

DOI: 10.15825/1995-1191-2021-1-43-48

РЕГЕНЕРАТОРНАЯ И ГЕПАТОСПЕЦИФИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОБЩЕЙ РНК КЛЕТОК КСЕНОГЕННОГО КОСТНОГО МОЗГА

Н.А. Онищенко¹, А.О. Никольская¹, З.З. Гоникова¹, Л.А. Кирсанова¹, М.Ю. Шагидулин^{1, 2}, В.И. Севастьянов¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Цель – на модели адоптивного переноса изучить особенности индукционного воздействия общей РНК (оРНК) клеток костного мозга ксеногенного донора с обширной резекцией печени на регенерационные процессы в нативной печени реципиента. **Материалы и методы.** Исследование проведено на модели адоптивного переноса с использованием крыс-самцов породы Вистар (n = 20) и морских свинок (n = 17). Донорами служили крысы (n = 10), у которых через 12 часов после обширной резекции печени (70–75%) из клеток костного мозга (ККМ) выделяли оРНК и в дозе 30 мкг/100 г веса вводили интактным реципиентам внутривенно. Индукционное влияние оРНК из ККМ оперированных крыс изучали в 3 группах реципиентов: группа 1, контроль (n = 5) – введение физиологического раствора морским свинкам; группа 2, контроль (n = 10) – введение оРНК от крысы-донора крысе-реципиенту (аллогенный перенос); группа 3, опыт (n = 12) – введение оРНК от крысы-донора морской свинке-реципиенту (ксеногенный перенос). В гистологических препаратах печени реципиентов через 48 часов, 72 часа и 7 суток изучали митотическую активность гепатоцитов и особенности микроскопической картины печени. Достоверность различий в сравниваемых группах оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. **Результаты.** Установлено, что способность оРНК ККМ тканеспецифически активировать регенераторные и иммунные реакции в печени после обширной резекции зависит от видовой идентичности донора и реципиента. При введении оРНК аллогенного донора в печени реципиента происходит преимущественное усиление митотической активности гепатоцитов (p < 0,05). Использование же оРНК ксеногенного донора ведет к усилению в печени реципиента активности только иммуно-воспалительных реакций, таких как активация синусоидальных клеток, проникновение лимфоцитов в синусоиды, инфильтрация порталных трактов воспалительными клетками. **Выводы.** Для индукции регенерационных процессов в печени целесообразно использовать оРНК из ККМ аллогенных доноров.

Ключевые слова: клетки костного мозга, общая РНК, ксеногенность, адоптивный перенос, печень, резекция, регенерация.

REGENERATIVE AND HEPATOSPECIFIC ACTIVITY OF TOTAL RNA FROM XENOGENIC BONE MARROW CELLS

N.A. Onishchenko¹, A.O. Nikolskaya¹, Z.Z. Gonikova¹, L.A. Kirsanova¹, M.Yu. Shagidulin^{1, 2}, V.I. Sevastianov¹

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Objective: to study the peculiarities of the induction effect of total RNA (tRNA) from xenogenic bone marrow cells (BMCs) on regeneration processes in the recipient's native liver with extensive liver resection using an adoptive transfer model. **Materials and methods.** The study was carried out on an adoptive transfer model using male Wistar rats (n = 20) and guinea pigs (n = 17). The donors were rats (n = 10). 12 hours after extensive liver

Для корреспонденции: Онищенко Нина Андреевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (903) 521-17-90. E-mail: allanik64@yandex.ru

Corresponding author: Nina Onishchenko. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (903) 521-17-90. E-mail: allanik64@yandex.ru

resection (70-75%), tRNA was isolated from BMCs and injected into intact (non-operated) recipients intraperitoneally at a dose of 30 µg/100 g of weight. The induction effect of the tRNA on operated rats was studied in 3 groups of recipients: Group 1 (control, n = 5) – administration of saline to guinea pigs; Group 2 (control, n = 10) – administration of tRNA from a donor rat to a recipient rat (allogeneic transfer); Group 3 (experiment, n = 12) – administration of tRNA from a donor rat to a recipient guinea pig (xenogeneic transfer). In histological preparations of recipient livers, after 48, 72 hours and 7 days, we studied the mitotic activity of hepatocytes and the features of the microscopic picture of the liver. The significance of differences in the compared groups was assessed using the parametric Student's t-test. **Results.** The ability of BMC tRNA to tissue-specifically activate regenerative and immune responses in the liver after extensive resection was found to depend on the donor and recipient species identity. Introduction of allogeneic donor tRNA in the recipient's liver resulted in predominant enhancement in hepatocyte mitotic activity ($p < 0.05$). The use of xenogeneic donor tRNA leads to enhanced activity of only immuno-inflammatory reactions in the recipient's liver, such as sinusoidal cell activation, lymphocytic infiltration into sinusoids, and portal tract infiltration by inflammatory cells. **Conclusion.** To induce regenerative processes in the liver, tRNA obtained from allogeneic BMCs should be used.

Keywords: bone marrow cells, total RNA, xenogeneity, adoptive transfer, liver, resection, regeneration.

Терапевтические возможности препаратов РНК из паренхиматозных органов животных, использовавшиеся для активации регенерационных процессов в гомологичных поврежденных органах, были предметом углубленных исследований конца прошлого века [1–3]. В настоящее время благодаря развитию учения о стволовых клетках и совершенствованию применения клеточных технологий в медицине исследования по регуляции восстановительных процессов в поврежденных органах сосредоточились на изучении перспективности применения общей РНК (оРНК) из лимфоидных клеток костномозгового происхождения (лимфоциты периферической крови, клетки тимуса, селезенки, костного мозга). Показано, что оРНК, выделенная из этих клеток, подобно клеткам иммунной системы, способна активно участвовать в регуляции процессов физиологической и восстановительной регенерации в органах и тканях различного гистотипа [4–7], и поэтому может быть использована в качестве универсального средства регенерационной терапии. Различные тканевые РНК, и тем более РНК клеток иммунной системы, к которым относятся клетки костного мозга, при введении в организм реципиента обеспечивают не только регуляцию процессов восстановительного морфогенеза в поврежденных органах. Они также способны индуцировать иммунные реакции, которые могут ослабить или даже исказить выраженность регенерационных процессов. Например, при использовании ксеногенного донорского материала, который по экономичности и доступности относится к наиболее предпочтительным источникам получения препаратов оРНК для медицины [8].

Целью настоящего исследования явилось изучение на модели адоптивного переноса влияния оРНК, полученной из клеток костного мозга крысы после обширной резекции печени, на индукцию регенераторных процессов в печени морской свинки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на крысах-самцах породы Вистар весом 250–300 г (n = 20) и морских свинках весом 350–450 г (n = 17). Для изучения особенностей влияния ксеногенной оРНК на регенераторные процессы в печени использовали модель адоптивного переноса [9]. Ранее нами на этой модели было доказано, что оРНК из ККМ аллогенного донора эффективно осуществляет адресную доставку регенерационных сигналов в поврежденную печень аллогенного реципиента [7]. Для доказательства способности оРНК из ксеногенных ККМ при повреждении печени осуществлять перенос регенерационной информации использовали экспериментальную модель обширной резекции печени (70–75%), которая, как известно, сопровождается активацией механизмов гипертрофической регенерации с выраженной митотической активностью в оставшейся части органа [10]. Крысы с частичной гепатэктомией составили донорскую группу (n = 10). У крыс-доноров забирали костный мозг через 12 часов после резекции печени (указанный интервал необходим для появления в костном мозге морфогенетически активных клеток) и выделяли из него мононуклеарную (гемопоэтическую) фракцию ККМ, которую затем использовали для получения оРНК. Общую РНК из мононуклеарной фракции ККМ выделяли методом, разработанным фирмой Евроген (Россия) с помощью реактива ExtractRNA, который позволял получить из каждой $3,5 \times 10^7$ клеток от 105,5 до 127,7 мкг суммарной РНК. Способность крыс к аккумуляции и переносу регенерационных сигналов именно в печень при использовании оРНК из мононуклеарной фракции ККМ оценивали по выраженности индукции пролиферативной активности гепатоцитов печени у интактных реципиентов через 48 часов, 72 часа и 7 суток после введения им донорского материала (оРНК от крыс с резекцией печени) в дозе 30 мкг/100 г веса животного.

Реципиенты были разделены на 3 группы: группа 1, контроль – введение физиологического раствора морской свинке ($n = 5$); группа 2 – введение оРНК от крысы-донора крысе-реципиенту ($n = 10$); группа 3 – введение оРНК от крысы-донора морской свинке-реципиенту ($n = 12$). В указанные сроки после введения оРНК у реципиентов проводили забор кусочков печени, готовили из них гистологические препараты с последующей окраской гематоксилином и эозином. Количество митотически делящихся клеток определяли в 30 полях зрения (микроскоп фирмы Leica DMLS, Германия) с последующим вычислением митотического индекса (МИ) в промилле (‰). Достоверность различий митотической активности гепатоцитов в сравниваемых группах оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Было установлено, что в контрольной группе 1, где реципиентам (морские свинки) вводился физиологический раствор, на всех исследуемых сроках (48 часов, 72 часа и 7 суток) митотическая активность гепатоцитов достоверно не отличалась от исходных значений. Значения МИ не превышали $0,02 \pm 0,01\%$ (0–2 митоза на 30 полей зрения), рис. 1. В ткани печени морских свинок в этой группе на всех сроках наблюдения отсутствовали также признаки клеточной инфильтрации.

Однако в контрольной группе 2, где активированную оРНК ККМ крыс вводили не морским свинкам, а здоровым аллогенным крысам-реципиентам внутрибрюшинно, был отмечен достоверный подъем митотической активности гепатоцитов на сроках 48 часов и 72 часа после адоптивного переноса. Значения МИ на этих сроках составили соответственно $0,7 \pm 0,2\%$ ($p < 0,05$). Митозы выявлялись в 5–7 из 30 исследуемых полей зрения по сравнению с исходным уровнем (0–2 митоза на 30 полей зрения), рис. 2.

К 7-м суткам митотическая активность гепатоцитов в этой группе возвращалась к исходным значениям. Важно отметить, что в контрольной группе 2 на сроках 48 часов и 72 часа в ткани печени крыс-реципиентов наблюдали не только подъем митотической активности, но и слабо выраженное усиление клеточной инфильтрации, что свидетельствует о появлении в организме здорового аллогенного реципиента гепатоспецифических (тканеспецифических) иммунных сигналов.

Результаты, полученные в контрольной группе 2, показали, что оРНК ККМ является переносчиком одновременно и регенераторных (пролиферативных), и иммунных сигналов, индуцированных обширной резекцией печени в организме донора. Исследование эффекта адоптивного переноса в опытной группе 3, где активированную оРНК ККМ крыс вводили ин-

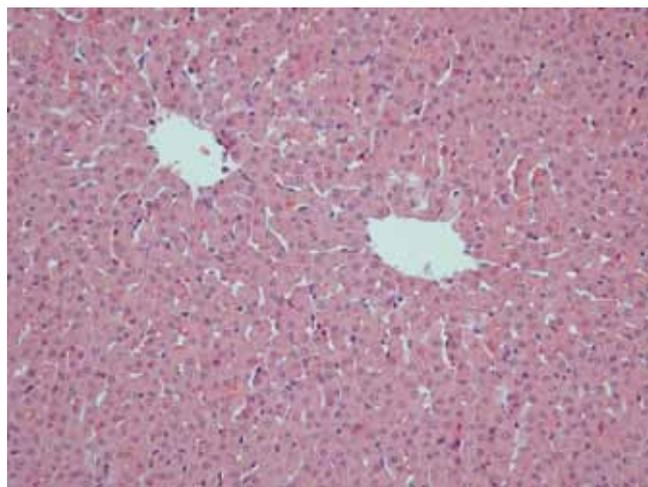


Рис. 1. Гистологическая картина печени здоровой морской свинки после введения физраствора (контроль). Признаки пролиферативной активности гепатоцитов и активации синусоидных клеток отсутствуют. Гематоксислин и эозин. $\times 200$

Fig. 1. Histological picture of the liver of a healthy guinea pig after administration of saline (control). No signs of hepatocyte proliferative activity and sinusoidal cell activation. H&E stain. $200\times$ magnification

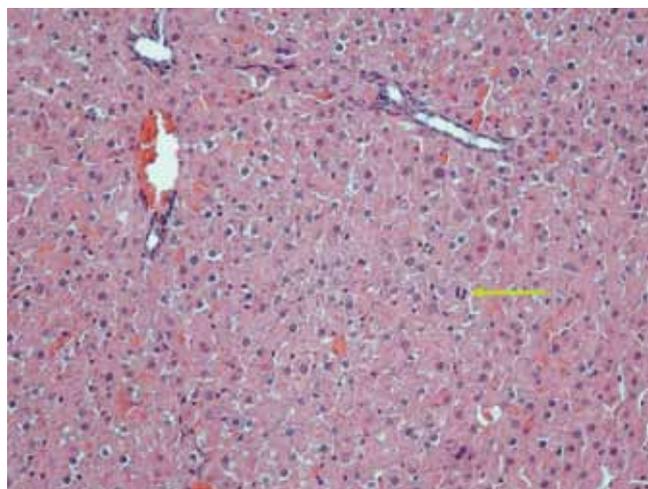


Рис. 2. Гистологическая картина печени здоровой крысы через 48 ч после введения оРНК от крысы с обширной резекцией печени (аллогенный адоптивный перенос). Признаки пролиферативной активности гепатоцитов (митоз указан стрелкой). Гематоксислин и эозин. $\times 200$

Fig. 2. Histological picture of the liver of a healthy rat 48 hours after administration of tRNA from a rat with extensive liver resection (allogeneic adoptive transfer). Signs of hepatocyte proliferative activity (mitosis indicated by arrow). H&E stain. $200\times$ magnification

тактным ксеногенным реципиентам внутрибрюшинно, показало, что гистологическая картина печени морских свинок существенно отличалась от гистологической картины печени аллогенных реципиентов (крыс) в группе 2.

Было установлено, что при исследовании митотической активности гепатоцитов на тех же сроках наблюдения (48 часов, 72 часа и 7 суток) значения МИ достоверно не отличались от исходного уровня и оставались в пределах $0,02 \pm 0,01\%$. Кроме того, в гистологических препаратах печени морской свинки на всех исследуемых сроках отмечались диффузная активация синусоидальных клеток печени, присутствие лимфоцитов в синусоидах, а также незначительные признаки инфильтрации портальных трак-

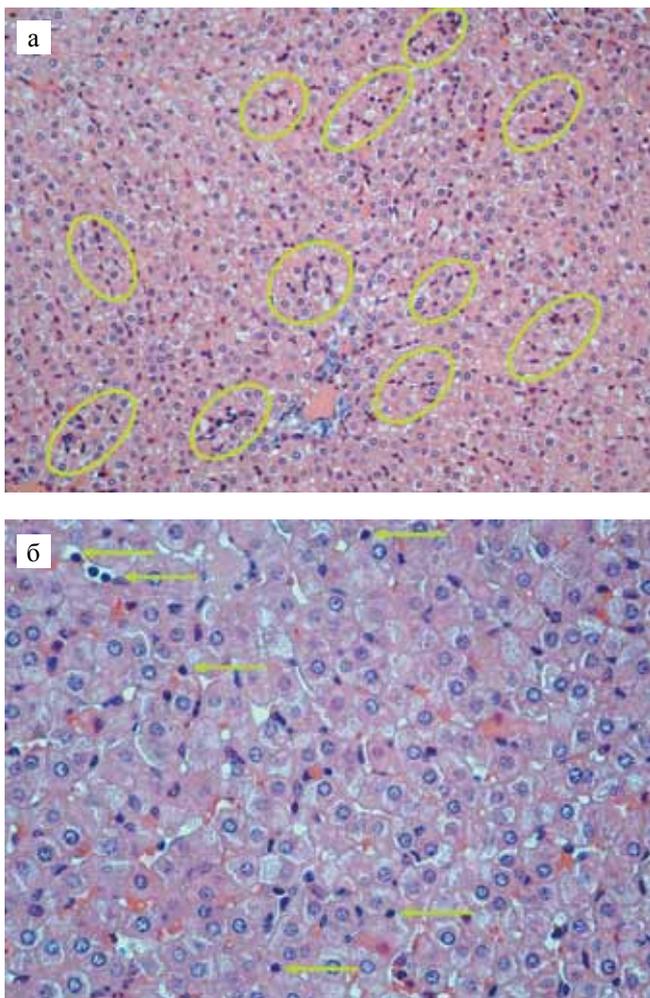


Рис. 3. Гистологическая картина печени здоровой морской свинки через 7 сут после введения оРНК от крысы с обширной резекцией печени (ксеногенный адоптивный перенос): а – признаки выраженной активации синусоидальных клеток (обозначено овалом). Гематоксилин и эозин. $\times 200$; б – лимфоциты в просвете синусоидов (указано стрелками). Гематоксилин и эозин. $\times 400$

Fig. 3. Histological picture of the liver of a healthy guinea pig after 7 days after administration of tRNA from a rat with extensive liver resection (xenogenic adoptive transfer): а – signs of pronounced sinusoidal cell activation (indicated by an oval). H&E stain. 200x magnification; б – lymphocytes in the sinusoidal lumen (indicated by arrows). H&E stain. 400x magnification

тов печени воспалительными клетками, что было особенно выраженным на сроке 7 суток (рис. 3, а, б).

Таким образом, показано, что ксеногенная оРНК в организме реципиента при адоптивном переносе не индуцирует митотическую и пролиферативную активность гепатоцитов, но усиливает гепатоспецифический иммунный ответ. Известно, что переносчиками регенерационных сигналов в организме являются лимфоидные клетки, и прежде всего лимфоциты периферической крови [4, 9], которые способны адресно доставлять клеткам гомологичную и ксеногенную РНК [11]. Отсутствие регуляторного воздействия активированной оРНК на митотическую активность гепатоцитов в группе 3, по-видимому, можно связать с тем, что лимфоидные клетки реципиента после контакта с ксеногенной иммунной РНК приобретают новые иммунорегуляторные свойства и при контакте с клетками органа-мишени изменяют функциональное состояние молекул РНК этих клеток [4]. В результате под воздействием ксеногенной оРНК, доставляемой к клеткам, многочисленные регуляторные белок-некодирующие РНК клеток печени реципиента становятся не способными оказывать регуляторное воздействие на мРНК и на уровне генома этих клеток активировать трансляцию и/или транскрипцию белок-кодирующих генов [6].

Механизмы, лежащие в основе изменения иммунорегуляторных свойств лимфоидных клеток в организме реципиента после их контакта с иммунной РНК, пока еще не ясны. Однако включение РНК в лимфоидные клетки, несомненно, должно являться одним из важных факторов для их последующей активации.

В группе 3 с введением ксеногенной оРНК в печени реципиента была выявлена активация не только лимфоцитов, но и благодаря общности мезенхимального происхождения с лимфоцитами синусоидальных клеток печени: клеток Купфера, эндотелиоцитов, выстилающих печеночные синусоиды, перисинусоидальных клеток (клетки Ито / звездчатые клетки) и др.

Именно избыточной активацией клеток печени можно объяснить тот факт, что при моделировании повреждения печени путем хронической заправки CCl_4 индукция регенерационных процессов в печени мышей с помощью ксеногенной оРНК печени крыс сопровождается к 2-му месяцу двукратным увеличением количества междольковой соединительной ткани и коллагена по сравнению с контролем [12]. Было отмечено также снижение количества очагов некроза в печени. Авторы полагают, что уменьшение гибели животных может быть связано не столько с повышением митотической активности гепатоцитов к этому сроку, сколько с ускорением замещения некротизирующихся печеночных клеток соединительной тканью и уменьшением интоксикации.

При моделировании адоптивного переноса с помощью ксеногенной оРНК в печени реципиента существенно повышается активность клеток печени мезенхимального происхождения (синусоидальные клетки), а также возрастает инфильтрация портальных трактов печени клетками воспаления при отсутствии активации митотической активности гепатоцитов (см. рис. 2).

Существует мнение [13], что адекватный обмен регенерационной информацией в организме обеспечивается продукцией иммунными клетками двух видов экзосом: иммунных РНК, которые участвуют в стимуляции механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, и неиммунных, посредством которых РНК осуществляет дистантную синхронизацию процессов пролиферации и дифференцировки клеток. На основании проведенных исследований можно заключить, что ксеногенная оРНК ККМ стимулирует в печени реципиента преимущественно иммунные механизмы регенерации через активацию воспалительного процесса. Напротив, аллогенная (сингенная) РНК преимущественно усиливает митотическую и пролиферативную активность паренхиматозных клеток. Указанные различия в индукции восстановительных процессов в органах при использовании аллогенной (или сингенной) и ксеногенной оРНК позволяют признать, что получение и использование препаратов аллогенной оРНК из ККМ является более эффективным, перспективным и предпочтительным по сравнению с препаратами ксеногенной оРНК.

ВЫВОДЫ

1. Модель адоптивного переноса позволяет выявить специфические механизмы запуска регенерационного процесса при использовании аллогенной и ксеногенной оРНК из ККМ.
2. Присущая оРНК способность гепатоспецифически регулировать регенерационные и иммунные реакции в печени при использовании аллогенной оРНК выражается преимущественным усилением митотической (пролиферационной) активности гепатоцитов, тогда как при использовании ксеногенной оРНК – усилением активности иммунновоспалительных реакций в печени.
3. При решении вопроса о выборе источника для выделения оРНК и применения в клинике предпочтение следует отдавать аллогенным источникам лимфоидных клеток, которые эффективно ускоряют процессы восстановительного морфогенеза клеток поврежденного органа (печени).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Витвицкий ВН, Соболева ЛС, Шевченко ВА.* Изменения цитотоксических и цитогенетических эффектов радиации при введении в организм препаратов РНК, выделенных из разных тканей. *Известия РАН. Серия биологическая.* 2000; 3: 290–293. *Vitvickij VN, Soboleva LS, Shevchenko VA.* Izmeneniya citotoksicheskikh i citogeneticheskikh effektov radiacii pri vvedenii v organizm preparatov RNK, vydelennyh iz raznyh tkanej. *Izvestiya RAN. Seriya biologicheskaya.* 2000; 3: 290–293.
2. *Витвицкий ВН, Ушаков ИВ, Сидяров ДН, Апросин ЮД.* Средство, стимулирующее репарирование повреждений, обладающее ткане-, органо- и стадиеспецифичностью и противовирусной активностью. Патент РФ 2238756 С1, 2003. *Vitvickij VN, Ushakov IV, Sidlyarov DN, Aprosin YuD.* Sredstvo, stimuliruyushchee reparirovanie povrezhdenij, obladayushchee tkane-, organo- i stadiespecificichnost'yu i protivovirusnoj aktivnost'yu. Patent RF 223875 S1, 2003.
3. *Готовский ЮВ, Косарева ЛБ.* Препараты для регенерации REGENERESIN фирмы «Дикерхофф Фарма»: биологически активные рибонуклеиновые кислоты (РНК) для лечения хронических и дегенеративных заболеваний. М.: ИМЕДИС, 2003. 28 с. *Gotovskij YuV, Kosareva LB.* Preparaty dlya regeneracii REGENERESIN firmy «Dikerhoff Farma»: biologicheski aktivnye ribonukleinovye kisloty (RNK) dlya lecheniya hronicheskikh i degenerativnyh zabolevanij. M.: IMEDIS, 2003. 28 s.
4. *Бабаева АГ, Тишевская НВ, Геворкян НМ.* О морфогенетических свойствах РНК лимфоидных и стволовых клеток при восстановительных процессах. М.: Рос. акад. наук, Науч.-исслед. ин-т морфологии человека, 2016. 272 с. *Babaeva AG, Tishevskaya NV, Gevorkyan NM.* O morfogeneticheskix svojstvax RNK limfoidnyh i stvolovyh kletok pri vosstanovitel'nyh processax. M.: Ros. akad. nauk, Nauch.-issled. in-t morfologii cheloveka, 2016. 272 s.
5. *Тишевская НВ, Бабаева АГ, Геворкян НМ.* Роль лимфоцитарных РНК в межклеточном информационном обмене и регуляции регенеративных процессов. *Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова.* 2016; 102 (11): 1280–1301. *Tishevskaya NV, Babaeva AG, Gevorkyan NM.* Rol' limfocitarnyh RNK v mezhkлетochnom informacionnom obmene i regulyacii regenerativnyh processov. *Ros. fiziol. zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2016; 102 (11): 1280–1301.
6. *Huleihel L, Scarritt ME, Badylak SF.* The Influence of Extracellular RNA on Cell Behavior in Health, Disease and Regeneration. *Curr Pathobiol Rep.* 2017; 5 (1): 13–22.
7. *Гоникова ЗЗ, Никольская АО, Кирсанова ЛА, Онищенко НА, Севастьянов ВИ.* Исследование регенераторной и тканеспецифичной активности общей РНК клеток костного мозга. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2018; XX (3): 64–69. *Gonikova ZZ, Nikol'skaya AO, Kirsanova LA, Onishchenko NA, Sevast'yanov VI.* Issledovanie regeneratornoj i tkane-specificichnoj aktivnosti obshchej RNK kletok kostnogo

- mozga. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2018; XX (3): 64–69.
8. *Смирнов АВ*. Специфические эффекты и возможные механизмы действия экзогенных РНК. *Успехи современной биологии*. 1988; 106 (116): 20–36. *Smirnov AV*. Spetsificheskiye efekty i vozmozhnyye mekhanizmy deystviya ekzogennykh RNK. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 1988; 106 (116): 20–36.
 9. *Бабаева АГ, Геворкян НМ, Зотиков ЕА*. Роль лимфоцитов в оперативном изменении программы развития тканей. М.: Изд. РАМН, 2009; 107. *Babaeva AG, Gevorkyan NM, Zotikov EA*. Rol' limfocitov v operativnom izmenenii programmy' razvitiya tkanej. М.: Izd. RAMN, 2009; 107.
 10. *Ельчанинов АВ, Фатхудинов ТХ, Усман НЮ и др*. Экспрессия генов цитокинов и факторов роста в печени после субтотальной резекции у крыс. *Гены и клетки*. 2016; 11 (1): 61–67. *El'chaninov AV, Fathudinov TH, Usman NYu i dr*. Ehkspressiya genov citokinov i faktorov rosta v pecheni posle subtotal'noj rezekcii u krys. *Geny i kletki*. 2016; 11 (1): 61–67.
 11. *Блинов МН, Луганова ИС, Владимирова АД*. Включение экзогенной РНК в лейкоциты человека. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 1981; 26 (1): 38–40. *Blinov MN, Luganova IS, Vladimirova AD*. Vkluychenie ekzogennoj RNK v lejkocity cheloveka. *Problemy gematologii i perelivaniya krovi*. 1981; 26 (1): 38–40.
 12. *Чернух АМ, Вышепан ЕД, Разумова ИЛ и др*. Особенности течения экспериментального цирроза печени под влиянием печеночной РНК. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1970; 10: 12–15. *Chernuh AM, Vyshepan ED, Razumova IL i dr*. Osobennosti techeniya eksperimental'nogo cirroza pecheni pod vliyaniem pechyonochnoj RNK. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 1970; 10: 12–15.
 13. *Lotvall J, Valadi H*. Cell to cell signaling via exosomes through esRNA. *Cell Adh Migr*. 2007; 1 (3): 156–158.

Статья поступила в редакцию 8.12.2020 г.
The article was submitted to the journal on 8.12.2020

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

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

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

Ф. СП-1

ВЕСТНИК
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ
И ИСКУССТВЕННЫХ
ОРГАНОВ

80248

(индекс издания)

КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ	
--------------------------	--

на 2021 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)

на 2021 год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда _____
(почтовый индекс) _____ (адрес) _____

Кому _____
(фамилия, инициалы)

ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА

на журнал **80248**
(индекс издания)

стоимость	подписки	руб.	коп.	количество комплектов
	пере-адресовки	руб.	коп.	

48