

Э.В. МОГИЛЕВЕЦ, П.В. ГАРЕЛИК, Н.И. БАТВИНКОВ

МЕТОДЫ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,

Республика Беларусь

В статье анализируются результаты применяемых методов стимуляции регенерации печени при терминальных стадиях хронических диффузных заболеваний. Среди направлений данного вида терапии рассматривается использование факторов роста и препаратов сходного действия, клеточная терапия, активация регенерации путем воздействия повреждающих факторов. Интенсивный поиск все новых фармакологических методик стимуляции регенерации печени, имеющий отражение в многочисленных научных публикациях, свидетельствует о неудовлетворенности клиницистов и исследователей эффективностью имеющихся средств. Резекционные методики стимуляции цирроза печени являются инвазивными и зачастую имеется опасность индукции печеночной недостаточности при их применении в ближайшем послеоперационном периоде в связи с уменьшением объема паренхимы. Для клеточной терапии проблемными остаются вопросы о проценте замещения новообразованными гепатоцитами печеночной паренхимы и отсутствие морфологической избирательности.

Ключевые слова: цирроз печени, репаративная регенерация, факторы роста, клеточная терапия

The article analyses the results of the applied methods of the liver regeneration stimulation in terminal stages of chronic diffuse diseases.

Among the concepts of the given therapy one considers the following: growth factors, drugs of similar action, cell therapy, activation of regeneration by the action of damaging factors. Intensive search of new pharmacological methods of liver regeneration stimulating having reflected in numerous scientific publications testifies about dissatisfaction of clinicians and researchers by the effectiveness of available resources. Stimulation resection techniques of the liver cirrhosis are invasive and often there is a risk of induction of the liver failure due to a reduction of liver parenchyma volume. For a cell therapy some problematic questions concerning the percentage of newly formed hepatocytes replacement of the hepatic parenchyma and the absence of morphological selectivity have remained.

Keywords: liver cirrhosis, reparative regeneration, growth factors, cell therapy

Novosti Khirurgii. 2013 May-Jun; Vol 21 (3): 103-109

Methods of liver regeneration stimulation at liver cirrhosis

E.V. Mahiliavets, P.V. Garelik, N.I. Batvinkov

Проблема коррекции регенерации печени при терминальных стадиях диффузных ее заболеваний с целью продления резервов функционирования данного органа долгие годы является одним из краеугольных камней клинической и экспериментальной гепатологии [1, 2]. Циррозу печени, как наиболее частой причине печеночно-клеточной недостаточности, присуще нарушение дольковой структуры паренхимы, чрезмерное развитие соединительной ткани, перестройка сосудистого русла с последующим развитием портальной гипертензии [3]. Среди характерных особенностей морфологических изменений в печени на фоне цирроза рассматривается сниженная способность к репаративной регенерации. Полноценному восстановлению структуры паренхимы препятствует синтез коллагенов I, III и IV типов в перисинусоидальном пространстве, что ведет к нарушению микроциркуляции, вызывает дисфункцию органа и способствует развитию портальной гипертензии. Образующиеся фиброзные прослойки

являются причиной регенерации гепатоцитов в форме регенераторных гепатом, ложных долек, узлов регенератов [4, 5].

При развитии фиброза имеет значение также фактор гипоксии, которая влияет и на новообразование сосудов в цирротически измененной паренхиме. Повышение концентрации трансформирующего фактора роста (TGF- β 1) приводит к притоку в данную область макрофагов и усилению синтеза ангиогенных факторов роста и ферментов, расщепляющих белки [6]. При участии урокиназы плазминоген трансформируется в активный плазмин, под влиянием которого активируется дегградация белков базальной мембраны. Происходит временное разрушение внеклеточного матрикса, создающее условия для миграции эндотелиоцитов и неоангиогенеза под влиянием активированных факторов роста [7]. Вместе с тем, при циррозе этот приспособительный механизм зачастую носит незавершенный характер, что ассоциируют со снижением синтеза фактора роста сосуди-

стого эндотелия (VEGF). В процессе восстановления структуры органа воспалительные и дистрофические изменения могут купироваться на протяжении месяца. Соединительнотканнные тяжи, истончаясь, сохраняются в течение 1-1,5 лет, препятствуя истинной регенерации. Не происходит также полного восстановления микроциркуляторного русла [8, 9].

В то же время результаты исследований свидетельствуют об обратимости изменений при циррозе печени за счет фагоцитоза и внутриклеточной резорбции коллагена макрофагами и фиброкластами. На культуре гепатоцитов показано, что скорость синтеза ДНК в ней коррелирует с функциональным состоянием макрофагов [10, 11].

В связи с этим, обоснованными является разработка и клиническое применение методов, направленных на стимуляцию регенерации печени и новообразование сосудов [12].

Клетки Ито (печеночные перисинусоидальные липоциты, жиронакапливающие клетки, перисинусоидальные звездчатые клетки, перициты печени) считаются основным продуцентом внеклеточных матричных белков, использующихся в течение печеночного фиброгенеза [13, 14].

При изучении структуры фиброзной ткани печени показано, что коллагеновые фибриллы тесно связаны с клетками Ито и фибробластоподобными клетками [15]. Являясь наряду с фибробластами важными участниками фиброгенеза, активированные клетки Ито участвуют в регуляции внутрипеченочного кровотока и играют ключевую роль в патогенезе портальной гипертензии. На них увеличивается количество рецепторов к цитокинам, усиливающим пролиферацию и фиброгенез, они превращаются в миобласты, непосредственно синтезирующие коллаген [16].

В связи с этим, их выбирают в качестве ключевой мишени, на которую направляют моделирующее воздействие, при разработке методов коррекции портальной гипертензии [17, 18].

Большинство исследований посвящено применению с целью стимуляции регенерации факторов роста и препаратов сходного действия, изучению влияния трансплантации печеночных клеток, прогениторных клеток, активации репаративной регенерации путем воздействия повреждающих печень факторов.

Перспективным является применение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Сообщается об эффективности

их введения в печеночную артерию. При этом выявлено увеличение уровня альбумина, снижение значений уровня билирубина и активности АлАТ. У пациентов с компенсированным циррозом клеточная терапия уменьшает астенический синдром, синдром цитолиза, приводит к увеличению уровня сывороточного альбумина и количества тромбоцитов, уменьшению выраженности портальной гипертензии. У пациентов с декомпенсированным циррозом применение трансплантации аутологичных костномозговых клеток ведет к снижению уровня АлАТ, АсАТ, редукции лабораторных признаков цирроза печени, увеличению количества тромбоцитов [19, 20].

Выявлена редукция фиброза печени при трансплантации костномозговых прогениторных клеток вследствие повышения скорости синтеза металлопротеиназ и деградации коллагеновых волокон, что снижало летальность у экспериментальных животных с интоксикацией четыреххлористым углеродом [21].

Трансплантация гемопоэтических и мезенхимальных клеток, образовавшихся из костномозговых стволовых клеток при их трансплантации в эксперименте с предварительно сформированным циррозом печени, также приводила к снижению степени фиброза печени и улучшала ее регенерацию. Внутрипортальная трансплантация предшественников эндотелиоцитов стимулирует ремоделирование синусоидов, пролиферацию гепатоцитов, регресс фиброза, улучшает печеночную функцию вследствие синтеза гепатоцитарного, эпидермального, трансформирующего факторов роста α и β 1 и фактора роста сосудистого эндотелия [22, 23, 24].

При проведении эмбриогистотерапии выявлено отрицательное воздействие на структуру печени ранней ксенотрансплантации эмбриональной ткани печени после воздействия повреждающих факторов в виде усиления осмотического повреждения и некроза. Однако проведение на вторые сутки после воздействия отсроченной ксенотрансплантации эмбриональной ткани печени обладает гепатотропным корригирующим действием, проявляясь в виде уменьшения некроза, стимуляции пролиферации гепатоцитов и коллагеногенеза. Основными эффектами отсроченной трансплантации эмбриональной ткани печени являются мембрано- и вазопротекторное влияние, сохранение функциональной активности клеток Купфера, усиление пролиферации гепатоцитов и коллагеноза. При этом максимальное проявление эффекта от трансплантации определяется временем ее

проведения после воздействия повреждающего фактора [25].

Являясь потенциально перспективными, методики клеточной трансплантации требуют высокотехнологичного оборудования на этапах приготовления и культивирования культуры клеток и в связи с этим весьма дорогостоящи, а методики эмбриогистотерапии связаны с дилеммами этического характера и опасностью озлокачествления. Проблемными также остаются вопросы о проценте замещения новообразованными гепатоцитами печеночной паренхимы и отсутствие морфологической избирательности [26, 27].

Установлено, что без влияния стимулирующих факторов клетки печени за все время функционирования органа претерпевают удвоенное ограниченное количество раз. В то же время в условиях воздействия повреждающего фактора активируются компенсаторно-приспособительные процессы, главными составными частями которых считаются размножение гепатоцитов путем деления, дифференциации и миграции, а также реорганизации стромального компонента и новообразование сосудов [28].

Внедрен способ лазерной реваскуляризации печени, заключающийся в создании диодным лазером (длина волны 810 нм, мощность 5-10 Вт в импульсном режиме с продолжительностью импульса 0,1 с, пауза 0,25 с, время экспозиции 10-14 с) от 10 до 20 каналов глубиной до 2-3 см на диафрагмальной поверхности цирротически измененной печени. При действии на паренхиму печени высокоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного спектра повышается уровень факторов роста сосудистого эндотелия (VEGF) и основного фактора роста фибробластов. В зоне деструкции повышается активность матриксных металлопротеиназ и протеиназ системы плазима, что стимулирует неоангиогенез. В модели индуцированного СС14 цирроза печени на кроликах показано, что после воздействия на печень высокоинтенсивного излучения диодного лазера преимущественно местно отмечается частичное рассасывание фиброзной ткани, усиление репаративной регенерации, ярко выраженное новообразование сосудов. Посредством доплеросонографии у пациентов циррозом печени после лазерной реваскуляризации отмечено улучшение портальной гемодинамики без нарушения печеночной функции [29].

Приведенные данные согласуются с результатами исследований, в которых выявлено уменьшение выраженности белковой и жиро-

вой дистрофии при циррозе печени через месяц после воздействия высокоинтенсивного излучения диодного лазера. Экспериментально установлены стимуляция репаративной регенерации, уменьшение воспалительно-клеточной инфильтрации в портальных трактах и септах, возрастание числа образовавшихся сосудов и желчных протоков, парциальная инволюция фиброзной ткани [30].

Экспериментально обоснован и внедрен в клиническую практику метод лапароскопической электрокоагуляции диафрагмальной поверхности печени с последующим нанесением на данную область композиции из дибунола, гепарина и террилена. Показана эффективность методики, как в плане коррекции регенерации, так и в аспекте минимизации образования рубцов на поверхности печени [31].

Установлено также, что после резекции печени усиливаются механизмы регенерации параллельно с угнетением дезинтоксикационных реакций. На фоне воздействия четыреххлористого углерода снижается пролиферативная активность гепатоцитов, что сохраняется и при выполнении частичной гепатэктомии. Использование метаболически активных веществ восстанавливает функциональный и регенерационный потенциал печени. Трансплантация печеночных клеток реципиентам с резекцией печени усиливает регенерацию печени, а на фоне токсического действия СС14 сохраняет ее регенерационный потенциал [32].

Наряду с этим нужно отметить, что резекционные методики стимуляции цирроза печени являются инвазивными и зачастую имеет опасность индукции печеночной недостаточности при их применении в ближайшем послеоперационном периоде в связи с уменьшением объема паренхимы.

Усилия многих исследователей направлены на поиск фармакологических препаратов, усиливающих регенерацию печени как в монотерапии, так и при комплексном применении с другими методами стимуляции восстановления структуры печени, а также на обоснование наиболее оптимальных путей их доставки к регенерирующим гепатоцитам. Так при лечении диффузных заболеваний печени патогенетическое обоснование получили внутриворотальные инфузии препаратов. Экспериментально определена оптимальная скорость введения растворов, которая составляет 3-4 мл в минуту, вследствие отсутствия при этом нарушения функции и структуры печени [33].

Важное значение в процессе регенерации печени придается факторам роста. В лабораторных условиях при моделировании цирроза печени было установлено, что фактор роста гепатоцитов (HGF) снижает пролиферацию и стимулирует апоптоз миофибробластов печеночной паренхимы, приводит к снижению скорости синтеза ими трансформирующего фактора роста (TGF- β 1), вызывает повышение скорости митозов гепатоцитов, снижает вероятность их апоптоза, обладает противовоспалительным действием [34]. Применение низких концентраций инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) стимулирует регенерацию, снижает выраженность фиброза печени, что способствует нормализации функционального состояния, способствует уменьшению давления в системе воротной вены [35].

Фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) способствует новообразованию сосудов системы микроциркуляции, уменьшает степень образования капилляров на уровне синусоидов, повышает количество пор в эндотелии и проницаемость эндотелиоцитов, способствует улучшению диффузии между синусоидами и печеночными клетками [36].

Выявлены достоверное гепатотропное и иммуномодулирующее влияние регуляторных пептидов, а также их воздействие на репаративную регенерацию и функциональное состояние гепатоцитов в условиях токсического воздействия на печень, обнаружено их взаимопотенцирующее действие [37].

Осуждается эффект усиления стимуляции биосинтеза нуклеиновых кислот в печени полисахаридами зостерином и хитозаном, а также ускорение синтеза белка в неизменной печени и при токсическом гепатите, отмечено также увеличение продукции желчи [38].

При выполнении резекции 40% печени в эксперименте после предварительного индуцирования цирроза с помощью СС14 выявлен клинический и лабораторный благоприятный эффект на регенерацию печени и синдром цитолиза использования гипербарической оксигенации. Уменьшались значения уровней АсАТ и АлАТ в сравнении с контрольной группой, выше были индексы метки пролиферирующего клеточного ядерного антигена [39].

Несмотря на прогресс трансплантационных технологий, операции портокавального шунтирования продолжают рассматриваться как часть комплексного этапного лечения пациентов с портальной гипертензией. Обосновывается их сочетание с применением методик, направленных на улучшение регене-

рации печени, что позволяет повысить процент дожития пациентов до трансплантации печени [40].

Выявлена эффективность сочетанного применения фактора роста фибробластов 2 в комбинации с пересадкой костного мозга при терапии индуцированного четыреххлористым углеродом цирроза печени. При этом отмечено ускорение дифференцировки клеток костного мозга в гепатоциты, улучшение функционального состояния печени, а также редукция фиброза [41].

Таким образом, интенсивный поиск все новых фармакологических методик стимуляции регенерации печени, имеющий отражение в многочисленных научных публикациях, свидетельствует о неудовлетворенности клиницистов и исследователей эффективностью имеющихся средств.

Низкоинтенсивному лазерному излучению, как методу коррекции процессов, протекающих в паренхиме печени, посвящены многочисленные исследования. Доказано, что лазерное излучение обладает такими свойствами, как поляризованность, монохроматичность, плотность мощности и энергии. Основополагающей в фотобиоэффекте лазеров считается временная когерентность. Монохроматичность играет определяющую роль во влиянии на направление и интенсивность изменений в живых системах. Повышение дозы излучения изменяет биоэффект от стимулирующего до угнетающего. При фиксированной дозе излучения увеличение плотности мощности параллельно с уменьшением экспозиции усиливает биоэффект и наоборот. Способность низкоинтенсивного лазерного излучения стимулировать энергетические и восстановительные процессы, уменьшать интенсивность перекисного окисления липидов является основой его использования в клинической практике [42, 43].

Результаты исследований при применении низкоинтенсивного лазерного излучения красного спектра с длиной волны 632,8 нм позволили установить целесообразность применения в клинике низких доз и свидетельствуют о более выраженном эффекте при использовании длительных одноразовых экспозиций и коротких курсов терапии [44].

В клинических исследованиях установлено, что воздействие красным светом на область проекции печени вызывает значительное уменьшение количества соединительной ткани и ее метаболитов [45].

Применение лазерного излучения инфракрасного спектра при экспериментально индуцированном гепатозе снижает степень

поражения и выраженность воспалительного процесса в печени, оптимизирует ферментный статус сыворотки крови и процессы перекисного окисления липидов, оказывает иммуномодулирующее действие, повышая исходно сниженные показатели клеточного иммунитета и функциональную активность нейтрофилов и восстанавливая нарушенную макрофагальную защиту. Доза излучения 0,1 Дж/см² обладает стимулирующим действием, 1,0 Дж/см² относительно угнетающим, *in vitro* низкоинтенсивное лазерное излучение активизирует клеточную пролиферацию [46].

Аргументировано использование низкоинтенсивного лазерного излучения при остром вирусном гепатите В, вследствие снижения синдрома цитолиза, билирубинемии и клинических проявлений, обнаружено его иммуномодулирующее действие [47].

В то же время для достижения максимальной эффективности требуют дальнейшего исследования способы и режимы воздействия, средства оптимальной доставки излучения к паренхиме печени, комбинированные методики с применением низкоинтенсивного лазерного излучения в их составе. Отражением интенсивного научного поиска и в данном направлении являются многочисленные публикации по данной тематике.

Таким образом, имеющиеся методы коррекции регенерации печени при ее хронических диффузных заболеваниях не в полной мере удовлетворяют как практических хирургов, так и исследователей либо вследствие недостаточной эффективности, либо из-за потребности наличия высокотехнологичных и высокозатратных ресурсов. Помня о том, что незавершенность регенераторных процессов при циррозе печени во многом обусловлена избыточной продукцией соединительной ткани, перспективным является разработка в эксперименте доступного для широкого клинического применения метода стимуляции, коррекции и оптимизации механизмов репаративной регенерации в паренхиме печени.

Конфликт интересов отсутствует

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарбузенко Д. В. Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение / Д. В. Гарбузенко // РЖГГК. — 2008. — Т. 18, № 6. — С. 14–21.
2. Внутриорганный аллотрансплантация стволовых и прогениторных клеток при лечении больных циррозом печени и портальной гипертензией // Анналы хирург. гепатологии / Г. В. Манукьян [и др.].

- 2007. — Т. 12, № 2. — С. 31–38.
3. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей : практ. рук.: пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули ; под ред З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. — 864 с.
4. Capillarization of hepatic sinusoid by liver endothelial cell-reactive autoantibodies in patients with cirrhosis and chronic hepatitis / B. Xu [et al.] // *Am J Pathol.* — 2003 Oct. — Vol. 163, N 4. — P. 1275–89.
5. Proliferating cell nuclear antigen, plasma fibronectin and liver regeneration rate after seventy percent hepatectomy in normal and cirrhotic rats / K. Chijiwa [et al.] // *Surgery.* — 1994 Sep. — Vol. 116, N 3. — P. 544–49.
6. Mechanisms underlying TGF-beta1-induced expression of VEGF and Flk-1 in mouse macrophages and their implications for angiogenesis / S. H. Jeon [et al.] // *J Leukoc Biol.* — 2007 Feb. — Vol. 81, N 2. — P. 557–66.
7. Urokinase-type plasminogen activator supports liver repair independent of its cellular receptor / K. Shanmukhappa [et al.] // *BMC Gastroenterol.* — 2006 Nov 29. — Vol. 6. — P. 40.
8. The hepatic microcirculation in experimental cirrhosis. A scanning electron microscopy study of microcorrosion casts / E. Gaudio [et al.] // *Scanning Microsc.* 1991 Jun. — Vol. 5, N 2. — P. 495–502.
9. Vascular endothelial growth factor level in chronic liver diseases / M. M. Makhoulf [et al.] // *J Egypt Soc Parasitol.* — 2002 Dec. — Vol. 32, N 3. — P. 907–21.
10. Bortolotti F. Reversal of liver cirrhosis: a desirable clinical outcome and its pathogenic background / F. Bortolotti, M. Guido // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* — 2007 Apr. — Vol. 44, N 4. — P. 401–406.
11. Панин Л. Е. Роль резидентных макрофагов в регуляции биосинтеза ДНК и белка в клетках асцитной гепатомы мышей линии А / Л. Е. Панин, О. М. Хощенко // *Вопр. онкологии.* — 2003. — Т. 49, № 4. — С. 472–75.
12. Kumar M. Is cirrhosis of the liver reversible? / M. Kumar, S. K. Sarin // *Indian J Pediatr.* — 2007 Apr. — Vol. 74, N 4. — P. 393–99.
13. Gressner A. M. Perisinusoidal lipocytes and fibrogenesis / A. M. Gressner // *Gut.* — 1994 Oct. — Vol. 35, N 4. — P. 1331–33.
14. Киясов А. П. Клетки Ито в онтогенезе и регенерации печени / А. П. Киясов, А. А. Гумерова // *Цитология.* — 2002. — Т. 44, № 4. — С. 342–49.
15. Martinez-Hernandez A. The hepatic extracellular matrix II: Ontogenesis, Regeneration and cirrhosis / A. Martinez-Hernandez, P. S. Amenta // *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* — 1993. — Vol. 423, N 2. — P. 77–84.
16. Pathomorphology of acute and chronic stages of CCl₄-induced liver fibrosis: immunohistochemical and *in situ* hybridization studies / H. Herbst [et al.] // *Z Gastroenterol.* — 1992 Mar. — Vol. 30. — Suppl 1. — P. 21–28.
17. Soon R. K. Stellate cell contraction: role, regulation, and potential therapeutic target / R. K. Jr. Soon, H. F. Jr. Yee // *Clin Liver Dis.* — 2008 Nov. — Vol. 12, N 4. — P. 791–803.

18. HAb18G/CD147 promotes activation of hepatic stellate cells and is a target for antibody therapy of liver fibrosis / D. W. Zhang [et al.] // *J Hepatol.* – 2012. – Vol. 57, N 6. – P. 1283–91.
19. Safety and efficacy of autologous bone marrow stem cell transplantation through hepatic artery for the treatment of chronic liver failure: a preliminary study / A. A. Khan [et al.] // *Transplant Proc.* – 2008 May. – Vol. 40, N 4. – P. 1140–44.
20. Autologous bone marrow cells in the treatment of cirrhosis of the liver / E. R. Chernykh [et al.] // *Bull Exp Biol Med.* – 2007 Oct. – Vol. 144, N 4. – P. 640–45.
21. Transplantation of bone marrow cells reduces CCl₄-induced liver fibrosis in mice / I. Sakaida [et al.] // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 40, N 6. – P. 1304–11.
22. How does human stem cell therapy influence gene expression after liver injury? Microarray evaluation on a rat model / A. C. Piscaglia [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2005 Dec. – Vol. 37, N 12. – P. 952–63.
23. Application of mesenchymal stem cells to liver regenerative medicine / K. Yagi [et al.] // *Yakugaku Zasshi.* – 2008 Jan. – Vol. 128, N 1. – P. 3–9.
24. Angiogenic cell therapy for hepatic fibrosis / T. Ueno [et al.] // *Med Mol Morphol.* – 2006 Mar. – Vol. 39, N 1. – P. 16–21.
25. Выборова И. С. Гепатотропные эффекты ранней гетеротрансплантации эмбриональной ткани печени при интоксикации этиленгликолем / И. С. Выборова, Л. С. Васильева, Н. Г. Макарова // *Сиб. мед. журн.* – 2007. – Т. 72, № 5. – С. 22–24.
26. Wu D. C. Embryonic stem cell transplantation: potential applicability in cell replacement therapy and regenerative medicine / D. C. Wu, A. S. Boyd, K. J. Wood // *Front Biosci.* – 2007 May 1. – Vol. 12. – P. 4525–35.
27. Stem cells for liver tissue repair: current knowledge and perspectives / P. A. Lysy [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2008 Feb 14. – Vol. 14, N 6. – P. 864–75.
28. Chronobiology of the proliferative events related to angiogenesis in mice liver regeneration after partial hepatectomy / C. C. Furnus [et al.] // *Cell Biol Int.* – 2003. – Vol. 27, N 4. – P. 383–86.
29. Лазерная транспеченочная реваскуляризация у больных циррозом печени с портальной гипертензией / Д. В. Гарбузенко [и др.] // *Анналы хирург. гепатологии.* – 2002. – Т. 7, № 1. – С. 279–80.
30. Коваленко В. Л. Морфологическая характеристика компенсаторно-приспособительных реакций в цирротически измененной печени после воздействия на не высокоинтенсивным лазерным излучением / В. Л. Коваленко, Н. В. Абрамовская, Д. В. Гарбузенко // *Урал. мед. журн.* – 2007. – № 12. – С. 75–78.
31. Гарелик П. В. Диагностика и лечение заболеваний печени желчных путей с помощью лапароскопии / П. В. Гарелик // *Здравоохранение Белоруссии.* – 1990. – № 2. – С. 40–42.
32. Реутов А. А. Влияние метаболически активных факторов на восстановительные процессы в печени у зрелых и старых животных с частичной гепатэктомией / П. В. Гарелик // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* – 2004. – Т. 90, № 8. – С. 451.
33. Влияние различных режимов внутривенного введения инфузионных сред на морфофункциональное состояние печени / А. Н. Беляев [и др.] // *Гематология и трансфузиология.* – 2003. – № 2. – С. 32–35.
34. Mizuno S. Hepatocyte growth factor: a regenerative drug for acute hepatitis and liver cirrhosis / S. Mizuno, T. Nakamura // *Regen Med.* – 2007 Mar. – Vol. 2, N 2. – P. 161–170.
35. Conchillo M. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and liver cirrhosis / M. Conchillo, J. Prieto, J. Quiroga // *Rev Esp Enferm Dig.* – 2007 Mar. – Vol. 99, N 3. – P. 156–64.
36. Vascular endothelial growth factor attenuates hepatic sinusoidal capillarization in thiocetamide-induced cirrhotic rats / H. Xu [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2008 Apr 21. – Vol. 14, N 15. – P. 2349–57.
37. Смахтин М. Ю. Стимуляция репаративной регенерации фактором роста клеток печени и его иммунометаболические эффекты в условиях гепатопатии, вызванной гидразином / М. Ю. Смахтин, А. И. Конопля, И. А. Швейнов // *Вестн. новых мед. технологий.* – 2003. – № 1-2. – С. 22–23.
38. Сгребнева М. Н. Влияние пектина зостерина на метаболизм в печени в условиях свинцовой интоксикации / М. Н. Сгребнева, П. А. Тюпелев, Э. И. Хасина // *Микроэлементы в медицине.* – 2004. – Т. 5, вып. 4. – С. 124–126.
39. Beneficial effect of hyperbaric oxygenation on liver regeneration in cirrhosis / M. Ozdogan [et al.] // *J Surg Res.* – 2005 Dec. – Vol. 129, N 2. – P. 260–64.
40. Хирургическое лечение хронического гепатита и цирроза печени / И. Б. Курбангулов [и др.] // *Анналы хирург. гепатологии.* – 2005. – Т. 10, № 2. – С. 13–20.
41. Administration of fibroblast growth factor 2 in combination with bone marrow transplantation synergistically improves carbon-tetrachloride-induced liver fibrosis in mice / T. Ishikawa [et al.] // *Cell Tissue Res.* – 2007 Mar. – Vol. 327, N 3. – P. 463–470.
42. Крюк А. С. Терапевтическая эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения / А. С. Крюк, В. А. Мостовников. – Минск, 1986. – 231 с.
43. Морфологические изменения кожи морских свинок при аллергическом контактном дерматите и его лечения низкоинтенсивным лазерным излучением / А. П. Веремейчик [и др.] // *Белорус. мед. журн.* – 2003. – № 3. – С. 51–54.
44. Павлюст Л. П. Общие липиды, холестерин, триглицериды в плазме крови при воздействии низкоинтенсивного лазерного излучения / Л. П. Павлюст // *Проблемы патологии в эксперименте и клинике.* – 1987. – Т. 9. – С. 142–43.
45. Арасланов С.А. Влияние лазерного излучения и красного света на содержание коллагена в регенерирующей печени крыс / С.А. Арасланов // *Актуал. проблемы медицины и фармации.* – Курск, 1998. – С. 31–32.
46. Ивушкин С. А. Способ лечения хронического гепатита. Новые достижения лазерной медицины / С. А. Ивушкин, М. Т. Александров // *Сб. тез. меж-*

дунар. конф. – М., 1993. – С. 81.

47. Воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения на клиничко-иммунологические показатели больных острым вирусным гепатитом / Л. В. Серебровская [и др.] // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 1999. – № 3. – С. 41–44.

Адрес для корреспонденции

230023 Республика Беларусь
г. Гродно, ул. Горького, д. 80,
УО «Гродненский государственный
медицинский университет»,
кафедра общей хирургии,
тел. +375 29 586-16-00,
e-mail: emogilevec@yandex.ru,
Могилевец Эдуард Владиславович

Сведения об авторах

Могилевец Э.В., к.м.н., доцент 1-й кафедры хирургических болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Гарелик П.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии УО «Гродненский го-

сударственный медицинский университет».

Батвинков Н.И., д.м.н., профессор, заведующий 1-й кафедрой хирургических болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Поступила 26.02.2013 г.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

**18-20 сентября 2013 года в г. Донецке будет проходить
XX МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ХИРУРГОВ-ГЕПАТОЛОГОВ СТРАН СНГ
«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ»**

Программные вопросы:

1. Новое в хирургической гепатологии.
2. Колоректальные и неколоректальные метастазы печени. Диагностика и лечение.
3. Хирургия неопухолевой обтурационной желтухи.
4. Некротический панкреатит.
5. Секция молодых ученых (в возрасте до 35 лет): «Проблемы диагностики и хирургического лечения заболеваний печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы».

Дополнительная информация на сайте: <http://www.congress2013.dn.ua>