



Определение активности изоформ пируваткиназы в норме, при токсическом повреждении и в процессе регенерации печени

© А. Г. Скуратов, А. Н. Лызиков, А. С. Шафорост,
А. А. Зяцьков, Н. М. Голубых

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить активность изоформ пируваткиназы (ПК) в норме, при токсическом повреждении и в процессе регенерации печени.

Материалы и методы. Проведено экспериментальное исследование на 45 крысах линии Wistar. Токсическое повреждение печени индуцировали внутрибрюшинным введением тетрахлолметана. Механическое повреждение моделировали хирургической резекцией печени. Определены концентрации изоформ ПК R/L и M в сыворотке крови и ткани печени лабораторных животных методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. Установлено, что концентрация изоформы ПК M статистически значимо увеличивается при хроническом токсическом поражении печени, что может свидетельствовать об активизации процессов пролиферации клеток печени в ответ на повреждающее действие гепатотоксина (Манна — Уитни U-test: $Z = 2,143$; $p = 0,032$). После резекции печени увеличивалось содержание ПК R/L, характеризующее активацию гликолиза, и значительно увеличивалась концентрация ПК M, что отражало процессы репаративной регенерации в печени.

Заключение. Сывороточные концентрации изоформ ПК могут быть использованы в качестве лабораторного критерия активности процессов репаративной регенерации, с помощью которого можно оценить репаративный потенциал печени при ее токсическом или механическом повреждении, а также при хронических диффузных заболеваниях.

Ключевые слова: экспериментальная гепатология, пируваткиназа, регенерация печени.

Вклад авторов. Скуратов А.Г.: концепция и дизайн исследования, получение экспериментальных данных, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, работа с научной литературой; Лызиков А.Н.: концепция и дизайн исследования, обсуждение данных, утверждение окончательного варианта статьи; Шафорост А.С., Зяцьков А.А.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, обсуждение и обработка данных; Голубых Н.М.: сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках заданий НИР ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки — медицине» 2016–2020 гг., подпрограмма «Новые технологии купирования заболеваний».

Для цитирования: Скуратов АГ, Лызиков АН, Шафорост АС, Зяцьков АА, Голубых НМ. Определение активности изоформ пируваткиназы в норме, при токсическом повреждении и в процессе регенерации печени. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(3):116–123. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-14>

Determination of the activity of pyruvate kinase isoforms in normal conditions, in toxic liver damage and during the process of its regeneration

© Alexander G. Skuratov, Anatoly N. Lyzikov, Alexander S. Shaforost,
Alexey A. Zyatskov, Nadezhda M. Golubykh

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Objective. To evaluate the activity of pyruvate kinase (PK) isoforms in normal conditions, in toxic damage of the liver and during its regeneration.

Materials and methods. An experimental study was carried out on 45 Wistar rats. Toxic liver damage was induced by the intraperitoneal administration of carbon tetrachloride. Mechanical damage was simulated by the surgical resection of the liver. The levels of PK isoforms R/L and M in the blood serum and liver tissue of the laboratory animals were measured with an ELISA test.

Results. It has been found that the level of PK isoform M significantly increases in chronic toxic liver damage, which may indicate the activation of the processes of liver cell proliferation in response to the damaging effect of hepatotoxin (Mann-Whitney U Test: $Z = 2.143$; $p = 0.032$). After liver resection, the level of PK R/L, which characterizes the activation of glycolysis, increased and the level of pyruvate kinase M increased significantly, which reflected the processes of reparative regeneration in the liver.

Conclusion. The serum level of PK isoforms may be used as a laboratory criterion for the activity of reparative regeneration processes, which can be used to evaluate the reparative potential of the liver in case of toxic or mechanical damage, as well as in chronic diffuse diseases.

Keywords: *experimental hepatology, pyruvate kinase, liver regeneration.*

Author contributions. Skuratov A.G.: concept and design of the study, obtaining experimental data, collecting and processing material, statistical data processing, writing text, editing, approving the final version of the article, working with scientific literature; Lyzikov A.N.: concept and design of the study, discussion of data, approval of the final version of the article; Shaforost A.S., Zyatkov A.A.: concept and design of the study, collection of material and creation of a database of samples, obtaining experimental data, discussion and processing of data; Golubykh N.M.: collection of material and creation of a database of samples, obtaining experimental data.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. The work was carried out as part of the tasks of the research work of the State research program “Fundamental and Applied Sciences to Medicine” 2016–2020, subprogram “New technologies for stopping diseases”.

For citation: Skuratov AG, Lyzikov AN, Shaforost AS, Zyatkov AA, Golubykh NM. Determination of the activity of pyruvate kinase isoforms in normal conditions, in toxic liver damage and during the process of its regeneration. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):116–123. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-14>

Введение

При повреждении органов и тканей организма запускаются процессы репаративной регенерации. Однако в ряде случаев на месте поврежденной ткани развивается фиброз с целью восстановления или замещения дефекта. Это, в свою очередь, приводит к развитию патологического процесса со снижением функции органа или ткани.

Изучение механизмов репаративной регенерации, обнаружение новых маркеров регенерации и поиск средств воздействия на репаративные процессы в органах и тканях являются предметом научных исследований в настоящее время. Положительные результаты этих исследований позволят достичь прогресса в диагностике и лечении многих хронических прогрессирующих заболеваний, к которым относится цирроз печени. В то же время глубокая реорганизация элементов ткани в процессе регенерации может явиться причиной онкогенеза. Данный фактор также необходимо учитывать при разработке технологий стимулирования репаративных процессов в органах и тканях.

В качестве маркера регенерации печени в ответ на механическое или токсическое

повреждение может выступить фермент ПК, которая имеет несколько изоформ. ПК относится к ферментам, участвующим в гликолизе, превращающим аденозиндифосфат и фосфоенопируват в пировиноградную кислоту с выделением аденозинтрифосфата, что играет важную роль в энергетическом метаболизме организма. Обнаружены четыре изоформы ПК: R, L, M1, M2. По своим свойствам и аминокислотному составу имеется сходство изоформ ПК R- и L-типа, а также ПК M1 и M2 [1].

Изоформа ПК L синтезируется преимущественно в печени, а также почках, тонкой кишке, поджелудочной железе [2]. Изоформа ПК R характерна для эритроцитов. Уровень ПК L и R регулируется экспрессией гена PKLR. При некоторых заболеваниях крови (хроническая гемолитическая анемия, наследственная несфероцитарная гемолитическая анемия) эритроциты могут поражаться вследствие недостаточности ПК [3].

Изоформа ПК M1 синтезируется преимущественно в дифференцированных тканях с высокой активностью гликолиза (скелетные мышцы, миокард, головной мозг). Изоформа ПК M2 является второстепенным изофер-

ментом для печени, более характерна для почек, селезенки, легких. Изоферменты M1 и M2 регулируются экспрессией гена РКМ2. Отмечено, что уровень ПК M2 повышается в активно регенерирующих тканях, а также в низкокодифференцированных клеточных элементах при неоплазии. При опухолевой трансформации клеток снижается количество тканеспецифических изоферментов и повышается продукция ПК M2 [4]. Увеличение концентрации ПК M2 происходит также при воспалительных заболеваниях кишечника, сердца, при сахарном диабете, гепатоцеллюлярной карциноме и др. [5, 6, 7].

В ряде научных экспериментальных исследований было показано, что ядерная фракция ПК M2 повышается через 24 и 48 часов после внутрибрюшинного введения мышам-самцам линии BALB/c гепатотоксина, а ингибирование ПК M2 специфическим белком ML-265 приводит к подавлению регенерации печени через ингибирование ядерного антигена пролиферирующих клеток PCNA, Ki-67 и циклина D1 [8].

Другие исследования показали, что фиброзные изменения в печени на фоне хронического токсического и/или инфекционного поражения связаны со структурной реорганизацией молекулы ПК M2 и активацией звездчатых клеток Ито. Так, D. Zheng и соавт. продемонстрировали увеличение экспрессии изоформы ПК M2 в фиброзной печени на фоне активизации звездчатых клеток как в эксперименте на мышах, так и у человека в сравнении с нормальной печенью. Авторы также доказали, что только ПК M2 в виде димера способна активизировать клетки Ито, а ингибирование ПК M2 с помощью шиконина и аллостерического агента TEP-46 приводит к подавлению активации и пролиферации клеток Ито, а в последующем — к регрессу фиброза в печени [9].

Таким образом, имеющиеся литературные данные демонстрируют определенную роль ПК и ее изоформ в процессах регенерации печени и энергетическом обмене, а также в прогрессировании фиброза печени и онкогенезе. Однако остается недостаточно изученной роль изоформ ПК на этапах репаративной регенерации печени после токсического и травматического поражения.

Цель исследования

Оценить активность изоформ ПК в норме, при токсическом повреждении и в процессе регенерации печени.

Материалы и методы

В качестве лабораторных животных для эксперимента использовали белых крыс линии Wistar (возраст — 10 нед., масса — 200–250 г), которых содержали в стандартных условиях вивария УО «ГомГМУ» в клетках по 4–6 особей. Животные получали стандартный рацион питания, жидкость в свободном доступе. Работа с использованием лабораторных животных выполнялась в соответствии с правилами проведения научных исследований [10].

Хроническое токсическое поражение печени моделировали путем внутрибрюшинного введения 50 % раствора тетрахлорметана (ТХМ) в оливковом масле (La Espanola, Испания) в объеме 1 мл/кг веса животного дважды в неделю на протяжении 10 нед. [11], после чего животных выводили из эксперимента путем передозировки ингаляционного анестетика. В этой серии эксперимента участвовало 20 животных, из которых основная группа (n = 10) получала внутрибрюшинные инъекции гепатотропного яда (50 % раствора ТХМ); контрольная группа животных (n = 10) получала внутрибрюшинные инъекции 1x PBS (phosphate buffered saline) в объеме 1 мл/кг веса животного также в течение 10 нед., после чего животные были выведены из эксперимента.

Резекцию печени выполняли под ингаляционным наркозом галотаном (изофлураном). После проведения срединной лапаротомии мобилизовали 2 левых доли печени, у основания доли перевязывали сосудистый пучок и отсекали паренхиму, стараясь оставлять минимум ткани на культе. Проводили контроль гемостаза, ушивание раны брюшной стенки. Животных выводили из эксперимента на 3-и, 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сут после операции путем передозировки галотана. В данной серии эксперимента участвовало 25 животных, которым выполнялась резекция печени. По 5 животных выводили из эксперимента соответственно на 3-и, 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сут после оперативного вмешательства.

Концентрацию изоформ ПК определяли методом ИФА с использованием набора реагентов Elabscience (номер из каталога E-EL-R0837 и E-EL-R0838) и микропланшетного фотометра Sunrise Tecan (Австрия). К сожалению, метод ИФА не позволяет определять содержание всех четырех изоформ пируваткиназы по отдельности; возможно лишь определение суммарной концентрации изоферментов, кодируемых одним геном. Таким образом, определяли концентрацию изоформ ПК L + ПК R (ПК L/R) и ПК M1 + ПК M2 (ПК

М). Биологическим материалом служили сыворотка крови и биоптаты печени, гомогенизированные и разбавленные с PBS согласно инструкции к набору.

С целью морфологического подтверждения развившихся в печени патологических изменений проводили гистологическое исследование фрагмента центральной доли печени после фиксации его в 10 % растворе формалина, депарафинизации, приготовления срезов и окраски гематоксилином и эозином и по Ван Гизону.

Статистический анализ данных проводили с использованием программного пакета «Statistica», 10 (StatSoft). Нормальность распределения данных количественных признаков выполняли с помощью критерия Шапиро — Уилка (W-критерий). Данные, распределение которых отличалось от нормального, описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-го и 75-го процентилей), а сравнение двух выборок количественных признаков — с помощью U-теста Манна — Уитни. Статистически значимым считали результат, при котором вероятность отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий не превышала 5 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Исследование концентрации изоформ ПК R/L и M на фоне хронического токсического поражения печени

В результате проведенных исследований было определено содержание изоформ ПК R/L и M в сыворотке крови. На рисунке 1 представлена сравнительная оценка концентрации ПК R/L в основной и контрольной группах животных. Так, на фоне хронического токсического поражения печени ТХМ уровень ПК R/L составил 28,8 (25,4; 33,9) нг/мл, в контрольной группе данный показатель равнялся 26,5 (18,4; 35,4) нг/мл. Разница показателей была статистически незначима (Манна — Уитни U-test: $Z = 0,45$; $p = 0,65$). Таким образом, на фоне хронического токсического воздействия ТХМ не выявлено статистически значимого изменения уровня ПК R/L, что может свидетельствовать о незначительном влиянии ТХМ на интенсивность протекания финальной фазы гликолиза, индуцируемой ПК R/L.

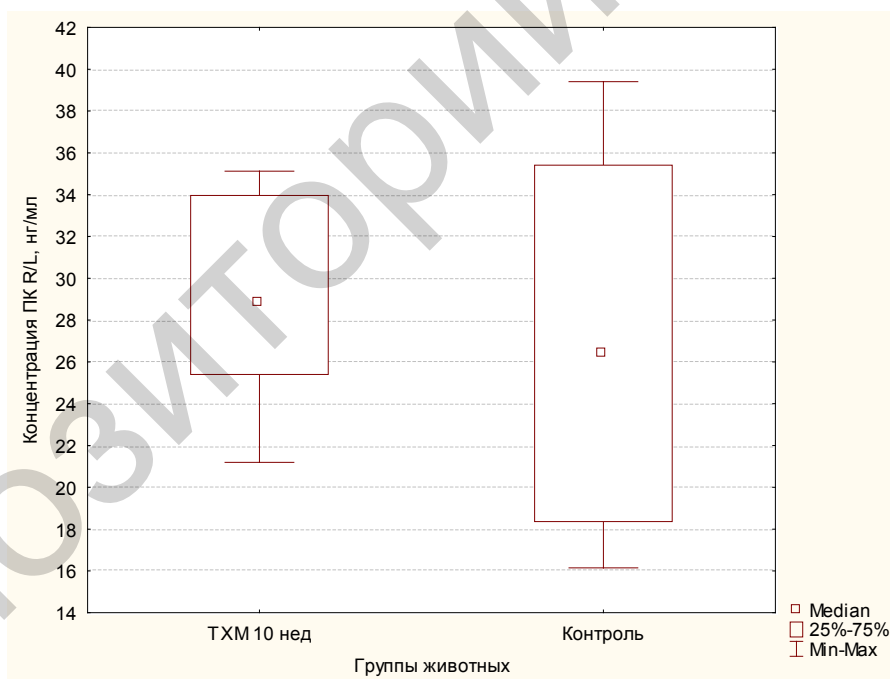


Рисунок 1. Концентрация изоформы ПК R/L в крови крыс при хроническом токсическом поражении печени
Figure 1. Blood level of pyruvate kinase R/L in the rats with chronic toxic liver damage

На рисунке 2 представлена сравнительная оценка концентрации ПК M в основной и контрольной группах животных. Так, на фоне хронического токсического поражения печени ТХМ уровень ПК M составил 60,5 (47,3; 82,3) МЕ/мл, в контрольной группе данный

показатель равнялся 46,6 (44,5; 52,4) МЕ/мл. Разница показателей оказалась статистически значимой (Манна — Уитни U-test: $Z = 2,143$; $p = 0,032$). Таким образом, имело место статистически значимое увеличение концентрации ПК M на фоне хронического

введения ТХМ в сравнении с контрольной группой животных, что может свидетельствовать об активизации процессов регене-

рации печени в ответ на повреждающее действие гепатотоксина.

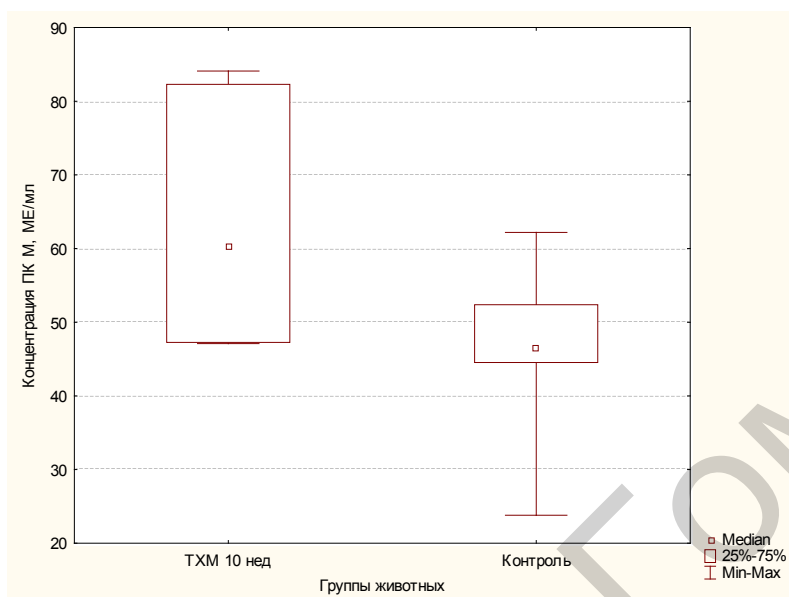


Рисунок 2. Концентрация изоформы ПК М в крови крыс при хроническом токсическом поражении печени
Figure 2. Blood level of pyruvate kinase M in the rats with chronic toxic liver damage

Также было изучено соотношение концентраций изоформ ПК R/L и М в сыворотке крови и биоптатах печени, рассчитан коэффициент отношения уровня ПК в ткани печени к уровню ПК в крови (рисунок 3). Анализ данных показал, что концентрация ПК R/L в печени в 32,2–32,8 раза выше, а для ПК М — в 25,3–27,4 раза выше, чем в сыворотке крови, что согласуется с имеющимися литературными данными [1, 4]. А срав-

нение значений полученного коэффициента не выявило различий между основной и контрольной группой животных. Коэффициент корреляции Спирмена R между тканевым и сывороточным уровнем ПК составил 0,57 ($p = 0,002$). Таким образом, в научных исследованиях для простоты получения данных и повышения вклада неинвазивных методов можно пользоваться сывороточными концентрациями изоформ ПК.

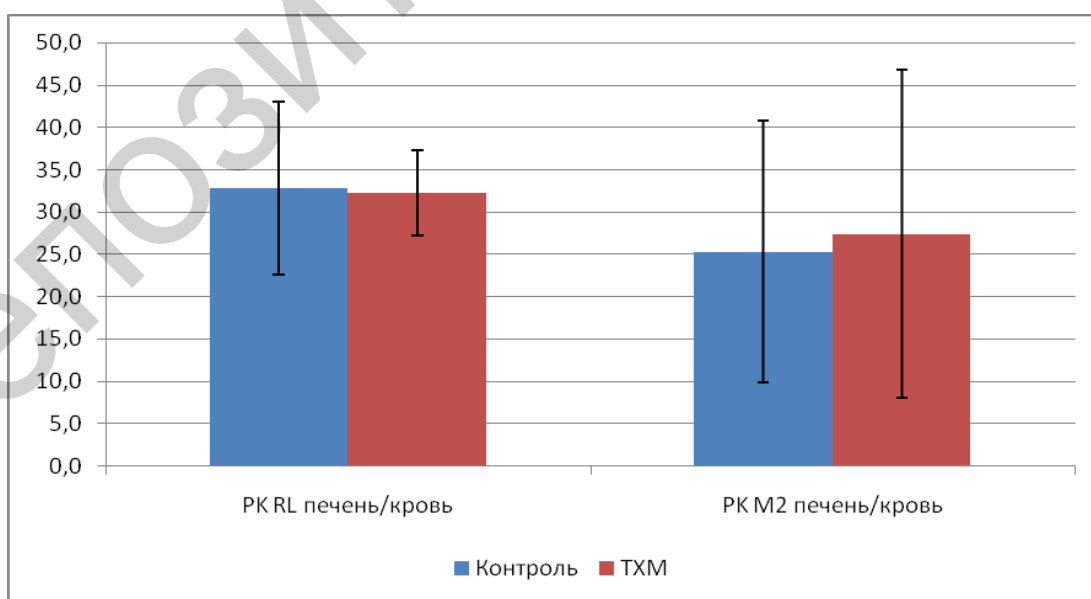


Рисунок 3. Коэффициент отношения концентрации изоформ ПК R/L и М в ткани печени и сыворотке крови крыс
Figure 3. Ratio index of the levels of the isoforms PK R/L and M in the liver tissue and blood serum of the rats

Исследование концентрации изоформ ПК после резекции печени

Результаты измерения концентрации изоформ ПК R/L и M в сыворотке крови ла-

бораторных крыс после резекции печени представлены на рисунке 4.

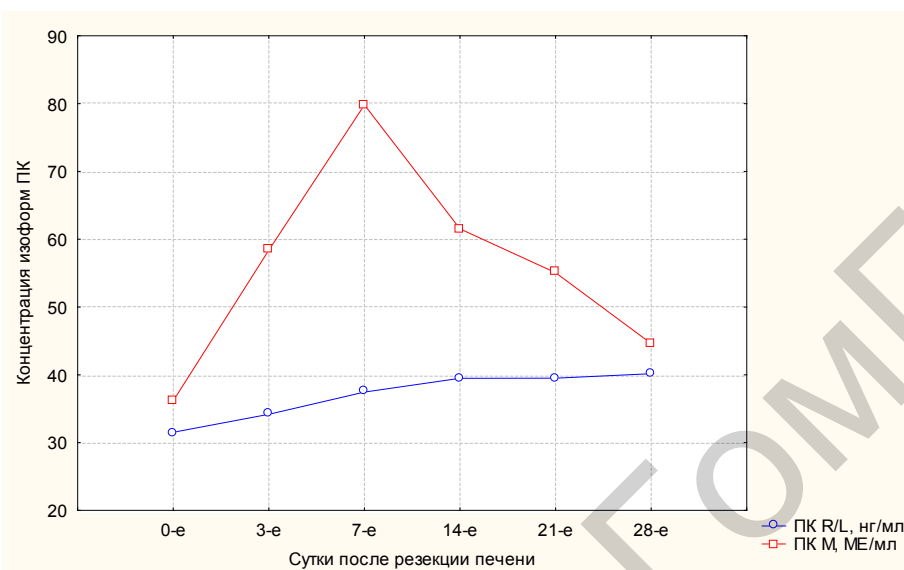


Рисунок 4. Концентрация (Ме) изоформ ПК R/L (нг/мл) и M (МЕ/мл) в сыворотке крови крыс на 3-и, 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сут после резекции

Figure 4. Blood levels of PK R/L ($\mu\text{g/ml}$) and M (IU/ml) in the liver tissue and blood serum of the rats

Анализ полученных данных показал, что имел место последовательный рост концентрации ПК R/L с 3-х по 28-е сут с 31,53 нг/мл до 40,17 нг/мл соответственно. Увеличение содержания ПК R/L в крови экспериментальных животных можно объяснить активизацией гликолиза в процессе репаративной регенерации в ответ на хирургическое вмешательство.

Концентрация ПК M в сыворотке крови отличалась более сложной динамикой: после выполнения резекции печени, начиная с 3-х суток наблюдалось резкое повышение концентрации ПК M (58,39 МЕ/мл) по сравнению с исходным уровнем (36,17 МЕ/мл), достигая максимума к 7-м сут (79,82 МЕ/мл), с последующим последовательным снижением до 44,61 МЕ/мл к 28-м сут. Выявленная динамика уровня ПК M в принципе соответствует пикам пролиферации гепатоцитов при репаративной регенерации печени в ответ на ее резекцию [12, 13]. Таким образом, сывороточные концентрации изоформ ПК могут быть использованы в качестве лабораторного критерия активности процессов репаративной регенерации в печени при ее токсическом или механическом повреждении.

Заключение

Проведенные исследования показали, что сывороточные и тканевые концентрации изоформ ПК имеют высокую степень со-

ответствия, поэтому для простоты получения данных и повышения вклада неинвазивных методов исследования можно пользоваться концентрациями изоформ ПК в крови.

Также было установлено, что концентрация изоформы ПК M статистически значимо увеличивается при хроническом токсическом поражении печени, что может свидетельствовать об активизации процессов регенерации печени в ответ на повреждающее действие гепатотоксина.

Резекция печени активизирует гликолиз и запускает процесс репаративной регенерации, что выражается в увеличении содержания ПК R/L в крови экспериментальных животных и яркой динамикой уровня ПК M, которая соответствует пикам пролиферации гепатоцитов при регенерации печени в ответ на резекцию.

Таким образом, сывороточные концентрации изоформ ПК могут быть использованы в качестве лабораторного критерия активности процессов репаративной регенерации, с помощью которого можно оценить репаративный потенциал печени при ее токсическом или механическом повреждении, а также при хронических диффузных заболеваниях.

Список литературы

1. Muirhead H. Isoenzymes of pyruvate kinase. *Biochem Soc Trans.* 1990 Apr;18(2):193-196. DOI: <https://doi.org/10.1042/bst0180193>
2. Noguchi T, Yamada K, Yamagata K, Takenaka M, Nakajima H, Imai E, et al. Expression of liver type pyruvate kinase in insulinoma cells: involvement of LF-B1 (HNF1). *Biochem Biophys Res Commun.* 1991 Nov 27;181(1):259-264. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(05\)81411-1](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(05)81411-1)
3. Valentini G, Chiarelli LR, Fortin R, Dolzan M, Galizzi A, Abraham DJ et al. Structure and function of human erythrocyte pyruvate kinase. Molecular basis of nonspherocytic hemolytic anemia. *J Biol Chem.* 2002 Jun 28;277(26):23807-23814. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M202107200>
4. Zhang Z, Deng X, Liu Yuan, Liu Y, Sun L, Chen F. PKM2, function and expression and regulation. *Cell Biosci.* 2019 Jun 26;9:52. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13578-019-0317-8>
5. Oremek GM, Rutner F, Sapoutzis N, Sauer-Eppel H. Tumor marker pyruvate kinase type tumor M2 in patients suffering from diabetic nephropathy. *Anticancer Res.* Mar-Apr 2003;23(2A):1155-1158.
6. Jeffery J, Lewis SJ, Ayling RM. Fecal dimeric M2-pyruvate kinase (tumor M2-PK) in the differential diagnosis of functional and organic bowel disorders. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Nov;15(11):1630-1634. DOI: <https://doi.org/10.1002/ibd.20946>
7. Dong T, Yan Y, Chai H, Chen Sh, Xiong X, Sun D, et al. Pyruvate kinase M2 affects liver cancer cell behavior through up-regulation of HIF-1 α and Bcl-xL in culture. *Biomed Pharmacother.* 2015 Feb;69:277-284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2014.12.010>
8. Hu K, Xu J, Fan K, Zhou D, Li L, Tang L, et al. Nuclear accumulation of pyruvate kinase M2 promotes liver regeneration via activation of signal transducer and activator of transcription 3. *Life Sci.* 2020 Jun 1;250:117561. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117561>
9. Zheng D, Jiang Y, Qu Ch, Yuan H, Hu K, He L, et al. Pyruvate Kinase M2 Tetramerization Protects against Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrosis. *Am J Pathol.* 2020 Nov;190(11):2267-2281. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.002>
10. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. ETS №123. Страсбург, 18.03.1986. [дата обращения 2021 июнь 15]. Режим доступа: <https://rm.coe.int/168007a6a8>
11. Скуратов АГ. Тетрахлорметановая модель гепатита и цирроза печени у крыс. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2012;(9):37-40. [дата обращения 2021 июнь 15]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/tetrahlormetanovaya-model-gepatita-i-tsirroza-pecheni-u-krysv/viewer>
12. Michalopoulos GK. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas. *Am J Pathol.* 2010 Jan;176(1):2-13. DOI: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090675>
13. Скуратов АГ, Лычиков АН, Петренев ДР, Осипов ББ, Ачинович СЛ. Пострезекционная регенерация печени при ретросин-индуцированном поражении. *Проблемы здоровья и экологии.* 2016;(1):66-72. [дата обращения 2021 июнь 15]. Режим доступа: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/1671>

References

1. Muirhead H. Isoenzymes of pyruvate kinase. *Biochem Soc Trans.* 1990 Apr;18(2):193-196. DOI: <https://doi.org/10.1042/bst0180193>
2. Noguchi T, Yamada K, Yamagata K, Takenaka M, Nakajima H, Imai E, et al. Expression of liver type pyruvate kinase in insulinoma cells: involvement of LF-B1 (HNF1). *Biochem Biophys Res Commun.* 1991 Nov 27;181(1):259-264. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(05\)81411-1](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(05)81411-1)
3. Valentini G, Chiarelli LR, Fortin R, Dolzan M, Galizzi A, Abraham DJ et al. Structure and function of human erythrocyte pyruvate kinase. Molecular basis of nonspherocytic hemolytic anemia. *J Biol Chem.* 2002 Jun 28;277(26):23807-23814. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M202107200>
4. Zhang Z, Deng X, Liu Y, Liu Y, Sun L, Chen F. PKM2, function and expression and regulation. *Cell Biosci.* 2019 Jun 26;9:52. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13578-019-0317-8>
5. Oremek GM, Rutner F, Sapoutzis N, Sauer-Eppel H. Tumor marker pyruvate kinase type tumor M2 in patients suffering from diabetic nephropathy. *Anticancer Res.* Mar-Apr 2003;23(2A):1155-1158.
6. Jeffery J, Lewis SJ, Ayling RM. Fecal dimeric M2-pyruvate kinase (tumor M2-PK) in the differential diagnosis of functional and organic bowel disorders. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Nov;15(11):1630-1634. DOI: <https://doi.org/10.1002/ibd.20946>
7. Dong T, Yan Y, Chai H, Chen Sh, Xiong X, Sun D, et al. Pyruvate kinase M2 affects liver cancer cell behavior through up-regulation of HIF-1 α and Bcl-xL in culture. *Biomed Pharmacother.* 2015 Feb;69:277-284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2014.12.010>
8. Hu K, Xu J, Fan K, Zhou D, Li L, Tang L, et al. Nuclear accumulation of pyruvate kinase M2 promotes liver regeneration via activation of signal transducer and activator of transcription 3. *Life Sci.* 2020 Jun 1;250:117561. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117561>
9. Zheng D, Jiang Y, Qu Ch, Yuan H, Hu K, He L, et al. Pyruvate Kinase M2 Tetramerization Protects against Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrosis. *Am J Pathol.* 2020 Nov;190(11):2267-2281. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.002>
10. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. ETS №123. Strasburg, 18.03.1986. [date of access 2021 June 15]. Available from: <https://rm.coe.int/168007a6a8> (In Russ.).
11. Skuratov AG. Model of carbon tetrachloride induced hepatitis and liver cirrhosis in rat. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2012;(9):37-40. [date of access 2021 June 15]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/tetrahlormetanovaya-model-gepatita-i-tsirroza-pecheni-u-krysv/viewer> (In Russ.).
12. Michalopoulos GK. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas. *Am J Pathol.* 2010 Jan;176(1):2-13. DOI: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090675>
13. Skuratov AG, Lyzikov AN, Petrenyov DR, Osipov BB, Achinovich SL. Post-resection regeneration of the liver in case of retrorsin-induced lesion. *Health and Ecology Issues.* 2016;(1):66-72. [date of access 2021 June 15]. Available from: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/954> (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Скуратов Александр Геннадьевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1994-1156>

e-mail: alexskuratov@mail.ru

Лызиков Анатолий Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4668-6007>

Шафорост Александр Сергеевич, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6725-5353>

Зяцьков Алексей Александрович, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3791>

Голубых Надежда Михайловна, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3335-7159>

Alexander G. Skuratov, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor at Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1994-1156>

e-mail: alexskuratov@mail.ru

Anatoly N. Lyzikov, DMedSc, Professor, Professor at Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4668-6007>

Alexander S. Shaforost, researcher at the Research Laboratory, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6725-5353>

Alexey A. Zyatskov, researcher at the Research Laboratory, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3791>

Nadezhda M. Golubykh, researcher at the Research Laboratory, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3335-7159>

Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Скуратов Александр Геннадьевич

e-mail: alexskuratov@mail.ru

Alexander G. Skuratov

e-mail: alexskuratov@mail.ru

Received / Поступила в редакцию 22.07.2021

Revised / Поступила после рецензирования 23.08.2021

Accepted / Принята к публикации 20.09.2021