

Нейроэндокринные и иммунные механизмы кардиотропного действия путресцина (сообщение 1)

С. А. Авакян

ЕрГМУ им. М. Гераци, НИЦ
375025, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: путресцин, иммуноцитокнины, гормоны роста, миокард, кардиотропный эффект

Исследованиями последних лет установлено, что цитокины оказывают прямое и опосредованное влияние на процессы синтеза и транспорта биогенных полиаминов [1, 2]. Так, установлено, что IL-1 α и IL-1 β , TNF- α , β в селезенке, печени и костном мозге мышей стимулируют активность орнитин-декарбоксилазы, в результате чего в этих органах повышается содержание путресцина. В то же время этими авторами показано, что IL-2, IL-6 и γ -интерферон влияют на синтез путресцина в тех же органах. Данное обстоятельство, на наш взгляд, свидетельствует об избирательном стимулирующем влиянии конкретных иммуноцитокнинов, активирующих в паренхиматозных органах орнитин-декарбоксилазу с последующим синтезом путресцина. Имеются сведения, согласно которым накопление путресцина в сердце при ряде экстремальных состояний сопровождается процессами ремоделирования паренхиматозных и стромальных элементов миокарда, при этом структурная перестройка миокарда реализуется либо путем гематогенного или лимфогенного поступления цитокинов в миокард, либо в результате их местного синтеза [9, 10].

В этом аспекте следует особо отметить, что медиаторное звено иммунитета не служило предметом специального исследования, связанного с характером и особенностями синтеза путресцина во внутренних органах в условиях нормального функционирования организма. В то же время установлено, что многие эффекты путресцина прямо или косвенно опосредованы именно его низкими концентрациями, которые практически тождественны концентрациям многих эндогенно активных факторов гормонального спектра действия. Именно поэтому весьма перспективными, на наш взгляд, представляются исследования, направленные на изучение биологической роли путресцина в процессах модуляции миокарда, опосредованного синтезом в органах иммуногенеза и/или *in situ* иммуноцитокнинов [9].

Материал и методы

Исследования проводились на 38 белых мышах самцах весом 25–35 г. Животные подразделялись на три группы. Первая группа – контрольная. Животные данной группы внутрибрюшинно вводили 1 мл физиологического раствора. Животным опытных групп (вторая и третья группа) внутрибрюшинно вводили путресцин в концентрации 2–10⁻⁹ мкг/мл, растворенный в том же объеме физиологического раствора. Выбор концентрации основывался на определяемой в сыворотке крови концентрации путресцина у здоровых животных. Концентрация путресцина у здоровых животных контингента лиц [2] с последующим перерасчетом на живой вес лабораторных животных. Животные второй группы выводились из эксперимента путем декапитации спустя 2 часа после введения путресцина, а животные третьей опытной группы – через 8 часов. В экспериментах использовался кристаллический путресцин фирмы «STOMA» (США). Сердце, тимус, селезенка мышей контрольной и опытных групп высушивали на фильтровальной бумаге, взвешивали на торсионных весах, после чего гомогенизировали в гомогенизаторе типа стекло-тефлон при 1000 об/мин на холоде (при -4°C). Гомогенат экстрагировали в растворе 1 М CH₃COOH при температуре 6°C в течение 15 мин, после чего раствор центрифугировали при 15000g в течение 15 мин на холоде. Супернатант нейтрализовали NaOH и хранили при t = -40°C. В процессе декапитации полученные сыворотки также хранили на холоде. В течение первой же недели в супернатантах и сыворотке крови методом иммуноферментного (ELISA) и радиоиммунологического (RIA) анализа определяли содержание IL-1 β , IL-2, IL-6, γ -интерферона (γ -IFN), пролактина, инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) и оксида азота (NO). Содержание указанных цитокинов определяли при помощи соответствующих антимышиных kit-наборов фирм DRJ-International Inc. (США–Германия), пролактина

применением реагентов фирмы Syntro Bioresarch Inc. (Чехословакия), а NO – Assay Design Inc. на автоматическом спектрофотометре Stat-Fax 303 Plus (США) в диапазоне спектра поглощения при длине волны 420–450 нм. Содержание иммуноцитоклинов выражалось в пг/мл, пролактина – в нг/мл, IGF-1 определяли на радиоизотопном счетчике “Гамма-1” (Россия-Украина) при помощи kit-набора IGF-1y¹²⁵ фирмы Amersham Biotech (США). Радиоизотопная активность выражалась в имп/мин. Определяемые показатели были обратно пропорциональны концентрации IGF-1, то есть высокая активность соответствовала

ла низким концентрациям гормона, и наоборот.

Статистический анализ проводился с использованием критериев Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Как показали результаты исследований, введение интактным животным путресцина в физиологических концентрациях сопровождалось разнонаправленными сдвигами в содержании иммуноцитоклинов в сердце и центральном органе иммуногенеза – тимусе (табл.1).

Таблица 1

Сдвиги в содержании иммуноцитоклинов в сердце и органах иммуногенеза в условиях введения интактным животным физиологических концентраций путресцина

Объект исследования	Сроки	Интерлейкины			
		IL-1 β	IL-2	IL-6	γ -IFN
Сыворотка крови	контроль	25,4 $\pm$ 5,1	232,4 $\pm$ 46,8	1661,5 $\pm$ 332,2	6,4 $\pm$ 1,3
	2 ч	32,6 $\pm$ 6,5 P > 0,5	393,2 $\pm$ 78,6 P > 0,5	1196,4 $\pm$ 239,2 P > 0,5	0,2 $\pm$ 0,04 P > 0,001
	8 ч	159,6 $\pm$ 31,9 P < 0,001	189,1 $\pm$ 37,8 P > 0,5	387,9 $\pm$ 77,6 P > 0,001	0,2 $\pm$ 0,04 P > 0,001
Сердце	контроль	281,8 $\pm$ 56,4	1555,2 $\pm$ 311,0	1700 $\pm$ 340	83,6 $\pm$ 16,7
	2 ч	92,8 $\pm$ 18,6 P < 0,01	3237,3 $\pm$ 647,5 0,05 > P > 0,02	466,4 $\pm$ 93,3 0,01 > P > 0,01	6,5 $\pm$ 1,3 P < 0,001
	8 ч	45,5 $\pm$ 9,1 P < 0,001	457,4 $\pm$ 91,4 P < 0,001	92,4 $\pm$ 18,5 0,01 > P > 0,002	2,4 $\pm$ 0,5 P < 0,001
Тимус	контроль	131,2 $\pm$ 26,2	6543 $\pm$ 1308,6	1013,0 $\pm$ 202,6	16,2 $\pm$ 3,2
	2 ч	38,2 $\pm$ 7,6 P < 0,001	886,8 $\pm$ 177,4 P < 0,001	284,6 $\pm$ 56,9 0,01 > P > 0,002	3,6 $\pm$ 0,7 P > 0,001
	8 ч	163,7 $\pm$ 32,7 P > 0,5	264,2 $\pm$ 52,8 P < 0,001	570,2 $\pm$ 114,4 P > 0,5	0,7 $\pm$ 0,14 P < 0,001
Селезенка	контроль	83,9 $\pm$ 16,8	682,8 $\pm$ 136,6	13,4 $\pm$ 2,7	1,9 $\pm$ 0,4
	2 ч	32,3 $\pm$ 6,5 P > 0,02	77,4 $\pm$ 15,5 P < 0,001	26,3 $\pm$ 5,3 P > 0,5	3,9 $\pm$ 0,8 P = 0,05
	8 ч	352,7 $\pm$ 70,5 P = 0,002	886,3 $\pm$ 177,3 0,05 > P > 0,02	485,6 $\pm$ 7,1 P < 0,001	1,4 $\pm$ 0,3 P > 0,5

Следует отметить, что уже через 2 ч после введения путресцина в сердце заметно понижается уровень интерлейкинов I, 2, 6 и γ -IFN. Так, показатели IL-1, IL-6 и γ -IFN уступали контрольным соответственно в 3, 3.7 и 13 раз (табл. 1). При этом четко прослеживалась тенденция, направленная в сторону дальнейшего понижения уровня указанных иммуноцитоклинов. Так, уже на 8-й час после введения путресцина уровень иммуноцитоклинов IL-1, IL-6 и γ -IFN понижался по сравнению с контрольным соответственно в 6, 18 и 35 раз. Подобная закономерность прослеживалась также в тимусе крыс через 2 часа после введения путресцина. Так, показатели IL-1, IL-6 и γ -IFN уступали контрольным соответственно в 3.5, 3.4 и 4.5 раз. Однако на 8-й час эксперимента уровень иммуноцитоклинов IL-1 и IL-6 в тимусе экспериментальных животных нормализовался. В отличие от иммуноцитоклинов IL-1 и IL-6 уровень γ -IFN продолжал неуклонно понижаться, и на 8-й час в тимусе уступал показателю контрольной группы в 23 раза. Определенный интерес представляют результаты иммуноферментного анализа на предмет определения IL-2. Так, через 2 часа после введения путресцина содержание IL-2 в сердце заметно возрастало (в 2 раза). Через 8 часов уровень IL-2, наоборот, резко понижался (в 3.4 раза). Аналогичная направленность прослеживается и в сыворотке крови. Однако в тимусе мышей обеих опытных групп определялись низкие показатели IL-2. В то же время в селезенке на всем протяжении эксперимента были зарегистрированы относительно высокие показатели указанного медиатора.

Как видно из полученных данных, введение интактным животным путресцина в физиологических концентрациях сопровождалось разнонаправленными сдвигами в содержании иммуноцитоклинов в сердце и тимусе.

На последующих этапах исследований проводился иммуноферментный анализ с целью определения уровня пролактина и IGF-1, поскольку именно указанные нейrogормоны гипofиза в настоящее время рассматриваются в качестве мощных иммуномодуляторов, активирующих в тимусе синтез IL-1, IL-2, IL-6 и γ -IFN [2]. Следует отметить, что заметное повышение содержания пролактина в тимусе и сердце имеет место лишь на позднем этапе эксперимента (через 8 ч после введения путресцина) (табл. 2). В селезенке, наоборот, происходит заметное понижение уровня пролактина. Именно в этот период обнаружена прямая корреляционная зависимость между высоким уровнем пролактина в сердце и тимусе, с одной стороны, и повышением его содержания в сыворотке крови, — с другой. Так, уровень пролактина через 8 ч после введения путресцина превышает контрольный в 2 раза.

Как показали результаты анализа, на протяжении всего эксперимента в сердце происходило заметное

понижение уровня IL-1 β , в — то время как в тимусе и селезенке наблюдалась тенденция, направленная в сторону его повышения.

Кроме того, введение путресцина в физиологических концентрациях в сердце и тимусе сопровождалось заметным понижением иммуноцитоклинов IL-1, IL-6, которые рассматриваются в качестве провоспалительных медиаторов, оказывающих, как известно, в высоких концентрациях токсическое действие на миокардиоциты [1]. В то же время нормализация уровня указанных провоспалительных иммуноцитоклинов на 8-й час эксперимента в тимусе свидетельствует в пользу корригированного влияния путресцина на процессы избирательного синтеза иммуноцитоклинов в центральном органе иммуногенеза.

Весьма низкие показатели IL-2, определяемые на протяжении эксперимента в тимусе, свидетельствуют в пользу ингибирующего влияния физиологических концентраций путресцина на процессы синтеза IL-2 в центральном органе иммуногенеза. В то же время низкий уровень IL-2 в ряде паренхиматозных органов (за исключением сердца) и его высокие концентрации в селезенке и сыворотке крови свидетельствуют о его преимущественном синтезе именно в периферических органах иммуногенеза. По-видимому, путресцин обладает избирательным модулирующим влиянием на клетки макрофагального и лимфоцитарного ряда в периферических органах иммуногенеза. Не исключено, что в качестве возможного источника синтеза IL-2 в условиях введения путресцина выступают также и миокардиоциты, поскольку в настоящее время установлен факт избирательной выработки в миокарде IL-1, IL-2 и IL-6, которые в экстремальных условиях участвуют в процессах ремоделирования сердца [4].

В указанном аспекте определенный интерес представляют результаты определения в изучаемых органах и сыворотке крови содержания NO, который рассматривается в качестве провоцирующего фактора обуславливающего в результате его активации развитие тяжелых дистрофических и воспалительных процессов во всех органах и системах организма (табл. 2). Необходимость определения уровня NO продиктована и тем обстоятельством, что многие провоспалительные и токсические эффекты иммуноцитоклинов (IL-1 и IL-6) опосредуются путем активации NO. Как показали результаты проведенного иммуноферментного анализа, в тимусе мышей обеих опытных групп активность NO определялась в пределах контрольных величин. В сердце на фоне низких показателей иммуноцитоклинов определялись также весьма низкие показатели NO. Низкий уровень NO определялся и в сыворотке крови через 8 часов после введения путресцина. Не исключено, что путресцин обладает избирательным модулирующим влиянием на синтез иммуноцитоклинов и NO в плане ингибции синтеза лимфокинов провоспалительного спектра действия.

Таблица 2

Сдвиги в содержании гормонов роста (пролактин и IGF-1) и оксида азота в сердце и органах иммуногенеза в условиях введения интактным животным физиологических концентраций путресцина

Объект исследования	Сроки	Определяемые факторы		
		пролактин	IGF-1	NO
Сыворотка крови	контроль	$5,3 \pm 1,1$	$318,8 \pm 7,6$	$1,3 \pm 0,3$
	2 ч	$4,3 \pm 0,86$ $P > 0,5$	$271,2 \pm 54,2$ $P > 0,5$	$1,4 \pm 0,3$ $P > 0,5$
	8 ч	$10,2 \pm 2,1$ $P = 0,05$	$321,0 \pm 64,2$ $P > 0,5$	$0,5 \pm 0,1$ $P = 0,02$
Сердце	контроль	$0,1 \pm 0,02$	$335 \pm 67,0$	$7,2 \pm 1,4$
	2 ч	$0,3 \pm 0,1$ $P = 0,5$	$271 \pm 54,2$ $P > 0,5$	$0,69 \pm 0,14$ $P < 0,001$
	8 ч	$2,9 \pm 0,6$ $P < 0,001$	$211 \pm 42,2$ $P > 0,5$	$0,74 \pm 0,14$ $P < 0,001$
Тимус	контроль	$0,1 \pm 0,02$	$338 \pm 67,6$	$0,8 \pm 0,14$
	2 ч	$0,1 \pm 0,02$	$292 \pm 58,4$ $P > 0,5$	$1,3 \pm 0,3$ $P > 0,5$
	8 ч	$3,0 \pm 0,6$ $P < 0,001$	$298 \pm 59,6$ $P > 0,5$	$0,9 \pm 0,2$ $P > 0,5$
Селезенка	контроль	$4,4 \pm 0,9$	$274 \pm 54,8$	$1,5 \pm 0,3$
	2 ч	$3,5 \pm 0,7$ $P > 0,5$	$270 \pm 54,0$ $P > 0,5$	$0,6 \pm 0,12$ $P > 0,5$
	8 ч	$0,9 \pm 0,2$ $P = 0,002$	$288 \pm 75,6$ $P > 0,5$	$0,7 \pm 0,14$ $P > 0,5$

Возможные механизмы, лежащие в основе кардиотропного действия путресцина.

Введение путресцина в физиологических концентрациях приводило к заметному повышению уровня пролактина в сердце и тимусе. В то же время на протяжении эксперимента только в сердце определялся высокий уровень IGF (табл. 2). Однако известно, что гормоны роста гипофиза – пролактин, соматотропный гормон и IGF в органах человека и млекопитающих выступают в качестве биологически активных соединений, обеспечивающих высокий уровень дифференциации роста паренхиматозных и стромальных кле-

ток, одновременно обеспечивая их высокий метаболический уровень [6]. Более того, пролактин, IGF и соматотропный гормон, как было установлено в последнее время, вырабатываются также в нормально функционирующих кардиомиоцитах [8]. В частности, установлена роль указанных гормонов в интенсификации процессов кровообращения и сократимости миокарда без учащения или урежения его ритма [7].

Таким образом, впервые нами установлено, что путресцин в условиях нормального функционирования организма обладает, по-видимому, выраженным кардиотропным действием, в механизме которого за-

действованы гормоны роста. Не исключено, что в качестве источника синтеза IGF выступают кардиомиоциты, поскольку в настоящее время установлен аутокринно-паракриновый механизм синтеза IGF в сердце. По-видимому, синтезируемый в гипофизе IGF рецептируется на кардиомиоцитах, тем самым, возможно, стимулируя синтез IGF кардиомиоцитами. В пользу данного механизма, задействованного в условиях введения физиологической концентрации путресцина, свидетельствует неуклонный рост IGF в сердце на фоне нормализации его уровня в сыворотке и тимусе. Путресцин, по-видимому, обладает также направленным модулирующим действием на центральный орган иммуногенеза, ингибируя синтез таких провоспалительных иммуноцитокінов, каковыми являются IL-1 и IL-6.

Впервые выявлен также ингибирующий эффект путресцина на процессы активации NO, который, как известно, в условиях повышенного синтеза провоспалительных иммуноцитокінов значительно активируется, вызывая симптомокомплекс дистрофических воспалительных процессов в паренхиматозных органах и в органах иммуногенеза. Не исключено, что путресцин обладает также модулирующим влиянием на процессы секреции аденогипофизарных гормонов роста.

В заключение выражаю благодарность профессор А. В. Зильфяну за научно-консультативную помощь оказанную в процессе выполнения данной работы.

Поступила 03.12.02

Պուտրեսցինի կարդիոպրոպագոգության ներդրումը իմունային մեխանիզմներին

Ս. Ա. Ավագյան

Մեր կողմից կատարված ուսումնասիրություններում բացահայտված է, որ իմունային կենդանիներին ֆիզիոլոգիական կոնցենտրացիաներով պուտրեսցին ներարկելու դեպքում սրտում և թիմուսում իմունագենների կենտրոնական օրգանում, նկատվում են իմունա-ցիտոկինների տարաբնույթ տեղաշարժեր:

Պուտրեսցին ներարկելուց առաջ 2 ժամ հետո, սրտում զգալիորեն նվազում է IL-1-ի, IL-6-ի և IFN-ի քանակությունները: Տվյալներից ակնհայտորեն երևում է, որ այդ ցուցանիշներն ստուգիչ արժեքներին համապատասխանաբար զիջում են 3, 3,7 և 13 անգամ: Պուտրեսցին ներարկելուց հետո 8 ժամվա ընթացքում հստակորեն դիտվում է նշված իմունա-ցիտոկինների քանակությունների հետագա նվազման ուղղվածություն (համապատասխանաբար 6, 17 և 35 անգամ): Պուտրեսցին ներարկելուց 2 ժամ հետո IL-2-ի քանակությունը սրտում նկատելիորեն աճել է, գերազանցելով ստուգիչ արժեքներին ավելի քան 2 անգամ, իսկ 8 ժամ հետո նրա քանակությունը կտրուկ նվազել է, երեք անգամ զիջելով ստուգիչ արժեքներին: Ի տարբերություն ենթադրության իմունա-ցիտոկինների (IL-1 և IL-6), բոլորը բանտ, ադապտոգեն իմունա-ցիտոկինների շարքին դասվող IFN-ի քանակությունը սրտում անընդմեջ նվազել է:

Հատկանշական է, որ սրտում պրոպագոգիկ ընդգծված աճ տեղի է ունենում պուտրեսցին ներարկելուց 8 ժամ հետո:

Ինչպես երևում է IGF-1-ի ռադիոիմունաբանական քննության տվյալներից, ամբողջ փորձի ընթացքում սրտում տեղի է ունեցել ինսուլինանման աճի գործոնի

քանակության բարձրացում: Սրտում իմունա-ցիտոկինների ցածր ցուցանիշների ֆոնի վրա գրանցվել են ազոտի օքսիդի բավականին ցածր արժեքներ:

Իմունա-ցիտոկինների ուսումնասիրման ընթացքում մեր կողմից չեն հայտնաբերվել անցանկալի երկրորդային էֆեկտներ, առավել ևս, որ պուտրեսցինը, հավանաբար, օժտված է իմունագենների կենտրոնական օրգանի նկատմամբ նպատակաուղղված մոդուլացնող ազդեցությամբ՝ արգելակելով այնպիսի բորբոքամետ իմունա-ցիտոկինների սինթեզը, ինչպիսին են ինտերլեյկին 1- և 6-ը:

Առաջին անգամ մեր կողմից բացահայտված է նաև պուտրեսցինի արգելակող ազդեցությունն ազոտ օքսիդի ակտիվացման վրա, որն առաջ է բերում օրգանների և հյուսվածքների դիստրոֆիկ և դետրուսկտիվ պրոցեսների սինստոմակոնսոլիդացիա:

Կատարված ուսումնասիրությունների արդյունքում կարելի է համարել հաստատված այն փաստը, որ ֆիզիոլոգիական կոնցենտրացիաներով պուտրեսցին ունի առանձնահատուկ դեր սրտանոթային համակարգի գործունեության մեջ: Ընդ որում, նաև սրտի վրա ազդում է ինչպես ուղղակիորեն, այնպես էլ իմունային համակարգի մի շարք օղակներում խթանված կարգավորիչ ֆունկցիաներով ունեցանալի ազդեցությամբ: Բացառված չէ, որ պուտրեսցինը օժտված է նաև մոդուլացնող ազդեցությամբ ադենոհիպոֆիզային աճի հորմոնների արտադրման պրոցեսների վրա:

Neuroendocrine and immune mechanisms of cardiotropic effect of putrescine

S. A. Avagyan

The influence of putrescine in physiological concentration on the shifts in the contents of immunocytokines, growth hormones and NO was studied in blood serum, as well as in heart and in organs of immunogenesis, using the methods of immunofermental and radioimmune analyses.

In our investigations it has been established for the first time that putrescine under conditions of normally functioning organism, has probably an expressed cardiotropic action, and the growth hormones are involved in this mechanism. It cannot be ruled out that cardiomyocytes are the source of the IGF synthesis, since the autocrine-and-paracrine mechanism of the IGF synthesis in heart has been established. Probably IGF synthesized in hypophysis is reaccepted on cardiomyocytes, that in its turn stimulates the IGF syntheses by cardiomyocytes. In favour of the given mechanism, used in conditions of the

putrescine introduction, testifies to the steady increase of IGF in heart, on the background of normalization of its level both in blood serum and thymus. Putrescine probably has also a direct modulating action on the central organ of immunogenesis, inhibiting the synthesis of such pro-inflammatory immunocytokines, as IL-1 and IL-6.

Besides, the inhibiting influence of putrescine on the processes of NO-activation has been revealed for the first time, which, as is well known, in condition of increased synthesis of pro-inflammatory immunocytokines is significantly activated, causing the symptomocomplex of dystrophic and inflammatory processes in parenchymal organs and in organs of immunogenesis. It cannot be ruled out that putrescine has also a modulating influence upon the processes of the secretion of the adenohipophysial growth hormones.

Литература

1. Endo Y., Kikuchi T., Nakamura M. *Br. J. Pharmacol.*, 1992 Nov;107(3):888.
2. Endo Y., Kikuchi T., Takeda Y., Nitta Y., Rikiishi H., Kumagai K. *Immunol. Lett.*, 1992 Jun;33(1): 9.
3. Tiao G., Noguchi Y., Lieberman M.A., Fischer J.E., Hasselgren P.O. *Shock*, 1995 Dec;4(6):403.
4. Naredi P., Hafstrom L., Zachrisson H., Rudenstam C.M., Lundholm K. *Eur. J. Surg.*, 1994 Feb;160(2):67.
5. Meini A., Benocci A., Frosini M., Sgaragli G. et al. *J. Neurosci.*, 2000 Dec, 15;20(24):8980.
6. Huber M., Poulin R.J. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996 Jan;81(1):113.
7. Til H.P., Falke H.E., Prinsen M.K., Willems M.I. *Food Chem. Toxicol.*, 1997 Mar-Apr;35(3-4):337.
8. Slotkin T.A., Johnson D.J., Seidler F.J. *Biol. Neonat.*, 1993;63(5):290.
9. Stefanelli C., Flamigni F., Carati D., Rossoni C., Caldarera C.M. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1987 Aug., 19;930(1):79.
10. Stefanelli C., Carati D., Rossoni C., Flamigni F., Caldarera C.M. *Biochem. J.* 1986 Aug 1;237(3):931.
11. Hokoc J.N., Ventura A.L., Gardino P.F., De Mello F.G. *J. Gerontol.* 1990 Nov; 45(6):B220.
12. Laschet J., Grisar T., Bureau M., Guillaume D. *Ital. J. Gastroenterol.*, 1992 Jan; 24(1):8.
13. Ito Y., Hayashi H., Taira M., Tatibana M., Tabata Y., Isono K. Depression of liver-specific gene expression in regenerating rat liver: a putative cause for liver dysfunction after hepatectomy: Department of Surgery, Chiba University School of Medicine, Japan.