

Структурные изменения в печени мышей при БЦЖ-гранулематозе и применении окисленного декстрана в возрастной динамике

А.А. Абышев¹, А.П. Надеев^{1, 2}, М.А. Дудин¹, А.Б. Логинова¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Туберкулезный гранулематоз у новорожденных и детей встречается значительно реже, чем у взрослых, и в особенности его висцеральные формы, в том числе поражение печени. Окисленный декстран усиливает продукцию кислородных радикалов, цитотоксический и бактерицидный потенциал фагоцитов, ускоряет процесс фаголизосомного слияния и элиминации возбудителя, снижая гранулематозный воспалительный процесс в органах.

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я . Изучить морфологические изменения в печени мышей от периода новорожденности до взрослого возраста при введении вакцины БЦЖ и применении окисленного декстрана.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Мышей линии С57В1/6 (всего 200 особей) разделили на 4 группы: мышам из 1-й (интактной) группы вводили 0.02 мл/кг 0.9% раствора натрия хлорида в первые сутки после рождения. Мышам из 2-й группы на 2-е сутки после рождения вводили раствор окисленного декстрана молекулярной массой 40 кДа. Мышам из 3-й группы в первые сутки с момента рождения вводили раствор вакцины БЦЖ 0.02 мг/кг. Мышам 4-й группы вводили раствор вакцины БЦЖ 0.02 мг/кг, на вторые сутки с момента рождения – раствор окисленного декстрана молекулярной массой 40 кДа.

Р е з у л ь т а т ы . Численная плотность (N_{ai}) гранулем в печени прогрессивно увеличивалось с 28-х к 56-м суткам эксперимента у мышей 3-й и 4-й групп в 13.5 раза. Однако у мышей 4-й группы количество гранулем было меньшим в 1.4 раза в сравнении с аналогичным показателем у мышей 3-й группы. Диаметр гранулем в печени у мышей 4-й группы был меньшим на 28-е и 56-е сутки в сравнении с аналогичным показателем у мышей 3-й группы в 2 раза и 1.3 раза соответственно. У мышей 4-й группы объемная плотность (Vv) дистрофически измененных гепатоцитов с 3-х по 5-е сутки была меньшей в 8 раз в сравнении с аналогичным показателем у мышей 3-й группы, на 10-е и 28-е сутки – в 1.7 и 1.2 раза соответственно. Vv очагов некроза гепатоцитов у мышей 4-й группы не отличалась от аналогичного показателя у мышей 1-й (интактной) и 2-й (контрольной) групп во все периоды наблюдения и была меньшей на 3-и и 56-е сутки в сравнении с аналогичным показателем у мышей 3-й (БЦЖ) группы в 3 раза. На 28-е и 56-е сутки эксперимента у мышей из 3-й и 4-й групп отмечается увеличение N_{ai} двуядерных гепатоцитов и гепатоцитов с митозами в сравнении с аналогичным показателем у мышей 1-й и 2-й групп. У мышей 4-й группы количество двуядерных гепатоцитов, отражающее репаративную регенерацию гепатоцитов, было большим на 28-е и 56-е сутки в сравнении с аналогичным показателем у мышей 3-й группы в 1.8 раза.

З а к л ю ч е н и е . Гранулемообразование (количество и диаметр гранулем) в печени мышей при введении вакцины БЦЖ и применении окисленного декстрана было выражено в меньшей степени в сравнении с не леченными окисленным декстраном животными, что свидетельствует об эффективной элиминации возбудителя в фагоцитах. Деструктивные изменения (дистрофические изменения и некроз гепатоцитов) в паренхиме печени мышей при введении вакцины БЦЖ и применении окисленного декстрана значительно снижаются, при этом активизируются процессы репаративной регенерации в паренхиме печени мышей, что обусловлено гепатотропным эффектом окисленного декстрана.

Ключевые слова: гранулематозное воспаление, печень, мыши, окисленный декстран, возрастные изменения.

Образец цитирования: Абышев А.А., Надеев А.П., Дудин М.А., Логинова А.Б. Структурные изменения в печени мышей при БЦЖ-гранулематозе и применении окисленного декстрана в возрастной динамике // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(2):62–73. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-2-62-73

Поступила в редакцию 29.03.2022
Прошла рецензирование 06.06.2022
Принята к публикации 13.06.2022

Автор, ответственный за переписку
Надеев Александр Петрович: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52.
E-mail: nadeevngma@mail.ru

Received 29.03.2022
Revised 06.06.2022
Accepted 13.06.2022

Corresponding author
Alexandr P. Nadeev: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prospp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: nadeevngma@mail.ru

Structural changes in the liver of mice with BCG granulomatosis and the use of oxidized dextran in age dynamics

A.A. Abyshev¹, A.P. Nadeev^{1, 2}, M.A. Dudin¹, A.B. Loginova¹

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Tubercular granulomatosis in newborns and children is much less common than in adults, and especially its visceral forms, including hepatic lesion. Oxidized dextran enhances the production of oxygen radicals, cytotoxic and bactericidal potential of phagocytes, accelerates the process of phagolysosomal fusion and elimination of the pathogen, reducing the granulomatous inflammatory process in organs.

Aim. To study morphological changes in the liver of mice from the neonatal period to adulthood with the BCG vaccine administration and use of oxidized dextran.

Materials and methods. Mice of the C57B1/6 line (200 animals in total) were divided into 4 groups: mice from the 1st (intact) group were injected with 0.02 ml/kg of 0.9% sodium chloride solution on the first day after birth. Mice from the 2nd group on the 2nd day after birth were injected with a solution of oxidized dextran with a molecular mass of 40 kDa. Mice from the 3rd group were injected with a solution of the BCG vaccine of 0.02 ml/kg on the first day after birth. Mice of the 4th group were injected with a solution of the BCG vaccine of 0.02 ml/kg, on the second day after birth – a solution of oxidized dextran with a molecular mass of 40 kDa.

Results. The numerical density (N_{ai}) of granulomas in the liver progressively increased from 28th to 56th day of the experiment in mice of the 3rd and 4th groups by 13.5 times. However, in mice of the 4th group, the number of granulomas was 1.4 times less than in mice of the 3rd group. The diameter of granulomas in the liver in mice of the 4th group was smaller on the 28th and 56th days in comparison with the same indicator in mice of the 3rd group by 2 times and 1.3 times, respectively. In mice of the 4th group, the volume density (V_v) of degenerated hepatocytes from 3rd to 5th day was 8 times lower compared to the same indicator in mice of the 3rd group, on the 10th and 28th days – 1.7 and 1.2 times, respectively. V_v of foci of hepatocyte necrosis in mice of the 4th group did not differ from that in mice of the 1st (intact) and 2nd (control) groups in all periods of observation, and was less on the 3rd and 56th days in comparison with the same indicator in mice of the 3rd (BCG) group by 3 times. On the 28th and 56th days of the experiment, mice from the 3rd and 4th groups showed an increase in the N_{ai} of binuclear hepatocytes and hepatocytes with mitoses in comparison with the same indicator in mice of the 1st and 2nd groups. In mice of the 4th group, the number of binuclear hepatocytes, reflecting the reparative regeneration of hepatocytes, was 1.8 times greater than in mice of the 3rd group on the 28th and 56th days.

Conclusion. Granulomas formation (the number and diameter of granulomas) in the liver of mice with the administration of the BCG vaccine and use of oxidized dextran was less marked in comparison with animals not treated with oxidized dextran, which indicates the effective elimination of the pathogen in phagocytes. Destructive changes (degeneration and necrosis of hepatocytes) in the liver parenchyma of mice with the injection of the BCG vaccine and subsequent use of oxidized dextran are significantly reduced, while the processes of reparative regeneration in the liver parenchyma of mice are activated, which is due to the hepatotropic action of oxidized dextran.

Keywords: granulomatous inflammation, liver, mice, oxidized dextran, age-related changes.

Citation example: Abyshev A.A., Nadeev A.P., Dudin M.A., Loginova A.B. Structural changes in the liver of mice with BCG granulomatosis and the use of oxidized dextran in age dynamics. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(2):62–73. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-2-62-73

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на общую тенденцию снижения заболеваемости и смертности от туберкулеза в Российской Федерации и мире в целом, он продолжает занимать ведущее место в структуре заболеваемости и смертности [1]. В 2020 г. зарегистрировано 47 063 новых случая заболевания в Российской Федерации, показатель заболеваемости составил 32.07 на 100 тыс. населения. В 2020 г. наиболее высокая заболеваемость туберкулезом

INTRODUCTION

Despite the general tendency of decreasing morbidity and mortality rates from tuberculosis in the Russian Federation and the world as a whole, the disease continues to occupy a leading place in the morbidity and mortality structure [1]. In 2020, 47 063 new cases of tuberculosis were registered in the Russian Federation, the incidence rate was 32.07 per 100 000 population. In 2020, the highest incidence of tuberculosis in the Russian Federation con-

на территории Российской Федерации продолжает регистрироваться в Сибирском, Дальневосточном и Уральском федеральных округах: 57.58, 53.47 и 43.56 на 100 тыс. населения соответственно, хотя в них также отмечается уменьшение показателя заболеваемости на 22.25, 19.34 и 22.3 % соответственно по сравнению с 2019 г. [2].

Заболеваемость детей от 0 до 17 лет с впервые выявленным активным туберкулезом в период с 2009 по 2020 г. также имеет общую тенденцию к снижению. Медленнее всего снижение наблюдается в возрастной категории детей от 0 до 1 года [1, 2]. Туберкулез у новорожденных и детей встречается значительно реже, чем у взрослых, и в особенности его висцеральные формы, в том числе поражение печени с развитием тяжелых осложнений в виде фиброза и цирроза, а также летальных исходов.

Также одной из важных проблем, связанных с туберкулезом, является лекарственная устойчивость микобактерий к стандартным и распространенным противомикробным препаратам. В настоящее время одним из основных препаратов для лечения туберкулеза является изониазид, который обладает выраженной гепатотоксичностью. В этой связи поиск и разработка новых эффективных противотуберкулезных лекарственных препаратов является приоритетной задачей современной медицины и фтизиатрии.

Ранее показано, что конъюгированный с окисленным декстраном (ОД) изониазид является эффективным противотуберкулезным средством, обеспечивающим адресную доставку препарата в фагоциты, содержащие возбудителей. ОД обладает свойством лизосомотропизма и избирательно захватывается клетками Купфера, активирует их фагоцитарную активность путем ускорения формирования фаголизосом [3]. Также было продемонстрировано, что ОД обладает слабо выраженным прямым антиоксидантным свойством, но при этом является индуктором внутриклеточного окислительного стресса, проявляющегося усилением продукции кислородных радикалов, что усиливает цитотоксический и бактерицидный потенциал фагоцитов [4], тем самым способствует и ускоряет процесс фаголизосомного слияния и элиминации возбудителя, снижая гранулематозную воспалительную реакцию в органах [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить морфологические изменения в печени мышей от периода новорожденности до взрослого возраста при введении вакцины БЦЖ и применении окисленного декстрана.

continues to be recorded in the Siberian, Far Eastern and Ural federal districts: 57.58, 53.47 and 43.56 per 100 000 population, respectively, although at the same time they show a decrease in the incidence rate by 22.25, 19.34 and 22.3%, respectively, compared to 2019 [2].

In the period from 2009 to 2020 the prevalence of newly diagnosed active tuberculosis among children aged from 0 to 17 years also showed a general downward trend. The slowest decrease is observed in the age category of children from 0 to 1 year [1, 2]. Tuberculosis in newborns and children is much less common than in adults, and especially its visceral forms, including the liver affection with the development of severe complications such as fibrosis and cirrhosis, as well as fatal outcomes.

Also, one of the urgent problems associated with tuberculosis is the drug resistance of mycobacteria to conventional antimicrobial agents. Currently, one of the main drugs for the treatment of tuberculosis is isoniazid, which has marked hepatotoxicity. In this regard, the search and development of new effective antitubercular agents is a priority task of modern medicine and phthisiology.

It has been previously shown that isoniazid conjugated with oxidized dextran (OD) is an effective antitubercular drug that ensures the targeted drug delivery to phagocytes containing pathogens. OD has the property of lysosomotropism and is selectively captured by Kupffer cells, activates their phagocyte activity by accelerating the formation of phagolysosomes [3]. It was also demonstrated that OD has a weak direct antioxidant property, but at the same time it is an inducer of intracellular oxidative stress, manifested by increased production of oxygen radicals, which enhances the cytotoxic and bactericidal potential of phagocytes [4], thereby promoting and accelerating the process of phagolysosomal fusion and elimination of the pathogen, reducing the granulomatous inflammatory response in organs [5].

AIM OF THE RESEARCH

To study morphological changes in the liver of mice from the neonatal period to adulthood with the BCG vaccine administration and use of oxidized dextran.

MATERIALS AND METHODS

The experiment was carried out on 200 C57Bl/6 mice obtained from the laboratory for breeding experimental animals – Laboratory of Genetics of Experimental Animals, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences (Novosibirsk).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проводили на 200 мышах линии C57Bl/6, полученных из лаборатории разведения экспериментальных животных Института цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск).

Содержание животных осуществлялось в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» в пластмассовых клетках по 5 особей: 1 самец и 4 самки при свободном доступе к корму и воде, длительности светового дня 12 ч. Ежедневно определяли начало беременности со дня обнаружения во влагалище копулятивной пробки, после чего мышисамки перемещались в отдельные клетки. Все манипуляции с инфицированными животными, органами, тканями проводились в боксе с активной вентиляцией.

Мышей разделили на 4 группы: мышам из 1-й (интактной) группы интраперитонеально вводили 0.02 мл/кг 0.9% раствора натрия хлорида в первые сутки после рождения. Мышам из 2-й (ОД, контрольной) группы вводили на 2-е сутки после рождения интраперитонеально раствор окисленного декстрана молекулярной массой 40 кДа (Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск). Мышам из 3-й (БЦЖ) группы в первые сутки жизни интраперитонеально вводили раствор вакцины БЦЖ 0.02 мг/кг. Мышам 4-й (БЦЖ + ОД) группы интраперитонеально вводили раствор вакцины БЦЖ 0.02 мг/кг, на вторые сутки с момента рождения – раствор ОД молекулярной массой 40 кДа, также интраперитонеально.

Эвтаназию мышей линии C57Bl/6 осуществляли путем дислокации шейных позвонков под эфирным наркозом. Образцы печени забирали на 3-и, 5, 10, 28 и 56-е сутки от начала эксперимента, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, подвергали стандартной проводке через спирты с повышением концентрации, после чего материал заливали парафином. Серийные срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

При морфометрическом исследовании в печени подсчитывали объемную плотность (Vv) паренхимы печени, дистрофически измененных гепатоцитов, очагов некрозов гепатоцитов, численную плотность (N_{ai}) гранул, митозов в гепатоцитах, двоядерных гепатоцитов в тестовой площади (5.6×10^5 мкм²). При помощи окуляр-микрометра измеряли диаметры гранул (мкм).

Морфологические и морфометрические исследования проводили на микроскопе ZEISS

The animals were kept in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental or other Scientific Purposes in plastic cages for 5 animal units: 1 male and 4 females with free access to food and water, daylight duration of 12 h per day. On a daily basis, the onset of pregnancy was determined from the day a copulation plug was found in the vagina, after which female mice were transferred to individual cages. All manipulations with infected animals, organs, tissues were carried out in a box with active ventilation.

Mice were divided into 4 groups: mice from the 1st (intact) group were intraperitoneally injected with 0.02 ml/kg of 0.9% sodium chloride solution on the first day after birth. On the 2nd day after birth, mice from the 2nd (OD, control) group were intraperitoneally injected with a solution of oxidized dextran, with a molecular mass of 40 kDa (Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk). On the first day of life, mice from the 3rd (BCG) group were intraperitoneally injected with a BCG vaccine solution of 0.02 ml/kg. Mice of the 4th (BCG + OD) group were intraperitoneally injected with a solution of BCG vaccine of 0.02 ml/kg, on the second day after birth – a solution of OD with a molecular mass of 40 kDa, also intraperitoneally.

Euthanasia of C57Bl/6 mice was carried out by dislocation of the cervical vertebrae under ether anesthesia. Liver samples were taken on the 3rd, 5th, 10th, 28th and 56th days from the start of the experiment, fixed in a 10% neutral formalin solution, then subjected to the conventional tissue processing through ethanol of increasing concentrations, after which the material was embedded in paraffin. Serial sections of 5 μ m were stained with hematoxylin and eosin.

During a morphometric study in the liver, the volume density (Vv) of the liver parenchyma, degenerated hepatocytes, foci of hepatocyte necrosis; the numerical density (N_{ai}) of granulomas, hepatocyte mitoses, and binuclear hepatocytes in the test area (5.6×10^5 μ m²) were calculated. Using an eyepiece micrometer, the diameters of granulomas (μ m) were measured.

Morphological and morphometric studies were performed using a ZEISS Primo Star microscope (Germany). The data obtained were processed by statistical analysis using the STATISTICA software package. The probability of significance of differences between the compared mean values was determined using Student's *t*-test in a normal distribution of the values of the studied parameters. Differences between the compared mean values were considered significant at $p < 0.05$.

Primo Star (Германия). Полученные данные обрабатывали методами статистического анализа с использованием программного пакета STATISTICA. Вероятность достоверности различий сравниваемых средних величин определяли при помощи критерия Стьюдента при условии нормального распределения величин исследуемых параметров. Различия между сравниваемыми средними величинами считали достоверными при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На 10-е сутки эксперимента у мышей из 3-й группы (БЦЖ) появлялись единичные мелкие макрофагальные гранулемы, расположенные преимущественно периваскулярно. На 28-е и 56-е сутки эксперимента все гранулемы в печени были эпителиоидно-клеточными (рис. 1). Количество (N_{ai}) гранул в печени прогрессивно увеличивалось начиная с 28-х к 56-м суткам эксперимента у мышей 3-й (БЦЖ) и 4-й (БЦЖ + ОД) групп в 13.5 раза. Однако у мышей 4-й (БЦЖ + ОД) группы количество гранул было меньшим в 1.4 раза в сравнении с аналогичным показателем у мышей 3-й (БЦЖ) группы (рис. 2). При этом диаметр гранул в печени у мышей 4-й (БЦЖ + ОД) группы был меньшим на 28-е и 56-е сутки в сравнении с аналогичным показателем у мышей 3-й (БЦЖ) группы в 2 и 1.3 раза соответственно (рис. 3). Отсроченное появление грану-

RESULTS AND DISCUSSION

On the 10th day of the experiment, mice from the 3rd group (BCG) developed single small macrophage-derived granulomas, predominantly perivascular. On the 28th and 56th days of the experiment, all granulomas in the liver were epithelioid cell (Fig. 1). The number (N_{ai}) of liver granulomas progressively increased from 28th to 56th day of the experiment in mice of the 3rd (BCG) and 4th (BCG + OD) groups by 13.5 times. However, in mice of the 4th (BCG + OD) group, the number of granulomas was 1.4 times less than in mice of the 3rd (BCG) group (Fig. 2). At the same time, the diameter of liver granulomas in mice of the 4th (BCG + OD) group was smaller on 28th and 56th days compared to the same indicator in mice of the 3rd (BCG) group by 2 and 1.3 times, respectively (Fig. 3). The delayed appearance of granulomas (on the 10th day) after the administration of the BCG vaccine on the first day of life is probably due to the immaturity of the macrophage component of the immune system in newborn C57Bl/6 mice and the persistence of the pathogen in Kupffer cells. Previously, the ability of pathogens to persist in the vacuolar apparatus of Kupffer cells for 40 days was demonstrated: fungal cells were detected in phagosomes of Kupffer cells in 2-month-old C57Bl/6 mice infected with *C. albicans* in utero [6].

In addition, complete phagocytosis of *M. tuberculosis* by resident and recruited macrophages is difficult, and it is impossible in newborn underweight

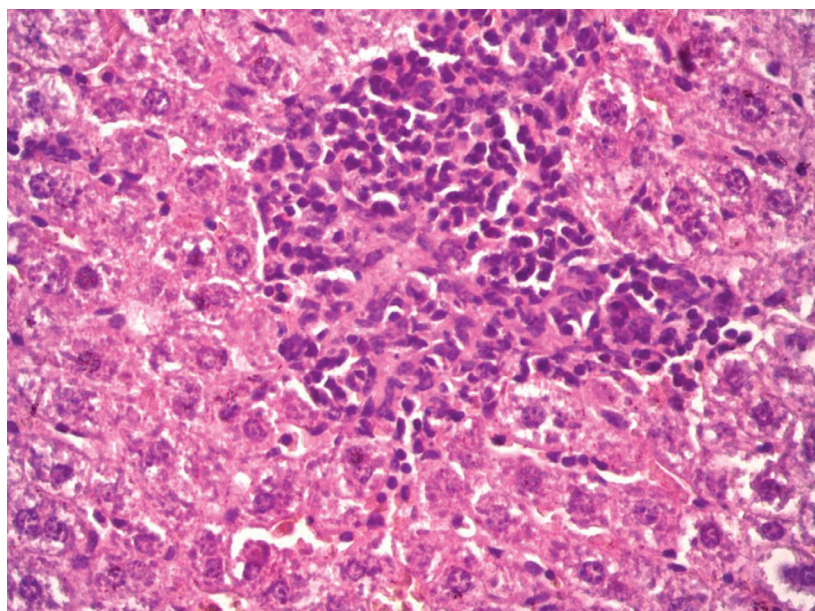


Рис. 1. Эпителиоидно-клеточная гранулема в печени мыши линии C57Bl/6 при введении вакцины БЦЖ на 56-е сутки эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение (ув.) $\times 400$

Fig. 1. Epithelioid cell granuloma in the liver of a C57Bl/6 mouse after BCG vaccine administration on the 56th day of the experiment. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification (magn.) $\times 400$

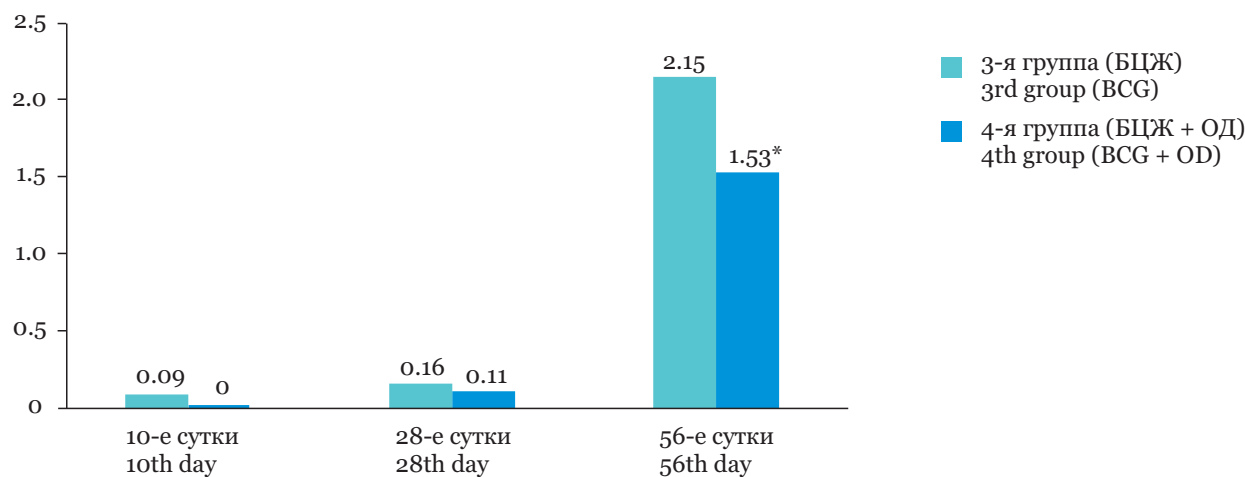


Рис. 2. Динамика численной плотности (N_{ai}) гранул в печени мышей линии C57Bl/6 при введении вакцины БЦЖ и применении окисленного декстрана (* достоверные отличия средних величин в сравнении с величиной аналогичного показателя у мышей 3-й (БЦЖ) группы ($p < 0.05$))

Fig. 2. Dynamics of the numerical density (N_{ai}) of granulomas in the liver of C57Bl/6 mice after the BCG vaccine administration and use of oxidized dextran (* significant differences in the mean values compared with the value of the same indicator in mice of the 3rd (BCG) group ($p < 0.05$))

лем (на 10-е сутки) после введения на первые сутки жизни вакцины БЦЖ, вероятно, обусловлено незрелостью макрофагального звена иммунной системы у новорожденных мышей линии C57Bl/6 и персистенцией возбудителя в клетках Купфера. Ранее была продемонстрирована способность возбудителей сохраняться в вакуолярном аппарате клеток Купфера в течение 40 дней: в фагосомах клеток Купфера определялись клетки гриба у 2-месячных мышей линии C57Bl/6, инфицированных внутриутробно *C. albicans* [6].

mice [7–9]. In the liver of mice during severe alteration, pro-inflammatory (M1) macrophages persist, which are responsible for phagocytosis and maintenance of the chronic process, while M2 (anti-inflammatory) macrophages are found in the liver in much smaller numbers [10]. In BCG granulomatosis, the macrophages are polarized predominantly through activation of the M2 pathway, which subsequently leads to their transformation into epithelioid cells [11] and formation of epithelioid cell granulomas.

Kupffer cells are resident macrophages and granuloma-forming cells. OD contributes to the accelera-

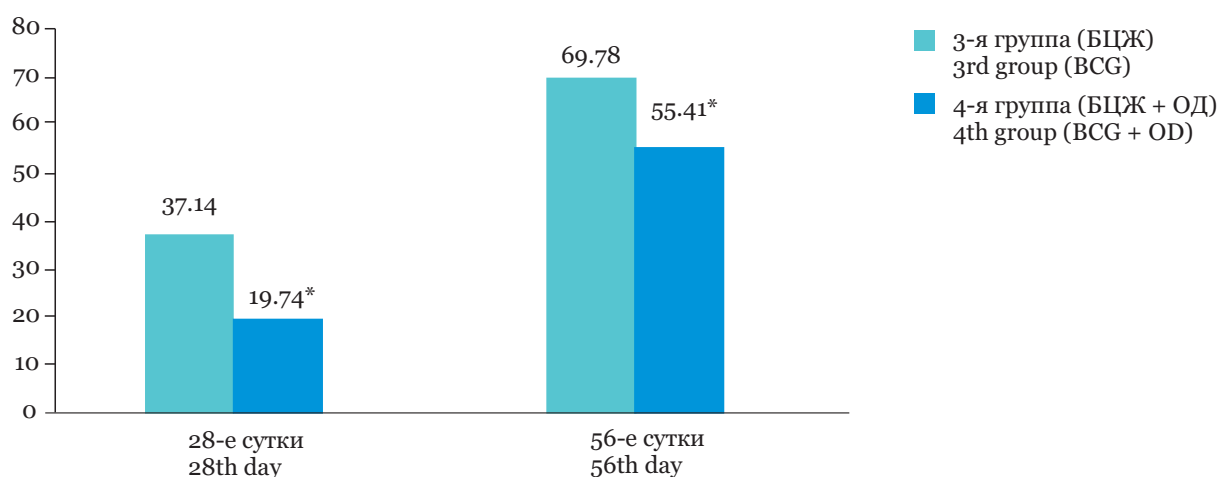


Рис. 3. Диаметр гранул (μм) в печени мышей линии C57Bl/6 при введении вакцины БЦЖ и окисленного декстрана (* достоверные отличия средних величин в сравнении с величиной аналогичного показателя у мышей 3-й (БЦЖ) группы ($p < 0.05$))

Fig. 3. Granuloma diameter (μm) in the liver of C57Bl/6 mice after the BCG vaccine administration and use of oxidized dextran (* significant differences in the mean values compared to the value of the same indicator in mice of group 3 (BCG) ($p < 0.05$))

Кроме того, полный фагоцитоз *M. tuberculosis* резидентными и рекрутированными макрофагами затруднен, а у новорожденных мышей с дефицитом массы тела и невозможен [7–9]. В печени мышей во время выраженной альтерации персистируют провоспалительные макрофаги 1-го типа, ответственные за фагоцитоз и поддержание хронического процесса, в то время как макрофаги 2-го типа обнаруживают в печени в значительно меньшем количестве [10]. В условиях БЦЖ-гранулематоза макрофаги поляризуются преимущественно по M2 пути, что приводит в дальнейшем к трансформации этих клеток в эпителиоидные клетки [11] и образованию эпителиоидно-клеточных гранул.

Клетки Купфера являются резидентными макрофагами и гранулообразующими клетками. ОД способствует ускорению процесса фаголизосомного слияния путем усиления NO-синтетазной активности, преобладанию классически активированных макрофагов и элиминации возбудителя и тем самым приводит к уменьшению гранулемогенеза. Д.В. Нещадим и др. (2017) показали усиление экспрессии катепсинов В и D макрофагами *in vitro* при исследовании влияния липосомальной формы конъюгированного декстрана и изониазида (декстразида) [12]. Клетки Купфера при антигенной стимуляции выделяют хемоаттрактанты для рекрутирования в очаг воспаления моноцитов и нейтрофилов. Меньший диаметр гранул в печени мышей при применении ОД связан с тем, что при раннем и завершеном фагоцитозе и, как следствие, элиминации возбудителя происходит снижение выделения хемоаттрактантов клетками Купфера.

Также большую роль в адекватной элиминации патогенных микроорганизмов играет гистоархитектоника печени у новорожденных мышей: гепатоциты расположены рыхло, и балочное строение с четкой сосудистой системой отсутствует (рис. 4), что приводит к задержке патогена в печени и более поздней презентации антигенов резидентными макрофагами – клетками Купфера [13].

При микроскопическом исследовании печени на 28-е и 56-е сутки наблюдали мелко-, средне- и крупновокуольную дистрофию гепатоцитов, вплоть до баллонной, очаги некрозов гепатоцитов, наличие двуядерных гепатоцитов, сужение синусоидов (рис. 5).

При морфометрическом исследовании отмечали, что у мышей 4-й (БЦЖ + ОД) группы объемная плотность (Vv) дистрофически измененных гепатоцитов с 3-х по 5-е сутки была меньше

tion of the phagolysosomal fusion process by enhancing NO-synthase activity, to the predominance of classically activated macrophages and elimination of the pathogen, and thereby to a decrease in granulomogenesis. D.V. Neshchadim et al. (2017) showed an enhancement of the expression of cathepsins B and D by macrophages *in vitro* when studying the effect of the liposomal form of conjugated dextran and isoniazid (dextrazide) [12]. Upon antigenic stimulation, the Kupffer cells evolve chemoattractants to recruit monocytes and neutrophils to the site of inflammation. The smaller diameter of liver granulomas in mice upon the use of OD, is due to the fact that in early and complete phagocytosis and, as a result, elimination of the pathogen, a decrease in the release of chemoattractants by Kupffer cells takes place.

The liver histoarchitecture of newborn mice also plays an important role in the adequate elimination of pathogenic microorganisms: hepatocytes are located loosely, and there is no beamed structure with a clear vascular system (Fig. 4), which entails the retention of the pathogen in the liver and delayed presentation of antigens by resident macrophages – Kupffer cells [13].

Microscopic examination of the liver on the 28th and 56th days revealed small-, medium-, and large-vacuolar degeneration of hepatocytes, up to ballooning, foci of liver cell necrosis, presence of hepatocytes, and narrowing of the sinusoids (Fig. 5).

During the morphometric study, it was noted that in mice of the 4th (BCG + OD) group, the volume density (Vv) of degenerated hepatocytes from 3rd to 5th day was 8 times less compared to the same indicator in mice of the 3rd (BCG) group (Table 1). On the 10th and 28th days in the liver of mice of the 4th (BCG + OD) group, the volume density (Vv) of degenerated hepatocytes was lower compared to that in mice of the 3rd (BCG) group by 1.7 and 1.2 times, respectively, and by the 56th day of the experiment, no differences in this indicator between mice of the 3rd (BCG) and 4th (BCG + OD) groups were found. Volume density (Vv) of foci of necrosis in mice of the 4th (BCG + OD) group did not differ from that in mice of the 1st (intact) and 2nd (control) groups during overall follow-up period, and was lower by the 3rd and 56th day in comparison with the same indicator in mice of the 3rd (BCG) group by 3 times. Destructive changes (degeneration and necrosis of hepatocytes) in the liver parenchyma are associated with the toxic effects of mycobacteria and the slowed process of granuloma formation [14]. OD, having such a property as lysosomotropism, can be selectively captured by cells, thus initiating intracellular regeneration and restoration of the smooth endoplasmic retic-

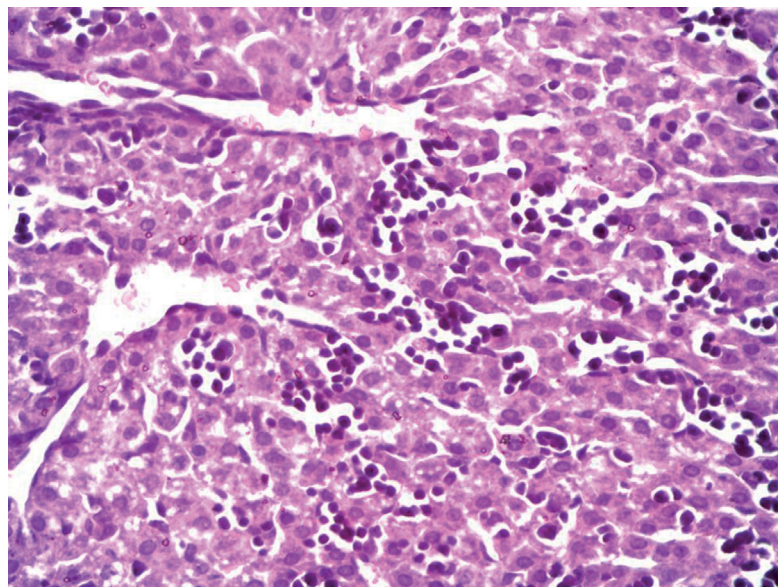


Рис. 4. Печень мыши линии C57Bl/6 при введении вакцины БЦЖ на 3-и сутки эксперимента: вакуольная дистрофия и очаги некрозов гепатоцитов, очаги экстрамедуллярного кроветворения. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

Fig. 4. C57Bl/6 mouse liver after the BCG vaccine administration, the 3rd day of the experiment: vacuolar degeneration and foci of hepatocyte necrosis, foci of extramedullary hematopoiesis. Stained with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 400$

в 8 раз в сравнении с аналогичным показателем у мышей 3-й (БЦЖ) группы (табл. 1). На 10-е и 28-е сутки в печени у мышей 4-й (БЦЖ + ОД) группы объемная плотность (Vv) дистрофически измененных гепатоцитов была меньшей в сравнении с аналогичным показателем у мышей 3-й (БЦЖ) группы в 1.7 и 1.2 раза соответственно, а к

улу, since vacuolar degeneration of hepatocytes is caused by damage to the smooth endoplasmic reticulum, increase in its permeability and accumulation of pathological metabolites, i.e. OD in toxic hepatitis has a marked hepatoprotective effect [15].

On 28th and 56th days of the experiment in mice of the 3rd (BCG) and 4th (BCG + OD) groups, an

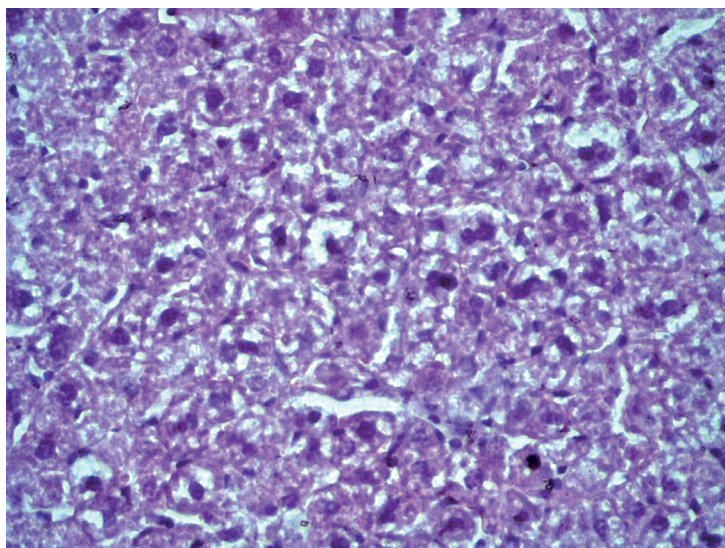


Рис. 5. Печень мыши линии C57Bl/6 при введении вакцины БЦЖ на 56-е сутки эксперимента: вакуольная и баллонная дистрофия гепатоцитов, очаги некрозов, двоядерные гепатоциты. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

Fig. 5. C57Bl/6 mouse liver after the BCG vaccine administration on the 56th day of the experiment: vacuolar and ballooning degeneration of hepatocytes, foci of necrosis, binuclear hepatocytes. Stained with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 400$

Таблица 1. Объемная плотность (Vv) дистрофически измененных гепатоцитов и очагов некрозов гепатоцитов мышей линии C57Bl/6 при введении вакцины БЦЖ и применении окисленного декстрана (М ± м)**Table 1.** Volume density (Vv) of degenerated hepatocytes and foci of hepatocytes necrosis of mice of the C57Bl/6 line with the BCG vaccine administration and use of oxidized dextran (M ± m)

Параметры Indicators	Группа Group	3-и сутки 3rd day	5-е сутки 5th day	10-е сутки 10th day	28-е сутки 28th day	56-е сутки 56th day
Дистрофически измененные гепатоциты Degenerated hepatocytes	1-я / 1st	0.46 ± 0.03	1.01 ± 0.27	3.27 ± 0.31	1.34 ± 0.41	0.38 ± 0.05
	2-я / 2nd	0.48 ± 0.05	0.46 ± 0.1	0.44 ± 0.06	0.51 ± 0.02	0.48 ± 0.07
	3-я / 3rd	22.20 ± 0.58*	34.26 ± 0.59*	41.24 ± 0.93*	28.84 ± 0.54*	15.76 ± 0.42*
	4-я / 4th	6.8 ± 0.32**	3.8 ± 0.38**	24.2 ± 0.69**	25.2 ± 0.61*	14.16 ± 0.32*
Очаги некрозов гепатоцитов Foci of hepatocyte necrosis	1-я / 1st	0.7 ± 0.27	0.2 ± 0.03	0.24 ± 0.03	0.84 ± 0.16	0.16 ± 0.03
	2-я / 2nd	0.24 ± 0.03	0.16 ± 0.03	0.09 ± 0.02	0.11 ± 0.02	0.16 ± 0.03
	3-я / 3rd	4.84 ± 0.13*	0.24 ± 0.02	0.52 ± 0.04	0.28 ± 0.06	3.00 ± 0.14*
	4-я / 4th	0.14 ± 0.06	0.4 ± 0.05	0.44 ± 0.05	1.48 ± 0.18	0.84 ± 0.08*

* Достоверные отличия средних величин в сравнении с величиной аналогичного показателя у мышей 1-й (интактной) группы ($p < 0.05$).Significant differences in the mean values compared with the value of the same indicator in mice of the 1st (intact) group ($p < 0.05$).* В сравнении с мышами 3-й (БЦЖ) группы ($p < 0.05$).Compared with mice of the 3rd (BCG) group ($p < 0.05$).

56-м суткам эксперимента различия этого показателя между мышами 3-й (БЦЖ) и 4-й (БЦЖ + ОД) групп не обнаруживали. Объемная плотность (Vv) очагов некроза у мышей 4-й (БЦЖ + ОД) группы не отличалась от аналогичного показателя у мышей 1-й (интактной) и 2-й (контрольной) групп во все периоды наблюдения и была меньшей на 3-и и 56-е сутки в сравнении с аналогичным показателем у мышей 3-й (БЦЖ) группы в 3 раза. Деструктивные изменения (дистрофические изменения и некроз гепатоцитов) в паренхиме печени связаны с токсическим воздействием микобактерий и замедленным процессом формирования гранул [14]. ОД, обладая таким свойством, как лизосомотропизм, может избирательно захватываться клетками и инициировать внутриклеточную регенерацию и восстановление гладкого эндоплазматического ретикулума, так как вакуольная дистрофия гепатоцитов обусловлена повреждением гладкого эндоплазматического ретикулума, увеличением его проницаемости и накоплением патологических метаболитов, т.е. ОД при токсическом гепатозе обладает выраженным гепатопротекторным эффектом [15].

На 28-е и 56-е сутки эксперимента у мышей 3-й (БЦЖ) и 4-й (БЦЖ + ОД) групп отмечается увеличение численной плотности (N_{ai}) двуядерных гепатоцитов и гепатоцитов с митозами в сравнении с аналогичным показателем у мышей 1-й (интактной) и 2-й (контрольной) групп (табл. 2). У мышей 4-й (БЦЖ + ОД) группы количество двуядерных гепатоцитов, отражающее репаративную регенерацию гепатоцитов, было

increase in the numerical density (N_{ai}) of binuclear hepatocytes and hepatocytes with mitoses was noted in comparison with the same indicator in mice of the 1st (intact) and 2nd (control) groups (Table 2). In mice of the 4th (BCG + OD) group, the number of binuclear hepatocytes, reflecting the reparative regeneration of hepatocytes, was 1.8 times higher than in mice of the 3rd (BCG) group.

It is known that Kupffer cells are actively involved in the regulation of the process of liver regeneration. Thus, the release of TNF- α by Kupffer cells can increase the expression of IL-6, additionally inducing the transition of liver cells from the G₀ to the G₁ phase and promoting hepatocyte proliferation [16, 17]. It was also shown that the blockage of Kupffer cells and damage to hepatocytes significantly slowed down the processes of hepatocyte regeneration [18, 19]. It is assumed that multinucleated state of hepatocytes protects these cells from toxic damage by increasing the number of copies of functional genes; this may be especially important for the liver, which implement a major detoxification function in the body. Also, this method of proliferation is more energy efficient [20].

CONCLUSION

The research allows us to draw the following conclusions:

1. Granuloma formation (the number and diameter of granulomas) in the liver of mice with the administration of the BCG vaccine and OD was less pronounced than in mice without the use of OD, which indicates the effective elimination of the pathogen in phagocytes.

Таблица 2. Численная плотность (N_{ai}) двуядерных гепатоцитов и митозов в гепатоцитах у мышей линии C57Bl/6 при введении вакцины БЦЖ и применении окисленного декстрана ($M \pm m$)

Table 2. Numerical density (N_{ai}) of binuclear hepatocytes and mitoses in hepatocytes in C57Bl/6 mice after the BCG vaccine and oxidized dextran ($M \pm m$)

Параметры Indicators	Группа Group	3-и сутки 3rd day	5-е сутки 5th day	10-е сутки 10th day	28-е сутки 28th day	56-е сутки 56th day
Митозы в гепатоцитах Mitoses in hepatocytes	1-я / 1st	0	0.09 $\pm$ 0.03	0.09 $\pm$ 0.03	1.01 $\pm$ 0.19	0.09 $\pm$ 0.03
	2-я / 2nd	0.11 $\pm$ 0.03	0.09 $\pm$ 0.03	0.12 $\pm$ 0.05	0.2 $\pm$ 0.05	0.08 $\pm$ 0.03
	3-я / 3rd	0	0.06 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.02	0.15 $\pm$ 0.04	0.03 $\pm$ 0.01
	4-я / 4th	0	0.03 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01	1.19 $\pm$ 0.05*	0.21 $\pm$ 0.08
Двуядерные гепатоциты Binuclear hepatocytes	1-я / 1st	0.15 $\pm$ 0.06	0.04 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.03	0.52 $\pm$ 0.26	1.8 $\pm$ 0.18
	2-я / 2nd	0.09 $\pm$ 0.03	0.06 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.03	0.21 $\pm$ 0.05	0.8 $\pm$ 0.08
	3-я / 3rd	0.1 $\pm$ 0.03	0.08 $\pm$ 0.03	0.03 $\pm$ 0.02	1.49 $\pm$ 0.09*	1.53 $\pm$ 0.06*
	4-я / 4th	0.07 $\pm$ 0.03	0.16 $\pm$ 0.05	0.04 $\pm$ 0.02	2.75 $\pm$ 0.08*	2.63 $\pm$ 0.18*

* Достоверные отличия средних величин в сравнении с величиной аналогичного показателя у мышей 1-й (интактной) группы ($p < 0.05$).

Significant differences in the mean values compared with the value of the same indicator in mice of the 1st (intact) group ($p < 0.05$).

большим на 28-е и 56-е сутки в сравнении с аналогичным показателем у мышей 3-й (БЦЖ) группы в 1.8 раза.

Известно, что клетки Купфера принимают активное участие в регулировании процесса регенерации печени. Так, высвобождение TNF- α клетками Купфера может увеличить экспрессию IL-6, дополнительно индуцируя переход клеток печени из фазы G0 в фазу G1 и способствуя пролиферации гепатоцитов [16, 17]. Также было показано, что при блокаде клеток Купфера и повреждении гепатоцитов процессы регенерации гепатоцитов существенно замедлялись [18, 19]. Предполагается, что многоядерность в гепатоцитах способна защищать гепатоциты от токсического повреждения путем увеличения числа копий функциональных генов; это может быть особенно важно для печени, которая играет основную детоксикационную функцию в организме. Также такой способ пролиферации является более энергоэффективным [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Гранулемообразование (количество и диаметр гранулем) в печени мышей при введении вакцины БЦЖ и ОД было выражено в меньшей

2. Destructive changes (degeneration and necrosis of hepatocytes) in the liver parenchyma of mice with the administration of the BCG vaccine and use of OD are reduced significantly due to the hepatoprotective effect of OD.

3. Owing to the use of OD after the BCG vaccine administration, the processes of reparative regeneration in the liver parenchyma of mice are activated.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

степени, чем у мышей без применения ОД, что свидетельствует об эффективной элиминации возбудителя в фагоцитах.

2. Деструктивные изменения (дистрофические изменения и некроз гепатоцитов) в паренхиме печени мышей при введении вакцины БЦЖ и применении ОД значительно снижаются, что обусловлено гепатопротекторным эффектом ОД.

3. В условиях применения ОД после введения вакцины БЦЖ активизируются процессы репаративной регенерации в паренхиме печени мышей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Tuberculosis Report 2021. Geneva: World Health Organization, 2021. 57 p.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федераль-

REFERENCES

1. *Global Tuberculosis Report 2021* (2021). Geneva: World Health Organization. 57 p.
2. *On the State of Sanitary and Epidemiological Well-being of the Population in the Russian Federation in 2019: State Report* (2020). Moscow: Federal Service

- ная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. 299 с.
3. Шкурупий В.А. Туберкулезный гранулематоз. Цитофизиология и адресная терапия. М.: Изд-во РАМН, 2007. 536 с.
 4. Ткачев В.О., Зайковская М.В., Троицкий А.В., Лузгина Н.В., Шкурупий В.А. Влияние окисленных декстранов на продукцию активных форм кислорода фагоцитами перитонеального экссудата мышей // Биомедицинская химия. 2013;59(1):81–89.
 5. Старостенко А.А., Троицкий А.В., Медведев В.С. и др. Исследование фармакокинетики окисленных декстранов // Химико-фармацевт. журнал. 2015;49(12):3–6. DOI: 10.30906/0023-1134-2015-49-12-3-6.
 6. Надеев А.П., Шкурупий В.А., Маринкин И.О. Печень и плацента в пери- и постнатальный периоды при патологии: Клинико-экспериментальное исследование. Новосибирск: Наука, 2014. 244 с.
 7. Helmo F.R., Alves E.A.R., Moreira R.A.A. et al. Intrauterine infection, immune system and premature birth // J. Matern.-Fetal Neonatal Med. 2018;31(9):1227–1233. DOI: 10.1080/14767058.2017.1311318.
 8. Upadhyay S., Mittal E., Philips J.A. Tuberculosis and the art of macrophage manipulation // Pathog. Dis. 2018;76(4):fty037. DOI: 10.1093/femspd/fty037.
 9. Khan N., Vidyarthi A., Pahari S., Agrewala J.N. Distinct strategies employed by dendritic cells and macrophages in restricting *Mycobacterium tuberculosis* infection: Different philosophies but same desire // Int. Rev. Immunol. 2016;35(5):386–398. DOI: 10.3109/08830185.2015.1015718.
 10. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation // Nat. Rev. Immunol. 2008;8(12):958–969. DOI: 10.1038/nri2448.
 11. Ильин Д.А., Шкурупий В.А. Особенности M1/M2-поляризации макрофагов БЦЖ-инфицированных мышей *in vitro* // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2020;169(4):449–451.
 12. Нещадим Д.В., Архипов С.А., Шкурупий В.А., Ахраменко Е.С., Троицкий А.В. Исследование влияния липосомальной формы декстразида на экспрессию катепсинов В и D макрофагами *in vitro* // Сиб. науч. мед. журн. 2017;37(6):16–21.
 13. Nakagaki B.N., Mafra K., de Carvalho E. et al. Immune and metabolic shifts during neonatal development reprogram liver identity and function // J. Hepatol. 2018;69(6):1294–1307. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.018.
 14. Alexander B., Guzail M.A., Foster C.S. Morphological changes during hepatocellular maturity in neonatal rats // Anat. Rec. 1997;248(1):104–109. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0185(199705)248:1<104::AID-AR12>3.0.CO;2-T.
 15. Mohareer K., Asalla S., Banerjee S. Cell death at the cross roads of host-pathogen interaction in *Mycobacterium tuberculosis* infection // Tuberculosis (Edinb.). 2018;113:99–121. DOI: 10.1016/j.tube.2018.09.007.
 16. Шкурупий В.А., Карпов М.А., Ключин В.Д. Влияние окисленного декстрана на гепатоциты крыс при токсическом гепатозе смешанной этиологии // Сиб. науч. мед. журн. 2021;41(5):25–30. DOI: 10.18699/SSMJ20210503.
 - for the Oversight of Consumer Protection and Welfare. 299 p. (In Russ.)
 3. Shkurupiy V.A. (2007). *Tuberculous Granulomatosis. Cytophysiology and Targeted Therapy*. Moscow: Publishing House of RAMS. 536 p. (In Russ.)
 4. Tkachev V.O., Zaikovskaya M.V., Troitsky A.V., Luzgina N.G., Skurupy V.A. Oxidised dextrans influence on reactive oxygen species generation by murine peritoneal exudate phagocytic cells. *Biomedical Chemistry*. 2013;59(1):81–89. (In Russ.)
 5. Starostenko A.A., Troitskii A.V., Medvedev V.S. et al. Studying pharmacokinetics of oxidized dextrans. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015;49(12):3–6. DOI: 10.30906/0023-1134-2015-49-12-3-6. (In Russ.)
 6. Nadeev A.P., Shkurupiy V.A., Marinkin I.O. (2014). *The Liver and Placenta in the Peri- and Postnatal Periods in Pathology: Clinical and Experimental Study*. Novosibirsk: Science. 244 p. (In Russ.)
 7. Helmo F.R., Alves E.A.R., Moreira R.A.A. et al. Intrauterine infection, immune system and premature birth. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med.* 2018;31(9):1227–1233. DOI: 10.1080/14767058.2017.1311318.
 8. Upadhyay S., Mittal E., Philips J.A. Tuberculosis and the art of macrophage manipulation. *Pathog. Dis.* 2018;76(4):fty037. DOI: 10.1093/femspd/fty037.
 9. Khan N., Vidyarthi A., Pahari S., Agrewala J.N. Distinct strategies employed by dendritic cells and macrophages in restricting *Mycobacterium tuberculosis* infection: Different philosophies but same desire. *Int. Rev. Immunol.* 2016;35(5):386–398. DOI: 10.3109/08830185.2015.1015718.
 10. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Rev. Immunol.* 2008;8(12):958–969. DOI: 10.1038/nri2448.
 11. Il'in D.A., Shkurupiy V.A. The features of M1/M2 polarization of macrophages of BCG-infected mice *in vitro*. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020;169(4):449–451. (In Russ.)
 12. Neshchadim D.V., Arkhipov S.A., Shkurupiy V.A., Akhramenko E.S., Troitskiy A.V. Study of the effect of liposomal form of dextrazid on the expression of cathepsin B and D macrophages *in vitro*. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2017;37(6):16–21. (In Russ.)
 13. Nakagaki B.N., Mafra K., de Carvalho E. et al. Immune and metabolic shifts during neonatal development reprogram liver identity and function. *J. Hepatol.* 2018;69(6):1294–1307. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.018.
 14. Alexander B., Guzail M.A., Foster C.S. Morphological changes during hepatocellular maturity in neonatal rats. *Anat. Rec.* 1997;248(1):104–109. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0185(199705)248:1<104::AID-AR12>3.0.CO;2-T.
 15. Mohareer K., Asalla S., Banerjee S. Cell death at the cross roads of host-pathogen interaction in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Tuberculosis (Edinb.)*. 2018;113:99–121. DOI: 10.1016/j.tube.2018.09.007.
 16. Shkurupiy V.A., Karpov M.A., Klochkin V.D. Effect of oxidized dextran on rat hepatocytes in toxic hepatitis of mixed etiology. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(5):25–30. DOI: 10.18699/SSMJ20210503. (In Russ.)
 17. Fausto N., Campbell J.S., Riehle K.J. Liver regeneration. *J. Hepatol.* 2000;32(1):19–31.

17. Fausto N., Campbell J.S., Riehle K.J. Liver regeneration // *J. Hepatol.* 2000;32(1):19–31.
18. Fujiyoshi M., Ozaki M. Molecular mechanisms of liver regeneration and protection for treatment of liver dysfunction and diseases // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2011;18(1):13–22. DOI: 10.1007/s00534-010-0304-2.
19. Wang C.P., Zhou L., Su S.H. et al. Augmenter of liver regeneration promotes hepatocyte proliferation induced by Kupffer cells // *World J. Gastroenterol.* 2006;12(30):4859–4865. DOI: 10.3748/wjg.v12.i30.4859.
20. Анацкая О.В., Виноградов А.Е. Полногеномные дубликации в эволюции, онтогенезе и патологии: резерв сложности и запаса прочности // *Молекулярная биология.* 2021;55(6)927–943. DOI: 10.31857/S0026898421060021.
18. Fujiyoshi M., Ozaki M. Molecular mechanisms of liver regeneration and protection for treatment of liver dysfunction and diseases. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2011;18(1):13–22. DOI: 10.1007/s00534-010-0304-2.
19. Wang C.P., Zhou L., Su S.H. et al. Augmenter of liver regeneration promotes hepatocyte proliferation induced by Kupffer cells. *World J. Gastroenterol.* 2006;12(30):4859–4865. DOI: 10.3748/wjg.v12.i30.4859.
20. Anatskaya O.V., Vinogradov A.E. Whole-genome duplication in evolution, ontogenesis and pathology: complexity and emergency reserve. *Molecular Biology.* 2021;55(6)927–943. DOI: 10.31857/S0026898421060021. (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Абышев Александр Андреевич – аспирант кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-8036-7990.

Надеев Александр Петрович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-0400-1011.

Дудин Михаил Анатольевич – канд. мед. наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Логина Анастасия Борисовна – студент 6-го курса ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

ABOUT THE AUTHORS

Alexandr A. Abyshev – Postgraduate Student, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-8036-7990.

Alexandr P. Nadeev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University; Leading Researcher, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0400-1011.

Mikhail A. Dudin – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Anastasia B. Loginova – 6th year Student, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.