DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-110-116

УДК 616.155.2:616.36 - 004

А.Ю. Максимова[1], Е.Н. Бессонова[2], В.В. Базарный[1]

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ РЕЦИПИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

[1] ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация;
[2] ГАУЗ СО Свердловская областная клиническая №1, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. ***Целью работы*** была оценка изменения уровня некоторых сывороточных цитокинов в постоперационном периоде у реципиентов печени. ***Материалы и методы исследования***. Было обследовано 10 пациентов, которые находились в листе ожидания на трансплантацию и 14 реципиентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени. Забор крови производили у пациентов из листа ожидания на плановом консультационном приеме, у реципиентов — спустя 3 месяца после ортотопической трансплантации печени. ***Методом*** мультипараметрического флуоресцентного анализа определяли концентрацию 9 сывороточных цитокинов. ***Результаты***. Цитокины LIF, IL-10 IL-6 IL-8 содержались в сыворотке крови здоровых доноров и пациентов из всех групп в крайне низких концентрациях (не более 16 пг/мл). У реципиентов в дооперационном периоде и после ОТП наблюдаются следующие изменения: факторы роста PDGF, PIGF,VEGF,BDNF LIF, IL-1RA снижались, а IL-6 увеличивался относительно контрольной группы ($p<0,05$).Достоверные различия между группами были выявлены IL-8 и IL-10. ***Заключение***. Таким образом, нами был установлен динамический цитокиновый профиль, свойственный реакции повреждения и восстановления печени при ее тяжелой патологии и трансплантации донорского органа.

Ключевые слова: трансплантация печени, реципиенты, цитокины

Конфликт интересов отсутствует.
Контактная информация автора, ответственного за переписку:
Максимова Арина Юрьевна
oreshek92@list.ru
Дата поступления 22.04.2021 г.
Образец цитирования:
Максимова А.Ю., Бессонова Е.Н., Базарный В.В. Цитокиновый профиль реципиентов после трансплантации. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2021, Том 18, №2, с. 110-116, DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-110-116

Необходимость проведения динамического лабораторного мониторинга реципиентам до и после трансплантации печени обусловлена следующим: частотой развития осложнений — почти у каждого пациента развивается как минимум одно, высоким уровнем смертности при осложнениях, а также отсутствием систематизированных и общепринятых данных о взаимосвязи между параметрами, характеризующими дооперационный статус и послеоперационный период с особенностью функционирования трансплантата и краткосрочными/отдаленными результаты операции [1, 2].

В настоящее время имеются публикации, указывающие на важную роль цитокинов в развитии посттрансплантационных осложнений. Kim JM с соавторами (2018 год) продемонстрировали изменения уровня интерлейкин-2, интерлейкина-4, интерлейкина-10, интерлейкина-12, интерферон-α и фактор некроза опухоли при развитии билиарных осложнений [3]. Позднее Faitot F. сообщил о том, что краткосрочные и долгосрочные результаты могут быть предсказаны с помощью IL-6 [4]. Улучшение качества лабораторного мониторинга в трансплантологии предполагает выявление потенциальных биомаркеров осложнений трансплантации печени. Анализ данных литературы и собственных результатов исследований диктует необходимость детальной оценки профиля сывороточных цитокинов у реципиен-

тов печени [3, 5].

Цель исследования

Оценить изменения уровня некоторых сывороточных цитокинов в постоперационном периоде у реципиентов печени.

Материалы и методы

Нами было проведено проспективное исследование типа случай-контроль. В него были включены 10 пациентов, которые находились в листе ожидания на трансплантацию и 14 реципиентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени (ОТП) в ГАУЗ СО ОКБ№1. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, первичная трансплантация печени, MELD (Model of the End Stage Liver Disease) менее 30 баллов. В результате было сформировано две группы: реципиенты в листе ожидания (группа I — 11 человек), реципиенты (группа II — 8 человек). Контрольную группу представляли 25 условно здоровых доноров крови, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой.

Забор крови производили у пациентов из листа ожидания на плановом консультационном приеме, у реципиентов спустя 3 месяца после ортотопической трансплантации печени. Методом мультипараметрического флуоресцентного анализа с магнитными микросферами (технология xMAP, Luminex 200, USA) с использованием тест-системы ProcartaPlex Human Cytokine/Chemokine/ и ProcartaPlex Simplex Human Growth Factor (Invitrogen, USA) определяли концентрацию интерлейкина-6 (IL-6), антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1RA), интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина 10 (IL-10) плацентарного фактора роста (PIGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), нейротрофического фактора роста (BDNF), ингибиторного фактора лейкемии (LIF), фактора некроза опухоли (TNF). Методика мультиплексного анализа заключается в следующем: вначале пробу инкубируют с магнитными микросферами, после проводят ряд отмывок и к получившемуся комплексу микросферы-образец вносят детекторные биотинилированные антитела. Затем добавляют флуоресцентную метку — конъюгат стрептавидина с фикоэритрином, которая испускает сигнал, регистрируемый фотодетекторами Luminex. Полученные результаты интенсивности флуоресценции частиц обрабатываются и интерпретируются с помощью программного обеспечения xPONENT и ProcartaPlex.

В ходе статистического анализа было установлено, что выборка не подчиняется закону нормального распределения, поэтому использовали непараметрические критерии: медиана (Me) с 25 и 75% квартилями. Для выявления различий количественных признаков между группами использовали непараметрический двусторонний критерий Манна-Уитни. Обработку результатов проводили с использованием компьютерной статистической программы Statistica версия 10.0 (Dell (StatSoft), USA).

Результаты

Цитокины играют важную роль как в развитии цирроза и других болезней печени, определяя тяжесть заболевания, так и детерминировании характера посттрансплатационного периода [6, 7, 8, 9]. Поэтому мы в своей работе провели сравнительный анализ 10 сывороточных про- и противовоспалительных интерлейкинов, хемокинов и факторов роста: IL-10, IL-6, IL-8, IL-1RA, PDGF, PIGF, VEGF, BDNF, LIF у практически здоровых доноров, пациентов в листе ожидания и реципиентов после трансплантации (таблица 1).

Цитокины LIF, IL-10 IL-6 IL-8 содержались в сыворотке крови здоровых доноров и пациентов в листе ожидания (в дооперационном периоде) в крайне низких концентрациях (не более 16 пг/мл) и существенно не менялись у реципиентов после трансплантации. У реципиентов в дооперационном периоде наблюдаются следующие изменения: факторы роста PDGF, PIGF,VEGF,BDNF LIF, IL-1RA снижались в 1.4, 7.6, 10.3, 10.5, 16.8, 7.6 раз относительно контрольной группы ($p<0,05$). А статистически значимое увеличение уровней отмечалось по показателям IL-6, IL-8,IL-10 в 12.8, 4.7, 3.1 раз ($p<0,05$).

После трансплантации через 3 месяца было выявлено выраженное статистически значимое снижение PDGF в 3 раза, PIGF в 14.1 раз, VEGF в 5 раз, BDNF в 8.8 раз, LIF в 16.8 раз, IL-1RA в 7.6 раз относительно контрольной группы ($p<0,05$). При этом наблюдалось увеличение уровней, IL-6 в 12.8 и 10.4 раз в обеих исследуемых группах относительно контрольной ($p<0,05$). Достоверные различия между исследуемыми группами были выявлены только по показателям IL-8 и IL-10. Концентрация интерлейкина-8 и интерлейкина-10 в когорте пациентов из листа ожидания была выше в 4.7 и в 3.1 раза ($p<0,01$), чем в группе реципиентов после ОТП.

DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-110-116

Таблица1
Концентрация цитокинов в сыворотке крови пациентов в периоперационном периоде (пг/мл)
Table 1
The concentration of cytokines in the blood serum of patients in the perioperative period (pg/ml)

Показатели/ Parameters	Контрольная группа/Control group Me (25%;75%)	Реципиенты в листе ожидания/Recipients on the waiting list Me (25%;75%)	Реципиенты после ОТП/ Recipients after OLT Me (25%;75%)	p1	p2	p3
PDGF-BB	552,0 (457,0;1753,6)	370 (289;416,8)	270 (225,5;333,5)	0,001	0,003	0,142
PIGF	363,2 (290,9;481,5)	47,2 (1,6;63,7)	25,7 (1,6;271,6)	0,0008	0,001	0,777
VEGF-A	990,5 (807,4;1505,8)	94,4 (46,3;205,4)	196,8 (70,9;299,1)	0,0001	0,0005	0,291
BDNF	2077 (1037,7;3548,9)	196,6 (90,7;294,4)	234,7 (149,3;345,3)	0,0001	0,00003	0,375
LIF	16,8 (13,1;21,2)	1,9 (0;22)	0 (0;0)	0,0009	0,238	0,218
IL-10	0 (0;1,1)	3,1 (0;3,1)	0 (0;2,1)	0,929	0,001	0,015
IL-6	0 (0;0)	12,8 (10,4;25,4)	10,4 (5,2;10,4)	0,0005	0,0002	0,115
IL-1RA	326,1 (0;502,2)	42,7 (42,7;42,7)	42,7 (0;42,7)	0,049	0,202	0,499
IL-8	0 (0;3,6)	4,7 (0,5;9,6)	0,03 (0;2,4)	0,232	0,007	0,02

p1 — достоверность различий между контрольной группой и группой реципиентов после ОТП/ p1 — between groups:control — recipients after OLT

p2 — достоверность различий между контрольной группой и группой реципиентов в листе ожидания/ p2 — between groups: control — recipients on the waiting list

p3 — достоверность различий между группой реципиентов в листе ожидания и группой реципиентов после ОТП/ p3 — between groups: recipients on the waiting list — recipients after OLT

Обсуждение

В данной работе мы впервые в нашем регионе провели определение концентраций ряда цитокинов, которые в дальнейшем будут использованы в разработке референтных интервалов.

У потенциальных реципиентов печени отмечается выраженное нарушение цитокинового баланса в сравнении со здоровыми добровольцами. Уровень PIGF, PDGF, VEGF, BDNF, LIF ,IL-1RA был резко снижен, что обусловлено тяжестью поражения печени и развивающимися при этом различными полиорганными расстройствами. В частности, снижение концентрации BDNF связано с печеночной энцефалопатией, часто развивающейся у пациентов с декомпенсированной стадией цирроза. Другие цитокины: IL-10, IL-8, IL-6 ,напротив, были повышены, что отражает имеющуюся воспалительную реакцию. Как сообщалось ранее, IL-8 является одним из основных провоспалительных цитокинов, его активный синтез провоцирует возникновение локального воспалительного процесса, которое инициирует фиброгенез печени, активацию коллаген-продуцирующих звездчатых клеток печени и уменьшение количества функционирующих гепатоцитов печени [6, 7]. В то же время повышенная продукция противовоспалительного интерлейкина-10 играет решающую роль в ингибировании секреции провоспалительных цитокинов клеток Th1, однако его продукция на данной стадии заболевания недостаточна для разрешения процесса [10].

Через три месяца после трансплантации снижается уровень большинства цитокинов. Это мы связываем с иммуносупрессивной терапией. Основной мишенью данной терапии являются Т-клетки, которые продуцируют про- и противовоспалительные цитокины, что обуславливает невысокие концен-

on-line ISSN 2500-0918
vestnikural.ru

трации IL-8 и IL-10 [11]. Однако недостаточная продукция последнего снижает шансы сохранности трансплантированного органа [10]. Значительное падение концентрации BDNF связанно с длительным применением иммуносупрессивной терапии, которая подавляет экспрессию данного фактора, что в итоге приводит к когнитивной дисфункции и нейродегенерации [12]. При этом низкий уровень PDGF, PIGF и VEGF, которые содержатся в гранулах тромбоцитов, обусловлен снижением продукции PLT из-за недостаточного синтеза тромбопоэтина печенью поврежденной также длительной иммуносупрессией [13, 14, 15]. Повышение интерлейкина-6 мы связываем с развитием восстановительных процессов в печени. IL-6 способствует оптимизации процессов регенерации печени за счет связывания со своим рецептом на поверхности гепатоцитов и запуском сигнального пути STAT3, который приводит к активации синтеза ДНК в клетке [16, 17].

Все вышеизложенное указывает на взаимосвязь патофизиологических процессов, протекающих во время терминальной стадии цирроза печени и после трансплантатции с плейотропными эффектами цитокинов [14].

Заключение

Таким образом, нами был установлен динамический цитокиновый профиль, свойственный реакции повреждения и восстановления печени при ее тяжелой патологии и трансплантации донорского органа. На основании полученных данных можно заключить, что PIGF, PDGF, VEGF отражают повреждение гепатоцитов, BDNF, IL-10, LIF, IL-1RA выражают уровень иммунодепрессии, а IL-6 в комплексе с нормальным значением IL-8 характеризует восстановительные процессы печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хубутия М.Ш., Чжао А.В., Шадрин К.Б. Послеоперационные осложнения у реципиентов при трансплантации печени: современные представления о патогенезе и основных направлениях профилактики и лечения. Вестник Трансплантологии и искусственных органов. 2009;11 (2):60-66.

2.Sood S., Testro A.G. Immune monitoring post liver transplant. World J Transplant. 2014;24;4 (1):30-9. doi: 10.5500/wjt.v4.i1.30.

3. Kim J.W., Chung H.S., Freys G. et al. The impact of serum cytokines in the development of early allograft dysfunction in living donor liver transplantation. Medicine (Baltimore). 2018;97 (16):e0400. doi:10.1097/MD.0000000000010400

4.Faitot F., Besch C., Lebas B., et al. Interleukin 6 at reperfusion: A potent predictor of hepatic and extrahepatic early complications after liver transplantation. Clin Transplant. 2018;32 (9):e13357. doi: 10.1111/ctr.13357.

5. Glass O., Henao R., Patel K., et al. Serum interleukin-8, osteopontin, and monocyte chemoattractant protein 1 are associated with hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol Commun. 2018;2 (11):1344-1355. doi:10.1002/hep4.1237.

6. Shukla R.V., Patel T.G., Gupte S.C. Time Dependent Release of Interleukin-8 and Tumor Necrosis Factor-α in Platelet Concentrate. Indian J Hematol Blood Transfus. 2015;31 (2):259-63. doi: 10.1007/s12288-014-0435-8.

7. Zimmermann H.W., Seidler S., Gassler N. et al. Interleukin-8 is activated in patients with chronic liver diseases and associated with hepatic macrophage accumulation in human liver fibrosis. PLoS One. 2011;6 (6):e21381. doi:10.1371/journal.pone.0021381

8. Chae M.S., Kim J.W., Chung H.S. et al. The impact of serum cytokines in the development of early allograft dysfunction in living donor liver transplantation. Medicine (Baltimore). 2018;97 (16):e0400. doi:10.1097/MD.0000000000010400

9. An SY, Petrescu AD, DeMorrow S. Targeting Certain Interleukins as Novel Treatment Options for Liver Fibrosis. Front Pharmacol. 2021;24;12:645703. doi: 10.3389/fphar.2021.645703.

10. Corchado, S., Márquez, M., Montes de Oca, M. et al. Influence of Genetic Polymorphisms of Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin 10 Genes on the Risk of Liver Cirrhosis in HIV-HCV Coinfected Patients. PloS one, 2013;8 (6), e66619. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066619

11. Shaked A., DesMarais M.R., Kopetskie H., et al. Outcomes of immunosuppression minimization and withdrawal early after liver transplantation. Am J Transplant. 2019;19 (5):1397-1409. doi: 10.1111/ajt.15205..

12. Dirks M., Pflugrad H., Tryc A.B. et al. Impact of immunosuppressive therapy on brain derived cytokines after liver transplantation. Transpl Immunol. 2020;58:101248. doi: 10.1016/j.trim.2019.101248.

DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-110-116

13. Beltrame P., Rodriguez S., Brandão A.B.M. Low platelet count: Predictor of death and graft loss after liver transplantation. World J Hepatol. 2019;11 (1):99-108. doi:10.4254/wjh.v11.i1.99

14. Lai Q., Melandro F., Larghi Laureiro Z. et al. Platelet-to-lymphocyte ratio in the setting of liver transplantation for hepatocellular cancer: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 2018;24 (15):1658-1665. doi:10.3748/wjg.v24.i15.1658

15. Pereboom I.T., Lisman T., Porte R.J. Platelets in liver transplantation: friend or foe?. Liver Transpl. 2008;14 (7):923-931. doi:10.1002/lt.21510

16. Gilgenkrantz H., Collin de l'Hortet A. Understanding Liver Regeneration: From Mechanisms to Regenerative Medicine. Am J Pathol. 2018;188 (6):1316-1327. doi:10.1016/j.ajpath.2018.03.008

17. Fausto N., Campbell J.S., Riehle K.J. Liver regeneration. Hepatology. 2006 Feb;43 (2 Suppl 1):S45-53. doi: 10.1002/hep.20969. PMID: 16447274.

Авторы
Максимова Арина Юрьевна
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
Младший научный сотрудник отдела общей патологии
620028, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Репина 3
oreshek92@list.ru

Бессонова Елена Николаевна
ГБУЗ СО Свердловская областная клиническая больница
Доктор медицинских наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением
620102, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская 185
ben@okb1.ru

Базарный Владимир Викторович
ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России.
Доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии
620028, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Репина 3
vlad-bazarny@yandex.ru

A.Yu. Maksimova[1], E.N. Bessonova[2], V.V. Bazarnyi[1]

CYTOKINE PROFILE OF POST-TRANSPLANT RECIPIENTS

1Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;
[2] Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No.1, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. ***The aim*** of this research is to assess changes in the level of certain serum cytokines in the perioperative period in liver recipients. ***Materials and methods.*** We examined 10 patients who were on the waiting list for transplantation and 14 recipients who underwent orthoptic liver transplantation. Blood sampling was performed in patients from the waiting list at a scheduled consultation appointment, in recipients 3 months after orthotopic liver transplantation. The concentration of 9 serum cytokines was determined by multiparametric fluorescence analysis. **Results**. Cytokines IFN, IL-10, IL-6, and IL-8 were found in the blood serum of healthy donors and patients from all groups in extremely low concentrations (no more than 16 pg / ml). The following changes were observed in the recipients in the preoperative period and after OTP: growth factors PDGF, PIGF,VEGF, BDNF LIF, IL-1RA decreased, and IL-6 increased relative to the control group ($p<0.05$).Significant differences between the groups were revealed by IL-8 and IL-10. Conclusion. Thus, we established a dynamic cytokine profile characteristic of the reaction of damage and recovery of the liver in its severe pathology and transplantation of a donor organ.

Keywords: liver transplantation, recipients, cytokines

There is no conflict of interest.
Contact details of the corresponding author:
Arina Yu. Maksimova
oreshek92@list.ru
Received 22.04.2021
For citation:
Maksimova A.Yu., Bessonova E.N., Bazarnyi V.V. Cytokine Profile of Post-Transplant Recipients. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2021, Vol. 18, no. 2, pp. 110-116. DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-110-116 (In Russ)

REFERENCES

1. Khubutia M. Sh., Zhao A.V., Shadrin K. B. Postoperative complications in recipients of liver transplantation: modern concepts of pathogenesis and the main directions of prevention and treatment. Bulletin of Transplantology and Artificial Organs. 2009;11 (2):60-66.

2.Sood S., Testro A.G. Immune monitoring post liver transplant. World J Transplant. 2014;24;4 (1):30-9. doi: 10.5500/wjt.v4.i1.30.

3. Kim J.W., Chung H.S., Freys G. et al. The impact of serum cytokines in the development of early allograft dysfunction in living donor liver transplantation. Medicine (Baltimore). 2018;97 (16):e0400. doi:10.1097/MD.0000000000010400

4.Faitot F., Besch C., Lebas B., et al. Interleukin 6 at reperfusion: A potent predictor of hepatic and extrahepatic early complications after liver transplantation. Clin Transplant. 2018;32 (9):e13357. doi: 10.1111/ctr.13357.

5. Glass O., Henao R., Patel K., et al. Serum interleukin-8, osteopontin, and monocyte chemoattractant protein 1 are associated with hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol Commun. 2018;2 (11):1344-1355. doi:10.1002/hep4.1237.

6. Shukla R.V., Patel T.G., Gupte S.C. Time Dependent Release of Interleukin-8 and Tumor Necrosis Factor-α in Platelet Concentrate. Indian J Hematol Blood Transfus. 2015;31 (2):259-63. doi: 10.1007/s12288-014-0435-8.

7. Zimmermann H.W., Seidler S., Gassler N. et al. Interleukin-8 is activated in patients with chronic liver diseases and associated with hepatic macrophage accumulation in human liver fibrosis. PLoS One. 2011;6 (6):e21381. doi:10.1371/journal.pone.0021381

8. Chae M.S., Kim J.W., Chung H.S. et al. The impact of serum cytokines in the development of early allograft dysfunction in living donor liver transplantation. Medicine (Baltimore). 2018;97 (16):e0400. doi:10.1097/MD.0000000000010400

9. An SY, Petrescu AD, DeMorrow S. Targeting Certain Interleukins as Novel Treatment Options for Liver Fibrosis. Front Pharmacol. 2021;24;12:645703. doi: 10.3389/fphar.2021.645703.

10. Corchado, S., Márquez, M., Montes de Oca, M. et al. Influence of Genetic Polymorphisms of Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin 10 Genes on the Risk of Liver Cirrhosis in HIV-HCV Coinfected Patients. PloS one, 2013;8 (6), e66619. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066619

11. Shaked A., DesMarais M.R., Kopetskie H., et al. Outcomes of immunosuppression minimization and withdrawal early after liver transplantation. Am J Transplant. 2019;19 (5):1397-1409. doi: 10.1111/ajt.15205..

12. Dirks M., Pflugrad H., Tryc A.B. et al. Impact of immunosuppressive therapy on brain derived cytokines after liver transplantation. Transpl Immunol. 2020;58:101248. doi: 10.1016/j.trim.2019.101248.

13. Beltrame P., Rodriguez S., Brandão A.B.M. Low platelet count: Predictor of death and graft loss after liver transplantation. World J Hepatol. 2019;11 (1):99-108. doi:10.4254/wjh.v11.i1.99

14. Lai Q., Melandro F., Larghi Laureiro Z. et al. Platelet-to-lymphocyte ratio in the setting of liver transplantation for hepatocellular cancer: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 2018;24 (15):1658-1665. doi:10.3748/wjg.v24.i15.1658

15. Pereboom I.T., Lisman T., Porte R.J. Platelets in liver transplantation: friend or foe?. Liver Transpl. 2008;14 (7):923-931. doi:10.1002/lt.21510

16. Gilgenkrantz H., Collin de l'Hortet A. Understanding Liver Regeneration: From Mechanisms to Regenerative Medicine. Am J Pathol. 2018;188 (6):1316-1327. doi:10.1016/j.ajpath.2018.03.008

DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-2-110-116

17. Fausto N., Campbell J.S., Riehle K.J. Liver regeneration. Hepatology. 2006 Feb;43 (2 Suppl 1):S45-53. doi: 10.1002/hep.20969. PMID: 16447274.

Authors
Arina Yu. Maksimova
Ural State Medical University
Jjunior researcher
3 Repin str. Yekaterinburg Russian Federation 620028
oreshek92@list.ru

Elena N. Bessonova
Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1
MD, PhD, head of gastroenterology department
185 ul. Volgogradskaya Yekaterinburg Russian Federation 620102
ben@okb1.ru

Vladimir V. Bazarnyi
Ural State Medical University
MD, PhD, Professor of the Department of clinical laboratory diagnostics and bacteriology
3 Repin str. Yekaterinburg Russian Federation 620028
vlad-bazarny@yandex.ru