

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104663>

Научная статья



Возможности антифибротической терапии и коррекции когнитивных нарушений на фоне индуцированного в эксперименте тяжелого фиброза и цирроза печени у крыс

М.Г. Черненко¹, А.В. Саулевич¹, К.В. Жданов¹, Ю.Ф. Захаркив¹, К.В. Козлов¹,
В.С. Сукачев¹, С.М. Захаренко^{1, 2}, Р.М. Мухтаров¹, В.Е. Карев², Т.В. Гаврилюк¹,
К.С. Иванов¹, Ю.И. Ляшенко¹, С.С. Жабров¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

² Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Рассматриваются основные патогенетические аспекты коррекции когнитивных нарушений головного мозга и антифибротической терапии на фоне индуцированного в эксперименте тяжелого фиброза и цирроза печени у крыс. Вирусные гепатиты различной этиологии являются одной из основных проблем современного здравоохранения. Заболеваемость ими составляет 30 млн случаев в год. Летальность от осложнений острого вирусного гепатита, таких как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, достигает 1,4 млн случаев в год. В то же время в ряде случаев этиотропная терапия не обеспечивает стабилизации или регрессии фибротических изменений в ткани печени у коморбидных пациентов, а также у больных, получающих противовирусную терапию на стадиях тяжелого фиброза и компенсированного цирроза печени, что требует поиска новых терапевтических подходов, связанных прежде всего с возможностями воздействия на неспецифические процессы фиброгенеза. Одним из перспективных препаратов группы гепатопротекторов является бициклол, обладающий способностью угнетения продукции фактора некроза опухоли альфа-активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, а также способствующий уменьшению интенсивности протекания свободнорадикальных процессов в клетках. Таким образом, терапия, направленная на ключевые звенья патогенеза, нередко имеет определяющее значение в лечении заболеваний печени, особенно на поздних этапах.

Цель. Выявить наличие и выраженность нарушений когнитивных функций у крыс с индуцированным тяжелым фиброзом печени и циррозом печени до и после терапии препаратом «Бициклол®» и оценить степень его антифибротического эффекта.

Материалы и методы. В исследование включены 70 самцов крыс линии Wistar, массой 180–200 г., у которых был индуцирован токсический фиброз и цирроз печени на стадиях F3 и F4. Контрольную группу составили 10 особей, получавших обычный рацион питания, опытную — 24, которым помимо стандартного рациона питания был назначен препарат «Бициклол®». Оценка нарушений когнитивных функций головного мозга проводилась с использованием теста со скрытой платформой в водном лабиринте Морриса и статистического анализа. Оценка результатов применения препарата проводилась с использованием гистологического исследования, методов биохимического, молекулярно-биологического и статистического анализа.

Результаты. Применение препарата «Бициклол®» приводит к выраженному уменьшению фибротических изменений в печеночной ткани экспериментальных животных и сопровождалось временным снижением активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови. На фоне развития индуцированного токсического фиброза и цирроза печени у крыс наблюдались когнитивные дисфункции головного мозга, которые существенно снижались на фоне применения препарата «Бициклол®».

Заключение. Результаты применения бициклола в течение 4 недель у лабораторных животных с индуцированным тяжелым фиброзом печени приводило к длительно сохраняющемуся уменьшению выраженности фибротических изменений в печеночной ткани, а также к регрессии цирроза у крыс с циррозом печени.

Ключевые слова: биопсия печени; бициклол; крысы; лабиринт Морриса; токсический гепатит; фиброз; хронические заболевания печени; цирроз; экспериментальная модель; энцефалопатия.

Как цитировать:

Черненко М.Г., Саулевич А.В., Жданов К.В., Захаркив Ю.Ф., Козлов К.В., Сукачев В.С., Захаренко С.М., Мухтаров Р.М., Карев В.Е., Гаврилюк Т.В., Иванов К.С., Ляшенко Ю.И., Жабров С.С. Возможности антифибротической терапии и коррекции когнитивных нарушений на фоне индуцированного в эксперименте тяжелого фиброза и цирроза печени у крыс // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 2. С. 203–216. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104663>

Рукопись получена: 10.03.2022

Рукопись одобрена: 28.04.2022

Опубликована: 30.06.2022



DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104663>

Research Article

Possibilities of antifibrotic therapy and correction of cognitive disorders in experimentally induced severe liver fibrosis and cirrhosis in rats

Maksim G. Chernenok¹, Andrey V. Saulevich¹, Konstantin V. Zhdanov¹, Yuriy F. Zakharkiv¹, Konstantin V. Kozlov¹, Vitaliy S. Sukachev¹, Sergey M. Zakharenko^{1, 2}, Ruslan M. Mukhtarov¹, Vadim E. Karev², Timofey V. Gavrilyuk¹, Konstantin S. Ivanov¹, Yuriy I. Lyashenko¹, Sergey S. Zhabrov¹

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: The main pathogenetic aspects of the correction of cognitive impairment of the brain and antifibrotic therapy against the background of experimentally induced severe fibrosis and cirrhosis of the liver in rats are considered. Viral hepatitis of various etiologies is one of the main problems of modern health care. The incidence of viral hepatitis is 30 million cases per year. Mortality from complications of acute viral hepatitis, such as cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma, reaches 1.4 million cases per year. At the same time, in some cases, etiotropic therapy does not provide stabilization or regression of fibrotic changes in the liver tissue in comorbid patients, as well as in patients receiving antiviral therapy at the stages of severe fibrosis and compensated liver cirrhosis, which requires the search for new therapeutic approaches related to, first of all, with the possibility of influencing non-specific processes of fibrogenesis. Hepatic encephalopathy in such patients leads to the appearance of behavioral, cognitive and motor disorders of varying severity, thereby having a negative impact on the operator's function in such professions as pilots, dispatchers, in a number of military specialties, etc. Thus, therapy aimed at the key links of pathogenesis often plays a decisive role in the treatment of liver diseases, especially in the later stages.

AIM: To identify the presence and severity of cognitive impairment in rats with induced severe liver fibrosis and liver cirrhosis before and after therapy with Bicyclol® and to assess the degree of its antifibrotic effect.

MATERIALS AND METHODS: The study included 70 male Wistar rats weighing 180–200 g, in which toxic fibrosis and cirrhosis of the liver were induced at stages F3 and F4. The control group consisted of 10 individuals who received a normal diet, the experimental group — 24, who, in addition to the standard diet, were prescribed the drug Bicyclol®. The assessment of cognitive impairment of the brain was carried out using a test with a hidden platform in the Morris water maze and statistical analysis. The evaluation of the results of the use of the drug was carried out using histological examination, methods of biochemical, molecular biological and statistical analysis.

RESULTS: The use of the drug Bicyclol® leads to a marked decrease in fibrotic changes in the liver tissue of experimental animals and was accompanied by a temporary decrease in the activity of alanine aminotransferase in blood serum. Against the background of the development of induced toxic fibrosis and cirrhosis of the liver in rats, cognitive dysfunctions of the brain were observed, which significantly decreased against the background of the use of the drug Bicyclol®.

CONCLUSION: Results The use of bicyclol for 4 weeks in laboratory animals with induced severe liver fibrosis led to a long-lasting decrease in the severity of fibrotic changes in liver tissue, as well as to the regression of cirrhosis in rats with liver cirrhosis. These changes were accompanied by a decrease in cognitive impairment in rats of these subgroups, as evidenced by an improvement in the estimated indicators when performing a control complex in a Morris water maze with a hidden platform.

Keywords: bicyclol; chronic liver diseases; cirrhosis; encephalopathy; experimental model; fibrosis; liver biopsy; Morris labyrinth; rats; toxic hepatitis.

To cite this article:

Chernenok MG, Saulevich AV, Zhdanov KV, Zakharkiv YuF, Kozlov KV, Sukachev VS, Zakharenko SM, Mukhtarov RM, Karev VE, Gavrilyuk TV, Ivanov KS, Lyashenko Yul, Zhabrov SS. Possibilities of antifibrotic therapy and correction of cognitive disorders in experimentally induced severe liver fibrosis and cirrhosis in rats. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(2):203–216. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar104663>

Received: 10.03.2022

Accepted: 28.04.2022

Published: 30.06.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Вирусные гепатиты являются широко распространенной патологией и имеют огромную социальную значимость. Хронические гепатиты остаются глобальной проблемой современного здравоохранения. Во-первых, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), зарегистрировано около 180 млн случаев хронического вирусного гепатита С и 400 млн переболевших вирусным гепатитом В. Во-вторых, проблема остается по-прежнему актуальной из-за высокого процента смертности от осложнений. Хронические гепатиты вошли в число десяти основных причин смертности. 57 % всех случаев цирроза печени развиваются в результате гепатитов В и С, распространенных по всей планете (рис. 1) [1].

Высокие показатели заболеваемости вирусными гепатитами свидетельствуют о том, что проблема является актуальной и по сей день. По данным ведущих специалистов, ущерб от хронических вирусных гепатитов составляет в России 30 млрд руб. в год: медицинские затраты — 13 млрд руб., косвенные потери, связанные с преждевременной инвалидностью и смертностью, — 17 млрд руб. Эти данные были озвучены на конференции, посвященной Всемирному дню борьбы с хроническими гепатитами [2–7].

Последние десятилетия характеризуются большим количеством открытий в молекулярной биологии, вирусологии, геномной инженерии. Это позволило более детально изучить новые гепатотропные вирусы, патогенез вызванных ими заболеваний, разработать новые подходы к противовирусной и специфической терапии [8–15].

Среди основных проблем современного здравоохранения одно из первых мест традиционно занимают вирусные гепатиты различной этиологии, заболеваемость которыми составляет 30 млн случаев в год. На их долю приходится примерно 1,4 млн случаев смерти в год в результате острой инфекции, а также цирроза и рака печени,

развившихся на их фоне, что сопоставимо с показателями смертности от ВИЧ и туберкулеза¹. Современные схемы противовирусной терапии больных хроническими вирусными гепатитами обеспечивают либо длительную супрессию вирусной репликации (аналоги нуклеозидов, при хроническом гепатите В), либо элиминацию возбудителя (препараты прямого противовирусного действия, при хроническом гепатите С). В то же время в ряде случаев этиотропная терапия не обеспечивает стабилизации или регрессии фибротических изменений в ткани печени у коморбидных пациентов, а также у больных, получающих противовирусную терапию на стадиях тяжелого фиброза и компенсированного цирроза печени, что требует поиска новых терапевтических подходов, связанных прежде всего с возможностями воздействия на неспецифические процессы фиброгенеза. Стоит отметить, что и другие заболевания печени, сопровождающиеся формированием фиброза, являются одними из основных причин возникновения нетрудоспособности и смертности среди населения Земли. К ним относятся неалкогольная и алкогольная жировая болезнь печени, аутоиммунные заболевания гепатобилиарной зоны, токсические воздействия и лекарственные поражения печени [16].

Таким образом, терапия, направленная на ключевые звенья патогенеза, нередко имеет определяющее значение в лечении заболеваний печени, особенно на поздних этапах.

Безусловно, основным способом лечения хронических диффузных заболеваний печени является этиотропная терапия, направленная на устранение основного фактора формирования патологического процесса. В то же время должное внимание средствам симптоматической и патогенетической коррекции, направленной

¹ Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту 2016–2021 // ВОЗ: сайт. 2016.

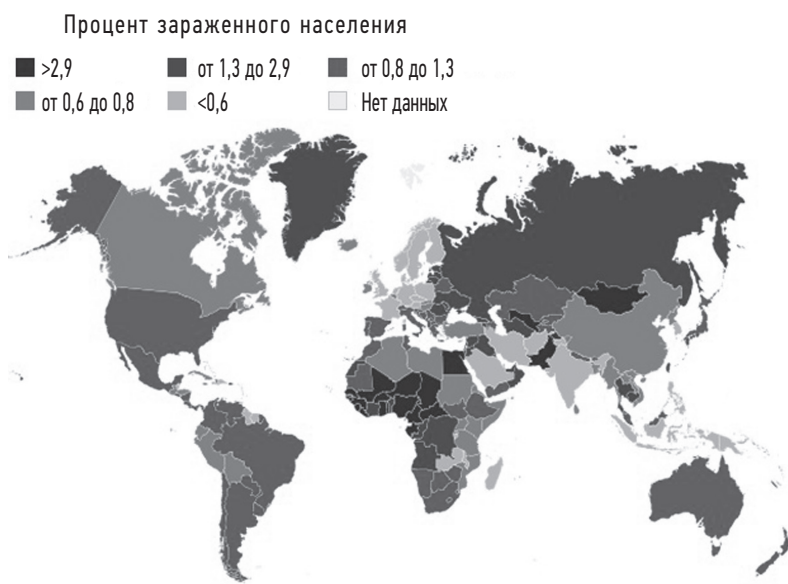


Рис. 1. Распространенность вирусных гепатитов В и С в мире

на снижение выраженности воспаления в ткани печени и предотвращение формирования фиброза, уделяется не всегда.

Одним из перспективных препаратов группы гепатопротекторов является бициклол (БИЦ), обладающий способностью угнетения продукции фактора некроза опухоли альфа активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, а также способствующий уменьшению интенсивности протекания свободнорадикальных процессов в клетках. Описанная противовоспалительная активность, клинически проявляющаяся в виде нормализации уровня печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы и аспартаминотрансферазы), теоретически должна сопровождаться антифибротическим эффектом.

Стоит также отметить, что поздние стадии заболевания не являются изолированным расстройством работы печени и приводят к нарушению функционирования многих органов, в частности головного мозга. К одним из наиболее тяжелых осложнений относится печеночная энцефалопатия (ПЭ), которая влияет на течение основного заболевания и не только снижает качество жизни пациента, но и является индикатором уровня декомпенсации функции печени.

ПЭ — комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови [17]. Клиническая картина ПЭ представлена широким спектром неврологических или психических нарушений с различной степенью выраженности — от субклинических форм до комы. ПЭ приводит к появлению поведенческих, когнитивных и моторных расстройств разной степени выраженности, тем самым оказывая негативное влияние на операторскую функцию в таких профессиях, как, например, летчик, инженер ракетных войск и т. д.

Развитие цирроза печени разной степени тяжести как осложнения вирусных гепатитов В и С отмечается у 80 % больных, однако достоверные данные о формировании и частоте встречаемости у такого больного ПЭ отсутствуют. Определенные сложности возникают также в связи с тем, что признаки ПЭ на ранних стадиях могут не отмечаться пациентом и лечащим врачом [18].

Лечение ПЭ как осложнения вирусных гепатитов В и С остается актуальной проблемой и на сегодняшний день. Трудности в лечении данной патологии в основном обусловлены сложностью патогенеза ПЭ, который в настоящее время не до конца изучен [19]. Данные о наличии и степени выраженности ПЭ на ранних стадиях фибротических изменений ткани печени немногочисленны или носят фрагментарный характер, в связи с чем этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Цель исследования — выявить наличие и выраженность нарушений когнитивных функций у крыс с индуцированным тяжелым фиброзом и циррозом печени до и после терапии препаратом БИЦ и оценить степень его антифибротического эффекта.

Задачи исследования

1. Оценить наличие и выраженность когнитивных нарушений у крыс на стадии тяжелого фиброза и цирроза печени в условиях эксперимента.
2. Проанализировать динамику изменения когнитивных функций после терапии БИЦ.
3. Оценить биохимические и гистологические показатели у крыс после терапии на стадии тяжелого фиброза печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная работа была выполнена на базе вивария Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМедА). Содержание экспериментальных животных и уход за ними осуществлялись в соответствии с Законом Российской Федерации «О ветеринарии» № 4979-1 от 14.05.1993 г.; «Рекомендациями комитетам по этике, проводящим экспертизу биомедицинских исследований»; в соответствии с принципами биоэтики, установленными Директивой 2010/63/ЕС Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Исследования на животных были одобрены независимым этическим комитетом при ВМедА (26.01.2021, протокол № 247).

В исследование были включены 70 самцов крыс линии Wistar массой 180–200 г, у которых индуцировали токсический фиброз печени (ФП) стадия F3 и токсический цирроз печени (ЦП) стадия F4. Длительность формирования ФП составила 53 дня, ЦП — 81 день [20].

В ходе эксперимента все животные получали стандартный корм для грызунов (Nuvilab CR1s Nuvital S.A., Colombo-PR, Бразилия), в состав которого входили 22 % белка, 4 % жира, 4 % сырого волокна, что соответствовало энергетической ценности 290 ккал/100 г. Каждое животное получало 12 г корма в течение суток.

В течение 7 дней до начала эксперимента животные проходили адаптацию к условиям содержания в виварии ВМедА. По завершении адаптационного периода была выполнена пункционная биопсия печени (ПБП) с целью исключения из эксперимента животных, имеющих патологию печени. После этого методом случайной выборки лабораторные животные были разделены на 3 группы: первая состояла из 40 крыс, которым был индуцирован ФП; вторая — из 20 животных, у которых был вызван ЦП, и третья (контрольная) группа включала 10 крыс, у которых индукция токсического поражения печени не проводилась. Следующим этапом эксперимента после проведения гистологического подтверждения ФП и ЦП было разделение первой и второй групп на две подгруппы: контрольную и опытную. Контрольная подгруппа получала обычный рацион питания. Опытной подгруппе проводилась терапия БИЦ внутрь в дозе 25 мг 2 раза в сут (в утренние и вечерние часы) в течение 28 сут. В группе с индуцированным ФП контрольная подгруппа (1а)

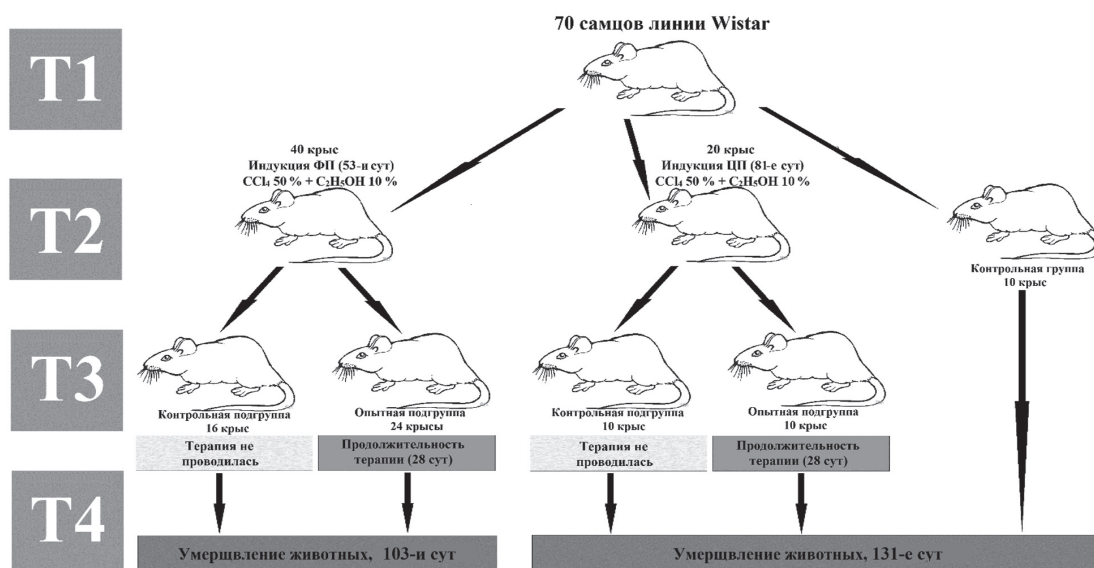


Рис. 2. Дизайн исследования

составила 16 крыс, а опытная (16) — 24 крысы. В группе с индуцированным ЦП крысы были поделены на равные части — контрольную (2а) и опытную (2б) подгруппы, включающие по 10 крыс каждая.

В ходе эксперимента были определены контрольные точки, в которых проводились биохимическое исследование крови, оценка когнитивных функций головного мозга, а также ПБП, подробная методика которой описана в опубликованных нами ранее работах [21, 22]. Весь эксперимент включал 4 контрольные точки: первая, она же начальная (Т1), которая соответствовала первым суткам эксперимента; вторая (Т2) — 55-е сут эксперимента для группы с ФП (F3 по METAVIR), а для группы с ЦП — 83-и сут (F4 по METAVIR); третья (Т3) — окончание терапии БИЦ, для крыс с индуцированным ФП — 93-и сут, а для животных с ЦП — 121-е сут; четвертая (Т4) — регистрация отдаленных результатов, которая проводилась для животных первой группы на 103-и сут эксперимента, а второй и третьей групп — на 131-е сут. В Т4 животные умерщвлялись, после чего производилось анатомическое вскрытие, печень извлекалась и отправлялась в гистологическую лабораторию (рис. 2).

Индукция цирроза и фиброза печени

Токсическое поражение печени выполнялось путем внутрибрюшинного введения 50 % CCl_4 на оливковом масле из расчета 1 мл на кг массы тела животного 2 раза в нед с интервалами между инъекциями 3 дня. С целью потенцирования наступления фибротических изменений в печени животные получали 10 % спирт через поилку в свободном доступе. Всего для индукции ФП было сделано 14 инъекций, а для индукции ЦП — 21 инъекция. На 53-и сут эксперимента крысам было прекращена индукция ФП, а на 81-е сут — индукция ЦП [23].

Водный лабиринт Морриса

Для оценки когнитивных функций головного мозга использовалась методика «Водный лабиринт Морриса» (ВЛМ) со скрытой платформой [24, 25]. Тест включал два протокола: тренировку и контрольную проверку. Крыса в течение 5 последовательных дней по 4 тренировки ежедневно (всего 20 тренировок) обучалась находить платформу и выбираться из воды, используя ближние и дальние ориентиры или запоминая последовательность движений (рис. 3).

Для дополнительной помощи в ориентировании использовались фигуры, установленные в секторах ВЛМ. При помещении крысы в ВЛМ она начинала искать выход, которым являлась скрытая платформа [26]. Максимальное время нахождения крысы в ВЛМ составляло 60 с. Спасательная платформа всегда находилась в целевом секторе. Если крыса не находила платформу в течение 60 с, ее принудительно вынимали из ВЛМ и помещали на скрытую платформу. При любом исходе обучения крыса находилась на скрытой платформе в течение 15 с. В ходе тренировочных тестов оценивалось время обнаружения спасательной

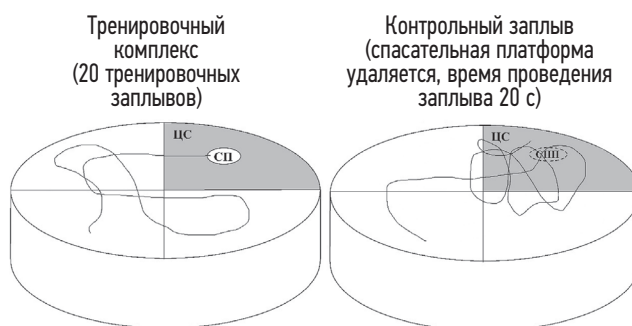


Рис. 3. Схема проведения теста со скрытой платформой в ВЛМ (ЦС — целевой сектор; СП — спасательная платформа; СНП — сектор нахождения платформы)

платформы (ВОСП). При проведении контрольной проверки скрытая платформа убиралась и крыса, при условии запоминания места нахождения платформы, стремилась в целевой сектор и к месту предположительного нахождения платформы. При этом время нахождения крысы в ВЛМ составляло 60 с. При контрольной проверке оценивались: общая дистанция, пройденная крысой (ОДПК), количество входов в целевой сектор (КВхЦС), выходов из целевого сектора (КВыхЦС), общее время нахождения крысы в целевом секторе (ОВЦС), количество входов в сектор нахождения платформы (КВхСНП), выходов из сектора нахождения платформы (КВыхСНП) и общее время пребывания в секторе нахождения платформы (ОВСНП). Тестирование проводилось в каждой контрольной точке. Проведение тренировки и контрольного теста фиксировалось видеокамерой, после чего обрабатывалось программным пакетом ANY-maze [27].

Гистологическая оценка

Для объективной оценки результатов исследования использовался гистологический метод. Для этого образцы помещались в 10 % раствор нейтрального формалина, в котором они фиксировались в течение 24 ч. После фиксации проводилась дегидратация образцов путем их инкубации в изопропиловых спиртах, а затем они пропитывались парафином по общепринятой методике. Далее из парафиновых блоков с помощью ротационного микротома изготавливались срезы ткани толщиной 4 мкм, которые окрашивались гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван Гизон, после чего помещались под покровные стекла [28].

Изучение гистологических препаратов осуществлялось с помощью бинокулярного микроскопа в проходящем свете при суммарном увеличении $\times 50$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$. Полуколичественная оценка степени выраженности фиброза определялась по системе METAVIR [29–35].

При гистологическом исследовании гепатобиоптатов в 100 % случаев определялись портальные тракты. Количество портальных трактов, позволяющих определить стадию фиброза печени, составило 8. Средний размер биоптата составил 1 см.

Биохимический анализ крови

Перед взятием крови хвост крысы опускался в теплую ($+35^\circ\text{C}$) воду, а затем у его корня накладывался венозный жгут. Для забора крови применялся инсулиновый шприц [36].

При биохимическом исследовании крови определялись: общий белок в г/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) в МЕ/л, билирубин общий в мкмоль/л на биохимическом анализаторе Spectrum (Hitachi, Япония).

Статистический анализ

Анализ собранных данных проведен на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ

Statistica 12.0 для Windows. Математическая обработка данных начиналась с оценки вида распределения признака на нормальность с учетом критерия Шапиро–Уилка ($p < 0,05$) в выборке и далее путем изучения параметров, характеризующих меру центральной тенденции и рассеяние наблюдений по области значений признака. Для объективной оценки изучаемых признаков проводился расчет числовых характеристик медианы (*Me*). Мера изменчивости признака представлена в виде 25 и 75 % квартилей [Q1; Q3]; оценка значимости различий мер центральной тенденции показателей в независимых выборках осуществлялась с помощью критерия Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Для подтверждения того, что в эксперимент взяты только здоровые животные, всем крысам была произведена ПБП в T1, по результатам которой было установлено отсутствие фибротических изменений в печеночной ткани. Биопсия печени в точке T2 у всех животных опытных групп подтвердила индуцированный ФП (53-и сут) и ЦП (81-е сут) соответственно стадиям F3 и F4 по METAVIR. На следующей контрольной точке наблюдения (T3 — завершение курса терапии БИЦ: 93-и сут в группе ФП и 121-е сут в группе ЦП), у лабораторных крыс опытных подгрупп 16 (ФП-леч.) и 26 (ЦП-леч.) наблюдались гистологические признаки восстановления морфологической структуры печеночной ткани.

Так, в подгруппе животных 16 (ФП), получавших БИЦ, внутридольковый фиброз (ВДФ) после окончания терапии сохранялся только в 1 случае (4,16 %), тогда как в контрольной группе этот гистологический признак был выявлен в 12 случаях (75 %), $p < 0,001$. У крыс из подгруппы 26 (ЦП-леч.), получавших БИЦ, ВДФ после курса лечения сохранился в 2 случаях (20 %), а у контрольной группы — в 7 случаях (70 %), $p < 0,01$.

Фиброз стромы портальных трактов (ФСПТ) в опытной подгруппе 16 (ФП-леч.) был выявлен в 13 случаях, что составило 54,1 %, а в группе 1а (ФП-контр) — в 15 случаях, т. е. в 93,75 % ($p < 0,001$). ФСПТ в опытной подгруппе 26 (ЦП-леч.) определялся в 8 случаях, что составило 80 %, а в контрольной подгруппе 2а (ЦП-контр.) частота встречаемости ФСПТ составила 100 %. Таким образом, полученный результат анализа ФСПТ статистически значимых различий не выявил ($p > 0,05$).

Частота выявления перипортального сегментарного фиброза (ПСФ) в подгруппе 16 (ФП-леч.) с индуцированным ФП, получавшей БИЦ, составила 16 случаев (66,7 %), тогда как в контрольной группе ПСФ встречался у 100 % крыс ($p < 0,001$). ПСФ у крыс опытной подгруппы 26 (ЦП-леч.) с индуцированным ЦП после курса терапии БИЦ был выявлен в 7 случаях (70 %).

В результате интегральный показатель стадии ФП по шкале METAVIR распределился следующим образом: в группе опытных животных с ФП (БИЦ) у 20 крыс (83,3 %)

Таблица 1. Динамика фибротических изменений у лабораторных крыс с ФП на фоне терапии БИЦ (Т2 и Т3)

Показатель	Т2, n = 60	Т3			
		группа 1а (контроль), n = 16	группа 1б (БИЦ), n = 24	группа 2а (контроль), n = 10	группа 2б (БИЦ), n = 10
ВДФ «+», %	100	75	4,16*	70	20**
ВДФ «-», %	0	25	96,83*	30	80**
ФСПТ «+», %	100	93,75	54,1*	100	80
ФСПТ «-», %	0	6,25	45,8*	0	20
ПСФ «+», %	100	100	66,7*	100	70**
ПСФ «-», %	0	0	33,3*	0	30**
F1-F2, %	0	37,5	83,3*	20	70**
F3(n = 40)/F4(n = 20), %	100	62,5	16,7*	80	30**

* — $p < 0,01$, $\chi^2 > 3$; ** — $p < 0,01$, $\chi^2 > 2$.

отмечалась регрессия фиброза до стадии F1-F2, у 4 крыс (16,6 %) гистологические изменения сохранялись на уровне тяжелого фиброза (F3 по METAVIR), при этом в контрольной группе тяжелый фиброз (F3 по METAVIR) наблюдался у 10 крыс (62,5 %), слабый и умеренный фиброз (F1-F2 по METAVIR) — у 6 (37,5 %). Анализ результатов опытной подгруппы 2б (ЦП-леч) у крыс свидетельствовал о регрессе фиброза до стадии F1-F2 у 7 крыс (70 %), а у 3 животных (30 %) выраженность фибротических изменений уменьшилась до стадии F3 по METAVIR; в свою очередь, в контрольной подгруппе животных 2а (ЦП-контр.) умеренный фиброз (F1-F2 по METAVIR) обнаруживался в 2 случаях (20 %), а тяжелый фиброз (F3 по METAVIR) — у 8 крыс (80 %). Данные динамики фибротических изменений приведены в табл. 1.

В группе животных, получавших терапию БИЦ (16 (ФП-леч.) и 26 ЦП-леч.), морфологическая картина в точке Т4 сохранялась сходной с аналогичными параметрами в Т3, тогда как в контрольной группе 1а (ФП-контр) в Т4 количество крыс с тяжелым фиброзом увеличилось до 12 (75 %).

Таким образом, у лабораторных крыс с индуцированным ФП и ЦП, которым вводился БИЦ, в сравнении с контрольными группами лабораторных животных было установлено статистически значимое снижение степени выраженности морфологических показателей, характеризующих фибротические изменения в ткани печени, при этом наблюдаемые изменения имели продолжительный характер и сохранялись до завершения эксперимента.

Оценка противовоспалительного действия препарата БИЦ

Результат биохимического анализа крови свидетельствовал о том, что на фоне индуцированного тяжелого ФП, а также ЦП в точке Т2 при сравнении Т2 с Т1 достоверно увеличивалась активность АЛТ (ФП — 122,15 [101,45; 154,3], ЦП — 138,9 [131,0; 147,1]) ($p < 0,05$). На фоне проведенной терапии БИЦ (Т3) в опытных группах животных

было установлено достоверное снижение активности АЛТ: ФП — 118 [102,0; 124,3], ЦП — 126,9 [118,2; 131,8] ($p < 0,05$). В контрольных группах активность АЛТ достоверно не изменялась и составляла: ФП — 150,75 [132,9; 172,9], ЦП — 126,9 [118,2; 131,8] ($p > 0,05$).

В группе животных, получавших лечение БИЦ, в точке Т4 (оценка отдаленных результатов) в сравнении с Т3 наблюдалось достоверное увеличение активности АЛТ при ФП до 148,6 [122,5; 200,1] и при ЦП до 162,2 [157,7; 169,3] ($p < 0,05$) и снижение концентрации общего белка при ФП 65,4 [63,3; 67,7] и при ЦП 70,4 [68,5; 73,5] ($p < 0,05$). В группе контроля продолжала сохраняться тенденция к гипопроотеинемии (71,0 [68,1; 73,3] у крыс с ФП и 77,0 [74,6; 81,1] у животных с ЦП) ($p < 0,05$) на фоне высокой активности АЛТ. Противовоспалительный эффект изучаемого препарата прямо коррелировал с антифибротической активностью. Динамика биохимических показателей крови у лабораторных животных приведена в табл. 2.

Таким образом, в отличие от антифибротического противовоспалительный эффект БИЦ, вероятнее всего, имел временный характер и развивался только на фоне терапии исследуемым препаратом. Учитывая тесную связь воспаления и фиброза печени, для поддержания достигнутого антифибротического эффекта, вероятнее всего, необходимы более длительные курсы терапии БИЦ (до 6–12 мес), однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Оценка энцефалопатии у лабораторных животных до и после терапии

Тренировочный комплекс: в результате оценки полученных результатов заплыва лабораторных крыс в ВЛМ в группе 1 (ФП) в точке Т2 по сравнению с Т1 отмечалось достоверное увеличение ВОСП в 20-м тренировочном заплыве до 2,9 с [2,2; 4,4], ($p = 0,003$). Такая же тенденция наблюдалась и у крыс 2-й группы (ЦП) в Т2 по сравнению с Т1, однако изменение ВОСП составило 4,0 с [3,5; 5,1], ($p = 0,008$). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о развитии когнитивных нарушений у животных с индуцированным ФП и ЦП.

На следующем этапе эксперимента в результате анализа изменений когнитивных функций в Т2 между группами 1 (ФП) и 2 (ЦП) наблюдалось достоверное увеличение ВОСП в группе 2 (ЦП) ($p = 0,009$), что свидетельствовало о развитии более выраженных когнитивных нарушений у крыс с индуцированным циррозом печени. Вместе с тем было отмечено статистически значимое увеличение ВОСП в группах 1 (ФП) и 2 (ЦП) по сравнению с 3-й контрольной группой ($p < 0,05$). Сравнительная оценка динамики изменения ВОСП у лабораторных крыс с индуцированным ФП, ЦП и в контрольной группе приведена в табл. 3.

При сравнении показателя ВОСП у животных 3 контрольной группы в Т1 и Т2 отмечалось его уменьшение в Т2 при прохождении первого тренировочного заплыва до 10,6 с [7,5; 14,1] ($p = 0,007$), т. е. в 5 раз, что свидетельствовало о формировании навыков ориентации у экспериментальных животных в условиях ВЛМ. Однако сравнительный анализ между Т2 и Т3 показал увеличение ВОСП в 1-м тестовом заплыве в Т3 до 11,0 с [7,4; 13,3] ($p = 0,007$), что связано, по всей видимости, с длительным временным интервалом между заплывами и частичной утратой полученного навыка. Однако уже во время 20-го заплыва показатель ВОСП снижался в Т2 по сравнению с Т1, а также в Т3 по сравнению с Т2, что позволило сделать вывод о стабилизации навыка пространственной ориентации. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об улучшении уровня пространственной памяти и способности к ориентации у животных 3-й контрольной группы, у которой индукция ФП и ЦП не выполнялась. Сравнительная оценка динамики изменения ВОСП у лабораторных крыс контрольной группы приведена в табл. 4.

Следует отметить, что результаты сравнительной оценки ВОСП у крыс контрольных подгрупп 1а (ФП-контр.) и 2а (ЦП-контр.), которым не проводилась терапия БИЦ в точках Т2 и Т3, свидетельствуют о статистически значимом увеличении ВОСП в Т3 в группе ФП до 5,0 с [4,1; 5,8] ($p = 0,049$), а в группе ЦП до 5,7 с [4,7; 6,0] ($p = 0,047$). Полученный результат объясняется дальнейшим прогрессивным нарушением пространственной памяти и навыков ориентации у животных с индуцированным токсическим поражением печени (ФП и ЦП) с течением времени. Сравнительная оценка динамики изменения ВОСП у лабораторных крыс в контрольных подгруппах 1а (ФП-контр.) и 2а (ЦП-контр.) в Т2 с Т3 представлена в табл. 5.

Вместе с тем в результате сравнительной оценки ВОСП в опытных подгруппах 1б (ФП-леч.) и 2б (ЦП-леч.) после терапии БИЦ статистически значимых различий в Т2 и Т3 не было выявлено ($p > 0,05$). Полученный результат свидетельствует о торможении процессов развития когнитивных нарушений на фоне применения БИЦ.

Важно отметить, что ВОСП статистически значимо различалось в опытных и контрольных подгруппах 1(ФП) и 2 (ЦП). Так, в группе 1б (ФП-леч.) наблюдалось снижение ВОСП до 2,3 [2,0; 4,7] по сравнению с группой

1а (ФП-контр.) 5,0 [4,1; 5,8] ($p = 0,011$), а для группы 2б (ЦП-леч.) — до 3,0 [1,9; 3,6] по сравнению с группой 2а (ЦП-контр.) 5,7 [4,7; 6,0] ($p = 0,002$). Сравнительная оценка динамики изменения ВОСП у лабораторных крыс в группах 1 (ФП) (подгруппах 1а (ФП-контр.) и 1б (ФП-леч.)) и 2 (ЦП) (подгруппах 2а (ЦП-контр.) и 2б (ЦП-леч.)) в Т2 с Т3 приведена в табл. 6.

Также статистически значимое уменьшение ВОСП наблюдалось в контрольной группе 3 по сравнению с опытными и контрольными подгруппами 1 (ФП) и 2 (ЦП) ($p < 0,05$).

Контрольный комплекс: результат оценки контрольного комплекса свидетельствует о том, что в группе 1 (ФП) в Т2 в сравнении с Т1 статистически значимо уменьшались следующие показатели: ОДПК до 15,3 м [13,7; 16,9], КВхЦС до 4,0 [4,0; 5,0], КВыхЦС до 4,0 [4,0; 5,0], ОВЦС до 13,7 с [11,6; 16,3], КВхСНП до 1,0 [1,0; 2,0], КВыхСНП до 1,0 [1,0; 2,0] и ОВСНП до 0,9 с [0,5; 1,5] ($p < 0,001$). В группе 2 (ЦП) наиболее статистически значимым оказалось уменьшение ОДПК в Т2 до 14,3 м [13,0; 15,3] по сравнению с Т1 — 18,7 [17,3; 21,7] ($p < 0,05$). Сравнительная оценка динамики показателей контрольного заплыва у лабораторных крыс в Т1 и Т2 приведена в табл. 7.

На следующем этапе проводился анализ изменения параметров, определяющих степень когнитивных функций головного мозга, в Т2 в группах 1 (ФП) и 2 (ЦП) по сравнению с группой 3 (контроль) — до введения БИЦ. В результате было отмечено статистически значимое снижение следующих показателей в Т2 по сравнению с Т1: ОДПК, КВхЦС, КВыхЦС, ОВЦС, КВхСНП, КВыхСНП и ОВСНП ($p < 0,05$). Вместе с тем наблюдалось статистически значимое снижение ОДПК, КВхСНП, КВыхСНП по сравнению с группой 1 (ФП) ($p = 0,033$), что свидетельствует о более выраженных когнитивных нарушениях, чем в группе ФП. Сравнительная оценка динамики указанных показателей приведена в табл. 7.

В то же время у животных 3-й группы (контроль) отмечалось улучшение значения таких показателей, как: ОДПК, КВхЦС, КВыхЦС, ОВЦС, КВхСНП, КВыхСНП и ОВСНП, что, в свою очередь, характеризовало формирование у них пространственной памяти и навыков ориентации.

Так, в Т2 отмечено увеличение ОДПК до 20,4 м [18,5; 23,4], КВхЦС до 7,0 [7,0; 8,0], КВыхЦС до 7,0 [6,0; 8,0], ОВЦС до 24,0 с [21,6; 26,8], КВхСНП до 3,5 [3,0; 4,0], КВыхСНП до 3,5 [3,0; 4,0] и ОВСНП до 2,6 с [2,0; 3,1], ($p = 0,037$). В Т3 также сохранялась тенденция к улучшению следующих параметров: увеличение КВхЦС до 8,5 [8,0; 10,0], КВыхЦС до 8,5 [8,0; 9,0], ОВЦС до 30,3 с [29,4; 31,8], КВхСНП до 5,0 [5,0; 5,0], КВыхСНП до 5,0 [5,0; 5,0] и ОВСНП до 3,0 с [2,9; 3,2], ($p = 0,028$). Сравнительная оценка динамики изменения показателей контрольного заплыва у лабораторных крыс 3-й группы приведена в табл. 8.

На завершающем этапе исследования у животных группы 1 (ФП) проводилась сравнительная оценка

Таблица 2. Динамика биохимических показателей крови у лабораторных крыс в ходе эксперимента

Контрольные точки	Показатели			
	белок	билирубин	АЛТ	
T1, n = 70	71,05 [68,6;75,6]	3,2 [2,55;4,1]	98,6 [80,0;120,0]	
T2, n = 40	75,65 [71,15;78,7]*,***	2,25 [1,8;3,1]*	122,15 [101,45;154,3]*,***	
T2, n = 20	81,5 [76,2; 85,4]*	2,9 [2,4; 3,4]*	138,9 [131,0; 147,1]*	
T3	группа 1а (контр.), n = 16	73,0 [68,7;75,6]**	3,9 [3,25;4,25]	150,75 [132,9;172,9]*****
	группа 1б (БИЦ), n = 24	66,3 [59,3;78,6]**	2,9 [2,3; 3,4]	118 [102,0; 124,3]*****
	группа 2а (контр.), n = 10	75,6 [73,4; 76,5]	3,5 [3,1; 3,7]	126,9 [118,2; 131,8]
	группа 2б (БИЦ), n = 10	69,2 [68,3; 71,5]	3,1 [2,7; 3,5]	126,9 [118,2; 131,8]
T4	группа 1а (контр.), n = 16	71,0 [68,1; 73,3]***	3,2 [2,2;4,1]	156,5 [127,1;182,15]
	группа 1б (БИЦ), n = 24	65,4 [63,3; 67,7]***	3,1 [1,9; 3,5]	148,6 [122,5; 200,1]***,****
	группа 2а (контр.), n = 10	77,0 [74,6; 81,1]	3,5 [3,2; 3,8]	164,9 [160,4; 171,5]
	группа 2б (БИЦ), n = 10	70,4 [68,5; 73,5]	3,2 [3,1; 3,8]	162,2 [157,7; 169,3]

$p < 0,05$ — критерий Вилкоксона (* — T1–T2; ** — T2–T3; *** — T2–T4; **** — T3–T4; ***** — T3 (контр.)–T3 (БИЦ)).

Таблица 3. Сравнительная оценка динамики изменения ВОСП у лабораторных крыс с индуцированными ФП и ЦП

№ заплыва	T1 (n = 70)	T2 Группа 1 (ФП), n = 40	T2 Группа 2 (ЦП), n = 20	T2 Группа 3 (контр.), n = 10
1	53,7 [33,8;60,0]	14,7 [7,9; 25,4]*	25,0 [20,0;44,9]*,**	10,6 [7,5;14,1]*****
20	2,0 [1,2; 3,0]	2,9 [2,2; 4,4]*	4,0 [3,5; 5,1]***	1,6 [1,4;2,0]***,****

T-критерий Уилкоксона: * — $p = 0,008$ (T 2–T1). U-критерий Манна–Уитни: ** — $p = 0,009$ (T2 (ЦП)–T2 (ФП)); *** — $p < 0,0001$ (T2 (контр.)–T2 (ФП)); **** — $p < 0,0001$ (T2 (контр.)–T2 (ЦП)).

Таблица 4. Сравнительная оценка динамики изменения ВОСП у лабораторных крыс контрольной группы

№ заплыва	T1 (n = 70)	T2 (n = 10)	T3 (n = 10)
1	53,7 [33,8; 60,0]	10,6 [7,5; 14,1]*	11,0 [7,4; 13,3]*
20	2,0 [1,2; 3,0]	1,6 [1,4; 2,0]	1,3 [1,0; 1,7]

T-критерий Уилкоксона: * — $p < 0,05$ (T2–T1, T3–T1).

Таблица 5. Сравнительная оценка динамики изменения ВОСП у лабораторных крыс в контрольных подгруппах 1а (ФП-контр.) и 2а (ЦП-контр.) в T2 с T3

№ заплыва	T2 Группа 1 (ФП), n = 40	T3 Группа 1а (ФП-контр.), n = 16	T2 Группа 2 (ЦП), n = 20	T3 Группа 2а (ЦП-контр.), n = 10
1	14,7 [7,9; 25,4]	12,2 [7,2; 20,3]	25,0 [20,0; 44,9]	25,2 [17,5; 45,7]
20	2,9 [2,2; 4,4]	5,0 [4,1; 5,8]*	4,0 [3,5; 5,1]	5,7 [4,7; 6,0]*

T-критерий Уилкоксона: * — $p < 0,05$ (T3 (ФП-контр.)–T2 (ФП); T3 (ЦП-контр.)–T2 (ЦП)).

Таблица 6. Сравнительная оценка динамики изменения ВОСП у лабораторных крыс в группах 1 (ФП) (подгруппах 1а (ФП-контр.) и 1б (ФП-леч.)) и 2 (ЦП) (подгруппах 2а (ЦП-контр.) и 2б (ЦП-леч.)) в T2 с T3

№ заплыва	T2 Группа 1 (ФП), n = 40	T3 Группа 1а (ФП-контр.), n = 16	T3 Группа 1б (ФП-леч.), n = 24	T2 Группа 2 (ЦП), n = 20	T3 Группа 2а (ЦП-контр.), n = 10	T3 Группа 2б (ЦП-леч.), n = 10
1	14,7 [7,9;25,4]	12,2 [7,2;20,3]	13,7 [8,1;22,0]	25,0 [20,0;44,9]	25,2 [17,5;45,7]	17,3 [14,3;23,2]
20	2,9 [2,2;4,4]	5,0 [4,1;5,8]*	2,3 [2,0;4,7]*	4,0 [3,5;5,1]	5,7 [4,7;6,0]**	3,0 [1,9;3,6]**

U-критерий Манна–Уитни: * — $p = 0,011$ (T3 (ФП-леч.)–T3 (ФП-контр.)); ** — $p = 0,002$ (T3 (ЦП-леч.)–T3 (ЦП-контр.))

Таблица 7. Сравнительная оценка динамики изменения показателей контрольного запыла у лабораторных крыс в Т1 и Т2

Показатель	Т 1 (n = 70)	Т 2 Группа 1 (ФП) (n = 40)	Т 2 Группа 2 (ЦП), n = 20	Т 2 Группа 3 (контр.), n = 10
ОДПК (м)	18,7 [17,3; 21,7]	15,3 [13,7; 16,9]*	14,3 [13; 15,3]***	20,4 [18,5; 23,4]***, ****
КВхЦС	5,0 [5,0; 6,0]	4,0 [4,0; 5,0]*	4,0 [4,0; 4,5]*	7,0 [7,0; 8,0]***, ****
КВыхЦС	5,0 [5,0; 6,0]	4,0 [4,0; 5,0]*	4,0 [4,0; 4,0]*	7,0 [6,0; 8,0]***, ****
ОВЦС (с)	16,5 [14,2; 20,8]	13,7 [11,6; 16,3]*	13,5 [11,8; 14,0]*	24,0 [21,6; 26,8]***, ****
КВхСНП	2,0 [2,0; 3,0]	1,0 [1,0; 2,0]*	1,0 [1,0; 1,0]**	3,5 [3,0; 4,0]***, ****
КВыхСНП	2,0 [2,0; 3,0]	1,0 [1,0; 2,0]*	1,0 [1,0; 1,0]**	3,5 [3,0; 4,0]***, ****
ОВСНП (с)	1,6 [1,2; 2,2]	0,9 [0,5; 1,5]*	0,6 [0,5; 0,7]*	2,6 [2,3; 1,0]***, ****

T-критерий Уилкоксона: * — $p < 0,05$ (Т2–Т1). U-критерий Манна–Уитни: ** — $p = 0,033$ (Т2 (ЦП)–Т2 (ФП)); *** — $p < 0,0001$ (Т2 (контр.)–Т2 (ФП)); **** — $p < 0,0001$ (Т2 (контр.)–Т2 (ЦП)).

Таблица 8. Сравнительная оценка динамики изменения показателей контрольного запыла у лабораторных крыс третьей группы

Показатель	Т1 (n = 70)	Т2 (n = 10)	Т3 (n = 10)
ОДПК (м)	18,7 [17,3; 21,7]	20,4 [18,5; 23,4]*	21,8 [19,5; 24,6]
КВхЦС	5,0 [5,0; 6,0]	7,0 [7,0; 8,0]*	8,5 [8,0; 10,0]*
КВыхЦС	5,0 [5,0; 6,0]	7,0 [6,0; 8,0]*	8,0 [8,0; 9,0]*
ОВЦС (с)	16,5 [14,2; 20,8]	24,0 [21,6; 26,8]*	30,3 [29,4; 31,8]*
КВхСНП	2,0 [2,0; 3,0]	3,5 [3,0; 4,0]*	5,0 [5,0; 5,0]*
КВыхСНП	2,0 [2,0; 3,0]	3,5 [3,0; 4,0]*	5,0 [5,0; 5,0]*
ОВСНП (с)	1,6 [1,2; 2,2]	2,6 [2,0; 3,1]*	3,0 [2,9; 3,2]*

T-критерий Уилкоксона: * — $p < 0,05$ (Т2–Т1, Т3–Т2).

Таблица 9. Сравнительная оценка динамики изменения показателей контрольного запыла у лабораторных крыс с ФП в Т2 и Т3

Показатель	Т2 Группа 1 (ФП), n = 40	Т2 Группа 2 (ЦП), n = 20	Т3 Группа 1а (ФП–контр.), n = 16	Т3 Группа 1б (ФП–леч.) n = 24
ОДПК (м)	15,3 [13,7; 16,9]	14,3 [13,0; 15,3]	15,8 [10,5; 18,3]	17,7 [15,5; 18,8]
КВхЦС	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [4,0; 4,5]	6,0 [5,0; 6,0]*	7,0 [6,0; 7,5]*
КВыхЦС	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [4,0; 4,0]	5,0 [5,0; 6,0]*	7,0 [6,0; 7,0]*
ОВЦС (с)	13,7 [11,6; 16,3]	13,5 [11,8; 14,0]	22,3 [20,8; 24,7]*	26,4 [23,2; 30,3]*
КВхСНП	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	2,0 [1,0; 2,0]	3,0 [2,5; 4,0]*
КВыхСНП	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	2,0 [1,0; 2,0]	3,0 [2,5; 4,0]*
ОВСНП (с)	0,9 [0,5; 1,5]	0,6 [0,5; 0,7]	0,7 [0,5; 1,2]	2,3 [1,8; 2,8]*

T-критерий Уилкоксона: * — $p < 0,05$ (Т3 (ФП–леч.)–Т2 (ФП); Т3 (ФП–контр.)–Т2 (ФП); Т3 (ФП–контр.)–Т2 (ЦП)).

динамики изменения показателей контрольного запыла в Т2 и Т3 после окончания терапии БИЦ. В результате в опытной подгруппе 1б (ФП–леч.) отмечалось статистически значимое увеличение таких показателей, как КВхЦС, КВыхЦС, ОВЦС, КВхСНП, КВыхСНП и ОВСНП ($p < 0,001$), в то время как в контрольной подгруппе 1а (ФП–контр.) регистрировалось повышение только КВхЦС, КВыхЦС, ОВЦС ($p = 0,005$), а в показателях КВхСНП, КВыхСНП и ОВСНП статистически значимых различий не наблюдалось. Сравнительная оценка динамики указанных показателей приведена в табл. 9.

Такое же исследование проводилось у животных группы 2 (ЦП). В опытной подгруппе 2б (ЦП–леч.) наблюдалось статистически значимое увеличение КВхЦС, КВыхЦС, ОВЦС, КВхСНП, КВыхСНП и ОВСНП ($p < 0,001$), при этом в контрольной подгруппе 2а (ЦП–контр.) статистически значимых изменений данных показателей не отмечено. Это позволило сделать вывод, что степень выраженности когнитивных нарушений при ЦП была выше, чем у животных с ФП, и, вероятно, требует более длительной коррекции БИЦ. Сравнительная оценка динамики изменения показателей контрольного запыла у лабораторных крыс группы 2 (ЦП) в Т2 и Т3, приведена в табл. 10.

Таблица 10. Сравнительная оценка динамики изменения показателей контрольного заплыва у лабораторных крыс с ЦП в Т2 и Т3

Показатель	Т2 Группа 1 (ФП), n = 40	Т2 Группа 2 (ЦП), n = 20	Т3 Группа 2а (ЦП-контр.), n = 10	Т3 Группа 2б (ЦП-леч.), n = 10
ОДПК (м)	15,3 [13,7; 16,9]	14,3 [13,0; 15,3]	13,8 [11,9; 15,1]	17,3 [14,3; 17,9]
КВхЦС	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [4,0; 4,5]	4,0 [4,0; 5,0]*	6,5 [6,0; 8,0]*
КВыхЦС	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [4,0; 4,0]	4,0 [4,0; 5,0]*	6,0 [6,0; 7,0]*
ОВЦС (с)	13,7 [11,6; 16,3]	13,5 [11,8; 14,0]	14,2 [12,8; 15,3]*	22,5 [19,8; 25,4]*
КВхСНП	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 2,0]*	3,0 [2,0; 3,0]*
КВыхСНП	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 2,0]*	3,0 [2,0; 3,0]*
ОВСНП (с)	0,9 [0,5; 1,5]	0,6 [0,5; 0,7]	0,6 [0,5; 1,2]*	1,7 [1,2; 2,1]*

Т-критерий Уилкоксона: * — $p < 0,05$ (Т3 (ЦП-леч.)–Т2 (ЦП); Т3 (ЦП-контр.)–Т2 (ЦП); Т3 (ЦП-контр.)–Т2 (ФП)).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты применения БИЦ в течение 4 нед у лабораторных животных с индуцированным тяжелым фиброзом и циррозом печени приводило к длительно сохраняющемуся уменьшению выраженности фибротических изменений в печеночной ткани, а также к регрессии цирроза печени у крыс. Данные изменения сопровождались временным, статистически значимым снижением активности АЛТ в сыворотке крови только на фоне проводимой терапии. При этом увеличение активности АЛТ через 4 нед после окончания курса терапии БИЦ, вероятно, свидетельствовало о необходимости более длительного назначения исследуемого препарата на поздних стадиях хронических диффузных заболеваний печени.

Также стоит отметить, что в контрольной группе, которой не проводилась индукция тяжелого ФП и ЦП, параметры, свидетельствующие о развитии когнитивных нарушений, показывали положительную динамику, что говорит о развитии у крыс данной группы памяти и пространственной ориентации.

В группах крыс с индуцированным тяжелым ФП и ЦП отмечены признаки нарушений когнитивных функций, которые проявлялись в виде нарушений памяти и пространственного ориентирования, что подтверждалось увеличением ВОСП при прохождении тренировочного комплекса и уменьшением КВхЦС, КВыхЦС, ОВЦС, КВхСНП, КВыхСНП и ОВСНП при проведении контрольного

комплекса. Полученные данные указывают на развитие у крыс признаков энцефалопатии на фоне индукции тяжелого ФП и ЦП. При этом в группе с ЦП когнитивные нарушения были выражены в большей степени, чем у группы с ФП.

Применение БИЦ в течение 4 нед приводило к регрессу когнитивных нарушений у крыс данных подгрупп, о чем свидетельствовало улучшение оцениваемых показателей при выполнении контрольного комплекса в ВЛМ со скрытой платформой, что может быть обусловлено уменьшением выраженности воспалительных изменений в ткани печени на фоне проводимой терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (протокол № 247 от 26.01.2021).

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017.
2. Козлов К.В. Хронические вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение, наблюдение и экспертиза в Военно-медицинских учреждениях: дис. ... докт. мед. наук. СПб.: ВМедА им. С.М. Кирова, 2016. 347 с.
3. Рудакова А.В., Гусев Д.А., Усков А.Н., Лобзин Ю.В. Противовирусная терапия хронического гепатита С (1 генотип) в России: затраты и эффективность // Журнал инфектологии. 2015. Т. 7, № 1. С. 91–98.
4. Чуланов В.П., Исаков В.А., Жданов К.В., и др. Промежуточные результаты международного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «MOSAIC» по оценке эпидемиологии, субъективных и экономических исходов лечения хронического вирусного гепатита С // Инфекционные болезни. 2018. Т. 16, № 1. С. 5–14. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-1-5-14
5. Шестакова Л.Д., Попович Л.Д., Потапчик Е.Г., Блохина Н.П. Возможный социально-экономический эффект от внедрения инновационной технологии лечения хронического гепатита С

- в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016. № 2. С. 15–22.
6. Эсауленко Е.В., Сухорук А.В., Ганченко Р.А. Оценка эффективности затрат на противовирусную терапию хронического вирусного гепатита С (1 генотип) у пациентов с циррозом печени // *Инфекционные болезни*. 2017. Т. 15, № 1. С. 55–60. DOI: 10.20953/1729-9225-2017-1-55-60
 7. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus // *Clinical Microbiology and Infection*. 2011. Vol. 17, No. 2. P. 107–115. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03432.x
 8. Жданов К.В., Захаренко С.М., Гусев Д.А., и др. Особенности микроэкологии кишечника у больных циррозом печени // *Лечение и профилактика*. 2012. № 3 (4). С. 36–49.
 9. Захаренко С.М. Роль микробиоты в жизни человека и перспективы профилактического применения пробиотиков // *Медицинский совет*. 2017. № 15. С. 61–67. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-15-61-67
 10. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Тertychnyy A.C., и др. Clostridium difficile-ассоциированная болезнь // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015. Т. 25, № 6. С. 5–17.
 11. Ковеленов А.Ю., Лобзин Ю.В., Светлов В.Н. Новые возможности клинического применения перфторорганических соединений. Эффективность перфторана в терапии тяжелых форм вирусных гепатитов // *MEDLINE.RU. Российский биомедицинский журнал*. 2004. Т. 5. С. 86.
 12. Кузьмина Т.Ю., Тихонова Е.П., Тихонова Ю.С., и др. Отечественные интерфероны в лечении хронического гепатита С // *Инфекционные болезни*. 2015. Т. 13, № S1. С. 184.
 13. Лобзин Ю.В., Горячева Л.Г., Рогозина Н.В. Возможности и перспективы лечения хронического гепатита С у детей и взрослых (обзор литературы) // *Медицина экстремальных ситуаций*. 2015. № 2 (52). С. 8–16.
 14. Сукачев В.С. Оценка морфофункционального состояния тонкой кишки у больных хроническим гепатитом С: дис. ... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА им. С.М. Кирова, 2012. 106 с.
 15. Эсауленко Е.В., Сухорук А.В., Иванова Н.В. Возможности элиминации парантеральных вирусных гепатитов на территории Российской Федерации и Северо-Западного федерального округа. В сб.: *Актуальные вопросы фундаментальной, клинической медицины и фармации. Сборник научных статей по материалам научно-практической конференции с международным участием, посвященной 25-летию Института медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого* / Под ред. В.Р. Вебера, Р.А. Сулиманова. Новгород, 2018. С. 230–233.
 16. Жданов К.В., Саулевич А.В., Козлов К.В., и др. Применение бициклола в терапии тяжелого фиброза печени: экспериментальное обоснование // *Журнал инфектологии*. 2020. Т. 12, № 5. С. 93–100. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-5-93-100
 17. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016. Т. 26, № 4. С. 71–102.
 18. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., et al. Hepatic encephalopathy in Chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver // *Hepatology*. 2014. Vol. 60, No. 2. P. 715–735. DOI: 10.1002/hep.27210
 19. Куртуков М.В. Дисбиоз кишечника у больных вирусными циррозами печени с печеночной энцефалопатией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2016. 22 с.
 20. Саулевич А.В. Клинико-экспериментальное обоснование коррекции дисбиоза кишечника у больных вирусными циррозами печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2019. 18 с.
 21. Бедарев А.В., Черненко М.Г. Применение пункционной биопсии печени у крыс с целью изучения заболеваний печени // *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2018. Т. 37, № S1–1. С. 59–62.
 22. Жданов К.В., Саулевич А.В., Карев В.Е., и др. Сравнительная оценка эффективности применения аспирационной и автоматической систем для перкутанной биопсии печени у экспериментальных крыс // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2019. № 2 (66). С. 96–101.
 23. Скуратов А.Г. Тетрахлорметановая модель гепатита и цирроза печени у крыс // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012. № 9. С. 37–40.
 24. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C // *Hepatology*. 1996. Vol. 24, No. 2. P. 289–293. DOI: 10.1002/hep.510240201
 25. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H., Manns M., Scheuer P.J. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging // *Hepatology*. 1994. Vol. 19, No. 6. P. 1513–1520.
 26. Ивлиева А.Л., Петрицкая Е.Н., Рогаткин Д.А., Демин В.А. Методические особенности применения водного лабиринта Морриса для оценки когнитивных функций животных // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2015. Т. 102, № 1. С. 3–17.
 27. Чернюк Д. П., Большакова А.В., Власова О.Л., Безпрозванный И.Б. Возможности и перспективы поведенческого теста «водный лабиринт Морриса» // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 2021. Т. 107, № 3. С. 267–287. DOI: 10.31857/S0869813921030043
 28. Морозов С.В., Исаков В.А., Каганов Б.С. Современные методы неинвазивной оценки выраженности фиброза печени // *Инфекционные болезни*. 2009. Т. 7, № 4. С. 44–49.
 29. Карев В.Е. Клинические и иммуноморфологические аспекты патогенеза хронической HBV- и HCV-инфекции: автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2016. 22 с.
 30. Цинзерлинг А.В., Цинзерлинг В.А. Современные инфекции: патологическая анатомия и вопросы патогенеза: руководство. 2-е изд., доп. и испр. СПб.: Сотис, 2002. 346 с.
 31. Цинзерлинг В.А., Эсауленко Е.В., Карев В.Е., и др. Клинико-морфологические сопоставления при оккультном гепатите В // *Архив патологии*. 2017. Т. 79, № 6. С. 8–13. DOI: 10.17116/ptol20177968-13
 32. Jocelyn H., Bruce-Gregorios M.D. Histopathologic techniques. Philippines: Good Will Bookstore, 1974. 600 p.
 33. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C., et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Hepatology*. 1981. Vol. 1, No. 5. P. 431–435. DOI: 10.1002/hep.1840010511
 34. Morris R. Spatial localization does not require the presence of local cues // *Learning and motivation*. 1981. Vol. 12. P. 239–260. DOI: 10.1016/0023-9690(81)90020-5
 35. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat // *Journal of Neuroscience Methods*. 1984. Vol. 11, No. 1. P. 47–60. DOI: 10.1016/0165-0270(84)90007-4
 36. Сюрин В.Н., Белоусова Р.В., Соловьев Б.В., и др. Методы лабораторной диагностики вирусных болезней животных: справочник. М.: Агропромиздат, 1986. 351 с.

REFERENCES

1. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Kozlov KV. *Khronicheskiye virusnyye gepatity: klinika, diagnostika, lecheniye, nablyudeniye i ekspertiza v Voyenno-meditsinskikh uchrezhdeniyakh* [dissertation]. Saint Petersburg: S.M. Kirov Military Medical Academy Publishing House; 2016. 347 p. (In Russ.)
3. Rudakova AV, Gusev DA, Uskov AN, Lobzin YuV. Antiviral therapy in chronic hepatitis C (g1) in Russia: cost and effectiveness. *Journal Infectology*. 2015;7(1):91–98. (In Russ.)
4. Chulanov VP, Isakov VA, Zhdanov KV. Interim results of the international multicenter prospective observational study to evaluate the epidemiology, humanistic and economic outcomes of treatment for chronic hepatitis C virus (HCV) (Mosaic). 2018;16(1):5–14. (In Russ.) DOI: 10.20953/1729-9225-2018-1-5-14
5. Shestakova IV, Popovich LD, Potapchik EG, Blokhina NP. Possible socioeconomic effect of the introduction of innovative treatment technology for chronic hepatitis C in Russia. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2016;(2):15–22. (In Russ.)
6. Esaulenko EV, Sukhoruk A, Ganchenko RA. Evaluation of the cost-effectiveness of antiviral therapy for chronic viral hepatitis C (genotype 1) in patients with liver cirrhosis. *Infectious Diseases*. 2017;15(1):55–60. (In Russ.) DOI: 10.20953/1729-9225-2017-1-55-60
7. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(2):107–115. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03432.x
8. Zhdanov KV, Zakharenko SM, Gusev DA, et al. The characteristics of micro-ecology of intestine in patients with hepatocirrhosis. *Lechenie i profilaktika*. 2012;(3 (4)):36–49. (In Russ.)
9. Zakharenko SM. Role of microbiota in human life and the prospects for the preventive use of probiotics. *Meditsinskiy sovet*. 2017;(15):61–67. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2017-15-61-67
10. Ivashkin VT, Shifrin OS, Tertychny AS, et al. Clostridium difficile-associated disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):5–17. (In Russ.)
11. Kovelonov AY, Lobzin YuV, Svetlov VN. New possibilities of clinical application of perfluoroorganic compounds. The effectiveness of perftoran in the treatment of severe forms of viral hepatitis. *MEDLINE.RU. Russian biomedical journal*. 2004;5:86. (In Russ.)
12. Kuzmina TYu, Tikhonova EP, Tikhonova YuS, et al. Domestic interferons in the treatment of chronic hepatitis C. *Infectious Diseases*. 2015;13(S1):184. (In Russ.)
13. Lobzin YuV, Goryacheva LG, Rogozina NV. Capabilities and perspectives of chronic hepatitis C treatment in children and adults. *Extreme Medicine*. 2015;(2(52)):8–16. (In Russ.)
14. Sukachev VS. *Otsenka Morfofunktsional'nogo sostoyaniya tonkoy kishki u bol'nykh khronicheskim gepatitom S* [dissertation]. Saint Petersburg: S.M. Kirov Military Medical Academy Publishing House; 2012. 106 p.
15. Esaulenko EV, Sukhoruk AV, Ivanova NV. Possibilities of elimination of parenteral viral hepatitis in the territory of the Russian Federation and the Northwestern Federal District. In: Weber V.R., Sulimanov R.A., eds. *Topical issues of fundamental, clinical medicine and pharmacy*. Collection of scientific articles based on the materials of the scientific and practical conference with international participation, dedicated to the 25th anniversary of the Institute of Medical Education of Novgorod State University named after Yaroslav the Wise. 2018. P. 230–233. (In Russ.)
16. Zhdanov KV, Saulevich AV, Kozlov KV, et al. The use of bicyclol in the treatment of severe liver fibrosis: experimental rationale. *Journal Infectology*. 2020;12(5):93–100. (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-5-93-100
17. Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Treatment of liver cirrhosis complications: clinical guidelines of the russian scientific liver society and russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):71–102. (In Russ.)
18. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in Chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715–735. DOI: 10.1002/hep.27210
19. Kurtukov MV. *Disbioz kishchnika u bol'nykh virusnymi tsirroзами pečeni s pechenochnoy entsefalopatiyey* [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2016. 22 p. (In Russ.)
20. Saulevich AV. *Kliniko-eksperimental'noye obosnovaniye korrektsii disbioza kishchnika u bol'nykh virusnymi tsirroзами pečeni* [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2019. 18 p. (In Russ.)
21. Bedarev AV, Chernenok MG. Application of the functional liver biopsies in rats with the purpose of research of liver diseases. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2018;37(S1–1):59–62. (In Russ.)
22. Zhdanov KV, Saulevich AV, Karev VE, et al. A comparative evaluation of the effectiveness of aspiration and automatic systems for percutaneous liver biopsy in experimental rats. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(2 (66)):96–101. (In Russ.)
23. Skuratov AG. Tetrachloromethane model of hepatitis and cirrhosis in rats. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;(9):37–40. (In Russ.)
24. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996;24(2):289–293. DOI: 10.1002/hep.510240201
25. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. 1994;19(6):1513–1520.
26. Ivlieva AL, Petritskaya EN, Rogatkin DA, Demin VA. Methodical features of the application of morris water maze for estimation of cognitive functions in animals. *Russian Journal of Physiology*. 2015;102(1):3–17. (In Russ.)
27. Chernyuk DP, Bol'shakova AV, Vlasova OL, Bezprozvanny IB. Opportunities and prospects of the behavioral test "Morris water maze". *Russian Journal of Physiology*. 2021;107(3):267–287. DOI: 10.31857/S0869813921030043
28. Morozov SV, Isakov VA, Kaganov BS. Modern methods of non-invasive evaluation of the severity of hepatic fibrosis. *Infectious diseases*. 2009;7(4):44–49. (In Russ.)
29. Karev VE. *Klinicheskiye i immuno-morfologicheskiye aspekty patogeneza khronicheskoy HBV- i HCV-infektsii* [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2016. 22 p. (In Russ.)
30. Tsinzerling AV, Tsinzerling VA. *Modern infections: pathological anatomy and issues of pathogenesis: a guide*. 2nd ed., add. and correct. Saint Petersburg: Sotis Publisher; 2002. 346 p.
31. Tsinzerling VA, Esaulenko EV, Karev VE, et al. Clinical and morphological correlations in occult hepatitis B. *Arkhiv Patologii*. 2017;79(6):8–13. (In Russ.) DOI: 10.17116/patol20177968-13
32. Jocelyn H, Bruce-Gregorios MD. *Histopathologic techniques*. Philippines: Good Will Bookstore; 1974. 600 p.

33. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5): 431–435. DOI: 10.1002/hep.1840010511

34. Morris R. Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and motivation*. 1981;12:239–260. DOI: 10.1016/0023-9690(81)90020-5

35. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*. 1984;11(1):47–60. DOI: 10.1016/0165-0270(84)90007-4

36. Syurin VN, Belousova RV, Solovyov BV, et al. *Methods for laboratory diagnosis of animal viral diseases*. Directory. Moscow: Agropromizdat Publisher; 1986. 351 p. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Максим Геннадьевич Черненко**, курсант 6 курса 3 факультета; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: maksim.chernenok090@yandex.ru

Андрей Валерьевич Саулевич, канд. мед. наук, доцент; Author ID: 884912; eLibrary SPIN: 9356-8410; e-mail: saulevich_andrei@mail.ru

Константин Валерьевич Жданов, член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор; Author ID: 552852; eLibrary SPIN: 7895-2075; e-mail: zhdanovkv@rambler.ru

Юрий Федорович Захаркив, канд. мед. наук, доцент; Author ID: 325572; eLibrary SPIN: 6541-9803; e-mail: zufbiology@gmail.com

Константин Вадимович Козлов, докт. мед. наук, профессор; Author ID: 695979; eLibrary SPIN: 7927-9076; e-mail: kosttiak@mail.ru

Виталий Сергеевич Сукачев, канд. мед. наук; Author ID: 869469; eLibrary SPIN: 4140-6250; e-mail: dr.sukachev@gmail.com

Сергей Михайлович Захаренко, канд. мед. наук, доцент; Author ID: 325540; eLibrary SPIN: 7189-2392; e-mail: zsm1@mail.ru

Руслан Маратович Мухтаров, адъюнкт кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний); Author ID: 1042063; eLibrary SPIN: 1005-6881; e-mail: kadetokk1@yandex.ru

Вадим Евгеньевич Карев, докт. мед. наук; Author ID: 788381; eLibrary SPIN: 7503-3253; e-mail: vadimkarev@yandex.ru

Тимофей Васильевич Гаврилюк, адъюнкт кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний); Author ID: 1142456; eLibrary SPIN: 9515-3727; e-mail: Gtv-25@mail.ru

Константин Сергеевич Иванов, докт. мед. наук, профессор; Author ID: 882347; eLibrary SPIN: 6281-1920; e-mail: saulevich_andrei@mail.ru

Юрий Иванович Ляшенко, докт. мед. наук, профессор; Author ID: 882349; eLibrary SPIN: 5404-0988; e-mail: saulevich_andrei@mail.ru

Сергей Сергеевич Жабров, канд. мед. наук; Author ID: 877447; eLibrary SPIN: 7755-7210; e-mail: dr.sukachev@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Maksim G. Chernenok**, cadet of the 6th year of the 3rd faculty; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; e-mail: maksim.chernenok090@yandex.ru

Andrey V. Saulevich, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor; Author ID: 884912; eLibrary SPIN: 9356-8410; e-mail: saulevich_andrei@mail.ru

Konstantin V. Zhdanov, corresponding member of RAS, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; Author ID: 552852; eLibrary SPIN: 7895-2075; e-mail: zhdanovkv@rambler.ru

Yuriy F. Zakharkiv, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor; Author ID: 325572; eLibrary SPIN: 6541-9803; e-mail: zufbiology@gmail.com

Konstantin V. Kozlov, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; eLibrary SPIN: 7927-9076; Author ID: 695979; e-mail: kosttiak@mail.ru

Vitaliy S. Sukachev, M.D., Ph.D. (Medicine); Author ID: 869469; eLibrary SPIN: 4140-6250; e-mail: dr.sukachev@gmail.com

Sergey M. Zakharenko, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor; Author ID: 325540; eLibrary SPIN: 7189-2392; e-mail: zsm1@mail.ru

Ruslan M. Mukhtarov, Adjunct of the Infectious Diseases Department (with a course in Medical Parasitology and Tropical Diseases); Author ID: 1042063; eLibrary SPIN: 1005-6881; e-mail: kadetokk1@yandex.ru

Vadim E. Karev, M.D., D.Sc. (Medicine); Author ID: 788381; eLibrary SPIN: 7503-3253; e-mail: vadimkarev@yandex.ru

Timofey V. Gavriilyuk, Adjunct of the Infectious Diseases Department (with a course in Medical Parasitology and Tropical Diseases); Author ID: 1142456; eLibrary SPIN: 9515-3727; e-mail: Gtv-25@mail.ru

Konstantin S. Ivanov, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; Author ID: 882347; eLibrary SPIN: 6281-1920; e-mail: saulevich_andrei@mail.ru

Yuriy I. Lyashenko, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; Author ID: 882349; eLibrary SPIN: 5404-0988; e-mail: saulevich_andrei@mail.ru

Sergey S. Zhabrov, M.D., Ph.D. (Medicine); Author ID: 877447; eLibrary SPIN: 7755-7210; e-mail: dr.sukachev@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author