

УДК 615.03

Оценка результатов доклинического исследования новой противотуберкулезной композиции на основе окисленного декстрана и гидразида ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

А.С. Жарков¹, В.А. Шкурупий², Е.А. Лядов³, Б.В. Певченко¹,
А.В. Фролов¹, Д.Ю. Глазев¹

¹ Федеральный научно-производственный центр «Алтай», г. Бийск

² Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, г. Новосибирск

³ Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер, г. Барнаул

Evaluation of the results of preclinical studies of new antituberculosis compositions based on oxidized dextran and isonicotinic acid hydrazide

A.S. Zharkov¹, V.A. Shkurupiy², E.A. Liadov³, B.V. Pevchenko¹,
A.V. Frolov¹, D.Y. Glazev¹

¹ Federal research and production center "Altai", Biysk

² Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk

³ Altai Regional TB Dispensary, Barnaul

© Коллектив авторов, 2016 г.

Резюме

В статье представлены результаты доклинических исследований, проведенных в рамках реализации государственного контракта № 14.N08.12.0007, противотуберкулезной композиции на основе окисленного декстрана и гидразида изоникотиновой кислоты. В результате была установлена хроническая токсичность разработанного противотуберкулезного средства.

Ключевые слова: декстразид, окисленный декстран, изониазид, гидразид изоникотиновой кислоты, хроническая токсичность

Summary

The article presents the results of clinical trials conducted in the framework of the state contract № 14.N08.12.0007, antituberculosis agents, based on the oxidized dextran and isonicotinic acid hydrazide. Chronic developed antituberculosis compositions drugs has been established as a result of the work done.

Keywords: dekstrazid, oxidized dextran, Isoniazid, the hydrazide of isonicotinic acid, chronic toxicity

Введение

Для решения задачи снижения числа больных туберкулезом в РФ в рамках Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» реализован государственный контракт № 14.N08.12.0007 «До-клинические исследования противотуберкулезной фармацевтической композиции на основе конъюгата гидразида изоникотиновой кислоты и декстрана». По результатам выполнения контракта разработана противотуберкулезная фармацевтическая композиция (ФК) декстразид (ДЗ) для внутривенного введения, состоящая из конъюгата гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК) с высокомолекулярным окисленным декстраном (ОД) и свободного ГИНК.

Окисленные декстраны представляют собой вспомогательное вещество, используемое в процессе изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств за счет химически активных групп, образующихся в результате окисления декстранов и способных конъюгировать с лекарственными низкомолекулярными соединениями, используемыми для лечения инфекций с внутриклеточной персистенцией возбудителя.

Научные основы создания противотуберкулезной фармацевтической композиции с использованием конъюгата ГИНК с окисленным декстраном, а также результаты исследования ее фармакокинетики и острой токсичности ранее были отражены в статье А.С. Жаркова и соавт. (2013) [1].

Цель работы: продолжение обсуждения результатов доклинических исследований фармацевтической композиции декстразид. В частности, в представленной работе решались задачи оценки хронической токсичности фармацевтической композиции по основному действующему веществу.

Материалы и методы исследования

При проведении исследований использовались опытные партии ДЗ, изготовленные АО «ФНПЦ «Алтай».

Таблица

Содержание компонентов в фармацевтической композиции декстразид

Наименование компонента	Содержание компонента
Содержание конъюгата в ДЗ	55,5 мг/мл
Содержание ГИНК в конъюгате (в 1 г конъюгата)	16 мг/г
Содержание свободного ГИНК в ДЗ	53 мг/мл

Исследования проводились на мышах линии АСR и нелинейных мышах, крысах линии Wistar в соответствии с ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23.08.2010 г. № 708н г. Москва «Об утверждении Правил лабораторной практики», наставлениями по диагностике туберкулеза животных, утвержденными Департаментом ветеринарии от 18.11.2002 г. по [2–5].

При исследовании в ФГБНУ «НИИЭКМ» хронической токсичности ДЗ на крысах в сравнении с ГИНК (в эквивалентных по ГИНК дозам) стояла задача определить токсическое действие декстразида при его многократном введении, выявить наиболее чувствительные органы и системы организма, а также исследовать возможность обратимости вызываемых повреждений.

В процессе исследования осуществлялось многократное внутрибрюшинное (i.p.) введение растворов ДЗ в дозировке 30 мг/кг и 90 мг/кг, ГИНК в дозировке 90 мг/кг и 0,9% натрия хлорида для инъекций (объем введения 0,09 мл/100 г массы тела крысы) 2 раза в неделю (вторник и пятница), в течение 6 мес (всего 48 введений).

Клинический осмотр каждого животного на выявление признаков отклонения в состоянии здоровья от нормы проводили через 2 ч после каждого введения, а также на 3, 7, 9 и 12-е сутки после окончания введения. Перед каждым введением ФК производили взвешивание животных и каждую неделю осуществляли термометрию животных.

На следующий день после каждых 24 введений растворов и на 16-й день периода восстановления проводили оценку влияния исследуемого вещества на:

- гематологические показатели: количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, количество лейкоцитов, лейкоформула, среднее содержание гемоглобина в клетке, средний объем эритроцита, количество тромбоцитов;
- гемостаз (протромбиновое время);
- на биохимические показатели крови: общий белок, холестерин, креатин, глюкоза, билирубин, ЩФ, АсАТ, АлАТ, ЛДГ.

На 2-й и 3-й дни (для самцов и самок соответственно) после каждых 24 введений растворов и на 14-й, и 15-й дни (для самцов и самок соответственно) периода восстановления проводили оценку влияния исследуемого вещества на:

- двигательную-исследовательскую активность животных в автоматизированной фотосенсорной установке Tru Scan с регистрацией общей двигательной активности, времени активности, неподвижного момента, дистанции, скорости движения, количество исследованных отверстий, количество вертикальных стоек;

- показатели мочи (лейкоциты, кетоны, нитриты, билирубин, белок, глюкоза, удельная плотность, кислотность мочи, уробилиноген, аскорбиновая кислота, эритроциты);
- кровяное давление на хвосте и исследование ЭКГ.

После каждых 24 введений растворов проводили оценку влияния исследуемого вещества на макро- и микроскопическое состояние внутренних органов: сердца, печени, легких, почек и головного мозга у первых пяти животных в каждой группе.

Результаты исследования

Анализ мочи. После 24 и 48 введений достоверно меняется только pH и объем мочи, но при этом pH находится в физиологической норме крыс (норма реакции мочи слабокислая, pH 5,0–7,0). После двух недель восстановления высокий объем мочи сохраняется, но не наблюдается достоверного увеличения количества клеточных элементов в моче.

Между группами животных, которым вводили ДЗ и ГИНК, по результатам анализа мочи значимых различий не наблюдается.

Биохимический анализ крови. В результате биохимического исследования сыворотки крови крыс, которым вводили ДЗ в дозах 30 и 90 мг/кг, а также ГИНК в дозе 90 мг/кг, обнаружены достоверные различия по сравнению с контрольными группами.

Гистологические исследования. *Легкие.* При гистологическом исследовании легких экспериментальных животных после 24 введений растворов во всех наблюдаемых группах не было обнаружено достоверно значимых различий. Во всех случаях наблюдали умеренное либо слабовыраженное полнокровие сосудов. Очагов некроза и патологического разрастания соединительной ткани обнаружено не было.

Печень. При морфологическом исследовании образцов печени крыс после 24 введений исследуемых веществ во всех экспериментальных группах отмечены умеренное полнокровие центральных вен, дистрофические изменения, представленные белковой (гидропической) дистрофией с минимальной степенью выраженности у животных контрольных групп и в группах, получавших ДЗ в малых дозах. Дистрофические изменения умеренной степени выраженности (зональные) отмечены у животных в группах с применением больших доз и у животных в группах с применением ИЗ. Помимо этого, у животных всех экспериментальных групп в печени обнаружены внутривенные клеточные инфильтраты лимфомакрофагального характера. У животных всех экспериментальных групп зарегистрировано умеренное полнокровие центральных вен с формиро-

ванием тромбов в отдельных сосудах и полнокровие синусоидов. В образцах печени животных всех экспериментальных групп отмечена слабая активация гиперпластических процессов, о чем свидетельствует увеличение количества двуядерных гепатоцитов в паренхиме органа.

Почки. При морфологическом исследовании почек животных во всех экспериментальных группах после 24 введений исследуемых веществ отмечены гиперемия и отек клубочков с уменьшением субкапсулярного пространства.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии хронической нефротоксичности ДЗ после 3 и 6 мес введения его в дозировках 30 и 90 мг/кг.

Сердце. При гистологическом исследовании сердца животных во всех экспериментальных группах после 24 введений исследуемых веществ не было обнаружено достоверно значимых различий. Во всех случаях наблюдали выраженное полнокровие сосудов и умеренно выраженный интерстициальный отек. Кардиомиоциты сохраняют поперечную исчерченность, незначительно гипертрофированы и имеют признаки слабовыраженной гидропической дистрофии. Ядра кардиомиоцитов округлой формы, нормохромные. Участков некроза и инфильтрации обнаружено не было, что свидетельствует об отсутствии кардиотоксичности ДЗ.

Головной мозг. При исследовании гистологических препаратов головного мозга экспериментальных животных после 24 введений исследуемых веществ наблюдаемые структурные изменения представлены преимущественно гемодинамическими нарушениями, выраженными в полнокровии кровеносных сосудов и периваскулярном и периваскулярном отеке. Во всех экспериментальных группах отмечено полнокровие с явлениями стаза: расширенный просвет кровеносных сосудов был заполнен эритроцитами. Во всех экспериментальных группах регистрировали периваскулярный отек ткани. При оценке выраженности периваскулярного отека в ткани головного мозга экспериментальных животных наибольшие изменения отмечали у самцов, получавших вещество сравнения (ИЗ). В препаратах головного мозга крыс, получавших ДЗ, отмечали отдельные очаги с дистрофическим нарушением структуры волокон ткани мозга, однако они выявлялись не у всех животных и были слабовыраженными.

При сравнительном анализе морфологических изменений в головном мозге крыс после введения исследуемых препаратов через 3 мес (24 введения) и 6 мес (48 введений) не было выявлено отличий исследуемых веществ. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии нейротоксичности ДЗ после длительного применения в течение 3 и 6 мес в дозах 30 и 90 мг/кг.

Гемостаз, артериальное давление, ЭКГ. Данные, полученные при изучении гемостаза и артериального давления в группах, не носят систематический характер и находятся в пределах физиологической нормы. Наблюдаемые достоверные различия в группах не носят систематический характер и находятся в пределах физиологической нормы.

Двигательная активность и исследовательская реакция в тесте «Открытое поле». Введение ДЗ в дозах 30 и 90 мг/кг самцам крыс никак не повлияло на показатели ДИР животных, зарегистрированные после 24 и 48 введений, а также после двух недель восстановления, по сравнению с контрольными группами. Во всех группах (и опытных, и контрольных) были снижены скорость движения животных и пройденное ими расстояние и увеличено количество вертикальных стоек после 48 введений по сравнению с предыдущей точкой тестирования (после 24 введений).

Динамика изменения массы тела и потребления корма и воды. Характер увеличения массы тела самцов одинаков для всех групп крыс. В среднем ее прирост составил 97–99% изначальной массы животных.

Динамика изменения массы тела для самок крыс также оказалась аналогичной для всех групп.

Анализ потребления корма и воды животными показал, что на протяжении всего эксперимента не было никаких различий между группами. Суточное потребление корма у самок стабильно составляло 1320 г, что является физиологической нормой, а у самцов оно было больше подвержено колебаниям и составляло 1727 г, что также почти укладывается в физиологическую норму — 1520 г [5]. Потребление воды животными в группах не различалось, но оказалось чуть выше нормы.

Динамика изменения температуры тела. Анализ динамики температуры тела животных показал, что во всех группах у самок крыс температура тела на протяжении всего времени эксперимента была выше наблюдаемой у самцов (кроме 22-й недели), при этом с 5-й по 20-ю неделю показатели находились на уровне максимального значения нормы (37,5 °С) или несколько превышали эти значения. У самцов крыс ректальная температура тела находилась в пределах физиологической нормы и не различалась у разных групп.

Функциональные наблюдения. По результатам функциональных наблюдений животных через 2–3 ч после введения препаратов были зафиксированы следующие параметры с отклонениями от нормы: отек конечностей, единичные расчесы в области шеи, расчесы (более 10) в области шеи и головы, кровянистые выделения из носа, диарея, ухудшение шерстного покрова, ректальное кровотечение и аномальное поведение.

Отек конечностей наблюдался только у животных, которым вводили ДЗ в дозе 30 и 90 мг/кг. Еще одним достаточно часто встречающимся параметром были

расчесы — либо единичные, локализованные только в области шеи, либо в большем количестве в области шеи и головы. И те и другие расчесы были характерны для животных всех экспериментальных групп и, следовательно, могли быть результатом стресса от регулярных инъекций.

Кровянистые выделения из носа в меньшей степени встречались в контрольных группах и чаще в группах животных, которым вводили ДЗ (в дозе 30 или 90 мг/кг).

Что касается остальных параметров с отклонениями от нормы, то зафиксированные случаи их появления у животных не были регулярными, не носили какого-либо систематического характера и встречались в разных группах.

Выводы

В результате биохимического исследования сыворотки крови крыс, которым вводили ДЗ в дозах 30 и 90 мг/кг, а также ИЗ в дозе 90 мг/кг, обнаружены следующие достоверные различия по сравнению с контрольными группами:

- после 24 введений декстразида самкам крыс наблюдалось снижение активности АлАТ при введении как в дозировке 30 мг/кг, так и в дозировке 90 мг/кг по сравнению с контролем, что свидетельствует об антицитолитическом эффекте декстразида;
- введение декстразида в дозе 90 мг/кг самкам крыс вызвало повышение активности АсАТ по сравнению с контролем. Это свидетельствует о более низкой цитотоксичности декстразида в более низкой дозировке по сравнению с изониазидом;
- отмечена более низкая активность ЩФ у самцов крыс после 24 введений декстразида в дозе 30 мг/кг по сравнению с самцами крыс, которым вводился изониазид, что может свидетельствовать о понижении гепатотоксичности декстразида по сравнению с изониазидом;
- введение декстразида в дозе 30 мг/кг самкам крыс вызвало снижение активности ЛДГ по сравнению с контролем, что может рассматриваться как антитоксическое действие;
- введение декстразида в дозе 30 мг/кг как самцам, так и самкам крыс вызывает повышение концентрации билирубина по сравнению с группами животных, которым вводился изониазид;
- в группе самцов крыс после 24 введений декстразида в дозе 90 мг/кг отмечалось повышение концентрации общего белка по сравнению с самцами крыс, которым вводился изониазид, причем концентрация общего белка оставалась

в пределах физиологической нормы для крыс (70–80 г/л);

- после введения самкам крыс декстразида в дозе 90 мг/кг и изониазида наблюдалось повышение концентрации холестерина по сравнению с контрольной группой, что может говорить об антихолестеринемическом эффекте декстразида по сравнению с изониазидом;
- в группе с введением декстразида в дозе 30 мг/кг самкам крыс понижалась концентрация глюкозы по сравнению с животными контрольной группы. Это может свидетельствовать об умеренном гипогликемическом эффекте декстразида;
- после 24 введений изониазида самкам крыс отмечалось снижение концентрации креатинина по сравнению с контролем, что может свидетельствовать о положительном влиянии декстразида на азотистый обмен, причем наблюдаемый эффект был дозозависимым.

При проведении экспериментальных работ по исследованию хронической токсичности тестируемого вещества — ДЗ в малых (30 мг/кг) и больших (90 мг/кг) дозах после 24 введений (3 мес) было проведено морфологическое исследование образцов органов (легких, печени, почек, сердца, головного мозга) крыс восьми экспериментальных групп.

Во всех экспериментальных группах как при введении 0,9% натрия хлорида для инъекций, так и при введении декстразида (30 мг/кг, 90 мг/кг) и изониазида (90 мг/кг) во всех исследуемых органах регистрировали отечно-геморрагический синдром, представленный полнокровием и стазом в сосудах среднего и мелкого калибра, множественными диапедезными кровоизлияниями, интерстициальным отеком легких, периваскулярным и перицеллюлярным отеком головного мозга, отеком и гиперемией клубочков почек, интерстициальным отеком в миокарде. Степень выраженности гемоциркуляторных нарушений не имела достоверно значимых различий у животных всех экспериментальных групп.

При исследовании деструктивных изменений в органах отмечали слабовыраженные дистрофические изменения в почках, головном мозге, сердце, которые были схожими во всех экспериментальных группах. При морфологическом исследовании образцов печени крыс всех экспериментальных групп отмечены дистрофические изменения, представленные белковой дистрофией гепатоцитов. В образцах печени животных всех экспериментальных групп исследования отмечена слабая активация гиперпластических процессов, о чем свидетельствует увеличение количества двуядерных гепатоцитов в паренхиме органа.

Таким образом, по полученным данным можно сделать вывод, что ДЗ в малых дозах (30 мг/кг) при

длительном применении (3 мес, 24 введения) не приводит к токсическим повреждениям внутренних органов (легких, печени, почек, сердца, головного мозга).

Введение ДЗ в больших дозах (90 мг/кг) в течение указанного времени не обладает нефро-, кардио- и нейротоксичностью, но может способствовать развитию умеренно выраженных деструктивных изменений в печени животных, сопоставимых с таковыми при введении ИЗ в дозе 90 мг/кг в том же режиме.

При сравнительном анализе патоморфологических изменений в печени экспериментальных животных после 3 мес (24 введения) и 6 мес (48 введений) введения исследуемых веществ отмечено уменьшение деструктивных изменений гепатоцитов в группах с введением ДЗ в разных дозах, что проявляется постепенным восстановлением структуры печени, сопоставимым с группами контроля (введение 0,9% натрия хлорида для инъекций). Полученные данные свидетельствуют об обратимости дистрофических изменений в паренхиме печени при длительном применении ДЗ (6 мес), вероятно, за счет гепатопротекторного действия окисленного декстрана в составе композиции.

При проведении гематологических исследований наблюдаемые изменения уровня гематокрита, гемоглобина и эритроцитов свидетельствуют об изменении соотношения эритроциты : плазма в сторону увеличения объема плазмы крови. Резкое увеличение количества лейкоцитов имеет прямую связь с отменной исследуемых веществ. Другие параметры находились в рамках физиологической нормы.

По данным лейкоцитарной формулы крови можно сделать вывод, что достоверные отличия по составу лейкоцитарной формулы наблюдались преимущественно после 24 введений тестируемых соединений. Выявленные различия не носят систематического характера и не связаны с токсическим действием препарата.

Наблюдаемые достоверные отличия в группах при контроле гемостаза, артериального давления, ЭКГ не носят систематического характера и находятся в пределах физиологической нормы.

Исследования влияния субстанции на двигательную активность показали, что выявленные отличия не носят какого-либо систематического характера и не свидетельствуют о токсическом влиянии ДЗ на ДИР крыс, так же как и сам препарат сравнения ИЗ не оказывает значимого влияния на поведение животных.

По результатам функциональных наблюдений животных через 2–3 ч после введения препаратов были зафиксированы следующие параметры с отклонениями от нормы: отек конечностей, единичные расчесы в области шеи, расчесы (более 10) в области шеи и головы, кровянистые выделения из носа, диарея,

ухудшение состояния шерстного покрова, ректальное кровотечение и аномальное поведение. Еще одним достаточно часто встречающимся параметром были расчесы — либо единичные, локализованные только в области шеи, либо в большем количестве в области шеи и головы. И те и другие расчесы были характерны для животных всех экспериментальных групп и, следовательно, могли быть результатом стресса от регулярных инъекций.

Что касается остальных параметров, отклоняющихся от нормы, то зафиксированные случаи их по-

явления у животных не были регулярными, не носили какого-либо систематического характера и встречались в разных группах.

Таким образом, результаты гистологических исследований коррелируют с данными биохимического исследования крови (пониженный уровень активности трансаминаз в группах животных, получавших декстразид). В итоге достоверно подтверждено, что декстразид в сравнении с изониазидом обладает значительно меньшей гепатотоксичностью и в терапевтических дозах не обладает хронической токсичностью.

Список литературы

1. *Жарков А.С., Шкурупий В.А., Лядов Е.А. и др.* Оценка фармакокинетических параметров и токсичности противотуберкулезного средства на основе окисленного декстрана и гидразида изоникотиновой кислоты // Медицинский альянс. — 2013. — № 4. — С. 55–61 (http://nasph.ru/MedAlliance/MedAlliance4_2013.pdf). *Zharkov A.S., Shkurupij V.A., Lyadov E.A. i dr.* Ocenka farmakokineticheskix parametrov i toksichnosti protivotuberkuleznogo sredstva na osnove okislennogo dekstrana i gidrazida izonikotinovoj kisloty // Medicinskij alyans. — 2013. — N 4. — S. 55–61 (http://nasph.ru/MedAlliance/MedAlliance4_2013.pdf). (rus)
2. *Шкурупий В.А.* Туберкулезный гранулематоз. Цитофизиология и адресная терапия. — М.: Изд-во РАМН, 2007. — 536 с. *Shkurupij V.A.* Tuberkuleznyj granulematoz. Citofiziologiya i adresnaya terapiya. — Moskow: Izd-vo RAMN, 2007. — 536 s. (rus)
3. Нормативные правовые акты, регламентирующие доклинические исследования безопасности и эффективности фармакологических веществ в Российской Федерации // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. — М.: Медицина, 2005. — С. 13–27. Normativnye pravovye akty, reglamentiruyushhie doklinicheskie issledovaniya bezopasnosti i effektivnosti farmakologicheskix veshhestv v Rossijskoj Federacii // Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novyx farmakologicheskix veshhestv / pod red. R.U. Xabrieva. — Moskow: Medicina, 2005. — S. 13–27. (rus)
4. *Фирсов А.А., Жердев В.П., Барманова Е.Ю., Родионов А.П., Фисенко В.П.* Методические указания по проведению доклинических исследований фармакокинетики фармакологических веществ и лекарственных средств // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. — М.: Медицина, 2005. — С. 217–229. *Firsov A.A., Zherdev V.P., Barmanova E.Yu., Rodionov A.P., Fisenko V.P.* Metodicheskie ukazaniya po provedeniyu doklinicheskix issledovanij farmakokinetiki farmakologicheskix veshhestv i lekarstvennyx sredstv // Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novyx farmakologicheskix veshhestv / pod red. R.U. Xabrieva. — Moskow: Medicina, 2005. — S. 217–229. (rus)
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч 1. — ФГБУ «НЦЭСМП», 2012. — 944 с. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskix issledovanij lekarstvennyx sredstv. Ch 1. — FGBU «NCESMP», 2012. — 944 s. (rus)

Поступила в редакцию 10.08.2016 г.

Сведения об авторах:

Жарков Александр Сергеевич — доктор технических наук, член-корреспондент РАН, генеральный директор АО «Федеральный научно-производственный центр «Алтай», 659322, Алтайский край, г. Бийск; e-mail: post@frpc.secna.ru;

Шкурупий Вячеслав Алексеевич — директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины», 630117, г. Новосибирск, e-mail: sck@centercem.ru;

Лядов Евгений Анатольевич — заместитель главного врача по медицинской части краевого государственного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер», 656002, г. Новоалтайск; e-mail: lea022@mail.ru;

Певченко Борис Васильевич — кандидат технических наук, директор по науке АО «Федеральный научно-производственный центр «Алтай», 659322, Алтайский край, г. Бийск; e-mail: post@frpc.secna.ru;

Фролов Александр Валерьевич — старший научный сотрудник АО «Федеральный научно-производственный центр «Алтай», 659322, Алтайский край, г. Бийск; e-mail: lab.nanodiamond@rambler.ru;

Глазев Дмитрий Юрьевич — руководитель лаборатории АО «Федеральный научно-производственный центр «Алтай», 659322, Алтайский край, г. Бийск; e-mail: lab.nanodiamond@rambler.ru.