

РЕПАРАТИВНАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ СЕГМЕНТАРНОЙ РЕЗЕКЦИИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

А.А. Андреев, А.П. Остроушко, А.Ю. Лаптиёва, А.А. Глухов

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России, г. Воронеж

Для цитирования: Андреев А.А., Остроушко А.П., Лаптиёва А.Ю., Глухов А.А. Репаративная регенерация печени после сегментарной резекции (литературный обзор). – 2018. – № 5–6. – С. 183–190. doi: 10.17816/2072-2354.2018.18.3.183-190

Поступила в редакцию: 25.06.2018

Принята к печати: 07.09.2018

■ Пострезекционная регенерация печени как органа в целом, с восстановлением ее функций, является одним из критериев эффективности оперативного лечения при травматическом, токсическом, инфекционном и метастатическом поражениях органа. Статья посвящена изучению современных представлений о репаративной регенерации печени после обширной резекции с удалением трех и более сегментов. Большое внимание уделено механизмам восстановления органа при разном объеме резекции, фазам пролиферативного процесса. Описаны индукторы регенерации гепатоцитов и их влияние на фазы клеточного цикла. В статье подчеркивается, что проблема пострезекционной репаративной регенерации печени остается актуальной, так как частота послеоперационных осложнений при резекциях продолжает составлять в среднем 38 %.

■ **Ключевые слова:** резекция печени; пострезекционная регенерация; индукторы пролиферации гепатоцитов.

REPARATIVE LIVER REGENERATION AFTER SEGMENTAL RESECTION (LITERATURE REVIEW)

A.A. Andreev, A.P. Ostroushko, A.Yu. Laptiyova, A.A. Glukhov

Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko

For citation: Andreev AA, Ostroushko AP, Laptiyova AYU, Glukhov AA. Reparative liver regeneration after segmental resection (Literature review). *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2018;(5-6):183-190. doi: 10.17816/2072-2354.2018.18.3.183-190

Received: 25.06.2018

Accepted: 07.09.2018

■ Post-resection liver regeneration with restoration of its functions is one of the criteria for the effectiveness of surgical treatment in traumatic, toxic, infectious and metastatic lesions of the organ. The article is devoted to the study of modern concepts of reparative regeneration of the liver after extensive resection with removal of three or more segments. Much attention is paid to the mechanisms of organ restoration at different volume of resection and phases of proliferative process. Inductors of hepatocyte regeneration and their influence on the phases of the cell cycle are described. But it's important to emphasize that the problem of post-resection reparative regeneration of the liver remains topical as the frequency of postoperative complications in resections averages 38%.

■ **Keywords:** hepatectomy; post-resection regeneration; inductors of hepatocyte proliferation.

Печень обладает уникальными способностями к самообновлению, самовосстановлению после перенесенной травмы благодаря ускоренной пролиферации оставшихся клеток [34, 51, 52]. Изучение механизмов ее восстановления остается перспективным направлением хирургии, позволяющим улучшить результаты лечения травматических, токсических и инфекционных поражений органа [12]. Хирургическое лечение объемных образова-

ний печени остается актуальной проблемой оперативной гепатологии [5], так как резекция печени, в большинстве случаев, и сегодня остается единственным способом, позволяющим добиться увеличения продолжительности жизни и излечения пациентов [48].

Цель работы — изучение механизмов репаративной регенерации печени. Основные задачи: рассмотреть варианты резекции печени, скорость восстановления органа после

операции и факторы, способствующие повышению пролиферативной активности.

Первая успешная резекция печени в мире выполнена немецким хирургом Брунсом в 1872 г. [1]; в 1889 г., спустя 17 лет, ее впервые в России повторил Н.В. Склифосовский [43]. В 1931 г. Higgins and Anderson разработали классическую модель частичной гепатэктомии, реализованную на крысах [23]. Хирургия печени получила бурное развитие в 70–80-х гг. XX в. после появления новых исследований печеночной анатомии [50]. В настоящее время существуют две основных методики резекции печени: типичная (анатомическая) и атипичная [8]. Типичная анатомическая резекция предполагает удаление автономных по кровоснабжению и желчевыделению сегментов, когда линии рассечения паренхимы совпадают с межсегментарными и межсекторальными границами, благодаря чему становится возможным изолированное удаление отдельных сегментов печени [40, 15]. Атипичная резекция может быть периопухолевой, краевой, также возможны частичное удаление сегмента печени и энуклеация, при которых принципы сегментарности и автономности не учитываются [15, 39].

На сегодняшний день в хирургической гепатологии наиболее широко используются типичные резекции [24, 46]. По мнению В.А. Вишневого и соавт. (2010), анатомические резекции по сравнению с атипичными при первичных опухолях, метастатическом поражении печени увеличивают частоту достижения адекватного отступа от края опухоли, повышая процент выживаемости больных [9]. Как правило, при опухолевых и паразитарных заболеваниях печени применяются операции с удалением трех и более сегментов [16, 29]. В связи с необходимостью проведения обширных вмешательств пострезекционная регенерация печени остается одной из актуальных проблем современной гепатологии [40, 49].

Регенерация печени как органа в целом, с восстановлением ее функций, является одним из критериев эффективности лечения в хирургической гепатологии [25]. В настоящее время выявлены колоссальные регенераторные способности печени, которая может восстанавливаться после 8 операций, в результате которых масса удаленной ткани в 4 раза превышает исходный объем [11, 27]. Через 10–12 дней после резекции объем оставшейся паренхимы увеличивается вдвое [28]. Скорость, с которой печень человека регенерирует после обширной резекции, составляет около 50 г в сутки [21], а полное восстановление ее функциональной активности в среднем происходит за 150 дней [44].

Восстановление печени осуществляется за счет физиологической и репаративной регенерации. Физиологическая регенерация печени происходит относительно медленно, в то время как со скоростью репаративной не может сравниться ни один другой орган [4]. Наблюдается прямая зависимость между объемом резекции и уровнем пролиферативной активности гепатоцитов [10, 30]. При удалении до 40 % массы ткани печени значимый функциональный дефицит не развивается — восстановительные процессы идут медленно [41]. При одномоментной резекции 70–75 % от массы органа наблюдается быстрое восстановление исходной массы и функции печени; при резекции более 80 % наблюдается снижение синтеза ростковых факторов, десинхронизация вступления клеток в митоз, нарушение репликации ДНК и, как следствие, отсутствие регенерации [13, 50].

Пострезекционная регенерация печени имеет последовательный, сложно регулируемый механизм [20]. После резекции репаративный процесс складывается из двух основных фаз — фазы усиленного размножения клеток (пролиферации) и следующей за ней фазы клеточной гипертрофии [4]. Индукторами митотической активности гепатоцитов при этом становятся: возросшая нагрузка на сохранившиеся клетки, гипоксия ткани печени, возникновение оксидативного стресса и развитие воспалительного ответа [36]. Экспериментальные исследования показали, что митотическая активность гепатоцитов снижена на первые сутки после операции [30]. Ткань печени в этот период испытывает значительный энергетический недостаток, так как при повреждении печени гистологические изменения, прежде всего, обнаруживаются в гепатоцитах, которые теряют запасы гликогена и накапливают липидные капли, что приводит к нарушению обменных процессов [3, 30]. Наряду с активацией пролиферации отмечается усиление апоптоза гепатоцитов, что связано с повреждением ДНК или веретена деления свободными радикалами кислорода, увеличение концентрации которых происходит в первые часы после резекции [19]. Наблюдаются также изменения микроокружения — увеличивается число тучных и купферовских клеток, повышается активность коллагеназы и угнетается синтез коллагена [7]. Однако уже на вторые сутки после операции отмечается повышение митотической активности гепатоцитов и усиление синтеза ДНК [30]. Максимальная митотическая и функциональная активность гепатоцитов наблюдается между вторыми и пятыми

сутками после резекции печени [31, 45]. Это связано с тем, что в результате токсического повреждения запускаются последовательные регенераторные механизмы, которые включают пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеток, а также реструктуризацию стромы и ангиогенез [47]. В ответ на действие патогенного фактора перисинусоидальные клетки печени вырабатывают первичные митогены (TGF, HGF, FGF, EGF), а также про- и противовоспалительные цитокины в необходимом, способном к активации митоза, количестве [7].

Наиболее важными индукторами регенерации являются: фактор некроза опухоли, обеспечивающий активацию и связывание ДНК с факторами транскрипции; интерлейкин-6, который тормозит апоптоз, способствует разрушению межклеточного матрикса и ослаблению контактов между гепатоцитами [22, 26, 30]. Под действием данных индукторов гепатоциты становятся более восприимчивыми к митогенам, которые оказывают стимулирующее влияние на пролиферацию клеток [22]. Вступление гепатоцитов в митотический цикл индуцирует активность фактора роста гепатоцитов (HGF), неактивная форма которого содержится в матриксе соединительной ткани печени, особенно в перипортальной области печеночной дольки [18]. После повреждения печени в плазме повышается уровень урокиназы, вследствие чего запускается каскад протеолитических реакций, приводящих к деградации межклеточного матрикса печени и высвобождению HGF [18, 26]. HGF активизирует белково-синтетическую функцию печени, обладает противовоспалительным эффектом, стимулирует пролиферацию некоторых типов эпителиоцитов, а также клеток сосудистого эндотелия и меланоцитов, приводит к снижению скорости синтеза TGF- β 1, который является основным ингибитором пролиферации гепатоцитов [32, 33, 37]. В регуляции пролиферативной активности паренхиматозных клеток также участвуют: эпидермальный фактор роста (EGF), обеспечивающий новообразование сосудов системы микроциркуляции, диффузию между синусоидами и печеночными клетками; трансформирующий фактор роста (TGF- α), способствующий повышению митотической активности гепатоцитов [4, 37].

Под влиянием HGF печеночные клетки синхронно вступают в клеточный цикл [55]. Выделяют три основных этапа — инициация, пролиферация и терминация [35]. В фазу инициации TGF- α дает гепатоцитам компетенцию перейти из состояния покоя (G0) в митотиче-

ский цикл (G1), но следует отметить, что если гепатоциты не подвержены воздействию необходимых метаболитов и факторов роста, то данный процесс является обратимым [54]. В фазу пролиферации происходит синтез ДНК и завершение клеточного деления, затем часть гепатоцитов переходит в состояние покоя, а другая часть снова вступает в митотический цикл. Фаза терминации является частью восстановительного периода, в это время происходит уменьшение проростковых сигналов, повышение ингибиторной сигнализации и восстановление гомеостаза [35].

После активной пролиферации следует фаза гипертрофии, морфологически характеризующаяся увеличением размеров ядер и ядрышек, появлением в цитоплазме полирибосом и высокой степенью полиплоидии [3, 53]. Полиплоидизация наблюдается в результате того, что в первом цикле после репликации ДНК цитотомии не происходит, возникают двуядерные гепатоциты, в следующем митотическом цикле после удвоения ДНК деление ядер идет синхронно и возникают одноядерные тетраплоидные клетки, далее наблюдается чередование этих двух циклов с постепенно возрастающей плоидностью гепатоцитов [14].

В интегральном процессе регенерации печени участвуют все клетки органа, выполняя свои клеточно-специфические функции и деление, а также вырабатывая межклеточные сигнальные молекулы для взаимной координации функций на каждом этапе процесса, что обеспечивает его строгую временную и пространственную организацию [42]. Однако отмечается неравномерность распределения по печеночной дольке показателей пролиферации [52, 54]. Портальная область дольки содержит больше митозов и синтезирующих ДНК клеток, чем остальные области, таким образом в перипортальной области пролиферация гепатоцитов наиболее интенсивна [54]. При достижении печенью ее критической массы после резекции, снижается чувствительность клеток к регенерационным стимулам [38]. Регенерация завершается, как только печень достигает исходной массы [54].

Выводы

Изучение пострезекционной репаративной регенерации печени остается одной из фундаментальных проблем биологии и медицины [37]. Несмотря на высокую скорость регенераторных процессов печени, по литературным данным частота послеоперационных осложнений при резекциях составляет в среднем 38 % [2, 4]. Наиболее часто встре-

чается пострезекционная печеночная недостаточность (ППН), являющаяся причиной летальных исходов в 18–75 % случаев [6, 23]. Именно поэтому на сегодняшний день важной задачей хирургической гепатологии является разработка и внедрение новых методов стимуляции регенераторных процессов в печени, а также обоснование наиболее оптимальных путей доставки к регенерирующим гепатоцитам веществ, усиливающих их пролиферативную активность [17, 37].

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Хирургия печени и желчных путей / Под ред. Б.И. Альперовича. – Томск, 1997. [Khirurgiya pecheni i zhelchnykh putey. Ed. by B.I. Al'perovich. Tomsk; 1997. (In Russ.)]
2. Антухевич Е.И., Жуковский Е.Р. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на регенерацию ткани печени при резекции // Аллея науки. – 2017. – № 7. – С. 42–45. [Antukhevich EI, Zhukovskiy ER. Effects of low-intensity laser radiation on regeneration of tissue under resection. *Alleya nauki*. 2017;(7):42-45. (In Russ.)]
3. Арешидзе Д.А., Тимченко Л.Д., Снисаренко Т.А., Козлова М.А. Особенности пролиферативной, апоптической и некротической активности в печени крыс разного возраста при регенерации // Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Естественные науки. – 2012. – № 2. – С. 5–10. [Areshidze DA, Timchenko LD, Snisarenko TA, Kozlova MA. Characteristics of proliferative, apoptotic and necrotic activity in the liver of rats of different age during regeneration. *Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo oblastnogo universiteta*. Seriya: Estestvennye nauki. 2012;(2):5-10. (In Russ.)]
4. Асташов В.Л., Солонцова Е.Н. Оценка интраоперационной кровопотери и послеоперационной печеночной недостаточности после резекции печени с применением высоких технологий // Высотехнологическая медицина. – 2014. – Т. 1. – № 1. – С. 29–34. [Astashov VL, Solontsova EN. Features of intraoperative blood loss and postoperative liver failure after liver resection with the use of high technologies. *Vysokotekhnologicheskaya meditsina*. 2014;1(1):29-34. (In Russ.)]
5. Ахмедов С.М., Сафаров Б.Д., Расулов Н.А., Табаров З.В. Обширные резекции печени при осложнении местнораспространенного рака печени // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19. – № 4. – С. 26–31. [Akhmedov SM, Safarov BD, Rasulov NA, Tabarov ZV. Extensive Liver Resections for Complications of Locally Advanced Liver Cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2014;19(4):26-31. (In Russ.)]
6. Барская Л.О., Храмых Т.П., Полуэктов В.Л., Заводиленко К.П. Ранние морфофункциональные изменения печени после обширной резекции // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18. – № 1. – С. 70–77. [Barskaya LO, Khramykh TP, Poluektov VL, Zavadilenko KP. Early Structural and Functional Changes in the Liver after Extended Resection (Experimental Study). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2013;18(1):70-77. (In Russ.)]
7. Василенко С.А., Мустафаева Э.Ш. Синусоидальные клетки печени как компоненты регенераторного потенциала печени // Синергия Наук. – 2017. – Т. 1. – № 18. – С. 1118–1125. [Vasilenko SA, Mustafaeva ES. Sinusoidal liver cells as components of liver's regenerator potential. *Sinergiya Nauk*. 2017;1(18):1118-1125. (In Russ.)]
8. Веронский Г.И. О методах резекции печени // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Т. 11. – № 1. – С. 85–88. [Veronskiy GI. About the Liver Resection. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2006;11(1):85-88. (In Russ.)]
9. Вишневецкий В.А., Ефанов М.Г., Паклина О.В., и др. Анатомические сегментарные резекции при метастазах колоректального рака в печень // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15. – № 3. – С. 48–57. [Vishnevskiy VA, Efanov MG, Paklina OV, et al. Anatomical Segmental Liver Resections for Colorectal Liver Metastases. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2010;15(3):48-57. (In Russ.)]
10. Вишневецкий В.А., Коваленко Ю.А., Андрейцева О.И., и др. Пострезекционная печеночная недостаточность: современные проблемы определения, эпидемиологии, патогенеза, факторов риска, профилактики и лечения // Украинский журнал хирургии. – 2013. – № 3. – С. 172–182. [Vishnevskiy VA, Kovalenko YA, Andreytseva OI, et al. Postresection Liver Failure: Modern Problems of Definition, Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors Assessment, Prevention and Treatment. *Ukrainian journal of surgery*. 2013;(3):172-182. (In Russ.)]
11. Газизов И.М., Калигин М.С., Андреева Д.И., и др. Изменения микроструктуры печени после частичной гепатэктомии у крыс // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2013. – Т. 8. – № 3. – С. 101–105. [Gazizov IM, Kaligin MS, Andreeva DI, et al. Changes of liver microstructure after partial hepatectomy in rats. *Cellular transplantology and tissue engineering*. 2013;8(3):101-105. (In Russ.)]
12. Гайворонская В.В., Оковитый С.В., Колышев И.Ю., и др. Влияние бемитила, этомерзола и яктона на процессы регенерации печени после частичной гепатэктомии // Биомедицина. – 2013. – № 1. – С. 16–21. [Gayvoronskaya VV, Okovityy SV, Kolyshev IY, et al. Bemithyl, ethomerzol and yakton effects on liver regeneration after partial hepatectomy. *Biomeditsina*. 2013;(1):16-21. (In Russ.)]
13. Гальперин Э.И. Раннее восстановление функции и усиление регенерации печени и некоторых дру-

- гих органов (экспериментальное исследование // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2006. – Т. 11. – № 1. – С. 11–23. [Galperin EI. Early Recovery and Enhancement of the Function of the Liver and Some Other Organs (An experimental investigation). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2006;11(1):11-23. (In Russ.)]
14. Гарбузенко Д.В. Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2008. – Т. 18. – № 6. – С. 14–22. [Garbuzenko DV. Mechanisms of compensation of structure and function of the liver at its damage and their practical significance. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2008;18(6):14-22. (In Russ.)]
 15. Даминова Н.М., Курбонов К.М. Экономные и атипичные резекции печени при очаговых заболеваниях // *Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук*. – 2007. – № 2. – С. 82–86. [Daminova NM, Kurbonov KM. The economical and atypical resection of liver at sectoral diseases. *Izvestiya Akademii nauk Respubliki Tadjikistan. Otdelenie biologicheskikh i meditsinskikh nauk*. 2007;(2):82-86. (In Russ.)]
 16. Дзидзава И.И., Слободяник А.В., Ионцев В.И. Осложнения после обширных резекций печени // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. – 2015. – № 3. – С. 261–266. [Dzidzava II, Slobodyanik AV, Iontsev VI. Complications after extensive liver resections. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2015;(3):261-266. (In Russ.)]
 17. Дударев В.А., Фокин Д.В. Экспериментально-морфологическое обоснование стимуляции регенерации печени // *Международный журнал экспериментального образования*. – 2014. – № 8–3. – С. 112–113. [Dudarev VA, Fokin DV. Eksperimental'no-morfologicheskoe obosnovanie stimulyatsii regeneratsii pecheni. *International journal of experimental education*. 2014;(8-3):112-113. (In Russ.)]
 18. Ельчанинов А.В., Фатхудинов Т.Х., Макаров А.В., и др. Регенерация печени млекопитающих. Клиническая и экспериментальная морфология. – 2012. – № 4. – С. 57–61. [Elchaninov AV, Fatkhudinov TK, Makarov AV, et al. Mammalian liver regeneration. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. 2012;(4):57-61. (In Russ.)]
 19. Ельчанинов А.В., Большакова Г.Б. Пролиферация и клеточная гибель гепатоцитов регенерирующей печени плодов крыс // *Цитология*. – 2012. – Т. 54. – № 4. – С. 313–317. [Elchaninov AV, Bolshakova GB. Proliferation and cell death of hepatocytes in regenerating rat fetal liver. *Cell and tissue biology*. 2012;54(4):313-317. (In Russ.)]
 20. Ельчанинов А.В., Фатхудинов Т.Х., Арутюнян И.В., и др. Роль макрофагов в регенерации печени после субтотальной резекции у крыс // *Прикладные информационные аспекты медицины*. – 2017. – Т. 20. – № 4. – С. 176–181. [Elchaninov AV, Fatkhudinov TK, Arutyunyan IV, et al. The role of macrophages in the liver regeneration after subtotal hepatectomy. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*. 2017;20(4):176-181. (In Russ.)]
 21. Журавлев В.А., Русинов В.М. Показания к радикальным операциям у больных с очаговыми поражениями печени // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2010. – Т. 15. – № 4. – С. 82–89. [Zhuravlyov VA, Rusinov VM. Indications of the Curative Operations in the Liver Focal Lesion Patients. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2010;15(4):82-89. (In Russ.)]
 22. Искра А.И., Лепехова С.А. Перспектива использования биотехнологий для коррекции печеночной недостаточности // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. – 2014. – № 1. – С. 112–119. [Iskra AI, Lepekhova SA. Prospect of using biotechnologies for correction of liver failure (review of literature). *Bull Vost Sib Nauch Sent*. 2014;(1):112-119. (In Russ.)]
 23. Киселева Е.А., Цветикова Л.Н., Андреев А.А. Пострезекционная регенерация печени // *Вестник Воронежского института высоких технологий*. – 2016. – № 2. – С. 8–12. [Kiseleva EA, Tsvetikova LN, Andreev AA. Post-resection liver regeneration. *Vestnik Voronezhskogo instituta vysokikh tekhnologiy*. 2016;(2):8-12. (In Russ.)]
 24. Кокудо Н., Кавагучи Й. Резекция печени при метастатических опухолях (лекция) // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2012. – Т. 17. – № 3. – С. 40–44. [Kokudo N, Kavaguchi Y. Liver Resection for Metastatic Tumors (lecture). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2012;17(3):40-44. (In Russ.)]
 25. Колесник И.М., Лазаренко В.А., Покровский М.В. Оценка влияния фармакологического прекондиционирования рекомбинантным эритропоэтином на состояние резецированной печени в эксперименте // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. – 2015. – № 2. – С. 74–78. [Kolesnik IM, Lazarenko VA, Pokrovskiy MV. Assessment of the impact of pharmacological preconditioning with recombinant erythropoietin on the state of the resected liver in experiment. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"*. 2015;(2):74-78. (In Russ.)]
 26. Косых А.А., Цапок П.И., Кудрявцев В.А., и др. Регенерационная терапия: экспериментальное обоснование // *Вятский медицинский вестник*. – 2003. – № 4. – С. 60–65. [Kosykh AA, Tsapok PI, Kudryavtsev VA, et al. Regeneratsionnaya terapiya: eksperimental'noe obosnovanie. *Medical newsletter of Vyatka*. 2003;(4):60-65. (In Russ.)]
 27. Косых А.А. Роль клеточных и межклеточных взаимодействий в механизмах регенерации печени // *Вятский медицинский вестник*. – 2006. – № 1. – С. 79–86. [Kosykh AA. Rol' kletochnykh i mezhkletochnykh vzaimodeystviy v mekhanizmax regeneratsii

- pecheni. *Medical newsletter of Vyatka*. 2006;(1):79-86. (In Russ.)]
28. Корнилов Н.Г., Чикотеев С.П., Прокопьев М.В., Лепехова С.А. Обширные резекции печени (экспериментальное обоснование и клинический опыт) // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2008. – Т. 13. – № 1. – С. 47–50. [Kornilov NG, Chikoteev SP, Prokop'ev MV, Lepekhova SA. Extended Hepatectomy (Experimental and Clinical Experience). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2008;13(1):47-50. (In Russ.)]
 29. Котельникова Л.П., Китаева И.Е., Будянская И.М. Резекции печени у больных с очаговыми заболеваниями на фоне диффузных поражений // *Медицинский альманах*. – 2011. – № 2. – С. 75–78. [Kotelnikova LP, Kitaeva IE, Budyanskaya IM. Hepatic resection among patients with focal diseases on the back of diffuse lesions. *Meditsinskiy al'manakh*. 2011;(2):75-78. (In Russ.)]
 30. Кротова О.А., Гранов Д.А., Руткин И.О. Синдром «Недостаточного размера печени» после резекции и трансплантации фрагмента печени // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2012. – Т. 171. – № 3. – С. 113–116. [Krotova OA, Granov DA, Rutkin IO. Sindrom "Nedostatochnogo razmera pecheni" posle rezektsii i transplantatsii fragmenta pecheni. *Vestn Khir Im I I Grek*. 2012;171(3):113-116. (In Russ.)]
 31. Леонов С.Д., Панченков Д.Н., Алиханов Р.Б., и др. Биоимпедансный анализ паренхимы печени при ее обширной резекции в эксперименте // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2014. – Т. 19. – № 1. – С. 55–59. [Leonov SD, Panchenkov DN, Alikhanov RB, et al. Bio-Impedance Analysis of Liver Parenchyma after Major Liver Resection in Experimental Setting. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2014;19(1):55-59. (In Russ.)]
 32. Лепехова С.А., Апарцин К.А., Искра А.И. Роль фактора роста гепатоцитов в регенерации печени // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 7–1. – С. 187–192. [Lepekhova SA, Apartsin KA, Iskra AI. Post-resection liver regeneration. *Fundamental research*. 2014;(7-1):187-192. (In Russ.)]
 33. Лепехова С.А., Зарицкая Л.В., Батунова Е.В., и др. Влияние однократного введения экзогенного фактора роста гепатоцитов на показатель неспецифической резистентности в условиях пострезекционного повреждения печени // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. – 2016. – Т. 1. – № 1. – С. 49–55. [Lepekhova SA, Zaritskaya LV, Batunova EV, et al. Effect of single intake of exogenous hepatocytes growth inducer on the indices of non-specific resistance under conditions of postresection liver injury. *Bull Vost Sib Nauch Sent*. 2016;(1):49-55. (In Russ.)]
 34. Лызигов А.Н., Скуратов А.Г., Осипов Б.Б. Механизмы регенерации печени в норме и при патологии // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2015. – № 1. – С. 4–9. [Lyzikov AN, Skuratov AG, Osipov BB. mechanisms of liver regeneration in normal and pathologic conditions. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2015;(1):4-9. (In Russ.)]
 35. Лызигов А.Н., Скуратов А.Г., Осипов Б.Б. Механизмы регенерации печени в норме и при патологии // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2015. – № 1. – С. 4–5. [Lyzikov AN, Skuratov AG, Osipov BB. Mechanisms of liver regeneration in normal and pathologic conditions. *Gomel'skiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet. Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2015;(1):4-5. (In Russ.)]
 36. Ляндуп А.В., Онищенко Н.А., Шагидулин М.Ю., Крашенинников М.Е. Стволовые/прогениторные клетки печени и костного мозга как регуляторы восстановительной регенерации поврежденной печени // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2010. – Т. 12. – № 2. – С. 100–107. [Lundup AV, Onishchenko NA, Shagidulin MY, Krasheninnikov ME. Liver and bone marrow stem/progenitor cells as regulators of reparative regeneration of damaged liver. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2010;12(2):100-107. (In Russ.)]
 37. Мадаминов А.А., Мирзакулов А.Г., Уразметова М.Д. Изучение регенеративного процесса печени на модели гепатектомии у крыс на фоне иммуномодулирующего воздействия эрбисолом // *Журнал теоретической и клинической медицины*. – 2015. – № 2. – С. 9–16. [Madaminov AA, Mirzakulov AG, Urazmetova MD. Izuchenie regenerativnogo protsessa pecheni na modeli gepatektomii u krysv na fone immunomoduliruyushchego vozdeystviya erbisolom. *Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny*. 2015;(2):9-16. (In Russ.)]
 38. Могилевец Э.В., Гарелик П.В., Батвинков Н.И. Методы стимуляции регенерации при циррозе печени // *Новости хирургии*. – 2013. – Т. 21. – № 3. – С. 103–109. [Mogilevets EV, Garelik PV, Batvinkov NI. Methods of liver regeneration stimulation at liver cirrhosis. *Novosti khirurgii*. 2013;21(3):103-109. (In Russ.)] doi: 10.18484/2305-0047.2013.3.103.
 39. Мустафин А.Х., Нартайлаков М.А., Галимов И.И., и др. Морфологические изменения печени после ее резекции и введение биоматериала Аллоплант // *Морфологические ведомости*. – 2008. – Т. 1. – № 3–4. – С. 58–61. [Mustafin AK, Nartaylakov MA, Galimov II, et al. Morphological changes of a liver after its resection and introduction of biomaterial Alloplant. *Morphological newsletter*. 2008;1(3-4):58-61. (In Russ.)]
 40. Мустафин А.Х., Грицаенко А.И., Погадаев В.В., Иштуков Р.Р. К вопросу о резекции печени // *Креативная хирургия и онкология*. – 2013. – № 1–2. – С. 21–26. [Mustafin AK, Gritsayenko AI, Pogadayev VV, Ishtukov RR. To the question of liver resection. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. 2013;(1-2):21-26. (In Russ.)]
 41. Назыров Ф.Г., Акбаров М.М., Девятков А.В., и др. Результаты резекционных вмешательств на печени на фоне хронической диффузной гепатологии // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2015. – Т. 8. – № 2. – С. 142–150. [Nazyrov FG, Akbarov MM, Devyatov AV, et al. The Analysis of Influence

- of Chronic Diffuse Liver Pathology at the Risk of Intra- and Postoperative Complications in the Resectional Interventions on the Liver. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii*. 2015;8(2):142-150. (In Russ.)]
42. Новрузбеков М.С., Донова Л.В., Ходарева Е.Н., и др. Прогностические критерии печеночной недостаточности после резекции печени при ее очаговом поражении // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2009. – Т. 14. – № 1. – С. 41–48. [Novruzbekov MS, Donova LV, Khodareva EN, et al. Prognostic Criteria of the Liver Failure after its Resection for Local Lesion. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2009;14(1):41-48. (In Russ.)]
 43. Оболенская М.Ю. Сигнальные молекулы в регенерирующей печени // *Биополимеры и клетка*. – 1998. – Т. 14. – № 3. – С. 210–222. [Obolenskaya MY. Signalling molecules in regenerating liver. *Biopolymers and Cell*. 1998;14(3):210-222. (In Russ.)] doi: 10.7124/bc.0004D0.
 44. Перескоков С.В., Дмитриев А.В., Грошилин В.С., и др. Хирургия печени: от истоков развития до современных возможностей // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – № 5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27009> (дата обращения: 22.05.2018). [Pereskokov SV, Dmitriev AV, Groshilin VS, et al. Surgery of liver: from the sources of development to modern opportunities. *Modern problems of science and education*. 2017;(5). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27009> (Date: 22.05.2018). (In Russ.)]
 45. Петросян Т.Р. Клетки участвующие в регенерации печени: стволовые клетки, овальные клетки, клетки Ито, гибридные гепатоциты. Стволовые клетки в генезе ГЦК и лечении цирроза // *Синергия Наук*. – 2017. – Т. 1. – № 17. – С. 927–933. [Petrosyan TR. Cells involved in liver regeneration: stem cells, oval cells, ito cells, hybrid hepatocytes. stem cells in the genesis of hcc and treatment of cirrhosis. *Sinergiya Nauk*. 2017;1(17):927-933. (In Russ.)]
 46. Плеханов А.Н., Товаршинов А.И. Апоптоз, некроз и регенерация печени // *Вестник Бурятского государственного университета*. – 2008. – № 12. – С. 90–94. [Plekhanov AN, Tovarshinov AI. Apoptosis, necrosis and regeneration hepar. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2008;(12):90-94. (In Russ.)]
 47. Пчелинцева Е.В. Динамика маркеров повреждения печени в крови после криорезекции по поводу очаговых поражений органа // *Априори*. Серия: Естественные и технические науки. – 2015. – № 3. – С. 25. [Pchelintseva EV. The dynamics of markers of liver damage in blood after cryoresection about focal lesions. *Apriori. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2015;(3):25. (In Russ.)]
 48. Рыкало Н.А., Андрощук О.В. Влияние инсулиноподобного фактора-1 на репаративную регенерацию печени при хроническом медикаментозном гепатите у неполовозрелых крыс // *Современная медицина: актуальные вопросы*. – 2013. – № 26. – С. 150–160. [Rykalo NA, Androshchuk OV. Influence of insulin-like growth factor-1 on liver reparative regeneration in case of inveterate drug-induced hepatitis with immature rats. *Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy*. 2013;(26):150-160. (In Russ.)]
 49. Тупикин К.А. Пострезекционная печеночная недостаточность (факторы риска, профилактика, прогноз): Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2017. [Tupikin KA. Postrezektsionnaya pechenochnaya nedostatochnost' (faktory riska, profilaktika, prognoz). [dissertation] Moscow; 2017. (In Russ.)]
 50. Хубутя М.Ш., Журавель С.В., Кузнецова Н.К., Верещагин А.С. Печеночная недостаточность после операций на печени // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2014. – Т. 19. – № 3. – С. 27–32. [Khubutiya MS, Zhuravel' SV, Kuznetsova NK, Vereshchagin AS. Liver Failure after Operations on the Liver. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2014;19(3):27-32. (In Russ.)]
 51. Щерба А.Е., Кирковский Л.В., Дзядзько А.М., и др. Резекция печени в условиях гипотермической консервации // *Новости хирургии*. – 2012. – Т. 20. – № 6. – С. 45–52. [Shcherba AE, Kirkovskiy LV, Dzyadz'ko AM, et al. Liver resection under hypothermic perfusion. *Novosti khirurgii*. 2012;20(6):45-52. (In Russ.)]
 52. Chang CF, Yang J, Li XF, и др. Spink3: Новый фактор роста, стимулирующий регенерацию печени крыс // *Молекулярная биология*. – 2016. – Т. 50. – № 3. – С. 457–465. [Chang CF, Yang J, Li XF, et al. Spink3: a novel growth factor that promotes rat liver regeneration. *Molecular biology*. 2016;50(3):457-465. (In Russ.)] doi: 10.7868/S0026898416030058.
 53. Daoust R, Cantero A. The numerical proportions of cell types in rat liver during carcinogenesis by 4-dimethylaminoazobenzene (DAB). *Cancer Res*. 1959;19:757-762.
 54. Kirillova I, Chaisson M, Fausto N. Tumor necrosis factor induces DNA replication in hepatic cells through nuclear factor kappaB activation. *Cell Growth Differ*. 1999;10(12):819-828.
 55. Michalopoulos GK. Principles of liver regeneration and growth homeostasis. *Compr Physiol*. 2013;3(1):485-513. doi: 10.1002/cphy.c120014.
 56. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004;5(10):836-847. doi: 10.1038/nrm1489.

■ Информация об авторах

Александр Алексеевич Андреев — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии, заместитель директора НИИ хирургической инфекции по научной работе Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. E-mail: sugery@mail.ru.

■ Information about the authors

Alexander A. Andreev — Doctor of Medicine, Professor, General Surgery Department, Deputy Director of the Institute of Surgical Infections for Research, Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko. E-mail: sugery@mail.ru.

Антон Петрович Остроушко — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. E-mail: antonostroushko@yandex.ru.

Анастасия Юрьевна Лаптиёва — студентка 5 курса лечебного факультета Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. E-mail: laptievaa@mail.ru.

Александр Анатольевич Глухов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. E-mail: glukhov-vrn@yandex.ru.

Anton P. Ostroushko — Candidate of Medicine, Associate Professor, General Surgery Department, Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko. E-mail: antonostroushko@yandex.ru.

Anastasia Yu. Laptiyova — 5th year student of Medical Faculty, Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko. E-mail: laptievaa@mail.ru.

Alexander A. Glukhov — Doctor of Medicine, Professor, Head of the General Surgery Department, Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko. E-mail: glukhov-vrn@yandex.ru.