



**А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, Р.В. Карпова, Т.П. Некрасова**

## **РЕГЕНЕРАЦИЯ ЦИРРОТИЧЕСКОЙ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*Первый Московский госудастрвенный медицинский университет им. И.М.Сеченова,  
Кафедра факультетской хирургии №1,  
Кафедра патологической анатомии лечебного факультета.  
Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д.6. E mail: radmila.71@mail.ru*

Цель: исследовать действие криопреципитата, введенного в цирротически измененную ткань печени у 22 кроликов.

Материалы и методы: цирроз печени у кроликов был вызван подкожным введением им тетрахлометана в течение трех месяцев. После получения цирроза печени все кролики были разделены на две группы. Для стимуляции регенерации печени 1 группе (12 кроликов) в печень вводили криопреципитат, 2 (10 кроликов) - гепатопротектор. Криопреципитат вводили чрескожно в печень, пункционным методом под контролем УЗИ, гепатопротектор - подкожно. Результаты оценивали, выполняя биопсию печени под контролем УЗИ.

Результаты: морфологически доказано, что под действием криопреципитата ускоряются процессы регенерации печеночной ткани, снижается лимфо-макрофагальная инфильтрация, формируется печеночная долька с правильным балочным строением гепатоцитов. Процессы регенерации в печени сопровождаются улучшением клинической картины заболевания. После введения гепатопротектора достоверных морфологических и клинических изменений не было.

Заключение: таким образом, криопреципитат, введенный пункционным методом в цирротически измененную ткань печени, является стимулятором ее регенерации, что улучшает клиническую и морфологическую картину заболевания.

*Ключевые слова:* печень, цирроз, регенерация, криопреципитат, кролики, ультразвук.

**F.A. Chernousov, T.V. Khorobrykh, R.V. Karpova, T.P. Nekrasova**

## **REGENERATION OF THE CIRRHOTIC LIVER RABBITS IN INTRAHEPATIC INTRODUCTION KRIOPRECIPITATA**

*SI.M. Sechenov Moscow Medical University,  
Department of faculty surgery №1,  
Department of pathology anatomy.  
6 B. Pirogovskaya st., Moscow, Russia.*

Purpose: to study the effect of cryoprecipitate, keeping percutaneously under ultrasound on cirrhotic liver tissue 22 rabbits.

Materials and methods: cirrhosis of the liver in rabbits was caused by subcutaneous injection of carbon tetrachloride for three months.

Results: after receiving 22 the rabbit liver cirrhosis were divided into two groups. To stimulate liver regeneration first group (12 rabbits) was injected into the liver cryoprecipitate second (10 rabbits) -hepatoprotektor. Cryoprecipitate was injected percutaneously into the liver, puncture method under ultrasound, hepatoprotector - subcutaneously. The results were evaluated by performing a liver biopsy under ultrasound guidance. Morphologically proved that under the influence of cryoprecipitate accelerates regeneration of liver tissue, reduced macrophage infiltration LIFO-formed hepatic lobule with the correct beamed structure of hepatocytes. Regeneration processes in the liver accompanied by improvement of the clinical picture of the disease. After the introduction of hepatoprotector reliable morphological and clinical changes were made.

Summary: thus, cryoprecipitate entered puncture method in cirrhotic liver tissue regeneration is a stimulant that improves the clinical and morphological picture of the disease. Keywords: liver, cirrhosis, regeneration, cryoprecipitate, rabbits, ultrasound.

*Keywords:* liver, cirrhosis, regeneration, cryoprecipitate, rabbits, ultrasound.



## Введение

В отечественной и зарубежной литературе накоплен значительный опыт диагностики и лечения больных циррозом печени. Однако существуют проблемы излечения таких больных. Ежегодно от цирроза печени погибает 300 000 тысяч больных [1,2,3].

Известно, что печень обладает способностью к репаративной регенерации, равной которой нет ни в одном органе [4,5,6,7,8,9,10]. В основе регенерации паренхимы лежат процессы гипертрофии и гиперплазии гепатоцитов за счет гипертрофии и гиперплазии их ультраструктур. В развитии фиброза принимают участие как фибробласты портальных трактов, так и трансформированные в миофибробласты под влиянием различных экзо- и эндогенных факторов клетки Ито [4,5,11,12,13]. Механизмы регуляции регенеративных процессов в печени изучены недостаточно. Это продолжает привлекать исследователей к поиску более эффективных и малотравматичных методов стимуляции физиологически сбалансированной регенерации элементов паренхимы и стромы, которая будет способствовать нивелированию имеющегося фиброзного поражения и связанных с ним явлений портальной гипертензии.

Известны различные способы хирургической стимуляции регенерации печени, в частности: лазерная резекция, посегментарная частичная резекция, интраоперационная лазерная очаговая коагуляция диафрагмальной поверхности печени, очаговая криодеструкция, очаговая или полная электрокоагуляция поверхности органа, а также внутрибрюшинное применение экстракта кипяченого материала, стволовых клеток, аллогенных гепатоцитов, аллопланта в эксперименте на животных [4,5,6,7,14,16,11,17,13,19].

К сожалению, эффект большинства из вышеуказанных способов хирургической стимуляции регенерации является достаточно травматичным для цирротически измененной печени, а их стимулирующий эффект является кратковременным. Считается, что стимуляторами регенерации являются вещества, образующиеся в момент гибели печеночных клеток на месте нанесения одного из видов хирургического или термического воздействия. Недостаточно изучены процессы биодegradации соединительной ткани, неупорядоченное накопление которой является основой цирроза печени [6,8,16,3,20,13].

Целью исследования явилось изучение влияния криопреципитата, введенного внутривенно под контролем ультразвукового исследования (УЗИ), на морфологическую структуру печеночной ткани у кроликов с циррозом печени токсической этиологии.

## Материал и методы

Под наблюдением находились 22 кролика (12 – группа наблюдения, 10 – контрольная группа). Вес кроликов составлял от 1,7 до 2,5 кг. Цирроз печени был смоделирован нами на 22 кроликах путем введения 50% тетрахлорметана (на оливковом масле) подкожно 2 раза в неделю в течение 3х месяцев. Дозу подбирали, учитывая массу кроликов - 0,2мл на 1кг веса кролика, - т.е. однократно вводили по 0,4 мл тетрахлорметана. Для подтверждения развития цирроза печени всем 22 кроликам была выполнена биопсия печени под контролем УЗИ иглой Quick – Core 18 Гожей: через 3 месяца с момента начала введения

тетрахлорметана. Концентрат фибриногена получали в ходе стандартной сдачи крови из плазмы одного донора, методом холодного осаждения - криопреципитирования. В состав криопреципитата входят фибриноген, фибринстабилизирующий фактор FXIII, фибронектин, плазминоген, альбумин и глобулярные фракции, IgA, IgM, IgG, С-реактивный белок, С3-4 фракции компонента, ЦИК,  $\alpha$ -,  $\gamma$ -интерферон, интерлейкины-1 $\beta$ , 2, 4, 6, 8, фактор некроза опухолей  $\alpha$ , церулоплазмин,  $\alpha$ 1-антитрипсин,  $\alpha$ 2-макроглобулин,  $\beta$ 2-микроглобулин, трансферрин. Криопреципитат проверяли в соответствии с действующими нормативными актами: по общему количеству белка, фибриногена, по чистоте препарата, стерильности, апиrogenности, нетоксичности [14]. Перед применением его размораживали в течение 3-5 минут и набирали в шприц. После подтверждения диагноза цирроз печени 12 кроликам из группы наблюдения под контролем УЗИ был введен криопреципитат в печень (по правому подреберью - в правый латеральный, передне-средний и левый латеральный сегменты) иглой 25 Gauge по 1мл, в каждую указанную точку под контролем УЗИ. Контрольной группе (10) кроликов после получения цирроза печени ежедневно в течение 6 недель вводили внутривенно гепатопротектор – гептрал 10 мг на 1кг веса. Контрольное исследование проводили через 3, 6, 9 месяцев после введения препаратов в печень, проводя биопсию печени под контролем УЗИ. Время проведения биопсии печени составляло в среднем 10-15 мин., введение криопреципитата в печень - от 15 до 20 мин. Осложнений во время проведения операции введения криопреципитата и диагностической биопсии печени мы не наблюдали. Операции проводили под анестезией (внутривенное введение реланиума 0,5%-0,5мл, дроперидола 0,25%-0,5мл). Дроперидол не оказывает токсического действия на печень. Реланиум оказывает слабое токсическое действие на печень.

Во всех случаях проводили гистологическое исследование парафинных срезов, которые окрашивали гематоксилином-эозином, пикрофуксином по ван Гизону (для оценки состояния соединительной ткани), а также проводили PAS-реакцию (для выявления гликогена) и реакцию Перлса (для выявления гемосидерина). Морфологические изменения в печени оценивали полуколичественно.

Содержание и использование животных для эксперимента, соответствовало законам МЗ СССР (приказ NQ 755 от 12 августа 1977г.).

При статистической обработке полученных результатов использовали однофакторный дисперсионный анализ, парный критерий Стьюдента – для анализа количественных признаков. Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ для IBMPC «Primer of Biostatistic Version A.Glantz» Различия считались достоверными при  $P < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Через 3 месяца после введения тетрахлорметана у всех кроликов была отмечена слабость, адинамия, выпадение шерсти, снижение массы тела на 400-500 г. При УЗИ брюшной полости было отмечено увеличение размеров печени у 17 из 22 кроликов, у 5 была увеличена правая и средняя доли, левая соответствовала норме, повышение плотности ткани печени было у всех 22 кроликов. Диаметр воротной вены у всех кроликов варьировал по данным УЗИ от 4 до 6 мм. Асцит мы наблюдали у 4 из 22 кро-



ликов. Селезенка, по данным УЗИ, была увеличена у 7 из 22 кроликов и составляла от 10-12 см<sup>3</sup>.

При морфологическом исследовании ткани печени кроликов через 3 месяца от начала введения тетрахлорметана во всех биоптатах выявлено нарушение долькового и балочного строения паренхимы была разделена средней ширины фиброзными септами на мелкие фрагменты, в центре которых были очаги соединительной ткани. У 18 из 22 кроликов отмечен субтотальный некроз гепатоцитов, много апоптозных телец, отдельные гепатоциты в состоянии мелкокапельной жировой дистрофии, в фиброзных септах пролиферация мелких желчных дуктулов. У 7 из 22 кроликов выявлен холангит (слабый и умеренный) и перидуктальный склероз, жировая дистрофия гепатоцитов, умеренный холестаз. У 5 из 22 кроликов холестаз был более выраженным. У 6 из 22 кроликов умеренный полиморфизм гепатоцитов проявлялся формированием крупных клеток полигональной формы с крупными ядрами, в которых при PAS реакции обнаружен гликоген.

Таким образом, через 3 месяца от начала введения тетрахлорметана, у всех кроликов был морфологически достоверно подтвержден цирроз печени с субмассивным некрозом и стеатозом гепатоцитов, холестазом и холангитом ( $p < 0,05$ ). Проведенные исследования различных авторов, свидетельствуют об отсутствии обратного развития цирроза печени кроликов, полученного с помощью тетрахлорметана [14,15,8,16,11,18].

Через 3 месяца после введения криопреципитата при морфологическом исследовании биоптатов у 12 кроликов мы наблюдали умеренную гиперплазию гепатоцитов, местами синусоиды были сдавлены, мы выявили единичные короткие тонкие перипортальные септы, умеренный склероз стенок центральных вен. Гепатоциты находились в состоянии диффузно выраженной гидропической дистрофии.

Таким образом, через 3 месяца после введения криопреципитата у 12 кроликов была выявлена очаговая гиперплазия и умеренная гидропическая дистрофия гепатоцитов, признаки цирроза печени.

В контрольной группе была морфологическая картина цирроза печени, слабая гиперплазия гепатоцитов, выраженная гидропическая дистрофия гепатоцитов.

Через 6 месяцев после введения криопреципитата при гистологическом исследовании биоптатов мы наблюдали пеструю морфологическую картину (различия определялись как между долями в одной печени, так и у разных кроликов): у 7 из 12 кроликов хотя бы в одной из долей печени были признаки цирроза - портальные тракты звездчатой формы, порто-портальные септы, слабая лимфо-макрофагальная инфильтрация стромы, умеренная мелко-крупноккапельная жировая дистрофия и гиперплазия гепатоцитов (рис.1).

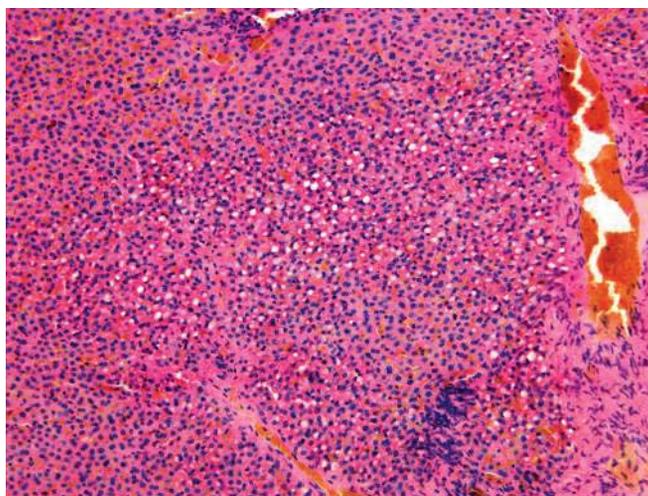


Рис. 1. Формирование порто-портальных септ с лимфо-макрофагальной инфильтрацией. Жировая дистрофия гепатоцитов. Окр. гематоксилин-эозин. X200.

У 3 из 12 кроликов хотя бы в одной доле паренхимы печени была сложена из мелких относительно мноморфных гепатоцитов, среди которых определялись единичные двуядерные клетки.

Содержание гликогена в цитоплазме гепатоцитов было значительно снижено. Балочное строение прослеживалось не везде. Складывалось впечатление об очаговой гиперплазии гепатоцитов. Мы выявили выраженное полнокровие сосудов портальных трактов и центральных вен. У 2 из 12 кроликов отмечена очаговая жировая дистрофия гепатоцитов, их гиперплазия.

Таким образом, при исследовании биоптатов через 6 месяцев после введения стимулятора регенерации печени, у всех кроликов после введения криопреципитата вы-

явлены признаки очаговой гиперплазии и слабого стеатоза гепатоцитов, цирроза печени.

В контрольной группе мы отметили уменьшение выраженности гидропической дистрофии гепатоцитов, слабую очаговую лимфо-макрофагальную инфильтрацию фиброзной стромы и гиперплазию гепатоцитов.

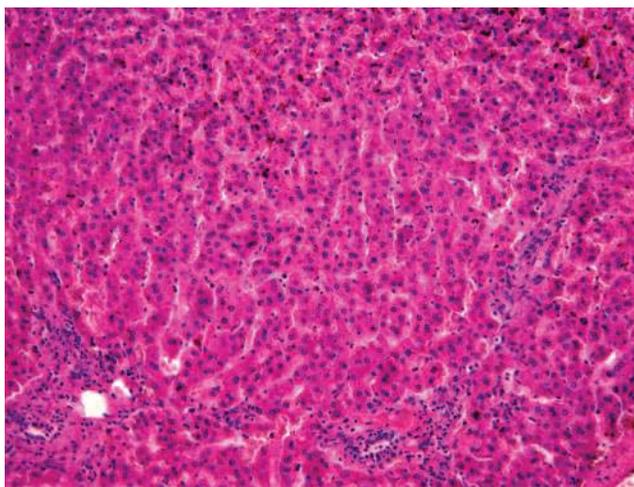
Через 9 месяцев после введения криопреципитата у 2 из 12 кроликов (группа исследования) при исследовании ткани печени из правого латерального сегмента было выявлено хроническое венозное полнокровие. В фиброзных септах мы выявили умеренную лимфо-макрофагальную инфильтрацию, слабо выраженный холангиолит. При исследовании левого латерального сегмента печени этих кроликов наблюдали слабую очаговую крупноккапельную



жировую дистрофию гепатоцитов, умеренный воспалительный лимфо-макрофагальный инфильтрат в строме, включая стенки желчных протоков, в просветах которых был детрит и лейкоциты.

У 5 кроликов при исследовании печени из правого латерального сегмента выявлена слабая очаговая крупно-мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, ядра части гепатоцитов вблизи портальных трактов были фрагментированы (кариорексис); содержание гликогена в цитоплазме гепатоцитов снижено. Фиброзная строма была с умеренной лимфо-макрофагальной инфильтрацией и примесью плазмочитов. У 2 из 5 кроликов так же в правом латеральном сегменте печени было резко выраженное венозное полнокровие, дольковое и балочное строение нарушено, встречались многоядер-

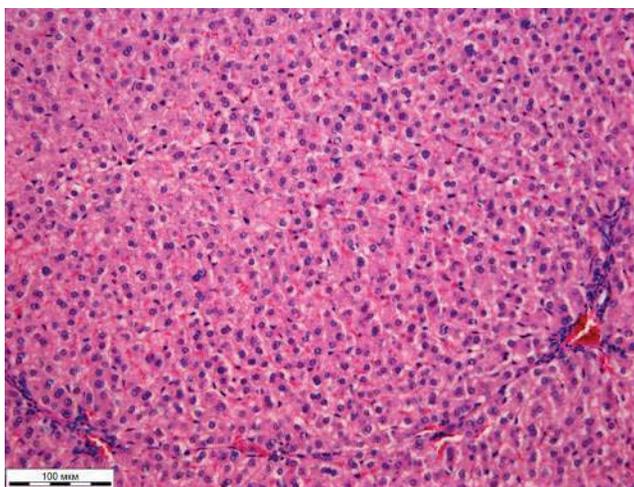
ные гепатоциты. В фиброзных септах мы определили очаговую пролиферацию мелких желчных дуктулов. При PAS-реакции содержание гликогена в цитоплазме гепатоцитов было снижено, фиброзные септы позитивно окрашены. При исследовании пунктатов из левого латерального сегмента этих 5 кроликов была отмечена тенденция к нарушению долькового и балочного строения - многочисленные перипортальные длинные септы (порто-центральные и порто-портальные). В септах мы наблюдали слабую лимфо-макрофагальную инфильтрацию, умеренную пролиферацию желчных дуктулов. Можно сказать, что у этих кроликов мы выявили неполный септальный цирроз печени с признаками выраженной регенерации и множеством многоядерных гепатоцитов (рис. 2).



**Рис. 2.** Увеличение количества двухъядерных и пролиферирующих гепатоцитов. Слабый стеатоз гепатоцитов. Окр. гематоксилин-эозин. X200.

При исследовании пункционного материала остальных 5 кроликов в правом латеральном сегменте мы наблюдали мелкие очажки делящихся гепатоцитов. В отдельных фиброзных септах была слабая лимфо-макрофагальная инфильтрация. Выраженная пролиферация

мелких дуктулов определялась нами в фиброзных септах. У 2 из 5 кроликов был умеренный полиморфизм гепатоцитов, было множество двухъядерных гепатоцитов, апоптотные тельца, вблизи отдельных портальных трактов очажки пролиферирующих гепатоцитов (рис. 3).



**Рис. 3.** Участки репаративной регенерации. Увеличение количества двухъядерных и пролиферирующих гепатоцитов. Окр. гематоксилин-эозин. X400.



Единичные внутридольковые желчные капилляры были расширены, заполнены желчью. Пролиферация желчных дуктулов наблюдалась нами на периферии фиброзных септ. В левом латеральном сегменте у 5 кроликов мы обнаружили апоптозные тельца, регенерирующие и

двухъядерные гепатоциты (рис. 4), некроз в цитоплазме клеток стенки синусоида. В полях фиброзной ткани мы видели отдельные замурованные гепатоциты, остатки структур порталных трактов, была выражена пролиферация желчных дуктулов.

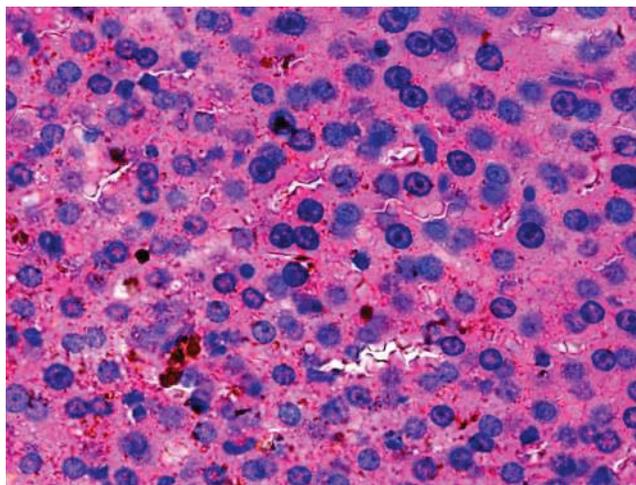


Рис. 4. Увеличение количества двухъядерных и пролиферирующих гепатоцитов. Окр. гематоксилин-эозин. X100.

Таким образом, через 9 месяцев с начала введения высококонцентрированного белка (криопреципитата) в цирротическую ткань печени 12 исследуемых кроликов были выявлены явные признаки регенерации печеночной ткани, в виде пролиферирующих, двухъядерных гепатоцитов, с правильной балочной структурой. Следует отметить, что после введения криопреципитата в ткань печени кроликов мы не получили исходную структуру печени, как до введения тетрахлометана. Введенный в цирротическую ткань печени криопреципитат, стимулирует регенерацию сохранившейся, неизменной печеночной ткани, которую мы наблюдали через 9 месяцев. Вновь образованный участок регенерации (с правильной балочной структурой гепатоцитов) при разрастании оттесняет имеющуюся соединительную ткань.

В контрольной группе мы выявили признаки постнекротического цирроза печени, умеренной гидропической дистрофии гепатоцитов, слабой очаговой лимфо-макрогальной инфильтрации фиброзной стромы, слабой гиперплазии гепатоцитов.

Процессы регенерации в печени сопровождалась улучшением клинической картины заболевания. Так после введения криопреципитата через 3 месяца отмечена положительная динамика: улучшился аппетит кроликов, они стали подвижнее, повысилась их масса, шерсть стала более блестящей и гладкой. В контрольной группе данные признаки были менее выраженными. Положительная динамика была также отмечена при УЗИ брюшной полости кроликов: асцита не было, плотность печени соответствовала норме, уменьшение размеров органа мы не наблюдали. Признаки портальной гипертензии мы оценивали по диаметру воротной вены (УЗИ), которая до введения стимулятора регенерации составляла от 1-2мм. После получения цирроза печени у всех 22 кроликов диаметр воротной вены варьировал от 4 до 6мм ( $p < 0,05$ ). Через 9 месяцев после введения криопреципитата в печень у 10 из 12 кро-

ликов (в группе исследования) мы отметили уменьшение диаметра воротной вены до 2-3мм ( $p < 0,001$ ), у 2 других уменьшение диаметра мы не наблюдали. В контрольной группе через 9 месяца у 6 кроликов изменения диаметра воротной вены не было, у 4 диаметр варьировал от 3 до 4 мм и сохранялся асцит ( $p < 0,007$ ). Уменьшение размеров селезенки после введения криопреципитата в цирротическую ткань печени мы не выявили как в контрольной группе, так и в группе исследования.

Можно предположить, что под действием криопреципитата в ткани печени при циррозе ускоряются процессы регенерации гепатоцитов (появление двухъядерных и пролиферирующих клеток). Однако следует отметить, что восстановления исходной структуры печени мы не наблюдали ни у одного животного, что согласуется с данными литературных источников о том, что полного рассасывания фиброзной ткани в печени при циррозе не происходит [14,15,8,16,21,11]. Вновь образованный участок регенерации в области введения криопреципитата, увеличиваясь в размерах, оттесняет фиброзную ткань печени, увеличивая бугристость органа и улучшая клиническую картину заболевания. У части кроликов развился гнойный холангит, вероятно, обусловленный инфицированием пункционного канала.

Улучшение клинической и морфологической картины заболевания после введения криопреципитата происходит за счет входящего в его состав высококонцентрированного фибриногена, который является природной матрицей регенерации, "мостиком" между процессами альтерации, коагуляции и регенерации, одним из управляющих рычагов коагуляционного потенциала крови [13,14,15]. Кроме фибриногена в состав криопреципитата входят фибринстабилизирующий фактор, фибронектин, плазминоген, и иммуностимулирующий комплекс (C3, C4 компонент комплемента, иммунорегуляторный цитокин IL2, провоспалительные цитокины IL 6, IL1, IL 8, IL 4,



интерферон,  $\alpha 1$  – ингибитор протеаз, циркулирующие иммунные комплексы,  $\alpha 2$  макро и  $\beta 2$  микроглобулины), которые позволяют снизить воспалительный процесс в паренхиме печени, стимулировать регенерацию, а так же улучшить гемокоагуляцию [22,20,23]. Морфологически доказано, что вновь образованные участки регенерации формируют полноценные печеночные дольки, которые способствуют восстановлению клинической картины заболевания [23].

## Выводы

Таким образом, высококонцентрированный раствор фибриногена, введенный пункционным методом в цирротически измененную ткань печени, является стимулятором ее регенерации, улучшая клиническую и морфологическую картину заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Губергриц, Н.В. Хронические гепатиты и циррозы печени. Современные классификации, диагностика и лечение / Н.В. Губергриц. - Донецк. 2002. - 166с.
2. Шуппан, Д. Фиброз печени: патогенез, диагностика, лечение / Д. Шуппан. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 2001. - Т. XI - №4. - С. 72 - 74.
3. Ахунджанов Б.А., Алимов В.А. Гистоморфологические изменения печени после частичной резекции цирротически измененного органа. Хирургическое лечение цирроза печени с использованием стимуляторов регенерации. /Ахунджанов Б.А., /Ахунджанов Б.А., Ташкент: изд. им. Ибн Сины. -1991.- 19-32с.
4. Байбеков, И.М., Ворожейкин, В.М., и др. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона на ультраструктуру и пролиферацию клеток печени при экспериментальном гепатозе и циррозе. Бюлл.экспер. биол. и мед. / И.М. Байбеков, В.М. Ворожейкин. - 1992. - № 4.-С.424-426
5. Ерамишанцев, А. К., Готье, С. В. Клинический опыт трансплантации печени НЦХ РАМН. Рос.журн.гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. / А. К. Ерамишанцев.1995. - Т.5, -№3. – С.15 – 18.
6. Ишенин, Ю.М., Потапов, А.В., Чесновский, В.М. Хирургия цирроза печени / Ю.М. Ишенин, А.В. Потапов, В.М. Чесновский. – Нижнекамск, 2005.- 176с
7. Кавтиашвили, К.Г., Габуния, У.А. Стимуляция пролиферативных и метаболических процессов в печени после введения аллогенных гепатоцитов. Бюлл. экспер. биол. и мед. / К.Г. Кавтиашвили, У.А. Габуния. – 1991. -№ 9. – С.315-317.
8. Саркисов, Д.С., Рубецкой Л.С. Пути восстановления цирротически измененной печени / Д.С. Саркисов, Л.С. Рубецкой. -М., 1965. - 139с.
9. Vig P., Russo F. P., Edwards R. J. et al. The sources of parenchymal regeneration after chronic hepatocellular liver injury in mice // Hepatology.— 2006,— Vol. 43,— P. 316-324.
10. Wang X., Montini E., Al-Dhalimi M. et al. Kinetics of liver repopulation after bone marrow transplantation. Am. J. Pathol. 2002, Vol. 161, P. 565—574.
11. Carlson, B. M. Principles of regenerative biology / B.M. Carlson // Burlington: Elsevier Academic Press, 2007. - 379 p.
12. Issa R. et al. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix cross-linking / R. Issa, X. Zhoie, C.M. Constandinou et al. // Gastroenterology - 2004. - Vol. 126. - №7 - P. 1795-1808.
13. Miyamura M., Ono M., Kyotani S., Nishioka Y. Effects of shosaiko-to extract on fibrosis and regeneration of the liver in rats / M. Miyamura, M. Ono, S. Kyotani, Y. Nishioka // J. Pharm. Pharmacol. - 1998. - Vol. 50. - № 1. - P. 97-105.
14. Калашникова, М.М. Ультраструктурная характеристика процесса резорбции коллагена в цирротически измененной печени. Бюлл. экспер. биол. и медицины / М.М. Калашникова. 2000. - Т. 129.-№ 1.- С.4-11.
15. Сакута, Г.А. Клеточные механизмы регенерации цирротически измененной печени: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 14.00.27/ Сакута Г.А. - Санкт-Петербург, 1997. - 18с.
16. Солопаев, Б.П., Садовникова В.В., Ларин В.С. Влияние импульсного и постоянного магнитных полей на пролиферацию гепатоцитов регенерирующей печени. Регенерация печени. / Б.П. Солопаев, В.В. Садовникова, В.С. Ларин. Регенеративная терапия болезней печени: Сб. науч. трудов. - Горьк. мед. ин-т, 1985. - С. 5-10.
17. Guidotti J.E., Bregerie O., Robert A. et al. Liver cell polyploidization: a pivotal role for binuclear hepatocytes / J. E. Guidotti, O. Bregerie, A. Robert et al. // J. Biol. Chem. – 2003. - Vol. 278. - № 21 - P. 19095-19101.
18. Munoz-Torres E., Abad-Hernandez M. M., et.al. Effect of (+) cyanidanol-3 on experimental liver cirrhosis induced by carbon tetrachloride / E. Munoz-Torres, M. M. Abad-Hernandez et al. // An. Med. Interna. - 1989. - Vol. 6. – № 4. - P. 189-191.
19. Wang X., Foster M., Al-Dhalimy M. et al. The origin and liver repopulating capacity of murine oval cells. Proc. Natl Acad. Sci. USA.2003, Vol. 100, P. 11 881- 888.
20. Черноусов А.Ф., Фибриновый клей в абдоминальной хирургии / А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, А.М. Хаджибаев. – Ташкент, 2007. -240с.
21. Логинов, А.С., Аруин, Л.И. Клиническая морфология печени / А.С. Логинов, Л.И. Аруин. - М.: Медицина. 1985.- С. 239.
22. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Карпова Р.В. Малоинвазивные хирургические вмешательства под контролем УЗИ в лечении диффузных заболеваний печени. Вестник хирургической гастроэнтерологии./ Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Карпова Р.В. -2011, 4: 4- 9
23. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Карпова Р.В. Регенерация цирротической печени. кроликов при внутripеченочном введении криопреципитата. Бюлл.экспер. биол. и мед. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Карпова Р.В. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Карпова Р.В. - 2012. - № 8.С.424-427.

ПОСТУПИЛА 26.12.2014