

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-2-119-125

ПОЛУЧЕНИЕ МОДЕЛИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-го ТИПА У МЫШЕЙ С ПОМОЩЬЮ СТРЕПТОЗОТОЦИНА

Г.Н. Скалецкая, Н.Н. Скалецкий, Г.Н. Бубенцова, Л.А. Кирсанова, Ю.Б. Басок, В.И. Севастьянов

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

Цель: получение стабильной модели сахарного диабета 1-го типа у лабораторных мышей с помощью стрептозотоцина (СТЦ), обладающего токсическим действием на β -клетки островков поджелудочной железы. **Материалы и методы.** Опыты провели на 30 белых недиабетических мышах-самцах линии SHK, которым вводили внутривентриально СТЦ в дозе 200 мг/кг двумя способами: 15 животным однократно (группа № 1) и 15 животным дробно – 5 дней подряд по 40 мг/кг (группа № 2). **Результаты.** В группе № 1 одна мышь погибла через 2 суток в результате гипогликемической комы, у 4 мышей развившаяся гипергликемия достигла сверхвысокого уровня ($>33,3$ ммоль/л), у 3 мышей произошла спонтанная реверсия диабетического статуса, и у 7 мышей гипергликемия стабилизировалась на уровнях, близких к 20 ммоль/л. В группе № 2 лишь у одной мыши была отмечена спонтанная реверсия диабета, в то время как у остальных 14 животных по окончании 4-недельного наблюдения отмечали стабильное течение СД со средним уровнем гипергликемии, умеренно превышающим 20 ммоль/л. Гистологическое изучение ПЖ этих животных подтвердило деструктивное действие СТЦ на островки в виде массовой гибели инсулинпродуцирующих β -клеток. **Заключение.** Дробное внутривентриальное введение СТЦ обеспечивает стабильное течение экспериментального СД1 у 93% лабораторных мышей.

Ключевые слова: сахарный диабет, стрептозотоксин, гликемия.

OBTAINING A MOUSE MODEL OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED TYPE 1 DIABETES MELLITUS

G.N. Skaletskaya, N.N. Skaletskiy, G.N. Bubentsova, L.A. Kirsanova, Yu.B. Basok, V.I. Sevastianov

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

Objective: to obtain a stable mouse model of type 1 diabetes mellitus (T1DM) using streptozotocin (STZ), which has a toxic effect on pancreatic beta cells. **Materials and methods.** Experiments were performed on 30 white non-diabetic male mice of the SHK colony, which were injected intraperitoneally with STZ at a dose of 200 mg/kg by two methods: 15 animals (group 1) once and 15 animals (group 2) intermittently – 5 consecutive days at 40 mg/kg per day. **Results.** In group 1, one mouse died after 2 days due to hypoglycemic coma, 4 mice developed hyperosmolar hyperglycemia (>33.3 mmol/l), 3 mice had spontaneous remission of diabetes, and 7 mice had stabilized hyperglycemia at levels close to 20 mmol/l. In group 2, only one mouse showed spontaneous remission of diabetes, while the remaining 14 animals showed stable diabetes with average hyperglycemia levels moderately above 20 mmol/L until the end of the 4-week follow-up. A histological study of the pancreas of these animals confirmed the destructive effect of STZ on islets in the form of mass death of insulin-producing β -cells. **Conclusion.** Split-dose intraperitoneal injection of STZ provides a stable experimental T1DM in 93% of laboratory mice.

Keywords: diabetes mellitus, streptozotocin, glycemia.

Для корреспонденции: Скалецкая Галина Николаевна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (903) 771-18-13. E-mail: Skalink@mail.ru

Corresponding author: Galina Skaletskaya. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (903) 771-18-13. E-mail: Skalink@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) из-за его широкой распространенности и неуклонного увеличения количества новых случаев остается одной из главных проблем современной медицины и здравоохранения. Практическое отсутствие медикаментозной профилактики и лечения специфических осложнений приводит к снижению трудоспособности и преждевременной смерти пациентов с СД. Поэтому разработка новых, более эффективных подходов к антидиабетическому лечению является крайне актуальной задачей. Как правило, клиническому воплощению новых методов лечения СД должен предшествовать необходимый цикл доклинических исследований, главными из которых являются опыты на лабораторных животных. В связи с этим чрезвычайно важным становится использование лабораторных моделей, адекватных СД у людей. При этом принципиально важно, к какому типу СД – 1-му или 2-му (СД1 или СД2) – этиопатогенетически можно отнести ту или иную экспериментальную модель [1–3]. Наиболее часто в качестве диабетических моделей используются мыши и крысы.

СД1 у мышей условно может быть разделен на два основных типа: спонтанный и индуцированный. Характерным примером спонтанного СД1 может служить экспериментальная его модель у мышей NOD (non obese diabetic) [4]. У этих животных примерно через 1 месяц после рождения появляются признаки воспаления островков поджелудочной железы (ПЖ), которое сопровождается разрушением содержащихся в них инсулинпродуцирующих β -клеток. Такой деструктивный процесс происходит наиболее интенсивно в возрасте 11–14 недель на фоне инфильтрации островков клетками иммунной системы. Массовая гибель β -клеток приводит к развитию абсолютной недостаточности инсулина и формированию характерного диабетического синдрома. Однако использование этой модели, а также других мышей со спонтанным СД1 показало ее недостаточную адекватность, так как немало лекарственных средств, успешно примененных у мышей NOD, оказались неэффективными при клинических испытаниях. Так как получение стабильного диабетического статуса у мышей со спонтанным разрушением β -клеток гарантировать зачастую не удастся, экстраполяция результатов антидиабетического лечения с использованием таких экспериментальных моделей СД при подготовке клинических испытаний проблематична [5–8].

Поскольку СД1 характеризуется абсолютной недостаточностью инсулина, его дефицит можно достичь в эксперименте с помощью введения химических веществ, разрушающих β -клетки. При этом благодаря разработке различных протоколов применения β -цитотоксических препаратов можно

получить такие модели СД1, которые будут соответствовать критериям проводимых экспериментальных исследований. Наиболее часто используемым веществом, способным вызывать деструкцию β -клеток, является стрептозотцин.

Стрептозотцин (СТЦ) был первоначально выделен из актинобактерий *Streptomyces achromogenes* в 1960 году как антибиотик с предполагаемым противоопухолевым действием. При доклинических испытаниях СТЦ на лабораторных животных было выявлено и в 1963 г. описано [9] его диабетогенное свойство. В последующие годы было показано [10], что возникновение характерного диабетического статуса после введения СТЦ обусловлено избирательным разрушением β -клеток островков ПЖ и развитием абсолютной инсулиновой недостаточности, характерной для инсулинозависимого СД (1-го типа) у людей. Эта находка была успешно использована в разработке моделей экспериментального СД с помощью СТЦ, прежде всего у крыс и мышей, которые обладают природной выносливостью и хорошей переносимостью даже тяжелого диабетического статуса. Аргументом в пользу индуцированной модели СД (помимо СТЦ иногда используют аллоксан – уреид мезоксалево́й кислоты, но он менее цитоспецифичен и более токсичен) является значительно меньшая ее стоимость по сравнению с дорогостоящими линиями крыс и мышей со спонтанным СД, тем более что указанные препараты могут с успехом вводиться даже беспородным животным.

Ранее [11] нами были описаны два основных протокола, использованных для получения стрептозотциновой модели стабильного СД у лабораторных крыс. Раствор СТЦ вводился простым и безопасным способом – внутрибрюшинным, который по диабетогенной эффективности не уступает внутривенной инъекции [12]. Показано, что однократное введение СТЦ в дозе 70 мг на 1 кг массы тела крыс линии Wistar оказывало неоднозначное диабетогенное действие – от незначительного повышения и спонтанной реверсии гипергликемии до очень высокого ее уровня и гибели части крыс. В то же время дробное введение СТЦ в той же дозе (70 мг/кг), но разделенной на введение в течение 5 дней подряд (по 14 мг/кг), не приводило к гибели животных и почти исключало случаи спонтанной реверсии экспериментального СД, обеспечивая стабильное его течение.

По ряду причин (меньшая стоимость животных, включая их содержание, экономия диабетогенного препарата и испытуемого антидиабетического средства и др.) в качестве диабетической модели целесообразно использовать лабораторных мышей. В связи с этим нами было решено определить режим введения СТЦ, обеспечивающий получение стабильного

диабетического статуса у этих животных, с учетом опыта получения экспериментального СД у крыс, но с применением дозы СТЦ, более принятой при работе с мышами (200 мг/кг) [13].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты провели на 30 белых недиабетических мышах-самцах линии SHK с изначальной массой 25–30 г, полученных из специализированного питомника Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства (Россия).

Все манипуляции с животными выполняли с соблюдением биоэтических принципов, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes, 2005) и в соответствии с Правилами лабораторной практики, утвержденными приказом Минздрава России № 708 от 23.08.2010.

В качестве диabetогенного вещества использовали стрептозотоксин фирмы Sigma (США). Препарат растворяли *ex tempore* в физиологическом растворе и вводили животным внутривентриально из расчета 200 мг на 1 кг массы тела двумя способами: 15 мышам в виде однократной инъекции (группа № 1) и остальным 15 мышам дробно, в течение пяти дней подряд, вводя СТЦ каждый раз в дозе 40 мг/кг (группа № 2). Гликемию у мышей определяли в 12:00–12:30 не натощак в капиллярной крови с помощью тест-полосок глюкометром Accu-Chek Performa (Roche), диапазон измерений 0,6–33,3 ммоль/л. Для оценки характера и степени морфологического повреждения островков СТЦ провели гистологическое исследование ПЖ этаназированных по окончании опыта мышей с СД, а также интактных животных (контроль). Из образцов панкреатической ткани, фиксированных формалином, готовили парафиновые блоки, срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также иммуногистохимически антителами к инсулину и глюкагону с целью выявления островковых β -клеток и α -клеток.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel (2016). Вычисляли показатели описательной статистики: число наблюдений, среднее арифметическое, стандартное отклонение. Для определения статистической достоверности различий средних применяли t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически достоверными в том случае, если уровень значимости p не превышал порогового значения 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первые видимые признаки изменения состояния у большинства подопытных животных были отмечены уже через 3–4 суток наблюдения: появились жажда (увеличился объем потребляемой воды) и полиурия. В обеих группах формирование диабетического статуса было подтверждено определением гипергликемии (рис. 1), однако ее величина и динамика существенно различались в зависимости от того, как вводился СТЦ, однократно или дробно.

В группе № 1 (однократное введение в дозе 200 мг/кг) одна мышь погибла на 2-е сутки, по всей видимости, от гипогликемической комы (была зафиксирована гликемия 1,3 ммоль/л). Из оставшихся 14 мышей в течение 1–2 недель был зарегистрирован подъем содержания глюкозы в крови от умеренных до сверхвысоких уровней гипергликемии ($>33,3$ ммоль/л) у 4 животных. У 3 из них – умеренный подъем гликемии в первые 2 недели после введения СТЦ (до 12,8–17,9 ммоль/л, в среднем до 15,3 ммоль/л), в последующие 2 недели произошло ее спонтанное снижение до субнормальных (не натощак) уровней, и к окончанию наблюдения она составила от 8,9 до 12,8 ммоль/л (в среднем 11,0 ммоль/л). У остальных 7 мышей 1-й группы гипергликемия носила достаточно выраженный и стойкий характер, составив в конце наблюдения от 19,1 до 24,8 ммоль/л (в среднем 22,3 ммоль/л).

Таким образом, в результате однократного внутривентриального введения СТЦ в дозе 200 мг/кг у 1 из

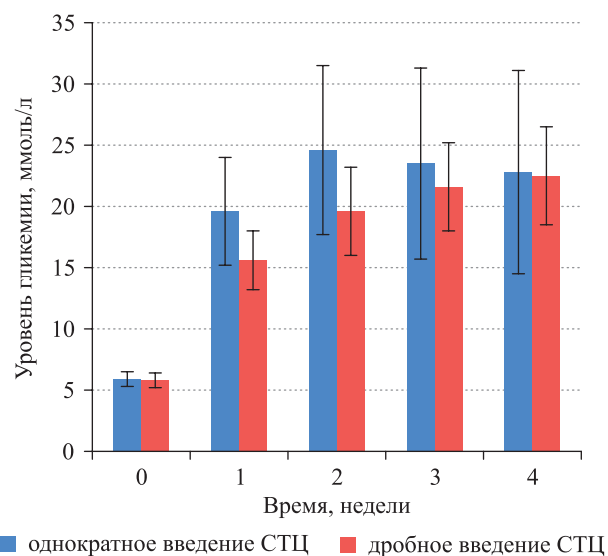


Рис. 1. Изменения гликемии после однократного и дробного введения стрептозотоксина недиабетическим мышам на протяжении 4-недельного срока наблюдения

Fig. 1. Changes in glycemia after single and split-dose injection of streptozotocin in non-diabetic mice over a 4-week follow-up period

15 подопытных мышей развилась смертельная гипогликемия, обусловленная, скорее всего, выделением в кровь больших количеств инсулина, освободившегося после массовой гибели β -клеток в островках вследствие цитотоксического действия СТЦ. В то же время у остальных 14 животных была зарегистрирована гипергликемия, но ее высота и динамика изменений оказались неоднозначными, и их особенности позволили выделить три варианта развития стрептозотоцинового СД после однократного введения СТЦ. К первому из них можно отнести максимальный диабетогенный эффект, отмеченный у 4 животных, у которых гипергликемия достигла более чем высокого уровня ($>33,3$ ммоль/л), сохранившегося практически до окончания 4-недельного наблюдения. При этом общее состояние этих животных не было тяжелым, что подтверждало вполне удовлетворительную переносимость мышами индуцированного СД даже при достижении очень высокой гликемии. Однако использование животных с запредельным уровнем гипергликемии вряд ли целесообразно, так как будет невозможно определить истинную динамику изменений гликемии в течение опытов по изучению той или иной сахароснижающей терапии.

Ко второму варианту течения стрептозотоцинового СД можно отнести изменения гликемии у 3 других мышей, у которых после регистрации умеренной гипергликемии наблюдалось постепенное, но существенное ее снижение с исчезновением выраженных клинических признаков диабетического статуса, что можно было расценить как спонтанную реверсию СД1, ставшую возможной, по-видимому, из-за не-

достаточной чувствительности β -клеток ПЖ этих животных к токсическому действию СТЦ.

У остальных наблюдавшихся 7 мышей группы № 1 достаточно выраженная гипергликемия имела стабильный характер и чаще всего превышала 20 ммоль/л. Доля указанных вариантов динамики гипергликемии у мышей этой группы составила соответственно 29, 21 и 50% (рис. 2).

Значительно более благоприятные результаты были получены у мышей из группы № 2, которым СТЦ ввели в полость брюшины также из расчета 200 мг/кг, но небольшими равными дозами (по 40 мг/кг/сут) в течение 5 дней подряд.

Во-первых, ни одного случая гибели животных не было, что можно объяснить прежде всего исключением развития гипогликемической комы благодаря дробному введению менее токсичных доз СТЦ. По этой же причине не было зарегистрировано подъема гликемии до сверхвысокого уровня. Во-вторых, лишь в одном случае была отмечена тенденция к спонтанной реверсии гипергликемии, обусловленной, скорее всего, индивидуальной низкой чувствительностью панкреатических β -клеток этого животного к СТЦ. Наконец, у подавляющего числа мышей 2-й группы (14 из 15) была отмечена стойкая гипергликемия, которая чаще всего превышала 20 ммоль/л, но не достигала очень высокого уровня, составив по окончании наблюдения в среднем 23,4 ммоль/л. Такой стабильности диабетического статуса при дробном введении СТЦ способствует, вполне вероятно, развитие аутоиммунного процесса в островках ПЖ подопытных мышей, ведущего к необратимой гибели



Рис. 2. Различная степень и динамика гипергликемии у мышей после однократного внутрибрюшинного введения СТЦ в дозе 200 мг/кг

Fig. 2. Different degrees and dynamics of hyperglycemia in mice after a single intraperitoneal injection of streptozotocin at a dose of 200 mg/kg

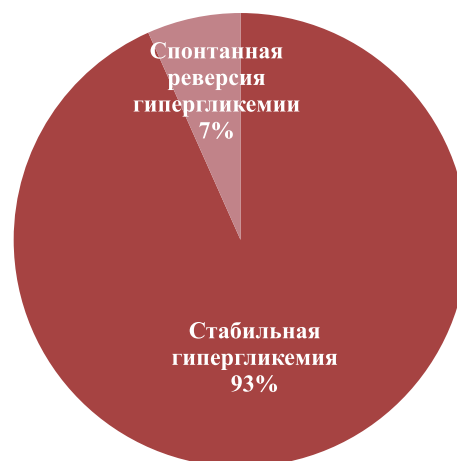


Рис. 3. Различная степень и динамика гипергликемии у лабораторных мышей после дробного внутрибрюшинного введения СТЦ в суммарной дозе 200 мг/кг

Fig. 3. Different degrees and dynamics of hyperglycemia in laboratory mice after split-dose intraperitoneal injection of streptozotocin at a total dose of 200 mg/kg

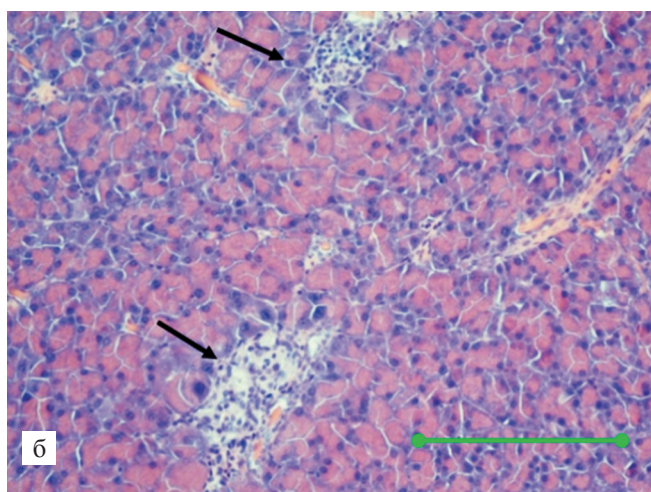
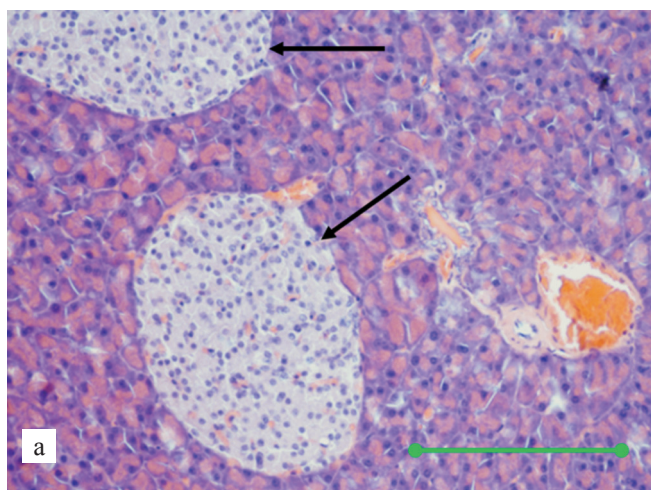


Рис. 4. Морфологические картины: а – островки в ПЖ intactной недиабетической мыши; б – выраженная деструкция островков в ПЖ мыши со стрептозоточиновым СД. Окрашивание гематоксилином и эозином. Бар 200 мкм

Fig. 4. Morphological pictures: а – islets in the pancreas of an intact non-diabetic mouse; б – pancreas of a mouse with streptozotocin-induced T1DM – severe destruction of islets. H&E stain. Scale bar – 200 μ m

β -клеток и выявленного рядом исследователей [7, 8, 10, 12, 13].

Таким образом, дробное введение СТЦ в дозе 200 мг/кг, использованной при однократном его введении, обеспечило стабильное течение экспериментального СД1 без экстремальных подъемов гипергликемии у 14 из 15 подопытных мышей, то есть в 93% случаев, и лишь у одной мыши произошла спонтанная реверсия диабетического статуса (рис. 3).

Гистологические исследования ПЖ подопытных животных, выполненные по окончании экспериментов, выявили структурные изменения, характерные для СД1, индуцированного СТЦ. Так, у крыс из группы № 2 со стабильным диабетическим

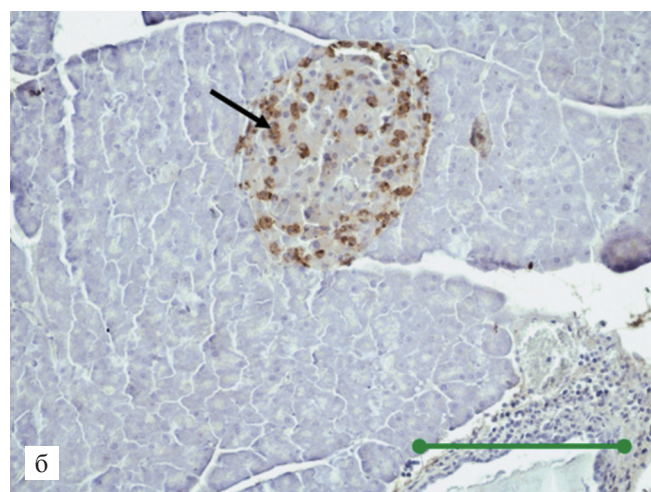
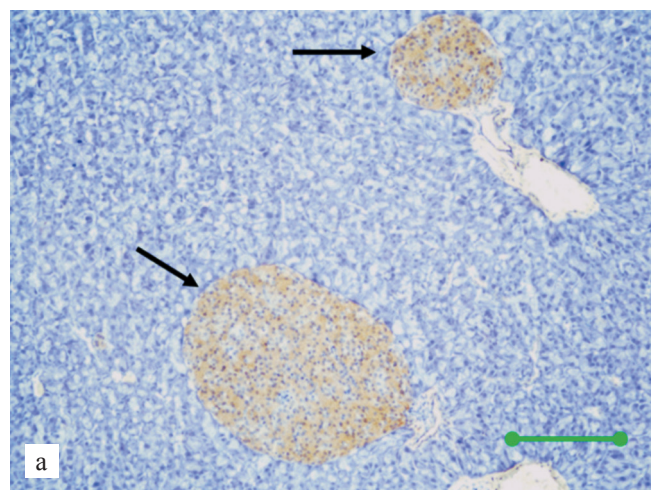


Рис. 5. ПЖ intactной недиабетической мыши: а – выявление β -клеток в островках, иммуногистохимическое окрашивание антителами к инсулину, бар 100 мкм; б – выявление α -клеток в островке, иммуногистохимическое окрашивание антителами к глюкагону, бар 200 мкм

Fig. 5. Pancreas of an intact nondiabetic mouse: а – identification of beta cells in the islets, immunohistochemical staining for insulin, scale bar – 100 μ m; б – identification of alpha cells in the islets, immunohistochemical staining for glucagon, scale bar – 200 μ m

статусом были отмечены деструктивные изменения островков (рис. 4, б, 6), особенно выраженные по сравнению с морфологической картиной ПЖ intactных недиабетических мышей (рис. 4, а, 5). При этом была отмечена практически тотальная гибель именно инсулинпродуцирующих β -клеток островков после дробного введения СТЦ (рис. 6, а), в то время как глюкагонпродуцирующие α -клетки не подвергались токсическому воздействию и сохранялись в виде компактных групп (рис. 6, б), как бы заполняя освободившиеся пространства, занимавшиеся ранее β -клетками. Сохранность α -клеток у мышей с СД, индуцированным введением СТЦ, также отмечалась в ряде соответствующих исследований [12, 13].

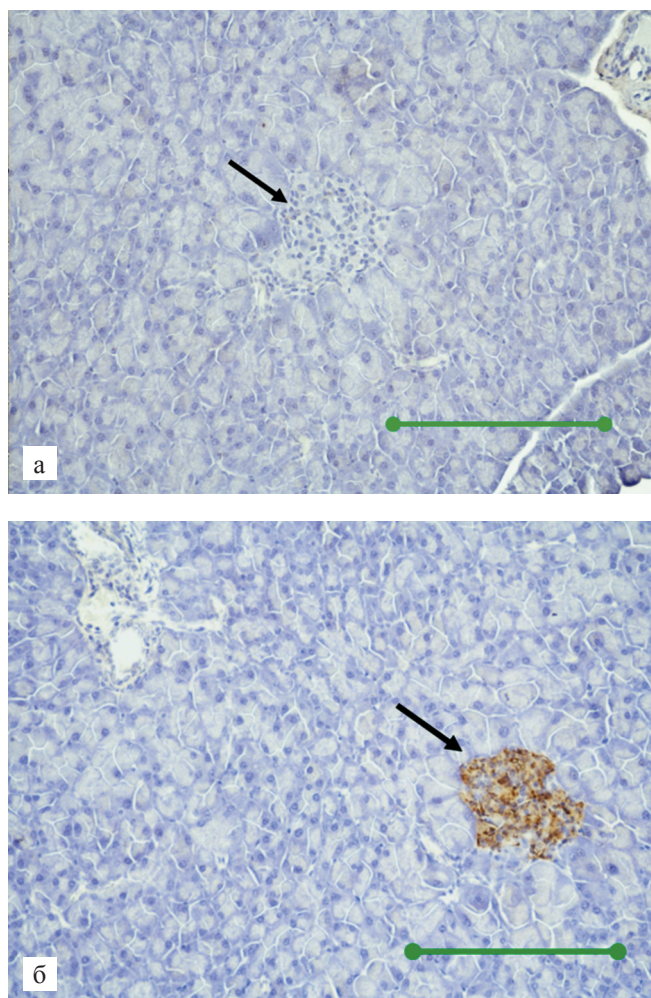


Рис. 6. ПЖ мыши со стрептозотоциновым СД: а – отсутствие β -клеток в островке, иммуногистохимическое окрашивание антителами к инсулину; б – компактно расположенные α -клетки в островке, иммуногистохимическое окрашивание антителами к глюкагону. Бар 200 мкм

Fig. 6. Pancreas of a mouse with streptozotocin-induced T1DM: a – no beta cells in the islet. immunohistochemical staining for insulin; б – compactly located alpha cells in the islet. Immunohistochemical staining for glucagon. Scale bar – 200 μ m

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как однократное, так и дробное введение стрептозоточина позволяют получить у мышей стабильную модель СД 1-го типа, однако второй вариант его индукции является в значительной мере более рациональным. Хотя после однократного внутрибрюшинного введения СТЦ в дозе 200 мг/кг доля мышей с выраженной гипергликемией была довольно высока (78,6%), но значительная их часть (28,6%) имела неприемлемый сверхпределный ($>33,3$ ммоль/л) уровень глюкозы в крови. В то же время у 21,4% животных этой группы были выявлены признаки спонтанной реверсии диабетического статуса. В ре-

зультате проведенного 4-недельного наблюдения за мышами группы № 1 только половина из них могла быть отобрана в качестве подопытных животных с экспериментальным СД.

Практически более значимым следует признать индукцию СД1, осуществляемую путем дробного введения СТЦ, ввиду отсутствия гибели подопытных животных и значительно большей их доли со стабильным течением экспериментального СД1 при отсутствии чрезмерной гипергликемии, а также незначительного числа случаев спонтанной реверсии диабетического статуса. Именно такой вариант стрептозотоцинового СД может быть рекомендован для использования при объективной оценке результатов различных вариантов трансплантации островковых клеток, а также других методов антидиабетического лечения.

Авторы заявляют об отсутствии

конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lenzen S. Animal models of human type 1 diabetes for evaluating combination therapies and successful translation to the patient with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017; 33 (7). doi: 10.1002/dmrr.2915.
2. Athmuri DN, Shiekh PA. Experimental diabetic animal models to study diabetes and diabetic complications. *Methods X.* 2023 Nov 4; 11: 102474. doi: 10.1016/j.mex.2023.102474.
3. Pandey S, Chmelir T, Chottova Dvorakova M. Animal Models in Diabetic Research-History, Presence, and Future Perspectives. *Biomedicines.* 2023 Oct 20; 11 (10): 2852. doi: 10.3390/biomedicines11102852. PMID: 37893225.
4. Makino S, Kunitomo K, Muraoka Y, Mizushima Y, Katagiri K, Tochino Y. Breeding of a Non-Obese, Diabetic Strain of Mice. *Jikken Dobutsu.* 1980; 29: 1–13.
5. Rothbauer M, Rosser JM, Zirath H, Ertl P. Tomorrow today: organ-on-a-chip advances towards clinically relevant pharmaceutical and medical in vitro models. *Curr Opin Biotechnol.* 2019; 55: 81–86. doi: 10.1016/j.copbio.2018.08.009].
6. Furman BL, Candasamy M, Bhattamisra SK, Veettil SK. Reduction of blood glucose by plant extracts and their use in the treatment of diabetes mellitus; discrepancies in effectiveness between animal and human studies. *J Ethnopharmacol.* 2020; 247: 112264. doi: 10.1016/j.jep.2019.112264.
7. Pandey S, Dvorakova MC. Future Perspective of Diabetic Animal Models. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020; 20 (1): 25–38. doi: 10.2174/1871530319666190626143832.

8. Kottaisamy CPD, Raj DS, Prasanth Kumar V, Sankaran U. Experimental animal models for diabetes and its related complications – a review. *Lab Anim Res.* 2021; 37 (1): 23. doi: 10.1186/s42826-021-00101-4.
9. Rakieten N, Rakieten ML, Nadkarni MV. Studies on the diabetogenic action of streptozotocin. *Cancer Chemother Rep. Part 1.* 1963; 29: 91–98.
10. Junod A, Lambert AE, Stauffacher W, Renold AE. Diabetogenic action of streptozotocin: Relationship of dose to metabolic response. *J Clin Invest.* 1969; 48: 2129–2139. doi: 10.1172/JCI1106180.
11. Скалецкая ГН, Скалецкий НН, Волкова ЕА, Севастьянов ВИ. Стрептозотоциновая модель стабильного сахарного диабета. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2018; 20 (4): 83–88. Skaletskaya GN, Skaletskiy NN, Volkova EA, Sevastyanov VI. Streptozotocin model of stable diabetes mellitus. *Russian Journal of Transplantology and Artificial organs.* 2018; 20 (4): 83–88. [In Russ, English abstract]. doi: 10.115825/1995-1191-2018-4-83-88.
12. Like AA, Rossini AA. Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis: New model of diabetes mellitus. *Science.* 1976; 193 (4251): 415–417. doi: 10.1126/science.180605.
13. Furman BL. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Curr Protoc.* 2021 Apr; 1 (4): e78. doi: 10.1002/cpz1.78.

Статья поступила в редакцию 05.02.2024 г.

The article was submitted to the journal on 05.02.2024

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 почты России – **ПН380**



Ф. СП-1	ВЕСТНИК ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	ПН380 (индекс издания)																								
		КОЛИЧЕСТВО комплектов																								
	на 2024 год по месяцам																									
	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th></tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
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	ПН380 (индекс издания)																								
		КОЛИЧЕСТВО комплектов																								
	на 2024 год по месяцам																									
	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th><th>9</th><th>10</th><th>11</th><th>12</th></tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
	Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес) _____																									
	Кому _____ (фамилия, инициалы) _____																									