

<https://doi.org/10.17238/2072-3180-2024-4-212-220>

УДК 616.36–003.93



© Лаптиёва А.Ю., Глухов А.А., Андреев А.А., Махина В.А., Остроушко А.П., Боев С.Н., Микулич Е.В., Коновалов П.А., 2024

Обзор/Review

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ И ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ И МЕХАНИЗМЫ ИХ ДЕЙСТВИЯ ПРИ РЕЗЕКЦИЯХ ПЕЧЕНИ

А.Ю. ЛАПТИЁВА¹, А.А. ГЛУХОВ¹, А.А. АНДРЕЕВ¹, В.А. МАХИНА¹, А.П. ОСТРОУШКО¹, С.Н. БОЕВ¹, Е.В. МИКУЛИЧ¹, П.А. КОНОВАЛОВ¹

¹Кафедра общей и амбулаторной хирургии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394036, Воронеж, Россия

Резюме

Введение. На сегодняшний день частота встречаемости травм, новообразований и паразитарных заболеваний печени продолжает расти, и резекция печени, остается одним из основных методов хирургического лечения при ее патологии. Предоперационная оценка рисков развития печеночной недостаточности и изучение процесса репаративной регенерации печени играют ключевую роль в выборе объема оперативного вмешательства. Изучение особенностей пострезекционной регенерации печени также позволит оценить возможность и необходимость применения методов регенеративной медицины, в том числе, основанных на использовании стволовых клеток и генной терапии.

Цель. Провести анализ современных подходов к стимуляции пострезекционной регенерации печени, изучить механизмы их воздействия.

Материалы и методы. Выполнен обзор данных, представленных в PubMed, Elibrary и Cyberleninka. Критерии исключения из анализа: описание отдельных клинических случаев; книги и документы; сравнение результатов лечения отдельных пациентов. В итоговый анализ из первоначально выявленных 105 источников включены 52 работы.

Результаты. На сегодняшний день выделяют несколько способов воздействия на регенерацию печени: методика ERAS, исследование функционального резерва печени, компонентов системы гемостаза, инфузионная терапия, коррекция собственных метаболитов, регуляция сигнальных путей репарации. Одним из наиболее перспективных подходов является использование мультипотентных стволовых клеток.

Заключение. Развитие регенеративной хирургии печени, способов стимуляции пролиферации гепатоцитов при оперативных вмешательствах представляется актуальной задачей, решение которой позволит не только сократить количество осложнений и летальных исходов, но и процент инвалидизации. Изучение и понимание современных механизмов повышения репаративного потенциала печени позволит не только выполнять обширные оперативные вмешательства с меньшим количеством осложнений, но и сократить сроки восстановления и нетрудоспособности пациентов после подобных вмешательств.

Ключевые слова: регенерация печени, регенеративная хирургия, стимуляция регенерации, печень.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Лаптиёва А.Ю., Андреев А.А., Глухов А.А., Махина В.А., Остроушко А.П., Боев С.Н., Микулич Е.В., Коновалов П.А. Современные методы и препараты для регенерации печени и механизмы их действия при резекциях печени. *Московский хирургический журнал*, 2024. № 4. С. 212–220. <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2024-4-212-220>

Вклад авторов: Лаптиёва А.Ю. – написание текста, анализ материала, Глухов А.А. – редактирование, анализ материала, Андреев А.А. – редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, Махина В.А. – написание текста, Остроушко А.П. – редактирование, анализ материала, Микулич Е.В. – написание текста, анализ материала, Боев С.Н. – редактирование, Коновалов П.А. – написание текста, перевод на английский язык.

MODERN METHODS AND MEDICATION FOR REGENERATION LIVER AND THE MECHANISMS OF THEIR ACTION IN LIVER RESECTIONS

ANASTASIA Y. LAPTIYOVA¹, ALEXANDR A. GLUKHOV¹, ALEXANDR A. ANDREEV¹, VERA A. MAKHINA¹, ANTON P. OSTROUSHKO¹, SERGEY N. BOEV¹, ELENA V. MIKULICH¹, PAVEL A. KONOVALOV¹

¹Department of General and Outpatient Surgery FGBOU VO "Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 394036, Voronezh, Russia

Abstract

Introduction. Preoperative assessment of the risks of liver failure and the study of the process of reparative liver regeneration play a key role in choosing the scope of surgery. The study of the features of postresection liver regeneration will also allow us to assess the possibility and necessity of using regenerative medicine methods, including those based on the use of stem cells and gene therapy.

The purpose of the study. To analyze modern approaches to stimulation of postresection liver regeneration, to study the mechanisms of their effect.

Materials and methods of research. The data presented in PubMed, Elibrary and Cyberleninka are reviewed. Criteria for exclusion from the analysis: description of individual clinical cases; books and documents; comparison of treatment results of individual patients. The final analysis includes 52 works from the initially identified 105 sources.

Results. To date, there are several ways to influence liver regeneration: the ERAS technique, the study of the functional reserve of the liver, components of the hemostasis system, infusion therapy, correction of its own metabolites, regulation of signaling repair pathways. One of the most promising approaches is the use of multipotent stem cells.

Conclusion. The study and understanding of modern mechanisms for increasing the reparative potential of the liver will allow not only to perform extensive surgical interventions with fewer complications, but also to reduce the recovery time and disability of patients after such interventions.

Key words: liver regeneration, regenerative surgery, stimulation of regeneration, liver.

Conflict of interests: none.

For citation: Laptieva A.Yu., Andreev A.A., Glukhov A.A., Makhina V.A., Ostroushko A.P., Boev S.N., Mikulich E.V., Kononov P.A. Modern methods and preparations for regeneration liver and mechanisms of their action in liver resections. *Moscow Surgical Journal*, 2024, № 4, pp. 212–220. <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2024-4-212-220>

Contribution of the authors: Laptiyova A.Yu. – writing the text, analyzing the material, Glukhov A.A. – editing, analyzing the material, Andreev A.A. – editing, approving the final version of the article, Makhina V.A. – writing the text, Ostroushko A.P. – editing, analyzing the material, Mikulich E.V. – writing the text, analyzing the material, Boev S.N. – editing, Kononov P.A. – writing the text, translation into English.

Введение

На сегодняшний день частота встречаемости травм, новообразований и паразитарных заболеваний печени продолжает расти, и резекция печени остается одним из основных методов хирургического лечения при ее патологии [1]. Резекция печени, даже с применением современных технологий, остаётся высоко травматичной операцией, приводящей к нарушению метаболической, гемостатической, детоксикационной и других функций, развитию осложнений в 4,1–47,7 %, летальным исходам в 0,24–9,7 % случаев [1, 2].

По данным А.В. Шабунина и соавт., 2020 количество койко-дней в стационаре после резекции или гемигепатэктомии при отсутствии осложнений составляет 11,94±4,74 сут., при их наличии – 29,1±18,7 сут. [1]. В зависимости от объема вмешательства реабилитация у таких больных может продолжаться от нескольких недель до нескольких месяцев [1].

В связи тем, что у отдельных пациентов функциональный объем печени не соответствует анатомическому, предоперационная оценка рисков развития печеночной недостаточности и изучение процесса репаративной регенерации печени играют ключевую роль в выборе объема оперативного вмешательства [3–4]. Изучение особенностей пострезекционной регенерации печени также позволит оценить возможность и необходимость применения методов регенеративной медицины, в том числе, основанных на использовании стволовых клеток и генной терапии [5].

Цель. Провести анализ современных подходов к стимуляции пострезекционной регенерации печени, изучить механизмы их воздействия.

Материалы и методы. Выполнен обзор данных, представленных в PubMed, Elibrary и Cyberleninka. Поиск проведён по ключевым словам «резекция печени», «пострезекционные осложнения», «репаративная регенерация печени», «пострезекционная регенерация», «post-resection regeneration», «liver» и ограничен периодом 2005–2024 гг. Критерии исключения из анализа: описание отдельных клинических случаев; книги и документы; сравнение результатов лечения отдельных пациентов. В итоговый анализ из первично выявленных 105 источников включены 52 работы.

Результаты

На сегодняшний день выделяют несколько направлений воздействия на пострезекционную регенерацию печени: методика ERAS, исследование функционального резерва печени, оценка компонентов системы гемостаза, инфузионная терапия, коррекция собственных метаболитов, регуляция сигнальных путей репарации, использование мультипотентных стволовых клеток [6–7].

Методика ERAS (enhanced recovery after surgery) включает в себя следующие элементы:

1. Предоперационные: консультации специалистов, в т.ч. смежных специальностей с целью коррекции соматического статуса, предоперационная углеводная нагрузка, отсутствие механической подготовки кишечника, исключение анксиолитиков длительного действия, профилактика тромбофлебита вен, инфузионная терапия [7].

2. Интраоперационные: противомикробная профилактика, введение стероидов, поддержание нормотермии, гликемический

контроль, эпидуральная анальгезия, профилактика тошноты и рвоты, поддержание низкого центрального венозного давления во время резекции печени и использование сбалансированных кристаллоидов [7].

3. Элементы, связанные с оперативным вмешательством: избегание торакоабдоминальных разрезов, минимально инвазивная хирургия при наличии технической возможности, отказ от назогастрального зонда, профилактика замедленного опорожнения желудка сальниковым лоскутом при левосторонней резекции [7]. Следует отметить, что периоперационное использование эпидурального катетера является одним из ключевых элементов ERAS, так как такая анестезия снижает нейроэндокринный стрессовый ответ, обеспечивает послеоперационную анальгезию без опиоидов и способствует более ранней мобилизации и послеоперационной реабилитации [7–8].

4. Послеоперационные: быстрый переход к пероральному питанию, ранняя мобилизация, мультимодальная анальгезия [7].

Недавний метаанализ показывает, что протоколы ERAS в общей хирургии сокращают время восстановления и продолжительность госпитализации на 2–3 дня, а осложнения – на 25–50 % [7].

Эмболизация воротной вены и двухэтапная гепатэктомия

Эмболизация воротной вены и двухэтапная гепатэктомия представляют собой две стратегии, которые используются в клинической практике для увеличения объема будущего остатка печени и снижения риска развития послеоперационной печеночной недостаточности [9].

Согласно исследованиям Colle I. и соавторов у пациентов, перенесших резекцию печени, соотношение веса печени и веса пациента должно быть 0,6 [9]. После эмболизации портального кровотока, печеночный артериальный кровоток к эмболизированным и неэмболизированным долям увеличивается через «печеночно-артериальный буфер» [9]. Неэмболизированная доля получает общее увеличение кровоснабжения, что приводит к гипертрофии, в то время как эмболизированная доля атрофируется в ответ на снижение общего кровоснабжения [9].

Наружный билиарный дренаж

Otao R. и соавторы показали, что после расширенной гемигепатэктомии у пациентов с наружным билиарным дренажем уровень регенерации печени выше, чем при его отсутствии [10]. Это связано со следующим механизмом: желчные кислоты являются продуктами катаболизма холестерина, они синтезируются в печени и выделяются в кишечник через желчные протоки после приема пищи [10]. Большая часть желчных кислот реабсорбируется из кишечника и транспортируется обратно в печень через воротную вену [10].

Так после активного захвата желчных кислот энтероцитами подвздошной кишки в них происходит активация рецептора FXR (Farnesoid X receptor) [11]. Ядерный рецептор FXR экспрессируется в печени и кишечнике, он регулирует ключевые гены, обеспечивающие процессы синтеза, транспорта и реабсорбции желчных кислот, а также участвует в метаболизме липидов и углеводов [11]. Активация FXR запускает каскад реакций, приводящий к продукции фактора роста фибробластов FGF19, репрессирующего синтез желчных кислот [11]. В итоге снижается уровень липогенеза в печени и β-окисление жирных кислот в митохондриях [11].

Наружный дренаж желчного протока частично прерывает эту циркуляцию [10].

В докладе Huang, W., 2006 было показано, что повышенный уровень желчных кислот ускоряет регенерацию, а низкий и отсутствие рецептора FXR ухудшает регенерацию *in vivo* [12].

Исследование функционального резерва печени

Объем резекции печени определяется функциональным резервом планируемого остатка органа и его регенераторной способностью [13]. Важно отметить, что один и тот же объем ткани может иметь совершенно разные функциональные показатели [13].

В результате исследования, проведенного Гребенкиным Е.Н. и соавт. [14], было выявлено, что использование индоцианина зеленого в сочетании с методом наложения временного зажима на пораженную часть печени позволяет оценить функциональный и регенераторный потенциал оставшейся паренхимы органа [13]. Такой подход позволяет избежать чрезмерного объема резекции печени, что может привести к развитию послеоперационной печеночной недостаточности [13].

Японские исследователи [14] предложили аналогичный подход без блокирования печеночного венозного кровотока. Их исследование показало, что разница в клиренсе индоцианина зеленого до и после резекции не превышала 10–15 % [14].

Коррекция компонентов системы гемостаза

Регенерация печени начинается очень быстро после хирургического вмешательства [2–3]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что компоненты системы гемостаза являются одними из самых ранних триггеров печени для регенерации [2]. Результаты исследования Murata и соавт. показывают, что число тромбоцитов влияет на регенерацию печени в острой фазе после гепатэктомии [4]. Путь PI3K/Akt является основным сигнальным путем при тромбоцитарной регенерации печени [4]. Исследователи предполагают, что тромбоциты могут способствовать будущему развитию терапевтической стратегии при печеночной недостаточности после массивной гепатэктомии и циррозе печени [4].

Отдельным направлением является изучение в клинических условиях влияния инъекции тромбоэтина и тромбоцитарного переливания на регенерацию печени [4]. Хорошо известно, что тромбоэтин вырабатывается в печени; С-mp1 или рецептор тромбоэтина присутствует на эндотелиальных клетках синусоидов в костном мозге и печени [4]. Он может повышать экспрессию HGF (Hepatocyte growth factor receptor) и PDGF (Platelet-derived growth factor) в печени путем стимуляции синусоидальных эндотелиальных клеток [4].

Исследования показали, что тромбоцитопения связана с задержкой регенерации печени [4]. Однако, тромбоцитоз способствует регенерации печени после 70 % гепатэктомии, а также снижает печеночную недостаточность, вызванную расширенной 90 % гепатэктомией [16]. Это свидетельствует о том, что количество тромбоцитов напрямую связано с успешной регенерацией [4].

Инфузионная терапия

Комплексная инфузионная терапия печеночной недостаточности включает послеоперационные инфузии альбумина, фибриногена или протромбинового комплекса, нутритивную поддержку и переливание крови [16].

В двойном слепом рандомизированном контролируемом испытании было обнаружено, что пентоксифиллин улучшает регенерацию небольших остатков печени по данным трехмерной волюметрии с помощью магнитно-резонансной томографии на 8-й день после операции [6].

При использовании селективной деконтаминации кишечника гентамицином после 90 % гепатэктомии снижается уровень липополисахарида, улучшается регенерация печени и увеличивается выживаемость у лабораторных животных с 24 % до 56 % [6].

Коррекция метаболизма собственных гормонов и биологически активных веществ

А) Гормоны щитовидной железы

Отдельным направлением является воздействие на гормоны щитовидной железы [17]. После резекции печени происходит активация дейодиназ, которые превращают прогормон тироксин в активный гормон трийодтиронин, что в свою очередь увеличивает скорость метаболизма и способствуют регенерации печени [6, 17].

После резекции оставшаяся часть печени подвергается быстрой серии скоординированных изменений, чтобы восстановить свой первоначальный объем и состав [6]. В частности, под влиянием трийодтиронина происходит гипертрофия [6].

По данным некоторых авторов трийодтиронин является ксенобиотиком, лигирующим специфические факторы транскрипции или ядерные рецепторы гормонов в гепатоцитах, способным вызывать увеличение печени [6]. Сигнальные пути,

участвующие в таких механизмах, неясны. Однако экспериментально было показано, что введение трийодтиронина крысам перед 90 % гепатэктомией, сопровождалось увеличением выживаемости с 14 % до 57 % [6].

Б) Норадреналин

Концентрация норадреналина быстро повышается в плазме после резекции печени [18]. Норадреналин существенно усиливает митогенные эффекты EGF (Epidermal growth factor) и HGF (Hepatocyte growth factor) в культурах гепатоцитов и снижает митоингибирующие эффекты TGF β 1 [18], вызывает высокий уровень синтеза ДНК гепатоцитами [19], индуцирует синтез HGF в миофибробластах [19]; вызывает усиление продукция EGF бруннеровыми железами двенадцатиперстной кишки [20]. Блокада альфа-1 адренергических рецепторов празозином, в свою очередь, ингибирует ДНК синтез после резекции печени в течение 72 ч [21].

В) Инсулин

Печень является первым реципиентом всего инсулина, вырабатываемого поджелудочной железой [22]. Диабет вызывает стеатогепатит от легкой до тяжелой степени, который может привести к циррозу печени [22]. Отведение кровотока воротной вены в кава-порто-кавальный шунт предотвращает попадание инсулина в печень [22], которая в последующем атрофируется примерно до 1/3 своего размера [22]. Введение инсулина непосредственно в печень у животных с экспериментальными порто-кавальными шунтами устраняет атрофию печени, что связано с быстрой пролиферацией гепатоцитов [22].

Некоторые авторы в исследованиях на собаках пришли к выводу, что инсулин играет центральную роль не только в предотвращении атрофии печени, но и стимуляция гиперплазии в ответ на печеночный дефицит и обозначили этот гормон как один из наиболее важных гепатотрофных компонентов портальной крови [23]. Эта концепция получила дальнейшее подтверждение в экспериментах [23].

Г) Октреотид

Известно, что октреотид является вазоконстриктором [6]. Его эффект был освещен в небольшом исследовании в контексте снижения портального венозного кровотока и печеночного венозного давления при трансплантации печени от живого донора [6]. Выявлено, что октреотид в модели 90 % гепатэктомии у крыс снижает смертность с 63 % до 33 % [6]. Но он также ингибирует раннюю пролиферацию гепатоцитов [6]. Также октреотид модифицировал печеночный метионин, что в свою очередь приводило к повышению метионина и 5'метилтиоаденозина, необходимых для репликации ДНК [6].

Регуляция сигнальных путей репарации

Ключевой конечной точкой регенерации печени является восстановление общего количества и массы гепатоцитов, которые первыми вступают в клеточный цикл и подвергаются пролиферации, также они производят митогенные сигналы

и для других клеток печени [6]. Пик регенерации печени, измеряемый количеством гепатоцитов в S-фазе митоза возникает примерно через 24 часа после резекции [6]. К 7–10 дню после гемигепатэктомии у крыс в значительной степени восстанавливается нормальный размер (93 %) печени за счет гиперплазии оставшихся долей, и к 20 дню после гемигепатэктомии печень имеет свой первоначальный объем [6].

Среди механизмов контроля, которые регулируют пролиферацию гепатоцитов, ингибирование по отрицательной обратной связи с помощью белков семейства «супрессоров передачи сигналов цитокинов (SOCS)» SOCS1 и SOCS3 играют решающую роль в ослаблении передачи сигналов цитокинов и факторов роста [24]. Потеря SOCS1 или SOCS3 в печени мыши увеличивает скорость регенерации печени и делает гепатоциты восприимчивыми к неопластической трансформации [27].

На стадии праймирования гепатоцитов SOCS3 имеет решающее значение для ослабления передачи сигналов IL-6 [25]. На стадии пролиферации гепатоцитов SOCS1 контролирует передачу сигналов MET, тогда как SOCS3 регулирует передачу сигналов EGFR [24].

Основными индукторами пролиферации гепатоцитов являются HGF и лиганды EGFR (EGF, TGF α , Amphiregulin, HB-EGF) [20, 25]. Эти лиганды являются прямыми митогенами, поскольку вызывают сильный ответ в гепатоцитах в первичной культуре и их дальнейшую клональную экспансию [20, 25]. Однако помимо этих белков существуют другие вещества, которые усиливают действие прямых митогенов [20]. Например, IL-6 является прямым митогеном желчных путей, оказывая важное влияние на целостность холангиоцитов [20].

Следует отметить, что при хронических заболеваниях печени пролиферация гепатоцитов нарушена, а наличие фиброза печени признано основным фактором, ингибирующим пролиферацию гепатоцитов [6].

Некоторые стратегии включают в себя использование фармакологических агентов или цитокинов для стимуляции пролиферации гепатоцитов [6]. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) широко используется в доклинических моделях [6]. Было показано, что его введение приводит уменьшению повреждения печени, фиброза [6].

Также было выявлено, что G-CSF увеличивает как пролиферацию гепатоцитов, так и подвижность НРС (гемопоэтических клеток-предшественниц) [6]. Некоторые авторы считают, что НРС и овалы клетки печени могут служить факультативными стволовыми клетками для гепатоцитов, когда последние не могут пролиферировать [6]. Через 4–5 дней после расширения популяции овальных клеток, они становятся базофильными гепатоцитами [26]. В итоге зрелые гепатоциты и овальные клетки восстанавливают размер печени [26].

В свою очередь перипортальные гепатоциты могут трансформироваться в билиарные эпителиальные клетки [26].

Использование мультипотентных стволовых клеток

Молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением, и алармины, высвобождаемые из поврежденных гепатоцитов, активируют антиген-презентирующие клетки [27].

Мультипотентные стволовые клетки (МСК) ослабляют антигенпрезентирующие свойства дендритных клеток и макрофагов юкстакринным и паракринным образом, снижая продукцию воспалительных цитокинов в Т-лимфоцитах и подавляя гепатотоксичность Т-клеток естественных киллеров (NKT) [28]. Что в целом способствует образованию и экспансии иммуносупрессивных Т-, В- и NKT-регуляторных клеток при остром воспалении печени [28].

Экзосомы, полученные из МСК (MSC-Экзо), благодаря своему наноразмеру и липидной оболочке могут вводиться внутривенно, минуя все биологические барьеры, и доставлять иммуномодулирующие факторы из МСК непосредственно кинфильтрирующим печень иммунным клеткам и поврежденным гепатоцитам [28].

Внутривенное введение МСК и МСК-Экзо способно эффективно ослаблять пагубный иммунный ответ и острое воспаление в печени, что позволяет предположить, что МСК и МСК-Экзо могут рассматриваться как потенциально новые средства иммунотерапии острой печеночной недостаточности [28].

Исследования Sang J.F. [27] и Cao H. [28] продемонстрировали, что введение мезенхимальных стволовых клеток (МСК) через воротную вену может быть более эффективным способом для снижения воспаления, некроза и стимуляции регенерации поврежденной печени, чем введение МСК через печеночную артерию, периферическую вену или непосредственно в поврежденную печень [27–29].

В то же время, Teshima T и соавторы обнаружили, что введение МСК через селезеночную вену может быть более эффективным для подавления воспаления и стимуляции регенерации печени, чем через периферическую вену [29–30].

Заключение

На сегодняшний день резекция печени, даже с применением современных технологий, остаётся высоко травматичной операцией, приводящей к нарушению метаболической, гемостатической, детоксикационной и других функций, к развитию осложнений в 4,1–47,7 %, летальным исходам в 0,24–9,7 % случаев.

Развитие регенеративной хирургии печени, способов стимуляции пролиферации гепатоцитов при оперативных вмешательствах представляется актуальной задачей, решение которой позволит не только сократить количество осложнений и летальных исходов, но и процент инвалидизации.

На сегодняшний день выделяют несколько способов воздействия на регенерацию печени: методика ERAS, исследование функционального резерва печени, компонентов системы гемостаза, инфузионная терапия, коррекция собственных ме-

таболоитов, регуляция сигнальных путей репарации. Одним из наиболее перспективных подходов является использование мультипотентных стволовых клеток. Изучение и понимание современных механизмов повышения репаративного потенциала печени позволит не только выполнять обширные оперативные вмешательства с меньшим количеством осложнений, но и сократить сроки восстановления и нетрудоспособности пациентов после подобных вмешательств.

Список литературы:

1. Шабунин А.В., Парфенов И.П., Бедин В.В., Тавобилов М.М., Греков Д.Н., Карпов А.А. Резекция печени. Специфические осложнения и их профилактика. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*, 2020 № 3. С. 5–12. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20200315>
2. Rusu E.E., Voiculescu M., Zilisteanu D.S., Ismail G. Molecular adsorbents recirculating system in patients with severe liver failure. Experience of a single Romanian centre. *J. Gastrointest. Liver Dis.*, 2009, 18 (3), pp. 311–316.
3. Лаптиёва А.Ю., Андреев А.А., Глухов А.А., Шишкина В.В., Остроушко А.П., Антакова Л.Н. Интраоперационные способы стимуляции репаративной регенерации печени в эксперименте. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*, 2023. Т. 16. № 4 (61). С. 294–302. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2023-16-4-294-302>
4. Murata S., Ohkohchi N., Matsuo R., Ikeda O., Myronovych A., Hoshi R. Platelets promote liver regeneration in early period after hepatectomy in mice. *World J Surg*, 2007, № 31 (04), pp. 808–816. <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0772-3>
5. Глухов А.А., Лаптиёва А.Ю., Андреев А.А., Остроушко А.П. Влияние экспрессии факторов роста на процесс регенерации печени. *Сибирское медицинское обозрение*, 2022. № 1 (133). С. 15–22.
6. Forbes, Stuart J., and Philip N. Newsome. Liver regeneration – mechanisms and models to clinical application. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 2016, № 13 (8) pp. 473–485. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.97>
7. Ljungqvist O. ERAS-enhanced recovery after surgery: moving evidence-based perioperative care to practice. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 2014, № 38(5), pp. 559–566. <https://doi.org/10.1177/0148607114523451>
8. Agarwal, Vandana, and Jigeeshu V Divatia. “Enhanced recovery after surgery in liver resection: current concepts and controversies.” *Korean journal of anesthesiology*, 2019, № 72 (2), pp. 119–129. <https://doi.org/10.4097/kja.d.19.00010>
9. Colle I., Verhelst X., Vanlander A., Geerts A., Van Vlierberghe H., Berrevoet F., Rogiers X., & Troisi R. I. Pathophysiology and management of post resection liver failure. *Acta chirurgica Belgica*, 2013, № 113(3), pp. 155–161. <https://doi.org/10.1080/00015458.2013.11680904>
10. Otao R., Beppu T., Isiko T., Mima K., Okabe H., Hayashi H., Masuda T., Chikamoto A., Takamori H., & Baba H. External biliary drainage and liver regeneration after major hepatectomy. *The British journal of surgery*, 2012, № 99(11), pp. 1569–1574. <https://doi.org/10.1002/bjs.8906>
11. Боголюбова А. В. и др. Фарнезоидный рецептор (FXR) как потенциальная терапевтическая мишень при неалкогольной жировой болезни печени и ассоциированных заболеваниях. *Сахарный диабет*, 2018, №20 (6). С. 449–453. <https://doi.org/10.14341/DM9374>
12. Huang W., Ma K., Zhang J., Qatanani M., Cuvillier J., Liu J., Dong B., Huang X., & Moore D. D. Nuclear receptor-dependent bile acid signaling is required for normal liver regeneration. *Science (New York, N.Y.)*, 2006, № 312(5771), pp. 233–236. <https://doi.org/10.1126/science.1121435>
13. Гребенкин Е.Н., Борисова О.А., Фомин Д.К., Ахаладзе Г.Г. К вопросу о функциональном резерве печени. *Анналы хирургической гепатологии*, 2017. 22(1). С. 25–31. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2017125-31>
14. Akita H., Sasaki Y., Yamada T., Gotoh K., Ohigashi H., Eguchi H., Yano M. Ishikawa O., Imaoka S. Real-time intraoperative assessment of residual liver functional reserve using pulse dye densitometry. *World J. Surg.* 2008, № 32 (12), pp. 2668–2674. <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9752-0>
15. Myronovych A., Murata S., Chiba M. et al. Role of platelets on liver regeneration after 90% hepatectomy in mice. *J Hepatol*, 2008, № 49 (03), pp. 363–372. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.04.019>
16. Jin S., Fu Q., Wuyun G., & Wuyun T. Management of post-hepatectomy complications. *World journal of gastroenterology*, 2013, № 19 (44), pp. 7983–7991. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i44.7983>
17. Watanabe M., Houten S. M., Matak C., Christoffolete M. A., Kim B. W., Sato H., Messaddeq N., Harney J. W., Ezaki O., Kodama T., Schoonjans K., Bianco A. C., & Auwerx J. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature*, 2006, № 439 (7075), pp. 484–489. <https://doi.org/10.1038/nature04330>
18. Lelou E., Corlu A., Nessler N., Rauch C., Mallédant Y., Seguin P., & Aninat C. The Role of Catecholamines in Pathophysiological Liver Processes. *Cells*, 2022, 11(6), p. 1021. <https://doi.org/10.3390/cells11061021>
19. Hu Y., Hu X., Luo J., Huang J., Sun Y., Li H., Qiao Y., Wu H., Li J., Zhou L., & Zheng S. Liver organoid culture methods. *Cell & bioscience*, 2023, № 13 (1), pp. 197. <https://doi.org/10.1186/s13578-023-01136-x>
20. Michalopoulos G. K. Liver regeneration. *Journal of cellular physiology*, 2007, № 213 (2), pp. 286–300. <https://doi.org/10.1002/jcp.21172>
21. Abu Rmilah A., Zhou W., Nelson E., Lin L., Amiot B., & Nyberg S. L. Understanding the marvels behind liver regeneration. Wiley interdisciplinary reviews. *Developmental biology*, 2019, № 8 (3), pp. e340. <https://doi.org/10.1002/wdev.340>
22. Riehle K. J., Dan Y. Y., Campbell J. S., & Fausto N. New concepts in liver regeneration. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2011, № 26 (1), pp. 203–212. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06539.x>
23. Abu Rmilah A. A., Zhou W., & Nyberg S. L. Hormonal Contribution to Liver Regeneration. Mayo Clinic proceedings. *Innovations, quality & outcomes*, 2020, № 4 (3), pp. 315–338. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2020.02.001>
24. Khan M. G. M., Ghosh A., Variya B., Santharam M. A., Kandhi R., Ramanathan S., & Ilangumara, S. Hepatocyte growth control by SOCS1 and SOCS3. *Cytokine*, 2019, № 121, pp. 154733. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154733>

25. Paranjpe S., Bowen W. C., Mars W. M., Orr A., Haynes M. M., DeFrances M. C., Liu S., Tseng G. C., Tsagianni A., & Michalopoulos G. K. Combined systemic elimination of MET and epidermal growth factor receptor signaling completely abolishes liver regeneration and leads to liver decompensation. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2016, № 64 (5), pp. 1711–1724. <https://doi.org/10.1002/hep.28721>

26. Chen F., Schönberger K., & Tchorz J. S. Distinct hepatocyte identities in liver homeostasis and regeneration. *JHEP reports: innovation in hepatology*, 2023, № 5 (8), pp. 100779. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100779>

27. Stravitz R. T., & Lee W. M. Acute liver failure. *Lancet (London, England)*, 2019, № 394 (10201), pp. 869–881. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31894-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31894-X)

28. Sang J. F., Shi X. L., Han B., Huang T., Huang X., Ren H. Z., & Ding Y. T. Intraportal mesenchymal stem cell transplantation prevents acute liver failure through promoting cell proliferation and inhibiting apoptosis. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT*, 2016, № 15 (6), pp. 602–611. [https://doi.org/10.1016/s1499-3872\(16\)60141-8](https://doi.org/10.1016/s1499-3872(16)60141-8)

29. Cao, H., Yang, J., Yu, J., Pan, Q., Li, J., Zhou, P., Li, Y., Pan, X., Li, J., Wang, Y., & Li, L. Therapeutic potential of transplanted placental mesenchymal stem cells in treating Chinese miniature pigs with acute liver failure. *BMC medicine*, 2012, № 10, pp. 56. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-56>

30. Teshima T., Matsumoto H., Michishita M., Matsuoka A., Shiba M., Nagashima T., & Koyama H. Allogenic Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Acute Hepatic Injury in Dogs. *Stem cells international*, 2017, pp. 3892514. <https://doi.org/10.1155/2017/3892514>

References:

1. Shabunin A.V., Parfenov I.P., Bedin V.V., Tavobilov M.M., Grekov D.N., Karpov A.A. *Pirogov Russian Journal of Surgery*, 2020, № 3, pp. 5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia20200315>

2. Rusu E.E., Voiculescu M., Zilisteanu D.S., Ismail G. Molecular adsorbents recirculating system in patients with severe liver failure. Experience of a single Romanian centre. *J. Gastrointest. Liver Dis.*, 2009, 18 (3), pp. 311–316.

3. Laptiyova A.Yu., Andreev A.A., Glukhov A.A., Shishkina V.V., Ostroushko A.P., Antakova L.N. Intraoperative methods of stimulating reparative liver regeneration in an experiment. *Vestnik of Experimental and Clinical Surgery*, 2023, № 16 (4), pp. 294–302. (In Russ.) <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2023-16-4-294-302>

4. Murata S., Ohkohchi N., Matsuo R., Ikeda O., Myronovych A., Hoshi R. Platelets promote liver regeneration in early period after hepatectomy in mice. *World J Surg*, 2007, № 31 (04), pp. 808–816. <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0772-3>

5. Glukhov A.A., Laptiyova A.Yu., Andreev A.A., Ostroushko A.P. The effect of growth factor expression on the liver regeneration process. *Siberian Medical Review*, 2022, № 1 (133), pp. 15–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-1-15-22>

6. Forbes, Stuart J., and Philip N. Newsome. Liver regeneration – mechanisms and models to clinical application. *Nature reviews Gastroen-*

terology & hepatology, 2016, № 13 (8) pp. 473–485. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.97>

7. Ljungqvist O. ERAS-enhanced recovery after surgery: moving evidence-based perioperative care to practice. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 2014, № 38(5), pp. 559–566. <https://doi.org/10.1177/0148607114523451>

8. Agarwal, Vandana, and Jigeeshu V Divatia. “Enhanced recovery after surgery in liver resection: current concepts and controversies.” *Korean journal of anesthesiology*, 2019, № 72 (2), pp. 119–129. <https://doi.org/10.4097/kja.d.19.00010>

9. Colle I., Verhelst X., Vanlander A., Geerts A., Van Vlierberghe H., Berrevoet F., Rogiers X., & Troisi R. I. Pathophysiology and management of post resection liver failure. *Acta chirurgica Belgica*, 2013, № 113(3), pp. 155–161. <https://doi.org/10.1080/00015458.2013.11680904>

10. Otao R., Beppu T., Isiko T., Mima K., Okabe H., Hayashi H., Masuda T., Chikamoto A., Takamori H., & Baba H. External biliary drainage and liver regeneration after major hepatectomy. *The British journal of surgery*, 2012, № 99(11), pp. 1569–1574. <https://doi.org/10.1002/bjs.8906>

11. Bogolyubova A.V. et al. The Farnesoid receptor (FXR) as a potential therapeutic target for non-alcoholic fatty liver disease and associated diseases. *Diabetes mellitus*, 2018, № 20 (6), pp. 449–453. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9374>

12. Huang W., Ma K., Zhang J., Qatanani M., Cuvillier J., Liu J., Dong B., Huang X., & Moore D. D. Nuclear receptor-dependent bile acid signaling is required for normal liver regeneration. *Science (New York, N.Y.)*, 2006, № 312(5771), pp. 233–236. <https://doi.org/10.1126/science.1121435>

13. Grebenkin E.N., Borisova O.A., Fomin D.K., Akhaladze G.G. On the issue of liver functional reserve. *Annals of Surgical Hepatology*, 2017, № 22(1), pp. 25–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2017125-31>

14. Akita H., Sasaki Y., Yamada T., Gotoh K., Ohigashi H., Eguchi H., Yano M. Ishikawa O., Imaoka S. Real-time intraoperative assessment of residual liver functional reserve using pulse dye densitometry. *World J. Surg.* 2008, № 32 (12), pp. 2668–2674. <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9752-0>

15. Myronovych A., Murata S., Chiba M. et al. Role of platelets on liver regeneration after 90% hepatectomy in mice. *J Hepatol*, 2008, № 49 (03), pp. 363–372. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.04.019>

16. Jin S., Fu Q., Wuyun G., & Wuyun T. Management of post-hepatectomy complications. *World journal of gastroenterology*, 2013, № 19 (44), pp. 7983–7991. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i44.7983>

17. Watanabe M., Houten S.M., Matakaki C., Christoffolete M.A., Kim B.W., Sato H., Messaddeq N., Harney J. W., Ezaki O., Kodama T., Schoonjans K., Bianco A.C., & Auwerx J. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature*, 2006, № 439 (7075), pp. 484–489. <https://doi.org/10.1038/nature04330>

18. Lelou E., Corlu A., Nessler N., Rauch C., Mallédant Y., Seguin P., & Aninat C. The Role of Catecholamines in Pathophysiological Liver Processes. *Cells*, 2022, 11(6), p. 1021. <https://doi.org/10.3390/cells11061021>

19. Hu Y., Hu X., Luo J., Huang J., Sun Y., Li H., Qiao Y., Wu H., Li J., Zhou L., & Zheng S. Liver organoid culture methods. *Cell & bioscience*, 2023, № 13 (1), pp. 197. <https://doi.org/10.1186/s13578-023-01136-x>
20. Michalopoulos G. K. Liver regeneration. *Journal of cellular physiology*, 2007, № 213 (2), pp. 286–300. <https://doi.org/10.1002/jcp.21172>
21. Abu Rmilah A., Zhou W., Nelson E., Lin L., Amiot B., & Nyberg S. L. Understanding the marvels behind liver regeneration. Wiley interdisciplinary reviews. *Developmental biology*, 2019, № 8 (3), pp. e340. <https://doi.org/10.1002/wdev.340>
22. Riehle K. J., Dan Y. Y., Campbell J. S., & Fausto N. New concepts in liver regeneration. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2011, № 26 (1), pp. 203–212. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06539.x>
23. Abu Rmilah A. A., Zhou W., & Nyberg S. L. Hormonal Contribution to Liver Regeneration. Mayo Clinic proceedings. *Innovations, quality & outcomes*, 2020, № 4 (3), pp. 315–338. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2020.02.001>
24. Khan M. G. M., Ghosh A., Variya B., Santharam M. A., Kandhi R., Ramanathan S., & Ilangumara, S. Hepatocyte growth control by SOCS1 and SOCS3. *Cytokine*, 2019, № 121, pp. 154733. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154733>
25. Paranjpe S., Bowen W. C., Mars W. M., Orr A., Haynes M. M., DeFrances M. C., Liu S., Tseng G. C., Tsagianni A., & Michalopoulos G. K. Combined systemic elimination of MET and epidermal growth factor receptor signaling completely abolishes liver regeneration and leads to liver decompensation. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2016, № 64 (5), pp. 1711–1724. <https://doi.org/10.1002/hep.28721>
26. Chen F., Schönberger K., & Tchorz J. S. Distinct hepatocyte identities in liver homeostasis and regeneration. *JHEP reports: innovation in hepatology*, 2023, № 5 (8), pp. 100779. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100779>
27. Stravitz R. T., & Lee W. M. Acute liver failure. *Lancet (London, England)*, 2019, № 394 (10201), pp. 869–881. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31894-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31894-X)
28. Sang J. F., Shi X. L., Han B., Huang T., Huang X., Ren H. Z., & Ding Y. T. Intraportal mesenchymal stem cell transplantation prevents acute liver failure through promoting cell proliferation and inhibiting apoptosis. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBDP INT*, 2016, № 15 (6), pp. 602–611. [https://doi.org/10.1016/s1499-3872\(16\)60141-8](https://doi.org/10.1016/s1499-3872(16)60141-8)
29. Cao, H., Yang, J., Yu, J., Pan, Q., Li, J., Zhou, P., Li, Y., Pan, X., Li, J., Wang, Y., & Li, L. Therapeutic potential of transplanted placental mesenchymal stem cells in treating Chinese miniature pigs with acute liver failure. *BMC medicine*, 2012, № 10, pp. 56. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-56>
30. Teshima T., Matsumoto H., Michishita M., Matsuoka A., Shiba M., Nagashima T., & Koyama H. Allogenic Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Acute Hepatic Injury in Dogs. *Stem cells international*, 2017, pp. 3892514. <https://doi.org/10.1155/2017/3892514>

Сведения об авторах:

Лаптієва Анастасія Юрьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей и амбулаторной хирургии, ФГБОУ ВО

«Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, email: laptieva@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3307-1425

Глухов Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и амбулаторной хирургии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, email: glukhov-vrn@yandex.ru, ORCID iD: 0000-0001-9675-7611

Андреев Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и амбулаторной хирургии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, email: sugeru@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8215-7519

Махина Вера Алексеевна – студент, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 94036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, email: veramakhina06@gmail.com, ORCID: 0009-0001-8835-2945

Остроушко Антон Петрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и амбулаторной, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 94036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, email: anton@vrngmu.ru, ORCID: 0000-0003-3656-5954

Микулич Елена Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и амбулаторной хирургии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 94036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, email: evmikulich@vrngmu.com, ORCID: 0000-0003-4522-596X

Боев Сергей Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и амбулаторной, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 94036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, email: snboev@vrngmu.com, ORCID: 0000-0001-8215-7519

Коновалов Павел Андреевич – аспирант кафедры общей и амбулаторной хирургии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 94036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10, email: dr.kon68@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6178-1205

Information about the authors:

Laptiyova Anastasia Yurievna – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of General and Outpatient Surgery, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation, 394036, Studentskaya str., 10, Voronezh, Russia, email: laptieva@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3307-1425

Glukhov Alexander Anatolyevich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General and Outpatient Surgery,

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation, 394036, Studentskaya str., 10, Voronezh, Russia, email: glukhov-vrn@yandex.ru, ORCID iD: 0000-0001-9675-7611

Andreev Alexander Alekseevich – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of General and Outpatient Surgery, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation, 394036, Studentskaya str., 10, Voronezh, Russia, email: sugeru@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8215-7519

Makhina Vera Alekseevna – student, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation, 394036, Studentskaya str., 10, Voronezh, Russia, email: vera-makhina06@gmail.com, ORCID: 0009-0001-8835-2945

Anton Petrovich Ostroushko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General and Outpatient Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation, 394036, Studentskaya str., 10, Voronezh, Russia, email: anton@vrngmu.ru, ORCID: 0000-0003-3656-5954

Mikulich Elena Viktorovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General and Outpatient Surgery, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation, 94036, Studentskaya str., 10, Voronezh, Russia, email: evmikulich@vrngmu.com, ORCID: 0000-0003-4522-596X

Sergey Nikolaevich Boev – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General and Outpatient Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation, 394036, Studentskaya str., 10, Voronezh, Russia, email: snboev@vrngmu.com, ORCID: 0000-0001-8215-7519

Pavel Andreevich Konovalov – Postgraduate student of the Department of General and Outpatient Surgery, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of the Russian Federation, 394036, Studentskaya str., 10, Voronezh, Russia, email: sugeru@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6178-1205