

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 617.51-085:616.419-018.26/4

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-193-200>

Поступила в редакцию 18.06.2026

Received 18.06.2026

П. А. Бычковский¹, А. Е. Щерба¹, О. А. Лебедь², Л. В. Кирковский¹, О. О. Руммо¹

¹Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,
Минск, Республика Беларусь

²Городское клиническое патологоанатомическое бюро, Минск, Республика Беларусь

РОЛЬ МАРКЕРОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ Ki-67, ТОПОИЗОМЕРАЗЫ 2α, PCNA В ОПРЕДЕЛЕНИИ РИСКА ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕ ОБШИРНЫХ РЕЗЕКЦИЙ ПЕЧЕНИ

Аннотация. Цель исследования – оценка роли в развитии пострезекционной печеночной недостаточности, а также количественного иммуногистохимического определения содержания таких белков, как Ki-67, топоизомеразы 2α и ядерный антиген пролиферирующих клеток (Proliferating Cell Nuclear Antigen, PCNA), в ткани печени при выполнении обширной резекции печени. Проведено проспективное обсервационное исследование «случай–контроль», в которое были включены 54 пациента, перенесшие обширную резекцию печени на базе Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии в период с октября 2019 г. по октябрь 2023 г. Осуществлен иммуногистохимический анализ биоптата остающегося фрагмента печени для изучения концентрации маркеров регенерации. Установлено, что маркер пролиферативной активности Ki-67 имеет сильную прямую корреляционную зависимость от уровня международного нормализованного отношения (МНО) и лактата сыворотки крови, являющихся валидированными маркерами печеночной недостаточности. Данная корреляционная зависимость позволяет предположить наличие косвенной связи иммуногистохимического маркера пролиферативной активности Ki-67 с развитием пострезекционной печеночной недостаточности. Вместе с тем изучение концентрации маркеров пролиферации топоизомеразы 2α и PCNA не установило наличия статистически значимой взаимосвязи с развитием пострезекционной печеночной недостаточности. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения иммуногистохимической оценки уровня Ki-67 для определения риска развития и подтверждения развития пострезекционной печеночной недостаточности.

Ключевые слова: резекция печени, пострезекционная печеночная недостаточность, иммуноферментный анализ, Ki-67

Для цитирования: Роль маркеров пролиферации Ki-67, топоизомеразы 2α, PCNA в определении риска печеночной недостаточности после обширных резекций печени / П. А. Бычковский, А. Е. Щерба, О. А. Лебедь [и др.] // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2026. – Т. 23, № 3. – С. 193–200. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-193-200>

Pavel A. Bychkovskiy¹, Aleksey E. Shcherba¹, Olga A. Lebedz², Leonid V. Kirkovskiy¹, Oleg O. Rummo¹

¹Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

²City Clinical Pathological Anatomy Bureau, Minsk, Republic of Belarus

THE ROLE OF THE PROLIFERATION MARKERS Ki-67, TOPOISOMERASE IIα AND PCNA IN ASSESSING THE RISK OF LIVER FAILURE AFTER MAJOR LIVER RESECTIONS

Abstract. The study aims to evaluate the role of Ki-67, topoisomerase IIα, and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in the development of post-resection liver failure, as well as to quantify their immunohistochemical expression in liver tissue following major hepatectomy. A prospective case-control observational study was conducted, enrolling 54 patients who underwent major liver resection at the Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology, and Hematology between October 2019 and October 2023. Immunohistochemical analysis was performed on biopsy samples from the remnant liver tissue to assess the concentration of regeneration markers. The proliferative activity marker Ki-67 was found to exhibit a strong direct correlation with the international normalized ratio (INR) and serum lactate levels, both well-validated biomarkers of liver failure. This correlation suggests an indirect association between the immunohistochemical marker of proliferative activity (Ki-67) and the development of post-resection liver failure. However, assessment of concentrations of the proliferation markers topoisomerase IIα and PCNA concentrations did not reveal any statistically significant association with the development of post-resection liver failure. The findings indicate that immunohistochemical assessment of Ki-67 levels holds promise as a tool for both predicting and confirming the development of post-resection liver failure.

Keywords: liver resection, post-resection liver failure, enzyme-linked immunosorbent assay, Ki-67

For citation: Bychkovskiy P. A., Shcherba A. E., Lebedz O. A., Kirkovskiy L. V., Rummo O. O. The role of the proliferation markers Ki-67, topoisomerase IIα and PCNA in assessing the risk of liver failure after major liver resections. *Vesti Natsyynal'най akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2026, vol. 23, no. 3, pp. 193–200 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-3-193-200>

Введение. Резекция печени является основным и в большинстве случаев единственным радикальным методом лечения многих доброкачественных и злокачественных опухолей печени [1, 2]. При распространенном опухолевом процессе зачастую выполняются обширные анатомические резекции печени (ОРП), которыми называют удаление 4 и более сегментов [3]. Проблемы профилактики и прогнозирования пострезекционной печеночной недостаточности также не утратили до настоящего времени своей остроты и актуальности. Критерии возможности выполнения ОРП при низком функциональном резерве печени, недостаточном объеме ее паренхимы не определены до настоящего времени. Частота осложнений после таких операций остается достаточно высокой и составляет 22–45 % [3, 4]. Пострезекционная печеночная недостаточность (ПрПН) является наиболее тяжелым осложнением и остается основной причиной смертности в резекционной хирургии печени. Частота развития ПрПН колеблется от 1 до 32 % в зависимости от определения данного понятия различными исследователями и объема резекции печени [5–7]. Чаще всего ПрПН определяется как нарушение одной или многих функций печени (синтетической, детоксикационной), включающее гипербилирубинемия, гипоальбуминемия, удлинение протромбинового времени, повышение сывороточного лактата и/или печеночную энцефалопатию различной степени. Имеющиеся на сегодняшний день литературные данные противоречивы и недостаточно отражают проблему пострезекционной печеночной недостаточности. [8].

Если клинические, лабораторные и основанные на методах визуализации предикторы и маркеры риска резекции печени хорошо освещены в литературе и исследованиях, иммуногистохимические маркеры намного позже попали в фокус внимания исследователей и обоснованно изучаются в последние годы, что позволяет говорить об актуальности проведения настоящего исследования [9, 10].

Среди иммуногистохимических предикторов регенерации печени можно выделить Ki-67, ядерный антиген пролиферирующих клеток (Proliferating cell nuclear antigen (PCNA)), топоизомеразу 2 α . Данные маркеры показывают степень активности пролиферации клеток после повреждения либо в связи с наличием клеток злокачественных опухолей. Имеются экспериментальные данные, показывающие на увеличение уровня данных маркеров через 48–72 ч после выполнения резекции печени и, как следствие, на увеличение количества гепатоцитов, перешедших в S- и M-фазы митотического цикла [11, 12]. Также необходимо оценивать соотношение субпопуляций моноцитов (тканевых макрофагов печени). Установив данное соотношение, можно предположить уровень регенераторной активности печени. Согласно данным литературы имеются сведения о том, что моноциты (макрофаги) изначально не дифференцируются на две субпопуляции (M1 и M2), а их дифференцировка происходит под влиянием определенных триггерных факторов микроокружения [8]. Под воздействием лигандов PRR-рецепторов и провоспалительных цитокинов макрофаги поляризуют себя в провоспалительные M1-клетки и начинают активно фагоцитировать структуры, несущие PAMP и DAMP-молекулы. Параллельно M1-клетки начинают разрушать внеклеточный матрикс, облегчая миграцию новых воспалительных клеток и синтезируют молекулы, направляющие их движение в очаг [13].

Цель исследования – оценка тканевых маркеров регенерации в качестве возможных предикторов развития и доказательства наличия пострезекционной печеночной недостаточности наряду с серологическими и клиническими маркерами у пациентов с планируемой или выполненной обширной резекцией печени.

Материалы и методы исследования. *Дизайн исследования.* Проведено проспективное обсервационное исследование «случай – контроль», в которое были включены 54 пациента, перенесшие обширную резекцию печени на базе Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии в период с октября 2019 г. по октябрь 2023 г. Проведенное исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Критерии включения в исследование: пациенты, которым показано выполнение обширной (4 и более сегмента) печени.

Методика забора материала. Для количественной иммуногистохимической оценки содержания тканевых маркеров регенерации, выбранных для исследования (Ki-67, PCNA, топоизомеразы 2 α), производилась инцизионная клиновидная биопсия остающегося фрагмента печени размером 2 × 2 см после проведения основного резекционного этапа перед ушиванием раны. Оцени-

вая имеющиеся литературные данные о доказанном пике концентрации изучаемых маркеров регенерации к 48–72 ч после выполнения резекции и сопоставляя данную информацию с крайне высокими рисками осложнений от проведения трепан-биопсии печени на 3-и сутки после резекции, было принято решение не выполнять биопсию печени в послеоперационном периоде и не подвергать дополнительному риску кровотечения пациентов, находящихся после резекции печени в скомпрометированном состоянии по системе гемостаза.

Иммуногистохимическое исследование биоптата. Для определения уровня экспрессии антигенов в гистологическом материале применялся метод иммуногистохимии. Гистологическая проводка материала осуществлялась в автоматическом режиме с использованием гистопроцессора карусельного типа Leica TP 1020 (Leica Microsystems, Германия) по стандартной (спирты–ксилон–парафиновая среда) методике. При помощи ротационного электромеханического микротомы Microm HM 340E (Thermo Scientific, США) приготавливались срезы толщиной 3 мкм, которые монтировались на высокоадгезивные стекла (МиниМед, Россия) и подсушивались. Для нивелирования антиген-маскирующего действия формалиновой фиксации срезы проходили высокотемпературную предобработку в буфере Tris/EDTA.

В качестве детекционной системы использовали безбиотинную полимерную систему MACH 1 Universal HRP-Polymer Detection Kit (Biocare Medical, США). В качестве хромогена применялся Betazoid DAB (Biocare Medical). Контрастирование ядер осуществлялось гематоксилином Майера, затем срезы обезживали в спиртах восходящей концентрации и заключали в монтирующую среду на основе полистирола.

Окрашенные препараты исследовались в проходящем свете с помощью микроскопа Leica DM2500 (Leica Microsystems), микрофото съемка проводилась с увеличением $\times 200$ микрофотокамерой Leica DFC425 (Leica Microsystems). Морфометрический анализ проводился с использованием программного морфометрического пакета Image Pro Plus.

Статистические методы оценки результатов исследования. Статистический анализ осуществлялся в программе Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения оценивалась тестом Шапиро – Уилка. При отсутствии нормального распределения данные представлялись в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q25; Q75]. Межгрупповые различия количественных показателей оценивались с помощью *U*-критерия Манна – Уитни, качественных параметров – с использованием точного критерия Фишера (*F*-критерия) на основе таблиц сопряженности.

Результаты исследования. Характеристика пациентов, перенесших обширную резекцию печени: медиана возраста – 59,5 лет (от 2 лет 8 месяцев до 81 года), что отражает включение как взрослых, так и редких педиатрических случаев; соотношение мужчин и женщин – 22 : 32, что указывает на несколько большую представленность женщин в группе; средняя длительность оперативного вмешательства – 402 мин (от 75 до 750 мин), что свидетельствует о значительной вариабельности сложности оперативных вмешательств; средний объем кровопотери – 400 мл (от 50 до 1 000 мл). Пострезекционная печеночная недостаточность Grade C, согласно классификации ISGLS (International Study Group of Liver Surgery), наблюдалась в 14,8 % (8 из 54 случаев). Это соответствует данным мировой литературы, где частота тяжелых форм ПрПН колеблется в пределах 5–20 %. Летальный исход после оперативных вмешательств отмечен в 5 случаях (9,3 %). Все летальные исходы были ассоциированы с развитием тяжелой ПрПН и ее осложнений (полиорганная недостаточность, сепсис).

Заболевания, по поводу которых выполнялись обширные резекции печени, можно условно разделить на две группы: очаговые образования печени (43 случая, 79,6 %) и заболевания внепеченочных желчных протоков (8 случаев, 14,8 %). В группе очаговых образований печени структура заболеваний представлена следующим образом: гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦР) – 6 случаев (11,1 %); аденома – 3 случая (5,56 %); холангиоцеллюлярная карцинома (ХЦК) – 10 наблюдений (18,5 %); альвеококк – 6 случаев (11,1 %); метастатическое поражение печени при колоректальном раке (КРМ) – 15 наблюдений (27,8 %); фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ) – 3 случая (5,56 %). В группе заболеваний внепеченочных желчных протоков имели место рак желчного пузыря – 4 случая (7,4 %) и васкулобилиарное повреждение – 4 случая (7,4 %). Наглядное отображение структуры показаний к резекции печени представлено на рис. 1.

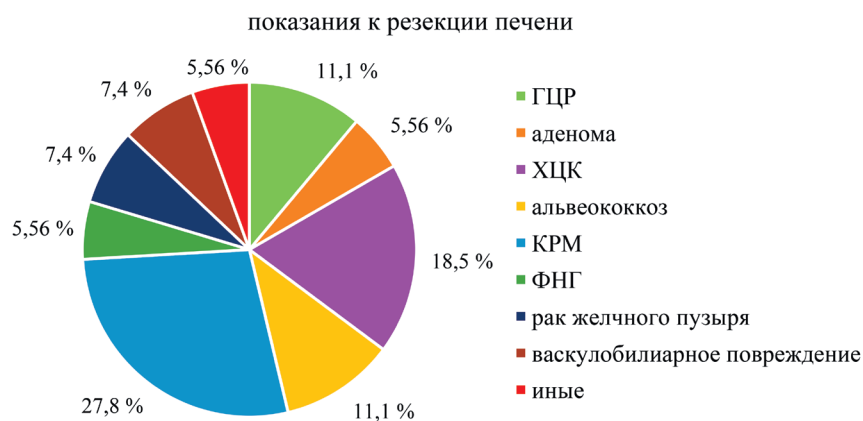


Рис. 1. Показания к выполнению обширной резекции печени

Fig. 1. Clinical indications for major liver resection

С учетом специфики разработанного дизайна исследования (забор материала для иммуногистохимического исследования производился интраоперационно не более чем через 1,5 ч после выполнения этапа резекции печени) удалось получить визуальное отображение каждого маркера, включенного в исследование, и изучить количественные характеристики содержания маркеров регенерации в тканях (рис. 2–4).

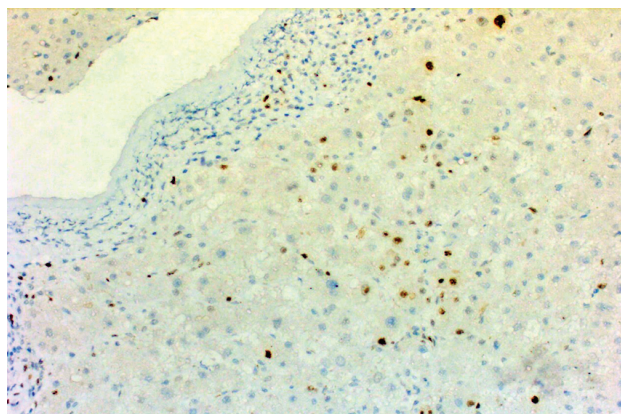


Рис. 2. Ki-67-положительное окрашивание 15 % ядер при увеличении $\times 200$

Fig. 2. Ki-67 immunopositivity in 15 % of nuclei at $\times 200$ magnification

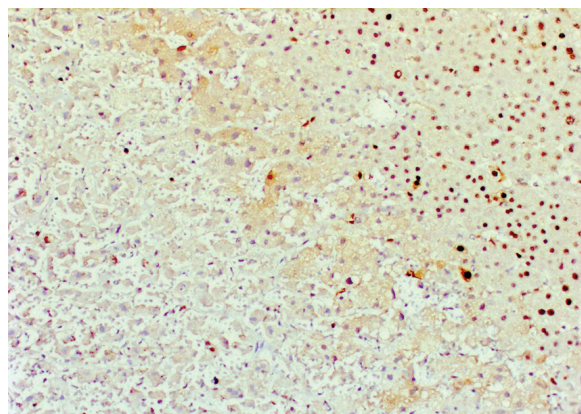


Рис. 3. PCNA-положительное окрашивание 80 % ядер при увеличении $\times 200$

Fig. 3. PCNA immunopositivity in 80 % of nuclei at $\times 200$ magnification

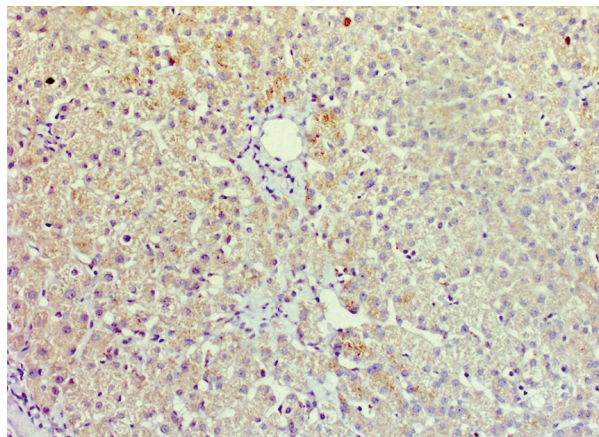


Рис. 4. Топоизомераза 2α-положительное окрашивание 20 % цитоплазмы при увеличении $\times 200$

Fig. 4. Topoisomerase IIα immunopositivity in 20 % of cytoplasmic area at $\times 200$ magnification

Количественные результаты иммуногистохимического исследования, показанные на рис. 2–4, говорят о следующем: в отношении Ki-67 положительная экспрессия выявлена в 15 % клеточных ядер, что отражает базовый уровень пролиферативной активности ткани на момент резекции; в отношении PCNA высокая экспрессия отмечена в 80 % ядер, указывая на значительную долю клеток, вовлеченных в процессы репликации ДНК; в отношении топоизомеразы 2 α экспрессия обнаружена в 20 % цитоплазматических областей, что может свидетельствовать о ее роли не только в пролиферации, но и в других клеточных процессах (репарация ДНК, ремоделирование хроматина).

При анализе данных установлена сильная прямо пропорциональная корреляционная зависимость уровня Ki-67 от некоторых валидированных серологических маркеров острой печеночной недостаточности, частным примером которой является пострезекционная печеночная недостаточность: от уровня лактата, измеренного интраоперационно ($r = 0,74$, $p < 0,05$); от уровня международного нормализованного отношения (МНО) на 7-е сутки после операции ($r = 0,81$, $p < 0,05$). Результаты анализа показаны на рис. 5–6.

Статистически значимых различий в уровне иммуногистохимических маркеров регенерации печени (топоизомеразы 2 α и PCNA) при развившейся и неразвившейся пострезекционной печеночной недостаточности получено не было.

Обсуждение. Настоящее исследование было направлено на оценку потенциала иммуногистохимических маркеров (Ki-67, PCNA, топоизомеразы 2 α) в качестве предикторов развития ПрПН после обширной резекции печени. Полученные результаты демонстрируют сильную прямую корреляционную связь между уровнем экспрессии Ki-67 и валидированными серологическими маркерами печеночной недостаточности: уровнем МНО на 7-е сутки после операции и уровнем лактата сыворотки крови, измеренным интраоперационно. Однако статистически значимых различий в уровнях изучаемых иммуногистохимических маркеров регенерации между пациентами с развившейся ПрПН и без нее выявлено не было.

Обнаруженная корреляция между уровнем Ki-67 и показателями МНО и лактата ($r = 0,74$ и $r = 0,81$ соответственно, $p < 0,05$) позволяет предположить, что пролиферативная активность в остающемся фрагменте печени, отражаемая положительной количественной реакцией Ki-67 в ядрах, связана с метаболическим и гемостазиологическим статусом в послеоперационном периоде. Данный факт биологически обоснован.

Во-первых, лактат является маркером анаэробного метаболизма и тканевой гипоксии. Его повышение интраоперационно может отражать нарушение перфузии печени или ранние признаки дисфункции. Корреляция с уровнем Ki-67 предполагает, что регенераторный ответ печени запускается параллельно с метаболическим стрессом либо как его следствие.

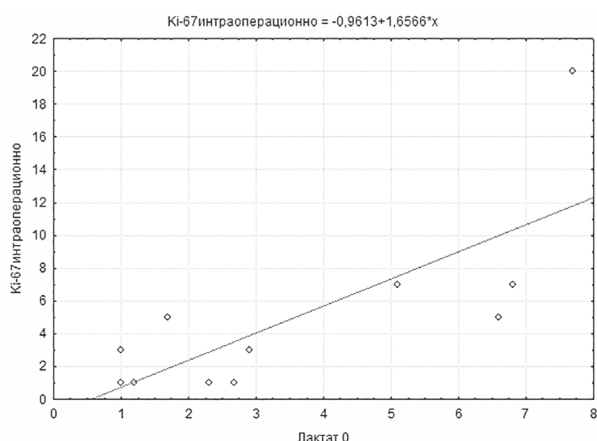


Рис. 5. Прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем Ki-67 и уровнем лактата, измеренного интраоперационно

Fig. 5. A direct correlation between Ki-67 levels and intraoperatively measured lactate concentrations

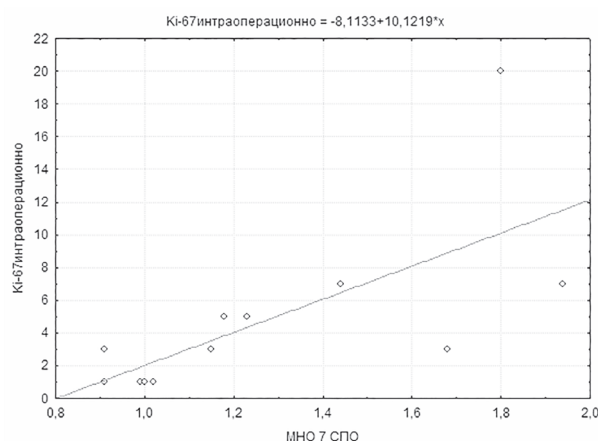


Рис. 6. Прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем Ki-67 и уровнем МНО на 7-е сутки после операции

Fig. 6. A direct correlation between Ki-67 levels and INR values on postoperative day 7

Во-вторых, значение МНО на 7-е сутки после операции отражает синтетическую функцию печени. Повышенный уровень МНО указывает на снижение выработки факторов свертывания. Сильная корреляционная зависимость с интраоперационным уровнем Ki-67 подразумевает, что пролиферативный потенциал ткани печени на момент выполнения резекции может влиять на ее способность восстанавливать синтетическую функцию в раннем послеоперационном периоде.

Таким образом, Ki-67 может служить косвенным маркером регенераторного потенциала печени. Он не вызывает ПрПН напрямую, а отражает готовность ткани к ответу на массивную потерю паренхимы.

В отличие от Ki-67 ни PCNA, ни топоизомераза 2 α не показали значимой связи с развитием ПрПН. Это может быть обусловлено несколькими факторами. Согласно литературным данным пик экспрессии маркеров регенерации приходится на 48–72 ч после резекции. Взятие материала для исследования выполнялось интраоперационно (в течение 1,5 ч после резекции печени), вероятно, до полной активации регенераторного потенциала. Таким образом, измеренные уровни могут не отражать истинный пролиферативный ответ и ценность исследованных маркеров. Также следует отметить различия в биологических функциях исследованных маркеров. Ki-67 экспрессируется во всех фазах клеточного цикла (кроме G0) и является универсальным маркером пролиферации. PCNA и топоизомераза 2 α имеют более специализированные функции (репликация ДНК, ремоделирование хроматина) и могут активироваться с иной кинетикой. Топоизомераза 2 α в исследовании выявлялась преимущественно в цитоплазме, что может указывать на нетипичную локализацию или функциональное состояние белка, не связанное напрямую с пролиферацией.

Выводы

1. Наличие сильной прямой корреляционной связи экспрессии Ki-67 с серологическими маркерами печеночной недостаточности (с интраоперационным уровнем лактата сыворотки крови ($r = 0,74$, $p < 0,05$) и уровнем МНО на 7-е сутки после операции ($r = 0,81$, $p < 0,05$)) позволяет рассматривать иммуногистохимическую оценку уровня Ki-67 как потенциально значимый дополнительный биомаркер для стратификации риска развития пострезекционной печеночной недостаточности и верификации ее наличия в послеоперационном периоде.

2. Отсутствие статистически значимой связи уровня экспрессии PCNA и топоизомеразы 2 α с развитием ПрПН может быть обусловлено кинетикой экспрессии данных маркеров с пиком активации в интервале 48–72 ч после выполнения резекции печени, функциональной специализацией PCNA и топоизомеразы 2 α , не всегда отражающей общую пролиферативную активность ткани, атипичной субклеточной локализацией топоизомеразы 2 α у части гепатоцитов.

3. Отсутствие статистически значимых различий в уровнях экспрессии Ki-67, PCNA и топоизомеразы 2 α между группами пациентов с развившейся и неразвившейся ПрПН ($p > 0,05$) может быть связано с методическими особенностями исследования – забором материала для исследования в течение 1,5 ч после резекции, до активации полноценной регенераторной реакции.

4. Иммуногистохимическую оценку активности Ki-67 можно использовать как дополнительный морфологический предоперационный маркер риска пострезекционной печеночной недостаточности у пациентов, которым показана биопсия печени по другим факторам риска развития ПрПН.

5. Полученные результаты демонстрируют перспективу разработки мультипараметрической прогностической модели риска развития ПрПН, интегрирующей иммуногистохимические, серологические и клинические параметры.

6. Полученные данные могут способствовать оптимизации послеоперационного мониторинга за пациентами группы повышенного риска развития ПрПН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Convergence Process of Volumetric Liver Regeneration After Living-Donor Hepatectomy / T. Aoki, H. Imamura, Y. Matsuyama [et al.] // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2011. – Vol. 15, N 9. – P. 1594–1601. <https://doi.org/10.1007/s11605-011-1590-y>

2. Резекция печени: современные технологии при опухолевом поражении / Ю. И. Патютко, И. В. Сагайдак, А. Г. Котельников [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 9–17.
3. Dindo, D. Classification of Surgical Complications: a New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey / D. Dindo, N. Demartines, P.-A. Clavien // *Annals of Surgery*. – 2004. – Vol. 240, N 2. – P. 205–213. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>
4. Surgery for colorectal liver metastases: the impact of resection margins on recurrence and overall survival / J. H. Angelsen, A. Horn, G. E. Eide, A. Viste // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2014. – Vol. 12. – Art. 127. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-127>
5. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) / N. N. Rahbari, O. J. Garden, R. Padbury [et al.] // *Surgery*. – 2011. – Vol. 149, N 5. – P. 713–724. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.10.001>
6. Профилактика острой пострезекционной печеночной недостаточности у больных эхинококкозом печени / А. В. Шабунин, В. В. Бедин, М. М. Тавобилов [и др.] // *Московский хирургический журнал*. – 2021. – № 4. – С. 15–22.
7. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: five-year experience / P. A. Clavien, J. Barkun, M. L. de Oliveira [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2009. – Vol. 250, N 2. – P. 187–196. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3181b13ca2>
8. Dezső, K. Human liver regeneration following massive hepatic necrosis: Two distinct patterns / K. Dezső, P. Nagy, S. Paku // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Vol. 35, N 1. – P. 124–134. <https://doi.org/10.1111/jgh.14721>
9. Chemello L. Editorial: Prognostic factors in hepatocellular carcinoma / L. Chemello, P. K. Shukla, M. Dallio // *Frontiers in Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – Art. 1331207. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1331207>
10. Post hepatectomy liver failure – A comprehensive review of current concepts and controversies / S. Ray, N. N. Mehta, A. Golhar, S. Nundy // *Annals of Medicine and Surgery*. – 2018. – Vol. 34. – P. 4–10. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.08.012>
11. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67 / J. Gerdes, H. Lemke, H. Baisch [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 1984. – Vol. 133, N 4. – P. 1710–1715. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.133.4.1710>
12. Topoisomerase IIα Is Required for Embryonic Development and Liver Regeneration in Zebrafish / M. Dovey, E. E. Patton, T. Bowman [et al.] // *Molecular and Cellular Biology*. – 2009. – Vol. 29, N 13. – P. 3746–3753. <https://doi.org/10.1128/MCB.01684-08>
13. Prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen expression in hepatocellular carcinoma / I. O. Ng, E. C. Lai, S. T. Fan [et al.] // *Cancer*. – 1994. – Vol. 73, N 9. – P. 2268–2274. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940501\)73:9%3C2268::aid-cnrcr2820730906%3E3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940501)73:9%3C2268::aid-cnrcr2820730906%3E3.0.co;2-o)

References

1. Aoki T., Imamura H., Matsuyama Y., Kishi Y., Kobayashi T., Sugawara Y., Makuuchi M., Kokudo N. Convergence Process of Volumetric Liver Regeneration After Living-Donor Hepatectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2011, vol. 15, no. 9, p. 1594–1601. <https://doi.org/10.1007/s11605-011-1590-y>
2. Patyutko Yu. I., Sagaidak I. V., Kotelnikov A. G., Polyakov A. N., Chuchuev E. S., Pylev A. L., Chistyakova O. V., Shishkina N. A. Liver resection: current technologies for cancer. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii = Annals of HPB Surgery*, 2010, vol. 15, no. 2, pp. 9–17 (in Russian).
3. Dindo D., Demartines N., Clavien P.-A. Classification of Surgical Complications: a New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Annals of Surgery*, 2004, vol. 240, no. 2. pp. 205–213. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>
4. Angelsen J. H., Horn A., Eide G. E., Viste A. Surgery for colorectal liver metastases: the impact of resection margins on recurrence and overall survival. *World Journal of Surgical Oncology*, 2014, vol. 12, art. 127. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-127>
5. Rahbari N. N., Garden O. J., Padbury R., Brooke-Smith M., Crawford M., Adam R. [et al.]. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*, 2011, vol. 149, no. 5, pp. 713–724. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.10.001>
6. Shabunin A. V., Bedin V. V., Tavobilov M. M., Karpov A. A., Lebedev S. S., Aladin M. N. Prevention of acute post-hepatectomy liver failure in patients with liver echinococcosis. *Moskovskii khirurgicheskii zhurnal = Moscow Surgical Journal*, 2021, no. 4, pp. 15–22 (in Russian).
7. Clavien P. A., Barkun J., de Oliveira M. L., Vauthey J. N., Dindo D., Schulick R. D., de Santibañes E., Pekolj J., Slankamenac K., Bassi C., Graf R., Vonlanthen R., Padbury R., Cameron J. L., Makuuchi M. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: five-year experience. *Annals of Surgery*, 2009, vol. 250, no. 2, pp. 187–196. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3181b13ca2>
8. Dezső K., Nagy P., Paku S. Human liver regeneration following massive hepatic necrosis: Two distinct patterns. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2020, vol. 35, no. 1, pp. 124–134. <https://doi.org/10.1111/jgh.14721>
9. Chemello L., Shukla P. K., Dallio M. Editorial: Prognostic factors in hepatocellular carcinoma. *Frontiers in Medicine*, 2023, vol. 10, art. 1331207. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1331207>
10. Ray S., Mehta N. N., Golhar A., Nundy S. Post hepatectomy liver failure – A comprehensive review of current concepts and controversies. *Annals of Medicine and Surgery*, 2018, vol. 34, pp. 4–10. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.08.012>
11. Gerdes J., Lemke H., Baisch H., Wacker H. H., Schwab U., Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *The Journal of Immunology*, 1984, vol. 133, no. 4, pp. 1710–1715. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.133.4.1710>

12. Dovey M., Patton E. E., Bowman T., North T., Goessling W., Zhou Y., Zon L. I. Topoisomerase II α Is Required for Embryonic Development and Liver Regeneration in Zebrafish. *Molecular and Cellular Biology*, 2009, vol. 29, no. 13, pp. 3746–3753. <https://doi.org/10.1128/MCB.01684-08>

13. Ng I. O., Lai E. C., Fan S. T., Ng M., Chan A. S., So M. K. Prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen expression in hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1994, vol. 73, no. 9, pp. 2268–2274. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940501\)73:9%3C2268::aid-cnrcr2820730906%3E3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940501)73:9%3C2268::aid-cnrcr2820730906%3E3.0.co;2-o)

Информация об авторах

Бычковский Павел Андреевич – врач-хирург, заведующий операционным блоком. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: bychok92@yahoo.com. <https://orcid.org/0009-0003-0188-715X>

Щерба Алексей Евгеньевич – д-р мед наук, профессор, заместитель директора. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: aleina.msth@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-0569-6150>

Лебедь Ольга Александровна – врач-патологоанатом. Городское клиническое патологоанатомическое бюро (ул. Семашко, 8/8, 220087, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: lebedz.olga@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-6972-9903>

Кирковский Леонид Валерьевич – канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: kirkovsky@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7852-4555>

Руммо Олег Олегович – академик, д-р мед. наук, профессор, директор. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: olegrumm@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7023-4767>

Information about the authors

Pavel A. Bychkovskiy – Surgeon, Head of the Operating Suite. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: bychok92@yahoo.com. <https://orcid.org/0009-0003-0188-715X>

Aleksey E. Shcherba – D. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aleina.msth@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-0569-6150>

Olga A. Lebedz – Pathologist. City Clinical Pathological Anatomy Bureau (8/8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lebedz.olga@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6972-9903>

Leonid V. Kirkovskiy – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Head of the Clinical Unit. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kirkovsky@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7852-4555>

Oleg O. Rummo – Academician, D. Sc. (Med.), Professor, Director. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: olegrumm@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7023-4767>