

И.И. ПИКирЕНЯ¹, А.Н. ЗЕМЛЯНИК¹, В.В. ХОМЧЕНКО²

ВОЗМОЖНОСТЬ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ С ИНДУЦИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПРОСТРАНСТВЕННО МОДУЛИРОВАННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ЭРБИЕВОГО ЛАЗЕРА

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»¹,

ООО «ЛИНЛАЙН Медицинские Системы»², г. Минск,

Республика Беларусь

Цель. Изучить возможность регенерации печени у экспериментальных животных с индуцированным циррозом при воздействии микроаблятивным методом при помощи пространственно модулированного излучения эрбиевого лазера с длиной волны генерации 2,936 мкм.

Материал и методы. В эксперименте на 70 белых беспородных крысах моделировался цирроз печени с помощью тетрахлорметана. Цирротически измененная левая доля печени у каждой крысы обрабатывалась с использованием микроаблятивного метода (эрбиевый лазер с длиной волны генерации 2,936 мкм, длительностью импульса 0,3 мкс, с насадкой SMA (space modulated ablation), обеспечивающей пространственное распределение энергии в лазерном пучке), правая доля служила контролем. Повторные операции с обработкой печени выполнялись в на 15-е, 30-е, 60-е сутки с последующим выведением из эксперимента и гистологическим исследованием печени.

Результаты. После однократной обработки печени крыс пространственно модулированным эрбиевым лазерным излучением при микроскопии в первые сутки воздействия в печеночной ткани констатированы признаки уже имеющегося цирроза печени и на глубину воздействия (от 5,5 до 6,0 мм) выявлены разрушения некоторых гепатоцитов. Начиная с 30-х суток, выявлены признаки регенерации цирротически измененной печени, включая уменьшение количества соединительной ткани и признаков портальной гипертензии. При этом указанных признаков регенерации в необработанной лазерным излучением правой доле печени не выявлено. После двукратной обработки печени на 60-е сутки были выявлены неоангиогенез, пролиферация желчных протоков, уменьшение количества ложных долек и соединительнотканых структур, по сравнению с правой долей печени, обработка которой не проводилась.

Заключение. Воздействие микроаблятивного метода на цирротически измененную печень вызывает активный процесс регенерации, что в дальнейшем может быть использовано в качестве Bridge-терапии перед трансплантацией печени.

Ключевые слова: цирроз печени, высокоэнергетичное лазерное излучение, регенерация печени, трансплантация печени, соединительная ткань, клеточная пролиферация, Bridge-терапия

Objectives. To study the possibility of the liver regeneration with induced cirrhosis using micro-ablative method with spatially modulated erbium laser radiation (wavelength of 2,936 μm) in experimental animals.

Methods. In the experiment the liver cirrhosis was modeled in 70 albino outbred rats by means of carbon tetrachloride. Cirrhotically changed left liver lobe was treated by micro-ablation method (erbium laser, wavelength of 2,936 μm, impulse duration of 0,3 ms, packed with SMA (Space Modulated Ablation), the right lobe was a control one. The repeated operations with the treating of the liver have been carried out on the 15th, 30th, 60th days, followed by exclusion from the experiment and histological examination of the liver.

Results. After a single treating of the rats' liver with spatially modulated erbium laser radiation at microscopy on the first day of exposure the signs of pre-existing liver cirrhosis in the hepatic tissue so as on the depth of exposure (from 5,5 to 6,0 Mm) the destruction of some hepatocytes were revealed. Starting from the 30th day the regeneration signs of cirrhotically changed liver were established, including the reduction of the connective tissue amount and signs of the portal hypertension. At the same time no signs of regeneration in the right liver lobe not subjected to laser radiation were revealed. On the 60th day after double liver treating neoangiogenesis, proliferation of the bile ducts, reduction of the number of false lobules and connective tissue structures have been registered compared to the right lobe of the liver, which treating is not performed.

Conclusion. The impact of the micro-ablative method on the cirrhotically changed liver causes active process of regeneration that may be indicated for application Bridge-therapy prior to liver transplantation.

Keywords: liver cirrhosis, high energy radiation, liver regeneration, liver transplantation, connective tissue, cell proliferation, Bridge-therapy

Novosti Khirurgii. 2015 Mar-Apr; Vol 23 (2): 131-137

The Ability to Regenerate the Liver in Experimental Animals with Induced Cirrhosis under the Influence of the Spatially Modulated Erbium Laser

I.I. Pikirenia, A.N. Zemlyanik, V.V. Khomchenko

Введение

Проблеме регенерации печени посвящено большое количество научных трудов и экспериментальных исследований [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Это связано с тем, что заболевания печени имеют большую распространенность, а проблемы их эффективного лечения далеки от решения. Возрастание медицинской и социальной значимости хронических заболеваний печени требует новых усилий в разработке вопросов лечения этих заболеваний [8, 9].

Цирроз печени – диффузный патологический процесс, протекающий с избыточным фиброзом и образованием структурно аномальных регенераторных узлов [10, 11, 12, 13]. Клинические проявления этого заболевания разнообразны и определяются, в основном, особенностями этиологических факторов, активностью патологического процесса, снижением функции печени, а также степенью развития портальной гипертензии. Несмотря на широкий арсенал фармакологических средств, у многих пациентов не удается достигнуть стойкой стабилизации процесса. Высокая летальность при циррозах обусловлена развивающимися осложнениями, требующими больших затрат на лечение [14]. Существует множество паллиативных методик продления жизни данной категории пациентов, радикальная лишь одна – трансплантация органа.

Трансплантация печени – высокотехнологичное дорогостоящее лечение, ограниченное недостаточным количеством донорских органов. Подготовка пациентов к трансплантации печени начинается с включения их в лист ожидания. Формирование листа ожидания трансплантации печени (ЛО ТП) и ведение пациентов до ортотопической трансплантации печени является важным аспектом работы любого трансплантационного центра, от которой напрямую зависит исход операции. Пациенты, внесенные в ЛО ТП, являются потенциальными реципиентами. Ввиду большой технической и материальной сложности, индивидуально-медицинского подхода к каждому случаю, недостатка донорских органов осуществление данного оперативного вмешательства у всех пациентов, страдающих циррозом печени, невозможно [15]. Поэтому остается актуальным поиск новых способов коррекции портальной гемодинамики в цирротически измененной печени для продления жизни у данной категории пациентов перед трансплантацией печени. Кроме шунтирующих операций, одним из способов коррекции портальной гемодинамики при циррозе печени может быть, с одной сто-

роны, стимуляция внутрипеченочного неангиогенеза и регенерации клеток печени, с другой, – уменьшение количества соединительной ткани в печеночных трактах, что позволит уменьшить явления портальной гипертензии. Такой подход для лечения данного заболевания является своеобразным «мостом» (medical bridging therapy) от момента постановки в ЛО ТП по поводу цирроза печени и предстоящей операцией по трансплантации печени.

Параллельно с процессом оптимизации методов хирургической профилактики осложнений цирроза печени продолжается активная работа по поиску различных современных способов стимуляции регенерации печени, позволяющих хотя бы частично восстановить ее структуру, поддержать функцию и продлить жизнь пациенту, дать возможность выполнить в последующем трансплантацию печени.

Репаративная регенерация патологически измененной печени носит избирательный характер и направлена на восстановление стромально-паренхиматозных взаимоотношений за счет увеличения объема функционирующей паренхимы – так называемая регенерационная гипертрофия. При длительных воспалительных процессах в печени (гепатитах: алкогольном, токсическом, вирусном, аутоиммунном), жировой дистрофии (из-за ожирения, сахарного диабета или других нарушений обмена веществ), при циррозе печени на месте поврежденных клеток образуется соединительная ткань. С накоплением таких участков функция печени нарушается, изменяется ее строение (архитектоника) и развивается цирроз. Поэтому другой возможный механизм воздействия – внутриклеточная и внеклеточная резорбция избыточно образованного коллагена. Это позволит сохранить оптимальные стромально-паренхиматозные взаимоотношения, адекватное кровоснабжение и функциональную состоятельность органа. Нарушение репаративной регенерации служит специфической предпосылкой хронизации воспаления. В связи с этим, особое значение имеет изучение воздействия высокоэнергетичного лазерного излучения на цирротически измененную печень с использованием современного медицинского лазерного оборудования.

В настоящее время недостаточно освещены в литературе вопросы регенерации гепатоцитов в патологически измененной печени под воздействием современных лазерных систем.

В связи с этим, актуальным представляется проведение комплексного сравнительного морфологического исследования в эксперименте для получения достоверных данных о

процессах регенерации, происходящих в патологически измененной печени, их течении и изменчивости при воздействии на печеночную ткань лазерного излучения.

Цель исследования — изучить возможность регенерации печени у экспериментальных животных с индуцированным циррозом при воздействии микроаблятивным методом при помощи пространственно модулированного излучения эрбиевого лазера с длиной волны генерации 2,936 мкм.

Материал и методы

Экспериментальную работу проводили на базе vivария Научно-исследовательской лаборатории ГУО «Белорусская медицинская академия последиplomного образования».

Учитывая данные литературы о возможности регенерации печени, а также собственные положительные данные о воздействии эрбиевого лазерного излучения на кожные рубцы, мы провели эксперимент на белых крысах по изучению возможностей регенерации цирротически измененной печеночной ткани.

Для формирования цирроза печени у крыс, подбора оптимальной токсической дозы и пути введения гепатотропного яда (тетрахлорметана — ТХМ), на основании материалов, опубликованных в работах Т.Р. Мирсаева [16], было проведено предварительное экспериментальное тестирование дозы и пути введения (подкожно или внутрижелудочно) ТХМ на 15 беспородных лабораторных крысах (самки и самцы). Животных содержали в условиях vivария при температуре 18-22°C со свободным доступом к воде. В течение всего эксперимента животные получали специализированное смешанное полнорационное питание. Перед началом проведения эксперимента животные находились в условиях карантина 30 дней. В ходе исследования оценку состояния животных проводили по макроскопическим критериям (масса тела, желтушность кожных покровов, выпадение шерсти, визуальная оценка состояния печени во время оперативных вмешательств) и микроскопическим — гистологическое исследование биопсийного материала, полученного при оперативном вмешательстве и естественной гибели животного. Поскольку масса тела животных является одним из самых объективных показателей общего состояния организма, в ходе эксперимента животных подвергали регулярному взвешиванию на электронных весах.

В соответствии с полученными резуль-

татами предварительного экспериментального тестирования в дальнейшем эксперименте цирроз печени у крыс индуцировали внутрижелудочным введением ТХМ в течение 2 месяцев по отработанной нами методике (Патент «Способ моделирования цирроза печени» МКИ G 09B 23/28, авторы Земляник А.Н., Пикиреня И.И.).

Формирование цирроза через 2 месяца подтверждено как ультразвуковым исследованием с использованием аппарата BK PRO FOCUS (USA) пальчиковым датчиком 12 МГц, так и морфологическим исследованием. После окончания введения животным ТХМ и получения гистологической картины цирроза печени в контрольной группе выполнены оперативные вмешательства.

Дальнейшее экспериментальное исследование выполнено в лабораторных условиях на 70 беспородных половозрелых белых крысах-самцах массой 160-250 г.

Животным вводили тиопентал натрия и фиксировали в спинном положении. После обработки операционного поля в стерильных условиях производили оперативный доступ по белой линии живота. Печень выводили в рану с помощью лигатуры-держалки. В ходе оперативного вмешательства выполняли обработку цирротически измененной левой доли печени с помощью микроаблятивного метода с использованием эрбиевого лазерного излучения. Правую долю печени у каждого животного не обрабатывали, она служила для контроля. Брюшину ушивали кетгутом, апоневроз — непрерывным нерассасывающимся материалом, а кожу — черным шелком, отдельными узловыми швами.

Все животные в эксперименте были разделены на 3 группы.

1-я группа (30 животных) — однократное вмешательство по вышеописанной методике с последующим выведением из эксперимента и гистологическим исследованием печени.

2-я группа (30 животных) — двукратное вмешательство по вышеописанной методике. В свою очередь, по срокам второго вмешательства животные 2-й группы были разделены на 2 подгруппы (повторная обработка печени микроаблятивным методом выполнена на 15-е и 30-е сутки).

3-я группа (10 животных) — контрольная, воздействие на цирротически измененную печень эрбиевым лазерным излучением не выполняли.

При оперативном вмешательстве использовали лазерный аппарат «Мультилайн» (производства ООО «ЛИНЛАЙН Медицинские

Системы», Минск, Республика Беларусь), имеющий несколько независимых лазерных источников, включая эрбиевый, неодимовый, рубиновый, александритовый (оснащен 7-ми сменными высокоэнергетичными лазерными излучателями).

В проводимом эксперименте использовали эрбиевый лазер с насадкой SMA (space modulated ablation), обеспечивающий необходимое пространственное распределение энергии в лазерном пучке (Евразийская заявка № 201200845/26 на изобретение «Способ обновления биологических тканей и устройство для осуществления способа», авторы Хомченко В.В., Горбач Д.В., Суходолов А.В.). Обработку проводили в сканирующем режиме. Применялись следующие параметры излучения:

- длина волны – 2.936 мкм;
- длительность импульсов – 0.3 мкс;
- усредненная плотность энергии – 2.1 Дж/см;
- частота следования импульсов – 3 Гц.

При данном типе воздействия на поверхности обрабатываемого объекта образуются структурированные зоны микроабляции, имеющие размерности до 50 мкм в глубину, 50 мкм в диаметре и расположенные друг от друга на расстоянии 50 мкм (50×50×50 мкм).

Все процедуры на лабораторных крысах и эвтаназию осуществляли в соответствии с требованиями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях», принятой в Страсбурге 18 марта 1986 г., и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

После обработки левой доли печени микроаблятивным методом в течение 2 месяцев на 1, 7, 15, 21, 30, 52, 60 сутки животных выводили из эксперимента путем передозировки эфирного наркоза с последующей декапитацией. В процессе наблюдения оценивали общее состояние крыс. Визуально с фотофиксацией оценивалось состояние левой и правой долей печени с последующим морфологическим исследованием. Полученный в результате операции участок печени подвергали гистологическому исследованию с постановкой окончательного диагноза. Фрагмент печени, взятый для гистологического исследования, фиксировали в 10%-растворе нейтрального формалина и готовили парафиновые срезы, которые окрашивали по Ван-Гизон, суданом-III с целью выявления жировых вакуолей, их формы и преимущественной локализации. ШИК-реакция использовалась для выявления гликопротеинов, а краситель MSB (Martius-Scarlett-

Blue) – для окраски и выявления компонентов соединительной ткани.

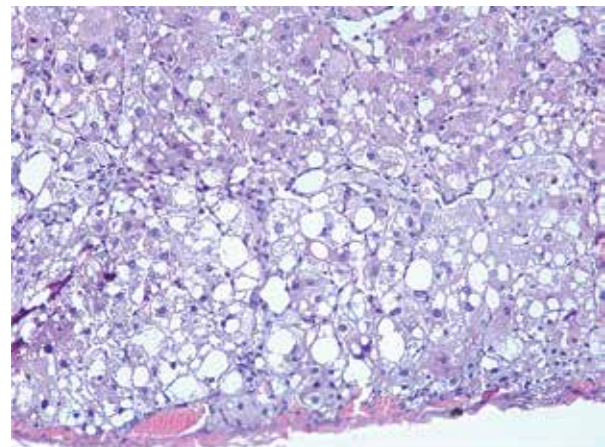
При световой микроскопии изучали общую картину, оценивали степень выраженности основных гистологических признаков цирроза печени, отражающих состояние дистрофических, воспалительно-некротических, склеротических и регенераторных процессов в печени как со стороны паренхиматозных, так и со стороны стромальных элементов: жировая дистрофия гепатоцитов, содержание гликогена в цитоплазме гепатоцитов, некроз печеночных клеток, гипертрофия ядер гепатоцитов, пролиферация эпителия желчных протоков, воспалительно-клеточная инфильтрация трактов и паренхимы, число ложных долек.

Результаты

После однократной обработки печени крыс микроаблятивным методом при помощи пространственно модулированного излучения эрбиевого лазера при микроскопии в первые сутки во всех группах в печеночной ткани выявлены признаки уже имеющегося цирроза печени (жировая дистрофия гепатоцитов, некроз печеночных клеток, гипертрофия ядер гепатоцитов, воспалительно-клеточная инфильтрация трактов и паренхимы, наличие ложных долек). Кроме того, на глубину воздействия имеются явления локального разрушения некоторых гепатоцитов. Глубина воздействия составила от 5,5 до 6,0 мм (рис. 1).

На 7-е сутки у крыс из 1-й и 2-й групп при гистологическом исследовании печени сохранены основные признаки цирроза печени: наличие ложных долек, жировой дистрофии печени, воспалительно-клеточной инфильтрации трактов и паренхимы, перипортального склероза и зональных некрозов.

Рис. 1. Печень крысы первой группы после обработки микроаблятивным методом (первые сутки). Окраска по Ван-Гизон. Ув. ×20.



На 15-е и 21-е сутки у животных 1 группы при микроскопии сохранились изменения в виде отмеченных выше разрушений некоторых гепатоцитов. При этом не отмечено характерного термического поражения – коагуляции и коагуляционного некроза.

Начиная с 21-х суток, были выявлены признаки регенерации цирротически измененной печени у животных как 1-й, так и 2-й группы, включая уменьшение количества соединительной ткани. Признаки регенерации печени были наиболее выражены у животных этих групп на 30-е сутки: в зонах воздействия наблюдался комплекс последовательных клеточных реакций – активация тромбоцитов с дегрануляцией и образованием агрегатов, увеличение количества тучных клеток, нарастание количества макрофагов и фибробластов, сопровождаемое усилением их функциональной активности, пролиферация эндотелиальных клеток с формированием нового сосудистого русла. При этом указанных признаков регенерации в необработанной лазерным излучением правой доле печени и у крыс из 3-й группы не было выявлено.

У животных первой группы на 52 сутки после первого оперативного вмешательства сохранялись вышеописанные признаки регенерации, на 60-е сутки признаки регенерации печени были выражены меньше, что подтвердилось по оцениваемым гистологическим признакам регенерации.

Учитывая полученные данные, с целью поддержания процессов регенерации в печени

Рис. 2. Печень крысы второй группы (1-я подгруппа) после обработки микроаблятивным методом (15-е сутки после повторной обработки): 1 – ложные дольки печени с прослойками соединительной ткани; 2 – зона воздействия, богатая кровеносными сосудами, пролиферирующими желчными капиллярами. В данной зоне отсутствуют прослойки соединительной ткани (глубина воздействия излучения – 50 мкм). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×20.

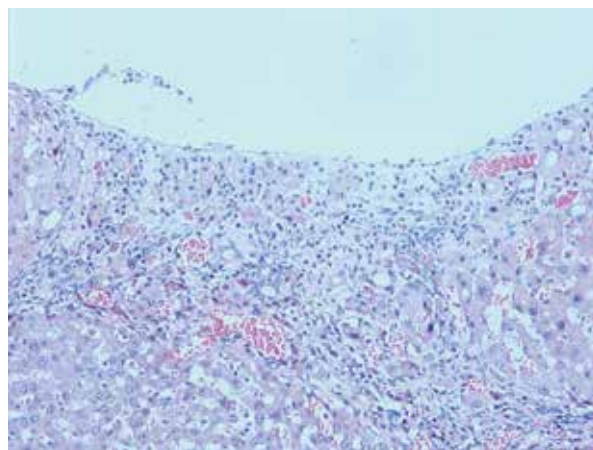
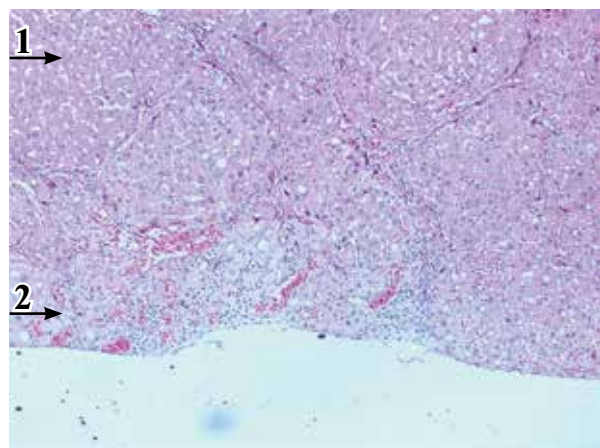


Рис. 3. Печень крысы второй группы (2-я подгруппа) после обработки микроаблятивным методом (30 сутки). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×20.

нами было принято решение выполнить повторные операции с обработкой печени лазерным излучением на 15 и 30 сутки после первого оперативного вмешательства (1-я и 2-я подгруппы 2-й группы, соответственно).

После повторного воздействия микроаблятивным методом у крыс второй группы при гистологическом исследовании так же, как и после первой обработки, выявлены изменения, которые не имели характерных признаков термического поражения. На всю глубину воздействия были отмечены локальные разрушения некоторых гепатоцитов. На 15 сутки после повторной обработки лазерным излучением у крыс второй группы (1-я подгруппа), отмечались признаки регенерации цирротически измененной печени, включая уменьшение количества соединительной ткани (рис. 2).

Как видно на рис. 3, на 30-е сутки после второй обработки у крыс (2-я группа 2-я подгруппа) в печени в зоне воздействия микроаблятивным методом имелось увеличение количества тучных клеток, макрофагов и фибробластов, пролиферация эндотелиальных клеток с формированием нового сосудистого русла. Выявлено уменьшение количества соединительной ткани в цирротически измененной печени; имелись множественные кровеносные капилляры (неоангиогенез), пролиферация желчных протоков, уменьшалось количество ложных долек и соединительнотканых структур. При этом указанных признаков регенерации в необработанной лазерным излучением правой доле печени и контрольной 3-й группе в различные сроки взятия гистологического материала не было выявлено (рис. 4).

Таким образом, признаки регенерации печеночной ткани наиболее выражены на 30-е сутки после второй обработки у крыс 2-й груп-

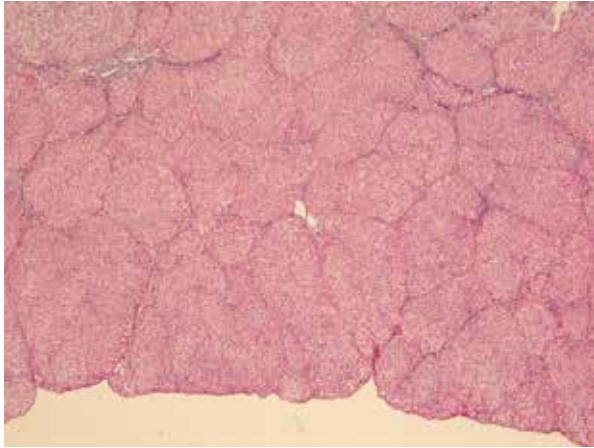


Рис. 4. Правая доля печени у крысы второй группы (2-я подгруппа) без воздействия - контроль (60 суток). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 20$.

пы 2-й подгруппы по сравнению с крысами 1-й подгруппы 2-й группы. В контрольной 3-й группе сохранялся цирроз печени без признаков регенерации, а именно: нарушена дольчатая структура печени, множественные ложные дольки, жировая дистрофия гепатоцитов, гипертрофия ядер гепатоцитов, воспалительно-клеточная инфильтрация портальных трактов и паренхимы.

В 3-й группе (контроль) на протяжении эксперимента и при его завершении были сохранены признаки цирроза печени, что было подтверждено гистологически и данными ультразвуковой диагностики. На 52-е и 60-е сутки взятия гистологического материала в 1-ой группе, где выполнялась однократная обработка, количество ложных долек, воспалительно-клеточной инфильтрации трактов в поле зрения значительно меньше, по сравнению с контрольной группой. На 52-е и 60-е сутки во 2-ой подгруппе 2-ой группы признаки регенерации наиболее выражены по сравнению с 1-й группой и 1-й подгруппой 2-й группы, а именно пролиферация эндотелиальных клеток с формированием нового сосудистого русла (неоангиогенез).

Обсуждение

Возникающие после однократной обработки печени крыс микроаблятивным методом при помощи пространственно модулированного излучения эрбиевого лазера изменения расценены как механическое разрушение отдельных клеток. При этом не отмечалось характерных для термического поражения коагуляции и коагуляционного некроза.

По нашему мнению, эффект механического разрушения биологических тканей воз-

никает как результат следующих процессов. Благодаря особой насадке лазерное излучение вызывает микроабляции ($50 \times 50 \times 50$ мкм), генерируя на поверхности обрабатываемого объекта мощные акустические волны. Так как микроабляция происходит одновременно во многих точках, то и акустические волны, порожденные ею, являются синфазными, что делает возможным процесс их интерференции. Плотность энергии лазерных импульсов подобрана таким образом, что после преобразования лазерной энергии в энергию акустических волн, мощности этих акустических волн недостаточно для независимого травмирования обрабатываемой биологической ткани. Однако при локальном наложении соседних волн мощность воздействия возрастает до тех значений, которые обеспечивают механическое разрушение тканей, находящихся в этих зонах. Учитывая, что сам механизм воздействия на клетки не термический, и зоны локального воздействия можно приблизить к размерам отдельных клеток, вид разрушения представляет собой отдельные участки разрушенных тканей (клеток и их оболочек) в окружении нетравмированных, что и подтверждается данными микроскопии, выполненными в первые сутки после обработки печени.

Таким образом, воздействие при помощи пространственно модулированного излучения эрбиевого лазера с длиной волны генерации 2,936 мкм (микроаблятивный метод) на печень с индуцированным циррозом у экспериментальных животных приводит к регенераторным процессам в обработанной таким методом доле печени. Полученные результаты подтверждают известный факт высокого регенераторного потенциала цирротически измененной печени. Необходимы дальнейшие исследования с целью усиления эффекта микроаблятивного метода, изучения возможности клинического применения метода при терминальной стадии цирроза печени.

Выводы

1. Действие микроаблятивного метода на цирротически измененную печень вызывает эффект механического повреждения некоторых гепатоцитов.

2. Вследствие воздействия микроаблятивного метода в цирротически измененной печени развивается активный процесс регенерации с явлениями неоангиогенеза и формирования желчных протоков.

3. Процесс регенерации наиболее выражен при двукратном воздействии микроабля-

тивным методом с интервалом в 30 дней.

4. Целесообразно клиническое применение микроаблятивного метода при терминальной стадии цирроза печени с целью регенерации в качестве Bridge-терапии перед трансплантацией печени.

5. Необходимо проведение дополнительных исследований по оптимизации параметров используемого излучения с целью увеличения глубины воздействия и усиления эффекта регенерации цирротически измененной печени.

Конфликт интересов отсутствует

ЛИТЕРАТУРА

1. Киясов А. Л. Трансплантация аутогенных гемопоэтических стволовых клеток больным хроническим гепатитом / А. Л. Киясов, А. Х. Одинцова, А. А. Гумерова // Клеточ. трансплантология и тканевая инженерия. — 2008. — Т. 3, № 1. — С. 70–75.
2. Морфологические изменения печени после ее резекции и введения биоматериала Аллоплант / А. Х. Мустафин [и др.] // Морфол. ведомости. — 2008. — № 3-4. — С. 58–61.
3. Участие клеток Ито в гистогенезе и регенерации / А. А. Гумерова [и др.] // Клеточ. трансплантология и тканевая инженерия. — 2007. — Т. 2, № 4. — С. 39–46.
4. Gilgenkrantz H. New insights into liver regeneration / H. Gilgenkrantz, A. C. de l'Hortet // Clin Res Hepatol Gastroenterol. — 2011 Oct. — Vol. 35, N 10. — P. 623–29. doi: 10.1016/j.clinre.2011.04.002.
5. Лукаш В. А. Взаимовлияние ПОЛ и фосфолипидного обмена в субклеточных фракциях регенерирующей печени в условиях стресса и при предвоздействии адреналином в возрастном аспекте / В. А. Лукаш, В. Н. Мещанинов // Госпит. вестн. — 2007. — № 2. — С. 33–38.
6. The epidermal growth factor receptor: a link between inflammation and liver cancer / C. Berasain [et al.] // Exp Biol Med. — 2009 Jul. — Vol. 234, N 7. — P. 713–25. doi: 10.3181/0901-MR-12.
7. Morphogenesis of chicken liver: identification of localized growth zones and the role of b-catenin/Wnt in size regulation / S. Suksaweang [et al.] // Dev Biol. — 2004 Feb 1. — Vol. 266, N 1. — P. 109–22.
8. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996–2005 гг.) : распространенность и исходы / А. И. Хазанов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007. — № 2. — С. 19–27
9. Чирский В. С. Биопсийная диагностика неопухолевых заболеваний печени / В. С. Чирский. — СПб. : СПб МАПО, 2009. — 80 с.
10. Ивашкин В. Т. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста / В. Т. Ивашкин, А. О. Буеверов. — М. : М-Вести, 2011. — 112 с.
11. Ивашкин В. Т. Алкогольно-вирусные заболевания печени / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская. — М. : Литтерра, 2007. — 176 с.
12. Systemic infusion of angiotensin II exacerbates liver fibrosis in bile duct ligated rats / R. Bataller [et al.] // Hepatology. — 2005 May. — Vol. 41, N 5. — P. 1046–55.
13. Mouse models of liver fibrosis mimic human liver fibrosis of different etiologies / A. K. Martinez [et al.] // Curr Pathobiol Rep. — 2014 Dec 1. — Vol. 2, N 4. — P. 143–53.
14. Котив Б. Н. Портокавальное шунтирование в лечении больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии / Б. Н. Котив, И. И. Дзидзава, С. А. Алентьев // Анналы хирург. гепатологии. — 2008. — Т. 13, № 4. — С. 76–84.
15. Alqahtani S. A. Update in liver transplantation / S. A. Alqahtani // Curr Opin Gastroenterol. — 2012 May. — Vol 28, N 3. — P. 230–38. doi: 10.1097/MOG.0b013e3283527f16.
16. Мирсаев Т. Р. Гепатопротекторное действие оксиметилурацила / Т. Р. Мирсаев // Фармация. — 2007. — № 2. — С. 34–35.

Адрес для корреспонденции

220013 Республика Беларусь,
г. Минск, ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3,
ГУО «Белорусская медицинская
академия последипломного образования»,
кафедра трансплантологии,
тел. моб: +375 29 275-07-50,
e-mail: pik-med@tut.by,
Пикирения Иван Иванович

Сведения об авторах

Пикирения И.И., к.м.н., доцент, заведующий кафедрой трансплантологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».
Земляник А.Н., заочный аспирант кафедры транс-

плантологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».
Хомченко В.В., директор ООО «ЛИНЛАЙН Медицинские Системы».

Поступила 20.10.2014 г.