наложенным платежом. Стоимость одного экземпляра 250 руб., включая почтовые расходы.

Заявку и копию платежного документа о перечислении денег нужно выслать по адресу:

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107,

Научно-медицинская библиотека Сибирского государственного медицинского университета,

редакция журнала «Бюллетень сибирской медицины». Тел.: (8-3822) 51-57-08, E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru