

Колонка редактора

Тема этого номера была подсказана слушателями наших семинаров, на которых мы традиционно уделяем немного времени рассказу о мечехвостах, истории открытия и развития ЛАЛ-теста. Обычно эта лекция переносится в самый конец семинара, когда экспериментальная часть закончена, и все серьезные вопросы уже обсуждены.

Практически всегда рассказ о мечехвостах вызывает неподдельный интерес и множество вопросов об их естественной среде обитания, физиологии и экологии. В мечехвостах все необычно: строение тела с декоративным хвостом, голубая кровь, жабры, которые совсем не жабры и дают возможность мечехвостам долгое время проводить на суше. Наконец их возраст – более 350 000 000 лет!

Не меньший интерес вызывает удивительная история открытия этого метода, которая началась с цикла опытов, проведенных Ф. Б. Бангом.

Поэтому весь данный номер мы посвящаем этим удивительным животным, пришельцам из древних геологических эпох.

С уважением, редакционная коллегия бюллетеня «ЛАЛ-тест».



Мечехвосты и получение ЛАЛ-реактива

Ситников А.Г.

Привычные сегодня названия реактива и метода – ЛАЛ-тест и ЛАЛ-реактив – определены аббревиатурой ЛАЛ, которая по сути очень содержательна или описательна:

L	<i>Limulus</i>
A	<i>Amebocyte</i>
L	<i>Lysate</i>

Свободный перевод мог бы звучать следующим образом: «Лизат клеток крови (амебоцитов) мечехвоста *Limulus polyphemus*». Или, в более сокращенном виде и с соблюдением максимальной идентичности с языком оригинала: «Лизат амебоцитов *Limulus*».

Видовое название мечехвоста, кровь которого является сырьем для производства реактива, – *Limulus polyphemus*. Это латынь, и соответственно, переводу не подлежит. Хотя буквальный перевод выглядит очень забавно. *Polyphemus* – Полифем – сын бога морей Посейдона, одноглазый великан, у которого были разногласия с Одиссеем. *Limulus* – «смотрящий слегка искоса, застенчивый» (латино-русский словарь). Очень забавно должен выглядеть застенчивый циклоп, искоса поглядывающий своим единственным глазом. Надо признать, что Карл Линней был не только великим ученым, но и человеком с хорошим чувством юмора.

В английском языке название мечехвост звучит как *horseshoe crab* – буквально «подковообразный краб», название не менее описательное, чем наше – «мечехвост». Однако, оно содержит в себе элемент систематической ошибки, на которую многие попадают. Мечехвосты – это совсем не крабы. Мечехвосты и ракообразные весьма отдаленные родственники. Можно даже сказать, что все современные ракообразные (крабы, омары, раки) внучатые племянники мечехвостов.

Мечехвосты *L.polyphemus* на берегу Новой Англии (США)



Мечехвосты - это древнейшие морские животные. Современные мечехвосты мало отличаются от тех животных, чьи отпечатки обнаруживают в отложениях Юрского и Триасского периодов. Фактически без изменений эти животные существуют уже 350-400 млн. лет. Мало можно найти примеров такого долгожительства, точнее такого примера консервативной наследственности в современной фауне. Пожалуй, только латимерия может считаться ровесницей мечехвостов. Кистеперые рыбы появились 350 млн. лет назад, и считалось, что они полностью вымерли 80 млн. лет назад. Поэтому пойманная в середине прошлого века живая латимерия произвела фурор в научных кругах. Мечехвосты же всегда были на виду, наверное, потому, что их экологическая ниша - прибрежные воды, к тому же довольно много времени они могут проводить и на берегу, когда в больших количествах выбираются на берег откладывать яйца.



США начало XX века. Мечехвосты перед отправкой на фабрику по производству удобрений.

Особого практического или хозяйственного значения до недавнего времени мечехвосты не имели. Если не считать достаточно варварского использования их для производства удобрений. Еще в начале прошлого века в США мечехвостов, выбравшихся на берег, собирали и отправляли на фабрики по производству удобрений, где их просто перемалывали в муку. К счастью, эти времена давно прошли.

Как объект научного исследования мечехвосты привлекают ученых именно своей древностью и относительной простотой физиологии. В 1920-х годах мечехвостами заинтересовался американский биофизик Кеффер Хартлайн (H. Keffer Hartline). Он начал изучать электрические импульсы, идущие по зрительным нервам к мозгу животного. Зрительный нерв мечехвоста можно расщепить до одного-единственного волокна, и оно будет успешно работать - проводить сигналы. При этом процессы практически те же, что и у высших позвоночных. За исследования принципов функционирования зрительного аппарата мечехвоста Хартлайн и еще двое ученых, занимавшихся этим вопросом, в 1967 году получили Нобелевскую премию.

Ну и, конечно, особенную славу мечехвостам принесли исследования, приведшие к получению ЛАЛ-реактива и развитию нового метода определения содержания бактериальных эндотоксинов. Хотя за эту работу не было присуждено ни одной Нобелевской премии, данные исследования оказали огромное влияние на понимание роли эндотоксинов *in vivo* и на развитие фармацевтической промышленности. История открытия реакции крови мечехвоста с эндотоксинами грамотрицательных бактерий весьма интересна. Хронология этих событий и главные их участники будут описаны ниже. Сначала стоит немного коснуться анатомии, физиологии, жизненного цикла мечехвостов, а также их систематики.

Систематика и ареалы обитания мечехвостов

Мечехвосты принадлежат к типу Членистоногие, который представлен огромным количеством видов, среди них наиболее крупные классы - Насекомые, Ракообразные и Паукообразные. Мечехвосты относятся к подтипу Хелицероые.

Хелицеры, давшие название подтипу, - это первая пара конечностей, служащих для схватывания добычи. К этому подтипу относятся еще и Паукообразные, а у насекомых и ракообразных гомологами хелицер являются верхние челюсти, или жвалы.

Животные, отнесенные ныне к классу Меростомовые, известны с Силурийского периода. К этому классу относятся вымершие палеозойские эвриптериды, или ракоскорпионы (отряд *Eurypterida*), и представители отряда Мечехвосты, удивительным образом дожившие до наших дней.

В современной фауне известно четыре сохранившихся вида мечехвостов, относящихся к родам *Limulus* и *Tachypleus*:

Limulus polyphemus (синоним *Xiphosura polyphemus*);

Tachypleus tridentatus;

Tachypleus gigas (синоним *Limulus moluccanus*);

Carcinoscorpius rotundicauda (синоним *Tachypleus rotundicauda*).

Вид *Limulus polyphemus* встречается у восточного побережья Северной и Центральной Америки. Три вида: *Tachypleus tridentatus*, *Tachypleus gigas* и *Carcinoscorpius rotundicauda* живут у берегов юго-восточной Азии. *Tachypleus gigas* и *Carcinoscorpius rotundicauda* встречаются в Бенгальском заливе, у островов Индонезии и у берегов Борнео, где их ареалы перекрываются с ареалом *Tachypleus tridentatus*. Этот вид распространен от Филиппинских островов, вдоль берегов Вьетнама и Китая до юга Японии.

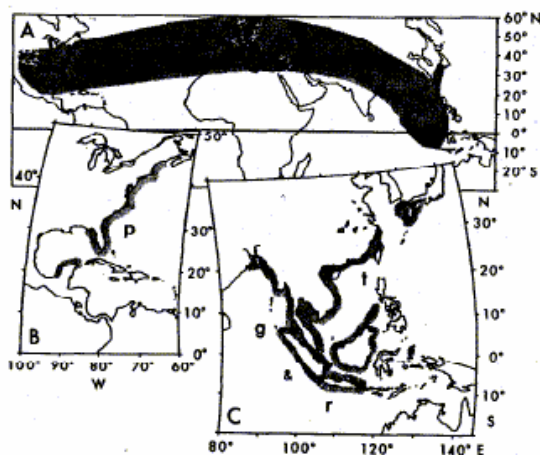
Стоит отметить, что ранее упоминался еще один, пятый вид - *Tachypleus hoveni*. Сейчас его существование находится под большим вопросом, и о нем практически не вспоминают. Некоторая путаница в систематике мечехвостов объясняется очень просто. Эти животные долгое время не представляли особого практического интереса, морфологически же все виды мечехвостов очень близки.

Легко заметить, что семейство Мечехвосты не отличается большим видовым разнообразием. В то время как их ближайшие родственники, относящиеся к классу Паукообразные того же подтипа, в современной фауне насчитывают более 35 тысяч видов.

Тип	Членистоногие	(<i>Arthropoda</i>)
Подтип	Хелицеровые	(<i>Chelicerata</i>)
Класс	Меростомовые	(<i>Merostomata</i>)
Отряд	Мечехвосты	(<i>Xiphosura</i>)
Семейство	Мечехвосты	(<i>Xiphosuridae</i>)

Ареалы обитания мечехвостов

(Shuster C.N.Jr. Prog Clin Biol Med 1982 V.81 P.1-52)



Все ныне живущие виды мечехвостов встречаются только в Северном полушарии примерно на одних широтах, это субтропическая и тропическая зоны. Предполагается, что две оставшиеся группы - род *Limulus*, живущий у берегов Америки, и три вида рода *Tachypleus*, живущие в Юго-Восточной Азии, - фрагменты некогда многочисленного семейства, представители которого обитали в древних морях, в том числе и на территории современных Европы и Малой Азии. Отпечатки древних мечехвостов, датируемые Триасским и Юрским периодами, находят в Германии, Англии, Франции и Швеции.

Судя по ископаемым остаткам мечехвостов, которые находили в Европе и Азии, в прошлые геологические эпохи области их распространения не были так разобщены, как теперь, и видов было больше. Считают, что географическое разобщение мечехвостов произошло в результате вымирания ряда форм в третичный период, а области их теперешнего распространения есть остатки некогда единого обширного ареала (реликтовые ареалы).

Верхняя граница ареалов современных мечехвостов совершенно определенно ограничивается температурой воды. В холодных, замерзающих морях мечехвосты не встречаются. Считается, что наиболее

«комфортная» среднегодовая температура воды для мечехвостов равняется примерно 25°C. Ограничение ареалов распространения мечехвостов с юга определяется не столько температурой, сколько морскими глубинами. Мечехвосты не очень хорошие пловцы и живут на шельфе на небольших глубинах. Поэтому, например, они не встречаются на Кубе и островах Карибского моря, хотя от побережья Флориды их отделяет всего несколько десятков километров. Большие глубины оказываются непреодолимым препятствием для мечехвостов.

Безусловно, мечехвосты - весьма интересная группа животных. С эволюционной точки зрения их можно было бы назвать тупиковой ветвью, поскольку они не дали начала ни одному из современных, точнее более молодых, видов. Вместе с тем, все сохранившиеся виды мечехвостов очень близки, и морфологические отличия строения заметны только специалисту. В экспериментах по скрещиванию разных видов было получено вполне жизнеспособное потомство (способные плавать личинки). Исследования биохимии реакции коагуляции и факторов свертывания также показали очень высокий уровень гомологии на уровне строения белков. Все вышесказанное лишней раз подчеркивает удивительный консерватизм наследственности мечехвостов. Геологические изменения раскололи единую группу, остатки ее, оказавшиеся в разных полушариях, выжили только в тех экологических нишах, которые были приемлемы для них.

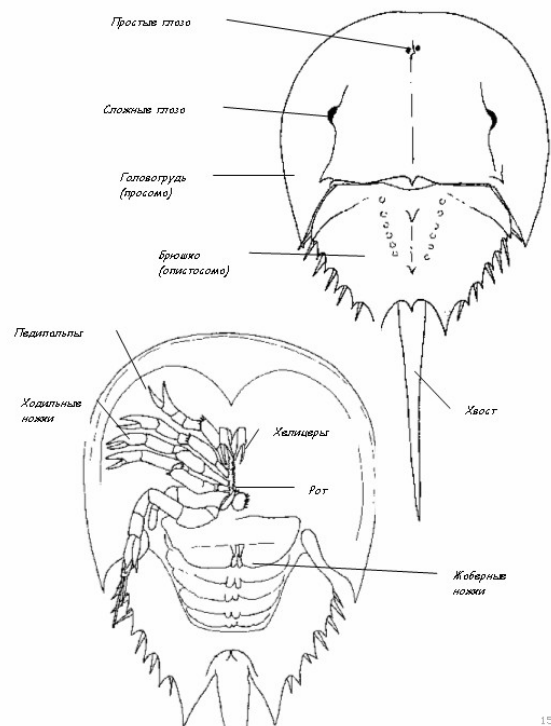
Анатомия мечехвостов

Тело мечехвоста состоит из слитной головогруды (просомы) и слитного брюшка (опистсомы), несущего на конце длинную твердую иглу. На головогрудном щите имеются простые срединные глаза и более сложные боковые. Конечности головогруды группируются вокруг щелевидного рта. Мечехвост имеет шесть пар конечностей, из которых передние - хелицеры - служат для схватывания пищи, а остальные для передвижения и измельчения пищи с помощью жевательных отростков. Брюшко также имеет шесть пар конечностей, пять из которых представлены жаберными ножками. Последние, помимо дыхания, служат для плавания. Мечехвост плавает, перевернувшись брюшной стороной вверх.

В связи с жаберным дыханием хорошо развита кровеносная система. Сердце длинное, трубчатое, с 8 парами щелевидных отверстий - остий, передней и несколькими парами боковых артерий, которые сливаются в боковые стволы. Кровь через артерии изливается в полости между органами, собирается в систему полостей - синусов, поступает к жабрам, возвращается в

околосердечный синус - перикардий и оттуда через остии в сердце. Кровь, точнее гемолимфа, мечехвостов имеет голубую окраску, которую ей придает пигмент гемоцианин, выполняющий кислородотранспортную функцию.

Мечехвосты преимущественно хищники, питаются моллюсками, кольчатыми червями и другими донными беспозвоночными, но известны случаи поедания водорослей.



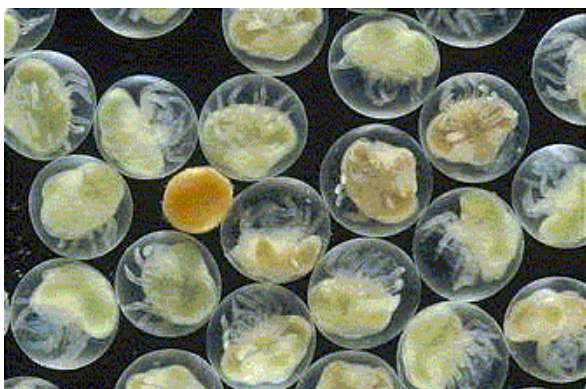
Анатомическое строение мечехвостов

Жизненный цикл мечехвостов

Мечехвосты живут в мелководных участках моря, обычно на глубине 4—10 м, но могут проникать в пресные воды, в устья рек. Во время размножения они выходят на берег и в этот период массами скапливаются у берегов. Самка мечехвоста откладывает за сезон до 100 тыс. яиц. Из этого огромного количества до зрелости доживает примерно 10 особей. Обычно в одном «гнезде», которое самка формирует в зоне приливов, может находиться до 3-5 тысяч яиц диаметром примерно 2-4 мм. Из яиц вылупляются «трилобитные» личинки, диаметром примерно 4-5 мм. Эти личинки хорошие пловцы, и их активное перемещение может способствовать расширению границ популяции.

Впрочем, личиночный период очень непродолжителен, всего 5-7 дней. По окончании этого периода личинки линяют, и первые «настоящие» мечехвосты уже похожи на взрослых, отличаясь только недоразвитой

хвостовой иглой. А вот по размеру они не очень сильно отличаются от личинок, составляя в длину не более 10 мм.



Личинки мечахвостов

По мере взросления и роста мечахвосты линяют, за всю жизнь они проходят до 20 линек. Особенно часто линяют молодые мечахвосты, в первый год – до 6 линек. Чем старше становится мечахвост, тем реже он линяет. Взрослые мечахвосты линяют обычно один раз в году. Половой зрелости мечахвосты достигают к девятому-десятому году жизни. Общая продолжительность жизни мечахвоста по разным данным может составлять 20-30 лет. Взрослые мечахвосты могут достигать в длину 50-90 см.

Открытие Ф.Б. Банга и Дж. Левина

Отцами-основателями ЛАЛ-теста совершенно заслуженно считают Джека Левина (Jack Levin) и Фредерика Банга (Frederic B. Bang). Нисколько не умаляя вклада Дж. Левина, надо все же отметить, что начало разработки теста было положено Бангом, который в 1956 году опубликовал статью «Заболевание мечахвоста *L. polyphemus*, вызванное бактериями» в Бюллетене Университета Джона Гопкинса. Целью исследования было изучение реакции мечахвостов на вторжение бактерий. Автор отмечал, что в морской воде содержание бактерий очень велико, особенно в ее придонном слое, который собственно и является средой обитания мечахвостов. Содержание бактерий может достигать нескольких миллионов в одном грамме ила. Таким образом, можно сказать, что морские беспозвоночные живут буквально в более или менее разведенной взвеси бактерий и при этом выживают. Механизм этого выживания тогда был еще мало известен.

В процессе экспериментов автор вводил в кровь мечахвостам разного возраста и размеров взвесь (граммтрицательных) бактерий. Как отмечал автор: «животные определенно выглядели больными, некоторые из них погибали». Причиной гибели было обширное внутрисосудистое свертывание

крови, которое происходило после введения бактерий. Но самым интересным оказалось то, что точно такую же реакцию вызвал и «термостабильный экстракт» бактерий, т.е. убитые кипячением бактерии. Через несколько лет Банг опять вернулся к этому вопросу. На этот раз исследования проводил он не один, а с молодым ординатором, Джеком Левиным, который работал в отделении гематологии Университета Джона Гопкинса. По воле случая предыдущая работа Левина была связана с изучением пирогенов и эндотоксинов. Было высказано предположение, что главной причиной гелирования гемолимфы мечахвостов являются эндотоксины грамотрицательных бактерий. В ходе исследований было обнаружено, что в отсутствие эндотоксинов свертывания крови не происходит, а для инициации этой реакции нужны минимальные количества эндотоксинов. Т.е. реакция оказалась очень специфической, очень чувствительной по отношению к эндотоксинам. В 1964 году Левин и Банг в том же бюллетене Университета Джона Гопкинса опубликовали две статьи, которые по праву считаются основой ЛАЛ-теста.

Ф.Б.Банг (справа) и Дж.Левин

(Levin J Prog Clin Biol Res 1985;189:3-30)



В этих работах авторы указывали, что реакция свертывания у мечахвостов в общих чертах напоминает свертывание крови у млекопитающих, но, в отличие от последних, у мечахвоста в свертывании не принимают участия белки плазмы крови, а участвуют только белки, находящиеся в клетках крови – амебоцитах. Это обстоятельство сделало возможным легко воспроизвести *in vitro* реакцию гелирования крови под действием эндотоксина.

Оказалось, что система гемостаза мечахвостов, благодаря своей древности и некоторой примитивности устройства, представляет собой уникальную биологическую систему, сочетающую в себе высокую чувствительность к бактериям и их

токсинам с простотой. Исключительная чувствительность к эндотоксинам связана с высокой концентрацией грамотрицательных бактерий в морской воде, особенно в ее придонном слое - среде обитания мечехвостов. Поэтому любое повреждение покровов тела приводит к контакту клеток крови с бактериями, которые и запускают реакцию свертывания. Образовавшийся сгусток крови препятствует дальнейшей ее потере, закупоривает место повреждения, а главное, иммобилизует бактерии, предохраняя таким образом животное от заражения.

Основные элементы технологии производства ЛАЛ-реактива были отработаны к началу 70-х годов. Несколько позже обозначилось и основное направление использования ЛАЛ-теста - проверка инъекционных лекарственных препаратов на содержание бактериальных эндотоксинов. Т.е. использование ЛАЛ-теста как альтернативы тесту на кроликах. Промышленный выпуск реактивов для проведения анализа содержания бактериальных эндотоксинов в лекарственных препаратах начался в конце 70-х годов. Первая статья «Бактериальные эндотоксины» (Bacterial Endotoxin Test, BET) была включена в Фармакопею США XX издания в 1980 году.

Взятие крови



Почти сразу после открытия и описания реакции системы свертывания крови мечехвостов под действием эндотоксинов начались вполне естественные поиски альтернативных и, возможно, более чувствительных источников реакционных систем, способных эффективно реагировать с эндотоксином. Исследования крабов, раков и омаров, которых трудно даже назвать

родственниками мечехвостов, ничего обнадеживающего не дали. Отмечалось, что, несмотря на некоторое сходство ответа ракообразных на введение эндотоксина, такой надежной и чувствительной системы как у мечехвостов, по всей вероятности, получить не удастся в основном из-за технических сложностей выделения факторов свертывания, среди которых есть, вероятно, и факторы плазмы. Все-таки раки ушли далеко в своем эволюционном развитии от мечехвостов.

Сохранение популяции мечехвостов

У мечехвостов мало естественных врагов, пожалуй, с некоторой натяжкой такими врагами можно назвать перелетных птиц. Весной-летом, когда мечехвосты откладывают яйца в прибрежной зоне, перелетные птицы, такие как, например, исландский песочник делают свою последнюю остановку на пути миграции из Южной Америки на «летние квартиры» в Арктике. К побережью Новой Англии птицы прилетают крайне истощенными, и основной пищей для них являются яйца мечехвостов. Казалось бы, результат для популяции мечехвостов очевиден, однако, отмечается и то, что численность популяции исландского песочника также резко сокращается последнее время. Возможно, причиной этого сокращения является как раз сокращение популяции мечехвостов. Думается, что главная причина снижения численности мечехвостов - это не птицы, а хозяйственная деятельность человека. Птицы и мечехвосты долгое время составляли устойчивый биоценоз, в котором роли каждого участника уравновешивали друг друга. Вывести такой биоценоз из равновесия силами самих участников довольно трудно, а вот внешнее воздействие вполне может привести к потере той тонкой балансировки, которая складывалась, наверное, не одну тысячу лет. Примеров грубого вмешательства человека в более сложные экологические системы множество, часто это вмешательство приводило к необратимым потерям целых видов животных.

В последние десять лет рассуждения о численности популяции американских мечехвостов, ее сокращении и дальнейших перспективах довольно популярны. Причем судьбой популяции стали интересоваться не только производители реактива, но и всевозможные природоохранные фонды и экологические организации. Всех интересует вполне практический вопрос - действительно ли деятельность человека приводит к снижению численности популяции мечехвостов, и что будет, если это снижение станет необратимым. Однозначного ответа на этот вопрос пока нет. В какой-то степени это связано с тем, что предметом интереса

экологов мечехвосты стали совсем недавно. Поэтому нет и статистики за достаточно продолжительный временной интервал. Оперировать же только цифрами за последние пять-десять лет не совсем правильно, точнее, выводы могут быть слишком поверхностными. Численность популяции животных может значительно колебаться, и причины этого колебания могут не зависеть от деятельности человека. Хотя, по всей видимости, именно хозяйственная деятельность человека и наносит наибольший вред популяции американских мечехвостов.

По данным середины 90х годов, для биомедицинских целей ежегодно вылавливалось до 250 тыс. животных, которых после забора крови отпускали обратно в море. Единоразовенно взятый объем крови составляет от 50 до 200 мл в зависимости от массы животного (примерно 25-30% от общего объема крови). Объем циркулирующей крови восстанавливается за 3-7 дней. Но для восстановления числа амебоцитов требуется большее время - 3-4 месяца. Видимо, в это время животные наиболее уязвимы, потому что смертность после отбора крови составляет примерно 10-15% от общего числа выловленных для отбора крови животных (около 20 000 - 37 500 животных в год).

Кроме производителей ЛАЛ-реактива у мечехвостов есть и более серьезные враги. Это рыбаки, которые используют мечехвостов в качестве наживки для ловли зубаток, моллюсков и угрей, особенно угрей, которые пользуются высоким коммерческим спросом. И как любят подчеркивать производители ЛАЛ-реактива, - если взятие крови совсем необязательно приводит к гибели животного, то ловля на живца не оставляет вообще никаких шансов для мечехвоста. Действительно, ущерб для популяции, связанный с использованием животных для рыбной ловли, совершенно чудовищный - до 2,7 млн. животных в год. Поэтому в США в некоторых штатах использование мечехвостов для рыбной ловли запрещено.

Пожалуй, тот факт, что сегодня мечехвосты представляют довольно большой интерес и активно используются в такой важной области как фармацевтическое производство, в известной степени гарантирует сохранение популяции американских мечехвостов. Тем более, что сегодня предпринимаются довольно активные попытки использовать достижения современной биотехнологии для того, чтобы перейти к синтезу белков-ферментов, вступающих в специфическую реакцию с эндотоксинами грамотрицательных бактерий. Правда, пока эти препараты находятся в стадии разработки и самими производителями позиционируются как препараты только для

научных исследований. Вполне вероятно, что пусть и не очень скоро, новые препараты и новые методики проведения анализа будут признаны фармакопеями и начнут использоваться в практике контроля качества лекарственных препаратов. Соответственно, сократится и количество животных, отбираемых для производства традиционного реактива, и нагрузка на популяцию мечехвостов будет значительно снижена.

В заключении этой статьи об удивительных морских животных - мечехвостах хочется привести слова американского ученого С. Галлера (S. R. Galler), принимавшего участие в одной из конференций по применению ЛАЛ-теста, который сказал следующее: «Будет очень обидно, если один из самых молодых видов на Земле уничтожит в результате своей хозяйственной деятельности один из древнейших существующих на Земле видов».

Литература

Shuster C.N.Jr. A pictorial review of the natural history and ecology of the horseshoe crab *Limulus polyphemus* with reference to the other *Limulidae*. *Prog Clin Biol Med* 1982 V.81 P.1-52

Bang F.B. A bacterial disease of *Limulus polyphemus*. *Bull. Johns. Hopk. Hosp.* 1956; 98(5) :325-351

Levin J., Bang F.B. A description of cellular coagulation in the *Limulus*. *Bull. Johns. Hopk. Hosp.* 1964; 115(4) :337-345.

Levin J., Bang F.B. The role of endotoxin in the extracellular coagulation of *Limulus* blood. *Bull. Johns. Hopkins. Hosp.* 1964; 115(3) :265-274.

Bang F.B. Rules and regulations regarding serendipity. *Prog Clin Biol Res* 1982;93:1-5

Levin J. Blood coagulation and endotoxin in invertebrates *Fed. Proc.* 1967; Vol.26; P.1707-1712.

Levin J The history of the development of the *Limulus* amebocyte lysate test. *Prog Clin Biol Res* 1985;189:3-30

Bang F B Rules and regulations regarding serendipity. *Prog Clin Biol Res* 1982;93:1-5

Siclmy G R. *Limulus polyphemus*, a target of opportunity. *Prog. Clin.Biol.Res.* 1979, Vol 29., P 107-108.

<http://horseshoecrab.org/> «The horseshoe crab.»

Новости ЛАЛ-Центра

Электронная рассылка бюллетеня «ЛАЛ-тест»

Бюллетень «ЛАЛ-тест» издается с 2002 года, и сегодня уже более 300 фармацевтических предприятий, контрольных лабораторий и научно-исследовательских институтов получают это издание. География рассылки не ограничивается только Россией, бюллетень получают в Азербайджане, Белоруссии, Казахстане, Узбекистане, Латвии, на Украине и в Монголии. С самого начала издания бюллетеня «ЛАЛ-тест» он рассматривался нами как небольшой журнал, который доставляется подписчикам по почте. Собственно, этот порядок вещей существует уже шесть лет, и серьезно изменять его мы не собираемся. Однако, к сожалению, по не зависящим от нас обстоятельствам, из-за проблем с почтой далеко не всегда номера доходят до адресата. Иногда они теряются уже непосредственно на месте, оставаясь незамеченными среди массы приходящей корреспонденции.

Особенно остро проблема доставки корреспонденции проявляется при отправке номеров за рубеж. До многих подписчиков в Белоруссии, Узбекистане, Казахстане, на Украине они просто не доходят. Поэтому с прошлого номера (№ 1 (20) 2008) мы ввели практику дублирования отправки номера по электронной почте для стран СНГ. Как нам кажется, результат получился вполне

обнадеживающий, и мы хотим распространить эту практику на всех подписчиков не только в странах СНГ, но и в России.

Факт включения адресата в список электронной рассылки не исключает отправки номера по почте. В то же время у нас будет больше уверенности в том, что те, кому это действительно нужно, получают номер, и он не пропадет где-то по дороге. К тому же, электронная рассылка дает возможность отправлять не только бюллетени, но и разного рода техническую информацию, которая может быть интересна всем. Это может быть подборка вопросов и ответов, накопившихся за 3-4 месяца, технические подробности по вопросам применения разных реактивов и вспомогательных веществ и т.д.

В связи с этим, мы хотим просить всех подписчиков, которые хотели бы присоединиться к этой новой информационной системе, сообщить нам свой электронный адрес и ФИО получателя бюллетеня. Начиная с настоящего номера, мы будем по электронной почте дублировать обычную почтовую рассылку.

Заявки направляйте по адресу: Lalnews@limulustest.ru.

«ЛАЛ-тест» - периодический бюллетень для специалистов, работающих в области фармации, медицины и биологии.

Бюллетень «ЛАЛ-тест» выходит с периодичностью 4 раза в год, распространяется бесплатно.

Для оформления подписки просим отправлять заявки:

ООО «ЛАЛ-Центр» 117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 3а, офис Б-421.

Тел.: (495) 517-40-37, факс: (495) 223-07-29. E-mail: LALNews@Limulustest.ru

Бюллетень зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации № 77-16115 от 11.08.03 г.

Главный редактор: Ситников А.Г.

Формат: А4; Бумага: супербелый лен 90 г/м²;

Печать: Офсет; Объем: 8 стр.; Тираж: 400 экземпляров.

Отпечатано в типографии ООО «Копиринг», Москва.



ЛАЛ-ЦЕНТР

О П Р Е Д Е Л Е Н И Е
БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ