

Современные взгляды на регенерацию печени

Проф. С.П. ЧИКОТЕЕВ, канд. мед. наук А.Н. ПЛЕХАНОВ, Н.Г. КОРНИЛОВ

Regeneration of the liver: current views

S.P. CHIKOTEEV, A.N. PLEKHANOV, N.G. KORNILOV

Научно-исследовательский институт хирургии (дир. — член-корр. СО РАМН Е.Г. Григорьев) ВСНЛ СО РАМН, Иркутск

Одним из уникальных свойств печени является ее способность регулировать свой собственный размер и рост [2, 6, 16, 23, 35, 36, 38, 49, 67]. Это свойство определяется основной ролью печени в метаболической регуляции и ее значением в жизни. Для реализации этих функций ткань печени отвечает на воздействие извне организма и на сигналы, и на метаболические команды, переданные посредством гормонов, цитокинов, факторов роста и нервной регуляции [13, 18, 22, 24, 25, 28, 29, 37].

Функциональный дефицит, обусловленный уменьшением количества ткани печени или гибелью клеток, вызывает пролиферативные процессы, которые в конечном счете приводят к восстановлению печеночных функций и архитектоники [4, 26]. Это достигается только в условиях тонкой координации среди гепатоцитов, различных типов непаренхиматозных клеток и компонентов внеклеточного матрикса. Вместе эти элементы составляют то, что было названо Rojkind и Greenwell микрорегуляцией печени.

Интересно, что в эксперименте и клинике печень отвечает как на недостаточность, так и на избыточность ее объема. Свидетельством тому служит факт, что печень, пересаженная в малом объеме реципиенту, вырастает, достигая оптимального для данного индивидуума объема [6, 47]. Избыточное количество ткани печени вызывает адаптацию массы и функции органа. Печень, имеющая избыточный для реципиента объем, не будет увеличиваться и может даже уменьшиться вследствие апоптоза гепатоцитов. Интересное наблюдение такого типа адаптации было у пациента после гетеротопической трансплантации печени: когда поврежденная собственная ткань печени восстанавливает функции, гетеротопически пересаженный орган атрофируется [6].

Наиболее выраженным примером регенерации печени является модель ее выращивания после резекции [7, 9, 15, 19, 25, 30, 35]. Отмечено, что после резекции 60 — 70% ткани печени происходит ее компенсаторная регенерация с образованием новых клеточных элементов путем митостатического деления оставшихся [5, 8, 9]. Таким образом, регенерация печени — это процесс компенсаторного роста, в котором резецированная доля не вырастает, а увеличивается масса оставшихся долей как следствие пролиферации клеток.

Уровень пролиферативной активности гепатоцитов в определенной степени зависит от объема резекции: чем большая часть печени удалена во время операции, тем выше пролиферативный пул клеток. Однако хирургам-гепатологам хорошо известен предел резекции массы паренхимы печени, превышение которого приводит к необратимым изменениям функционального состояния органа и затем к гибели организма. В условиях резекции 80 — 95% массы печени наблюдается десинхронизация вступления клеток в митоз, а при удалении 90% массы органа большая часть гепатоцитов оставшейся части печени уже неспособна синтезировать ДНК и делиться митозом [42].

В.С. Шапкин [3] сообщает об удачной резекции печени у больных с объемными образованиями и отмечает, что высокая способность паренхимы печени к регенерации позволяет без осложнений удалить 80 — 90% органа.

Однако удаление менее 40% ткани сопровождается малым синтезом ДНК, что заставляет высказать предположение о недостаточности пускового эффекта удаления малого количества ткани (возможно, при этих обстоятельствах не развивается функциональный дефицит) [5].

Известно, что после резекции 60 — 70% ткани печени оставшаяся часть испытывает значительный энергетический недостаток, сохраняющийся в течение 1-х суток. В дальнейшем происходит повышение энергетического статуса и приближение его к исходным величинам через 5 — 7 сут. Изменение энергетического состояния оставшейся части печени коррелирует во времени с митотической активностью гепатоцитов, которая отсутствует в первые сутки и проявляется на 2 — 3-й сутки после операции [49]. После резекции 80 — 85% ткани печени отмечается уменьшение периода между моментом операции и максимальной митотической активностью гепатоцитов [1].

Говоря об оценке регенеративной активности с современных позиций, следует иметь в виду критерии, обнаруживаемые при микроскопии, электронной микроскопии, изотопном и гистохимическом исследованиях.

Исследование иммуноферментным методом факторов роста гепатоцитов в сыворотке крови и происходящей при этом регенерации свидетельствуют о том, что их показатели достигали максимальных величин к концу 1-х суток после резекции печени. Максимальный уровень их в портальном и периферическом отделах составил соответственно 1,20 и 1,00 нг/мл. При развитии острой печеночной недостаточности показатели факторов роста гепатоцитов увеличивались и достигали соответственно 4,31 и 6,78 нг/мл за 2 дня до смерти больного [30].

Изучение регенерации печени на основании биохимических тестов

J. Pelton и соавт. (1999 г.) исследовали значимость функциональных проб в оценке степени паренхиматозного разрушения печеночной ткани и ее регенерацию после резекции печени. Функцию органа оценивали по показателям билирубина, общего белка, трансаминаз, сахара крови, протромбинового времени и уровня тромбoplastина на 3 — 5-е сутки после операции и через 2 — 4 нед после нее. После резекции доли печени показатели билирубина, трансаминаз, лактатдегидрогеназы, сахара и протромбинового времени увеличивались и к 4 — 5-м суткам возвращались к норме. После сегментэктомии не изменялись уровень билирубина и протромбиновое время, что свидетельствовало о значимости этих параметров в оценке регенерации печени. Остальные показатели изменялись аналогично, хотя и в меньшей степени.

Интенсивность печеночной регенерации и восстановления функции после резекции у взрослых и детей была различной (происходящие процессы контролировались такими маркерами, как уровень серологического белка, билирубина, щелочной фосфатазы, трансаминаз). У детей регенеративный процесс протекал более интенсивно независимо от объема резекции. К 90-му дню после операции масса и объем печени соответствовали дооперационным параметрам. При развитии печеночной недостаточности вначале отмечалось более интенсивное увеличение печени, хотя и не достигавшее нормальных величин к ожидаемому сроку [52, 62].

Доказано, что рутинные предоперационные исследования функции печени не всегда являются надежными критериями в оценке регенеративной способности органа после операции [38].

За последние годы созданы новые индикаторы мезенхимально-воспалительного синдрома и фиброгенеза [27, 41, 44, 50].

Весьма значимым индикатором регенераций служат показатели гиалуроната сыворотки крови. Исследования подтвердили зависимость уровня этого индикатора в сыворотке от регенеративной способности печени. У больных с уровнем гиалуроната ниже 200 нг/мл отмечалась существенная корреляция между регенерацией печени и степенью фиброза. В то же время при показателях данного маркера более 200 нг/мл какой-либо зависимости не выявлялось [38].

В качестве критерия печеночной регенерации предложен тест с исследованием дооперационного уровня щелочной фосфатазы. На основании проведенных исследований было доказано, что этот показатель характеризует в основном функциональное состояние печени после ее резекции, однако далеко не всегда является критерием морфологической регенерации и, следовательно, не отражает процесса увеличения количества печеночных клеток [37].

В экспериментах выявлена роль окиси азота в регенерации печени после ее резекции как наиболее раннего маркера, показывающего увеличение ткани органа уже в течение первых 2 — 4 ч после операции [117, 29].

Изучение регенерации печени на основании малоинвазивных методов

Для оценки регенерации печени и восстановления функции органа после резекции был предложен метод эмиссионной вычислительной томографии с ^{99m}Tc -коллоид. Так, через 50 дней послеоперационного периода отмечалось максимальное увеличение объема печени: $75 \pm 2\%$ по отношению к дооперационному. При этом восстановление функции печеночной паренхимы, оценивавшееся на основе расчета кофеина и гааактозы, происходило к концу 4-го месяца послеоперационного периода [19].

Регенеративные процессы в печени после различных видов резекции этого органа были также исследованы с использованием компьютерной томографии [54]. При наличии сопутствующего цирроза печени после удаления 65% объема увеличение к концу 1 года составляло 95,1%, при объеме резекции 30 — 35% этот показатель равнялся 63,9%, после сегментэктомии (15%) — 33%. Причем у пациентов без фонового цирроза печени были наиболее выраженными регенерация и восстановление функции [7]. Другие исследования доказали, что пролиферация гепатоцитов после операции не зависела от объема резекции и при наличии сопутствующих заболеваний печени происходила в 2 раза медленнее. При этом наиболее быстро объем печени увеличивался в течение 1-го месяца послеоперационного периода, более медленно — во 2-м и 3-м месяцах [66].

В оценке происходящей регенерации доказана также значимость радионуклидной скинтиграфии с использованием ^{99m}Tc -галактозил-серологического белка (^{99m}Tc -GSA). На основании анализа поглощения радиофармпрепарата гепатоцитом было отмечено увеличение функционирующей массы гепатоцита после операции по сравнению с дооперационной, несмотря на некоторое послеоперационное уменьшение печени в объеме [58].

Изучение регенерации при наличии цирроза печени

Изучение функциональных и морфологических изменений в печени после резекции ее в различном объеме и происходящей регенерации выявило различия в степени пролиферативных процессов у больных циррозом печени и без него. При сопутствующем циррозе объем органа полностью не восстанавливался и нормализация основных биохимических показателей была отсрочена [4, 7, 8, 66]. После обширной резекции печени максимальное увеличение оставшейся части отмечено в первые 3 нед с последующим уменьшением (к 1 году) по отношению к дооперационному объему органа [12].

Изучение ZfGF-фактора как маркера регенерации печени

Значимость определения гепаринсвязывающего *EGF-подобного* фактора роста гепатоцитов, обладающего высокой гепато-

тропностью, широко исследовалась в эксперименте и клинике [115, 63]. Хотя и является митогеном для культуры гепатоцитов крыс, мышей и человека, трудно установить физиологическую роль фактора в процессе регенерации у крыс. Ни fetalная, ни взрослая печень не вырабатывала этого фактора, и он не определялся в портальной крови как у здоровых крыс, так и после резекции печени. В эксперименте на мышах, влияние EGF -фактора было доказано с полной уверенностью. Слюнные железы мышей являются большим источником циркулирующего *EGF*. Так, удаление подчелюстных желез уменьшают концентрацию *EGF* в плазме на 50%, при этом повышения его уровня в плазме крови после резекции печени не происходило [115].

Резекция доли печени или нескольких сегментов у больных показала значительное увеличение концентрации *EGF-фактор* роста гепатоцитов, достигающей максимального уровня к 5 — 7-му дню послеоперационного периода. При небольшой резекции показатель практически не изменялся. Отсутствовала и зависимость между *EGF-фактором* с белковыми фракциями и уровнем аминотрансфераз, что свидетельствовало о ценности исследования данного маркера в регенерации печени [63]. Подтверждая безусловную роль *EGF-фактора* в пролиферации клеток печени, исследователи [211] отметили, что она непосредственно происходила в купферовских и эндотелиальных клетках, но не в гепатоцитах.

Изучение GC^{\wedge} -а-фактора как маркера регенерации печени

Экспериментальные и клинические исследования с применением иммуноферментного метода доказали также значимость *TGF-а-фактора* роста гепатоцитов в регенерации печеночной паренхимы после ее резекции. После удаления доли печени уровень *TGF-а* увеличивался и коррелировал с резецированным объемом печени и происходящим увеличением остающейся доли печени [57,61].

Изучение *HGF-фактора* как маркера регенерации печени

Роль гуморального *ЯСЪ*-фактора, стимулирующего пролиферацию гепатоцитов, остается неясной. Доказано, что его концентрация повышается в кровотоке в течение нескольких часов после резекции печени. Предположительно повышение уровня *HGF* в крови вскоре после операции стимулирует регенерацию печени [63]. Исследования, проводившиеся японскими учеными как в эксперименте, так и в клинической практике [20, 56, 57], показали отсутствие значимости *HGF* регенеративных процессах в печени после ее резекции.

Изучение регенерации печени на основании других факторов

В экспериментах была оценена значимость портальной гипертензии, возникающей в результате резекции печени как пускового механизма регенерации. Доказано, что портальное давление было повышенным непосредственно после резекции печени, причем оно было выше при объеме резекции 90% по сравнению с удалением 70% массы органа. Однако по мере уменьшения давления снижался уровень регенеративных процессов, что свидетельствовало об отсутствии его роли в пролиферации гепатоцитов, а высокое портальное давление способствовало лишь значительному нарушению функции печени [48].

Влияние продолжительной ишемии печени в процессе резекции на печеночную регенерацию зависело от ее времени [34]. Наиболее высокая пролиферативная активность была отмечена при длительности ишемии 30 мин и значительно меньшая — при 90 мин [31]. В то же время повторное пережатие связки в течение 15 мин при наличии цирротически-измененной печени не оказывало отрицательного влияния на пролиферативный пул клеток [60].

Регенеративные процессы в печени после операции были изучены на основании исследования зависимости между изменениями, происходящими в печени, и объемом селезенки. Выявлена обратная зависимость между увеличением объема печени и объемом селезенки [47]. При выполнении транскатетерной эмболизации селезеночной артерии объем печени увеличивался, несмотря на спленомегалию [65].

С целью контроля за происходящей регенерацией после обширной резекции печени (90%) исследовалась роль ретикулоэн-

дотелиальной системы. Повышение активности этой системы и введение в организм 20% глюкозы обеспечивали метаболическую поддержку и усиление темпов регенерации, что позволило улучшить выживание и прогноз после удаления большей функционирующей массы печени [11, 33].

Экспериментальные исследования подтверждают также значимость голодания перед удалением 90% массы печени в выживании и регенерации печени [46].

В качестве стимулятора печеночной регенерации использовался метод дооперационной портальной эмболизации, основанный на перераспределении портального кровотока с целью сти-

муляции гиперфункции оставшейся части печени после ее резекции [10, 14, 45, 55]. Результатом было увеличение объема непораженного участка органа на $83 \pm 58\%$ после 32-дневного интервала между портальной эмболизацией и операцией [45].

Таким образом, сложные механизмы регенеративных процессов в печени, в результате которых она самостоятельно поддерживает баланс между стимуляторами и ингибиторами, указывают на необходимость контроля и управления за происходящими в ней процессами, что позволит улучшить результаты хирургического лечения, особенно при резекции обширных объемных образований печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романова Л.К., Грушetskая О.О. Особенности пролиферации гепатоцитов при регенерации печени после субтотальной резекции: Материалы симпозиума "Способы регенерации и клеточного деления". М 1979; 54 — 58.
2. Усов Д. В., Меденцева Л.Н., Надобина М.С. О механизмах регенерации печени и ее стимуляции. Регенерация и клеточное деление: Материалы 5-й конференции. М 1968; 430 — 435.
3. Шапкин В.С. Предельно большие резекции печени в клинике. Клинир 1963; 10: 6 - 9.
4. Abakumova Olu., Kutsenko N.G., Fedorova L.M., Podobed O. V. Stimulation of regenerative processes and correction of the functional activity of the liver in its partial resection and toxic lesions. Vest Ross Akad Med Nauk 1996 (5); 36 - 41.
5. Arias I.M., Boyer J.L., Fausto N. et al. The Liver: Biology and Pathobiology. Third Edition. Raven Press, Ltd. New York 1994; 1628.
6. Chari R.S., Baker M.E., Sue S.R.M. Regeneration of a transplanted liver after right hepatic lobectomy. Liver Transpl Surg 1996; 2 (3): 233 - 234.
7. Chen M.F., Hwang T.L., Hung C.F. Human liver regeneration after major hepatectomy. A study of liver volume by computed tomography. Ann Surg 1991; 213 (3): 227 - 229.
8. Chijiwa K., Kozaki N. et al. Hepatic bile acid synthesis and DNA synthetic rate after partial hepatectomy. Br J Surg 1996; 83 (4): 482 — 485.
9. de Jong K.P., Brouwers M.A., Huls G.A., Dam A. Liver cell proliferation after partial hepatectomy in rats with liver metastases. Anal Quant Cytol Histol 1998; 20 (1): 59 - 68.
10. Elias D., Cavalcanti A., de Baere T. et al. Long-term oncological results of hepatectomy performed after selective portal embolization. Ann Chir 1999; 53 (7): 559 - 564.
11. Farianati F., Pengo V., Bassi N. et al. Monitoring liver regeneration after right hepatectomy. Ital J Surg Sci 1985; 15 (1): 75 — 77.
12. Fedorov V.D., Vishnevskij V.A., Podkolzin A.V. Functional and morphological changes and liver resection. Khirurgiia (Mosk) 1993; (6): 14 - 21.
13. Frago L.M., Gimenez A., Rodriguez E.N. et al. Pattern of methionine adenosyltransferase isoenzyme expression during rat liver regeneration after partial hepatectomy. FEBS Lett 1998; 24; 426 (3): 305 - 308.
14. Furuchi K., Usami M., Ogino M. et al. Effect of portal pooling on hepatic regeneration after partial hepatectomy preliminary report. Nippon Geka Gakkai Zasshi 1991; 92 (II): 1668.
15. Hashimoto M., Kothary P.C., Eckhauser F.E. et al. Treatment of cirrhotic rats with epidermal growth factor and insulin accelerates liver DNA synthesis after partial hepatectomy. Gastroenterol Hepatol 1998; 13(12): 1259 - 1265.
16. Hata Y., Une Y., Shinada Y. et al. Hepatic regeneration after major hepatectomy in children. Chir Pediat 1982; 23 (4): 271 - 275.
17. Hortelano S., Dewez B. Nitric oxide is released in regenerating liver after partial hepatectomy. Hepatology 1995; 21 (3): 776 — 786.
18. Hwang T.L., Chen M.F., Chen T. Augmentation of liver regeneration with glucagon after partial hepatectomy in rats. Form Med Ass 1993; 92 (8): 725 - 728.
19. Jansen P.L., Chamuleau R.A., van Leeuwen D.J. et al. Liver regeneration and restoration of liver function after partial hepatectomy in patients with liver tumors. Scand J Gastroenterol 1990; 25 (2): 112 — 118.
20. Kaneko A., Hayashi N., Tanaka Y. et al. Changes in serum human hepatocyte growth factor levels after transcatheter arterial embolization and partial hepatectomy. Am J Gastroenterol 1992; 87 (8): 1014 - 1017.
21. Kiso S., Kawata S. et al. Role of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor as a hepatotrophic factor in rat liver regeneration after partial hepatectomy. Hepatology 1995; 22 (5): 1584 - 1590.
22. Kitamura Y., Usami M., Kotani G., Iso A. et al. Endothelin in liver cell injury and regeneration after 70% hepatectomy with portal ischemia. Cardiovasc Pharmacol 1998; 31 Suppl 1: S 480 - 481.
23. Kobayashi M., Ogata T., Araki K. et al. Human liver regeneration after major hepatectomy. Ann Surg 1992; 216 (5): 616.
24. Kogut K.A., Nifong L. W. et al. Hepatic insulin extraction after major hepatectomy. Surgery 1998; 123 (4): 415 - 420.
25. Kubo S., Matsui-Yuasa J., Otani S. et al. Liver regeneration factor detected in human serum after partial hepatectomy. Am J Gastroenterol 1987; 82 (II): 1120 - 1126.
26. Kudryavtseva M.V., Emelyanov A.V. et al. Glycogen-forming function of hepatocytes in the rat regenerating cirrhotic liver after a partial hepatectomy. Tissue Cell 1998; 30 (2): 261 - 267.
27. Kwon A.H., Inada K., Uetsuji S. et al. Response of fibronectin to liver regeneration after hepatectomy. Hepatology 1990; 11 (4): 593 — 598.
28. Lai H.S., Chen W.J. Changes of serum and urinary neopterin concentrations in rats after partial hepatectomy. Eur J Surg 1999; 165(6): 604 - 608.
29. Lyoumi S.P. Nitric oxide synthase inhibition and the induction of cytochrome P-450 affect heme oxygenase-1 messenger RNA expression after partial hepatectomy and acute inflammation in rats. Crit Care Med 1998; 26 (10): 1683 - 1689.
30. Macintosh E.L., Gauthier T., Pettigrew N.M. et al. Hepatic fibrosis as a predictor of hepatic regenerative activity partial hepatectomy in the rat. Hepatology 1993; 17 (2): 307 - 309.
31. Maruyama H., Harada A., Kurokawa T. et al. Duration of liver ischemia and hepatic regeneration after hepatectomy in rats. J Surg Res 1995; 58 (3): 290 - 294.
32. Masson S., Davesau M., Hiron M. et al. Differential regenerative response and expression of growth factors following hepatectomy of variable extent in rats. Liver 1999; 19 (4): 312-317.
33. Matsuda M., Kato K., Mito M. Effect of RES on liver regeneration and survival after 90% partial hepatectomy. Nippon Geka Gakkai Zasshi 1994; 95 (9): 662 - 668.
34. Miyazaki M., Udagawa I., Koshikawa H. et al. Influence of hepatic ischemia on liver regeneration following hepatectomy. with special reference to the therapeutic choice for ruptured hepatoma. Can No Rinsho 1989; 35 (7): 787 - 792.
35. Morsiani E., Cappellari J., Fogli L. Regeneration of cirrhotic liver after partial hepatectomy. Minerva Chir 1986; 41 (3 — 4): 111 — 117.
36. Nagasue N., Yukaya H., Ogawa Y. Human liver regeneration after

- major hepatic resection. A Study of normal liver and livers with chronic hepatitis and cirrhosis. *Ann Surg* 1987; 206 (1): 30 - 39.
37. Nagino M., Nimura Y., Kamiya J., Kanai M. et al. Serum alkaline phosphatase after extensive liver resection: a study in patients with biliary tract carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1999; 46 (26): 766 - 770.
 38. Ogata T., Okuda K., Ueno T. et al. Serum hyaluronanasa predictor of hepatic regeneration after hepatectomy in humans. *Eur J Clin Invest* 1999; 29 (9): 780 - 785.
 39. Osigo S., Matsumoto T., Nimura Y. The role of polyamines in liver regeneration after hepatectomy with ischemic injury. *Surg Today* 1997; 27 (9): 833 - 839.
 40. Patricolo M., Paolucci N., Zangary A. et al. Hepatic resection in the fetal rabbit. Histologic comparison of tissue regeneration in the fetus versus the adult. *Minerva Chir* 1996; 51 (11): 971 - 977.
 41. Peres A., Deulofeu R., Clement M. et al. Serum Hialuronate reflects liver infalammation and fibrogenesis in alcoholic liver disease. *J Hepatology* 1995; 23: Suppl I: 139.
 42. Rabes H.M., Winching R., Tuzcek H. V. et al. Analysis of Cell Cycle Compartments of Hepatocytes after Partial Hepatectomy. *Cell Tissue Kinet* 1979: 6.
 43. Raper S.E., Kothary P.C., Kokudo N. et al. Hepatectomy impairs hepatic progressing of somatostatin-14. *Am J Surg* 1993; 165 (1): 84 - 94, discussion 94 - 95.
 44. Rimmel T., Rimmel U., Salupere T. Clinical significance of aminoterminal propeptide of type III procollagen and hyaluronat in follow-up of primary biliary cyrrhosis (PBC) patients. *Surrogate Markers to Asses Efficacy of Treatment in Chronic Liver Disease*. Basel 1995; 29.
 45. Roche A., Lasser P., de Baere, Elias D. Preoperative portal embolization: an effective means for inducing hypertrophy of the healthy liver and increasing indications for hepatic resection. *Chirurgie* 1998; 123 (1): 67 - 72.
 46. Sarac T.P., Sax H.C., Doerr R. et al. Preoperative lasting improves survival after 90% hepatectomy. *Arch Surg* 1994; 129 (7): 729 - 733.
 47. Sato K., Tanaka M., Tanikawa K. The effect of spleen volume on liver regeneration after hepatectomy - clinical study of liver and spleen volumes by computed tomography. *Hepatogastroenterology* 1995; 42 (6): 961 - 965.
 48. Sato Y., Koyama S., Tsukada K. et al. Acute portal hypertension reflecting shear stress as a trigger o liver regeneration following partial hepatectomy. *Surg Today* 1997; 27 (6): 518 - 526.
 49. Sato Y., Tsukada K., Hatakeyama K. Role of shear stress and immune responses in liver regeneration after a partial hepatectomy. *Surg Today* 1999; 29 (1): 1 - 9.
 50. Schruppan D. Serum markers of fibrosis. *Surrogate Markers to Asses Efficacy of Treatment in Chronic Liver Disease*. Basel 1995; 25.
 51. Shakoori A.R., Kokah R., Mahjabeen G. et al. Effect of mercuric chloride on the activities of some hepatic enzymes of regenerating rabbit liver following partial hepatectomy. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam* 1995; 45 (3): 177 - 184.
 52. Shamberger R.C., Leichtner A.M., Jonas M.M. et al. Long-term hepatic regeneration and function in infants and children following liver resection. *Am Coll Surg* 1996; 83 (4): 482 - 485.
 53. Shimada M., Matsumata T., Maeda T. Hepatic regeneration following right lobectomy: estimation of regenerative capacity. *Surg Today* 1994; 24 (1): 44 - 48.
 54. Szawlowski A.W., Faurous P., Saint-Aubert B. et al. Single photon emission computerized tomography (SPECT) for monitoring regeneration of the human liver after partial hepatectomy for secondary tumors. *Eur J Surg Oncol* 1986; 12(4): 389 - 392.
 55. Tanaka H., Kinoshita H., Hirohashi K. Two-stage hepatectomy with preoperative portal vein embolization in rats. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1994; 95 (2): 102 - 108.
 56. Tani M., Tomiya T., Yamada S. Regulating factors of liver regeneration after hepatectomy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33: Suppl: 29 - 32.
 57. Tomiya T., Hayashi S., Yanase M. et al. Serum transforming growth factor-alpha level can be a parameter for evaluating liver regeneration after partial hepatectomy in patients with liver cancer. *Semin Oncol* 1997; 24 (2 Suppl 6): 6 - 17.
 58. Toyama H., Ito K., Komori K, Sugioka A. et al. Evaluation of residual functional reserve and the early regeneration after the hepatic resection using asialoglycoprotein receptor imaging agent. *Kaku Igaku* 1995; 32(3): 323-329.
 59. Urabe T. Effect of LAK cells on liver regeneration after partial hepatectomy. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1991; 92 (5): 543 - 550.
 60. Usami M., Furuchi K., Shiroiwa H. Effect of repeated portal-triad cross-clamping during partial hepatectomy on hepatic regeneration in normal and cirrhotic rats. *J Surg Res* 1994; 57 (5): 541 - 548.
 61. Webber E.M., Fitzgerald M.J., Brown P.I. et al. Transforming growth factor-alpha expression during liver regeneration after partial hepatectomy and toxic injuri, and potential interactions between transforming growth factor-alpha and hepatocyte growth factor. *Hepatology* 1993; 18(6): 1422- 1431.
 62. Wheatley J.M., Rosenfield N.S. Berger L. et al. Liver regeneration in children after major hepatectomy for malignancy-evaluation using a computer-aided technique of volume measurement. *Surg Res* 1996; 15:61 (1): 183 - 189.
 63. Yamada A., Kawata S., Tamura S., Kiso S. et al. Plasma heparin-binding EGF-like growth factor levels in patients after partial hepatectomy as determined with an enzyme-linked immunosorbent assay. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 29: 246 (3): 783 - 787.
 64. Yamamoto H., Murawaki Y., Kawasaki H. Hepatic collagen synthesis and degradation during liver regeneration after partial hepatectomy. *Hepatology* 1995; 21 (1): 155-161.
 65. Yamanaka N., Okamoto E., Fujiwara S. et al. Hepato-portal- splenic dynamics after hepatectomies. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1988; 89 (9): 1422 - 1425.
 66. Yamanaka N., Okamoto E., Kawamura E. et al. Dynamics of normal and injured human liver regeneration after hepatectomy as assessed on the basis of computed tomography and liver function. *Hepatology* 1993; 8 (1): 79 - 85.
 67. Zoli M., Marchesini G., Melli A. et al. Evaluation of liver volume and liver function following hepatic resection in man. *Liver* 1986; 6 (5): 286-291.

Поступила 22.09.2000