

УДК 612.351.11:612.015.36

С.А. Лепехова^{1, 2, 4}, Л.В. Зарицкая^{1, 3}, Е.В. Батунова³, К.А. Апарцин^{1, 2, 4}, О.Н. Постовая³,
И.С. Курганский¹, М.В. Прокопьев¹, Е.В. Коваль¹, П.С. Макошина⁴**ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ ЭКЗОГЕННОГО ФАКТОРА РОСТА
ГЕПАТОЦИТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ
В УСЛОВИЯХ ПОСТРЕЗЕКЦИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ**¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, Россия² ФГБНУ Иркутский научный центр СО РАН, Иркутск, Россия³ ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»
Минздрава России, Иркутск, Россия⁴ ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

Несмотря на успехи в коррекции острой печеночной недостаточности, продолжается поиск биомедицинских методов, направленных на регенерацию и восстановление поврежденной печени. На модели пострезекционной печеночной недостаточности после 70%-й резекции печени у крыс при однократном введении экзогенного фактора роста гепатоцитов установлено уменьшение воспалительного ответа и сохранность неспецифической резистентности организма в ранние сроки после резекции.

Ключевые слова: печеночная недостаточность, фактор роста гепатоцитов, неспецифическая резистентность, воспаление

**EFFECT OF SINGLE INTAKE OF EXOGENOUS HEPATOCYTES GROWTH INDUCER ON
THE INDICES OF NON-SPECIFIC RESISTANCE UNDER CONDITIONS
OF POSTRESECTION LIVER INJURY**S.A. Lepekhova^{1, 2, 4}, L.V. Zaritskaya^{1, 3}, E.V. Batunova³, K.A. Apartsin^{1, 2, 4},
O.N. Postovaya³, I.S. Kurganskiy¹, M.V. Prokopjev¹, E.V. Koval¹, P.S. Makoshina⁴¹ Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia² Irkutsk Scientific Center SB RAS, Irkutsk, Russia³ Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia⁴ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

HGF is one of the factors taking part in regeneration and recovery of liver after injury. The article is dedicated to the study of influence of single HGF intake on the indices of non-specific immune response in rats after 70% liver resection in the early postoperative period. Research was conducted on 42 six-months white male Wistar rats of 250–300 g. It was revealed that level of segmentonuclear neutrophils and lymphocytes in the group with HGF intake stand at normal level on the 2nd day and normalizes to the 11th day that testifies to the decrease of inflammatory response. Increased level of leukocytes and monocytes is registered in the group with HGF intake. Also integrity of non-specific resistance in the early postoperative period on the 2nd day is registered. Suppression of phagocytosis indices with preservation of functional activity of phagocytes was registered to the 11th day.

Key words: hepatic failure, hepatocyte growth factor, non-specific resistance, inflammation

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи в коррекции острой печеночной недостаточности, активно продолжается поиск биомедицинских методов, направленных на регенерацию и восстановление поврежденной печени [2, 7, 9, 14, 25].

Известно, что в ответ на повреждение печени количество фактора роста гепатоцитов (HGF) увеличивается в организме. У пациентов, страдающих различными заболеваниями печени (цирроз, хронический или острый гепатит, резекцию печени), количество HGF в сыворотке крови значительно возрастает [11, 23].

В эксперименте с моделированной острой печеночной недостаточностью различного генеза (токсическое повреждение печени, резекция печени, ишемия) было показано быстрое увеличение уровня HGF в плазме крови сразу после повреждения [12, 15, 17, 20, 21].

Продукция клетками фактора роста гепатоцитов активизируется после повреждения гепатоцитов, что индуцирует ангиогенез, стимулирует пролиферацию

и миграцию клеток, ингибирует Fas-индуцированный апоптоз и тормозит развитие фиброза после воспаления [13, 17, 22, 26].

После обширных резекций выделенный клетками в ответ на повреждение фактор роста гепатоцитов способствует регенерации поврежденной печени, активизирует белково-синтетическую функцию печени [19, 21, 24].

Известны последствия введения HGF при трансплантации гепатоцитов. Оказывается, этот регуляторный пептид стимулирует пролиферацию трансплантированных аллогенных гепатоцитов, обеспечивая увеличение количества пересаженных клеток и стимулируя функцию, пересаженных гепатоцитов при введении HGF [16, 18].

Установлено повышение уровня HGF в крови после ксенотрансплантации культуры клеток печени при токсическом повреждении печени [3, 4].

Целью нашего исследования явилось изучить влияние однократно введенного HGF на показатели

неспецифического иммунного ответа у крыс после 70%-й резекции печени в раннем послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки влияния однократного введения экзогенного фактора роста гепатоцитов на показатели неспецифической резистентности на модели пострезекционной печеночной недостаточности у всех экспериментальных животных в стерильных условиях под внутримышечным наркозом проводили индукцию острой печеночной недостаточности резекцией 70 % объема печени. После перевязки сосудов удаляли левую и медиальную доли, что составляло 70 % объема печени.

Через 1 час после оперативного вмешательства животных относили к экспериментальным группам методом случайного распределения. Отправной точкой эксперимента было введение крысам препарата, определяющего в дальнейшем их групповую принадлежность, после введения физиологического раствора (группа 1), фактора роста гепатоцитов (группа 2).

Исследование проводилось на 42 белых крысах-самцах линии Wistar 6-месячного возраста с массой тела 250–300 г. Животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище, что соответствует нормативам ГОСТа «Содержание экспериментальных животных в питомниках НИИ» (виварий I категории, вет. удостоверение 238 № 000360 от 30 апреля 2013 г., служба ветеринарии Иркутской области) по утвержденным СОП [2]. Опыты на животных выполняли в соответствии с правилами гуманного обращения с животными, регламентированными «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными Приказом МЗ СССР № 742 от 13.11.84 г. «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и № 48 от 23.01.85 г. «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных». Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Работа выполнена в рамках НИР 063 ФГБНУ «ИНЦХТ». Все оперативные вмешательства проводили в стерильных условиях под общим обезболиванием.

У животных исследовали лейкоцитарный профиль, показатели фагоцитоза. Иммунологические исследования проводили в лабораторном отделе Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России. Состояние фагоцитарной активности нейтрофилов крови оценивали по следующим показателям: фагоцитарный индекс (ФИ) – процент нейтрофилов, способных к активному захвату частиц, активность фагоцитоза; фагоцитарное число (ФЧ) – среднее число частиц, поглощенных одним активным нейтрофилом, характеризует поглонительную способность нейтрофилов и интенсивность фагоцитоза. В качестве фагоцитируемых частиц использовали суспензию дрожжевых клеток

Saccharomyces cerevisiae, инактивированных при температуре 80–90 °С [1]. Для оценки кислород-зависимой биоцидности нейтрофилов применяли спонтанный НСТ-тест (НСТ_{сп}). Для определения функционального резерва нейтрофилов использовали индуцированный НСТ-тест (НСТ_{инд}). Индуцированный НСТ-тест проводили с добавлением в среду инкубации активатора фагоцитарной реакции (раствор пирогенала) [3].

Подсчитывали количество эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарную формулу крови по общепринятым методикам [5].

Животных выводили из эксперимента на 2-е, 5-е и 11-е сутки. Забор крови для лабораторных исследований проводили у всех крыс в утренние часы на голодный желудок. За норму принимали показатели, полученные у шести здоровых животных, содержавшихся в одинаковых условиях с экспериментальными.

Все экспериментальные данные исследований были статистически обработаны с использованием программы Statistica (лицензия № AXAR402G263414FA-V) и представлены в виде медианы с нижним и верхним квартилями (25-й и 75-й процентиля). Определение значимости различий полученных данных (*p*) в сравниваемых выборках проведено с использованием непараметрических методов (критерий Манна – Уитни (*U*), критерий Вилкоксона (*W*)) [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки воспалительной реакции организма при однократном введении экзогенного фактора роста гепатоцитов в условиях пострезекционной печеночной недостаточности в раннем послеоперационном периоде проведен анализ количества лейкоцитов и форменных элементов в венозной крови (табл. 1). Рассмотрим полученные результаты.

На 2-е сутки в обеих группах отмечали лейкоцитоз ($p_D = 0,003$; $p_D = 0,01$). Различий при межгрупповом сравнении не выявлено. При этом у животных с введением HGF количество лейкоцитов было наименьшим, но значимо отличалось от нормы ($p_D = 0,01$).

В группе с введением экзогенного фактора роста гепатоцитов к 5-м суткам количество лейкоцитов существенно возрастало ($p_W = 0,004$) и было значимо выше нормы и по сравнению с показателем в группе 1 ($p_D = 0,003$; $p_U = 0,002$). Уровень лейкоцитов на 11-е сутки в группе 2 был наиболее высоким ($p_U = 0,004$). Изменения количества лейкоцитов у животных экспериментальных групп в наибольшей степени происходили на 2-е и 5-е сутки исследования.

В группе с введением экзогенного фактора роста гепатоцитов на 2-е сутки исследования выявляли нормальное количество эритроцитов, что было существенно выше показателя в контрольной группе 1 ($p_U = 0,002$), далее отмечали понижение количества эритроцитов в динамике исследования с минимальными показателями на 11-е сутки.

На 2-е сутки в группе с введением экзогенного фактора роста гепатоцитов отмечали нормальный уровень сегментоядерных клеток, тогда как в кон-

Таблица 1

Результаты сравнительного анализа количества лейкоцитов, изменений в лейкоцитарной формуле под воздействием HGF в условиях моделированной пострезекционной печеночной недостаточности (медиана, квартили)

Показатель	Сутки	Экспериментальные группы	
		Группа 1	Группа 2
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	2	5,4* (5,3; 6,0)	5,2* (4,7; 5,6)
	5	5,1* [◊] (5,1; 5,3)	7,1* ^{••} (6,9; 7,2)
	11	4,9* [◊] (4,9; 5,0)	8,0* [•] (7,8; 11,1)
	Норма	3,4 (3,1; 4,0)	
Эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$)	2	5,3* [◊] (5,0; 5,4)	5,9 (5,6; 6,1)
	5	5,8 [◊] (5,7; 6,0)	5,2* [•] (5,1; 5,2)
	11	5,8 (5,7; 5,9)	5,0* (4,9; 5,6)
	Норма	6,2 (6,0; 6,2)	
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	2	43* (41; 45)	36 (34; 40)
	5	56* [•] (56; 57)	52* [•] (48; 59)
	11	45* ^{◊◊} (44; 47)	29* ^{•◊} (27; 29)
	Норма	34 (33; 35)	
Эозинофилы (%)	2	1,5 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)
	5	1,5 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 3,0)
	11	2,0 [◊] (2,0; 2,0)	1,0* (1,0; 1,0)
	Норма	1,5 (1,0; 2,0)	
Моноциты (%)	2	12,0* [◊] (12,0; 13,0)	3,5* (2,0; 4,0)
	5	6,0* ^{◊•} (5,0; 7,0)	9,5* ^{••} (8,0; 11,0)
	11	6,7* (6,0; 7,0)	9,5* [•] (8,0; 10,0)
	Норма	3,5 (3,0; 4,0)	
Лимфоциты (%)	2	43* [◊] (43; 45)	58* (56; 62)
	5	36* [•] (35; 37)	36* [•] (35; 39)
	11	46* [◊] (44; 49)	61* [◊] (60; 62)
	Норма	59 (58; 60)	

Примечание. * – значимые различия по критерию Даннета по сравнению с нормальным показателем ($p_D \leq 0,05$); • – значимые различия по критерию Ньюмана – Кейлса по сравнению с группой 1 ($p_{N-K} \leq 0,05$); ◊ – значимые различия по критерию Манна – Уитни по сравнению с группой 2 ($p_U \leq 0,05$); • – значимые различия по критерию Вилкоксона по сравнению с показателем в той же группе на 2–5-е сутки ($p_W \leq 0,05$); ◊ – значимые различия по критерию Вилкоксона по сравнению с показателем в той же группе на 5–11-е сутки ($p_W \leq 0,05$).

трольной группе выявляли сдвиг лейкоцитарной формулы вправо с существенным повышением показателя по сравнению с нормой и группой 2 ($p_D = 0,001$; $p_U = 0,003$).

На 5-е сутки отмечали существенное повышение уровня сегментоядерных клеток выше нормальных значений в обеих группах ($p_D \leq 0,0001$), к 11-м суткам исследования выявляли разнонаправленные изменения в группах, в группе 1 отмечали существенное повышение уровня сегментоядерных клеток выше нормальных значений ($p_D = 0,004$), а в группе 2 – существенное понижение уровня сегментоядерных клеток ниже нормальных значений ($p_D = 0,01$).

При анализе динамики процентного количества эозинофилов в сравниваемых группах значимых различий с нормальным показателем и сроками после операции выявлено не было, однако отметим существенно меньший показатель эозинофилов в

группе 2 по сравнению с группой 1 на 11-е сутки ($p_U = 0,03$).

В группе с введением экзогенного фактора роста гепатоцитов содержание моноцитов на 2-е сутки сохранялось нормальным, тогда как в группе 1 показатель существенно возрастал по сравнению с нормальным показателем и с показателем в группе 2 ($p_D = 0,001$; $p_U = 0,003$), к 11-м суткам содержание моноцитов было повышенным в обеих группах по сравнению с нормой ($p_D \leq 0,001$).

Содержание лимфоцитов в группе 2 с введением экзогенного фактора роста гепатоцитов на 2-е сутки сохранялось нормальным, тогда как в группе 1 показатель существенно снижался, по сравнению с нормальным показателем и с показателем в группе 2 ($p_D = 0,002$; $p_U = 0,003$), к 11-м суткам в группе 2 количество лимфоцитов существенно повышалось и не имело значимых отличий от нормы, тогда как в

Результаты сравнительного анализа показателей фагоцитоза под воздействием HGF в условиях моделированной пострезекционной печеночной недостаточности (медиана, квартили)

Показатели	Сутки	Экспериментальные группы	
		Группа 1	Группа 2
ФИ, %	2	53* (50–59)	69* (60–76)
	5	70* (66–74)	73* [•] (73–75)
	11	64 [◊] (63–67)	49* ^{•◊} (48–50)
	Норма	66 (65–68)	
ФЧ	2	1,8* (1,7–1,9)	1,9* (1,7–2,4)
	5	2* (1,9–2,2)	2* (2–2,1)
	11	2,1* [◊] (2–2,2)	1,3* [◊] (1,2–1,6)
	Норма	2,6 (2,6–2,7)	
НСТ _{сп.} , %	2	4* (4–4)	3,5* (3–5)
	5	5,5* [◊] (5–6)	11,5* ^{••} (9–12)
	11	5* (5–6)	5* [◊] (4–5)
	Норма	0,5 (0–1)	
НСТ _{инд.} , %	2	8,5* (8–9)	7 (6–9)
	5	7,5 [◊] (6–8)	12* ^{••} (12–13)
	11	8 (7–8)	7,5 [◊] (7–8)
	Норма	1,5 (0–7)	

Примечание. * – значимые различия по критерию Даннета по сравнению с нормальным показателем ($p_D \leq 0,05$); [•] – значимые различия по критерию Ньюмана – Кейлса по сравнению с группой 1 ($p_{N-K} \leq 0,05$); [◊] – значимые различия по критерию Манна – Уитни по сравнению с группой 2 ($p_U \leq 0,05$); ^{••} – значимые различия по критерию Вилкоксона по сравнению с показателем в той же группе на 2–5-е сутки ($p_W \leq 0,05$); ^{◊•} – значимые различия по критерию Вилкоксона по сравнению с показателем в той же группе на 5–11-е сутки ($p_{W-11} \leq 0,05$).

группе 1 количество лимфоцитов было существенно снижено ($p_D \leq 0,004$).

Обобщим полученные результаты: в группе с введением HGF количество эритроцитов, сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов на 2-е сутки было в пределах нормы, однако на 5-е сутки выявлена лимфопения ($p_D \leq 0,003$) с увеличением в эти сроки количества сегментоядерных нейтрофилов ($p_D \leq 0,0001$). К 11-м суткам отмечали нормализацию количества лимфоцитов, снижение количества сегментоядерных клеток ($p_D \leq 0,006$) и увеличение количества моноцитов ($p_D \leq 0,0002$).

Таким образом, введение экзогенного фактора роста приводит к уменьшению воспалительного ответа, вызванного ППН, в ранние сроки, что подтверждается нормальными показателями на 2-е сутки и нормализацией к 11-м суткам уровня сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов. Повышенный уровень лейкоцитов и моноцитов в группе с введением экзогенного фактора роста гепатоцитов свидетельствует о недостаточной эффективности однократного введения.

Для изучения влияния введения выделенного фактора роста гепатоцитов на изменения неспецифической резистентности организма при пострезекционной печеночной недостаточности нами были проанализированы показатели фагоцитарной активности клеток крови. Результаты сравнитель-

ного анализа показателей фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов представлены в таблице 2 и на рисунке 1.

Показатели фагоцитоза в группе 2 с введением экзогенного фактора роста гепатоцитов на 2-е сутки исследования оставались в пределах нормальных значений и были существенно выше, чем в контрольной группе 1 ($p_{N-K} = 0,04$).

В дальнейшем отмечается повышение ФИ на 5-е сутки в группе 2 по сравнению с нормой и аналогичным показателем на 2-е сутками ($p_D = 0,04$; $p_W = 0,03$). На 11-е сутки наблюдали существенное снижение показателя в группе с введением HGF по сравнению с нормальным показателем ($p_D \leq 0,0001$).

При оценке функциональной активности фагоцитов (НСТ_{сп.} и НСТ_{инд.}) в группе 2 выявлено существенное повышение теста НСТ_{сп.} и НСТ_{инд.} на 2–5-е сутки по сравнению с нормой ($p_D \leq 0,01$) с существенным снижением на 11-е сутки по сравнению с предыдущим сроком, однако тесты оставались повышенными по сравнению с нормальным показателем ($p_D \leq 0,05$). При межгрупповом сравнении на 5-е сутки показатели были значительно выше в группе 2, чем в группе 1 ($p_U \leq 0,0002$).

Таким образом, при однократном введении экзогенного фактора роста гепатоцитов установлена сохранность неспецифической резистентности в раннем послеоперационном периоде на 2-е сутки, к 11-м суткам установлено угнетение показателей

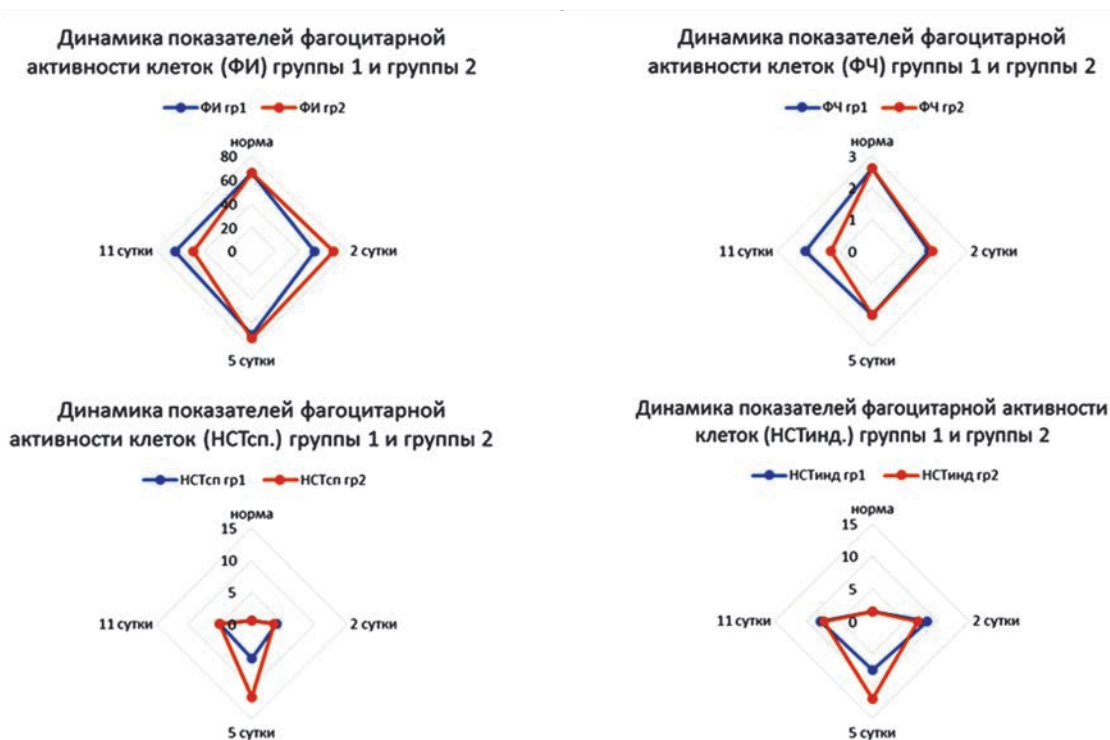


Рис. 1. Динамика показателей фагоцитарной активности клеток – ФИ, ФЧ, НСТ_{сп.} и НСТ_{инд.} в крови животных.

фагоцитоза с сохранением функциональной активности фагоцитов.

На модели пострезекционной печеночной недостаточности при 70%-й резекции печени и однократном введении экзогенного фактора роста гепатоцитов установлено уменьшение воспалительного ответа в ранние сроки, что подтверждается нормальными показателями эритроцитов, сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов на 2-е сутки, однако на 5-е сутки выявлена лимфопения с увеличением в эти сроки сегментоядерных нейтрофилов и увеличением количества фагоцитоза. К 11-м суткам отмечали нормализацию количества лимфоцитов, снижение количества сегментоядерных клеток и увеличение количества моноцитов. Повышенный уровень лейкоцитов и моноцитов, угнетение фагоцитоза к 11-м суткам в группе с введением экзогенного фактора роста гепатоцитов свидетельствует о недостаточной эффективности однократного введения.

**ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES**

1. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фриделя. – М.: Медицина, 1987. – С. 383.
 Frimel G (1987) (ed.) Immunological methods [Immunologicheskie metody], 383.
 2. Лепехова С.А. Программа стандартных операционных процедур: лабораторные животные (прием, содержание, уход и контроль здоровья животных в вивариях медицинского учреждения): учеб. пособие. – Иркутск: НЦРВХ СО РАМН; ИГМУ, 2012. – 96 с.
 Lepekhova SA (2012). The program of standard operating procedures: laboratory animals (reception, maintenance, care and control of animal health in the

vivarium of medical institution): teaching guide [Programma standartnyh operacionnyh procedur: laboratornye zhivotnye (priem, sodержание, uгод i kontrol' zdorov'ja zhivotnyh v vivarijah medicinskogo uchrezhdenija): ucheb. posobie], 96.

3. Лепехова С.А. Саногенез печеночной недостаточности под влиянием ксенотрансплантации клеток печени и селезенки (экспериментальное исследование): автореф. ... дис. д-ра биол. наук. – Иркутск, 2010. – 47 с.

Lepekhova SA (2010). Sanogenesis of liver failure influenced by xenotransplantation of liver and spleen cells (experimental research): abstract of dissertation of Doctor of Biological Sciences [Sanogenez pechenochnoj nedostatochnosti pod vlijaniem ksenotransplantacii kletok pecheni i selezenki (jeksperimental'noe issledovanie): avtoref. ... dis. d-ra biol. nauk], 47.

4. Лепехова С.А., Апарцин К.А., Зарицкая Л.В., Постовая О.Н., Батунова Е.В., Прокопьев М.В., Каргин А.Г., Рой Т.А., Коваль Е.В. Влияние ксенотрансплантации культуры клеток печени на изменения неспецифической резистентности организма при остром токсическом повреждении печени // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 90, № 7. – С. 101–104.

Lepekhova SA, Apartsin KA, Zaritskaya LV, Postovaya ON, Batunova EV, Prokopjev MV, Kargin AG, Roj TA, Koval EV (2009). Effect of xenotransplantation of culture of liver cells on the changes of non-specific resistance at acute toxic liver damage [Vlijanie ksenotransplantacii kul'tury kletok pecheni na izmenenija nespecificheskoj rezistentnosti organizma pri ostrom toksicheskom povrezhdenii pecheni]. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*, 90 (7), 101-104.

5. Литвинова Л.С., Колобовникова Ю.В., Кнутарева Е.Н. и др. Цитотоксический потенциал эозино-

фильных гранул у больных с синдромом эозинофилии // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – № 3. – С. 26–31.

Litvinova LS, Kolobovnikova YV, Knutareva EN et al. (2006). Cytotoxic potential of eosinophilic granules in patients with eosinophilia syndrome [Citotoksicheskiy potencial jeozinofil'nyh granul u bol'nyh s sindromom jeozinofilii]. *Bjulleten' sibirskoj mediciny*, 3, 26-31.

6. Назаренко Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. – М.: Медицина, 2000. – 544 с.

Nazarenko GI (2000). Clinical evaluation of the results of laboratory tests [Klinicheskaja ocenka rezul'tatov laboratornyh issledovanij], 544.

7. Онищенко Н.А., Базиева Ф.Х. Экстракорпоральное подключение систем биоискусственной поддержки печени в комплексном лечении гепатоцеребральной дистрофии // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 1999. – № 1. – С. 54–59.

Onishchenko NA, Bazieva FK (1999). Extracorporeal connection of systems of bioartificial liver support in complex treatment of hepatolenticular disease [Jekstrakorporal'noe podključenje sistem bioiskusstvennoj podderzhki pečeni v kompleksnom lečenii gepatocerebral'noj distrofii]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*, 1, 54-59.

8. Смирнова Т.Л., Сергеева В.Е., Судеева В.С. и др. Состояние иммунокомпетентных органов в условиях гормонального дисбаланса // Международный журнал по иммунореабилитации. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 235–236.

Smirnova TL, Sergeeva VE, Sudeeva VS et al. (2010). State of immunocompetent organs in the presence of hormonal imbalance [Sostojanie immunokompetentnyh organov v uslovijah gormonal'nogo disbalansa]. *Mezhdunarodnyj zhurnal po immunoreabilitacii*, 12 (2), 235-236.

9. Соловьев В.В. Разработка биореактора для системы «биологическая искусственная печень»: дис. ... канд. биол. наук. – Пушино, 2001. – 207 с.

Solovjev VV (2001). Development of bioreactor for the system "biological artificial liver": dissertation of Candidate of Biological Sciences [Razrabotka bioreaktora dlja sistemy "biologicheskaja iskusstvennaja pechen": dis. ... kand. biol. nauk], 207.

10. Спрейс И.Ф., Алферова М.А., Михалевич И.М., Рожкова Н.Ю. Основы прикладной статистики (использование Excel и Statistica в медицинских исследованиях): учеб. пособие. – Иркутск: РИО ГИУВа, 2006. – 71 с.

Spreys IF, Alferova MA, Mikhalevich IM, Rozhkova NY (2006). Basics of applied statistics (using Excel and Statistica in medical researches): teaching guide [Osnovy prikladnoj statistiki (ispol'zovanie Excel i Statistica v medicinskih issledovaniyah): ucheb. posobie], 71.

11. Aw MM, Mitry RR, Hughes RD, Dhawan A (2007). Serum hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in children with acute liver failure. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 44 (2), 168-170.

12. Chmielowiec J, Borowiak M, Morkel M, Stradal T, Munz B, Werner S, Wehland J, Birchmeier C, Birchmeier W

(2007). c-Met is essential for wound healing in the skin. *J. Cell Biol.*, 177 (1), 151-162.

13. Dai W, Sato S, Asano G (2001). The protective effect of hepatocyte growth-promoting factor (pHGF) against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. II. Protective effects on cell membrane injury. *J. Nippon Med Sch.*, 68 (2), 154-164.

14. Fiegel HC, Kaufmann PM, Bruns H, Kluth D, Horch RE, Vacanti JP, Kneser U (2008). Hepatic tissue engineering: from transplantation to customized cell-based liver directed therapies from the laboratory. *J. Cell Mol. Med.*, 12 (1), 56-66.

15. He Y, Zhou Y, Dou KF, Chen Y, Yan QG, Li HM (2004). Autocrine expression of hepatocyte growth factor and its cytoprotective effect on hepatocyte poisoning. *World J. Gastroenterol.*, 10 (19), 2827-2830.

16. Koch KS, Leffert HL (1979). Increased sodium ion influx in necessary to initiate rat hepatocyte proliferation. *Cell*, 12 (12), 821-832.

17. Li Z, Mizuno S, Nakamura T (2007). Antinecrotic and antiapoptotic effects of hepatocyte growth factor on cholestatic hepatitis in a mouse model of bile-obstructive diseases. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 292, 639-646.

18. Moshage HJ, Janssen JAM, Franssen JH, Hafkenschied JCM, Yap SH. Primary culture of cryopreserved human hepatocytes on homologous extracellular matrix and the influence of monocytic products on albumin secretion. *J. Hepatol.*, 7, 34-44.

19. Ogura Y, Hamanoue M, Tanabe G, Mitsue S, Yoshidome S, Nuruki K, Aikou T (2001). Hepatocyte growth factor promotes liver regeneration and protein synthesis after hepatectomy in cirrhotic rats. *Hepatogastroenterology*, 48 (38), 545-549.

20. Otsuka T, Takagi H, Horiguchi N, Toyoda M, Sato K, Takayama H, Mori M (2002). CCl4-induced acute liver injury in mice is inhibited by hepatocyte growth factor overexpression but stimulated by NK2 overexpression. *FEBS Lett.*, 532 (3), 391-395.

21. Padiaditakis P, Lopez-Talavera JC, Petersen B, Monga SP, Michalopoulos GK (2001). The processing and utilization of hepatocyte growth factor/scatter factor following partial hepatectomy in the rat. *Hepatology*, 34 (4), 688-693.

22. Sato S, Dai W, Liu XL, Asano G (1999). The protective effect of hepatocyte growth-promoting factor (pHGF) against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats: an ultrastructural study. *Med. Electron. Microsc.*, 32 (3), 184-192.

23. Tomiya T, Ogata I, Fujiwara K (1998). Transforming growth factor alpha levels in liver and blood correlate better than hepatocyte growth factor with hepatocyte proliferation during liver regeneration. *Am. J. Pathol.*, 153 (3), 955-961.

24. Tomiya T, Omata M, Imamura H, Fujiwara K (2008). Impaired liver regeneration in acute liver failure: the significance of cross-communication of growth associated factors in liver regeneration. *Hepatol. Res.*, 38, 29-S33.

25. Weber A, Groyer-Picard MT, Franco D, Dagher I (2009). Hepatocyte transplantation in animal models. *Liver Transpl.*, 15 (1), 7-14.

26. Yu C, Wang F, Jin C, Huang X, Miller DL, Basilico C, McKeehan WL (2003). Role of fibroblast growth factor type 1 and 2 in carbon tetrachloride-induced hepatic injury and fibrogenesis. *Am. J. Pathol.*, 163, 1653-1662.

Информация об авторах
Information about the authors

Лепехова Светлана Александровна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник, заведующая научным отделом экспериментальной хирургии с виварием ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; e-mail: lepekhova_sa@mail.ru)

Lepekhova Svetlana Aleksandrovna – Doctor of Medical Sciences, Chief Research Officer, Head of Scientific Department of Experimental Medicine with Vivarium of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolutsii, 1; e-mail: lepekhova_sa@mail.ru)

Зарицкая Лариса Васильевна – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»

Zaritskaya Larisa Vasilyevna – Candidate of Biological Sciences, Junior Research Officer of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology

Батунова Елена Владимировна – младший научный сотрудник ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Batunova Elena Vladimirovna – Junior Research Officer of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education

Апарцин Константин Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-лечебной работе ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»

Apartsin Konstantin Aleksandrovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Science and Treatment of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology

Постовая Ольга Николаевна – лаборант ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Postovaya Olga Nikolayevna – Research Assistant of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education

Курганский Илья Сергеевич – младший научный сотрудник ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»

Kurganskiy Ilya Sergeevich – Junior Research Officer of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology

Коваль Елена Владимировна – младший научный сотрудник ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»

Koval Elena Vladimirovna – Junior Research Officer of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology

Прокопьев Максим Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»

Prokopyev Maksim Vladimirovich – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology

Макошина Полина Сергеевна – студентка ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

Makoshina Polina Sergeevna – Student of Irkutsk State Medical University