

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-1-89-95

ВЛИЯНИЕ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ИММУНОМОДУЛЯТОРА НА РЕГЕНЕРАЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ ПЕЧЕНИ

Е.Г. Кузнецова, О.М. Курьлева, Л.А. Саломатина, Л.А. Кирсанова, З.З. Гоникова, А.О. Никольская, Н.П. Шмерко, В.И. Севастьянов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Введение. На сегодняшний день актуальны вопросы применения иммуномодуляторов для регуляции репаративных процессов в пораженных органах и тканях. Наибольший интерес вызывает процесс восстановления печени после обширной резекции (ОРП) у доноров при родственной трансплантации правой доли печени. Авторы предлагают использовать трансдермальную терапевтическую систему (ТТС) с иммуномодулятором для усиления естественного процесса регенерации ткани печени. **Целью** работы явилось изучение влияния чрескожного введения иммуномодулятора аминодигидрофталазиндиона натрия на раннем сроке восстановительных процессов в печени после ОРП в экспериментах *in vivo*. **Материалы и методы.** В качестве активного вещества в составе ТТС использовали аминодигидрофталазиндион натрия в виде порошка для приготовления раствора для внутримышечного введения (торговое название Галавит[®], ООО «СЭЛВИМ»). Экспериментальная модель обширной резекции печени выполнена на 22 крысах-самцах породы Вистар весом 350–380 г. Все животные после ОРП были разделены на две группы. Первую группу (n = 10) составили животные без лечения. Во второй группе (n = 12) сразу после резекции печени проводили аппликацию ТТС. Продолжительность эксперимента составила 48 часов с однократной заменой ТТС через 24 часа от начала аппликации. **Результаты.** Достоверного различия в массе прироста остатка печени и в биохимических показателях крови на сроке 48 часов после ОРП в обеих группах не обнаружено. Оценка митотического индекса гепатоцитов через 48 часов после ОРП выявила достоверное его увеличение в обеих группах по сравнению с исходным значением (до резекции печени), равным $0,14 \pm 0,07\%$. В первой группе животных величина МИ составила $12,70 \pm 4,9\%$, во второй группе – $17,43 \pm 4,90\%$, ($p \leq 0,05$). **Заключение.** Проведенные исследования регенерационной активности ТТС аминодигидрофталазиндиона натрия на экспериментальной модели ОРП у крыс показали выраженное стимулирующее воздействие данной лекарственной формы на митотическую активность клеток печени.

Ключевые слова: трансдермальная терапевтическая система, аминодигидрофталазиндион натрия, иммуномодулятор, обширная резекция печени, митотический индекс.

Для корреспонденции: Кузнецова Евгения Геннадьевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 196-26-61. E-mail: kuzeugenia@gmail.com

Corresponding author: Eugenia Kuznetsova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (499) 196-26-61. E-mail: kuzeugenia@gmail.com

EFFECT OF TRANSDERMAL IMMUNOMODULATION ON LIVER REGENERATION

E.G. Kuznetsova, O.M. Kuryleva, L.A. Salomatina, L.A. Kirsanova, Z.Z. Gonikova, A.O. Nikolskaya, N.P. Shmerko, V.I. Sevastianov

Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

Introduction. The use of immunomodulators to regulate reparative processes in affected organs and tissues remains a pressing issue. Of greatest interest is liver regeneration after extended hepatic resection (EHR) in donors in right lobe living related donor liver transplantation. We propose a transdermal therapeutic system (TTS) with an immunomodulator to enhance the natural process of liver tissue regeneration. **Objective:** to study the effect of transdermal administration of immunomodulator sodium aminodihydrophthalazinedione on early recovery processes in the liver after EHR in *in vivo* experiments. **Materials and methods.** Sodium aminodihydrophthalazinedione was used as an active substance in TTS in the form of powder for preparation of intramuscular injection solution (Galavit[®], SELVIM LLC). An experimental EHR model was performed on 22 male Wistar rats weighing 350–380 g. After HER, all animals were divided into two groups. Group 1 (n = 10) consisted of untreated animals. In group 2 (n = 12), TTS was applied immediately after liver resection. The experiment lasted for 48 hours; the TTS was changed once after 24 hours from the beginning of application. **Results.** In either group, there was no significant difference in the weight of liver remnant gain and in biochemical blood parameters at 48 hours after EHR. Assessment of the mitotic index (MI) of hepatocytes 48 hours after EHR revealed a significant increase in MI in both groups in comparison with the baseline (before liver resection) equal to $0.14 \pm 0.07\%$. The MI in group 1 and group 2 animals was $12.70 \pm 4.9\%$ and $17.43 \pm 4.90\%$, respectively ($p \leq 0.05$). **Conclusion.** Studies on the regenerative activity of sodium aminodihydrophthalazinedione TTS on an experimental EHR model in rats showed that this drug form had a pronounced stimulating effect on the mitotic activity of liver cells.

Keywords: transdermal therapeutic system, sodium aminodihydrophthalazinedione, immunomodulator, extended liver resection, mitotic index.

ВВЕДЕНИЕ

Важная роль в регуляции регенераторных процессов в организме принадлежит иммунной системе, все элементы которой активно участвуют в восстановлении структуры и функции клеток поврежденной ткани. В связи с этим встает вопрос о целесообразности применения иммуномодуляторов (ИМ) для воздействия на репаративные процессы в пораженных органах и тканях [1, 2]. Наибольший интерес вызывает проблема ускоренного восстановления печени после обширной резекции у онкологических больных, а также у доноров при родственной трансплантации правой доли печени [3]. В экспериментальных исследованиях обычно используют модель обширной резекции печени (ОРП). Этот вид операции относится к критической травме, так как при этом удаляют 60% и более общей массы органа и часто возникают клинические проявления острой печеночной недостаточности в постоперационном периоде [3].

В научной литературе описаны исследования положительного влияния однократного введения различных иммуномодуляторов на процесс восстановления тканей печени в эксперименте [1, 4]. Следует отметить, что вопрос о длительности эффекта ИМ при однократном введении остается открытым.

Известно, что митотическая активность гепатоцитов снижена в первые сутки после операции, однако уже на вторые сутки отмечается ее повышение [5]. Максимальная митотическая и функциональная активность гепатоцитов наблюдается между вторыми и пятыми сутками после резекции [5, 6]. Можно предположить, что использование пролонгированной лекарственной формы в виде трансдермальной терапевтической системы позволит усилить естественный процесс регенерации ткани печени за счет поддержания постоянной концентрации ИМ в крови в течение необходимого времени.

Авторами была разработана трансдермальная терапевтическая система, содержащая синтетическое низкомолекулярное лекарственное вещество – аминодигидрофталазиндион натрия (Галавит[®]) [7]. В результате проведенных экспериментов *in vivo* было показано, что применение ТТС Галавит[®] обеспечивает биодоступность иммуномодулятора, равную биодоступности при внутримышечном введении данного лекарственного вещества (ЛВ) в той же дозе. При этом значительно снижается максимальная концентрация ЛВ в крови, но увеличивается время удержания аминодигидрофталазиндиона натрия в организме более чем в 10 раз, что может способствовать пролонгированию лекарственного эффекта [8].

В связи с вышеизложенным *целью* исследования явилось изучение влияния чрескожного введения иммуномодулятора аминодигидрофталазиндиона на раннем сроке восстановительных процессов в печени в экспериментальной модели ОРП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве активного вещества в ТТС использовали аминодигидрофталазиндион натрия в виде порошка для приготовления раствора для внутримышечного введения (торговое название Галавит[®], ООО «СЭЛВИМ»).

При изготовлении лабораторных образцов ТТС Галавит[®] были использованы вспомогательные вещества и материалы, разрешенные к медицинскому применению.

Работа выполнена на 22 крысах-самцах породы Вистар весом 350–380 г, у которых воспроизводили модель обширной резекции печени. Перед моделированием ОРП оперируемых крыс наркотизировали ингаляционно диэтиловым эфиром. Затем с соблюдением правил асептики и антисептики вскрывали брюшную полость, выводили печень в рану и последовательно накладывали лигатуры на основания срединной, левой боковой и правой верхней долей печени, после чего удаляли ~70% общей массы печени. Операцию всегда проводили в утренние часы (в период с 10 до 12 часов), когда суточный ритм митотической активности клеток печени минимален.

Все животные после обширной резекции печени были разделены на две группы. Первую группу (n = 10) составили животные с ОРП без лечения.

Во второй группе (n = 12) сразу после резекции печени проводили аппликацию ТТС Галавит[®] (10 см²) в области спины крыс на участки кожи с предварительно удаленным волосяным покровом. Каждая ТТС содержала 40 мг ЛВ. Продолжительность эксперимента составила 48 часов с однократной заменой ТТС через 24 часа от начала аппликации.

Для оценки динамики восстановления массы печени у каждого оперированного животного сразу после ОРП взвешивали на электронных весах Ohaus Explorer (Switzerland) удаленную часть печени, которую принимали за 70% от общей массы печени. Затем на основании этих данных рассчитывали исходную массу остатка печени для каждого животного. Далее через 48 часов иссекали оставшуюся часть печени, измеряли ее массу и сравнивали полученные значения с рассчитанной исходной массой остатка печени для данного животного.

Кроме того, определяли биохимические показатели крови: общий белок, альбумин, мочеви́на, креатинин и печеночные ферменты цитолиза: аланиновую аминотрансферазу (АлАТ), аспарагиновую ами-

нотрансферазу (АсАТ) и щелочную фосфатазу (ЩФ). Для этого у крысы под эфирным наркозом надсекали кончик хвоста, пипеткой забирали кровь (28–32 мкл) и наносили ее на тест-полоски Reflotron[™], которые сразу же устанавливали в биохимический анализатор Reflotron[™] (Roche, Швейцария). В качестве контроля была использована кровь интактных животных (n = 4).

Эффективность стимулирующего воздействия чрескожного введения иммуномодулятора на процессы регенерации печени после ОРП оценивали по митотической (пролиферативной) активности гепатоцитов в остатке резецированной печени. Для этого были приготовлены гистологические препараты иссеченной печени с последующим подсчетом в них митотического индекса (МИ) – количество митотически делящихся клеток на 1000 проанализированных клеток. Для каждого образца на гистологическом срезе ткани печени, окрашенном гематоксилином и эозином, при увеличении микроскопа ×400 (Leica LMLS) определяли количество фигур митоза и среднее (общее) количество клеток. Использовали формулу:

$$\text{МИ} = \frac{M}{N} \times 1000,$$

где M – сумма делящихся клеток, N – общее число проанализированных клеток. Митотический индекс выражали в промилле.

Достоверность различия исследуемых показателей в сравниваемых группах оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что после обширной резекции печени происходит процесс восстановления органа до своей исходной массы за счет пролиферации и полиплоидизации гепатоцитов. Отмечено, что отчетливые признаки усиления пролиферативной активности клеток печени после ОРП появляются лишь через 48 часов после выполнения этой операции [9]. Учитывая вышесказанное, оценку влияния чрескожного введения иммуномодулятора на стимулирование регенерации оставшейся части резецированной печени проводили на сроке 48 часов с момента начала аппликации ТТС.

О степени восстановления массы печени крыс в группах 1 и 2 через 48 часов после обширной резекции можно судить по результатам расчетов, представленных в табл. 1.

Как видно из таблицы, прирост массы остатка печени у подопытных животных через 48 часов после резекции составил $43 \pm 10\%$; в группе животных с ОРП и аппликацией ТТС Галавит[®] на таком же сроке – $39 \pm 9\%$. Достоверного различия в массе прироста остатка печени не выявлено.

Влияние иммуномодулятора на процессы восстановления печеночного гомеостаза в организме крыс на сроке 48 часов после ОРП оценивали путем сравнения по группам результатов определения биохимических показателей крови. Результаты исследований крови представлены в табл. 2.

Как видно из таблицы, в обеих группах биохимические показатели крови были достоверно выше, чем в группе интактных животных.

Анализ результатов двух опытных групп показал, что такие биохимические параметры крови, как *общий белок* ($50,5 \pm 2,9$ г/л во второй группе и $52,3 \pm 3,6$ г/л в первой группе) и *альбумин* ($24,1 \pm 2,8$ и $24,9 \pm 2,6$ г/л соответственно), в обеих группах через 48 часов после ОРП практически не различаются.

Уровень *мочевины* во 2-й группе составил $12,1 \pm 14,4$ ммоль/л, в группе 1 – $8,6 \pm 7,4$ ммоль/л, *креатинин* – $62,8 \pm 54,8$ и $49,1 \pm 28,9$ мкмоль/л в исследуемых группах соответственно. Достоверного отличия не выявлено.

Уровень ферментов цитолиза клеток печени (*АлАТ, АсАТ, гамма-ГТ, ЩФ*) в среднем во 2-й (опытной) группе (ОРП + ТТС) был несколько выше и составил $470,3 \pm 225,7$ Ед/л; $830,9 \pm 334,0$ Ед/л; $10,8 \pm 7,1$ Ед/л; $568,1 \pm 193,9$ Ед/л соответственно. В группе 1 значения показателей *АлАТ, АсАТ, гамма-ГТ,*

ЩФ были в среднем ниже: $407,3 \pm 203,5$ Ед/л; $657,5 \pm 225,6$ Ед/л; $6,7 \pm 4,9$ Ед/л; $559,7 \pm 239,5$ Ед/л соответственно. Однако наблюдаемые различия в показателях ферментов цитолиза на сроке 48 часов после ОРП в сравниваемых группах были недостоверны.

Таким образом, при сравнении биохимических показателей крови на сроке 48 часов после ОРП нами не было обнаружено положительного влияния чрескожного введения иммуномодулятора Галавит® на процессы восстановления печеночного гомеостаза в организме крыс.

Влияние применения ТТС иммуномодулятора для ускорения регенерации клеток печени при ОРП на сроке 48 часов удалось обнаружить при сравнении результатов гистологического исследования пролиферации гепатоцитов по определению митотического индекса гепатоцитов (табл. 3).

Исследование митотической активности гепатоцитов печени через 48 часов после ОРП, оцениваемой по митотическому индексу, позволило установить достоверное ее увеличение в обеих группах по сравнению с исходным значением (до резекции печени), равным $0,14 \pm 0,07\%$. Как видно из таблицы, в первой группе животных (ОРП без лечения) величина МИ после 48 часов ОРП в среднем составила $12,70 \pm 4,9\%$, тогда как во второй группе (с аппли-

Таблица 1

Изменение массы печени крыс через 48 часов после обширной резекции
Changes in rat liver weight 48 hours after extended resection

Группа животных	Изыято (~70%), г	Остаток (расчет, ~30%), г	Масса печени (расчетная), г	Остаток (через 48 часов), г	Прирост массы остатка печени, г	Прирост к массе печени, %
Группа 1 (ОРП; n = 10)	$7,77 \pm 0,754$	$3,33 \pm 0,32$	$11,10 \pm 1,06$	$8,08 \pm 1,26$	$4,75 \pm 1,17$	$43,06 \pm 10,49$
Группа 2 (ГЭ + ТТС; n = 12)	$7,16 \pm 1,05$	$3,07 \pm 0,45$	$10,24 \pm 1,50$	$7,00 \pm 0,96$	$3,93 \pm 0,79$	$39,03 \pm 9,30$

Таблица 2

Биохимические показатели крови крыс после ОРП
Biochemical blood parameters of rats after EHR

Биохимические показатели крови	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	Гамма-ГТ, Ед/л	ЩФ, Ед/л	Белок общий, г/л	Альбумин, г/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л
Интактная группа (n = 4)								
Среднее	52,6	108,4		184,2	60,8	30,0	7,5	24,7
Стандартное отклонение	6,7	21,0		87,0	1,5	12,0	0,4	3,3
Группа 1 (ОРП; n = 10)								
Среднее	407,3	657,5	6,7	559,7	52,3	24,9	8,6	49,1
Стандартное отклонение	203,5	225,6	4,9	239,5	3,6	2,6	7,4	28,9
Группа 2 (ОРП + ТТС, n = 12)								
Среднее	470,3	830,9	10,8	568,1	50,5	24,1	12,1	62,8
Стандартное отклонение	225,7	334,0	7,1	193,9	2,9	2,8	14,4	54,8

Таблица 3

**Митотический индекс гепатоцитов
через 48 часов после ОРП**

Mitotic index of hepatocytes 48 hours after EHR

Наименование образца / группа	№ гист. образца	МИ, ‰	МИ ср., ‰	Стандартное отклонение
Исходная ткань (n = 5)	2536	0,19	0,14	0,07
	2540	1,54		
	2542	0,14		
	2559	0,11		
	2621	0,05		
Группа 1 (ОРП; n = 10)	2535	10,21	12,70	4,9
	2539	10,80		
	2541	5,38		
	2544	8,37		
	2617	16,4		
	2619	16,8		
	2620	22,08		
	2622	13,26		
	2623	8,82		
Группа 2 (ОРП + ТТС, n = 12)	2537	19,40	17,43	4,9
	2545	10,84		
	2548	7,18		
	2626	25,09		
	2636	21,3		
	2637	12,69		
	2638	17,04		
	2639	17,6		
	2640	19,2		
	2614	17,5		
	2616	24,6		
	2617	13,7		

кацией ТТС Галавит® сразу после ОРП) значение МИ в среднем достоверно выше – $17,43 \pm 4,90\%$, ($p \leq 0,05$). Таким образом, чрескожное введение иммуномодулятора Галавит® оказывало выраженное стимулирующее воздействие на митотическую активность клеток печени.

Найденная закономерность подтверждается результатами сравнительного морфологического анализа гистологических препаратов ткани печени, в которых определяется более высокая митотическая активность гепатоцитов через 2 суток в группе 1 с ОРП (рис. 2) по сравнению с исходной тканью (рис. 1) и более выраженные проявления митотической активности гепатоцитов в группе 2 при аппликации ТТС ИМ (рис. 3).

На рис. 1–3 в качестве примера представлены фотографии гистологических образцов ткани печени крыс: исходной, через 48 часов после ОРП, через 48 часов после ОРП и аппликации ТТС ИМ.

Отметим, что во всех группах животных летальность отсутствовала в течение всего срока эксперимента.

Таким образом, результаты изучения митотической активности гепатоцитов после обширной резекции печени в исследуемых группах животных показали, что ОРП индуцирует пролиферативную активность гепатоцитов, а чрескожное введение иммуномодулятора Галавит® после ОРП оказывает стимулирующее воздействие на пролиферацию гепатоцитов в остатке резецированной печени. Усиление пролиферативной активности гепатоцитов сопровождается адаптивной перестройкой метаболизма

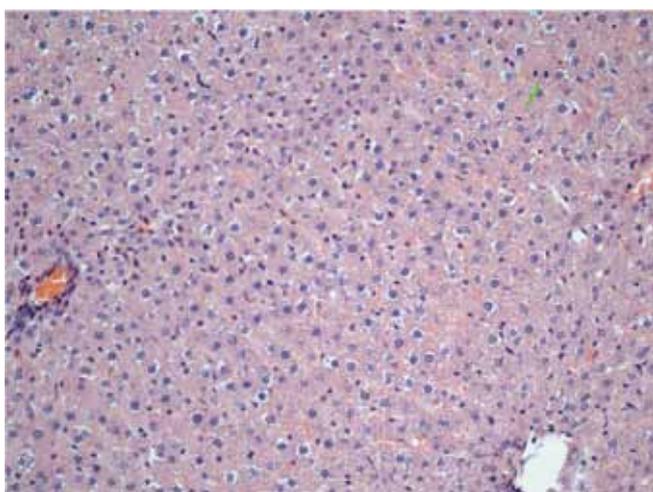


Рис. 1. Гистологическая картина исходной ткани печени крысы. Одиночные фигуры митозов в паренхиме (указано стрелкой). Гематоксилин и эозин. $\times 200$

Fig. 1. Histological picture of the original rat liver tissue. Single figures of mitoses in the parenchyma (indicated by arrow). H&E staining. $\times 200$

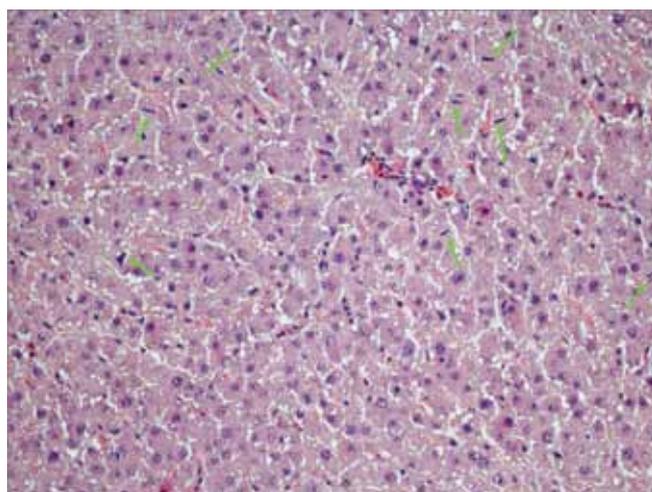


Рис. 2. Митотическая активность гепатоцитов через 48 часов после ОРП. Стрелками указаны гепатоциты в стадии митоза. Гематоксилин и эозин. $\times 200$

Fig. 2. Mitotic activity of hepatocytes 48 hours after EHR. Arrows indicate hepatocytes in the mitosis stage. H&E staining. $\times 200$

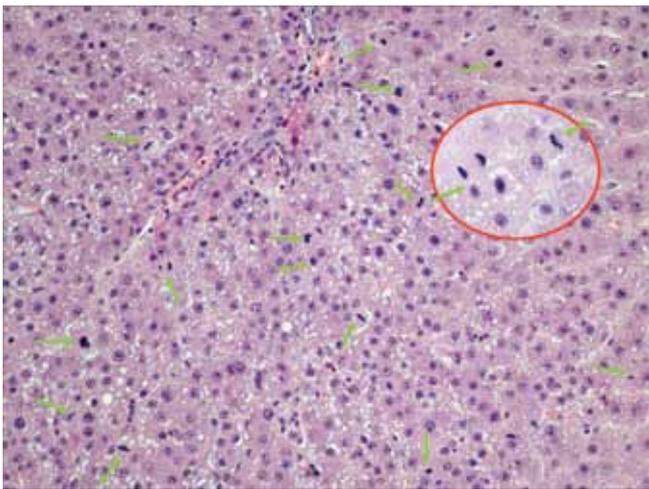


Рис. 3. Митотическая активность гепатоцитов через 48 часов после ОРП и аппликации ТТС иммуномодулятора. Многочисленные фигуры митозов в поле зрения (указано стрелками). Гематоксилин и эозин. $\times 200$ (в выделенной области $\times 400$)

Fig. 3. Mitotic activity of hepatocytes 48 hours after EHR and application of the immunomodulator TTS. Multiple mitoses figures in the field of view (indicated by arrows). H&E staining. $\times 200$ ($\times 400$ in the selected area)

этих клеток, что, по-видимому, и предопределило отсутствие положительного влияния ТТС иммуномодулятора на биохимические показатели печеночного гомеостаза на сроке 48 часов после ОРП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования регенерационной активности трансдермальной терапевтической системы аминокислотного комплекса натрия на экспериментальной модели обширной резекции печени крыс показали перспективность чрескожного способа введения данного иммуномодулятора, а так же необходимость дальнейшего изучения его влияния на процессы восстановления печени при разных сроках аппликации ТТС.

Авторы выражают благодарность д. м. н. М.Ю. Шагидулину за помощь в проведении хирургических манипуляций с лабораторными животными.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Юшков БГ, Данилова ИГ, Храмова ЮС. Влияние иммуномодуляторов на регенерацию печени. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2006; 69 (1): 53–55. Jushkov BG, Danilova IG, Hramcova JuS. Vlijanie immunomoduljatorov na regeneraciju pecheni. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. 2006; 69 (1): 53–55. [In Russ]. doi: 10.30906/0869-2092-2006-69-1-53-55.
2. Юшков БГ. Клетки иммунной системы и регуляция регенерации. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (4): 94–105. Jushkov BG. Kletki immunoj sistemy i reguljacija regeneracii. *Vjulleten' sibirskoj mediciny*. 2017; 16 (4): 94–105. [In Russ]. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-94-105.
3. Гоникова ЗЗ, Никольская АО, Кирсанова ЛА, Шагидулин МЮ, Онищенко НА, Севастьянов ВИ. Сравнительный анализ эффективности стимуляции процессов регенерации печени клетками костного мозга и общей РНК этих клеток. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (1): 113–121. Gonikova ZZ, Nikol'skaja AO, Kirsanova LA, Shagidulin MJu, Onishchenko NA, Sevast'janov VI. Sravnitel'nyj analiz jeffektivnosti stimuljacji processov regeneracii pecheni kletkami kostnogo mozga i obshhej RNK jetih kletok. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2019; 21 (1): 113–121. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2019-1-113-121.
4. Красовский ВС, Сентюрова ЛГ, Журнаджан СА. Опыт применения «Лайфферона» при травмах печени в эксперименте. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 10 (2): 240–243. Krasovskij VS, Sentjurova LG, Zurnadzhjan SA. Opyt primeneniya «Lajfferona» pri travmah pecheni v jeksperimente. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2015; 10 (2): 240–243. [In Russ, English abstract].
5. Кротова ОА, Гранов ДА, Руткин ИО. Синдром «недостаточного размера печени» после резекции и трансплантации фрагмента печени. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2012; 171 (3): 113–116. Krotova OA, Granov DA, Rutkin IO. Sindrom «nedostatochnogo razmera pecheni» posle rezekcii i transplantacii fragmenta pecheni. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova*. 2012; 171 (3): 113–116. [In Russ].
6. Андреев АА, Остроушко АП, Лантчиева АЮ, Глухов АА. Репаративная регенерация печени после сегментарной резекции (литературный обзор). *Аспирантский вестник Поволжья*. 2018; 18 (5–6): 183–190. Andreev AA, Ostroushko AP, Laptijeva AJu, Gluhov AA. Reparativnaja regeneracija pecheni posle segmentarnoj rezekcii (literaturnyj obzor). *Aspirantskij vestnik Povolzh'ja*. 2018; 18 (5–6): 183–190. [In Russ, English abstract]. doi: 10.17816/2072-2354.2018.18.3.183-190.
7. Кузнецова ЕГ, Курьева ОМ, Саломатина ЛА, Севастьянов ВИ. Экспериментальное исследование диффузии иммуномодулятора Галавит® в модельной системе. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020; 9 (1): 92–97. Kuznecova EG, Kuryleva OM, Salomatina LA, Sevast'janov VI. Jeksperimental'noe issledovanie diffuzii immunomoduljatora Galavit® v model'noj sisteme. *Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv*. 2020; 9 (1): 92–97. [In Russ, Eng-

lish abstract]. doi: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-92-97.

8. Кузнецова ЕГ, Курьлева ОМ, Саломатина ЛА, Курсаков СВ, Гоникова ЗЗ, Никольская АО и др. Сравнительный анализ фармакокинетических параметров трансдермального и внутримышечного введений препарата Галавит®. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (2): 114–121. Kuznecova EG, Kuryleva OM, Salomatina LA, Kursakov SV, Gonikova ZZ, Nikol'skaja AO et al. Sravnitel'nyj analiz farmakokineticheskikh parametrov transdermal'nogo i vnutrimyshechnogo vvedenij preparata Galavit®. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2021; 23 (2): 114–121. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2021-2-114-121.
9. Ельчанинов АВ, Фатхудинов ТХ, Макаров АВ, Глинкина ВВ, Большакова ГБ. Регенерация печени млекопитающих. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2012; 4: 57–61. El'chaninov AV, Fathudinov TH, Makarov AV, Glinkina VV, Bol'shakova GB. Regeneracija pečeni mlekopitajushhih. *Klinicheskaja i jeksperimental'naja morfologija*. 2012; 4: 57–61. [In Russ, English abstract].

Статья поступила в редакцию 25.01.2022 г.
The article was submitted to the journal on 25.01.2022

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Подписку на журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов» можно оформить в ближайшем к вам почтовом отделении.

Подписной индекс нашего издания нашего издания в каталоге «Газеты и журналы» – **80248**



Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ		80248 (индекс издания)								
			количество комплектов								
на 2022 год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда											
(почтовый индекс)		(адрес)									
Кому											
(фамилия, инициалы)											

Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ		80248 (индекс издания)								
			количество комплектов								
на 2022 год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда											
(почтовый индекс)		(адрес)									
Кому											
(фамилия, инициалы)											