

Печень

DOI: 10.16931/1995-5464.2015427-33

Использование композитного материала ЛитАр для коррекции остаточных полостей печени*Третьяков А.А., Хижняк И.И., Стадников А.А., Неверов А.Н.**Кафедра хирургии, кафедра гистологии, цитологии, эмбриологии ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России; 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6, Российская Федерация*

Цель. Экспериментально-гистологическое обоснование применения композитного материала ЛитАр для пломбировки и ликвидации остаточных полостей в печени в комбинации с окситоцином, в том числе при инфицировании.

Материал и методы. Все исследования выполнены на 69 лабораторных белых крысах линии Вистар массой 280–300 г. Было проведено 6 серий опытов. Все операции выполнены под эфирным масочным наркозом при соблюдении правил асептики и антисептики. Животных выводили из опыта передозировкой эфира через 3, 7, 14 и 30 сут от начала эксперимента. Участок имплантации в печень композитного материала ЛитАр иссекали для последующего изучения на светооптическом, иммуноцитохимическом (идентификация экспрессии синтеза про- и антиапоптотических генов p53, Bcl-2, caspasa-3, пролиферативного протеина Ki-67) и электронно-микроскопическом уровнях.

Результаты. Имплантация ЛитАра в остаточную полость печени стимулирует процессы репаративного гистогенеза. Это приводит к частичному заполнению дефекта соединительнотканными элементами и органотипическими структурами (новообразованными печеночными клетками), но не лимитирует развитие гнойно-некротических процессов в условиях инфицирования остаточной полости печени. Применение окситоцина при пломбировке остаточной полости ЛитАром обеспечивает адекватные условия для реализации гистотипических потенций паренхиматозных и стромальных структур. Это приводит к полному замещению полости органотипическим регенератом. Использование окситоцина в условиях инфицирования остаточной полости лимитирует развитие гнойно-некротических процессов, ограничивает зоны некроза от жизнеспособных тканей, оптимизирует репаративные потенции тканей печени, что приводит к замещению полости органотипическим регенератом. Этот эффект наиболее отмечен при совместном применении окситоцина и антибиотика.

Заключение. Применение коллагенового композита ЛитАр в сочетании с окситоцином и антибиотиком оказывает максимально позитивное влияние на процессы репаративного гистогенеза в печени и холангиолах остаточной полости, в том числе в условиях инфицирования. Этим обеспечиваются активная пролиферация малодифференцированной ткани, регенеративная гипертрофия гепатоцитов в зоне, прилегающей к полости, повышение их митотической активности и заполнения остаточной полости соединительнотканными элементами и органотипическими структурами.

Ключевые слова: печень, желчные протоки, остаточная полость, окситоцин, регенерация, инфицирование, антибиотики.

The Use of Composite Material LitAr to Correct Liver Residual Cavities*Tret'yakov A.A., Khizhnyak I.I., Stadnikov A.A., Neverov A.N.**Chair of Surgery, Chair of Histology, Cytology, Embryology of Orenburg State Medical University, Health Ministry of Russia; 6, str. Sovietskaya, Orenburg, 460000, Russian Federation*

Aim. Experimental and histological study the possibility of using composite material "LitAr" for sealing and elimination of residual liver cavities in combination with oxytocin including in case of infection.

Material and Methods. All studies were performed on 69 white laboratory male rats of Wistar line with weight of 280–300 g. 6 series of experiments were conducted. All operations were performed under ether mask anesthesia in compliance with the rules of asepsis and antisepsis. The animals were sacrificed by overdose of ether in 3, 7, 14 and 30 days after the start of the experiment. The site of composite material "LitAr" implantation was dissected for further study using light microscopy, immunocytochemical (identification of pro- and antiapoptotic genes p53, Bcl-2, caspasa-3, proliferative protein Ki-67 expression) and electron microscopic analysis.

Results. Implantation of composite material "LitAr" into liver residual cavity stimulates reparative histogenesis that leads to partial filling of defect by connective tissue elements and organotypic structures (newly formed liver cells), but does not limit the development of purulent-necrotic processes in infected residual liver cavity. The use of oxytocin in filling of residual liver cavity with "LitAr" material provides adequate conditions for the implementation of histochemically potencies of parenchymal and stromal structures. It results complete replacement of cavity by organotypic regenerator. The use of oxytocin in case of infected residual cavity limits the development of purulent-necrotic processes, limits the area of necrosis from viable tissues, optimizes reparative potency of liver tissues. So replacement of cavity by organotypic

regenerator occurs. This morphological effect is particularly marked if oxytocin and antibiotics are used simultaneously. **Conclusion.** Thus, the use of collagen composite "LitAr" combined with oxytocin and antibiotics provides the most positive influence on reparative histogenesis in histostructures of liver and bile ducts including in case of infection of cavity. It results active proliferation of undifferentiated tissue, regenerative hypertrophy of hepatocytes in the area adjacent to the cavity, increase of their mitotic activity and filling of residual cavity by connective tissue elements and organotypic structures.

Key words: liver, bile ducts, residual cavity, oxytocin, regeneration, infection, antibiotics.

● Введение

Для ликвидации остаточных полостей (ОП) в печени предлагались многие методы: капитонаж, заполнение полости сальником на сосудистой ножке, лоскутом прямой мышцы живота, клеевые способы и пр. Однако результаты применения этих методов не могут удовлетворить хирургов вследствие высокого риска грозных осложнений — инфицирования полости и формирования послеоперационных кист [1–3]. Отсутствие надежного способа ликвидации ОП и согласованной оперативной тактики побуждает многих исследователей к поиску более эффективных и менее травматичных способов их закрытия. В рамках указанной проблемы является целесообразным использование для пломбировки ОП синтетических материалов на основе коллагена [4–8].

● Материал и методы

Эксперимент выполнен на 69 животных — лабораторных белых крысах-самцах линии Вистар массой 280–300 г. Для создания модели ОП печени применили силиконовые шарики 6–9 мм. Шарики подвергали стерилизации автоклавированием в паровом стерилизаторе ГК100-3М при температуре +120 °С, давлении 1,1 атм и затем хранили в 0,5% растворе хлоргексидинового спирта. Перед операцией шарик вынимали из спирта, отмывали стерильным физиологическим раствором и методом туннелизации с иссечением паренхимы печени имплантировали в правую долю печени животного. Все операции проводили под эфирным масочным наркозом при соблюдении правил асептики и антисептики. Рану

брюшной полости зашивали наглухо. Животных выводили из опыта передозировкой эфира через 3, 7, 14 и 30 сут. Силиконовый шарик изымали из печени, после чего орган подвергали однотипной гистологической обработке.

Применяемый в эксперименте гидроксиапатитколлагеновый композит ЛитАр представляет собой смесь гидроксиапатита и ксеноколлагена с высоким уровнем взаимной структурной интеграции. Композит является цитоактивным наноразмерным материалом, предназначенным для восполнения дефектов тканей. Средние размеры кристаллов апатита в материале ЛитАр — 43–45 нм.

Проведено 6 серий опытов. В первой серии была создана модель остаточной полости печени на стадии 14 сут, после чего шарик извлекали из печени. Во второй серии сформировавшуюся полость 8–9 мм на 14-е сутки эксперимента заполняли композитом ЛитАр. Другого лечения не проводили. В третьей серии опытов сформированную таким же образом полость на стадии 14 сут опыта заполняли композитом ЛитАр, который затем пропитывали раствором окситоцина (1 МЕ). После пломбировки в течение 10 дней экзогенно к месту имплантации ежедневно подвели раствор окситоцина (1 МЕ) через установленную в ОП печени хлорвиниловую трубку. В четвертой серии эксперимента сформированную полость перед заполнением предварительно инфицировали культурой *Klebsiella pneumoniae*, штамм ГИСК №278. Затем полость заполняли композитным материалом. В пятой серии аналогичную полость, инфицированную культурой *Kl. pneumoniae*, штамм №278, пломбировали

Третьяков Анатолий Андреевич — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии ГБОУ ВПО "ОрГМУ". **Хижняк Ирина Игоревна** — ассистент кафедры хирургии ГБОУ ВПО "ОрГМУ". **Стадников Александр Абрамович** — доктор биол. наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ГБОУ ВПО "ОрГМУ". **Неверов Алексей Николаевич** — канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии ГБОУ ВПО "ОрГМУ".

Для корреспонденции: Хижняк Ирина Игоревна — 460000, г. Оренбург, ул. Туркестанская, д. 8в, кв. 30. Тел.: 8-903-395-17-31. E-mail: irinahizniak@yandex.ru

Tret'yakov Anatoly Andreyevich — Doct. of Med. Sci., Professor, Head of the Chair of Surgery, Orenburg State Medical University. **Khizhnyak Irina Igorevna** — Assistant of the Chair of Surgery, Orenburg State Medical University. **Stadnikov Alexander Abramovich** — Doct. of Biol. Sci., Professor, Head of the Chair of Histology, Cytology, Embryology, Orenburg State Medical University. **Neverov Alexey Nikolaevich** — Cand. of Med. Sci., Associate Professor of the Chair of Surgery, Orenburg State Medical University.

For correspondence: Khizhnyak Irina Igorevna — 30, 8, str. Turkestanskaya, Orenburg, 460000, Russian Federation. Phone: 8-903-395-17-31. E-mail: irinahizniak@yandex.ru

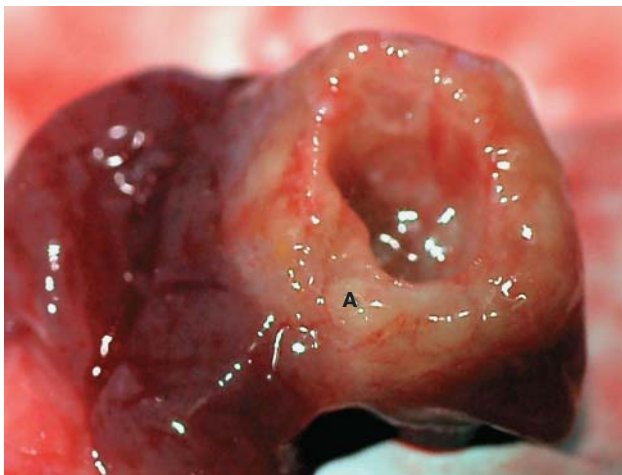


Рис. 1. Макрофото. ОП печени на 14-е сутки эксперимента, 2-я серия. А — композитный материал с новообразованными сосудами.

ЛитАром, пропитанным раствором окситоцина (1 МЕ). На протяжении 10 дней экзогенно к месту имплантации ежедневно подвели раствор окситоцина (1 МЕ). В шестой серии опытов инфицированную полость заполняли композитным материалом ЛитАр, пропитанным раствором окситоцина (1 МЕ). На протяжении 10 дней после операции внутримышечно вводили цефоперазон 50 мг/кг 2 раза в сутки и экзогенно к месту пластики подвели раствор окситоцина (по 1 МЕ ежедневно) и цефоперазона. После выведения животных из эксперимента требуемый участок ткани печени иссекали для изучения на светооптическом, иммуноцитохимическом (идентификация экспрессии синтеза про- и антиапоптотических генов p53, Bcl-2, caspase-3, пролиферативного протеина Ki-67) и электронно-микроскопическом уровнях.

● Результаты

При создании модели ОП печени не наблюдаются признаков инволюции рубцовых структур, которые испытывают на себе длительное механическое воздействие со стороны имплантированного в печень силиконового шарика. Все это свидетельствует о развитии стойкого фиброза участков печеночной ткани, которые контактировали с инородным телом (силиконовым шариком). При гистологическом исследовании установлена биотрансформация ЛитАра на 14-е сутки в рыхлую волокнистую неоформленную соединительную ткань с новообразованными сосудами (рис. 1). К 30-м суткам эксперимента макроскопически моделируемая остаточная полость заполнена вновь сформированной печеночной тканью, не отличающейся от паренхимы печени по цвету и консистенции. Включение в комплекс лечебных мероприятий окситоцина (3-я серия) позволило получить дополнительную информацию о биотрансформации ЛитАра в моделируемой ОП.

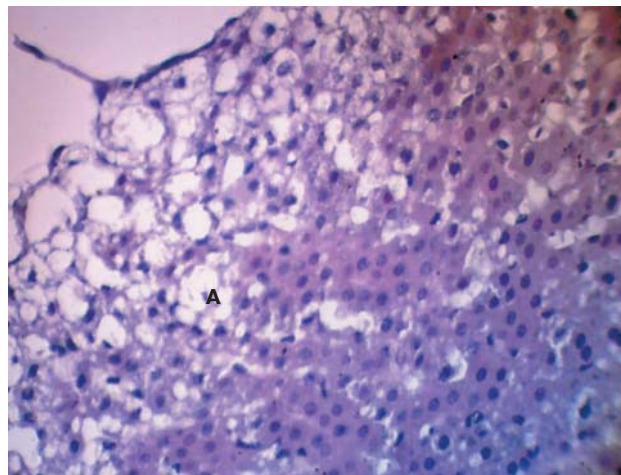


Рис. 2. Микрофото. Цитолитический некроз гепатоцитов (А) в области центральной вены дольки печени. 4-я серия, 3-и сутки эксперимента.

Отметили пролонгированное формирование малодифференцированной соединительной ткани в области имплантированного композита (до 14 сут) с признаками интенсивного ангиогенеза. При этом вся полость заполнялась скоплениями малодифференцированных фибробластов, миофибробластов, гемокапилляров, коллагеновыми и эластическими волокнами, межклеточным аморфным веществом. Фибробласты и эндотелиоциты давали позитивную окраску на идентификацию экспрессии синтеза протеина Ki-67, при лимитировании экспрессии синтеза белка caspase 3. Подобные изменения наблюдали и в капсулярной зоне ОП, которая претерпевала гистологическую трансформацию из грубоволокнистого состояния в хорошо васкуляризованную рыхлую волокнистую соединительную ткань. В этих случаях признаков гранулематозного воспаления не наблюдали. Отсутствовали также признаки портального, перипортального и внутридолькового фиброза. Эти факты расцениваем как позитивное влияние окситоцина на предотвращение хронизации воспалительного процесса в печени и развитие фиброза в тканях органа.

Была выявлена гипертрофия большей части гепатоцитов в зоне, прилегающей к ОП печени. Их митотическая активность в 2,5–3 раза превышала активность гепатоцитов интактных особей. Также присутствовало повышение экспрессии синтеза протеина Ki-67 в 3 раза по сравнению с интактными животными к 7-м суткам. Все эти изменения обеспечивали частичное заполнение ОП не только соединительнотканными элементами, но и органотипическими структурами (новообразованные холангиолы и печеночные клетки, формирующие атипические балки). В серии с инфицированием ОП и последующим заполнением ее композитом выявлены массивные панлобулярные некрозы уже к 3-м суткам эксперимента (рис. 2).

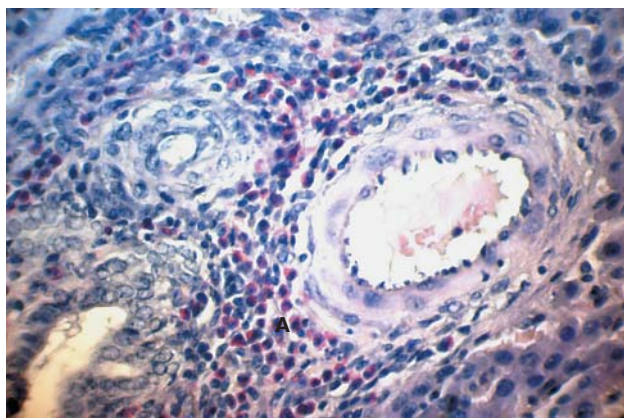


Рис. 3. Микрофото. Воспалительный инфильтрат печени (А) при формировании ОП в условиях инфицирования, 14-е сутки эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

В синусоидальных капиллярах, септальных и междольковых венах определялись стазы форменных элементов крови и фибриновые тромбы. Панлобулярные некрозы замещаются фиброзной соединительной тканью на фоне выраженного нарушения сосудов микроциркуляторного русла к 14-м суткам эксперимента.

В этой серии опытов получили морфологические сведения о том, что сформированная остаточная полость печени и окружающие ее структуры органа демонстрировали признаки развития не только картины гнойно-некротического воспаления, но и морфологические картины развития воспалительных инфильтратов, свойственных гепатиту на 7-е сутки. При этом на “поле воспаления” основными компонентами являлись нейтрофилы, макрофаги и плазмциты с формированием очагов гранулематозного воспаления. В эпителиоидно-клеточных гранулемах очень часто регистрировали гигантские клетки (клетки инородных тел — макрофаги), фагоцитирующие имплантированный материал и окружающие ОП, паренхиматозные и стромальные структуры (рис. 3). В этих структурах были обнаружены очаговые скопления ретикулоэндотелиоцитов (клеток Купфера) и фагоцитов мононуклеарного генеза. Подобные гранулемы обнаружены и в портальных трактах, что сочеталось с выраженным диффузным воспалением долек печени. Следует особо отметить, что в условиях экспе-

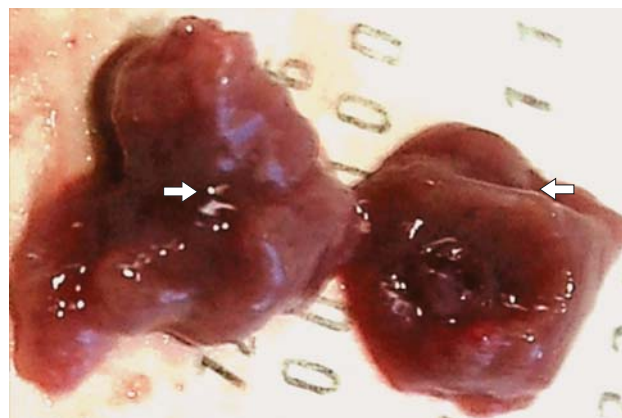


Рис. 4. Макрофото. ОП печени (стрелки) на 30-е сутки эксперимента, 4-я серия.

римента портальные тракты были особенно расширенными с выраженной перипортальной воспалительной инфильтрацией и формированием лимфоидных фолликулов с герминативными центрами. При этом клетки инфильтратов распространялись на перипортальные зоны, вызывая некробиотические и некротические процессы гепатоцитов и клеток синусоидных капилляров долек печени. Вместе с тем особо подчеркиваем, что при моделировании ОП, а также при замещении ее ЛитАром в условиях инфицирования всегда нарастали признаки апоптоза гепатоцитов на фоне понижения у них экспрессии синтеза протеина Ki-67 (таблица).

Несмотря на морфологические изменения, происходящие в ткани печени и ОП, отторжения имплантированного в инфицированную полость композитного материала ни в одном наблюдении не было. К 14-м и 30-м суткам участок печени, в который погружался ЛитАр, имел обычный цвет, мягко-эластическую плотность, без фибринозного налета на поверхности. На разрезе этот участок имел однородную структуру, темно-вишневый цвет, без признаков инфицирования. Фрагменты композитного материала отсутствовали (рис. 4).

При включении в комплекс лечебных мероприятий окситоцина при лечебной коррекции заранее инфицированной ОП печени создаются условия для адекватной пролиферации малодиф-

Изменение экспрессии про-, антиапоптотических протеинов и Ki-67 гепатоцитов в ОП печени, 14-е сутки эксперимента

Показатель	Серия эксперимента				
	ОП	ОП + ЛитАр	ОП + ЛитАр + инфицирование	ОП + ЛитАр + инфицирование + окситоцин	ОП + ЛитАр + инфицирование + антибиотик
p53, %	0,99 \pm 0,02	1,14 \pm 0,01	2,81 \pm 0,12	0,81 \pm 0,22	0,61 \pm 0,11
Bcl-2, %	0,13 \pm 0,04	0,25 \pm 0,03	0,39 \pm 0,20	0,46 \pm 0,06	0,51 \pm 0,11
caspa3, %	0,72 \pm 0,03	1,56 \pm 0,03	2,91 \pm 0,11	1,11 \pm 0,11	0,70 \pm 0,01
Ki-67, %	0,13 \pm 0,02	0,22 \pm 0,09	0,13 \pm 0,01	0,79 \pm 0,04	0,80 \pm 0,06

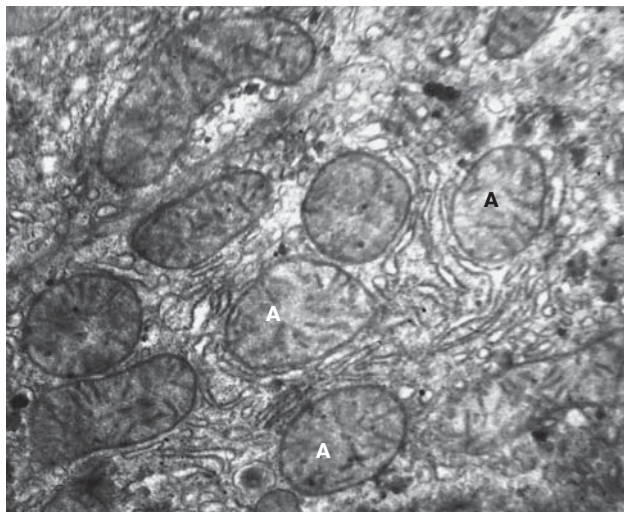


Рис. 5. Электронное микрофото. Фрагмент цитоплазмы гепатоцита в регенерате ОП. 6-я серия, 7-е сутки эксперимента. А — митохондрии с кристами.

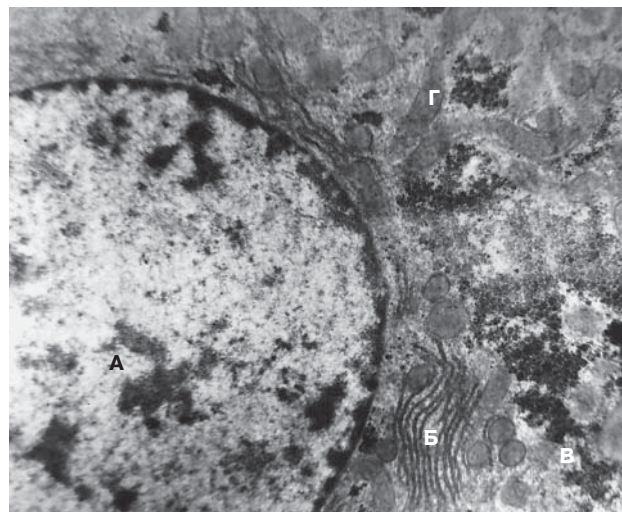


Рис. 6. Электронное микрофото. Фрагмент цитоплазмы гепатоцита в регенерате ОП. 6-я серия, 14-е сутки эксперимента. А — ядро; Б — каналы гладкого эндоплазматического ретикулума; В — гликоген; Г — митохондрии.

ференцированной ткани, формирование которой зарегистрировано как в области имплантированного композита, так и в капсулярной зоне ОП. Полость заполнялась скоплениями малодифференцированных фибробластов, миофибробластов, гемокапилляров, коллагеновыми и эластическими волокнами. Установлено, что использование окситоцина в условиях инфицирования ОП лимитирует развитие гнойно-некротических процессов, отграничивает зоны некроза от жизнеспособных тканей, стимулирует репаративные и органотипические потенции тканей печени как в самой ОП, так и в пограничных с ней зонах органа, приводит к замещению полости органотипическим регенератом.

К 30-м суткам ОП заполняется гистиотипической тканью печени, которая не отличается по цвету и консистенции от окружающей паренхимы. В этих наблюдениях признаки гранулематозного воспаления, отмеченные при заполнении инфицированной ОП только ЛитАром, отсутствовали.

Иммуноцитохимические исследования паренхиматозных структур печени показали, что применение окситоцина в условиях пломбировки композитом инфицированной полости приводит к существенным изменениям экспрессии про- и антиапоптотических протеинов и пролиферативного гена Ki-67 у гепатоцитов в пограничной зоне ОП: к уменьшению экспрессии синтеза про- (p53, caspasa-3) и увеличению синтеза антиапоптотических (bcl-2) белков, а также протеина Ki-67, продукция которого инициирует фазу пролиферации в ходе репаративных гистогенезов органа (см. таблицу). Сочетанное применение окситоцина с антибиотиком существенно потенцирует позитивный антиапоптотический и про-

лифератогенный эффект, реализуемые паренхиматозными элементами печени [8–10]. В этой серии эксперимента (в сравнении с 5-й серией), в которой антибиотик не применялся, отмечено более выраженное уменьшение синтеза проапоптотических показателей (p53 и caspasa-3) и увеличение синтеза антиапоптотического белка (bcl-2) и протеина Ki-67. Электронно-микроскопические исследования показали, что гепатоциты имели структурно-функциональную характеристику, свойственную нормальному цитологическому статусу: увеличивается размер митохондрий, становятся видны кристы в них (рис. 5), удлиняется протяженность канальцев гладкого эндоплазматического ретикулума, увеличивается содержание гранул гликогена (рис. 6). Отмечен резкий полиморфизм гепатоцитов и особенно их ядер, что свидетельствует о процессе пролиферации и деления клеток.

● Обсуждение

В зоне формирования капсулы не отмечены признаки репаративного гистогенеза гепатоцитов и холангиоцитов, что свидетельствует о нарушениях гистиотипических межтканевых коррелятивных связей репаративного характера. К 14-м суткам отсутствовали признаки инволюции рубцовых структур, что было свидетельством развития стойкого фиброза участков печеночной ткани. Сопоставляя полученные гистологические сведения, можем заключить, что наноразмерный гидроксиапатитколлагеновый биополимерный композит ЛитАр может рассматриваться как немаловажный фактор, стимулирующий репарацию тканей мезенхимного генеза (волоконистых соединительных, хрящевых и костных тканей). При пломбировке ОП ЛитАром, пропи-

танном раствором окситоцина, создаются адекватные условия для заполнения ее тканевыми элементами органотипического регенерата (печеночные балки, окруженные гемокапиллярами), а капсулярная зона претерпевает гистологическую трансформацию из грубоволокнистого состояния в хорошо васкуляризованную соединительную ткань. В этой связи подчеркиваем то обстоятельство, что окситоцин может рассматриваться как важный гуморальный регуляторный фактор, обеспечивающий оптимизацию репаративных гистогенезов структур печени. Это согласуется с научной концепцией об адаптогенном значении эволюционно древних гипоталамических нанопептидов, реализуемых в тканях различного генеза [8–10]. При моделировании ОП, а также замещении ее ЛитАром в условиях инфицирования всегда нарастают признаки апоптоза гепатоцитов на фоне уменьшения у них экспрессии синтеза Ki-67, что коррелировало с описанными гистологическими данными о дистрофических и некробиотических изменениях печеночных клеток и холангиоцитов.

В то же время у животных этой серии ни в одном наблюдении не отмечено отторжение имплантированного в инфицированную полость композитного материала. Установлено, что использование окситоцина в условиях инфицирования ОП печени лимитирует развитие гнойно-некротических процессов, ограничивает зоны некроза от жизнеспособных тканей, стимулирует органотипические и органобластические потенции тканей печени как в самой полости, так и в пограничных с ней зонах. Применение окситоцина в условиях заполнения композитом инфицированной полости приводит к существенным изменениям экспрессии про- и антиапоптотических протеинов — уменьшению синтеза про- (p53, caspase-3) и увеличению синтеза антиапоптотических (bcl-2) белков, а также протеина Ki-67. Следует особо подчеркнуть, что сочетанное применение окситоцина с антибиотиком существенно потенцирует позитивные антиапоптотические и пролиферативные эффекты, реализуемые паренхиматозными элементами печени. Эти данные подтверждают ранее полученные результаты исследователей [8–10], доказывающих необходимость включения окситоцина и антибиотиков для оптимизации репаративных гистогенезов, в том числе в условиях гнойно-некротических ран.

● Заключение

Разработанный способ ликвидации ОП печени композитным материалом ЛитАр в сочетании с окситоцином является малотравматичным, надежным, не сопровождается осложнениями, может применяться для заполнения как стерильной полости, так и инфицированной и может быть рекомендован для клинической апробации.

● Список литературы

1. Буланов К.И. Современные аспекты хирургического лечения эхинококкоза печени. Клиническая хирургия. 2000; 3: 51–53.
2. Веронский Г.И., Ершов К.Г., Попов А.И. Билиарные свищи как осложнения эхинококкоза печени. Анналы хирургической гепатологии. 2000; 5 (2): 302.
3. Вишневский В.А. Совершенствование методов хирургического лечения очаговых поражений печени: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1990. 31 с.
4. Краснов А.Ф., Литвинов С.Д., Марков И.И. Использование материала “ЛитАр” в замещении постостеомиелитных дефектов длинных костей. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.И. Пирогова. 2004; 112 (4): 75–79.
5. Литвинов С.Д., Буланов С.И., Краснов А.Ф. Коллаген-апатитовый материал при замещении дефектов костной ткани челюсти. Стоматология. 2001; 80 (3): 7–12.
6. Марков И.И., Литвинов С.Д., Марков А.И. Имплантационный материал “ЛитАр” индуцирует ангиогенез. Морфологические ведомости. 2003; 1–2: 74–76.
7. Селякин С.П., Антонова Ю.Б. Применение коллаген-гидроксоапатитового материала “ЛитАр” в условиях репаративной регенерации легочной ткани. Успехи современного естествознания. 2005; 12: 91–92.
8. Стадников А.А., Бухарин О.В. Морфологические основы влияния гипоталамической нейросекреции на структурно-функциональный гомеостаз, про- и эукариот. Морфология. 2013; 144 (5): 16–20.
9. Стадников А.А., Шевлюк Н.Н., Козлова А.Н. О реализации апоптотной доминанты нейросекреторных клеток крупноклеточных ядер гипоталамуса млекопитающих в условиях инфицирования организма. Сборник научных трудов 8-й Всероссийской научной конференции по патологии клетки. М.: МДВ. 2010: 238–240.
10. Пышкин С.А., Рыбаков В.А. Стимуляция регенерации в лечении хронических гепатитов и циррозов печени. Анналы хирургической гепатологии. 2004; 9 (1): 60–68.

● References

1. Bulanov K.I. Modern aspects of surgical treatment of liver echinococcosis. *Klinicheskaya khirurgiya*. 2000; 3: 51–53. (In Russian)
2. Veronsky G.I., Ershov K.G., Popov A.I. Biliary fistulas as a complication of liver hydatid disease. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2000; 5 (2): 302. (In Russian)
3. Vishnevsky V.A. *Sovershenstvovanie metodov khirurgicheskogo lecheniya ochagovykh porazhenij pecheni* [Improvement of surgical treatment of focal liver lesions]: author. dis. ... doct. med. sci. Moscow, 1990. 31 p. (In Russian)
4. Krasnov A.F., Litvinov S.D., Markov I.I. The use of “Litar” material in long bones defects substitution after osteomyelitis. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.I. Pirogova*. 2004; 112 (4): 75–79. (In Russian)
5. Litvinov S.D., Bulanov S.I., Krasnov A.F. Collagen-Apatite material in jaw bone tissue defects substitution. *Stomatologiya*. 2001; 80 (3): 7–12. (In Russian)
6. Markov I.I., Litvinov S.D., Markov A.I. “LitAr” implant material induces angiogenesis. *Morfologicheskie vedomosti*. 2003; 1–2: 74–76. (In Russian)
7. Selyakin S.P., Antonova Yu.B. The use of collagen-hydroxiapatite material “Litar” in terms of reparative regeneration of lung

- tissue. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2005; 12: 91–92. (In Russian)
8. Stadnikov A.A., Bukharin O.V. Morphological basis of hypothalamic neurosecretion influence on structural and functional homeostasis in pro- and eukaryotes. *Morfologiya*. 2013; 144 (5): 16–20. (In Russian)
9. Stadnikov A.A., Shevlyuk N.N., Kozlova A.N. *O realizatsii apoptoznoj dominanty nejrosekretornykh kletok krupnokletochnykh yader gipotalamusa mlekopitayushhih v usloviyakh infitsirovaniya organizma* [On the implementation of apoptotic dominant of neurosecretory cells of hypothalamus large cell nuclei of mammals under organism's infection]. Proceedings of the 8th all-Russian scientific conference on pathology of the cell. Moscow: MDV. 2010: 238–240. (In Russian)
10. Pyshkin S.A., Rybakov V.A. Stimulation of regeneration in chronic hepatitis and liver cirrhosis management. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2004; 9 (1): 60–68. (In Russian)

Статья поступила в редакцию журнала 24.05.2015.

Received 24 May 2015