

ПРИМЕНЕНИЕ БИЦИКЛОЛА В ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ

К.В. Жданов¹, А.В. Саулевич¹, К.В. Козлов¹, С.М. Захаренко¹, В.С. Сукачев¹, В.Е. Карев², Ю.Ф. Захаркив¹, И.В. Потехин¹, Р.М. Мухтаров¹, К.В. Касьяненко¹, С.С. Карякин¹, М.Г. Черенок¹

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

² Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

The use of bicyclol in the treatment of severe liver fibrosis: experimental rationale

K.V. Zhdanov¹, A.V. Saulevich¹, K.V. Kozlov¹, S.M. Zakharenko¹, V.S. Sukachev¹, V.E. Karev², Yu.F. Zakharkiv¹, I.V. Potekhin¹, R.M. Mukhtarov¹, K. Kasianenko¹, S.S. Karyakin¹, M.G. Chernenok¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

² Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Disease, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель. Определить выраженность антифибротического действия препарата Бициклом® — перспективного средства для комплексного лечения хронических диффузных заболеваний печени различной этиологии.

Материалы и методы. В исследование включены 40 самцов крыс линии Wistar, массой 180–200 г, у которых индуцирован токсический фиброз печени стадии F3. Контрольную группу составили 16 особей, получавших обычный рацион питания, опытную — 24, которым, помимо стандартного рациона питания, был назначен препарат Бициклом® в течение 30 суток. Оценка результатов применения препарата проводилась с использованием гистологического исследования, методов биохимического, молекулярно-биологического и статистического анализа.

Результаты. В группе особей, получавших препарат Бициклом®, внутридольковый фиброз после окончания терапии сохранялся в 4,16 % случаев ($p < 0,001$), фиброз стромы портальных трактов отмечен в 62,5 % случаев ($p < 0,001$), частота выявления перипортального сегментарного фиброза составила 66,7 % ($p < 0,001$). По шкале METAVIR у животных из опытной группы отмечена регрессия фиброза до стадии F1–F2 в 16,6 %, при этом в контрольной группе изменения сохранялись на уровне тяжелого фиброза F3 у 62,5 % ($p < 0,05$), выявлено статистически значимое увеличение активности аланинаминотрансферазы и снижение концентрации общего белка у особей из контрольной группы. Изменений в показателях микробиоценоза кишечника в исследуемых группах не наблюдалось.

Заключение. Применение препарата Бициклом® приводит к выраженному уменьшению фибротических изменений в печеночной ткани экспериментальных животных и сопровождалось временным снижением активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови. В ходе исследования не установлено корреляционных зависимостей между терапевтическими эффектами исследуемого препарата и состоянием микробиоценоза кишечника.

Ключевые слова: индукция фиброза, антифибротический, бициклом, эксперимент, биопсия печени.

Abstract

Aim. To evaluate the antifibrotic effect of bicyclol with promising clinical effects on diffuse parenchymal liver diseases

Materials and methods: We have included 40 adult male Wistar rats (weight, 180 to 200g) with experimentally induced toxic F3 stage liver fibrosis. Control group consisted of 16 rats that received standart chow, experimental group of 24 rats also received 30-day bicyclol supply. To evaluate the results we used histological, biochemical, molecular genetic and statistical methods.

Results. In experimental group interlobular fibrosis was maintained in 4,16 % ($p < 0,001$) of cases after the end of the therapy, stromal fibrosis of portal tracts was observed in 62,5 % ($p < 0,001$) of cases. Periportal fibrosis detection rate in experimental group was 66,7 % ($p < 0,001$). Rats from experimental group showed regression of liver fibrosis to F1–F2 stage in 16,6 % (METAVIR) whereas control group had F3 stage liver fibrosis in 62,5 % ($p < 0,05$). Statistically significant increase in ALT activity and decreased total protein levels in control group were observed. No changes in gut microbiome profile in experimental animals were found.

Conclusion. Use of bicyclol led to pronounced suppression of liver fibrotic changes in laboratory animals and temporary decreased serum ALT level. Our study showed no link between therapeutic effects of the drug and gut microbiome status.

Key words: Fibrosis induction, antifibrotic, bicyclol, experiment, liver biopsy.

Введение

Среди основных проблем современного здравоохранения одно из первых мест традиционно занимают вирусные гепатиты различной этиологии, на долю которых приходится примерно 1,4 млн случаев смерти в год в результате острой инфекции, а также рака и цирроза печени, связанных с её воспалением, что сопоставимо с показателями смертности от ВИЧ и туберкулеза [1]. Современные схемы противовирусной терапии больных хроническими вирусными гепатитами обеспечивают либо длительную супрессию вирусной репликации (аналоги нуклеоз(т)идов при ХГВ), либо элиминацию возбудителя (препараты прямого противовирусного действия при ХГС). В то же время в ряде случаев этиотропная терапия не обеспечивает стабилизации или регрессии фибротических изменений в ткани печени (коморбидные пациенты, больные, получающие противовирусную терапию на стадиях тяжелого фиброза и компенсированного цирроза печени), что требует поиска новых терапевтических опций, связанных, прежде всего, с возможностями воздействия на неспецифические процессы фиброгенеза. Стоит отметить, что и другие заболевания печени, сопровождающиеся фиброобразованием, являются одними из основных причин развития 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.

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

Одним из перспективных препаратов линейки, так называемых гепатопротекторов, является бицикллол, обладающий способностью угнетения продукции фактора некроза опухоли (ФНО- α) активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, а также способствующий уменьшению интенсивности протекания свободнорадикальных процессов в клетках. Описанная противовоспалительная активность, клинически

проявляющаяся в виде нормализации активности печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза и аспартаминотрансфераза), теоретически должна сопровождаться антифибротическим эффектом [2].

Цель исследования — определить выраженность антифибротического действия препарата Бицикллол® — перспективного средства для комплексного лечения хронических диффузных заболеваний печени различной этиологии.

Задачи исследования

1. Оценить биохимические и гистологические показатели у крыс после терапии бицикллолом на стадии фиброза печени F3 в условиях эксперимента.

2. Установить взаимосвязь между терапевтическими эффектами исследуемого препарата, качественным и количественным состоянием микрофлоры кишечника у лабораторных животных.

Материалы и методы

Экспериментальная работа была выполнена на базе вивария Военно-медицинской академии им. 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. [3]; «Рекомендациями Комитетам по этике, проводящим экспертизу биомедицинских исследований» [4]; директивами Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС [5]. Исследования на животных были одобрены независимым этическим комитетом при ВМедА (20.06.2017, протокол № 191).

В исследование были включены 40 самцов крыс линии Wistar, массой 180–200 г, у которых индуцировали токсический фиброз печени (ФП), стадия F3. Длительность формирования ФП составила 53 дня.

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.

Далее методом случайной выборки лабораторные животные были разделены на 2 группы. Первая группа — контрольная, состоявшая из 16 крыс, которые получали обычный рацион питания, вторая группа — опытная, включавшая 24 крысы, которым назначался бицикллол® (БИЦ) внутрь в дозе 25 мг 2 раза в сутки (в утренние и вечерние часы) в течение 30 суток (рис.).



Рис. Дизайн исследования

Были определены контрольные точки, в которых выполнялась пункционная биопсия печени (ПБП), биохимическое исследование крови и определение видового состава микробоценоза кишечника: начальная точка 1 (Т1), которая соответствовала первым суткам эксперимента; промежуточные точки: точка 2 (Т2) — 55-е сутки (соответствующая стадии фиброза F3); точка 3 (Т3) — 85-е сутки (соответствующая периоду окончания терапии БИЦ) и конечная точка 4 (Т4) — 115-е сутки эксперимента (отдаленные результаты), в которой животное умерщвлялось, после чего производилось анатомическое вскрытие, печень извлекалась и направлялась в гистологическую лабораторию. Подробная методика проведения ПБП описана в работах [6, 7].

Индукция фиброза печени: выполнялась путем внутрибрюшинного введения 50% CCl₄ на оливковом масле из расчета 1 мл на килограмм массы тела животного два раза в неделю с интервалами между инъекциями 3 дня [8]. Всего было сделано 14 инъекций. Для потенцирования наступления фибротических изменений в печени животные получали 10% спирт через поилку в свободном доступе. На 53-и сутки эксперимента крысам было прекращена индукция ФП.

Гистологическая оценка

Для объективной оценки результатов использовался гистологический метод. Образцы помещались в раствор 10% нейтрального формалина, в котором фиксировались в течение 24 ч. После фиксации образцы подвергались дегидратации путем инкубации в изопропиловых спиртах, а затем пропитывались парафином по общепринятой методике. Из парафиновых блоков с помощью ротационного микротомы изготавливались срезы ткани толщиной 4 мкм, которые окрашивались гематоксилином-

эозином и пикрофуксином по Ван Гизон, после чего помещались под покровные стекла [9].

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 [10–16].

При гистологическом исследовании гепатобилотратов 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 воду ($+35^{\circ}\text{C}$), а затем накладывался венозный жгут у корня хвоста. Для пункции применялся инсулиновый шприц [17].

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

С целью выявления взаимосвязей по патофизиологическому вектору кишечник — печень, играющему одну из ведущих ролей в прогрессировании фибротических изменений в ткани печени, в ходе исследования был проанализирован видовой состав микробоценоза кишечника методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для проведения исследования был использован ПЦР в реальном времени с флуоресцентной детекцией результатов амплификации с применением тест-системы «Колонофлор» (ООО «АльфаЛаб», Санкт-Петербург). Метод основан на использовании олигонуклеотидов и меченых олигонуклеотидных зондов Taqman, комплементарных специфическим участкам генома каждого из определяемых микроорганизмов. Реакцию проводили в амплификаторе MiniOpticon (BioRad, США). Обсчет результатов осуществляли с использованием значений порогового цикла. Тотальную ядерную ДНК выделяли с применением набора реагентов «ДНК-Экспресс» («Литех», Санкт-Петербург) согласно инструкции производителя [18].

Статистический анализ

Статистический анализ собранных данных проведен на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 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 хи-квадрат (χ^2).

Результаты и обсуждение

По результатам биопсии печени в точке T2 у всех животных был обнаружен индуцированный фиброз печени (ФП), соответствующий стадии F3 по METAVIR. На следующей контрольной точке наблюдения (T3 — завершение курса терапии БИЦ) в опытной группе лабораторных крыс наблюдались гистологические признаки восстановления патоморфологических нарушений структуры печеночной ткани. Так, в группе животных, получавших БИЦ, внутридольковый фиброз (ВДФ) после окончания терапии сохранялся в 1 случае (4,16%), при том что в контрольной группе этот гистологический признак был выявлен в 12 случаях (75%), $p < 0,001$. Фиброз стромы порталных трактов (ФСПТ) в группе после терапии БИЦ выявлен в 15 случаях, что составило 62,5%, в контрольной группе — в 15 случаях (93,75%), $p < 0,001$. Частота выявления перипортального сегментарного фиброза (ПСФ) в группе получавших БИЦ составила 16 случаев (66,7%), тогда как в контрольной группе ПСФ встречался у всех крыс, $p < 0,001$. В результате интегральный показатель стадии ФП печени по шкале METAVIR распределился следующим образом: в группе опытных животных (БИЦ) у 20 крыс (83,3%) 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 фиброз (F3 по METAVIR) наблюдался у 10 крыс (62,5%), умеренный фиброз (F1 — F2 по

METAVIR) — у 6 (37,5%). Данные представлены в таблице 1.

В контрольной группе животных точно такая же морфологическая картина сохранялась в периоде наблюдения (T-4), а в группе контроля количество крыс с тяжелым фиброзом увеличилось до 12 (75%).

Таким образом, по результатам настоящего исследования в ходе 30-суточной терапии лабораторных крыс БИЦ, у которых был искусственно индуцирован ФП, соответствующий степени F-3 METAVIR, в сравнении с контрольной группой лабораторных животных было показано 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 (115-е сутки).

Более того, антифибротический эффект бициклола прямо коррелировал с противовоспалительной активностью изучаемого препарата (табл. 2). Так, по результатам биохимического анализа крови, выполненного в контрольных точках, было установлено, что на фоне индуцированного тяжелого ФП при сравнении T2 с T1 достоверно увеличивалась активность АЛТ 122,15 [101,45; 154,3] ($p < 0,05$). В ходе экспериментальной терапии БИЦ в опытной группе животных отмечалось достоверное снижение активности АЛТ — 118 [60,0; 131,0] по сравнению с контрольной группой — 150,75 [132,9; 172,9] ($p < 0,05$).

В группе животных, получавших лечение БИЦ, в точке T4 по сравнению с T2 наблюдалось достоверное увеличение активности АЛТ до 148 [91,5; 280,1] и снижение концентрации общего белка 65,4 [59,3; 78,6]. В группе контроля на данных точках продолжала сохраняться тенденция к гипопотеинемии — 71,0 [68,6; 73,25] ($p < 0,05$) на фоне высокой активности АЛТ. Таким образом, в отличие от антифибротического, противовоспалитель-

Таблица 1

Динамика фибротических изменений у лабораторных крыс на фоне терапии бициклолом (T2 и T3)

Показатель	T2 n = 40	T3	
		Группа 1 (контроль), n = 16	Группа 2 (БИЦ), n = 24
ВДФ «+»	100%	75%	4,16%*
ВДФ «-»	0%	25%	95,83%*
ФСПТ «+»	100%	93,75%	62,5%*
ФСПТ «-»	0%	6,25%	37,5%*
ПСФ «+»	100%	100%	66,7%*
ПСФ «-»	0%	0%	33,3%*
F1 — F2	0%	37,5%	83,3%*
F3	100%	62,5%	16,6%*

* — $p < 0,01$, $\chi^2 > 3$.

тельный эффект бициклола развивался в рамках данного эксперимента, вероятнее всего, только на фоне терапии исследуемым препаратом, четырехнедельного периода применения которого, видимо, недостаточно для формирования полноценного противовоспалительного ответа, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Учитывая взаимосвязь функционального состояния кишечника, прежде всего, качественного и количественного состава микрофлоры, и темпов прогрессирования фиброза, в качестве дополнительной задачи в исследовании анализировалось состояние микробиоциноза (МК) кишечника у лабораторных крыс (табл. 3). Данный анализ продемонстрировал, что в точке T2 (тя-

желый фиброз) отмечалось достоверное снижение общей бактериальной массы (ОБМ) до 10,4 [10,3;11,3]lg и показателей *Escherichia coli* до 5,9 [5,9;6,0]lg, возрастание показателей *Lactobacillus spp.* до 7,6 [6;8,3]lg, *Bifidobacterium spp.* до 11,1 [9,4;11,3]lg ($p<0,05$). Наблюдаемые изменения характерны для начальных дисбиотических изменений в кишечнике на фоне формирования ФП, способствующих повышению транслокации антигенов микроорганизмов за пределы кишечного гисто-гематического барьера, развития так называемой метаболической эндотоксинемии, что, в свою очередь, запускает процессы патоген-ассоциированного фиброгенеза по вектору кишечник – печень [19].

Таблица 2

Динамика биохимических показателей крови у лабораторных крыс в ходе эксперимента

Контрольные точки		Показатели		
		Белок	Билирубин	АЛТ
T1 n = 40		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] *
T3	Контр n = 16	72,05 [68,7; 75,5] **	3,9 [3,25; 4,25]	150,75 [132,9; 172,9] *****
	БИЦ n = 24	66,3 [59,3;78,6] **	2,9 [1,8; 5,9]	118 [60,0; 131,0] **
T4	Контр n = 16	71,0 [68,6;73,25] ***	3,2 [2,1; 4,1]	156,5 [127,1; 182,15]
	БИЦ n = 24	65,4 [59,3;78,6] ***	3,1 [0,6; 8,6]	148 [91,5; 280,1] ***,****

$p < 0,05$ – критерий Вилкоксона (* – T1 – T2; ** – T2 – T3; *** – T2 – T4;

**** – T3 – T4; ***** – T3 (контр) -T3 (БИЦ)).

Таблица 3

Сравнительная оценка показателей микробиоценоза кишечника у лабораторных крыс в ходе эксперимента (критерий Вилкоксона)

Показатели	Контрольные точки				
	T1 Me [Q1; Q3] lg n = 40	T2 Me [Q1; Q3] lg n = 40	T	Z	p
ОБМ	11,3 [10,7; 11,4]	10,4 [10,3; 11,3]	42	2,13	0,03*
LB spp.	7,5 [6,9; 8,3]	7,6 [6,0; 8,3]	38	2,06	0,03*
BB spp.	9,4 [8,4; 9,9]	11,1 [9,4; 11,3]	21	3,13	0,001*
E. coli	6,0 [5,7; 6,6]	5,9 [5,9; 6,0]	22,5	2,74	0,006*
BFG	10,9 [9,9; 11,3]	10,3 [10,0; 11,3]	101	0,13	0,89
F. prausnitzii	8,4 [7,8; 8,8]	8,3 [8,0; 9,3]	64,5	1,22	0,21
C B/F	2,3 [1,3; 3,0]	2,0 [1,6; 2,0]	79	0,97	0,33
C. difficile	1 [1; 1]	1 [1; 1]	1	0	0
KL spp.	1 [1; 1]	1 [1; 1]	9	1,2	0,2
CA spp.	1 [1; 1]	1 [1; 1]	1	0	0
S. aureus	1 [1; 1]	1 [1; 1]	1	1,34	0,17

* $p<0,05$ при сравнении с точкой T1.

Следует отметить, что после проведенной терапии бициклолом достоверные изменения в показателях МК у экспериментальных животных не наблюдались. Более того, они сохранились на том же уровне, что и до назначения исследуемого препарата. В этой связи, вероятнее всего, для анализа активации механизмов, характеризующих обратноразвитие взаимодействия в системе «кишечник — печень», изученного временного интервала было недостаточно либо терапия бициклолом не оказывала какого-либо существенного влияния на микробиоценоз лабораторных крыс. В этой связи нами планируется проведение исследования с более длительным наблюдением за изменениями показателей МК после проведенной терапии БИЦ с целью определения длительности терапии, достаточной для восстановления МК на фоне регрессии воспалительных и фибротических изменений в печени, что позволит приблизиться к разработке комплексного комбинированного подхода к патогенетической терапии хронических диффузных заболеваний печени различной этиологии, где основным клинически значимым проявлением является такой типовой патофизиологический процесс, как фиброгенез.

Заключение

Применение бициклола в течение 4 недель у лабораторных животных с индуцированным тяжелым фиброзом печени приводило к длительно сохраняющемуся уменьшению выраженности фибротических изменений в печеночной ткани и сопровождалось статистически значимым снижением активности АЛТ в сыворотке крови. При этом увеличение активности АЛТ через 4 недели после окончания курса терапии бициклолом, вероятно, свидетельствовало о необходимости более длительного назначения исследуемого препарата на поздних стадиях хронических диффузных заболеваний печени.

Пилотное исследование влияния противовоспалительной и антифибротической терапии бициклолом на функциональное состояние системы «кишечник — печень» не показало какой-либо достоверной взаимосвязи между терапевтическими эффектами исследуемого препарата, качественным и количественным состоянием микрофлоры кишечника у лабораторных животных, что, однако, полностью не исключает возможного обратноразвития взаимодействия по вектору «кишечник — печень» и требует дальнейшего углубленного изучения.

Литература

1. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту 2016-2021 // ВОЗ : сайт. — 2016. — URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250042/>

WHO-HIV-2016.06-rus.pdf;jsessionid = 3305A8ADD24EF0B4216E4BDA82AA4667?sequence=1 (дата обращения: 27.07.2020 г.).

2. Препарат Бициклол в лечении гепатитов различной этиологии. Вторая российско-китайская конференция, посвященная оригинальному лекарственному препарату Бициклол // Universal Medical Portal : сайт. — 2015. URL: https://umedp.ru/articles/preparat_bitsiklol_v_lechenii_gepatitov_razlichnoy_etiologii_vtoraya_rossiyskokitayskaya_konferentsi.html (дата обращения: 27.07.2020 г.).

3. Федеральный закон «О ветеринарии» текст с изменениями и дополнениями на 2020 г. — Текст : электронный // Гарант : справочно-правовая система. — URL: <https://base.garant.ru/10108225/> (дата обращения: 27.07.2020 г.).

4. Рекомендации Комитетам по Этике, проводящим экспертизу биомедицинских исследований / ВОЗ. — Москва; Женева, 2000. — 36 с.

5. Директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сент. 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей. — Текст : электронный // Гарант: справочно-правовая система. — URL: <https://base.garant.ru/70350564/> (дата обращения: 27.07.2020 г.).

6. Жданов, К.В. Сравнительная оценка эффективности применения аспирационной и автоматической систем для перкутанной биопсии печени у экспериментальных крыс / К.В. Жданов [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2019. — Т. 66, № 2. — С. 96 — 101.

7. Саулевич, А.В. Клинико-экспериментальное обоснование коррекции дисбиоза кишечника у больных вирусными циррозами печени: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.09 / Саулевич Андрей Валерьевич; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. — СПб., 2019. — 109 с.

8. Скуратов, А.Г. Тетрахлорметановая модель гепатита и цирроза печени у крыс / А.Г. Скуратов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2012. — № 9. — С. 37 — 40.

9. Исаков, В.А. Современные методы оценки выраженности фиброза печени / В.А. Исаков, С.В. Морозов, Б.С. Каганов // Инфекционные болезни. — 2009. — № 4. — С. 44 — 49.

10. Карев, В.Е. Клинические и иммуно-морфологические аспекты патогенеза хронической HBV- и HCV-инфекции : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук : специальность 14.01.09 / В.Е. Карев. — СПб., 2016. — 22 с.

11. Цинзерлинг, А.В. Современные инфекции: патологическая анатомия и вопросы патогенеза: руководство / А.В. Цинзерлинг, В.А. Цинзерлинг. — 2-е изд., доп. и испр. — СПб.: Сотис, 2002. — 346 с. — ISBN 5-85503-805-7.

12. Цинзерлинг, В.А. Клинико-морфологические сопоставления при оккультном гепатите В / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Архив патологии. — 2017. — Т. 79, № 6. — С. 8 — 13.

13. Bedossa, P. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C / P. Bedossa, T. Poynard // Hepatology. — 1996. — Vol. 24. — P. 289 — 293.

14. Desmet, V.J. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging / V.J. Desmet, M. Gerber, J.H. Hoofnagle, M. Manns et al. // Hepatology. — 1994. — Vol. 19, № 6. — P. 1513 — 1520.

15. Jocelyn, H. Histopathologic techniques / H. Jocelyn, M.D. Bruce-Gregorios. — Philippines: Good Will Bookstore, 1974. — 600 p. — ISBN 978-1521524701.

16. Knodell, R.G. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R.G. Knodell, K.G. Ishak, W.C. Black, T.S. Chen et al. // Hepatology. — 1981. — Vol. 1, № 5. — P. 431 — 435.

17. Методы лабораторной диагностики вирусных болезней животных : справочник / В.Н. Сюрин [и др.]. — М.: Агропромиздат, 1986. — 351 с.

18. Тарасова, Е.А. Экспресс — диагностика острых кишечных инфекций методом ПЦР / Е.А. Тарасова, М.А. Суворова // Гастроэнтерология. — 2011. — №. 4. — С. М33—М33а.

19. Карякин, С.С. Оценка функционального состояния кишечника у больных хроническим гепатитом С с избыточной массой тела: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.09 / Карякин Сергей Сергеевич; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. — Санкт — Петербург, 2019. — 131 с.

References

1. Global'naja strategija sektora zdavoohranenija po virusnomu gepatitu 2016-2021 [Internet]. World Health Organization; 2016 [cited 2020 Jul 27]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250042/WHO-HIV-2016.06-rus.pdf;jsessionid=3305A8ADD24EF0B4216E4BDA82AA4667?sequence=1/>.

2. Preparat Biciklol v lechenii gepatitov razlichnoj jetiologii. Vtoraja rossijsko-kitajskaja konferencija, posvjashhennaja original'nomu lekarstvennomu preparatu Biciklol [Internet]. Universal Medical Portal; 2015 [cited 2020 Jul 27]. Available from: https://umedp.ru/articles/preparat_bitsiklol_v_lechenii_gepatitov_razlichnoj_etiologii_vtoraya_rossiyskokitajskaya_konferentsi.html/.

3. Federal'nyj zakon «O veterinarii» tekst s izmenenijami i dopolnenijami na 2020 g. [Internet]. Garant; spravочно-pravovaja sistema; 2020 [cited 2020 Jul 27]. Available from: <https://base.garant.ru/10108225/>.

4. Rekomendacii Komitetam po Jetike, provodjashhim jeksperimentu biomedicinskih issledovanij / World Health Organization. — Moscow; Geneva, 2000. — 36 p.

5. Direktiva Evropejskogo parlamenta i Soveta Evropejskogo Sojuza 2010/63/ES ot 22 sent. 2010g. o zashhite zhivotnyh, ispol'zujushhihsja dlja nauchnyh celej [Internet]. Garant; spravочно-pravovaja sistema; 2020 [cited 2020 Jul 27]. Available from: <https://base.garant.ru/70350564/>.

6. Zhdanov, K.V. Sravnitel'naja ocenka jeffektivnosti primeneniya aspiracionnoj i avtomaticheskoy sistem dlja perkutannoj biopsii pecheni u jeksperimental'nyh kryj / K.V. Zhdanov, K.V. Kozlov, A.V. Saulevich, V.S. Sukachev i dr. // Vestnik Rossijskoj Voенно-медицинской академии. — 2019. — Т. 66, № 2. — P. 96-101.

7. Saulevich, A.V. Kliniko-jeksperimental'noe obosnovanie korrekcii disbioza kishechnika u bol'nyh virusnymi cirozami pecheni [dissertation]. [Saint Petersburg]: VMedA; 2019. — 109 p.

8. Skuratov, A.G. Tetrahloformetanolovaja model' gepatita i ciroza pecheni u kryj / A.G. Skuratov // Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. — 2012. — №9. — P. 37—40.

9. Isakov, V.A. Sovremennye metody ocenki vyrazhennosti fibroza pecheni / V.A. Isakov, S.V. Morozov, B.S. Kaganov // Infekcionnye bolezni. — 2009. — №4. — P. 44—49.

10. Karev, V.E. Klinicheskie i immuno-morfologicheskie aspekty patogeneza hronicheskoy HBV — i HCV — infekcii [master's thesis]. [Saint Petersburg]: VMedA; 2016. — 22 p.

11. Cinzerling, A.V. Sovremennye infekcii: patologicheskaja anatomija i voprosy patogeneza: rukovodstvo / A.V. Cinzerling, V.A. Cinzerling. — 2-e izd., dop. i ispr. — Sankt-Peterburg : Sotis, 2002. — 346 p. — ISBN 5-85503-805-7.

12. Cinzerling, V.A. Kliniko-morfologicheskie sopostavlenija pri okkul'tnom gepatite B / V.A. Cinzerling i dr. // Arhiv patologii. — 2017. — Т. 79, № 6. — P. 8—13.

13. Bedossa, P. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C / P. Bedossa, T. Poynard // Hepatology. — 1996. — Vol. 24. — P. 289—293.

14. Desmet, V.J. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging / V.J. Desmet, M. Gerber, J.H. Hoofnagle, M. Manns et al. // Hepatology. — 1994. — Vol. 19, № 6. — P. 1513—1520.

15. Jocelyn, H. Histopathologic techniques / H. Jocelyn, M.D. Bruce-Gregorios. — Philippines: Good Will Bookstore, 1974. — 600 p. — ISBN 978-1521524701.

16. Knodell, R.G. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R.G. Knodell, K.G. Ishak, W.C. Black, T.S. Chen et al. // Hepatology. — 1981. — Vol. 1, № 5. — P. 431—435.

17. Metody laboratornoj diagnostiki virusnyh boleznej zhivotnyh: spravочник / Sjurin V.N., Belousova R.V., Solov'ev B.V. i dr. — Moskva : Agropromizdat, 1986. — 351 p.

18. Tarasova, E.A. Jekspress — diagnostika ostrыh kishechnыh infekcij metodom PCR / E.A. Tarasova, M.A. Suvorova // Gastrojenterologija. — 2011. — №. 4. — P. M33—M33a.

19. Karjakin, S.S. Ocenka funkcional'nogo sostojanija kishechnika u bol'nyh hronicheskim gepatitom S s izbytochnoj massoj tela [dissertation]. [Saint Petersburg]: VMedA; 2019. — 131 p.

Авторский коллектив:

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: zhdanovkv@rambler.ru

Саулевич Андрей Валерьевич — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-911-753-54-18, e-mail: saulevich_andrei@mail.ru

Козлов Константин Вадимович — доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: +7-921-657-27-49, e-mail: kosttiak@mail.ru

Захаренко Сергей Михайлович — заместитель начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-34-33, e-mail: zsm1@mail.ru

Сукачев Виталий Сергеевич — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-911-763-72-29, e-mail: dr.sukachev@gmail.com

Карев Вадим Евгеньевич — заведующий отделением тканевых и патоморфологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: +7-921-954-04-66, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

Захаркив Юрий Фёдорович — доцент кафедры биологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: zufbiology@gmail.com

Потехин Игорь Вячеславович — заведующий учебной частью кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: piv-ib@mail.ru

Мухтаров Руслан Маратович — адъюнкт кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: kadetokk1@yandex.ru

Касьяненко Кристина Валерьевна — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: dr.snegur@gmail.com

Карякин Сергей Сергеевич — начальник приемного отделения кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: vmed-2007@yandex.ru

Черненко Максим Геннадьевич — курсант 5-го курса 3-го факультета Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: kadetokk1@yandex.ru