

ღვიძლის რეგენერაციის რთული მოზაიკური სურათის „გამოთვებილი“ ფრაგმენტების შევსებისათვის

კვლევების მიმართულებათა განსაზღვრისათვის

ნ. ინაური¹, მ. კორძაია², მ.კაკაბაძე³, დ. კორძაია³

¹ ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი (თსუ)

² ალექსანდრე ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტი

³ თსუ, ალექსანდრე ნათიშვილის მორფოლოგიის ინსტიტუტი

TO FILL THE „MISSING“ FRAGMENTS OF COMPLEX MOSAIC OF LIVER REGENERATION

INAURI N¹, KORDZAIA M², KAKABADZE M³, KORDZAIA D.³

¹ Iv. Javakhishvili Tbilisi State University (TSU)

² A. Natishvili Institute of Morphology

³ TSU, A. Natishvili Institute of Morphology

რეზიუმე

უკანასკნელ ათწლეულში ღვიძლის რეგენერაციისადმი მიძღვნილი კვლევების რიცხვი მკვეთრად მატულობს; ამასთანავე, პრაქტიკულად ყურადღების მიღმა დარჩენილი ღვიძლის მილოვანი სტრუქტურების ტრანსფორმაცია ორგანოს რეგენერაციის შემდგომი რეგენერაციის დროს: როგორ „იქცევა“, მაგალითად, პორტული ვენის დატოტიანება, როგორ „მიჰყვება“ ის ორგანოს მოცულობაში ზრდას – „ახალი დატოტიანების“ გაჩენით, თუ ძველი ტოტების „დაგრძელებით“? მორეგენერაციე ღვიძლის მილოვანი სტრუქტურების გამოკვლევის მეთოდად ჩვენს მიერ არჩეული იქნა „კოროზიული პრეპარატების“ მეთოდი. კარის ვენის ტვიფრების მისაღებად მოვსინჯეთ სტომატოლოგიურ და ნეიროქირურგიულ პრაქტიკაში აქტიურად გამოყენებადი „პროტაკრილ-M“-ის ნაკრები, რომელიც მოიცავს თხევად და მყარ კომპონენტებს და ფერად პიგმენტებს.

აღნიშნული მასალებით დამზადებული ტვიფრების ანალიზმა უჩვენა, რომ ისინი თვალსაჩინოდ ასახავენ შესასწავლი სტრუქტურების არქიტექტონიკას, მდგრადია, არამსხვრევადი, ექვემდებარება დატოტიანების ფორმისა და ზედაპირის ადეკვატურად აღწერას, ასევე მოცულობისა თუ ცალკეული მონაკვეთების სიგრძისა და დიამეტრის გაზომვას, მათ შორის სტერეო მიკროსკოპის საშუალებით.

საკვანძო სიტყვები: ღვიძლის რეგენერაცია, ღვიძლის სისხლძარღვები, კოროზიული პრეპარატები.

Summary

The number of researches dedicated to liver regeneration after partial hepatectomy (PH) has been rapidly increasing over the last few decades. However, the transformation of intrahepatic bilio-vascular tree after PH has actually been left beyond attention: There is insufficient evidence how the portal vein network react. Is the volume growth of the regenerating liver accompanied by „development of the new branches“ of portal vein or „extension“ of the previously existing ones?

In order to identify the behavior of the tubular structures in regenerating liver we performed the attempt to use the method of „corrosion casts“. For the modeling of portal vein casts we used the kit of „Protacryl-M“ widely implemented in dental and neurosurgical practice; This kit includes both liquid and solid components in addition to colored pigments.

The analysis of the obtained casts revealed that these casts evidently reflect the architecture of the studied vascular structures; they are sustainable, non-brittle and completely convenient for the relevant description/measurement of branching, surface, length and diameter of the different fragments.

Key words: liver regeneration, liver blood vessels, corrosion casts.

ღვიძლის რეგენერაციის საჭიროებამ უკანასკნელ 2 ათწლეულში მკვეთრად მოიმატა, ერთი მხრივ, ღვიძლის მოცულობითი პათოლოგიების, ხოლო მეორე მხრივ, ცოცხალი დონორიდან ნახევარი ღვიძლის ტრანსპლანტაციის გახშირების გამო. Eurotransplant International Foundation-ის მონაცემებით, 2012 წელს ევროპის ქვეყნებში 1595 გვამური და 94 ცოცხალი დონორის ღვიძლის გადანერგვა განხორციელდა. აშშ-ში 1988 წლიდან 2013 წლის ჩათვლით შესრულდა 125 600 ღვიძლის გადანერგვა, მათ შორის 5012 – ცოცხალი დონორიდან.

ღვიძლის როგორც გადანერგილი, ასევე დარჩენილი ნახევრების წარმატებით ფუნქციონირება განპირობებულია ამ ორგანოს უნიკალური რეგენერაციის უნარით.

რეგენერაციის შემდგომი ღვიძლის რეგენერაცია ერთ-ერთი ყველაზე ინტენსიურად შესწავლადი პროცესია (2, 8, 9, 17). მისი სხვადასხვა მოდიფიკაცია ადვილად განსახორციელებელია ექსპერიმენტებში, განსაკუთრებით მცირე ლაბორატორიულ ცხოველებში (მღრღნელებში) (10, 11, 36). დადასტურებულია, რომ რეგენერაციის (პარციული ჰეპატექტომიის – პჰ) შემდგომ მე-7-8 დღეს ვირთაგვების ღვიძლი პრაქტიკულად სრულად აღიდგენს თავის ზომებს და მასას.

რეგენერაციის შემდგომი ღვიძლის რეგენერაციის შესწავლა მოიცავს:

- ღვიძლის რეგენერაციის აღმძვრელი სტიმულების (ტრიგერების) კვლევას;

- ღვიძლის რეგენერაციის წარმართველი, ხოლო ღვიძლის მასის აღდგენის შემდეგ - მისი შემწყვეტი მექანიზმების კვლევას;
- ღვიძლის რეგენერაციისას სტრუქტურული (უჯრედული, და ქსოვილოვანი) ტრანსფორმაციის კვლევას.

ავტორთა დიდი ნაწილი დადასტურებულად მიიჩნევს, რომ ღვიძლის რეგენერაციის დროს ღვიძლის ქსოვილის დაზიანებისას გამოიყოფა ზრდის ფაქტორები და ციტოკინები, რომლებიც აღძრავენ პროლიფერაციულ პროცესებს. მაგრამ, ადამიანებისაგან განსხვავებით, ლაბორატორიულ ცხოველებში, რომელთაც ღვიძლის წილოვანი ფორმა აქვთ, ღვიძლის რეგენერაციის დროს ორგანოს ქსოვილის დაზიანება მინიმუმამდეა დაყვანილი (28). ამასთანავე, მკვლევართა ნაწილი მიუთითებს, რომ ღვიძლის ქსოვილის რეგენერაციის ინტენსივობა კორელაციაშია ღვიძლის რეგენერებულ მასასთან და შესაბამისად, რეგენერაციის შემდგომი პორტული ჰიპერტენზიის დონესთან (15, 19, 22). პპ-ის შემდეგ პორტული წნევის მატება განპირობებს ენდოთელიური ფაქტორების, მათ შორის NO-ს „გადმოსროლას“ - ღვიძლის რეგენერაციის ინიციაციით (21, 23).

ღვიძლის რეგენერაციის შემდგომი პორტული ჰიპერტენზიის კავშირი ჰეპატოციტების მიტოზების ინიციაციასთან ჩვენს მიერაც იქნა დადასტურებული: მამრ ვირთაგვებში შუა და მარცხენა მედიალური წილების რეგენერაციისთანავე აღინიშნა პორტული წნევის მკვეთრი მატება, რაც განპირობებულია პორტული სისხლის მიმღები ღვიძლში კალაპოტის მოცულობის მკვეთრი შემცირებით. ამას ადასტურებდა ასევე პპ-ის შემდგომ ელენთის მოცულობაში მატება და ღვიძლგარეთა პორტული ქსელის გაგანიერება. პორტულ ჰიპერტენზიასთან სდევდა ადრეული პასუხის გენების ექსპრესია და ჰეპატოციტთა მიტოზების ტალღა (4, 16).

საკუთარი ექსპერიმენტების შედეგებისა და ლიტერატურული მონაცემების შეჯერების საფუძველზე, ვთვლით, რომ ღვიძლის რეგენერაციის შემდგომი რეგენერაციის გამშვები მექანიზმის როლს თამაშობს ღვიძლის დიდი მასის (60-70%) ამოკვეთის შედეგად მწვავედ განვითარებული პორტული ჰიპერტენზია, რაც იწვევს ენდოთელიოციტების, ასევე, დისეს სივრცეში განლაგებული იტოსა და კუფერის უჯრედების მიერ გამოყოფილი სასიგნალო მოლეკულებისა და ფაქტორების ჩართვას ღვიძლის რეგენერაციის რეგულაციაში (6, 7, 19).

აღსანიშნავია, რომ უკანასკნელი ათი თორმეტი წლის მანძილზე ღვიძლის რეგენერაციის მექანიზმებისადმი მიძღვნილი კვლევების რიცხვი მკვეთრად მატულობს; 2010-12 წლებში ამ პრობლემისადმი მიძღვნილი პუბლიკაციების წლიურმა რაოდენობამ 10000-ს გადააჭარბა. მაგრამ, ამასთანავე, მატულობს შეკითხვების რიცხვიც (არცთუ იშვიათად, ურთიერთსაწინააღმდეგო ახალი მონაცემების გამო). რეგენერაციის პროცესში მონაწილე ყოველი ახალი ფაქტორის, სიგნალის, გენის, და ა.შ. აღმოჩენა კიდევ უფრო ართულებს პროცესის მწყობრ მთლიანობაში წარმოდგენას და ღვიძლის რეგენერაციის მექანიზმების თაობაზე კონსენსუსის მიღწევას (17).

კვლევების ასეთი სიმრავლის ფონზე, გარკვეულწილად პარადოქსულია ის ფაქტი, რომ პრაქტიკულად შეუსწავლელია რეგენერაციის შემდგომი ღვიძლის რეგენე-

რაციის სტრუქტურული მხარე: კერძოდ, როგორი შენებისაა რეგენერირებული ღვიძლი? რითი განსხვავდება ის ნორმული ღვიძლისაგან? აღმოჩნდა, რომ ინტენსიურად გამოიკვლევა ღვიძლის რეგენერაციის ტრიგერები და მექანიზმები (ანუ „როგორ“?) და ყურადღების მიღმა რჩება რეგენერირებული ღვიძლის სტრუქტურული თავისებურებები (ანუ „რა“?). არადა, ექსპერიმენტების სწორად დაგეგმვის შემთხვევაში, მორეგენერაციე ღვიძლის სტრუქტურული დინამიკისა და რეგენერირებული ღვიძლის არქიტექტონიკის საბოლოო სურათის დადგენა, რეალურად გადაჭრადი პრობლემაა.

პპ-ის შემდგომ ავტორთა უმრავლესობა ადასტურებს ჰეპატოციტების პროლიფერაციას (1, 3, 7-9), ავტორთა ნაწილი - ჰეპატოციტების ჰიპერტროფიას (14, 18), ნაწილი კი - ორივე პროცესის ერთდროულად არსებობას (20, 26). ამასთანავე, გადაუწყვეტელი რჩება, მატულობს თუ არა ღვიძლის წილაკთა ზომები (დამოიკიდებლად იმისაგან, ხდება ჰეპატოციტების რაოდენობის, თუ ზომის მატება) (25), თუ ვითარდება ახალი, თუნდაც უჩვეულო არქიტექტონიკის მქონე წილაკები (24), თუ პარალელურად მიმდინარეობს ორივე პროცესი? ცალსახა დასკვნას ხელს უშლის შესასწავლი სტრუქტურების ზომების რეგისტრაციის განსხვავებული მეთოდები, ასევე ის ფაქტი, რომ კვლევები შესრულებულია სხვადასხვა ასაკის (მათ შორის, მზარდ) და სხვადასხვა ჯიშის ლაბორატორიულ ცხოველებზე, რომელთა ღვიძლებიც გარკვეული სტრუქტურული სპეციფიკურობით ხასიათდება (5).

პრაქტიკულად ყურადღების მიღმა დარჩენილი ღვიძლის მილოვანი სტრუქტურების ტრანსფორმაცია ორგანოს რეგენერაციის შემდგომი რეგენერაციის დროს: როგორ „იქცევა“ სისხლის კალაპოტი, მაგალითად, პორტული ვენის დატოტიანება, ანუ ის სტრუქტურა, რომელიც უშუალოდ განიცდის პორტული წნევის ცვლილებას? როგორ „მიჰყვება“ ის ორგანოს მოცულობაში ზრდას: „ახალი დატოტიანების“ გაჩენით თუ ძველი ტოტების „დაგრძელებით“? იგივე კითხვები ისმის ღვიძლის არტერიისა და ნაღვლის სადინარის დატოტიანების მიმართ.

თუ გავითვალისწინებთ, საზოგადოდ, ტუბულური სტრუქტურების სივრცული არქიტექტონიკის კოროზიული პრეპარატების მეთოდებით კვლევის შედეგებს (მათ შორის, ტვიფრების მასკანირებელი ელექტრონულ მიკროსკოპით გამოკვლევის შედეგებს), უნდა ვივარაუდოთ, რომ კოროზიული პრეპარატების მეთოდებით მორეგენერაციე ღვიძლის მილოვანი სტრუქტურების დინამიკაში გამოკვლევა ადეკვატურ მიდგომად უნდა ჩაითვალოს. მით უფრო, რომ აღნიშნული მეთოდით საკმაოდ წარმატებითაა შესწავლილი ღვიძლის სისხლძარღვებისა და ნაღვლის გზების არქიტექტონიკა ნორმის, ციროზის ან ნაღვლის საერთო სადინარის ოკლუზიის პირობებში (12, 13, 14). ამასთანავე, პრაქტიკულად არ არსებობს ანალოგიური კვლევა ღვიძლის რეგენერაციის შემდგომი რეგენერაციის დინამიკაში. მეტიც, რადიოლოგიური (მათ შორის, რადიოკონტრასტული) მეთოდებითაც კი არ არის ჩატარებული ღვიძლის ტუბულარული სტრუქტურების არქიტექტონიკის შედარებითი ანალიზი ნორმისა (ღვიძლის რეგენერაციამდე) და ღვიძლის რეგენერაციის შემდგომი რეგენერაციის დას-

რულების შემდგომ. არადა, ასეთი კვლევების გარეშე, პრაქტიკულად შეუძლებელია ღვიძლის რეგენერაციის რთული მოზაიკური სურათის იმ ფრაგმენტებით შევსება, რომლის გარეშეც შეუძლებელია ამ პროცესის ჰოლისტური გააზრება.

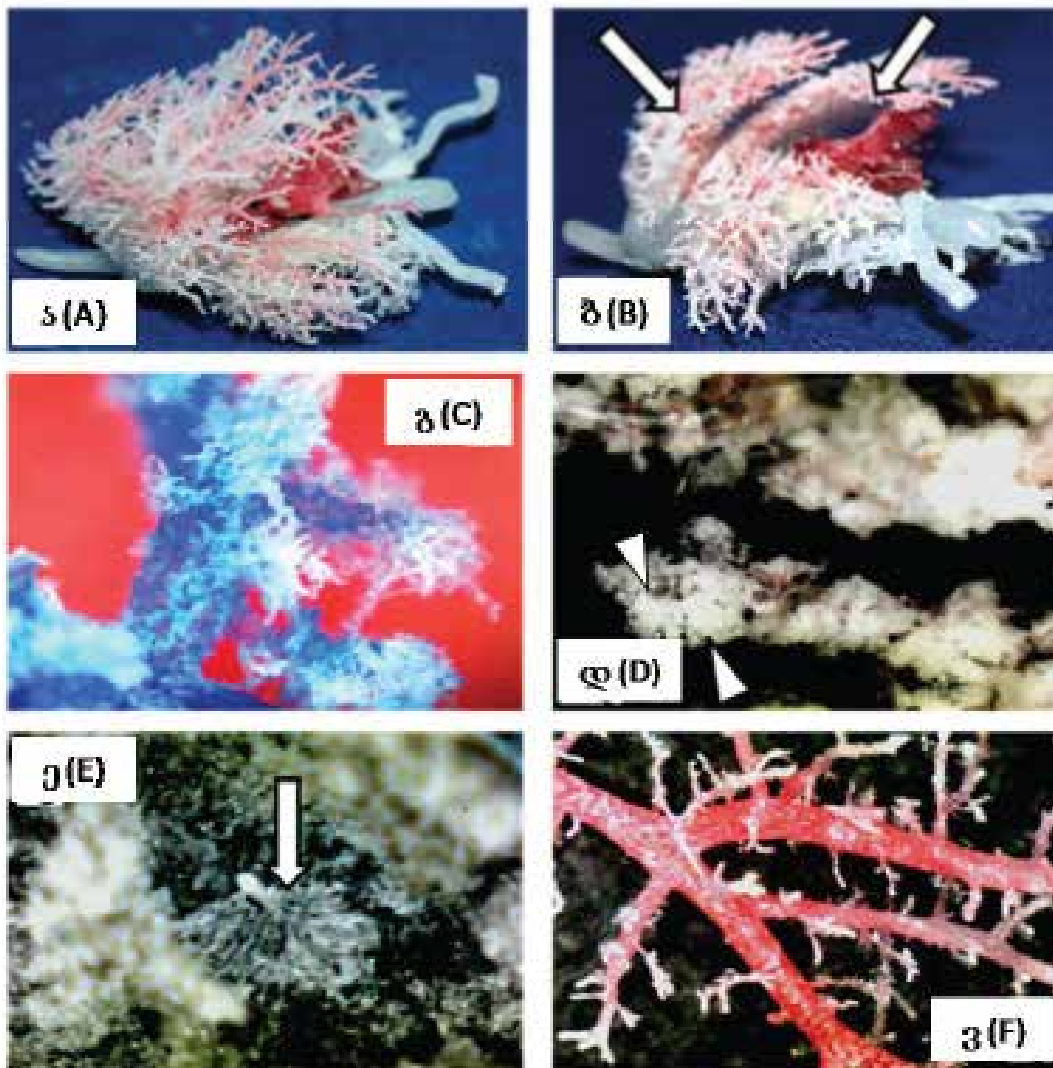
ჩვენ გადავწყვიტეთ თეთრი ვირთავების ღვიძლის რეგენერაციის შემდგომი რეგენერაციისას კარის ვენის დატოტიანების თავისებურებები შეგვესწავლა კოროზიული პრეპარატების მეთოდით. ჩვენს წინა კვლევებში, დიდი ცხოველების (ძაღვი, ღორი, კურდრელი) ღვიძლების ბილიო-ვასკულარული სისტემის ტვიფრების მისაღებად ვსარგებლობდით თხევადი კაუჩუკით („ნაირიტის“ წარმოების ლატექსით), რომელიც მყარდებოდა მუავა გარემოში ღვიძლის ქსოვილის კოროზიის პროცესში. მცირე ლაბორატორიულ ცხოველებში, ღვიძლის მილოვანი სტრუქტურების ტვიფრების მისაღებად კი ვიყენებდით მეთილმეტაკრილატის, ბენზოილის ბჟანგისა და დიმეთილანილინის კოქტეილს (29).

კოროზიული პრეპარატის მისაღებად, მსოფლიოში ფართოდ გამოიყენება მეტაკრილატის საფუძველზე დამზადებული ფისები: „Batom“, და „Mercox“, (30), რომელთა შექმნა-შემოტანაც მნიშვნელოვან ტექნიკურ სიძნელებებთანაა დაკავშირებული.

ნებისმიერ შემთხვევაში, აუცილებელია, რომ ტუბულური სტრუქტურების ტვიფრების მისაღები „კოქტეილი“ აკმაყოფილებდეს შემდეგ მოთხოვნებს: იყოს არატოქსიკური (ნაკლებ ტოკსიკური), დაბალი სიბლანტის, სწრაფად გამყარებადი, რეზისტენტული საკოროზიე ხსნარების (მუავა, ტუტე) მიმართ; ამასთანავე, მნიშვნელოვანია მისი ადვილად ხელმისაწვდომობა და სიიაფე.

აღნიშნული მიზნით, მოვსინჯეთ სტომატოლოგიურ და ნეიროქირურგიულ პრაქტიკაში აქტიურად გამოყენებადი „პროტაკრილ-M“-ის ნაკრები, რომელიც შედგება გამყარებადი პლასტმასის თხევადი და მყარ კომპონენტებისაგან და ფერადი პიგმენტებისაგან.

აღნიშნული მასალებით დამზადებული ღვიძლის



სურათი №1. ვირთავის ღვიძლის სისხლისძარღვების ტვიფრები (კოროზიული პრეპარატები): ა) ცისფერი სტრუქტურა წარმოადგენს ღვიძლის ვენების, ხოლო წითელი – კარის ვენის დატოტიანებას; ბ) იგივე პრეპარატი. ისრებით ნაჩვენებია ღვიძლის დამოუკიდებელი წილები, რომელთა შორისაც საზღვარი კარგად განირჩევა; გ) კარის ვენის ტერმინალური ტოტებისა და სინოსოიდური კაპილარების ტვიფრები, X 200; დ) კარის ვენის ტერმინალური ტოტებისა და სინოსოიდური კაპილარების ტვიფრები, X 50. სამკუთხა ისრებით ნაჩვენებია წილაკების ტვიფრები; ე) ღვიძლის წილაკის ტვიფრი (ნაჩვენებია ისრით), ჩანს კარის ვენის წილაკთაშორისი ტოტის ტვიფრი, რომელიც გადადის სინუსოიდური კაპილარების ტვიფრებში, X 200; ვ) კარის ვენის ტოტების ტვიფრები, X 10.

სისხლძარღვების ტვიფრების ანალიზმა უჩვენა, რომ ისინი თვალსაჩინოდ ასახავენ შესასწავლი სტრუქტურების არქიტექტონიკას (სურ. №1), მდგრადია, არამსხვრევადი, ადვილად ექვემდებარება დატოტიანებისა თუ ზედაპირის აღწერას, მოცულობისა თუ ცალკეული მონაკვეთების სიგრძისა და დიამეტრის გაზომვას, მათ შორის სტერეომიკროსკოპის გამოყენებითაც.

ეს ადასტურებს, რომ კოროზიული მეთოდით ტუბუ-

ლური სტრუქტურების ტვიფრების მისაღებად ჩვენს მიერ შემუშავებული მეთოდი სავსებით ადექვატურია და შესაძლებელია მათი წარმატებით გამოყენება მცირე ლაბორატორიულ ცხოველებში ღვიძლის რეგენერაციის-შემდგომი რეგენერაციის პროცესში ღვიძლის სისხლის ძარღვებისა და ნაღვლის სადინარების არქიტექტონიკის გარდაქმნის შეფასებისთვის.

ლიტერატურა:

References:

1. Bucher N.N.L., Farmer S. Liver regeneration after partial hepatectomy: genes and metabolism. // In Strain Aj, Diehl AM, eds. Liver Growth and Repair. London: Chapman, Hall, 1998:3-27;
2. Columbano A, Shinozuka HI. Liver regeneration versus direct hyperplasia. The FASEB Journal. 1996 Aug 1;10(10):1118-28.
3. Duncan AW, Dorrell C, Grompe M: Stem cells and liver regeneration. *astroenterology* 2009, 137:466-481;
4. Dzidziguri, D. V., P. V. Chelidze, M. A. Zandania, E. C. Cherkezia, and G. D. Tumanishvili. „Transcriptional activity and ultrastructure of morphologically different types of nucleoli isolated from hepatocytes of normal and hepatectomized rats.” *Epithelial cell biology* 3, no. 2 (1993): 54-60.
5. Ekataksin W, Kaneda K. Liver microvascular architecture: an insight into the pathophysiology of portal hypertension. *In Seminars in liver disease* 1998 Dec (Vol. 19, No. 4, pp. 359-382).
6. Eugenio Morsiani, Arrigo Aleotti Daniele Ricci, Haemodynamic and ultrastructural observations on the rat liver after two-thirds partial hepatectomy, *J. Anat.* (1998) 192, pp. 507-515;
7. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ: Liver regeneration. *Hepatology* 2006, 43:S45-S53;
8. Fausto N, Campbell JS, The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation // *Mech Dev* 2003. 120: 117-130;
9. Fausto N. Liver regeneration. *Journal of hepatology.* 2000 Dec 31;32:19-31.
10. Fleig WE, Lehmann H, Wagner H, Hoss G, Ditschuneit H. Hepatic regenerative stimulator substance in the rabbit: relation to liver regeneration after partial hepatectomy. *Journal of hepatology.* 1986 Dec 31;3(1):19-26.
11. Gaub, Johannes, and Johan Iversen. „Rat liver regeneration after 90% partial hepatectomy.” *Hepatology* 4, no. 5 (1984): 902-904;
12. Gaudio E, Franchitto A, Pannarale L, Carpino G, Alpini G, Francis H, Glaser S, Alvaro D, Onori P. Cholangiocytes and blood supply. *World Journal of Gastroenterology.* 2006 Jun 14;12(22):3546.
13. Giuvărășteanu IL. Scanning electron microscopy of vascular corrosion casts—standard method for studying microvessels. *Rom J Morphol Embryol.* 2007;48:257-61.
14. Higgins GM. Experimental pathology of the liver. *Arch. Pathol.* 1931;12:186-202.
15. Iimuro Y, Kondo Y, Suzumura K, Uyama N, Asano Y, Hirano T, Yamanaka J, Iijima H, Nishiguchi S, Fujimoto J. Regional hepatic regeneration after liver resection correlates well with preceding changes in the regional portal circulation in humans. *Digestive diseases and sciences.* 2013 Oct 1;58(10):3001-9.
16. Kordzaia D. Portal and Biliary Hypertension as the Cells Proliferation Trigger (Landmarks for Future Investigations). *Bull. Georg. Natl. Acad. Sci.* 2009;3(1).
17. Mao SA, Glorioso JM, Nyberg SL. Liver regeneration. *Translational Research.* 2014 Apr 30;163(4):352-62.
18. Miyaoka Y, Ebato K, Kato H, Arakawa S, Shimizu S, Miyajima A. Hypertrophy and unconventional cell division of hepatocytes underlie liver regeneration. *Current Biology.* 2012 Jul 10;22(13):1166-75.
19. Mortensen KE, Conley LN, Hedegaard J, Kalstad T, Sorensen P, Bendixen C, Revhaug A. Regenerative response in the pig liver remnant varies with the degree of resection and rise in portal pressure. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2008 Mar 1;294(3):G819-30.
20. Nagy P, Teramoto T, Factor VM, Sanchez A, Schnur J, Paku S, Thorgeirsson SS. Reconstitution of liver mass via cellular hypertrophy in the rat. *Hepatology.* 2001 Feb 1;33(2):339-45.
21. Niiya T, Murakami M, Aoki T, Murai N, Shimizu Y, Kusano M. Immediate increase of portal pressure, reflecting sinusoidal shear stress, induced liver regeneration after partial hepatectomy. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery.* 1999 Sep 1;6(3):275-80.
22. Nobuoka T, Mizuguchi T, Oshima H, Shibata T, Kimura Y, Mitaka T, Katsuramaki T, Hirata K. Portal blood flow regulates volume recovery of the rat liver after partial hepatectomy: molecular evaluation. *European surgical research.* 2006 Nov 30;38(6):522-32.
23. Smith JM, Lutt WW. Nitric oxide and prostaglandins potentiate the liver regeneration cascade. *Canadian journal of gastroenterology.* 2006 May;20(5):329.
24. Testa G, Malago M, Broelsch CE. Living-donor liver transplantation in adults. *Langenbeck's Archives of Surgery.* 1999 Dec 1;384(6):536-43.
25. Wagenaar GT, Chamuleau RA, Pool CW, de Haan JG, Maas MA, Korfage HA, Lamers WH. Distribution and activity of glutamine synthase and carbamoylphosphate synthase upon enlargement of the liver lobule by repeated partial hepatectomies. *Journal of hepatology.* 1993 Dec 31;17(3):397-407.
26. Yuichiro Miyaoka, Atsushi Miyajima, To divide or not to divide: revisiting liver regeneration. *Cell Division* 2013, 8:8;
27. Christofferson RH, Nilsson BO. Microvascular corrosion casting in angiogenesis research. *Scanning Electron Microscopy of Vascular Casts: Methods and Applications.* 1992:27-37.
28. Itoh T, Miyajima A. Liver regeneration by stem/progenitor cells. *Hepatology.* 2014 Apr 1;59(4):1617-26.
29. Kordzaya DJ, Goderdzishvili VT. Bacterial translocation in obstructive jaundice in rats: role of mucosal lacteals. *European Journal of Surgery.* 2000 May 1;166(5):367-74.
30. *Electron Microscopy in Biology and Medicine, Volume 10 1992. Scanning Electron Microscopy of Vascular Casts: Methods and Applications.* Editors: Pietro M. Motta M.D., Ph.D., Takuro Murakami M.D., Ph.D., Hisao Fujita M.D., Ph.D.