



(51) МПК
A61B 17/00 (2006.01)
A61K 31/726 (2006.01)
A61K 31/74 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61P 41/00 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2010114502/14**, **13.04.2010**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.04.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **13.04.2010**

(45) Опубликовано: **20.12.2011** Бюл. № 35

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **CLAYMAN M.A. The use of collagen-glycosaminoglycan copolymer (Integra) for the repair of hypertrophic scars and keloids. J Bum Care Res. 2006 May-Jun; 27(3):404-9 (Abstract). RU 2071737 C1, 28.06.2006. EP 1674069 A1, 28.06.2006. АРТЮШКЕВИЧ А.С. и др. Клиническая периодонтология. - Минск: Интерпрессервис, Ураджай, 2002, с.271-272.**

Адрес для переписки:

**127486, Москва, Бескудниковский б-р, 59А,
 ФГУ "МНТК "Микрохирургия глаза" им.
 акад. С.Н. Федорова Росмедтехнологии",
 патентно-лицензионный отдел**

(72) Автор(ы):

**Тахчиди Христо Периклович (RU),
 Новиков Сергей Викторович (RU),
 Тахчиди Елена Христовна (RU),
 Шацких Анна Викторовна (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Федеральное государственное учреждение
 "Межотраслевой научно-технический
 комплекс "Микрохирургия глаза" имени
 академика С.Н. Федорова Федерального
 агентства по высокотехнологичной
 медицинской помощи" (RU)**

(54) СПОСОБ БИМОДАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПОВРЕЖДЕННУЮ ТКАНЬ ЧЕЛОВЕКА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и может быть применимо для бимодального воздействия на поврежденную ткань человека. Заполняют объем дефекта ткани и/или наносят на поврежденную ткань интерполиэлектrolитный комплекс сульфатированных гликозаминогликанов (сГАГ) с белками коллагенового и/или

эластинового ряда и/или положительно заряженными биологически совместимыми полимерами, взятыми в эквимолярных соотношениях. Для стимуляции репаративных процессов используют количество от 10^{-6} мг до 10^{-1} мг, а для подавления репаративных процессов используют количество от 1 мг до 100 мг. Способ позволяет модулировать репаративные процессы. 2 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61B 17/00 (2006.01)*A61K 31/726* (2006.01)*A61K 31/74* (2006.01)*A61K 38/00* (2006.01)*A61P 41/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2010114502/14, 13.04.2010**(24) Effective date for property rights:
13.04.2010

Priority:

(22) Date of filing: **13.04.2010**(45) Date of publication: **20.12.2011 Bull. 35**

Mail address:

**127486, Moskva, Beskudnikovskij b-r, 59A, FGU
"MNTK "Mikrokhirurgija glaza" im. akad. S.N.
Fedorova Rosmedtehnologii", patentno-
litsenzyonnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Takhchidi Khristo Periklovich (RU),
Novikov Sergej Viktorovich (RU),
Takhchidi Elena Khristovna (RU),
Shatskikh Anna Viktorovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie
"Mezhotraslevoj nauchno-tehnicheskij kompleks
"Mikrokhirurgija glaza" imeni akademika S.N.
Fedorova Federal'nogo agentstva po
vysokotekhnologichnoj meditsinskoj pomoshchi"
(RU)**

(54) METHOD OF BIMODAL IMPACT ON INJURED HUMAN TISSUE

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine and can be applied for bimodal impact on human injured tissue. Volume of tissue defect is filled in and/or interpolyelectrolite complex of sulfated glycoaminogolicans (sGAG) with proteins of collagen and/or elastin series and/or positively

charged biologically compatible polymers, taken in equimolar ratios. For stimulation of reparative processes quantity from 10^{-6} mg to 10^{-1} mg is used, and for suppression of reparative processes quantity from 1 mg to 100 mg is used.

EFFECT: method makes it possible to modulate reparative processes.

11 ex, 2 dwg

Изобретение относится к области медицины, конкретно к хирургии, травматологии, при лечении раневых поверхностей.

Повреждение любой ткани провоцирует каскад реакций, ведущих к восстановлению поврежденной ткани. Регуляция миграции клеток воспалительного ряда в место повреждения может обеспечить терапевтическое влияние и модулирование воспалительного процесса.

В настоящее время активно используются медикаментозные препараты на основе синтетически созданных регуляторов для подавления воспаления в зоне повреждения или для стимулирования ранозаживления (Schneider DF et al. J Surg Res. 2009 Oct 9.; Kao WW, Liu CY. Glycoconj J. 2002 May-Jun; 19(4-5):275-85; Bronson RE et al. Coil Relat Res. 1987 Oct; 7(5):323-32). Синтетически созданные регуляторы, воздействуя на тонкие цепочки реакций всех этапов воспалительного процесса, часто оказывают токсическое действие на клетки тканей.

В связи с этим в последнее время активно ведутся поиски естественных регуляторов (цитокины, гликозаминогликаны, факторы роста), способных модулировать процесс заживления раны.

Сульфатированные гликозаминогликаны (сГАГ) - это естественные полисахариды, представленные во всех тканях организма.

Многочисленными исследованиями доказана ведущая роль сГАГ в инициации и характере воспалительного процесса (M.A.Kosir, M.D., Journal of Surgical Research (2000) 92, 45-52).

сГАГ, выделяющиеся после повреждения (функционируют подобно патоген-ассоциированным молекулярным моделям) служат сигналом повреждения организма в отсутствие микробной инвазии (N.Volpi. Current Medicinal Chemistry, 2006, 13, 1799-1810; J.Weaver, Mechanisms of Ageing and Development, 14 (1980) 89-99).

При повреждении сГАГ отделяются от своей белкой основы, и образуются олигосахариды, способные регулировать рост клеток тканей. Такой биоактивный сГАГ материал может быть частью саморегулирующейся системы, может иметь рецепторы на поверхности клетки либо транспортироваться в ядро и оказывать «подавляющий рост» эффект (G. Westersgren-Thorsson et al. 1993). Компоненты ядра содержат большую долю сульфатированной гиалуроновой кислоты, и уровень меняется с состоянием роста клеток. Экзогенно вводимые сГАГ могут встраиваться в этот путь.

В зависимости от локальной концентрации протеогликанов и гликопротеинов на клеточной поверхности фибробластов и в различных участках межклеточного пространства, качественного их состава и соотношения сульфатированных и несulfатированных гликозаминогликанов и гликопротеинов, а также соотношения неколлагеновых веществ и коллагена усиливается или тормозится агрегация молекул коллагена, определяется длина, диаметр и ориентация фибрилл.

Активные фибробласты, появление которых в тканях связано с травмой любой этиологии, устраняют дефект ткани за счет продукции компонентов межклеточного матрикса, синтезируя регуляторы пролиферации клеток, к которым относят фибронектин, коллаген и сГАГ.

Таким образом, важную роль сГАГ и протеогликаны играют в осуществлении репаративной функции соединительной ткани, в регулировании процессов роста и дифференцировки клеток.

Авторам неизвестны другие способы бимодального воздействия на поврежденные участки ткани.

Указанное выше явилось основанием для разработки нового способа бимодального воздействия на поврежденную ткань.

Задачей является разработка способа бимодального воздействия на поврежденную ткань человека.

5 Задача решается тем, что для воздействия используют интерполиэлектrolитный комплекс (ИПЭК) сульфатированных гликозаминогликанов с белками коллагенового и/или эластинового ряда и/или положительно заряженными биологически
10 совместимыми полимерами, взятыми в эквимольных соотношениях, при этом комплексом заполняют объем дефекта ткани и/или наносят на поврежденную ткань, а в качестве источника сГАГ применяют нативную роговицу, склеру и/или стекловидное
15 тело сельскохозяйственных животных, при этом для стимуляции репаративных процессов используют количество 10^{-6} мг до 10^{-1} мг, а для подавления репаративных процессов используют количество от 1 мг до 100 мг, а количество вводимого вещества
соответствует объему или площади поврежденного участка ткани.

Результат обеспечивается тем, что указанный интерполиэлектrolитный комплекс содержит интерполиэлектrolитный комплекс сГАГ+ Белок, позволяющий создать локальное депо с постепенным высвобождением сГАГ, поддерживая постоянную
20 локальную концентрацию в зоне повреждения, и снизить общее количество вводимых сГАГ, а также обеспечить наиболее полную доставку их в ткани и поддержание уровня сГАГ в месте локализации дефекта.

Структурное строение сГАГ, находящихся в соответствующих тканях сельскохозяйственных животных, наиболее близко к структуре сГАГ человека. Они
25 наиболее полно встраиваются в каркас, синтезированный клетками воспалительного ряда, что позволяет наиболее быстро сформировать упорядоченный матрикс в зоне повреждения и, соответственно, ликвидировать медиаторы воспаления.

Введение сГАГ в зону повреждения в количестве от 10^{-6} мг до 10^{-1} мг за счет
30 полноценной адгезии к местам повреждения восстанавливает исходное (до нанесения травмы) содержание сГАГ. С одной стороны, подавляя синтез медиаторов воспаления, дающих сигнал к миграции в зону повреждения нейтрофилов, макрофагов, фибробластов, с другой, не препятствует миграции клеток фибробластического ряда, таким образом стимулируя пролиферативный процесс в поврежденных тканях.

35 Количество от 1 мг до 100 мг подавляет выделение всех медиаторов, тормозя деление и миграцию нейтрофилов, макрофагов, фибробластов, а также и клеток фибробластического ряда, и приводит к подавлению пролиферативных процессов.

На Фиг. 1 приведены данные конфокальной микроскопии по влиянию различных
40 дозировок сГАГ на деление клеток фибробластов, из которых ясно виден их бимодальный эффект, что легло в основу данного изобретения. Отмечается рост клеток фибробластов в присутствии образца с концентрацией активного вещества 0,5%, что укладывается в диапазон 10^{-6} мг до 10^{-1} мг, и подавление роста
45 клеток (антипролиферативный эффект) сГАГ, начиная с 1% концентрации, что укладывается в диапазон 1 мг до 100 мг. Контролем служила культура клеток без добавления сГАГ.

На Фиг. 2 показана зависимость плотности фибробластов от времени инкубации с
исследуемыми образцами гелей, которая также иллюстрирует наличие
50 концентрационной (дозовой) зависимости процесса деления фибробластов от присутствия и концентрации сГАГ, а также о бимодальном эффекте сГАГ, оказываемом на деление клеток. Четко видно, к сроку 144 часа плотность культуры клеток фибробластов с концентрацией сГАГ 0,5% (кривая 1) выше по сравнению с

контролем (кривая 2), что означает повышенный рост клеток культуры. А при концентрации 5% (кривая 3) плотность культуры клеток фибробластов значительно ниже, что отражает подавление роста клеток. Контролем служила культура клеток без добавления сГАГ.

5 Комплекс получают следующим образом: инкубируют раствор выделенных или коммерческих сГАГ с частично денатурированным белком и положительно заряженным биологически совместимым полимером, выделенным из того же источника, что и сГАГ, при 37° в течение 1-3 часов. Полученный осадок фильтруют
10 под вакуумом и лиофилизируют.

Способ поясняется следующими клиническими примерами.

Пример 1.

Пациент К., 62 года, диагноз первичная открытоугольная оперированная III С глаукома левого глаза.

15 Острота зрения с коррекцией 0,4, поля зрения сужены до 10 градусов от точки фиксации с носовой стороны.

Фильтрационная подушка не дифференцируется.

Тонография: $P_0=35$; $C=0.06$; $F=1.6$; $P/C=772$.

20 Произведена антиглаукоматозная непроникающая операция с введением интерполиэлектrolитного комплекса в зону операции по предложенному способу. Для подавления репаративных процессов, после выполнения основных этапов непроникающей глубокой склерэктомии, интерполиэлектrolитным комплексом сульфатированных гликозаминогликанов с белками коллагенового ряда и
25 положительно заряженными биологически совместимыми полимерами, в количестве 50 мг, разведенным физиологическим раствором до объема 1 мл, заполнялся весь объем интрасклеральной полости. В качестве источника сГАГ использовали нативную роговицу сельскохозяйственных животных. Осложнений в
30 послеоперационном периоде не наблюдалось. Пациент выписан на вторые сутки после операции.

Через 6 месяцев:

острота зрения не изменилась.

Фильтрационная подушка четко контурируется, плоская.

35 Тонография: $P_0=14$; $C=0.3$; $F=2.1$; $P_0/C=60$.

Поле зрения расширилось на 5 градусов с носовой стороны.

При УБМ определяется функционально активная полость в зоне проведенного вмешательства, без признаков избыточных пролиферативных процессов.

40 Пример 2.

Больной Н. Возраст 20 лет. Диагноз: миопия слабой степени обоих глаз. Пациенту выполнена рефракционная операция - кератотомия. Данные обследования: острота зрения: без коррекции - 0,08 на оба глаза, с коррекцией - 1,0.

45 В раннем послеоперационном периоде интерполиэлектrolитный комплекс сульфатированных гликозаминогликанов с белками эластинового ряда и положительно заряженными биологически совместимыми полимерами, в количестве 10^{-3} мг, разведенный физиологическим раствором до объема 1 мл, наносили на всю поверхность роговицы для стимуляции репаративных процессов. В качестве источника сГАГ использовали склеру сельскохозяйственных животных.
50

На первый день после операции больной жалоб не предъявляет. При осмотре: острота зрения - 1,0. Роговица в зоне порезов умеренно отечная, эпителизация надрезов полная.

Данные обследования на пятые сутки после операции: пациент жалоб не предъявляет, заживление радиальных надрезов полное, хорошее. Рефракция на авторефрактометре: некорригированная острота зрения в дальнейшей точке для

5 обоих глаз - 1,0.
Спустя месяц после операции. На 34 день после операции: жалоб нет, острота зрения устойчивая, стабильная. Рубцевание надрезов нежное. Эпителиальная пробка не визуализируется. Острота зрения в дальнейшей точке на оба глаза составила 0,9. Осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось.

10 Пример 3.

Больной С., возраст 29 лет. Диагноз: смешанный астигматизм правого глаза. При рефрактометрии определялась миопия (-2,0) D по оси 180° и гиперметропия (+1,0) D по оси 90°, астигматизм составлял 3,0 D.

15 Пациенту была сделана операция по изменению преломляющей способности роговицы фоторефракционной абляцией на эксимерном лазере.

На 3 сутки после операции была снята повязка с глаза, эпителий роговицы к этому времени не восстановился, пациент отмечал режущие боли в глазах, обильное слезотечение, светобоязнь. Интраполиэлектrolитный комплекс сульфатированных гликозаминогликанов с белками коллагенового и эластинового ряда и положительно

20 заряженными биологически совместимыми полимерами в количестве 10^{-4} мг разводили физиологическим раствором до объема 1 мл, наносили на всю поверхность роговицы, для стимуляции репаративных процессов. В качестве источника сГАГ использовали стекловидное тело сельскохозяйственных животных.
25 После применения интерполиэлектrolитного комплекса прошел болевой синдром, отмечена полная эпителизация роговицы, при рефрактометрии определялась эметропия по всем меридианам. Поверхность роговицы была сферической. Динамическое наблюдение пациента в течение 12 месяцев показало стабильность

30 результатов.

Пример 4.

Больной А. Возраст 38 лет. Диагноз: Дефект зубных рядов на уровне верхних премоляров и моляров, объем альвеолярного гребня по высоте от вершины альвеолярного отростка до дна верхнечелюстной пазухи составлял от 5 до 8 мм, при

35 ширине не менее 4,5-5,0 мм. Пациенту проводили следующее вмешательство: синуслифтинг по классической методике с формированием костного лоскута на передней стенке пазухи со смещением внутрь и вверх без нарушения целостности слизистой оболочки, выстилающей пазуху, а объем, образовавшийся в результате формирования дна пазухи на более высоком уровне, заполнялся согласно

40 изобретению, при этом интраполиэлектrolитный комплекс сульфатированных гликозаминогликанов с белками коллагенового ряда в количестве 10^{-1} мг разводили физиологическим раствором до объема 40 мл и использовали для стимулирования репаративных процессов. В качестве источника сГАГ использовали нативную

45 роговицу сельскохозяйственных животных. Дефект заполнялся целиком, с целью облегчения формирования новообразованной костной ткани путем остеокондукции.
Через 6 месяцев после проведения операции пациент прошел ортопантомографическое исследование и рентгенокомпьютерную томографию по

50 дентальной программе с определением плотности костной ткани по шкале Хаунсфильда. Плотность новообразованной костной ткани в зоне операции составила 400-500 единиц по шкале Хаунсфильда, а объем соответствовал норме, что позволило имплантировать в зону дефекта 2 зубных импланта.

Пример 5.

Больной С., возраст 29 лет. Диагноз: буллезная кератопатия. При рефрактометрии определялась миопия (-2,0) D по оси 180° и гиперметропия (+1,0) D по оси 90°, астигматизм составлял 3,0 D. Пациенту была сделана операция по изменению преломляющей способности роговицы фоторефракционной абляцией на эксимерном лазере.

На 3 сутки поле операции была снята повязка с глаза, эпителий роговицы к этому времени не восстановился, пациент отмечал режущие боли в глазах, обильное слезотечение, светобоязнь. Интраполиэлектролитный комплекс сульфатированных гликозаминогликанов с белками эластинового ряда в количестве 10^{-4} мг разводили физиологическим раствором до объема 1 мл, наносили на всю поверхность роговицы, для стимуляции репаративных процессов. В качестве источника сГАГ использовали стекловидное тело сельскохозяйственных животных.

После применения интерполиэлектролитного комплекса прошел болевой синдром, отмечена полная эпителизация роговицы, при рефрактометрии определялась эметропия по всем меридианам. Поверхность роговицы была сферической. Динамическое наблюдение пациента в течение 12 месяцев показало стабильность результатов.

Пример 6.

Больной Н. Возраст 10 лет. Диагноз: прогрессирующая миопия обоих глаз.

Пациенту под местной анестезией в субтеноновое пространство введен интраполиэлектролитный комплекс сульфатированных гликозаминогликанов с белками коллагенового и эластинового ряда в количестве 10^{-3} мг, разведенный физиологическим раствором до объема 2 мл, для стимулирования репаративных процессов в склере, с целью остановки прогрессирования миопии. В качестве источника сГАГ использовали нативную роговицу сельскохозяйственных животных.

Данные обследования: острота зрения: без коррекции - 0,08 на оба глаза, с коррекцией - 1,0. На первый день после операции больной жалоб не предъявляет. При осмотре: острота зрения - 1,0. Данные обследования на пятые сутки после операции: пациент жалоб не предъявляет. Рефракция на авторефрактометре: корригированная острота зрения в дальнейшей точке для обоих глаз - 1,0.

Спустя месяц после операции. На 34 день после операции: жалоб нет, острота зрения устойчивая, стабильная, прогрессирование миопии остановлено.

Пример 7.

Пациент К. 32 года, диагноз: ювенильная глаукома правого глаза.

Острота зрения с коррекцией 0,5, поля зрения сужены до 30 градусов от точки фиксации с носовой стороны.

Фильтрационная подушка не дифференцируется.

Тонография: $P_0=31$; $C=0.02$; $F=1.7$; $P/C=843$.

Произведена антиглаукоматозная непроникающая операция с введением интерполиэлектролитного комплекса в зону операции по предложенному способу. Для подавления репаративных процессов, после выполнения основных этапов непроникающей глубокой склерэктомии, интерполиэлектролитным комплексом сульфатированных гликозаминогликанов с положительно заряженными биологически совместимыми полимерами в количестве 100 мг, разведенным физиологическим раствором до объема 1 мл, заполнялся весь объем интрасклеральной полости, для подавления репаративного процесса. В качестве источника сГАГ использовали стекловидное тело сельскохозяйственных животных.

Осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось. Пациент выписан на вторые сутки после операции.

Через 6 месяцев:

острота зрения не изменилась.

5 Фильтрационная подушка четко контурируется, плоская.

Топография: $P_0=13$; $C=0.4$; $F=2.1$; $P_0/C=70$.

Поле зрения расширилось на 5 градусов с носовой стороны.

10 При УБМ определяется функционально активная полость в зоне проведенного вмешательства, без признаков избыточных пролиферативных процессов.

Пример 8.

Пациент У. 36 лет, с диагнозом: правый глаз перелом костной стенки орбиты.

Жалобы на боль, затуманивание зрения, отек и гематома век. Острота зрения 0,1.

15 Пациенту под местной анестезией в область повреждения для стимулирования репаративных процессов при образовании костной ткани в месте дефекта введен интраполиэлектrolитный комплекс сульфатированных гликозаминогликанов с белками коллагенового и эластинового ряда в количестве 10^{-6} мг, разведенный физиологическим раствором до объема 1 мл. В качестве источника сГАГ использовали нативную роговицу сельскохозяйственных животных.

Через 1 месяц по данным рентгенографии перелом стенки орбиты визуализируется слабо, зона перелома покрыта новообразованной соединительной тканью, таким образом, был восполнен дефект костной ткани.

Пример 9.

25 Пациент К. 56 лет. Диагноз: правый глаз - первичный приобретенный меланоз конъюнктивы глазного яблока. Проведен курс аппликаций, при этом интерполиэлектrolитный комплекс сульфатированных гликозаминогликанов с белками коллагенового и эластинового ряда в количестве 70 мг, разведенный физиологическим раствором до объема 1 мл, наносили на всю поверхность новообразованной ткани для подавления репаративных процессов в опухоли. В качестве источника сГАГ использовали склеру сельскохозяйственных животных. Курс состоял из ежедневных аппликаций в течение 10 дней. После курса лечения рост новообразованной ткани был прекращен.

35 Пример 10.

Пациент В. 40 лет. Диагноз: левый глаз - птеригиум. Проведен курс аппликаций, при этом интерполиэлектrolитный комплекс сульфатированных гликозаминогликанов с белками коллагенового и эластинового ряда в количестве 25 мг, разведенный физиологическим раствором до объема 1 мл, наносили на всю поверхность птеригиума для подавления процесса репарации конъюнктивы, а именно пролиферации. В качестве источника сГАГ использовали нативную роговицу сельскохозяйственных животных. Курс состоял из ежедневных аппликаций в течение 10 дней. После курса лечения рост конъюнктивальной ткани был остановлен.

45 Пример 11.

Пациент Д. 52 года. Диагноз: правый глаз - птеригиум. Проведено хирургическое лечение птеригиума. Интерполиэлектrolитный комплекс сульфатированных гликозаминогликанов с белками коллагенового и эластинового ряда в количестве 30 мг, разведенный физиологическим раствором до объема 1 мл, наносили на всю поверхность птеригиума для подавления повторной пролиферации (репарации) в зоне птеригиума. В качестве источника сГАГ использовали стекловидное тело сельскохозяйственных животных.

Курс состоял из ежедневных аппликаций в течение 10 дней. После курса лечения роста конъюнктивальной ткани не отмечалось. В сроки до 1 года после применения комплекса согласно изобретению рецидивов заболевания не отмечалось.

5

Формула изобретения

Способ бимодального воздействия на поврежденную ткань человека, заключающийся в том, что для воздействия используют интерполиэлектrolитный комплекс сульфатированных гликозаминогликанов (сГАГ) с белками коллагенового и/или эластинового ряда и/или положительно заряженными биологически совместимыми полимерами, взятыми в эквимольных соотношениях, при этом комплексом заполняют объем дефекта ткани и/или наносят на поврежденную ткань, а в качестве источника сГАГ применяют нативную роговицу, склеру или стекловидное тело сельскохозяйственных животных, при этом для стимуляции репаративных процессов используют количество от 10^{-6} до 10^{-1} мг, а для подавления репаративных процессов используют количество от 1 до 100 мг.

20

25

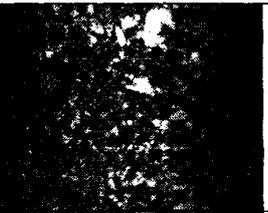
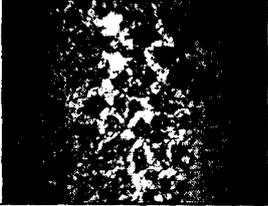
30

35

40

45

50

Образец	144 ч
Контроль (полистирол)	
0.5%	
1%	
2%	
3%	
5%	

Фиг. 1

