

Профессор Косых А. А., профессор Цапок П. И., доцент Кудрявцев В. А., Зубков И. В., Козвонин В. А., Большухин С. Ю.

РЕГЕНЕРАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Кировская государственная медицинская академия

Одной из важнейших проблем современной медицины является проблема компенсаторно-приспособительных процессов. Эти процессы играют большую роль в восстановлении нарушенных функций. По мнению Д.С. Саркисова (28), в стадии компенсации и в процессе выздоровления организм часто использует одни и те же выработанные в процессе эволюции реакции, и хотя реакции, с помощью которых организм реализует фазу компенсации и выздоровления, идентичны, сами эти процессы принципиально различны. Это различие состоит в том, что восстановительный процесс нередко заключается в обратном развитии именно тех изменений, которые по ходу заболевания сложились как компенсаторные. Так, в случае резекции внутренних органов восстановление нарушенных функций осуществляется за счет компенсации этой функции остатком органа, который подвергается регенерационной гипертрофии (6).

Регенерация, по выражению М.А. Воронцовой (5), является процессом вторичного развития тканей и органов, вызванным повреждением. Этим регенерация отличается от эмбрионального развития. В результате повреждения ткани животных вновь вступают на путь развития. Для того чтобы клетки приступили к развитию, они должны испытать повреждение, утратить свое устойчивое состояние, при этом претерпеть дедифференцировку и приобрести способность к пролиферации. Дедифференцировка сопровождается увеличением относительных объемов ядер и ядрышек, увеличением числа свободных рибосом, исчезновением специальных органелл и включений в цитоплазме, редукцией мембран пластинчатого комплекса, уменьшением числа митохондрий и другими признаками (10).

Большое значение в этом плане имеет работа А.А.Клишова "Гистогенез и регенерация тканей" (10), в которой автор с гистогенетических позиций анализирует регенерацию структур различного уровня. Он определяет гистогенез как комплекс координированных во времени и в пространстве процессов детерминации, пролиферации, дифференциации, интеграции и адаптации клеток. Гистогенез, по его мнению, надо понимать не только как возникновение ткани в эмбриональном периоде, а и как процесс развития ткани после ее возникновения на всем протяжении жизни организма. В понятие гистогенеза включаются процессы эмбрионального и постнатального развития тканей, возрастная динамика и их изменения при старении организма. Автором сформулированы основные положения гистогенетической теории реактивности и регенерации тканей. На большом экспериментальном материале автор доказывает, что в основе репаративной регенерации лежат процессы физиологической регенерации, а физиологическая регенерация - это одна из важных закономерных сторон постнатального гистогенеза. Репаративная регенерация тканей, протекающая на основе закономерностей нормального гистогенеза, характеризуется значительным усложнением межклеточных и межтканевых взаимодействий в очаге повреждения. В связи с этим подчеркивается необходимость изучения специфики гистогенетических изменений регенерирующих тканей после их повреждения.

Изучение регенерации не только нормальных, но и патологически измененных органов, имеет огромное значение для медицины (28, 29, 30, 31). Лечебные мероприятия, направленные на восстановление нарушенных функций организма путем усиления естественных регенерационных процессов получили название **регенерационной терапии** (30).

Лечебный эффект методов регенерационной терапии печени основывается на том, что в ней происходит усиление пролиферации нормальных гепатоцитов, увеличение их числа и плоидности, повышение коллагенолитической активности клеток соединительной ткани, нормализация структуры и функции органа и резорбция избыточно разросшейся при патологии волокнистой соединительной ткани (12, 31).

В настоящее время предложен целый ряд методов регенерационной терапии. Среди них заслуживают внимания такие, как резекция печени, введение различных лекарственных препаратов, обладающих свойствами стимулировать регенерационные процессы (пуриновые и пиримидиновые производные, сирепар, хорионический гонадотропин, гидролизаты печени, кровозаменители и др.). Активно разрабатываются различные физические и физиотерапевтические методы воздействия на пораженную печень (магнитотерапия, лазерная терапия, светотерапия, озонотерапия, электростимуляция и др.).

Вопрос о механизмах регуляции процессов восстановления, несмотря на его чрезвычайную важность, остается наиболее сложным и наименее изученным в современном учении о регенерации. Мало данных о механизмах, контролирующих процессы регенерации печени. С этой целью изучается роль системы иммуногенеза, нервной системы, эндокринной системы, изучаются вопросы перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты.

Известно, что восстановление печени после повреждения происходит путем эндоморфоза, или регенерационной гипертрофии (5). В основе процесса регенерации лежат такие клеточные реакции, как пролиферация, детерминация, дифференцировка и специализация. При эндоморфозе восстановление происходит во всем органе путем образования множественных очагов клеточной пролиферации или путем гипертрофии имеющихся клеток в связи с увеличением в них числа внутриклеточных структур. Большая роль в процессах восстановления принадлежит межклеточному матриксу и взаимодействиям между гепатоцитами, лимфоцитами, макрофагами и фибробластами. Роль этих взаимодействий пока еще далеко не изучена. Межклеточный матрикс играет важную роль в миграции клеток. Известно также, что раздраженные печеночные макрофаги способны индуцировать пролиферацию гепатоцитов (22). По нашим данным (12) в печени при

циррозе почти в 10 раз возрастает объемная плотность волокнистой соединительной ткани и в 2 раза объемная плотность клеток соединительной ткани. Это увеличение идет, в основном, за счет фибробластов. Их количество увеличивается в 2,4 раза, а их доля в общем числе соединительнотканых элементов увеличивается до 22,6% (в норме - 18,7%). В 13 раз увеличивается количество тучных клеток, в 6 раз - количество макрофагов, в 4 раза увеличивается содержание коллагеновых белков, в 2 раза - содержание гексозаминов. В то же время коллагенолитическая активность ткани печени при циррозе снижается, что является одним из важных факторов накопления межклеточного коллагена.

После резекции печени активируются процессы резорбции фиброзной ткани. Через 24 часа коллагенолитическая активность ткани печени повышается на 44%, а через 2-е суток - в 2 раза. Это соответствует снижению содержания в печени коллагеновых белков почти в 2 раза, увеличению количества и объемной плотности печеночных макрофагов (клеток Купфера). При этом значительно снижается количество и объемная доля фибробластов, тучных клеток, резко уменьшается в печени содержание коллагена. Тесная обратная корреляция обнаруживается между содержанием в печени коллагеновых белков и митотической активностью гепатоцитов, максимум которых определяется через 48 часов после резекции. В период максимальной пролиферативной активности гепатоцитов функция клеток, синтезирующих коллагеновые белки, снижается, и, наоборот, в часы, когда наиболее активно идет синтез коллагеновых белков, гепатоциты не делятся.

Таким образом, проведенные исследования показали активную роль соединительной ткани в процессах регенерации патологически измененной печени. Резорбция избыточной соединительной ткани зависит от активности ее клеточных элементов (фибробластов, макрофагов, тучных клеток и др.). Поэтому для восстановления структуры печени и дифференцировки гепатоцитов необходима активация соединительной ткани (12, 14).

Хотя печень и относится к обновляющимся тканям, физиологическая регенерация ее происходит очень медленно. По нашим данным (12), в нормальной печени среднесуточный митотический индекс составляет всего 0,04%, в утренние часы он повышается до $0,19 \pm 0,01\%$. Стволовых клеток в печени не найдено, ее рост происходит за счет дифференцированных гепатоцитов, примыкающим к портальным трактам, находящихся в G₀ - фазе. Они постепенно мигрируют по печеночным трабекулам по направлению к центральным венам.

Несмотря на крайне низкую интенсивность физиологической регенерации, печень обладает поразительной способностью к репаративной регенерации, равной которой нет ни в одном органе как млекопитающих, так и человека.

После частичной гепатэктомии, при которой удаляют 2/3 печени, масса ее у крыс восстанавливается через 2 недели. Митотический индекс печени крыс, у которых удаляли около 30% ткани, через 2-е суток увеличивался в 30 и более раз. Для регенерирующей печени характерно сочетание гиперплазии с гипертрофией. Эти два процесса разрываются одновременно и обеспечивают быстрое восстановление утраченной структуры и функции органа.

О высоких регенерационных возможностях печени свидетельствуют эксперименты с многократными резекциями, при которых общая масса удаленной ткани в 2 и даже в 4 раза превышает массу нормальной печени. После каждой такой резекции масса восстанавливалась (30).

Печень человека также не является исключением. Прирост ее массы после обширных резекций составляет примерно 50 г в сутки (35). Сообщается о двух больных, у которых была произведена гемигепатэктомия по поводу гепатомы и метастаза рака (34). Через 6 месяцев, по данным ультразвукового и скинтиграфического исследования, компьютерной томографии и ангиографии, размеры и форма печени восстановились почти полностью, а в пункционных биоптатах отмечено нормальное строение органа. К 1987 г. в мировой литературе сообщалось о более, чем четырехстах операциях резекции печени при циррозах и хронических гепатитах (23). Среди них часть операций выполнена у детей 5-9 лет (4, 30). Исследования в этом направлении продолжаются (20).

Расширенные резекции печени используются при очаговых заболеваниях (гемангиома, альвеококкоз, рак печени и др.) (7, 9). Распространение получила частичная резекция печени при циррозе, которая включена в руководство для врачей как метод хирургического лечения цирроза печени (26).

Наряду с резекцией, с целью стимуляции регенерации цирротически измененной печени, некоторые авторы применяли электрокоагуляцию поверхности печени (33). С этой же целью применяют биологически активные вещества (пуриновые и пиримидиновые производные, сирепар, гормоны и др.). Клиническое применение хорионического гонадотропина человека в качестве стимулятора регенерации печени при хроническом гепатите у детей дало положительный эффект (14, 31).

Комплексная регенерационная терапия больных с циррозом печени, включая краевую резекцию печени или электротермокоагуляцию ее поверхности с интестинальной оксигенацией, и курс консервативной терапии хорионическим гонадотропином человека с другими биологически активными веществами, оказалась более эффективной, чем традиционные методы лечения. К 1990 г. в нашей стране выполнено более тысячи таких операций (11, 2, 3, 19, 23, 24, 25).

При хроническом гепатите, вызванном введением тетрахлорметана, митотический индекс гепатоцитов повышается до $10,62 \pm 1,06\%$. Несмотря на высокую пролиферативную активность гепатоцитов, количество нормальных клеток в течение суток почти не увеличилось (4,44 клетки на тест-площадь препарата, в норме - $8,54 \pm 0,2$ клетки). При циррозе печени митотическая активность гепатоцитов несколько ниже и составляет после удаления 30-40% печеночной ткани у крыс на 2-е сутки 8,7% (30).

В Кировской государственной медицинской академии в течение более 10 лет проводятся комплексные исследования по изучению влияния некоторых физических факторов на процессы регенерации нормальной и патологически измененной печени. По данной проблеме выполнены одна докторская (27) и три кандидатские диссертации (1, 8, 21).

Целью проводимых исследований является раскрытие механизмов влияния на нормальную и патологически измененную печень в условиях регенерации озона, лазерного излучения (0,63 мкм), некогерентного красного и синего света видимого диапазона и некоторых кровозаменителей (перфторан).

В результате проведенных исследований показано, что восстановительный процесс в печени нормальных крыс, подвергшихся резекции органа и облучению некогерентным красным светом в диапазоне 0,6 - 0,75 мкм с максимумом спектральной плотности при $\lambda=0,665$ мкм протекает на фоне низкого содержания коллагена и основных метаболитов соединительной ткани в печени. Облучение области печени нормальных крыс, подвергшихся резекции органа гелий-неоновым лазером $\lambda=0,633$ мкм вызывает уменьшение содержания коллагена и основного вещества соединительной ткани печени. При облучении области печени крыс с хроническим токсическим гепатитом в печени происходит резорбция избыточно образовавшейся соединительной ткани при активации тучных и купферовских клеток, нормализация объемной плотности соединительной ткани и снижение содержания коллагеновых и неколлагеновых белков (1, 21).

Изучение свободнорадикальных процессов в ходе регенерации облученной печени как нормальной, так и патологической, показало фазовый характер этих процессов (16). Облучение красным светом области печени стимулирует образование продуктов перекисного окисления липидов. Максимум показателей ПОЛ (показатель фотовспышки при люминесцентном исследовании и содержание МДА) определен на 2-3 сутки после резекции, когда происходит активация митотической активности гепатоцитов. При этом показатели антиоксидантной системы, определяемые хемилюминесцентным методом и по содержанию церуллоплазмينا в сыворотке крови, были снижены. Таким образом, показано, что облучение области печени у животных с хроническим гепатитом красным светом (0,60-0,75 мкм) стимулирует реакции ПОЛ на стадии образования первичных продуктов и усиливает регенерационный процесс в патологической печени (21).

При облучении области печени нормальных крыс синим светом $\lambda=450$ нм продолжительностью до 2-х мин. изменение показателей ПОЛ и АОА происходит синхронно (17). С увеличением времени облучения наблюдается разнонаправленность в действии красного и синего света. Наибольшие различия в их действии проявились на показателях ПОЛ. При хроническом гепатите облучение синим светом приводит к значительному повышению соотношения содержания МДА в эритроцитах и плазме крови. Различие с нормой составляет более, чем в 3 раза, а с ХГ без облучения на тот же срок - в 2 раза. Резекция печени как с облучением, так и без облучения снижает это соотношение в 2 раза и показатели приближаются к уровню контрольных гепатитных животных. Такая же тенденция содержания МДА обнаруживается и в печеночном гомогенате. Содержание МДА у облученных животных в 3 раза выше, чем в норме, и в 4 с лишним раза выше, чем у гепатитных контрольных животных. Под влиянием синего света активируется антиоксидантная система. Содержание церуллоплазмينا в плазме крови гепатитных облученных животных увеличивается более, чем в 2 раза по сравнению с нормой и в 1,5 раза по сравнению с контрольными гепатитными животными. Полученные данные показывают, что синий свет в данной дозе значительно усиливает процессы ПОЛ в печени у животных с хроническим токсическим гепатитом, в то время как красный свет заметно снижает эти процессы, активируя антиоксидантную систему. В то же время резекция печени при хроническом гепатите снимает остроту процесса и стабилизирует как ПОЛ, так и систему антиоксидантной защиты.

Изучение реакций свободнорадикального окисления в эксперименте на крысах линии Wistar при внутрибрюшинном введении различных доз озона (1, 10 и 100 мкг/кг массы тела в 0.85% растворе NaCl) в течение 10 дней позволило установить дозозависимый фазовый характер количественных сдвигов изучаемых показателей для эритроцитарных мембран и плазмы крови (18). Показано, что применение озона в терапевтических дозах сопровождалось понижением уровня МДА, диеновых конъюгатов, хемилюминесценции без существенных сдвигов холестерина и повышение общих липидов в плазме крови. Применение высоких доз озона (100 мкг/кг) приводило к срыву процессов адаптации, что сопровождалось активацией реакций свободнорадикального окисления на фоне выраженного снижения ферментативного и неферментативного звеньев в антиоксидантной системе защиты организма. В результате в плазме крови увеличивается содержание общих липидов на 60% по сравнению с нормой.

Введение озона животным с хроническим гепатитом в дозе 10 мкг/кг приводит к снижению общих липидов в плазме крови и нейтрального жира в печени. При этом в печени нормализуется количество и объемная плотность клеток соединительной ткани. Высокие дозы озона при хроническом гепатите вызывают резкое снижение ПОЛ как в плазме, так и в эритроцитах, примерно в 2 раза по сравнению с гепатитным контролем. В печеночном гомогенате уровень МДА сохраняется на высоких цифрах, превышая нормальный уровень в 2 раза. Соответственно активируется антиоксидантная система. Введение озона в дозе 10 мкг/кг массы тела приводит к резкому повышению содержания церуллоплазмينا в крови. При этом в печени значительно снижается, по сравнению с контрольными животными, количество нейтрального жира, нормализуется количество соединительнотканых клеток и их объемная плотность.

Проведенные исследования показали высокую эффективность озонотерапии при экспериментальном хроническом токсическом гепатите (18). Однако, его введение в организм должно быть строго дозировано.

Изучение влияния кровозаменителя на основе перфторуглеродной эмульсии (перфторана) при резекциях печени и окклюзии печеночно-двенадцатиперстной связки в эксперименте на крысах и кроликах позволило

открыть его новые свойства, лежащие в основе регенерационной терапии данным препаратом. Показаны его мембранотропные и иммуностропные свойства (27). Выявлена способность перфторана оказывать мембраностабилизирующий, антиоксидантный и иммуномодулирующий эффект, а также способность перфторана стимулировать биосинтез полиаминов. Введение перфторана животным после резекции печени стимулирует процессы репаративной регенерации. Митотический индекс гепатоцитов через 48 часов увеличивается в 50 раз, в то время как у животных контрольной группы он увеличивается в 35 раз. При введении препарата животным с хроническим гепатитом после резекции печени максимум митозов в печени наблюдается через 72 часа и превышает исходный уровень гепатитного контроля более, чем в 6 раз. В то время как митотический индекс гепатоцитов у животных с хроническим гепатитом после резекции без введения препарата вырос только в 4 раза по сравнению с контрольной группой. Усиление пролиферативных процессов приводит к более быстрой обратимости патологического процесса и резорбции фиброза. Число нормальных гепатоцитов после резекции печени и введения перфторана уже к 7 суткам приближается к норме. В то время как у животных, не получавших перфторан, нормализация не наступает и к месячному сроку. Количество волокнистой соединительной ткани и коллагена в печени приближается к норме через 7 дней после операции. У контрольных гепатитных животных эти показатели не нормализуются даже через 30 суток.

Полученные в эксперименте данные послужили основанием для использования перфторана в клинике. Исследования проведены у 35 больных с очаговыми заболеваниями печени с явлениями вторичного фиброза. Исследования показали, что применение перфторана при обширных резекциях печени обеспечивает более быстрое структурно-функциональное восстановление органа и снижает риск развития вторичного иммунодефицита после оперативного вмешательства, что способствует уменьшению числа послеоперационных осложнений и снижению летальности.

Изучение влияния низкоинтенсивного γ -излучения в эксперименте на крысах Wistar на процессы репаративной регенерации нормальной печени позволили получить новые интересные данные (8). Оказалось, что 30-суточное облучение животных в дозе 0,78 сГр с последующей резекцией печени угнетает пролиферативные процессы в органе на фоне достаточно большого числа митозов. Относительное количество дегенерирующих гепатоцитов увеличивается в 3-4 раза по сравнению с контрольной оперированной группой. Для гепатоцитов характерна гипертрофия и увеличение числа двуядерных клеток.

После 30-суточного облучения, проведенного в разные сроки после резекции (1, 2, 14, 30-е сутки), пролиферация гепатоцитов не выражена, характерна гипертрофия и увеличение числа дегенерирующих гепатоцитов. После предварительного 30-суточного облучения, последующей резекции печени и пролонгированного облучения через 1, 2, 14 и 30 сутки после операции наблюдается угнетение восстановительных процессов в печени. Облучение, проведенной через 1 и 2-е сутки после операции облученных предварительно животных приводит к достоверному повышению числа двуядерных гепатоцитов. Увеличение генетического материала в гепатоцитах является приспособительным явлением, обеспечивающим более высокую резистентность органа к действию радиации.

При локальном воздействии на печень фракционированного облучения в суммарной дозе 18,4 Гр выявляются компенсаторно-восстановительные процессы, проявляющиеся в гипертрофии гепатоцитов, достоверно высоким, по сравнению с контролем, количестве функционально более активных гепатоцитов со светлоокрашенными ядрами. В печени облученных животных выражена пролиферация гепатоцитов. После резекции печени через 2-е суток гепатоциты были значительно гипертрофированы, а относительная масса печени была выше, чем у не резецированных животных.

Список литературы:

1. Арасланов С.А. Влияние оптического излучения в спектральном диапазоне 0,6-0,75 мкм на соединительную ткань регенерирующей печени в норме и при хроническом гепатите. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2001.- 24 с.
2. Ардамацкая А.Н. Краевая резекция печени при затянувшемся хроническом гепатите и циррозе печени. - Вестник хирургии им. Грекова, 1973, № 6, С. 32.
3. Ахунджанов Б.А. Хирургическое лечение цирроза печени с использованием стимуляторов регенерации. - В кн. : Вопросы экспериментальной и клинической гастроэнтерологии. Вып. 2, Ташкент, 1973, С. 122.
4. Вайль С.С., Томашевский А.Ф. О нарушении и восстановлении морфологии и функции печени при циррозе ее у детей. - В кн.: Исследования острых и хронических изменений внутренних органов. М., 1962.- С. 100-123.
5. Воронцова М.А. Регенерация органов у животных. М.: Советская наука, 1949.- 271 с.
6. Воронцова М.А., Лиознер Л.Д. Физиологическая регенерация. М., Советская наука, 1955, 408 с.
7. Гальперин Э.И. Актуальные вопросы резекции печени. Хирургия, 1980.- № 1.- С. 49-57.
8. Гурьев Д.В. Особенности регенерации печени крыс Wistar при радиационном воздействии. Автореф. дисс. канд. биол. наук. Москва, 2003.-21 с.
9. Журавлев В.А. Большие и предельно большие резекции печени. Изд-во Саратов. ун-та, 1986.- 216 с.
10. Клишов А.А. Гистогенез и регенерация тканей. - Л.: Медицина, 1984.- 232 с.
11. Королев Б.А., Гагушин В.А. Хирургия циррозов печени. М.: Медицина, 1973.- 160 с.
12. Косых А.А. Соединительная ткань печени в норме, при хроническом гепатите и циррозе в условиях регенерации. Автореф. дисс. докт. мед. наук. - М., 1992.- 32 с.

13. Косых А.А. Регенерационная терапия и ее роль в комплексном лечении хронических болезней печени у детей. //Детская гастроэнтерология и проблемы педиатрии вчера, сегодня, завтра: Сб. Науч. Тр. Под ред. А.И.Волкова, Ю.П. Ипатова.- Н. Новгород: Изд-во Волго-Вятской академии гос. службы, 1999. – С. 65-66.
14. Косых А.А., Арасланов С.А. Роль межклеточного матрикса в регенерации печени. //Морфология, т. 17.- № 3.- С. 62.
15. Косых А.А., Арасланов С.А., Кудрявцев В.А., Луценко Е.В. Фотохимические эффекты когерентного и некогерентного красного света на регенерирующую печень в норме и при хроническом гепатите. //Биологические эффекты малых доз ионизирующей радиации и радиоактивное загрязнение окружающей среды: Тез. Докл. Международной конф./Сыктывкар, 2001.- С. 212-213.
16. Кудрявцев В.А. Перспективы биофизической мембранологии в контексте проблем клинической и экспериментальной медицины. //Вятский медицинский вестник, 2001.- № 1.- С. 46-48.
17. Kudryavtsev V. A., Yelikova Ye. P., Tsapok P.I., Kosykh A.A., Shilov O.I. Oxidation-Antioxidation Processus in Erythrocytes and Blood Plasma Exposed to Blue Light. <http://www.iupac2003.org/program/Wednesday.Pdf> PH.5.P9.
18. Kudryavtsev V.A., Tsapok P.I., Kosykh A.A., Bolshukhin S.Yu., Yelikov A.V. Influence of Intraabdominal Injection of Ozone on Oxidant-Antioxidant Balance of Erythrocytes and Blood Plasma/ XIX International Congress of Biochemistry and Molecular Biology. October 8-11, Montreal, Canada, 2003.-T6-6.
19. Лопухин Ю.М., Дубровский А.К. К вопросу о лечении циррозов печени. - В кн.: Проблема регенерации патологически измененных органов и обратимости патологических изменений. Горький, 1975.- С. 154-157.
20. Лукоянова Г.М., Дикушин А.Н., Цирдава Г.Ю., Жданова Т.Ф., Потехин П.П. Хирургическое лечение циррозов печени у детей. Нижегородский медицинский журнал, 1997.- № 1.- С. 35-39.
21. Луценко Е.В. Влияние оптического излучения спектрального диапазона 600-750 нм на свободнорадикальные процессы печени в ходе ее регенерации. Автореф. дисс. канд. биол. наук. Киров, 2002.- 17 с.
22. Маянский Д.Н. Клетка Купфера и система мононуклеарных фагоцитов. - Новосибирск, 1981. - 172 с.
23. Нарциссов Т.В. Отдаленные результаты комплексного лечения циррозов печени //Регенерация печени. Регенерационная терапия болезней печени/ Под ред. проф. Б.П.Солопаева. - Горький, 1985.- С. 64-70.
24. Пиковский Д.Л., Солопаев Б.П., Алымов В.А., Гагушин В.А. К обоснованию патогенетического хирургического лечения цирроза печени. - В. кн. Цирроз печени и портальная гипертензия. Л.: Медицина, 1968.- С. 241-245.
25. Пиковский Д.Л., Бабурашвили А.Г., Алексеев Б.В. Дифференциальное хирургическое лечение цирроза печени //Вестник хирургии. - 1980.- № 10.- С. 22-27.
26. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. - 2-е изд., перераб. и доп.- М.: Медицина, 1993.-544с.
27. Распутин П.Г. Применение эмульсий перфторорганических соединений в резекционной хирургии печени. Автореф. дисс. доктора мед. наук. Пермь, 2000.- 35 с.
28. Саркисов Д.С. Регенерация и ее клиническое значение. М.: Медицина, 1970.- 284 с.
29. Саркисов Д.С. Очерки по структурным основам гомеостаза. - М.: Медицина, 1977.- 351 с.
30. Солопаев Б.П. Регенерация нормальной и патологически измененной печени. - Горький: Волго-Вятское книжное изд-во, 1980. - 240 с.
31. Солопаева И.М., Солопаев Б.П. Стимуляция регенерации патологически измененной печени и хорионический гонадотропин. Н.Новгород, Изд-во ННГУ, 1991.- 124 с.
32. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство / АМН СССР; Л.И.Аруин, А.Г.Бабаева, В.Б. Гольфанд и др.; Под ред Д.С.Саркисова. - М.: Медицина, 1987.- 448 с.
33. Усов Д.В. Опыт хирургического лечения цирроза стимуляцией регенерации.//Регенерация печени. Регенерационная терапия болезней печени: Сб. науч. тр.- Горьковский мед. институт.- Горький, 1985.- С. 70-75.
34. Voesckl O. et al. (1983) Цит. по Л.И.Аруин в кн.: Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство /АМН СССР; Под ред. Д.С. Саркисова.- М.: Медицина, 1987.- С. 250.
35. Woodington G., Wough J, 1963. Цит. по Л.И.Аруин в кн.: Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство /АМН СССР; Под ред. Д.С. Саркисова.- М.: Медицина, 1987.- С. 250.