



Евсеенко Д.А.✉, Али М.А., Дундаров З.А.

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Показатели индекса блеббинга лимфоцитов и мочевой кислоты у пациентов с циррозом печени в зависимости от проводимой терапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Дундаров З.А. – концепция и дизайн исследования, проверка критически важного содержания; Евсеенко Д.А., Али М.А. – сбор материала и создание баз данных, статистическая обработка данных, написание статьи и внесение изменений в текст, редактирование.

Подана: 07.02.2022

Принята: 23.05.2022

Контакты: ayvengoo@yandex.ru

Резюме

Введение. Развитие цирроза печени характеризуется снижением функциональных резервов системы антиоксидантной защиты организма. В представленной работе акцентируется внимание на оптимальном пути коррекции нарушений антиоксидантного статуса с целью снижения риска развития окислительного стресса, его последствий у пациентов с циррозом печени.

Цель. Определить показатели индекса блеббинга лимфоцитов и мочевой кислоты у пациентов с циррозом печени в зависимости от проводимой терапии.

Материалы и методы. В исследование включено 114 пациентов с циррозом печени. У данных пациентов выполнено исследование блеббинга клеточной стенки лимфоцитов, уровня мочевой кислоты. Были сформированы две группы. В первой группе пациенты получали терапию по клиническим протоколам диагностики и лечения. Во второй группе – по тем же протоколам в комбинации с внутривенным введением натрия меглума сукцината и ацетилцистеина. Спустя 48 часов от поступления в обеих группах исследован индекс блеббинга лимфоцитов, уровень мочевой кислоты.

Результаты. Первая группа исследований характеризовалась снижением активности системы антиоксидантной защиты организма: высокими значениями индекса блеббинга лимфоцитов, малым содержанием мочевой кислоты соответственно степени тяжести цирроза печени. У пациентов второй группы исследований были выявлены малые значения индекса блеббинга лимфоцитов, высокое содержание мочевой кислоты, что приближалось к значениям здоровых лиц и указывало на снижение активности процессов свободнорадикального окисления.

Выводы. Применение лекарственных средств, содержащих натрия меглума сукцинат и ацетилцистеин, в составе терапии по клиническим протоколам диагностики и лечения ведет к купированию проявлений процессов свободнорадикального окисления, системного мембранодестабилизирующего дистресс-синдрома у пациентов с циррозом печени: снижению значений индекса блеббинга лимфоцитов ($p < 0,001$), повышению концентрации мочевой кислоты ($p < 0,001$). Полученные



данные (морфологические, биохимические) указывают на купирование окислительного стресса, его проявлений.

Ключевые слова: антиоксиданты, блеббинг, мочевиная кислота, пациенты, цирроз печени

Evseenko D.✉, Ali M., Dundarov Z.
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Indices of Blebbing Index of Lymphocytes and Uric Acid in Patients with Liver Cirrhosis Depending on the Carried out Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Dundarov Z. – concept and design of the study, checking critical content; Evseenko D., Ali M. – collection of material and creation of databases, statistical processing of data, writing an article and making changes to the text, editing.

Submitted: 07.02.2022

Accepted: 23.05.2022

Contacts: ayvengoo@yandex.ru

Abstract

Introduction. The development of liver cirrhosis is characterized by a decrease in the functional reserves of the body's antioxidant defense system. The present work focuses on the optimal way to correct antioxidant status disorders in order to reduce the risk of oxidative stress and its consequences in patients with liver cirrhosis.

Purpose. To determine the indicators of the blebbing index of lymphocytes and uric acid in patients with liver cirrhosis, depending on the therapy.

Materials and methods. The study included 114 patients with liver cirrhosis. In these patients, the study of blebbing of the cell wall of lymphocytes, the level of uric acid was performed. Two groups were formed. In the first group, patients received therapy according to clinical protocols for diagnosis and treatment. In the second group – according to the same protocols in combination with intravenous administration of sodium meglumine succinate and acetylcysteine. After 48 hours from admission, the lymphocyte blebbing index and the level of uric acid were studied in both groups.

Results. The first group of studies was characterized by a decrease in the activity of the body's antioxidant defense system: high values of the lymphocyte blebbing index, a low content of uric acid, corresponding to the severity of liver cirrhosis. In patients of the second group of studies, low values of the lymphocyte blebbing index, a high content of uric acid were revealed, which approached the values of healthy individuals and indicated a decrease in the activity of free radical oxidation processes.

Conclusions. The use of drugs containing sodium meglumine succinate and acetylcysteine as part of therapy according to clinical protocols for diagnosis and treatment leads to relief of manifestations of free radical oxidation processes, systemic membrane destabilizing distress syndrome in patients with liver cirrhosis: a decrease in the values of the lymphocyte blebbing index ($p < 0.001$), an increase in the concentration of uric acid ($p < 0.001$). The obtained data (morphological, biochemical) indicate the relief of oxidative stress and its manifestations.

Keywords: antioxidants, blebbing, uric acid, patients, liver cirrhosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени (ЦП) является клинико-анатомическим понятием, применяемым к хроническим диффузным поражениям печени, отличительной чертой которых является нарушение долькового строения в результате фиброза и образования узлов-регенератов, функциональная недостаточность печени, а также вовлечение в патологический процесс ряда органов и систем [1].

Формирование ЦП является длительным по времени, что ведет к постепенному снижению функциональной активности системы антиоксидантной защиты (АОЗ) организма: ее ферментативных и неферментативных звеньев [2–4]. К функциональным элементам ферментативного звена эндогенной системы АОЗ организма принято относить сукцинат-анион [5, 6]. К элементам неферментативного звена – низкомолекулярную водорастворимую мочевую кислоту (МК), общий вклад которой в антиоксидантную активность сыворотки крови достигает 65%, систему глутатиона (ацетилцистеина) и др. [7, 8].

В любой биологической клетке осуществляются физиологические процессы для реализации свободнорадикального окисления (СРО), наличие которых обусловлено метаболическими субстратами. Побочным продуктом реакций СРО являются активные формы кислорода (АФК). В норме содержание продуктов СРО невелико, что достижимо существованием в организме постоянно функционирующего комплекса системы АОЗ.

АФК, являясь высокореакционными соединениями, участвуют в формировании прооксидантной активности сыворотки крови, повышают активность системных реакций окисления, в частности перекисного окисления липидов (ПОЛ), что ведет к развитию системного мембрано-дестабилизирующего дистресс-синдрома (СМДДС) – дезорганизации фосфобилипидного слоя плазмолеммы лимфоцитов, именуемого как блеббинг [9–11].

Блеббинг (англ. blebbing) – это универсальный биологический феномен, типовой патологический процесс и одно из основных начальных проявлений гибели клетки, являющееся обратимым состоянием. Кроме того, он является морфологическим проявлением повреждения клетки, вызванного продуктами каскада цепных реакций СРО, ПОЛ [9–11]. Блеббинг является потенциально обратимым состоянием [10].

По морфологии плазмолеммы лимфоцитов выделяют следующие типы клеток [10]:

1. Клетки в состоянии начального блеббинга (малые везикулы на мембране до 1/3 радиуса клетки).
2. Клетки в состоянии терминального блеббинга (крупные везикулы на мембране более 1/3 радиуса клетки либо множество мелких везикул).
3. Некротизированные лимфоциты (апоптоз).

Подсчет индекса блеббинга лимфоцитов (ИБЛ) осуществляется по следующей формуле [12]:

$$\text{ИБЛ} = \frac{\text{Терминальный блеббинг лимфоцитов} \times 100}{\sum \text{блеббинг лимфоцитов} \text{ (начальный блеббинг + терминальный блеббинг)}}$$

Исходя из вышеизложенного, можно предположить информативность ИБЛ в отношении активности процессов системного окисления: ПОЛ, СМДДС у пациентов с ЦП.



В настоящее время большое внимание уделяется применению лекарственных средств, содержащих в своем составе меглюмина натрия сукцинат, ацетилцистеин, с целью воздействия на ферментативные и неферментативные звенья системы АОЗ организма с целью снижения интенсификации СРО, ПОЛ, СМДДС, риска развития ОС, его осложнений [5–7, 13].

Вместе с тем остаются невыясненными особенности состояния системы АОЗ организма пациентов с ЦП, клиническая эффективность применения антиоксидантной терапии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить показатели индекса блеббинга лимфоцитов и мочевой кислоты у пациентов с циррозом печени в зависимости от проводимой терапии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 114 пациентов с ЦП. Мужчин было 76 (66,7%), женщин – 38 (33,3%), соотношение М:Ж 2 к 1. Клиническая классификация ЦП осуществлялась согласно шкале, предложенной Чайлд (1963 г.). Пациенты были разделены на две группы.

В первой группе исследования пациенты с ЦП получали терапию в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения. Пациенты этой группы были разделены на подгруппы по степени тяжести заболевания: № 1 – класс тяжести А (n=18); № 2 – класс тяжести В (n=15); № 3 – класс тяжести С (n=18).

Во второй группе исследования пациенты с ЦП также были разделены на подгруппы по степени тяжести: № 1 – класс тяжести А (n=19); № 2 – класс тяжести В (n=19); № 3 – класс тяжести С (n=25) – и получали терапию в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения в сочетании с антиоксидантной терапией по разработанной нами схеме.

Для пациентов с ЦП класса тяжести А: внутривенное введение лекарственного средства, содержащего меглюмина натрия сукцинат, из расчета 5,0 мг/кг массы тела пациента в сочетании с внутривенным введением лекарственного средства, содержащего ацетилцистеин, из расчета 50,0 мг в 0,9%-ном растворе NaCl объемом 10,0 мл на протяжении времени пребывания в стационаре.

Для пациентов с ЦП класса тяжести В: внутривенное введение лекарственного средства, содержащего меглюмина натрия сукцинат, из расчета 10,0 мг/кг массы тела пациента в сочетании с внутривенным введением лекарственного средства, содержащего ацетилцистеин, из расчета 100,0 мг в 0,9%-ном растворе NaCl объемом 10,0 мл на протяжении времени пребывания в стационаре.

Для пациентов с ЦП класса тяжести С: внутривенное введение лекарственного средства, содержащего меглюмина натрия сукцинат, из расчета 10,0 мг/кг массы тела пациента в сочетании с внутривенным введением лекарственного средства, содержащего ацетилцистеин, из расчета 100,0 мг в 0,9%-ном растворе NaCl объемом 10,0 мл дважды в сутки на протяжении времени пребывания в стационаре.

Спустя 48 часов от поступления в обеих группах исследован ИБЛ, уровень МК.

У всех пациентов в той либо иной степени выраженности наблюдались клинические, биохимические изменения в сыворотке крови, при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, эндоскопическом исследовании верхних отделов

желудочно-кишечного тракта, характерные для клинической картины ЦП. В исследование вошли пациенты, которым требовалась склеротерапия варикозно расширенных вен пищевода и кардиального отдела желудка с целью профилактики острого кровотечения. Данным пациентам не требовалось срочного оперативного вмешательства, у них отсутствовали ранние рецидивы кровотечений в стационаре.

Контрольную группу составили здоровые добровольцы (n=18).

Исследуемые пациенты и группа здоровых добровольцев были сопоставимы по полу (Fisher exact p, two-tailed p=0,412), возрасту (Mann – Whitney U-test, p=0,392), сопутствующей патологии (Fisher exact p, two-tailed p=0,477).

Исследование количества МК проводили на биохимическом анализаторе Clima MC 15 (RAL Tecnica para el Laboratorio, S.A., Испания). Исследование блеббинга клеточной стенки лимфоцитов осуществлялось на микроскопе Axio Observer (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) с насадкой для фазового контраста в различных функциональных режимах в ГУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси».

Подсчет ИБЛ осуществляется по следующей формуле [13]:

$$\text{ИБЛ} = \frac{\text{Терминальный блеббинг лимфоцитов} \times 100}{\Sigma \text{ блеббинг лимфоцитов} \\ (\text{начальный блеббинг} + \text{терминальный блеббинг})}$$

Клиническое исследование выполнено в соответствии с новым пересмотром Хельсинкской декларации (64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October, 2013), одобрено локальным комитетом по этике УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета Statistica (Trial version 13.3). Исследование оценки нормальности распределения числовых данных проводили с использованием критерия Shapiro – Wilk's test. Цифровые данные были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q¹; Q³), при распределении числовых признаков, отличающихся от нормального распределения. Сравнительный анализ между группами проводился с использованием критерия Mann – Whitney U-test (анализ различий в двух независимых группах по количественному признаку), критерия Fisher exact p, two-tailed (анализ различий двух независимых групп по качественному признаку). Различия между изучаемыми показателями считали статистическими значимыми при значении p<0,05. Расчет мощности исследования производился с использованием двустороннего t-критерия [14].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов обеих групп были выявлены схожие клинические и лабораторные симптомы: анемия различной степени тяжести, бледность и/или желтушность кожных покровов, общая слабость, изменение окраски стула и мочи, головокружение. Во время пребывания пациентов в стационаре выполнялся весь комплекс лечебных и диагностических мероприятий в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения Министерства здравоохранения Республики Беларусь, а антиоксидантная терапия проводилась по разработанной нами схеме.



Показатели метаболизма пациентов первой и второй группы исследований (Me [Q¹; Q³])
Metabolic parameters of patients of the first and second groups of studies (Me [Q¹; Q³])

Степень тяжести цирроза печени	Без/после антиоксидантной терапии	Показатель	
		ИБЛ, %	Мочевая кислота, ммоль/л
Класс А	Поступление	16,9 [16,3; 18,1] $p_1 < 0,001$	380,1 [362,6; 411,7] $p_1 < 0,001$
	Без	16,65 [16,0; 17,8] $p_1 < 0,001$	383,95 [350,9; 417,3] $p_1 < 0,001$
	После	13,5 [11,3; 14,1] $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$	397,1 [362,4; 415,1] $p_1 = 0,002; p_2 < 0,001$
Класс В	Поступление	17,6 [17,2; 17,9] $p_1 < 0,001$	353,4 [320,1; 378,4] $p_1 < 0,001$
	Без	17,3 [8,3; 21,8] $p_1 < 0,001$	361,5 [324,6; 395,7] $p_1 < 0,001$
	После	15,0 [14,2; 16,1] $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$	374,05 [341,2; 394,8] $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$
Класс С	Поступление	18,9 [18,1; 19,7] $p_1 < 0,001$	340,5 [333,3; 379,0] $p_1 < 0,001$
	Без	18,65 [18,0; 20,0] $p_1 < 0,001$	350,85 [233,5; 360,7] $p_1 < 0,001$
	После	17,05 [16,4; 19,3] $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$	368,5 [334,9; 382,3] $p_1 < 0,001; p_2 < 0,001$
Здоровые лица		4,2 [3,2; 11,4]	420,05 [318,1; 454,1]

Примечания: p_1 – в сравнении со здоровыми лицами; p_2 – в сравнении с поступлением.

Спустя 48 часов у пациентов забиралась кровь для исследования состояния ИБЛ, МК, результаты представлены в таблице.

При анализе полученных данных прослеживалась общая закономерность для обеих групп исследования. Первая группа пациентов, которая не получала антиоксидантную терапию, характеризовалась высокими значениями ИБЛ за счет увеличения активности СРО и гиперпродукции АФК, которые взаимодействовали с клеточной стенкой лимфоцитов, приводя к ее блеббингу (рис. 1). По мере прогрессирования степени тяжести ЦП было отмечено снижение количества МК, которая преимущественно синтезируется печеночной тканью и является одним из эндогенных антиоксидантов системы АОЗ организма (неферментативное звено) и участвует в элиминации продуктов СРО, ПОЛ. Полученные данные свидетельствовали о снижении функциональных резервов системы АОЗ организма. Это указывало на постепенное формирование окислительного стресса (ОС) на фоне СМДДС.

Таким образом, терапия по клиническим протоколам диагностики и лечения не ведет к должному восстановлению физиологического метаболизма в системе АОЗ организма у пациентов с ЦП: не купирует ОС, его проявления.

Вторая группа исследования, которая получала антиоксидантную терапию в составе терапии по клиническим протоколам диагностики и лечения, характеризовалась положительной динамикой. Было отмечено снижение процессов СРО, ПОЛ, что привело к уменьшению образования везикул (блебб) на поверхности лимфоцитов: снижению активности процессов СМДДС (рис. 2). Было отмечено увеличение

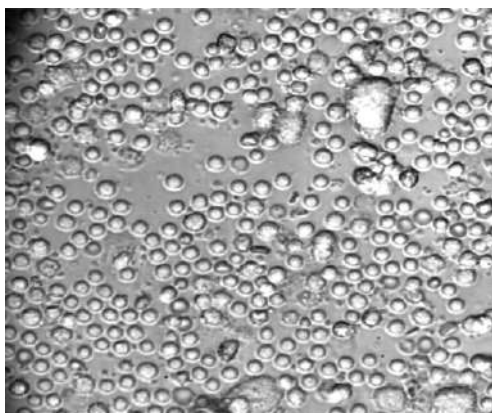


Рис. 1. Лимфоциты периферической крови. Пациенты с циррозом печени без проведения антиоксидантной терапии. Увеличение $\times 600$, фазово-контрастная микроскопия
Fig. 1. Peripheral blood lymphocytes. Patients with liver cirrhosis without antioxidant therapy. Magnification $\times 600$, phase contrast microscopy

количества МК как естественного антиоксиданта за счет направленного патогенетического действия антиоксидантных комплексов на звенья системы АОЗ организма.

Таким образом, видна явная положительная динамика в стабилизации показателей системы АОЗ организма благодаря применению антиоксидантных комплексов, содержащих в своем составе меглюмина натрия сукцинат и ацетилцистеин. На это указывает малый ИБЛ, физиологическая стабилизация показателей МК. Все это в совокупности объективно указывает на купирование ОС, его проявлений, что ведет к минимизации риска развития СМДДС, синдрома полиорганной недостаточности у пациентов с ЦП.

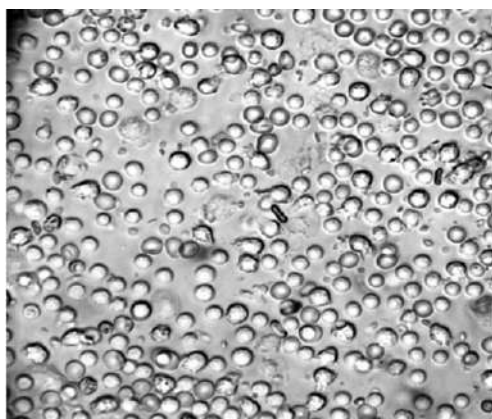


Рис. 2. Лимфоциты периферической крови. Пациенты с циррозом печени после антиоксидантной терапии. Увеличение $\times 600$, фазово-контрастная микроскопия
Fig. 2. Peripheral blood lymphocytes. Patients with liver cirrhosis after antioxidant therapy. Magnification $\times 600$, phase contrast microscopy



Состояние уровней ИБЛ и МК у пациентов обеих групп спустя 48 часов представлено на рис. 3 и 4 соответственно.

Таким образом, терапия по клиническим протоколам диагностики и лечения не ведет к должной коррекции нарушений антиоксидантного статуса. Пациенты с ЦП

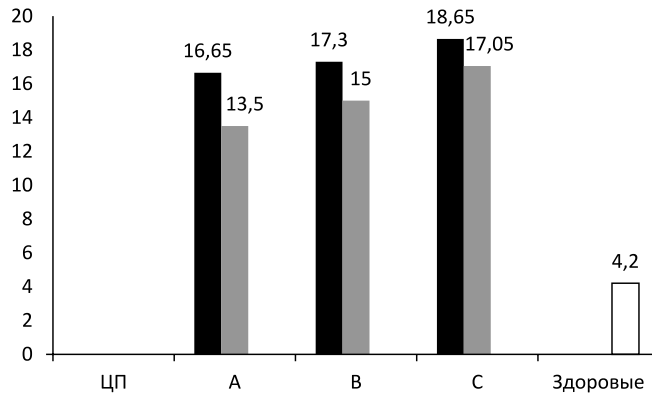


Рис. 3. Показатели индекса блеббинга лимфоцитов спустя 48 часов

Примечания: A, B, C – класс тяжести цирроза печени; черный цвет – без антиоксидантной терапии; серый цвет – после антиоксидантной терапии.

Fig. 3. Indicators of the lymphocyte blebbing index after 48 hours

Notes: A, B, C – the severity class of liver cirrhosis; black colour – without antioxidant therapy; grey colour – after antioxidant therapy.

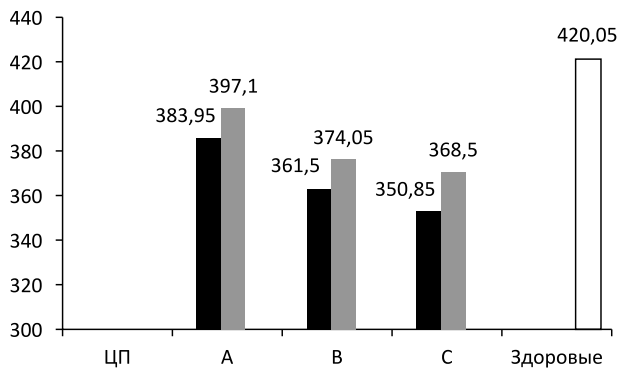


Рис. 4. Показатели мочевой кислоты спустя 48 часов

Примечания: A, B, C – класс тяжести цирроза печени; черный цвет – без антиоксидантной терапии; серый цвет – после антиоксидантной терапии.

Fig. 4. Indicators of uric acid after 48 hours

Notes: A, B, C – the severity class of liver cirrhosis; black colour – without antioxidant therapy; grey colour – after antioxidant therapy.

характеризуются высоким процентом ИБЛ, низким содержанием МК. Эта группа характеризуется интенсивностью протекания реакций свободнорадикального, перекисного окисления, которые инициируют развитие СМДДС. Вследствие этого имеет-ся высокий риск развития ОС.

Пациенты с ЦП нуждаются в проведении антиоксидантной терапии на протяжении всего времени пребывания в стационаре с целью коррекции нарушений антиоксидантного статуса организма, что достижимо благодаря направленному действию сукцинат-аниона на ферментативные, ацетилцистеина на неферментативные звенья системы АОЗ организма.

■ ВЫВОДЫ

1. Развитие цирроза печени характеризуется постепенным снижением функциональных резервов системы антиоксидантной защиты организма. Отмечается активация процессов свободнорадикального, перекисного окисления, системного мембрано-дестабилизирующего дистресс-синдрома, на что указывает низкое значение индекса блеббинга лимфоцитов – 18,9 [18,1; 19,7] % ($p_1 < 0,001$), а также концентрация мочевой кислоты – 340,5 [333,3; 379,0] мкмоль/л ($p_1 < 0,001$).
2. Пациенты с циррозом печени, получающие терапию в соответствии с протоколами диагностики и лечения, характеризуются риском развития окислительного стресса, синдрома полиорганной недостаточности за счет истощения резервов системы антиоксидантной защиты организма. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови снижается до 350,85 [233,5; 360,7] мкмоль/л ($p_1 < 0,001$), индекс блеббинга лимфоцитов до 18,65 [18,0; 20,0] % ($p_1 < 0,001$), что указывает на развитие окислительного стресса, его последствий.
3. Включение в проводимую терапию комбинации антиоксидантных комплексов, содержащих в своем составе натрия меглюмина сукцинат и ацетилцистеин, у пациентов с циррозом печени является эффективным методом купирования проявлений окислительного стресса: отмечено повышение количества сывороточной мочевой кислоты до 368,5 [334,9; 382,3] мкмоль/л ($p_1 < 0,001$), снижение интенсификации процессов системного окисления, на что указывает уменьшение индекса блеббинга лимфоцитов до 17,05 [16,4; 19,3] % ($p_1 < 0,001$). Эти пациенты меньше подвержены риску развития окислительного стресса, его последствий.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Akopyan V. *Surgical hepatology of childhood. Guide for doctors*. Moscow. 1982; p. 310 (in Russian).
2. Balasubramanian V. Endothelial dysfunction in cirrhosis: role of inflammation and oxidative stress. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(3):443–459.
3. Cichoż-Lach H. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(25):8082–8091.
4. Wang S.L. Relevance of plasma malondialdehyde level and severity of portal hypertension in cirrhotic patients. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(7):11007–11013.
5. Kosinets V. The use of Reamberin in the correction of the functional activity of enterocytes in experimental purulent peritonitis. *Journal experimental and clinical pharmacology*. 2010;73(2):35–38 (in Russian).
6. Lazarev V. The first experience of using Reamberin in the anesthetic care of newborns. *Children's surgery*. 2003;(6):34–38 (in Russian).
7. Shcherba A., Korotkov S., Minov A., Slobodin Yu., Savchuk M., Dzyadzko A., Rummo O. Effect of sevoflurane and acetylcysteine on ischemia-reperfusion injury of the donor's liver with brain death. *Bulletin of transplantology and artificial organs*. 2013;15(1):39–44. Available at: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-1-39-44> (in Russian).



8. Zyblev S., Dundarov Z., Gritsuk A., Zybleva S. The role of uric acid in the body's antioxidant defense system. *Problems of health and ecology*. 2016;(1):50–55. Available at: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2016-13-1-11> (in Russian).
9. Kondratieva T. Evaluation of the blebbing phenomenon as a method for diagnosing the severity of diabetic polyneuropathy. *Bulletin of the council of young scientists and specialists of the Chelyabinsk region*. 2018;3(22):98–102 (in Russian).
10. Moroz V., Salmina A., Fursov A., Mikhutkina S., Linev K., Shakhmaeva S. New aspects of the development of systemic inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *General resuscitation*. 2008;4(6):5. Available at: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2008-6-5> (in Russian).
11. Evseenko D., Dundarov Z., Nadyrov E. Cell wall blebbing of lymphocytes in patients with liver cirrhosis and acute blood loss. *Surgery. Eastern Europe*. 2020;9(3):237–249. Available at: <https://doi.org/10.34883/Pl.2020.9.3.021> (in Russian).
12. Evseenko D., Dundarov Z. Clinical efficacy of antioxidant therapy in patients with liver cirrhosis and acute blood loss. *Problems of health and ecology*. 2021;18(1):70–80. Available at: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-10> (in Russian).
13. Dundarov Z., Nadyrov E., Evseenko D. A method for determining the likelihood of developing oxidative stress in patients with liver cirrhosis and severe acute blood loss by assessing the blebbing index of the lymphocyte cell wall. *Instructions for use: No. 018-0320, approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on March 26, 2020*. Available at: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/7145> (in Russian).
14. Rebrova O. *Statistical analysis of medical data. Application of the application package STATISTICA*. Moscow, RF: MediaSphere. 2000; 312 p. (in Russian).