

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИЛАТРАНОВ И ТРЕКРЕЗАНА В РЕГЕНЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР)

М.М. Расулов, нач. отд. ГНЦ РФ «Государственный научно-исследовательский институт химии и технологий элементоорганических соединений», д-р мед. наук, проф., *maksud@bk.ru*

В.М. Гукасов, гл. науч. сотр. ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ, д-р биол. наук, *v_m_gukasov@mail.ru*

И.В. Жигачева, вед. науч. сотр. ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН, д-р биол. наук, *zhigacheva@mail.ru*

Л.Л. Мякинькова, нач. отд. ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ, канд. биол. наук, *llm@extech.ru*

К.И. Усов, рук. лаб. ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», доцент, канд. биол. наук, *konstausov@yandex.ru*

И.А. Кузнецов, доц. ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет», канд. мед. наук, *kuzen7171@mail.ru*

Рецензент: Т.И. Турко, дир. центра ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ, канд. биол. наук, *ttamara16@extech.ru*

В статье приводится обзор научной литературы, посвященной возможностям лечения поражений печени с помощью представителей нового класса химических соединений – протатранов (силатранов и трекрезана). Представлены данные о способности стимулировать регенерационную активность печени, имеющейся у силатранов (относящихся к подклассу кремнийорганических атранов, внутрикомплексных трициклических соединений, содержащих в своей структуре силатрановый скелет $N(CH_2CH_2O)3SiH$) и трекрезана (оксиэтиламмония метилфеноксиацета) – предшественника всего класса протатранов, который относится к синтетическим иммуномодуляторам простого строения, является адаптогенным и иммуностимулирующим препаратом). Показано, что применение протатранов для коррекции поражений печени стимулирует митотическую активность гепатоцитов, оказывая гепатопротекторное действие.

Ключевые слова: поражения печени, стимуляция гепатоцитов, силатраны, трекрезан.

EFFICACY OF SILATRANES AND TRECRESAN IN REGENERATIVE THERAPY OF LIVER DISEASES (REVIEW)

М.М. Rasulov, Head of Department, State Research Institute of Chemistry and Technology of Organoelement Compounds, Ph. D., Professor, *maksud@bk.ru*

V.M. Gukasov, Chief Researcher, SRI FRCEC, Ph. D., *v_m_gukasov@mail.ru*

I.V. Zhigacheva, Leading Researcher, Institute of Biochemical Physics named after N.M. Emanuel RAS, Ph. D., *zhigacheva@mail.ru*

L.L. Myakinkova, Head of Department, SRI FRCEC, Doctor of Biology, *llm@extech.ru*

K.I. Usov, Head of the Laboratory, Angarsk State Technical University, Associate Professor, Doctor of Biology, *konstausov@yandex.ru*

I.A. Kuznetsov, Associate Professor, Astrakhan State Technical University, Doctor of Medicine, *kuzen7171@mail.ru*

The article provides a review of the scientific literature on the possibilities of treating liver lesions with the help of representatives of a new class of chemical compounds – protatranes (silatranes and trekrezan). Data are presented on the ability to stimulate the regenerative activity of the liver,

which is present in silatrane (belonging to a subclass of organosilicon atranes, intra-complex tricyclic compounds containing the silatrane skeleton $N(CH_2CH_2O)_3SiH$ in their structure) and trecresan (hydroxyethylammonium methylphenoxyacetate), the precursor of the entire class of protatrane, which belongs to synthetic immunomodulators of a simple structure, is an adaptogenic and immunostimulating drug). It has been shown that the use of protatrane for the correction of liver lesions stimulates the mitotic activity of hepatocytes, providing a hepatoprotective effect.

Keywords: liver lesions, hepatocyte stimulation, silatrane, trecresan.

Болезни печени входят в десятку наиболее частых причин смерти. Уровень смертности при развитии печеночной недостаточности остается высоким, несмотря на современные достижения интенсивной терапии. По данным ВОЗ, смертность от заболеваний печени занимает пятое место в мире [1]. Эти данные подтверждают особую актуальность поиска как стимуляторов регенерации печени, так и различного рода гепатопротекторов профилактического действия.

В научной литературе вопросам изучения болезней печени уделяется достаточно большое внимание. При анализе публикационной активности в библиометрической базе Scopus по ключевым словам *liver AND diseases* в изданиях, зарегистрированных в библиометрической базе Scopus, было найдено 637 799 публикаций и 515 844 патента. Динамика накопления документов в базе показывает активизацию поступления документов начиная с 2000 г. Данный факт косвенным образом может свидетельствовать о повышении интереса к этой проблеме и исследованиям в данном направлении (рис. 1).

Сходная динамика публикационной и патентной активности говорит о высокой охрапо-способности получаемых научных результатов в области заболеваний печени.

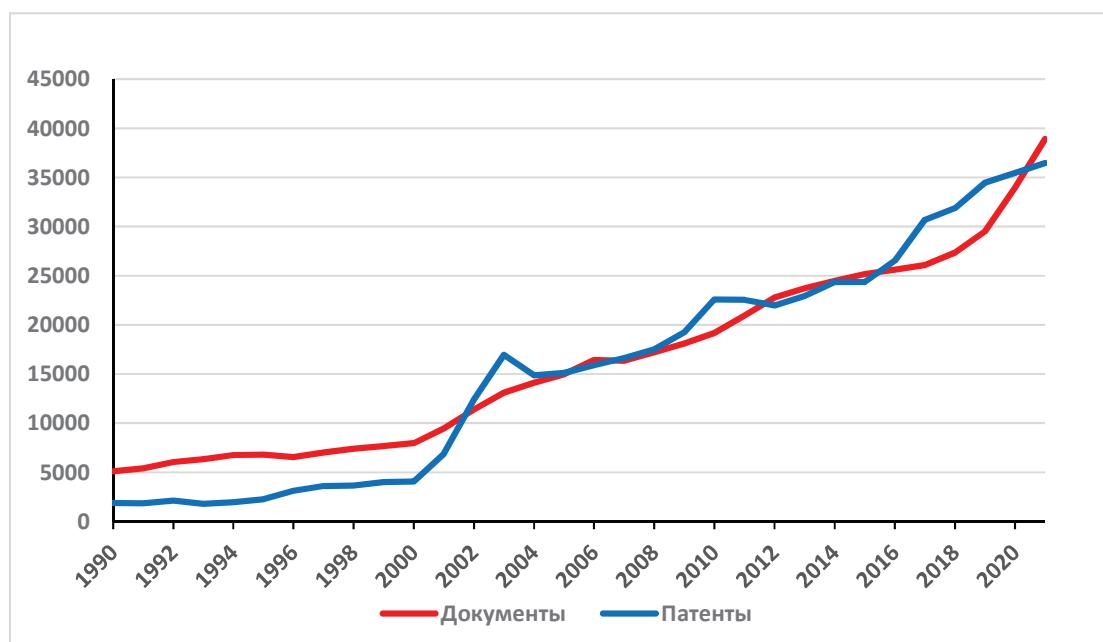


Рис. 1. Динамика публикационной и патентной активности в изданиях, индексируемых в библиометрической базе Scopus (поиск по ключевым словам *liver AND diseases*), за период 1990–2021 гг. (апрель 2022 г.)

Патенты в основном были зарегистрированы Ведомством по патентам и товарным знакам США и (небольшое количество) Патентным ведомством Японии, Европейским патентным ведомством и Всемирной организацией интеллектуальной собственности (рис. 2).

Наибольшее количество публикаций в библиометрической базе Scopus по указанным ключевым словам представлено США, Китаем, Великобританией, Германией и Италией (рис. 3).

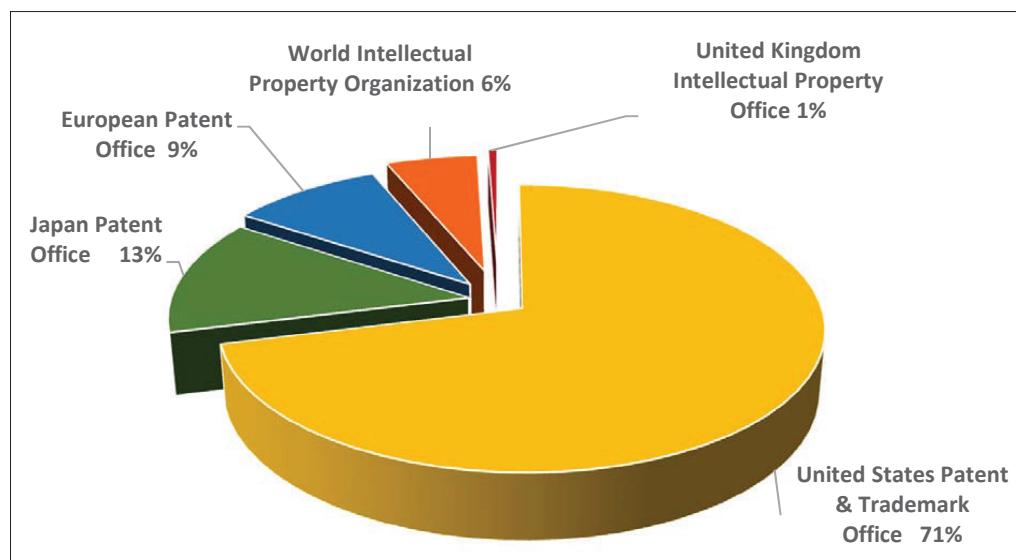


Рис. 2. Распределение патентов, опубликованных в библиометрической базе Scopus (поиск по ключевым словам *liver AND diseases*), по международным патентным бюро (апрель 2022 г.)

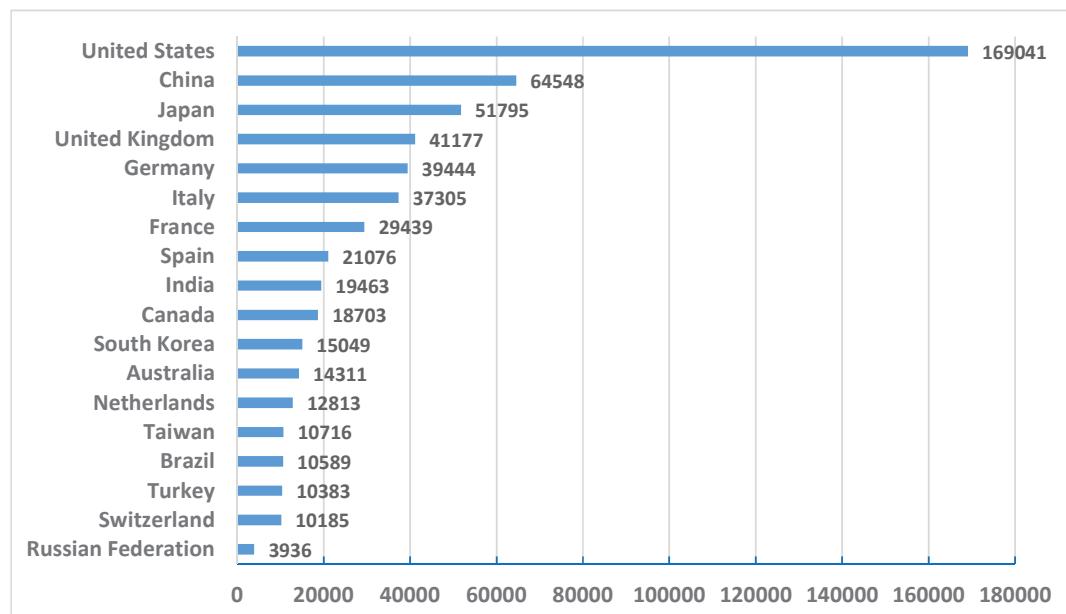


Рис. 3. Публикационная активность в изданиях, индексируемых в библиометрической базе Scopus (поиск по ключевым словам *liver AND diseases*), по странам (апрель 2022 г.)

При достаточно широком распространении болезней печени особую остроту приобретают вопросы ускорения регенераторной активности печени при ее диффузном поражении, в частности при циррозе.

В целях профилактики болезней печени, а также при их лечении широко используются гепатопротекторы – средства, которые помогают восстанавливать структуру и главные функции клеток печени: обезвреживание патогенов и синтез полезных веществ. Количество публикаций по ключевому слову *hepatoprotector* в библиометрической базе значительно меньше – 439 результатов, патентов – 484 результата. Наибольшее количество публикаций при поиске по ключевому слову *hepatoprotector* представлено Россией (рис. 4).

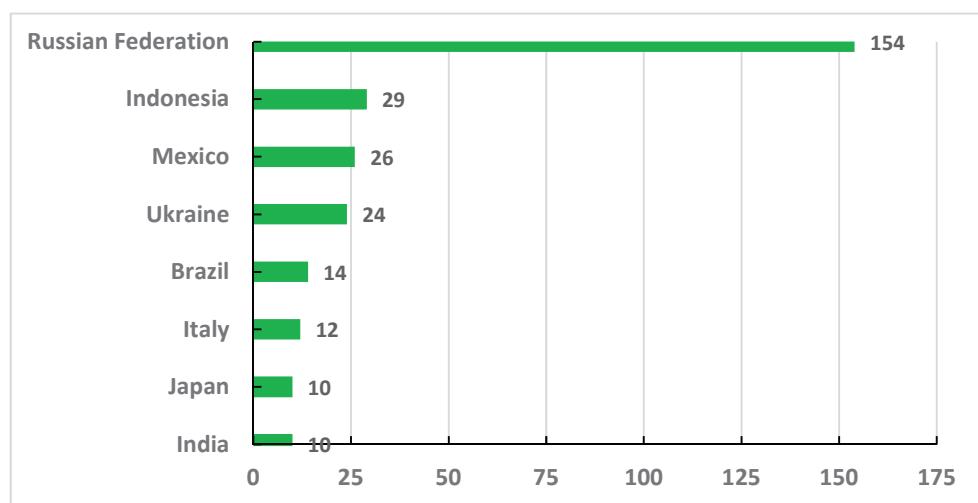


Рис. 4. Публикационная активность в изданиях, индексируемых в библиометрической базе Scopus (поиск по ключевому слову *hepatoprotector*), по странам (апрель 2022 г.)

Не приходится утверждать, что исследования эффективности гепатопротекторов при лечении болезней печени не проводятся в других странах. Очевидна высокая охраноспособность результатов исследований.

Так, более половины патентов (58 %), найденных в библиометрической базе Scopus, в основном были зарегистрированы в Патентном ведомстве Японии. Остальные 48 % документов зарегистрированы, соответственно, в Ведомстве по патентам и товарным знакам США, Всемирной организацией интеллектуальной собственности и в Европейском патентном ведомстве (рис. 5).

К гепатопротекторам относят достаточно разнородную группу фармакотерапевтических лекарственных средств.

В последние годы [2] проведены исследования новых перспективных классов биологически активных соединений, в частности силатранов (рис. 6).

Силатраны – это кремнийорганические эфиры триэтаноламина, их молекулы обладают высоким дипольным моментом (6–10 D) и необычной геометрией цикла. Они обладают низкой токсичностью (полутетальная доза – около 2,5 г/кг) и не обладают мутагенным, канцерогенным, тератогенным, аллергенным действиями. При метаболизме не образуют токсичных метаболитов. Не уступают им по эффективности и перспективам применения в качестве гепатопротекторов синтетические фитогормоны – триэтаноламиновые соли феноксиуксусных кислот.

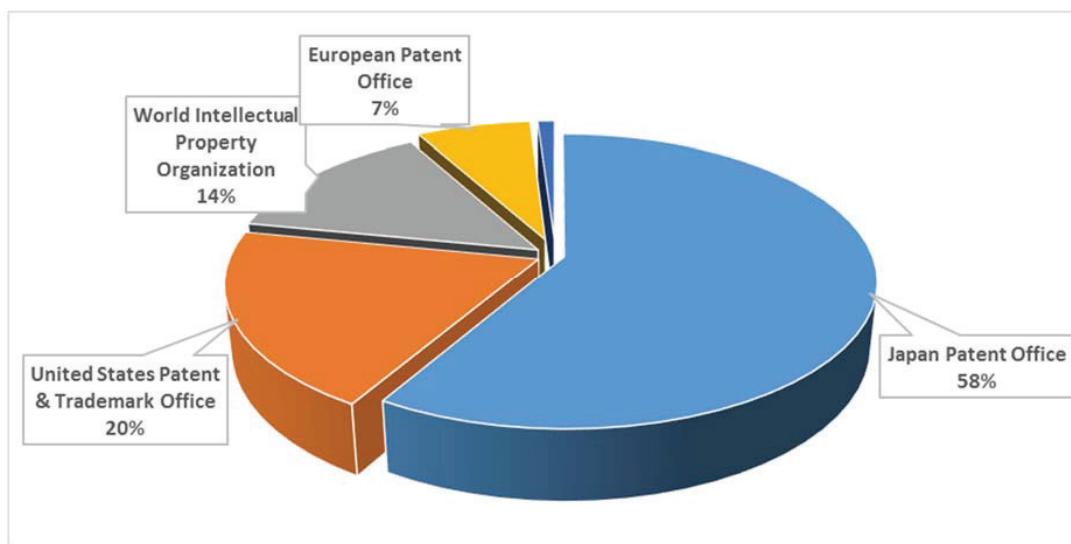


Рис. 5. Патентная активность в изданиях, индексируемых в библиометрической базе Scopus (поиск по ключевому слову *hepatoprotector*), по международным патентным бюро (апрель 2022 г.)

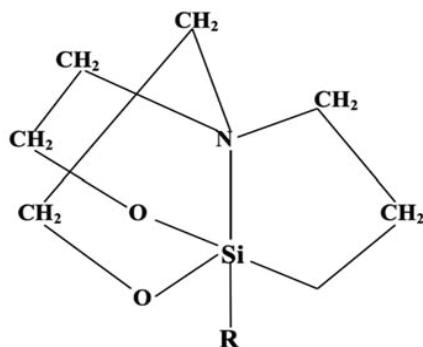


Рис. 6. Структурная формула силатранов

Авторами также обсуждаются гепатопротекторные действия наиболее известного препарата из класса протатранов – оксиэтиламмония метилфеноксиацетата, зарегистрированного как основа препарата трекрезана. Они способны значительно ускорять процессы пролиферации и регенерации соединительной ткани [3].

Это, в свою очередь, позволяет предложить новые методы и препараты для регенерационной терапии печени с высокой эффективностью консервативным путем. Единичные сообщения о влиянии некоторых кремнийорганических соединений на регенераторную активность печени касаются преимущественно биологических аспектов этой проблемы, а ее медицинские аспекты только-только начинают разрабатываться. Весьма перспективно, с точки зрения авторов, использование в терапии заболеваний печени близкого по структуре их органического аналога из класса синтетических фитогормонов [4], который соответствует формуле:



и имеет вид, представленный на рис. 7.

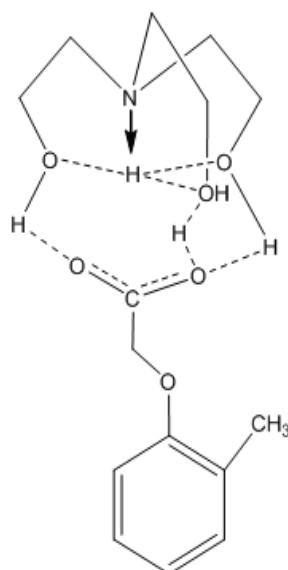


Рис. 7. Структурная формула трекрезана

Способность печени восстанавливать свою массу после резекции, т. е. регенерировать, — установленный факт [5, 6]. Основанием для дискуссии о возможности печени обновлять свой клеточный состав было почти полное отсутствие митозов в препаратах печени, взятых для исследования в дневное время [7]. Однако при фиксации препаратов в ночное время установлено множество митозов [8]. Пик митотической активности клеток печени находится между 3 часами ночи и 9 часами утра. Одним из факторов, определяющих суточный ритм митотической активности гепатоцитов, является функциональная активность целой печени. Известна обратная зависимость между митотическим делением клетки и ее секреторной активностью. На этом основании авторами настоящей статьи сделан вывод о необходимости синхронизации режима применения гепатопротекторных средств с естественным суточным ритмом митотической активности гепатоцитов. Авторы понимают, что увязывание биоритмологии с терапией требует значительных усилий по пересмотру традиционных подходов к способам лечения определенных патологий.

Приблизительный подсчет показывает, что клеточный состав печени человека может полностью обновиться через 100 дней. При этом не обнаруживается специальных «камбимальных» участков, где происходило бы особенно интенсивное деление гепатоцитов. Митозы обнаруживаются в дольках повсюду, без какой-либо тенденции к скоплению их на периферии [9]. Активные восстановительные процессы в печени способствуют резорбции соединительной ткани, о чем свидетельствуют опыты по изучению регенерации печени с экспериментальным тетрахлорметановым циррозом [10].

Экспериментально показано, что после частичной гепатоэктомии количество гепатоцитов, вступающих в деление впервые, с течением времени резко уменьшается, вплоть до полного исчезновения. В дальнейшем процесс регенерации осуществляется за счет повторно делящихся клеток. Следовательно, действие пускового фактора регенерации должно быть не одноразовым, а повторяющимся с определенной периодичностью и синхронизированным с введением метаболических стимуляторов этого процесса. Продукты же неполного распада тканей являются универсальными стимуляторами регенерации [10, 11].

В научной литературе имеются сообщения о возможности с помощью различных фармакологических средств положительно влиять на пролиферативную активность гепатоцитов.

Липополисахариды из листьев чая в дозе 100 мг/кг на 2-й день после резекции печени оказывали стимулирующее действие на процессы регенерации гепатоцитов, что проявлялось в увеличении веса органа, усиленным делением паренхиматозных и ретикулоэндотелиальных элементов [12]. Такой же эффект отмечен и при использовании экстракта родиолы розовой. Двукратное введение пропранолола (альфа-адреноблокатора) повышало митотическую активность клеток регенерирующей печени [13]. С другой стороны, есть сведения, что фентоламин тормозит пролиферацию [14, 15]. Так, на 20-й день опыта у животных с токсическим гепатитом, вызванным четыреххлористым углеродом, получавших экстракт лакричного корня, отмечено полное восстановление белковой структуры за счет новообразования печеночных клеток, цитоплазма которых богата гликогеном и РНК. У нелеченых животных в эти же сроки отмечены выраженные фиброластические процессы. Центры долек бедны гликогеном и РНК [16]. Морфологические изменения среди интактных крыс эталонной группы после приема экстракта лакричного корня указывают на определенную активацию клеток печени: они резко увеличены в объеме, гипертрофированы ядра и ядрышки, четко выявляются хроматиновые зерна, обнаруживается множество двуядерных клеток, увеличено количество ДНК.

При изучении гепатопротекторного действия тех или иных факторов чаще всего использовалась модель резекции 2/3 печени мышей и крыс. Это значит, что в научной литературе больше всего данных с описанием регенерации 2/3 печени. В этих опытах установлено, что оставшаяся после операции паренхима регенерирует только за счет дифференцированных гепатоцитов в дольках. Начальные размеры печени восстанавливаются в среднем за неделю, причем пролиферация гепатоцитов идет от припортальной области к центральной вене волнообразно, со сдвигом 12–16 ч. Поскольку после резекции остается лишь 1/3 органа, легко подсчитать, что каждый из оставшихся гепатоцитов должен разделиться 2 раза, и тогда целый орган будет восстановлен полностью. Эпителий желчных протоков пролиферирует синхронно с гепатоцитами пластиночек. Новая паренхима печени образуется в результате клональной пролиферации гепатоцитов. Вначале гепатоциты пролиферируют как бесформенная масса, но врастающие синусы этот процесс упорядочивают и заставляют гепатоциты расти в одной плоскости. Именно это упорядочивание является коренным различием компенсаторной регенерации при резекции и регенерации гепатоцитов при циррозе, когда упаковка пролиферирующих гепатоцитов в узелках остается хаотической. Популяционная динамика регенерации после резекции 2/3 печени легко объяснима с точки зрения клональных механизмов реставрации архитектоники органа. Однако до сих пор не существует прямых доказательств формирования каждой пластиночке по клональному принципу. С другой стороны, существуют лишь косвенные доказательства наличия разных по происхождению и функции линий гепатоцитов в одной печени. Присутствие линий эпителиальных клеток, имеющих общий пул клеток-предшественниц, доказано только для дифференцированных зрелых гепатоцитов и эпителия желчных протоков.

В регенерирующей печени после удаления 2/3 ткани никогда не происходит образования эпителия протоков из гепатоцитов. Однако если одновременно с резекцией печени вводить 2-ацетиламинофторид или дипин, то регенерация печени идет необычно: через 24 часа в липоцитах накапливается мРНК под действием HGF (*hepatocyte generation factor*). Одновременно в эпителии протоков появляется мРНК рецептора *Ic-met*. Эти события интерпретируются как запуск пролиферации овальных клеток с помощью митогена HGF, поставляемого активированными липоцитами [17].

В экспериментах показано, что у мышей, которые в течение 20 дней ежедневно получали водные растворы трекрезана или мивала (1-хлорметилсилатран) (5 мг/л), увеличивается содержание в печени ДНК и РНК соответственно до 110,5 и 134,2 против 98,6 у контрольных животных. Применение трекрезана в опытах с частичной гепатэктомией у крыс приводит к увеличению процесса регенерации гепатоцитов, увеличению в них макроэргов и ускорению

отдельных фаз митотического цикла. Эти процессы происходят одновременно с угнетением перекисного окисления липидов в гепатоцитах и уменьшением в них скорости переноса кислорода через мембранны митохондрий. Однократное введение мигутена (1-этоксисилатрана) после резекции 2/3 массы печени вызывало увеличение размеров клеток на 32%, суммарного количества фаз митоза – на 73%. Удельный вес средних митотических фаз, выраженный в процентах к сумме всех митозов данной группы опыта, был выше (63% против 47%), чем в контроле [5, 6]. Аналогичные опыты по изучению гепатопротекторного действия 1-этоксисилатрана и изопропоксигерматрана, проведенные в нашей лаборатории, показали, что применение атранов и трекрезана при резекции печени приводит к ускорению репаративных процессов, что заметно при микроскопии образцов печени. При этом были изучены биохимические процессы, определяющие отмеченный феномен. Исходя из концепции первичного контакта молекул атранов с цитоплазматической мембраной и последующей передачей «сигнала» через «эстафету мессенджеров» (переносчиков) к внутриклеточным органеллам [18, 19], была поставлена задача: выяснить возможных «участников» отмеченной «эстафеты». Принимая во внимание, что речь в итоге может идти о преимущественном синтезе белка в целях компенсации утраченной части органа, была исследована динамика активности металлокомпетентных ферментов (аминоацил тРНК синтетаз или АРСаз) в условиях регенерации печени. При анализе суммарной фракции АРСаз, их ацилирующей активности с использованием меченых аминокислот (триптофана, фенилаланина и лизина) было установлено, что кинетика ацилирования тРНК на паре «лизил-АРСаза – тРНК(Lys)» напрямую линейно зависит от времени реакции аминоацилирования. Очень схожая картина наблюдалась и при исследовании кинетики ацилирования тРНК (Phe), т. е. очевидно четкое увеличение содержания компонентов белоксинтезирующей системы, в частности комплекса ферментов, катализирующих основную стадию биосинтеза белка в клетке – специфическое аминоацилирование тРНК. Установлена четкая корреляция между стимулирующим репаративные процессы действием атранов и увеличением активности белоксинтезирующего аппарата клетки на примере увеличения активности суммарного препарата АРСаз. Допускается, что повышение активности белоксинтезирующего аппарата клеток печени является отражением повышения общей белоксинтезирующей активности, которая не всегда может быть связана с пролиферацией, но может отражать и повышение секреторной активности, из чего следует, что действие атранов является сложным, разно-плановым и, возможно, комплексным.

Вместе с тем имеется сообщение [20] об эффективности применения трекрезана в терапии вирусных гепатитов у людей. Эта работа является в своем роде пионерной, в связи с чем заслуживает относительно подробного освещения. Так, руководствуясь идеей достижения оптимального результата при использовании иммуномодулирующих свойств трекрезана, авторы исследовали действие препарата на 2 группах больных: 1) с вирусным гепатитом А; 2) с вирусным гепатитом В. В ходе динамического клинико-лабораторного наблюдения в первой группе было отмечено, что уровень билирубина и его фракций снизился на 5-й день от начала лечения (с применением трекрезана) в 2–3 раза, размеры печени нормализовались к 7–10-му дню, аллергических и токсических реакций при приеме трекрезана не выявлено. Больные, принимавшие трекрезан, были выписаны на 17–18-й день с нормальными биохимическими показателями, в то время как в контрольной группе (не принимавшие трекрезан) гепатомегалия отмечалась на 10–14-й день, а больные были выписаны на 20–21-й день, причем двое – с повышенным уровнем трансаминаз. Во второй группе положительный терапевтический эффект был отмечен с 3–4-го дня лечения трекрезаном; исчезли проявления диспепсии, повышался аппетит, отмечались психоэмоциональный подъем и активность. После недельного применения трекрезана общий билирубин снизился в 2 раза почти у всех больных; уменьшение размеров печени началось с 4–6-го дня; нормализация клинико-биохимических показателей произошла на 28–29-й день. В контрольной

группе (не принимавшие трекрезан) снижение уровня билирубина начиналось с 12–14-го дня, а курс лечения составил 38–39 дней. Авторы заключают, что трекрезан эффективен в лечении гепатитов А и В как адаптоген и, вероятно, как индуктор интерфероногенеза. Применение трекрезана резко уменьшает необходимость в назначении других дорогостоящих гепатопротекторов и иммуномодуляторов, что значительно удешевляет лечение.

Наконец, отметим, что очень мало изучено влияние силатранов и трекрезана на желчеобразовательную, пигментную, детоксикационную и другие функции печени. Это позволяет считать данную тему актуальной и перспективной для дальнейших исследований и разработок.

Статья выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Государственного задания на 2022 г. № 075-01615-22-05.

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Шумаков В.И., Онищенко Н.А. Лечение печеночной недостаточности методами трансплантации и экстракорпорального подключения печени и других тканей. М.: Медицина, 1994. 210 с.
2. Воронков М.Г., Дьяков В.М. Силатраны. Новосибирск: Наука, 1978. 207 с.
3. Дьяков В.М., Казимировская В.Б., Воронков М.Г. Реакция соединительной ткани на биоактивный кремний // Medicina altera. 2001. № 1. С. 28–30.
4. Дьяков В.М., Марченко А.А., Логинов С.В. и др. Иммунокорректор трекрезан для иммунореабилитации ликвидаторов Чернобыльской аварии // Medicina altera. 2000. № 10. С. 23–27.
5. Расулов М.М., Кузнецов И.Г., Белоусов А.А. и др. Крезацин-стимулятор активности регенерирующих клеток печени // Изв. АН СССР. Сер. «Биол.». 1993. № 2. С. 235–243.
6. Кононенко В.Ф., Минкина О.И., Москвитина Л.Т., Платонова А.Т. Влияние этоксиметилсилатрана на регенерацию печени крыс // Биологически актив. соед. элементов IV Б группы: сб. Тез. докл. Иркутск, 1977. С. 110–111.
7. Алов И.А., Красильникова Н.В. Суточный ритм митозов разных органов белых мышей и крыс // Докл. АН СССР. 1962. 142, 4. С. 933.
8. Доброхотов В.Н., Бабаева А.Г., Курдюмова А.Г. О митотической активности клеток печени и наружной орбитальной железы белых крыс // Докл. АН СССР. 1962. 142, 2. С. 458–461.
9. Лиознер Л.Д., Сидорова В.Ф. К вопросу о физиологической регенерации клеток печени млекопитающих // Бюл. эксперим. биол. мед. 1959. № 12. С. 93–96.
10. Усов Л.Д. О факторах, влияющих на регенерацию печени // Эксперим. хирургия и анестезиол. 1974. № 6. С. 44–46.
11. Фактор В.М. Митотический цикл гепатоцитов регенерирующей печени мыши, делящихся в начале и в конце периода пролиферации // Бюл. эксперим. биол. мед. 1971. Т. 72. № 9. С. 97–99.
12. Яшина И.Н., Рябинина З.А., Гладышев Б.Н. О влиянии липополисахаридов высших растений на процесс регенерации печени у мышей // Бюл. эксперим. биол. мед. 1964. Т. 58. № 9. С. 116–119.
13. Удинцев С.Н., Фомина Т.И., Лишманов Ю.Б., Яременко К.В. Усиление противоопухолевой активности регенерирующей печени крыс экстрактом родиолы розовой // Вопросы онкологии. 1989. Т. 35. № 5. С. 618–620.
14. Вундер Н.А., Вундер В.П., Андронова Т.А. Влияние блокаторов адренорецепторов на митотическую активность регенерирующей печени // Бюл. эксперим. биол. мед. 1976. Т. 82. № 11. С. 1373–1373.
15. Андронова Т.А., Кузьмина К.А. Особенности адренергических влияний на процессы пролиферации в регенерирующей печени крыс // Тр. Саратовского медин-та. 1982. Т. 105. С. 108–112.
16. Каримов Ш.М., Липченко М.Ю., Кадыров М.К. Активизация регенераторных процессов печени экстрактом лакричного корня // Здравоохр. Туркменистана. 1987. № 7. С. 29–31.
17. Репин В.С., Сухих Г.Т. Медицинская клеточная биология. М.: Изд-во БЭБиМ, 1998. 200 с.

18. Писарский Ю.В., Казимировская В.Б., Воронков М.Г. О механизме мембраностабилизирующего действия 1-(хлорметил)силатрана // Докл. АН СССР. 1987. Т. 293. № 3. С. 724–728.
19. Расулов М.М., Кузнецов И.Г., Воронков М.Г. Изопропоксигерматран – стимулятор функциональной активности клеток регенерирующей печени у крыс // Докл. АН СССР. 1989. Т. 307. № 3. С. 762–765.
20. Давыдова Р.П., Срибненко С.С. Эффективность применения адаптогена и иммуномодулятора трекрезана в терапии вирусных гепатитов // Здравоохранение Казахстана. 1997. № 10. С. 58–60.

References

1. Shumakov V.I., Onishchenko N.A. (1994) *Lechenie pechenochnoy nedostatochnosti metodami transplantatsii i ekstrakorporal'nogo podklyucheniya pecheni i drugikh tkaney* [Treatment of liver failure by methods of transplantation and extracorporeal connection of the liver and other tissues] *Meditina* [Medicine]. Moscow. P. 210.
2. Voronkov M.G., Dyakov V.M. (1978) *Silatrany* [Silatrans] *Nauka* [Nauka]. Novosibirsk. P. 207.
3. Dyakov V.M., Kazimirovskaya V.B., Voronkov M.G. (2001) *Reaktsiya soedinitel'noy tkani na bioaktivnyy kremniy* [The reaction of connective tissue to bioactive silicon] *Medicina altera* [Medicina altera]. No. 1. P. 28–30.
4. Dyakov V.M., Marchenko A.A., Loginov S.V., etc. (2000) *Immunokorrektor trekrezan dlya immuno-reabilitatsii likvidatorov Chernobyl'skoy avari* [The immunocorrector is cut for immuno-rehabilitation of the liquidators of the Chernobyl accident] *Medicina altera* [Medicina altera]. No. 10. P. 23–27.
5. Rasulov M.M., Kuznetsov I.G., Belousov A.A., etc. (1993) *Krezatsin-stimulyator aktivnosti regeneriruyushchikh kletok pecheni* [Krezacin-stimulator of the activity of regenerating liver cells] *Izv. AN SSSR. Ser. «Biol»* [Izv. AN USSR. Ser. «Biol»]. No. 2. P. 235–243.
6. Kononenko V.F., Minkina O.I., Moskvitina L.T., Platonova A.T. (1977) *Vliyanie etoksimetilsilatrana na regeneratsiyu pecheni krys* [The effect of ethoxymethylsilatran on rat liver regeneration] *Biologicheski aktiv. soed. elementov IV B gruppy: sb. Tez. Dokl* [Biologically active. soed. elements of group IV B: sat. Theses of Report]. Irkutsk. P. 110–111.
7. Alov I.A., Krasilnikova N.V. (1962) *Sutochnyy ritm mitozov raznykh organov belykh myshey i krys* [Diurnal rhythm of mitoses of different organs of white mice and rats] *Dokl. AN SSSR* [Report. USSR Academy of Sciences]. P. 933.
8. Dobrokhotov V.N., Babaeva A.G., Kurdyumova A.G. (1962) *O mitoticheskoy aktivnosti kletok pecheni i naruzhnoy orbital'noy zhelezy belykh krys* [On mitotic activity of liver cells and the external orbital gland of white rats] *Dokl. AN SSSR. Report* [USSR Academy of Sciences]. P. 458–461.
9. Liozner L.D., Sidorova V.F. (1959) *K voprosu o fiziologicheskoy regeneratsii kletok pecheni mlekopitayushchikh* [On the question of physiological regeneration of mammalian liver cells] *Byul. eksperim. biol. med* [Bulletin of experimental biology and medicine]. No. 12. P. 93–96.
10. Usov L.D. (1974) *O faktorakh, vliyayushchikh na regeneratsiyu pecheni* [On factors affecting liver regeneration] *Eksperim. khirurgiya i anestesiologiya* [Experiment. surgery and anesthesiology]. No. 6. P. 44–46.
11. Factor V.M. (1971) *Mitoticheskiy tsikl hepatotsitov regeneriruyushchey pecheni myshi, delyashchikhsya v nachale i v kontse perioda proliferatsii* [Mitotic cycle of regenerating mouse liver hepatocytes dividing at the beginning and at the end of the proliferation period] *Byul. eksperim. biol. Med.* [Bulletin of experimental biology and medicine]. Vol. 72. No. 9. P. 97–99.
12. Yashina I.N., Ryabinina Z.A., Gladyshev B.N. (1964) *O vliyanii lipopolisakharidov vysshikh rasteniy na protsess regeneratsii pecheni u myshey* [On the effect of lipopolysaccharides of higher plants on the process of liver regeneration in mice] *Byul. eksperim. biol. Med.* [Bulletin of experimental biology and medicine]. Vol. 58. No. 9. P. 116–119.
13. Uditsev S.N., Fomina T.I., Lishmanov Yu.B., Yaremenko K.V. (1989) *Usilenie protivoopukholevoy aktivnosti regeneriruyushchey pecheni krys ekstraktom rodioly rozovoy* [Enhancement of antitumor activity of regenerating rat liver with rhodiola rosea extract] *Voprosy onkologii* [Questions of oncology]. Vol. 35. No. 5. P. 618–620.

14. Wunder N.A., Wunder V.P., Andronova T.A. (1976) *Vliyanie blokatorov adrenoreceptorov na mitoticheskyu aktivnost' regeneriruyushchey pecheni* [The effect of adrenoreceptor blockers on the mitotic activity of regenerating liver] *Byul. eksperim. biol. med.* [Bulletin of experimental biology and medicine]. Vol. 82. No. 11. P. 1373–1373.
15. Andronova T.A., Kuzmina K.A. (1982) *Osobennosti adrenergicheskikh vliyaniy na protsessy proliferatsii v regeneriruyushchey pecheni krys* [Features of adrenergic effects on proliferation processes in regenerating liver of rats] *Tr. Saratovskogo medinsttuta* [Papers of Saratov Medical Institute]. Vol. 105. P. 108–112.
16. Karimov Sh.M., Lipchenko M.Yu., Kadyrov M.K. (1987) *Aktivizatsiya regeneratornykh protsessov pecheni ekstraktom lakrichnogo kornya* [Activation of regenerative processes of the liver with licorice root extract] *Zdravookhr. Turkmenistana* [Health Care, Turkmenistan]. No. 7. P. 29–31.
17. Repin V.S., Sukhoi G.T. (1998) *Meditinskaya kletochnaya biologiya* [Medical cell biology] *Izd-vo BEBiM* [Publishing house of BEBiM]. P. 200.
18. Pisarsky Yu.V., Kazimirovskaya V.B., Voronkov M.G. (1987) *O mekhanizme membranostabiliziruyushchego deystviya 1-(khlorometil)silatrana* [On the mechanism of membrane stabilizing action of 1-(chloromethyl) silatrana] *Dokl. AN SSSR. Report* [USSR Academy of Sciences]. Vol. 293. No. 3. P. 724–728.
19. Rasulov M.M., Kuznetsov I.G., Voronkov M.G. (1989) *Izopropoksigermatran – stimulyator funktsional'noy aktivnosti kletok regeneriruyushchey pecheni u krys* [Isopropoxygermatran – stimulator of functional activity of regenerating liver cells in rats. Report] *Dokl. AN SSSR* [USSR Academy of Sciences]. Vol. 307. No. 3. P. 762–765.
20. Davydova R.P., Sribnenko S.S. (1997) *Effektivnost' primeneniya adaptogena i immunomodulyatora trekrezana v terapii virusnykh hepatitov* [The effectiveness of the use of adaptogen and immunomodulator trekrezan in the treatment of viral hepatitis] *Zdravookhranenie Kazakhstana* [Healthcare of Kazakhstan]. No. 10. P. 58–60.