

УДК 616.36-004-018.1-092.9

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-11>



Патоморфологические изменения органов лабораторных животных с экспериментальным циррозом печени

Д. А. Евсеенко, З. А. Дундаров, Э. А. Надыров

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Разработать экспериментальную модель цирроза печени и описать патоморфологические изменения в органах и тканях лабораторных животных.

Материалы и методы. Моделирование цирроза печени (ЦП) проводилось на 11 половозрелых особях белых крыс-самцов линии Wistar. Контрольную группу составили 12 здоровых лабораторных животных. Острое токсическое поражение печени с исходом в цирроз вызывалось при помощи интраперитонеального введения 50 % раствора тетрахлорметана (CCl₄) на оливковом масле в первый день эксперимента в дозировке 0,1 мл CCl₄ + 0,4 мл оливкового масла из расчета на 100 г массы тела животного, на вторые сутки эксперимента — 0,3 мл CCl₄ + 0,2 мл оливкового масла из расчета на 100 г массы тела животного. Для синергизма и потенцирования гепатотоксического эффекта CCl₄ животные ежедневно имели в свободном доступе 10 % раствор этанола. Длительность эксперимента составила 65 суток. Оценивались клинические и лабораторные показатели, проводилась гистологическая оценка препаратов. Полученные данные сравнивались с аналогичными показателями контрольной группы животных.

Результаты. Воспроизводимость модели составила 82 % (9 животных). Показатель индекса блеббинга лимфоцитов указывал на развитие цирроза печени у животных опытной группы. Получено комплексное морфологическое подтверждение развившегося цирроза печени.

Заключение. Предложенная нами методика формирования цирроза печени соотносится с патоморфологическими изменениями клеточной стенки лимфоцитов, изменениями ткани печени и внутренних органов при циррозе печени у человека.

Ключевые слова: цирроз печени, тетрахлорметан, лабораторные животные, индекс блеббинга лимфоцитов

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Евсеенко ДА, Дундаров ЗА, Надыров ЭА. Патоморфологические изменения органов лабораторных животных с экспериментальным циррозом печени. *Проблемы здоровья и экологии.* 2023;20(1):91–100. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-11>

Pathomorphological changes in the organs of laboratory animals with experimental liver cirrhosis

Dmitry A. Evseenko, Zalimhan A. Dundarov, Eldar A. Nadyrov

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. Develop an experimental model of liver cirrhosis and describe pathomorphological changes in organs and tissues of laboratory animals.

Materials and methods. Liver cirrhosis was simulated on 11 sexually mature Wistar male white rats. The control group consisted of 12 healthy laboratory animals. Acute toxic liver injury resulting in cirrhosis was induced by intraperitoneal injection of 50% tetrachloromethane (CCl₄) solution on olive oil on the first day of the experiment in the dosage of 0.1 ml CCl₄ + 0.4 ml olive oil per 100 g of the animal body weight, on the second day of the experiment - 0.3 ml CCl₄ + 0.2 ml olive oil per 100 g of the animal body weight. To synergize and potentiate the hepatotoxic effect of CCl₄, animals had 10% ethanol solution freely available daily. The duration of the experiment was 65 days. Clinical and laboratory parameters were evaluated, histological evaluation of the preparations was performed. The obtained data were compared with the control group of animals.

Results. Reproducibility of the model was 82% (9 animals). The indicator of lymphocyte blabbing index showed the development of liver cirrhosis in animals of the experimental group. Comprehensive morphological confirmation of the developed liver cirrhosis was obtained.

Conclusion. The proposed methodology of liver cirrhosis formation correlates with pathomorphological changes in lymphocyte cell wall, changes in liver tissue and internal organs in human liver cirrhosis.

Keywords: *liver cirrhosis, tetrachloromethane, laboratory animals, lymphocyte blebbing index*

Author contributions. All the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: *Evseenko DA, Dundarov ZA, Nadyrov EA. Pathomorphological changes in the organs of laboratory animals with experimental liver cirrhosis. Health and Ecology Issues. 2023;20(1):91–100. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-11>*

Введение

Цирроз печени — клинко-анатомическое понятие, применяемое к хроническим диффузным поражениям печени, отличительной чертой которых является нарушение ее долькового строения в результате фиброза и образования узлов регенерации, функциональной недостаточности и вовлечение в патологический процесс ряда органов и систем [1].

Смертность населения, по данным официального статистического сборника Республики Беларусь, от фиброза печени и ЦП в 2017 г. в абсолютных числах составила 1555 человек (из них 373 — умершие от алкогольной болезни печени), в 2018 г. — 1728 и 430 соответственно [2].

Гарелик П. В. и соавторы (2015) указывают, что, несмотря на достижения современной медицины (совершенствование хирургических пособий, методов эндоскопического гемостаза, медикаментозной поддержки этой группы пациентов), в случае констатации синдрома портальной гипертензии средняя продолжительность жизни составляет 18 месяцев, причем летальный исход обусловлен острой кровопотерей из варикозно расширенных вен пищевода в 51,0 % случаев. Примерно от 30,0 до 50,0 % пациентов погибают при первом эпизоде острой кровопотери в течение 6 недель. Рецидивы кровотечения отмечаются в течение года у 25,0 % пациентов с начальными проявлениями ЦП, у 50,0 % — со среднетяжелой степенью тяжести ЦП и у 75,0 % — с терминальной стадией клеточно-печеночной недостаточности. Годичная выживаемость при ЦП класса тяжести «А», «В» составляет 70,0 %, а при классе тяжести «С» — 30,0 % [3].

В организме существует постоянно функционирующий комплекс системы естественной антиоксидантной защиты, которая представлена биологически активными ферментативными и неферментативными звеньями [4, 5, 6]. Антиоксидантная защита является эволюционно сформированной, комплексной, многоуровневой

динамичной гомеостатической системой организма, определяющей многие его параметры. Ее физиологическая активность напрямую контролирует процессы свободно радикального окисления и поддерживает их на постоянном низком уровне, тем самым препятствуя развитию проявлений окислительного стресса. Строгая регламентация в метаболизме указанных патологических цепных реакций обеспечивается согласованным функциональным балансом данных ферментативных и неферментативных звеньев, которые контролируют избыток количества активных форм кислорода, азота, наблюдаемых при обособленном исследовании последствий ЦП [7, 8, 9]. Известно, что активные формы кислорода могут взаимодействовать с клеточной стенкой лимфоцитов, приводя к ее блеббингу [10].

Блеббинг (англ. *blebbing*) — типовой патологический процесс, заключающийся в дислокации фосфобилипидного слоя клеточной стенки [10]. Является составной частью системного мембранодестабилизирующего дистресс-синдрома, морфологическим проявлением повреждения клеточной стенки, вызванного продуктами реакций свободно радикального окисления. Классифицируется на начальный, терминальный и апоптоз. Исследование проводится при помощи микроскопа с насадкой для фазового контраста, после чего осуществляется расчет индекса блеббинга лимфоцитов (ИБЛ) [10, 11, 12].

Исследование блеббинга плазмолеммы лимфоцитов нашло отражение в ряде научных исследований, проводимых у пациентов как с терапевтической, так и с хирургической патологией, что напрямую указывает на практическую значимость данного морфологического метода исследования [10, 11, 12, 13].

Таким образом, существует потребность в моделировании острого токсического повреждения печени с исходом в ЦП для последующего изучения звеньев патогенеза заболевания и терапевтической коррекции метаболических рас-

стройств. Сегодня имеется малое количество исследований состояния ИБЛ у животных с ЦП, что определяет научную значимость данного исследования.

Цель исследования

Разработать экспериментальную модель цирроза печени и описать патоморфологические изменения в органах и тканях лабораторных животных.

Материалы и методы

Эксперимент выполнен в научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет» на 11 лабораторных животных рода крысы (самцы) линии Wistar. Контрольную группу животных составили 12 здоровых крыс-самцов. Масса тела животных составляла $203,5 \pm 22,2$ г.

Поэтапное моделирование ЦП осуществлялось в лабораторных условиях и заключалось в следующем: утром в первый день проведения эксперимента животные не получали твердой пищи при сохранении доступа к питьевой воде. В шприц объемом 2,0 мл со съемной иглой 22,0 G набирались последовательно раствор тетрахлорметана (CCl_4) 0,1 мл и оливковое масло объемом 0,4 мл из расчета на 100,0 г массы тела животного. Далее, после смены иглы на иглу с аналогичным диаметром, животное фиксировали за верхние и нижние конечности к операционному столу в положении лежа на спине в состоянии воздушно-изофлюранового наркоза. После двукратной обработки раствором антисептика участка передней брюшной стенки приподнимали и удерживали лапчатым пинцетом брюшную стенку, пунктировали мягкие ткани по срединной линии до провала иглы в «пустоту», после чего медленно вводили раствор гепатотоксина. После манипуляции животное помещали в клетку и предоставляли в свободном доступе 10,0 % раствор этанола с сохранением стандартного рациона питания животных, содержащихся в лабораторных условиях вивария.

На вторые сутки эксперимента повторяли последовательные действия, аналогичные проводимым в первые сутки эксперимента, за исключением дозировки токсина: вводили 0,3 мл CCl_4 + 0,2 мл оливкового масла из расчета на 100,0 г массы тела животного. Далее животные на протяжении оставшегося времени эксперимента также получали в свободном доступе 10,0 % раствор этанола для синергизма и потенцирования гепатотропного эффекта CCl_4 . Рацион питания оставался стандартным. На протяжении всего эксперимента животные не получали никакого лечения, осуществлялось динамическое

наблюдение и уход [14]. По истечении 65 суток у животных осуществлялся забор крови в объеме 2,0 мл для изучения ИБЛ.

Животные выводились из эксперимента под воздействием воздушно-изофлюранового наркоза путем одномоментной гильотинной декапитации. Осуществлялся забор внутренних органов (печень, селезенка, тонкая кишка, легкое и др.) для последующего микроскопического исследования на предмет наличия патоморфологических изменений.

Материал фиксировали в 10 % растворе формалина, подвергали стандартной гистологической проводке с последующей заливкой в парафин. Депарафинизированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином по Ван Гизону. Морфологическое исследование гистологических препаратов проводили на микроскопе «Nikon Eclipse 50i» с цифровой фотокамерой DS-F1 с разрешением 1689 на 1415 пикселей (Япония).

Получение биологического материала (венозной крови) осуществлялось в вакуумную пробирку с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) в объеме 2,0 мл. После взятия кровь перемешивали, плавно переворачивая пробирку вверх дном. Неохлажденные пробы необходимо использовать в течение часа для последующего фракционирования лимфоцитарной взвеси или не более суток при хранении от $+4,0$ °C до $+8,0$ °C. В центрифужную пробирку объемом 4,0 мл (№ 1) при помощи пипетки Пастера вносили 2,0 мл венозной периферической крови из вакуумной пробирки, содержащей жидкое напыление ЭДТА. Далее, в пробирку № 1 при помощи пипетки Пастера добавляли натрий-фосфатный буфер в соотношении 1:1. В центрифужную пробирку объемом 4,0 мл (№ 2) при помощи пипетки Пастера вносили фиколл-верографин объемом 1,0 мл и при помощи пипетки Пастера добавляли содержимое пробирки № 1 в соотношении 1:2. Пробирку № 2 помещали в центрифугу и выставляли параметры: скорость вращения — 3000 об/мин, ускорение, равное 400,0 G; 25,0 минут. После окончания центрифугирования надосадочное «облако» лимфоцитов из пробирки № 2 при помощи дозатора вносили в пробирку № 3 и добавляли натрий-фосфатный буфер при помощи пипетки Пастера, доводя до объема 4,0 мл. Пробирку № 3 помещали в центрифугу и выставляли параметры: скорость вращения — 3000 об/мин, ускорение, равное 400,0 G; 25,0 минут. После окончания центрифугирования удаляли супернатант при помощи пипетки Пастера. Полученную лимфоцитарную взвесь в пробирке при помощи микроцентрифуги-вортекс перемешивали в течение минуты. Лимфоциты наносили

дозатором на чашку Петри в количестве 30,0–40,0 мкл. Осуществляли фазово-контрастную микроскопию полученной лимфоцитарной взвеси при увеличении микроскопа $\times 600$ [12]. Исследование бляббинга клеточной стенки лимфоцитов осуществлялось на микроскопе Axio Observer (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия). Подсчет ИБЛ проводился по следующей формуле:

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

Эксперимент выполнен в соответствии с «Положением о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе Гомельского государственного медицинского института и методах по реализации требований биомедицинской этики» (№ 54-А от 23.05.2002).

Расчет количества лабораторных животных, необходимых для моделирования цирроза печени, проводился с использованием модуля «power analysis». Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ «Statistica», 13.0 (free trial). Оценка нормальности распределения числовых данных проводили с использованием критерия теста Шапиро – Уилка. Цифровые данные были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q^1 ; Q^3), а также в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Сравнительный анализ проводился с использованием теста Манна – Уитни [15].

Результаты

В первый день эксперимента до начала манипуляций животные не получали пищу, проводился их осмотр на наличие общей соматической патологии, оценивалось общее состояние. Отмечено, что шерстный покров животных был густым, белого цвета, видимые слизистые — бледно-розового цвета. Во время введения раствора CCl_4 в оливковом масле животное находилось в состоянии воздушно-изофлюранового наркоза, продолжительность манипуляции составляла в среднем 2 минуты.

На протяжении всего эксперимента проводился уход и динамическое наблюдение за животными. Было отмечено, что шерстный покров сменил окраску на серо-желтую, местами частично отсутствовал. К концу выполнения эксперимента видимые слизистые пожелтели. Предложенная экспериментальная модель имела высокий процент воспроизводимости — 9 животных (82 %).

Следует отметить, что 2 крысы погибли на этапе эксперимента: животное № 1 погибло вследствие тяжелого течения сливной дольковой пневмонии, развившейся на фоне острого токсического гепатоза, причина гибели животного № 2 — сепсис.

Под воздушно-изофлюрановым наркозом все животные выведены из эксперимента на 65-е сутки путем одномоментной гильотинной декапитации с последующим забором крови из магистральных сосудов шеи при ее самопроизвольном истечении. Объем крови для биохимического анализа составил 2 мл. Лимфоциты периферической крови на различных стадиях бляббинга представлены на рисунке 1.

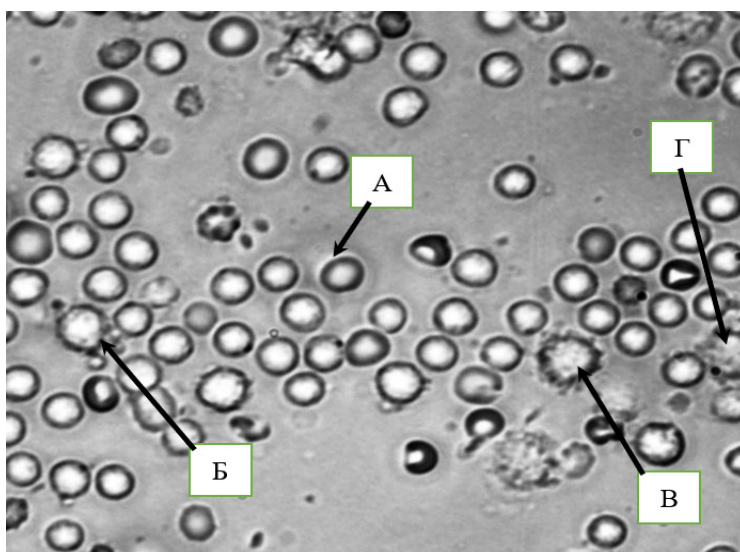


Рисунок 1. Лимфоциты периферической крови:
 а — интактные лимфоциты; б — начальный бляббинг; в — терминальный бляббинг; г — апоптоз.
 Увеличение: $\times 600$. Фазово-контрастная микроскопия
 Figure 1. Peripheral blood lymphocytes: a — intact lymphocytes; b — initial blebbing; c — terminal blebbing; d — apoptosis.
 Magnification: $\times 600$, phase contrast microscopy

В контрольной группе уровень ИБЛ составил 8,6 [4,7; 10,3] %, а в опытной группе — 20,8 [17,9; 25,3] % ($p < 0,001$), что при наличии соответствующих морфологических изменений печени может соответствовать ее циррозу.

На аутопсии животных опытной группы было выявлено умеренное количество свободной жидкости в брюшной полости. Макроскопически печень была увеличена в размерах, плотная, местами бугристая, на разрезе имела мелкозернистую структуру.

При гистологическом изучении микропрепаратов печени лабораторных животных опытной группы было выявлено разрастание междольковой соединительной ткани с формированием порто-портальных септ, выраженные фиброзные изменения в триадах, феномен «сближения триад» и формирование ложных долек. Определялось нарушение балочного строения, отсутствие центральных вен в большинстве печеночных долек (рисунок 2).

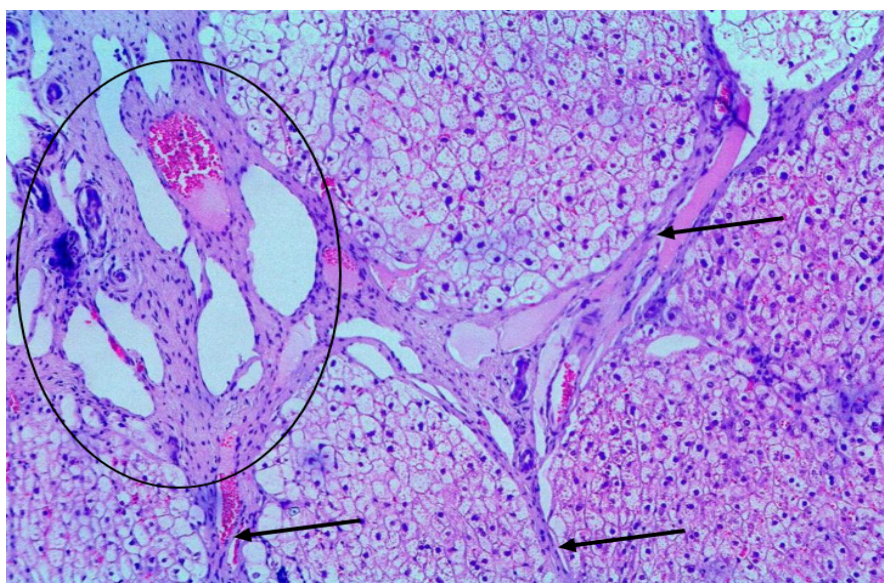


Рисунок 2. Экспериментальный цирроз печени (печень): формирование ложных долек, выраженный портальный фиброз, формирование порто-портальных септ (указано стрелками). Феномен «сближения триад» (обведено), гидропическая дистрофия гепатоцитов.
Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: $\times 400$

Figure 2. Experimental cirrhosis of the liver (liver): Formation of false lobules marked portal fibrosis, formation of port-portal septa (indicated by arrows). Phenomenon of «triad convergence» (circled), hydropic and fatty dystrophy of hepatocytes.
Staining hematoxylin and eosin. Magnification: $\times 400$

Гепатоциты находились в состоянии жировой и гидропической дистрофии. В перипортальных зонах наблюдались отдельные очаги ступенчатых некрозов. Синусоиды были расширены, определялась очаговая пролиферация клеток Купфера.

В селезенке белая пульпа включала в себя лимфоидные фолликулы, которые не имели в своем составе реактивных центров (рисунок 3 а).

Кровеносные сосуды, проходящие в соединительнотканых септах, были расширены и полнокровны. В отдельных кровеносных сосудах определялись морфологические признаки гиалиноза. Красная пульпа состояла из ретикулярной ткани с большим количеством синусоидных кровеносных сосудов с признаками выраженного полнокровия (рисунок 3 б).

Эпителий ворсин тонкого кишечника состоял из каемчатых энтероцитов и бокаловидных клеток, отдельные энтероциты на вершинах ворсин имели признаки гидропической дистрофии. В строме ворсин определялся умеренно выраженный отек. Лимфатические и венозные капилляры были расширены и полнокровны.

Патоморфологические изменения в криптах тонкой кишки были менее выражены. В собственной пластинке слизистой оболочки определялись расширенные кровеносные сосуды. В мышечной оболочке как во внутреннем циркулярном слое, так и в наружном продольном определялись полнокровные и расширенные кровеносные сосуды артериального и венозного русла (рисунок 4). Наружная серозная оболочка имела не отличающееся от нормы строение.

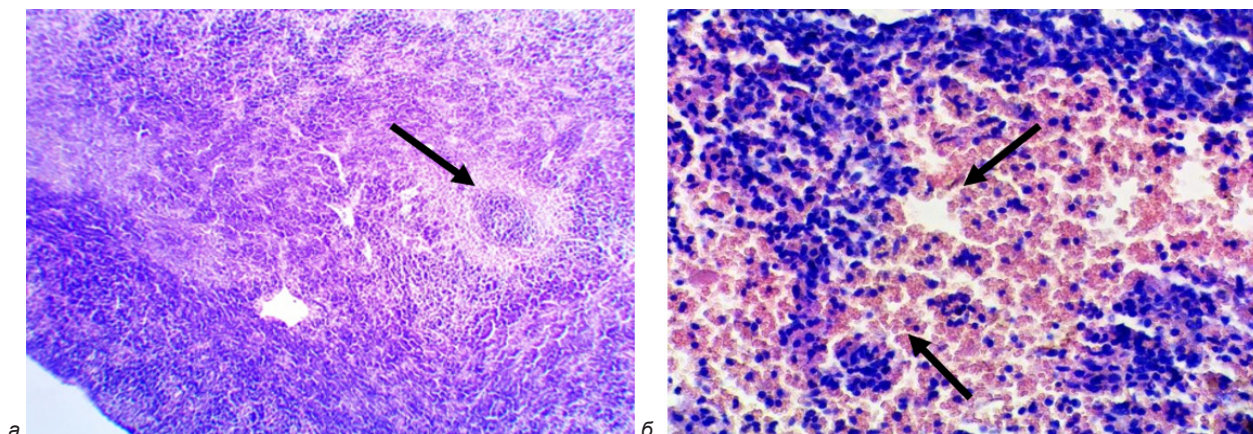


Рисунок 3. Экспериментальный цирроз печени (селезенка):
а — лимфоидный фолликул без реактивного центра (указано стрелкой);
б — полнокровие красной пульпы селезенки (указано стрелками).
Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: ×400
Figure 3. Experimental cirrhosis of the liver (spleen):
а — lymphoid follicle without a reactive center (indicated by an arrow).
б — plethora of the red pulp of the spleen (indicated by arrows).
Staining with hematoxylin and eosin. Magnification: ×400.

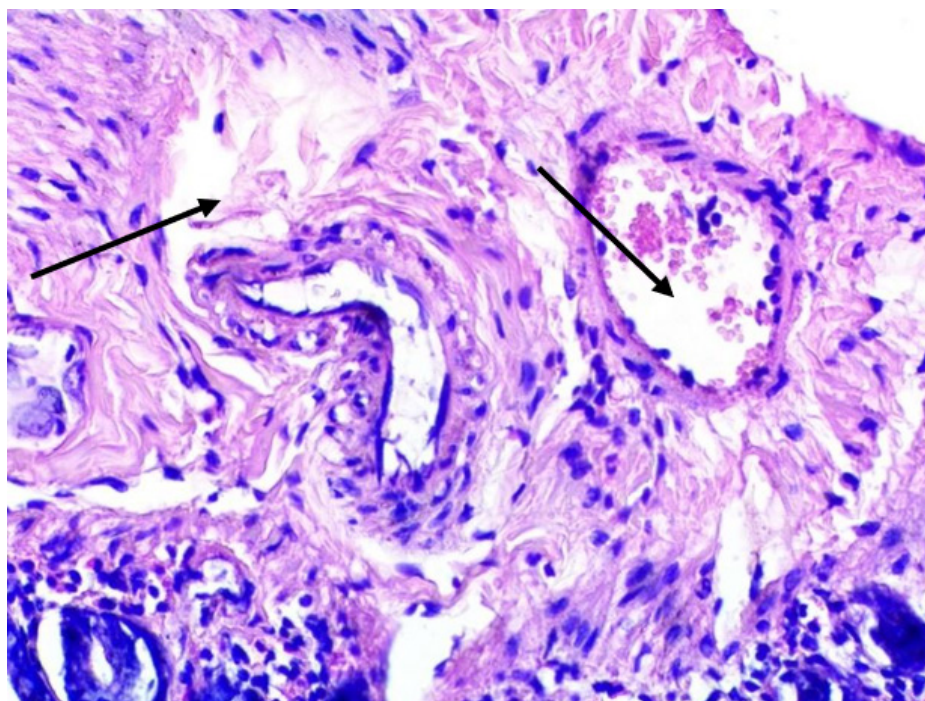


Рисунок 4. Экспериментальный цирроз печени (кишечник): расширение и полнокровие сосудов артериального и венозного русла в мышечной оболочке тонкого кишечника (указано стрелками).
Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: ×400
Figure 4. Experimental cirrhosis of the liver (intestine): Expansion and plethora of blood vessels of the arterial and venous bed in the muscular membrane of the small intestine (indicated by arrows).
Staining with hematoxylin and eosin. Magnification: ×400

Воздухоносные пути были представлены бронхами различного калибра. Стенка бронхов в целом имела обычное строение, в единичных бронхах проявлялась пролиферация реснитчатого эпителия в виде папиллярных структур (рисунок 5).

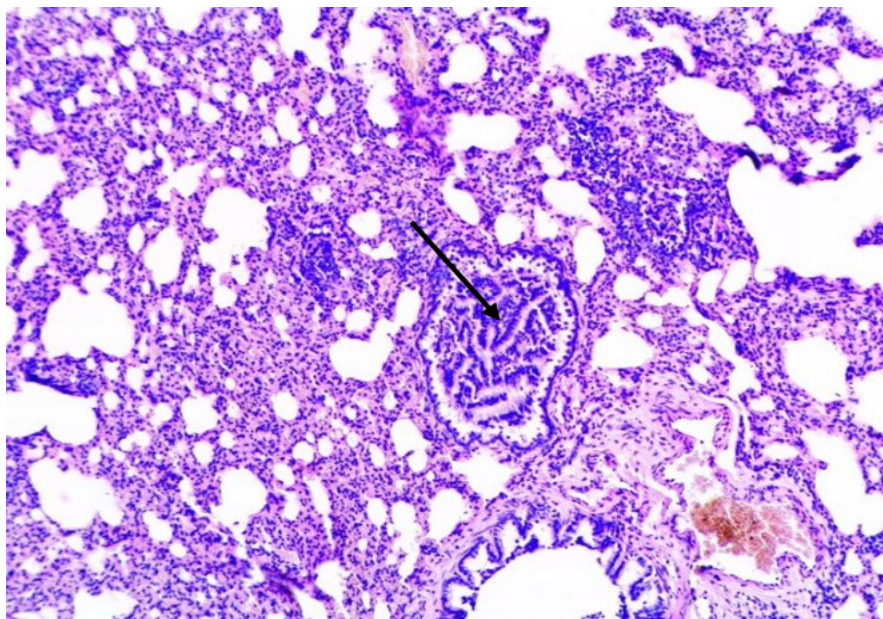


Рисунок 5. Экспериментальный цирроз печени (легкое): в бронхах пролиферация реснитчатого эпителия в виде папиллярных структур (указано стрелкой). Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: ×100
Figure 5. Experimental cirrhosis of the liver (lung): In the bronchi, the proliferation of the ciliated epithelium in the form of papillary structures (indicated by the arrow). Staining with hematoxylin and eosin. Magnification: ×100

В ткани легких были установлены патологические изменения. В отдельных альвеолах определялись дистрофические изменения альвеолярного эпителия и его десквамация. В строме легкого определялись расширенные полнокров-

ные сосуды мелкого и среднего калибра. Сосуды микроциркуляторного русла также были полнокровны, в отдельных участках паренхимы легкого определялись интерстициальные кровоизлияния (рисунок 6).

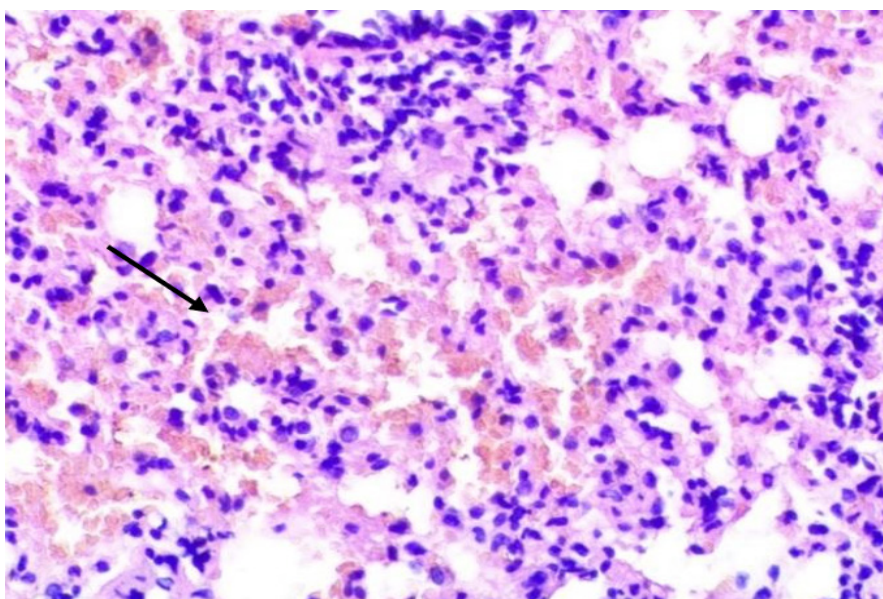


Рисунок 6. Экспериментальный цирроз печени (легкое): полнокровие сосудов микроциркуляторного русла. Интерстициальное кровоизлияние (указано стрелкой). Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: ×400
Figure 6. Experimental cirrhosis of the liver (lung): Full blood vessels of the microvasculature. Interstitial hemorrhage (arrowed). Staining with hematoxylin and eosin. Magnification: ×400

В нижней трети пищевода многослойный плоский эпителий был истончен. Капилляры собственной пластинки слизистой оболочки были полнокровны. В подслизистой оболочке определялся отек, расширение просвета вен, некоторые участки формировали сосуды кавернозного типа. В слизистой кардиального отдела желудка отмечалось уплощение поверхностного эпителия, сглаженность складок и ямок, а также морфологические признаки слабовыраженного хронического гастрита. Собственная пластинка слизистой оболочки включала отдельные очаги склероза. В подслизистой оболочке определялось полнокровие вен и отек. Мышечный слой был фрагментирован и истончен.

В корковом веществе почек и оболочках мозга определялись нарушения кровообращения в виде полнокровия и отека, выраженные от слабой степени до умеренной.

Обсуждение

В исследовании выявлено закономерное повышение у животных опытной группы ИБЛ — до 20,8 [17,9; 25,3] % ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой животных, что отражает снижение функционального резерва системы антиоксидантной защиты организма.

Морфологическое подтверждение формирования цирроза печени

Предложенная методика моделирования цирроза вызывает макро- и микроскопические изменения внутренних органов, сходные с таковыми при компенсированном ЦП у человека. На-

личие асцита, полнокровия и отека внутренних органов отражает формирование синдрома портальной гипертензии.

Использование в эксперименте мелких лабораторных животных, отсутствие потребности в использовании более трудоемких методов формирования ЦП (хирургический, генно-модифицированный и т. д.) делают настоящую модель простой в исполнении, а также экономически выгодной. Данная модель может быть использована в научно-исследовательских лабораториях, педагогическом процессе. Ее использование в экспериментальных исследованиях позволит оценить эффективность действия лекарственных средств, а в научном и педагогическом процессе — изучать этиопатогенез ЦП, его осложнений. Кроме того, достоинствами модели являются высокая воспроизводимость (82 %), краткие сроки моделирования (65 суток).

Заключение

Представленная модель ЦП является приближенной к патологическим процессам, происходящим в ткани печени и внутренних органах при данном заболевании, характеризуется повышением ИБЛ периферической крови.

При помощи данной модели можно изучать механизмы патогенеза развития ЦП, метаболическое состояние организма, апробировать методы коррекции метаболических нарушений при ЦП. Модель является простой в технике выполнения.

Список литературы

1. Акоюн ВГ. Хирургическая гепатология детского возраста [Электронный ресурс] : рук. для врачей. Медицина; 1982. 384 с. [дата обращения 2022 сентябрь 19]. Режим доступа: https://kingmed.info/knigi/Hiryrgia/Detskaa_hiryrgia/book_907/Hirurgicheskaya_gepatologiya_detskogo_vozrasta-Akopyan_VG-1982-djvu
2. Смертность в Республике Беларусь [Электронный ресурс] : офиц. стат. сб. за 2017–2018 гг. Респ. науч.-практ. центр мед. технологий, информатизации, упр. и экономики здравоохранения. Минск: РНПЦ МТ, 2019. [дата обращения 2022 сентябрь 19]. Режим доступа: <https://www.belstat.gov.by>
3. Гарелик ПВ. Хирургические аспекты коррекции портальной гипертензии. Гродно. Гродненский государственный медицинский университет. 2015. [дата обращения 2022 сентябрь 19]. Режим доступа: <http://elib.grsmu.by/handle/files/144>
4. Беридзе МЗ. Динамика азотзависимого оксидантного стресса в острой стадии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;(13):59-62. [дата обращения 2022 сентябрь 19]. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/journal/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova>
5. Виничук СМ. Окислительный стресс при остром ишемическом инсульте и его коррекция с использованием антиоксиданта мексидола. *Международный неврологический журнал*. 2006;(1):79-85. [дата обращения 2022 сентябрь 19]. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2606>
6. Cherubini A. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke*. 2000;(10):2295-2300. [Дата обращения 2022 сентябрь 3]. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11022053/>
7. Заривчацкий МФ. Оценка эффективности применения ремасола у больных циррозом печени. *Хирургия*. 2013;(3):79-82. [дата обращения 2022 октябрь 1]. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2013/3/030023-12072013315>
8. Зыблев СЛ. Применение антиоксидантов при остром гастродуоденальном язвенном кровотечении. *Новости хирургии*. 2014;(2):155-163. [Дата обращения 2022 август 19]. Режим доступа: <http://elib.gsmu.by/bitstream/handle/GomSMU/1739/Применение%20антиоксидантов%20при%20остром%20гастродуоденальном%20язвенном%20кровотечении.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
9. Оковитый СВ. Клиническая фармакология антигипоксантов и антиоксидантов. СПб.: ФАРМиндекс, 2005. 72 с. [дата обращения 2022 октябрь 3]. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002964971>
10. Евсеев ДА. Блеббинг клеточной стенки лимфоцитов пациентов с циррозом печени острой кровопотерей. *Хирургия. Восточная Европа*. 2020;(3):237-249. [дата обращения 2022 октябрь 13]. Режим доступа: <https://surgery.recipe.by/ru/?editions=2020-tom-9-n-3-2>

11. Винник ЮС. Блеббинг плазматической мембраны лимфоцитов как маркер эндотелиальной дисфункции при прогрессирующем течении облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. *Новости хирургии*. 2017;(25):476-480. [дата обращения 2022 сентябрь 10]. Режим доступа: <https://elib.vsmu.by/handle/123/17290?locale=ru>

12. Мороз ВВ. Новые аспекты развития системной воспалительной реакции после аортокоронарного шунтирования. *Общая реаниматология*. 2008;4(6):5. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2008-6-5>

13. Инжутова АИ. Регистрация блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов периферической крови как экспресс-метод оценки тяжести состояния больных осложненными формами гипертонической болезни. *Бюллетень Си-*

бирского отделения Российской академии медицинских наук. 2007;(27):6-10. [Дата обращения 2022 сентябрь 10]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/registratsiya-blebbinga-plazmaticheskoy-membrany-limfotsitov-perifericheskoy-kroviki-kak-ekspress-metod-otsenki-tyazhesti-sostoyaniya/viewer>

14. Евсеенко ДА. Экспериментальная модель цирроза печени у лабораторных животных. *Проблемы здоровья и экологии*. 2019;(59):72-77. [дата обращения 2022 октябрь 13]. Режим доступа: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/4760>

15. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва, РФ; 2000. 312 с. DOI: <http://padabum.com/d.php?id=10709>

References

- Akopyan VG. Surgical hepatology of childhood: hands for doctors [Electronic resource]. The medicine. 1982. 384 p. [date of access 2022 September 19]. Available from: https://kingmed.info/knigi/Hiryrgia/Detskaa_hiryrgia/book_907/Hirurgicheskaya_gepatologiya_detskogo_vozrasta-Akopyan_VG-1982-djvu
- Mortality in the Republic of Belarus [Electronic resource]: official. stat. Sat. for 2017–2018. Rep. scientific-practical. medical center technologies, informatization, ex. and health economics. Minsk: RSPC MT, 2019. [date of access 2022 September 19]. Available from: <https://www.belstat.gov.by>
- Garelik PV. Surgical aspects of portal hypertension correction. Grodno. Grodno State Medical University. 2015. [date of access 2022 September 19]. Available from: <http://elib.grsmu.by/handle/files/144>
- Beridze MZ. Dynamics of nitrogen-dependent oxidative stress in the acute stage of ischemic stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry*. S.S. Korsakov. 2005;(13):59-62. [date of access 2022 September 19]. Available from: <https://www.mediasphera.ru/journal/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova>
- Vinichuk SM. Oxidative stress in acute ischemic stroke and its correction using the antioxidant mexidol. *International neurological journal*. 2006(1):79-85. [date of access 2022 September 19]. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2606>
- Cherubini A. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke*. 2000;(10):2295-2300. [date of access 2022 September 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11022053/>
- Zarivchatsky MF. Evaluation of the effectiveness of the use of remaxol in patients with liver cirrhosis. *Surgery*. 2013;(3):79-82. [date of access 2022 September 19]. Available from: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2013/3/030023-12072013315>
- Zyblev SL. The use of antioxidants in acute gastroduodenal ulcer bleeding. *News of surgery*. 2014;(2):155-163. [date of access 2022 September 19]. Available from: <http://elib.gsmu.by/bitstream/handle/GomSMU/1739/Application%20antioxidants%20with%20acute%20gastroduodenal%20ulcer%20bleeding.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Okovity SV. Clinical pharmacology of antihypoxants and antioxidants. SPb.: FARMindex, 2005. 72 p. [date of access 2022 September 19]. Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002964971>
- Evseenko DA. Cell wall blebbing of lymphocytes in patients with liver cirrhosis and acute blood loss. *Surgery. Eastern Europe*. 2020;(3):237-249. [date of access 2022 September 19]. Available from: <https://surgery.recipe.by/en/?editions=2020-tom-9-n-3-2>
- Vinnik YuS. Blebbing of the plasma membrane of lymphocytes as a marker of endothelial dysfunction in the progressive course of obliterating atherosclerosis of the vessels of the lower extremities. *News of surgery*. 2017;(25):476-480. [date of access 2022 September 19]. Available from: <https://elib.vsmu.by/handle/123/17290?locale=ru>
- Moroz VV. New aspects of the development of systemic inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *General resuscitation*. 2008;4(6):5. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2008-6-5>
- Inzhutova AI. Registration of blebbing of the plasma membrane of peripheral blood lymphocytes as an express method for assessing the severity of the condition of patients with complicated forms of hypertension. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2007;(27):6-10. [date of access 2022 September 19]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/registratsiya-blebbinga-plazmaticheskoy-membrany-limfotsitov-perifericheskoy-kroviki-kak-ekspress-metod-otsenki-tyazhesti-sostoyaniya/viewer>
- Evseenko DA. An experimental model of liver cirrhosis in laboratory animals. *Problems of Health and Ecology*. 2019;(59):72-77. [date of access 2022 September 19]. Available from: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/4760>
- Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the application package STATISTICA. Moscow, RF; 2000. 312 p. DOI: <http://padabum.com/d.php?id=10709>

Информация об авторах / Information about the authors

Евсеенко Дмитрий Александрович, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней № 2, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6835-779X>
e-mail: Ayvengoo@yandex.ru

Дундаров Залимхан Анварбекович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8561-691X>
e-mail: surgery_2@gsmu.by

Dmitry A. Evseenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No. 2, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6835-779X>
e-mail: Ayvengoo@yandex.ru

Zalimhan A. Dundarov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No. 2, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8561-691X>
e-mail: surgery_2@gsmu.by

Надыров Эльдар Аркадьевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры патологической анатомии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0896-5611>
e-mail: nadyrov2006@rambler.ru

Eldar A. Nadyrov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0896-5611>
e-mail: nadyrov2006@rambler.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Евсеенко Дмитрий Александрович
e-mail: Ayvengoo@yandex.ru

Dmitry A. Evseenko
e-mail: Ayvengoo@yandex.ru

Поступила в редакцию / Received 13.10.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 08.11.2022

Принята к публикации / Revised 23.02.2023