

Зависимость продукции гепатотропного фактора роста и туморнекротического фактора-альфа от энергетического состояния печени после ее массивной резекции (Экспериментальное исследование).

Э.И. Гальперин.

Л.В. Платонова.

Н.И. Шоно.

Г.Р. Сакеварашвили.

А.Ю. Чевокин

О.Ю. Абакумова.

А.В. Алесенко.

Л.Н. Шингарова

Отдел хирургии печени
и метаболической
хирургии (зав. -проф.
Э.И.Гальперин) ММА
им. И.М.Сеченова

Изучено энергетическое состояние ткани печени крыс линии Вистар после 60% (1 группа - $n = 69$) и 80% (2 группа - $n = 61$) резекций печени. Контрольную группу составили ложнооперированные животные ($n = 16$). Определяли содержание АТФ, АДФ, АМФ и энергетический потенциал, активности ключевых ферментов основных путей утилизации глюкозы, обеспечивающих клетку энергией, а также активность гепатотропного фактора роста и туморнекротического фактора роста - альфа через 6, 12, 24, 48 и 72 час после операции. В первые сутки летальность в обеих группах была одинаковой (умерло 28 и 27 крыс, соответственно); в сроки после 24 час в 1 группе выжили все животные, оставленные к этому времени, во 2 группе - 4 крысы из 12. Через 12 час после 60% резекции содержание АТФ составляло 48% ($p < 0.001$) от исходного уровня, АДФ и АМФ возрастали и составляли 158% ($p < 0.001$) и 198% ($p < 0.001$), соответственно, энергетический потенциал - 77% ($p < 0.01$). Через 24 час энергетический статус начинал восстанавливаться: уровень АТФ составлял 70% ($p < 0.001$), АДФ и АМФ составляли 118% ($p < 0.01$) и 161% ($p < 0.001$), соответственно, энергетический потенциал - 88% ($p < 0.001$) исходного уровня. В последующие сроки (48 и 72 час) динамика восстановления энергетического статуса сохранялась. После 80% резекции энергетический метаболизм снижался по сравнению с нормой на 6, 12 и 24 час без тенденции к восстановлению.

Продукция гепатотропного фактора роста после 60% резекции отмечена в период 24—72 ч, когда наблюдается увеличение энергетического потенциала после предшествующего его падения. Восстановление энергетического потенциала до субнормального уровня сопровождалось снижением продукции гепатотропного фактора роста. Таким образом, можно представить, что для продукции гепатотропного фактора роста необходим определенный интервал энергетического потенциала, когда, с одной стороны, он превышает уровень, достаточный для обеспечения энергетических процессов синтеза белка, а с другой стороны - не достигает нормального уровня. При 80% резекции энергетический потенциал в любой период исследования был ниже указанного интервала, при этом продукция гепатотропного фактора роста не наступало. Экспрессия туморнекротического фактора, напротив, отмечается лишь при 80% резекции печени, и она сочетается с резким падением энергетического потенциала тканей, что сопровождается высокой летальностью животных

Effect of Hepatic Energy State on Hepatotropic Growth Factor and Tumour Necrosis Factor-alpha Following Massive Resection of the Liver (Experimental . investigation).

E-LGalperin.

L.V.Platonova. :

N.I.Shono.

G. R. Sakevarashvili.

A.Yu.Chevokin.

Liver Surgery & Metabolic Surgery Dep.(Director - Prof. ElGalperin), J. M. Sechenov Medical Academy, Moscow

The study was designed to determine the hepatic tissue energy state in Wistar rats following 60% (Group 1 - $n = 69$) and 80% (Group 2 - $n = 61$) hepatic resection. The control group was composed of falsely operated-on animals ($n = 16$). 6, 12, 24, 48 and 72 hours following surgery we determined the content of ATP, ADP, AMP, energy potential, the activity of glucose consumption key enzymes main pathways providing the cell with energy, as well as the activity of hepatotropic growth factor and tumour necrosis factor-alpha. During the first

O.Yu.Abakumova.

A.V.Alesenko.

L. N. Shingarova

24 hours the mortality rate was similar in the both groups (28 and 27 rats died, respectively); after 24 hours all the remaining Group 1 animals survived, while in Group 2 only 4 of 12 rats survived. 12 hours after 60% resection the ATP content amounted to 48% ($p < 0.001$) of the initial level, the ADP and AMP contents increased, amounting to 158% ($p < 0.001$) and 198% ($p < 0.001$), respectively; the energy potential amounted to 77% ($p < 0.01$). In 24 hours the energy status began to restore: the ATP level was 70% ($p < 0.001$), the ADP and AMP levels reached 118% ($p < 0.01$) and 161% ($p < 0.001$), respectively, the energy potential amounting to 88% ($p < 0.001$) of the initial level. The dynamics of the energy potential restoration remained within the consequent periods (48 and 72 hours). Following 80% resection, the energy metabolism was noted to decrease as compared with the norm at 6, 12 and 24 hours, showing no tendency to restoration.

Hepatotropic growth factor production was observed within 24-72 hours after 60% resection when there is an increase in the energy potential after a previous fall thereof. The energy potential restoration to the subnormal level was accompanied by decreased production of the hepatotropic growth factor. Hence, it could be suggested that the hepatotropic growth factor production should require a certain interval of the energy potential, when, on the one hand, it exceeds the level sufficient for providing the energy processes of protein synthesis, and, on the other hand, does not reach the normal level. In 80% hepatectomy, the energy potential at any given period of the study turned out to be lower than the indicated interval, with no production of the hepatotropic growth factor whatsoever. On the contrary, the tumour necrosis factor- α was observed in 80% hepatic resection only, being combined with a sharp decrease in the tissue energy potential, resulting in high lethality of the animals involved. |

Аббревиатура:

АТФ - аденозинтрифосфат, АДФ - аденозиндифосфат, АМФ - аденозинмонофосфат, ГФР - гепатотропный фактор роста, ФНО- α - опухоле-кротический фактор- α , ГК - гексокиназа, ФФК - фосфофруктокиназа, ГФД - глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа, ЦДК - изоцитратдегидрогеназа, НТУК - глиальные клетки невриномы гассерова узла крысы, ЭТС - эмбриональная телячья сыворотка, ЭДТА - этилендиаминтетраацетат, ПААГ - полиакриламидный гель, SDS-Na - додециасульфат натрия, IgG - иммуноглобулин G, NADPH - никотинамидаденилдинуклеотидфосфат (восстановленная форма).

Современное состояние хирургической гепатологии позволяет проводить предельно большие резекции печени при ее массивных поражениях [3]. После 60-70% резекции имеет место компенсаторная регенерация ткани печени с образованием новых клеточных элементов путем митостатического деления оставшихся. Уровень пролиферативной активности гепатоцитов в определенной степени зависит от объема резекции: чем большая часть печени удалена во время операции, тем выше пролиферативный пул клеток [6]. Однако хирургам-гепатологам хорошо известен тот предел резекции массы паренхимы печени, превышение которого приводит к необратимым изменениям функционального состояния органа и затем гибели всего организма. В условиях 80-85% резекции массы печени наблюдается десинхронизация вступления клеток в митоз, а при удалении 90% массы органа большинство гепатоцитов оставшейся части печени уже неспособно синтезировать ДНК и делиться митозом [20]. В этой связи представляет интерес изучение факторов, которые могут влиять на процессы регенерации и печени после различных по объему ее резекций.

В последние годы широко изучаются, с точки зрения роли при регенерации печени после ее резекции, фактор роста гепатоцитов и ФНО- α [8,18]. Показано, что эти модуляторы участвуют при регенерации, опухолевой трансформации, онкогенезе [1,13,16,17], механизм их действия изучается.

Известно, что после 60-70% резекции оставшаяся часть печени испытывает значительный энергетический недостаток, который сохраняется в течение первых суток. В дальнейшем происходит повышение энергетического статуса и приближение его к исходным величинам через 5-7 суток после операции [19]. Изменение энергетического состояния оставшейся части печени кор-

релирует во времени с митотической активностью гепатоцитов, которая отсутствует в первые сутки и появляется на 2-3 сутки после операции [15]. После 80-85% резекции печени отмечается удлинение периода между моментом операции и максимальной митотической активностью гепатоцитов [7]. Данные о состоянии энергетического статуса оставшейся части печени после 80-85% резекции в литературе отсутствуют. Сопоставляя описанные факты, можно предположить существование взаимосвязи энергетического состояния оставшихся после операции гепатоцитов и продукции фактора роста гепатоцитов и ФНО-к. Однако эти два фактора - уровень энергетики и продукция исследуемых модуляторов - в литературе не связываются друг с другом.

Целью настоящей работы явилось изучение энергетического состояния оставшейся части печени после ее 60% и 80% резекций в сравнении с определением активности низкомолекулярного компонента фактора роста гепатоцитов (гепато-тропного фактора роста, нГФР) и экспрессия ФНО- α .

Материал и методы

Операцию проводили на самках крыс (Вистар) весом 200-250 г натошак. Резекции печени (60 и 80%) выполняли по методике, разработанной Хиггенс и Андерсоном [14], которая заключается в следующем: под эфирным наркозом производили верхне-срединное чревосечение длиной около 2 см, резецируемые доли печени выводили в рану, лигировали их у основания и полностью удаляли. При 60% резекции удаляли срединную, правую и правую боковую доли, а при 80% - срединную, левую боковую и правую боковую доли. Срединную рану ушивали наглухо. Через 6, 12, 24, 48 и 72 час животным проводили релапаротомию, канюлировали воротную вену и промывали через нее оставшуюся часть печени охлажденным до 4°C физиологическим раствором. После перфузии печень иссекали и сразу же помещали на лед.

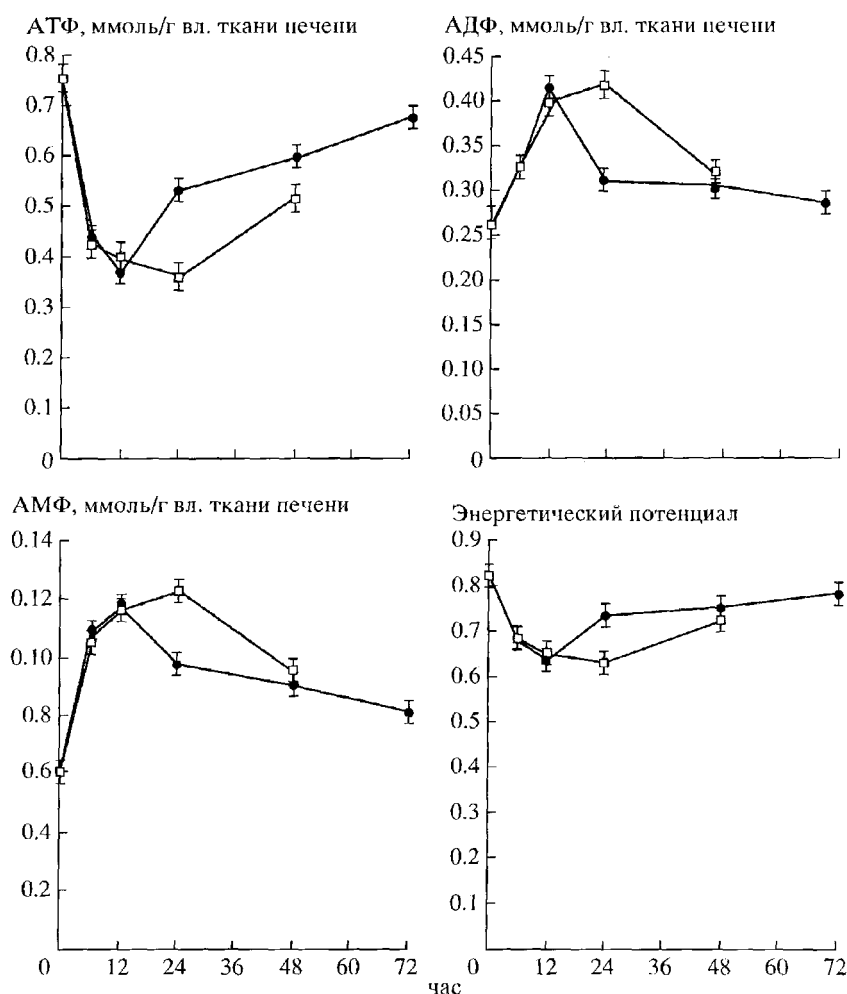


Рис. 1. Содержание адениновых нуклеотидов и энергетический потенциал в ткани печени крыс после 60% (●) и 80% (□) ее резекций.

Животные с 60% резекцией массы печени составили 1 группу (n= 69) и с 80% резекцией -2 группу (n = 61). Контрольную группу составили 16 ложнооперированных крыс. Для исследования адениновых нуклеотидов ткань печени гомогенизировали в охлажденной перхлорной кислоте с 1 мМ ЭДТА на холоду. Гомогенат центрифугировали при 10000 g в течение 15 мин при 4°C. В полученном супернатанте определяли АТФ, АДФ, АМФ по стандартной методике энзиматически на спектрофотометре СФ-46 при 340 нм [10]. Содержание адениновых нуклеотидов выражали в мкмоль/г влажной ткани печени. Уровни энергетического потенциала вычислены по формуле Аткинсона $(АТФ + 1/2АДФ)/(АТФ + АДФ + АМФ)$ [9].

Для определения активности ГК (КФ 2.7.1.1), ФФК (КФ 2.7.1.11), ГФД (КФ 1.1.1.49) и ЦДГ (КФ 1.1.1.41) ткань печени гомогенизировали в охлажденном физиологическом растворе. Гомогенат центрифугировали при 10000 g в течение 15 мин при 4°C. В полученном супернатанте определяли активность ферментов кинетически по стандартной методике [4,12]. Изменения оптической плотности фиксировали при 340 нм. Активность ферментов выражали в мкмоль/мин х г влажной ткани печени.

Ростстимулирующую активность препаратов ГФР оценивали по степени стимуляции синтеза ДНК в НГУК1 (известно, что гены ГФР и его рецептора экспрессируются в клетках глии мозга, которые после достижения ими состояния плотного монослоя синхронизировали в течение 72 час в среде RPMI-1640 с 0.5% ЭТС. Препараты ГФР добавляли к клеткам в концентрации 5 мкг белка на 1 мл среды. Уровень синтеза ДНК определяли по включению C^{14} -тимидина (Россия, удельная активность 56 мКи/ммоль) и рассчитывали в имп/мин на 10^6 клеток [2].

Идентификацию ФНО- α проводили с помощью иммуноблотинга, используя поликлональные антитела (фирма "Santa Cruz", США) с эпитопом, соответствующим 80-97 аминокислотам ФНО мыши, специфически связывающиеся с ФНО- α , крысы и мыши. Лизированные белки печени разделяли в 5% SDS-Na ПААГ электрофорезом и переносили на нитроцеллюлярные фильтры. Места неспецифического связывания на нитроцеллюлозе блокировали 2% бычьим сывороточным альбумином с 0.2% желатиной, затем полоски нитроцеллюлозы инкубировали последовательно с антителами к ФНО- α и антителами козы к IgG мыши. Положение иммунореактивных полос определяли по окрашиванию белковых полос, соответствующих маркерному полипептиду. Количественное накопление ФНО- α определяли денситометрически [13].

Статистическую обработку данных проводили с помощью коэффициента Стьюдента и коэффициента корреляции.

Результаты

В первые сутки после резекций летальность в обеих группах животных (с 60 и 80% резекцией печени) была одинаковой (в 1 группе умерло 28 крыс, во 2 группе - 27): в сроки после 24 ч в 1 группе выжили все животные (12 крыс), оставленные к этому времени, во 2 группе - 4 крысы из 12.

Данные по содержанию АТФ, АДФ, АМФ и энергетическому потенциалу приведены на рис. 1. Выявлено, что в 1 группе животных уровень АТФ резко снижается - через 12 час после операции составляет 48% ($p < 0.001$) исходного уровня, содержания АДФ и АМФ возрастают и в это же время составляют 158% ($p < 0.001$) и 198% ($p < 0.001$), соответственно, энергетический потенциал снижается и составляет 77% ($p < 0.01$). Через 24 час энергетический статус восстанавливается: уровень АТФ составляет 70% ($p < 0.001$), АДФ и АМФ-118% ($p < 0.01$) и 161% ($p < 0.001$), соответственно, энергетический потенциал - 88% ($p < 0.001$) от исходного уровня. В последующие сроки (48 и 72 час) динамика восстановления энергетического статуса сохраняется, и на 3 сутки АТФ составляет 89%, АДФ - 110%, АМФ -133% и энергетический потенциал - 95% от нормы.

Во 2 группе крыс уровень АТФ снижается по сравнению с нормой на 6, 12 и 24 час без тенденции к восстановлению и к 24 час составляет 48% ($p < 0.001$) от исходного уровня; уровни АДФ и АМФ повышаются, составляя к 24 час 159% ($p < 0.001$) и 200% ($p < 0.001$), соответственно, энергетический потенциал снижается и составляет 76% исходного уровня. У крыс, проживших 48 час после операции ($n = 2$), уровень АТФ составляет 68% ($p < 0.01$), а уровни АДФ и АМФ - 122% ($p < 0.01$) и 155% ($p < 0.01$), соответственно, по сравнению с нормой; энергетический потенциал -88% ($p < 0.001$) исходного значения.

Изменение активности ключевых ферментов основных путей обмена глюкозы представлено на рис. 2. В 1 группе животных (после 60% резекции печени) активность ГК достоверно ($p < 0.01$) снижается и остается сниженной на протяжении 72 час (к 72 час составляет 40% от исходного уровня) исследования. Активность ФФК не отличается от нормы. Активность ГФД к 24 час после резекции достоверно превышает исходный уровень и составляет 139% от нормы, а затем снижается и на 3 суток составляет 56% от исходного уровня. Активность ЦДГ к 6 час после резекции повышается на 43% и в дальнейшем остается на том же уровне.

Во 2 группе крыс активность ГК снижается, достигая минимального уровня к 12 час (30% исходного уровня), и далее остается постоянной. Активности ФФК и ГФД достоверно не изменяются. Активность ЦДГ повышается к 12 час и далее снижается к 24 час (составляет 62% исходного уровня).

В таблице представлен анализ активности нГФР печени крыс 1 и 2 групп. В 1 группе животных через 6 и 12 час активность нГФР в печени практически отсутствует. Через 24 час после резекции печени активность нГФР значительно увеличивается, к 48 час она достигает максимального значения и в дальнейшем имеется тенденция к ее снижению. Во 2 группе ростстимулирующая активность нГФР не выявлена в течение всего исследуемого периода.

Изучение экспрессии ФНО- α показало ее отсутствие во всех образцах печени крыс 1 группы У животных 2 группы накопление ФНО- α выявлено через 6 и 12 час после операции.

Обсуждение

Нами проведен анализ данных, на основании которых оценивали энергетический статус оставшейся части печени после ее резекции - АТФ, АДФ, АМФ и энергетического потенциала, который является интегральным показателем АТФ-синтезирующей и АТФ-утилизирующей способностей клетки [9]. Полученные результаты показывают образование наибольшего энергетического дефицита в ткани печени к 12 час после 60% ее резекции и постепенное восстановление энергетического состояния в последующие двое суток. Аналогичные данные получены при

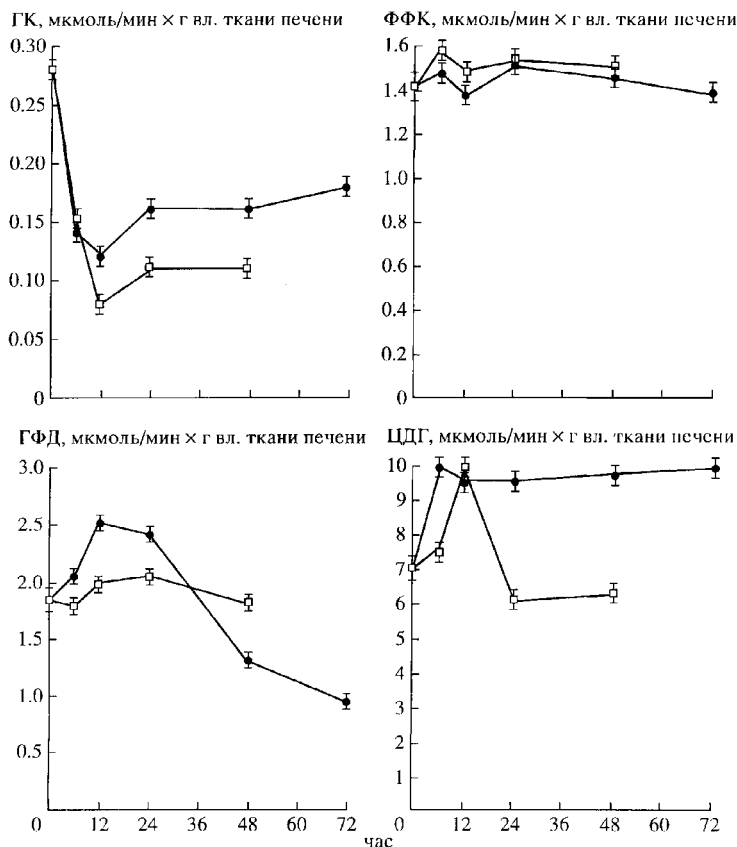


Рис. 2. Активность ключевых ферментов основных путей обмена глюкозы в ткани печени крыс после 60% (●) и 80% (□) ее резекций.

исследовании энергетического статуса клеток печени после 70% резекции у кроликов [19].

После 80% резекции печени снижение энергетического статуса ткани печени было пролонгировано, носило более плавный и неуклонный характер (см. рис. 1) и сочеталось с гибелью подавляющего большинства животных.

Исследование активности ключевых ферментов основных путей обмена глюкозы показало угнетение процессов гликолиза и активацию пентозомонофосфатного пути при 60% резекции. После 80% резекции наблюдается подавление гликолиза. Активация цикла Кребса отмечалась у животных 1 и 2 групп. Снижение активности гликолитических процессов может свидетельствовать об использовании после резекции печени в качестве энергетического субстрата не глюкозы, а других макромолекул. Вероятно, основным источником энергии в оставшейся части печени после ее резекции является β -окисление жирных кислот, в то время как в норме у взрослых животных преобладает окисление глюкозы [19]. Возрастание активности ЦДГ - ключевого фермента цикла Кребса (общего конечного пути катаболизма углеводов, жирных кислот и белков [5]) после резекции печени у крыс может указывать на окисление повышенного количества ацетилкоэнзима А, образуемого при β -окислении жирных кислот [19]. Повышение активности ГФД в первые сутки после 60% резекции печени является, вероятно, компенсаторным, направленным, с одной стороны, на повышение синтеза D-рибозо-5-фосфата, играющего роль предшественника в синтезе нуклеотидов (АТФ), потребность в котором резко увеличивается в первые часы после резекции, и с другой стороны - синтеза NADPH, являющегося переносчиком богатых энергией электронов от катаболических реакций к биосинтетическим [5].

Изменение уровня АТФ в 1 группе коррелирует с активностью ГК ($r = 0.733$) и обратно коррелирует с активностями ГФД ($r = -0.545$) и ЦДГ ($r = -0.508$), а во 2 группе корреляции носят только прямой характер: ГК - ($r = 0.722$), ГФД - ($r = 0.426$) и ФФК - ($r = 0.508$), что, вероятно, объясняется разной направленностью изменений АТФ после 60 и 80% резекций печени.

Выявлена зависимость между появлением нГФР и энергетическим состоянием тканей. Продукция этого фактора отмечена в период 24—72 час (с максимумом в 48 час) после резекции 60% массы печени, когда наблюдается увеличение энергетического потенциала после предшествующего его падения. Дальнейшее восстановление энергетического потенциала сопровождается снижением продукции нГФР. Известно, что высокий уровень экспрессии мРНК ГФР обнаруживается в печени крыс в первый час после 70% резекции печени и затем синтез мРНК ГФР падает ниже контрольных величин к 4-8 ч [11]. Вероятно, синтезированная в клетках печени мРНК ГФР в ранние сроки после ее 70% резекции не может включаться в процесс синтеза ростового фактора из-за низкого энергетического статуса ткани печени в те же сроки после операции. Появление активного препарата нГФР через 24 ч после 60% резекции печени в наших экспериментах может быть

Таблица. Ростстимулирующая активность нГФР при различной массе резекции печени крыс

Время после резекции	Количество	Активность нГФР
час	n	% к контролю*
1 группа		
6 ч	5	106.6 + 10.3
12 ч	4	117.3 + 1.1
24 ч	6	219.3 + 16.6**
48 ч	6	294.2 + 38.3**
72 ч	5	224.4 + 26.4**
2 группа		
6 ч	6	121.5 + 12.3
12 ч	4	109.4 + 20.1
24 ч	3	106.2 + 9.3
48 ч	2	—

* Среднее арифметическое значение контроля составило $350000 \text{ нм/мин} \times 10^6$ клеток, что принято за 100%.
 ** $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой.

связано с достижением к этому времени определенного энергетического статуса, необходимого для обеспечения процессов регенерации в клетках печени. Таким образом, можно представить, что для продукции ГФР необходим определенный интервал энергетического потенциала, когда, с одной стороны, он превышает уровень, вероятно достаточный для обеспечения энергетически процессов синтеза белка, и, с другой стороны, к достигает нормального уровня. При 80% резекции энергетический потенциал в любой период исследования ниже указанного интервала, при этом продукции ГФР не наступает.

Экспрессия ФНО-ОС, напротив, отмечается лишь при 80% резекции печени, и она сочетается с резким падением энергетического потенциал; тканей. Сведения о присутствии ФНО- α в печет крыс после 60% резекции противоречивы: одни авторы [8] показывают экспрессию мРНК ФНО та в ткани печени после 70% резекции, другие [13] не обнаруживают увеличения мРНК ФНО- α в частично резецированной ткани печени.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о непосредственном влиянии энергетического состояния оставшейся ткани печет после ее резекции на способность к продукции ГФР и ФНО- α .

Список литературы

1. Абакумова О.Ю., Куценко Н.Г., Карагюлян С.Р. и др. Стимуляция синтеза ДНК и РНК в печени ге патэктомированных крыс фракциями цитозоля печени и кондиционированной средой, получения при культивировании эксплантатов печени крыс; *Вопр. мед. химии*. 1989. № 1. С. 69-74.
2. Авцын А.П., Кондакова Л.И., Халанский А.С. и др Новая клеточная линия невриномы гассерова узл< крысы // *Цитология*. 1989. Т. 31. №1. С. 97-101.
3. Гальперин Э.И. Гепатобилиарная хирургия 2008 года. Какая она будет? // *Анналы хирургической гепатологии*. 1998. №3.1 С. 132-135.
4. Клиническая ферментология / Под ред. Щеклина Э. Варшава, 1966.
5. Ленинджер А. Основы биохимии. М., 1985.
6. Регенерация печени у млекопитающих. Л., 1966.
7. Романова Л.К., Грушевская О.О. Особенности пролиферации гепатоцитов при регенерации пече ни после субтотальной реазекции // Тезисы симпозиума "Способы регенерации и клеточное деление". М., 1979. С. 54-59.
8. Andus T., Bauer J., Gerok W. Effects of cytokines on the liver // *Hepatology*. 1991. V. 13. №2. P. 364-375.
9. Atkinson D.E. The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter // *Biochemistry*. 1966. V. 7 p. 4030-4034.
10. Bergmeyer H.V. /In: *Methods of Enzymatic Analysis*. N.Y., Academic Press. 1965: ATP, P. 543: ADP and AMP, P. 573.
11. Bezerra J.A., Laney D. W., Friezner Degen S.J. Increased expression of mRNA for hepatocyte growth factor-like protein during liver regeneration and inflammation // *Biochem Biophys. Res*. 1994. V. 203. № 1. P. 666-673.
12. Brinkmann A., Katz N., Sasse D., Jungermann K. Increase of the gluconeogenic and decrease of the glycolytic capacity of rat liver wich a change of the metabolic zonation after partial hepatectomy // *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem*. 1978. Bd. 359. № II. S. 1561-1571.
13. Higashitsuji H., Ariti S., Furutani M. et al. Expression of cytokine genes during liver regeneration after partial hepatectomy in rats // *J. Surg. Res*. 1995. V. 58. № 3. P. 267-274.
14. Higgenx G.M., Anderson R.M. Experimental pathology of the liver. I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal // *Arch. Pathol*. 1931. V.12.P.186-202.
15. Hochule R. Der Einfluss einer stabilisierten Amionflussigkeit als die regenerierende Rattenleber nach partieller Hepatektome // *Scweiz. Z. Allgem. Pathol. Bakeriol*. 1956. V. 19. №3. P. 283.
16. Kaibori M., Kwon A.H., Nakagawa M. et al. Stimulation of liver regeneration and function after hepatectomy in cirrhotic rats by continuous infusion of recombinant human hepatocyte growth factor // *J. Hepatology*. 1997. V. 27. № 2. P. 381-390.

17. *Kaido T., Yamaoka S., Seto S. et al.* Continuous hepatocyte growth factor supply prevent lipopolysaccharide-induced liver injury in rats // FEBS letters. 1997. V.411. № 2-3. P. 378-382.
18. *Michalopoulos G.K.* / In: "Liver- regeneration and carcinogenesis" (Ed. R.L.Jirtle, Acad. Press, San Diego). 1995. P. 27-49.
19. *Nakatani T., Ozawa K., Asano M. et al.* Change in predominant energy substrate after hepatectomy // Life Sciences. 1981. V. 28. № 3. P. 257-264.
20. *Rabes H.M., Tuzcek H.V., Wirshing R.* / In: "Liver regeneration after experimental injury". 1979. P. 35-52.
21. *Tani M., Tomiya T., Yamada Sh. et al.* Regulating factors of liver regeneration after hepatectomy // Cancer Chemotherap. Pharmacol. 1994. V. 33 (Suppl). P. 29-32.