

УДК 612.111/.261:616.12-005.4:616.132.2-002-089.819

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-70-77

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭРИТРОЦИТОВ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ТРАНСПОРТОМ КИСЛОРОДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

Е.А.Сергеев, М.Е.Шмелев, Б.И.Гельцер, В.Н.Котельников

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Дальневосточный федеральный университет», Школа Биомедицины,
690920, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценка наноструктурных и микромеханических характеристик эритроцитов и их взаимосвязи с параметрами транспорта кислорода у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после коронарного шунтирования (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК). **Материалы и методы.** Обследовано 30 мужчин с ИБС в возрасте от 53 до 67 лет с медианой 63 года, которым выполнялось плановое КШ с ИК в клинике Дальневосточного федерального университета. Забор крови у больных осуществлялся до ИК и через сутки после него из венозного катетера, расположенного в правом предсердии. Сканирование эритроцитов проводили на атомно-силовом микроскопе (АСМ) «Bioscope Catalyst» (Bruker, США) в сочетании с инвертированным микроскопом «Axiovert 200» (Zeiss, Германия). Микромеханические свойства клеточных мембран исследовали контилеверами «PFQNM-LC-A-CAL». Регистрировали диаметр эритроцитов, высоту их бортика, площадь, объём, жесткость мембраны, силу её адгезии, модуль Юнга, упруго-эластическую деформацию. Для оценки транспорта кислорода рассчитывали индекс его доставки (DO_2I), потребления (VO_2I) и коэффициент экстракции (O_2ER). **Результаты.** Через сутки после КШ фиксировали снижение показателей DO_2I , VO_2I и O_2ER на 14, 33 и 16%, соответственно, что указывало на ограничение газотранспортной функции крови. Анализ АСМ-характеристик эритроцитов демонстрировал увеличение их площади на 35%, диаметра – на 6%, объема – на 19%, а высоты бортика – в 5 раз. При этом отмечены разнонаправленные изменения микромеханических свойств мембран эритроцитов: модуль Юнга и жесткость снижались в 3,2 и 2 раза, соответственно, сила адгезии увеличивалась в 2,7 раза, а упруго-эластическая деформация – в 2,2 раза. Корреляционный анализ показал наличие достоверных взаимосвязей между индикаторами транспорта кислорода и биомеханическими параметрами мембран эритроцитов. **Заключение.** Комплексный анализ наноструктурных показателей эритроцитов и кислородного транспорта расширяет представления о патофизиологических механизмах постперфузионных нарушений у больных ИБС после КШ в условиях ИК.

Ключевые слова: атомно-силовая микроскопия, эритроциты, коронарное шунтирование, искусственное кровообращение.

ULTRASTRUCTURAL CHARACTERISTICS OF ERYTHROCYTES AND THEIR RELATIONSHIP WITH OXYGEN TRANSPORT IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING WITH ARTIFICIAL CIRCULATION

E.A.Sergeev, M.E.Shmelev, B.I.Geltser, V.N.Kotelnikov

Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, 10 Ajax Bay, FEFU Campus, Building 25, Primorsky Krai,
690920, Russian Federation

Контактная информация

Евгений Александрович Сергеев, аспирант Школы биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», Школа Биомедицины, 690920, Россия, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10. E-mail: sergeev.ea@dvfu.ru

Correspondence should be addressed to

Evgeny A. Sergeev, MD, Postgraduate student of the School of Biomedicine, Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, 10 Ajax Bay, FEFU Campus, Building 25, Primorsky Krai, 690920, Russian Federation. E-mail: sergeev.ea@dvfu.ru

Для цитирования:

Сергеев Е.А., Шмелев М.И., Гельцер Б.И., Котельников В.Н. Ультрасруктурные характеристики эритроцитов и их взаимосвязь с транспортом кислорода у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования с искусственным кровообращением // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.81. С.70–77. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-70-77

For citation:

Sergeev E.A., Shmelev M.E., Geltser B.I., Kotelnikov V.N. Ultrastructural characteristics of erythrocytes and their relationship with oxygen transport in patients with ischemic heart disease after coronary artery bypass grafting with artificial circulation. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (81):70–77 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-81-70-77

SUMMARY. Aim. Evaluation of nanostructural and micromechanical characteristics of erythrocytes and their relationship with the parameters of oxygen transport in patients with ischemic heart disease (IHD) after coronary artery bypass grafting (CABG) under artificial circulation (AC). **Materials and methods.** The study involved 30 men with IHD aged 53 to 67 years with a median of 63 years, who underwent planned CABG with AC at the clinic of the Far Eastern Federal University. Blood sampling from patients was carried out before the AC and one day after it from a venous catheter located in the right atrium. Erythrocytes were scanned using a Bioscope Catalyst atomic force microscope (AFM) (Bruker, USA) in combination with an Axiovert 200 inverted microscope (Zeiss, Germany). The micromechanical properties of cell membranes were investigated with the PFQNM-LC-A-CAL cantilevers. The following were recorded: the diameter of erythrocytes, the height of their side, area, volume, membrane rigidity, strength of its adhesion, Young's modulus, elastic deformation. To assess oxygen transport, the oxygen delivery index (DO_2I), consumption (VO_2I), and extraction ratio (O_2ER) were calculated. **Results.** In one day after CABG, a decrease in DO_2I , VO_2I , and O_2ER was recorded by 14%, 33%, and 16%, respectively, which indicated a limitation in the gas transport function of the blood. Analysis of the AFM characteristics of erythrocytes showed an increase in their area by 35%, in diameter by 6%, in volume by 19%, and the height of the side by 5 times. At the same time, multidirectional changes in the micromechanical properties of erythrocyte membranes were noted: Young's modulus and stiffness decreased by 3.2 and 2 times, respectively; the adhesion force increased by 2.7 times, and the elastic deformation – by 2.2 times. Correlation analysis showed the presence of reliable relationships between indicators of oxygen transport and biomechanical parameters of erythrocyte membranes. **Conclusion.** A comprehensive analysis of the nanostructural parameters of erythrocytes and oxygen transport expands the understanding of the pathophysiological mechanisms of postperfusion disorders in patients with coronary artery disease after CABG under conditions of cardiopulmonary bypass.

Key words: atomic force microscopy, erythrocytes, coronary artery bypass grafting, artificial circulation.

В арсенале кардиохирургических методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС) коронарное шунтирование (КШ) является одной из ведущих технологий восстановления коронарного кровотока, использование которой позволяет увеличить продолжительность и качество жизни больных. В большинстве случаев КШ выполняется в условиях искусственного кровообращения (ИК). Несмотря на постоянное совершенствование методик ИК, его применение по-прежнему остаётся не физиологичной процедурой [1]. Экстракорпоральная перфузия оказывает негативное влияние на организм пациента, в том числе, за счет повреждения клеток крови и, прежде всего, эритроцитов. В ряде исследований показано, что источниками механической травмы форменных элементов крови в аппарате ИК служат отрицательное давление вакуумных отсосов, роликовые помпы, артериальный фильтр, контакт клеток крови с воздухом в резервуаре ИК, а также турбулентные потоки в местах переходных сечений экстракорпорального контура. Последствия ИК затрагивают все звенья системы транспорта кислорода (СТК): респираторный (повышение проницаемости легочных капилляров, синдром «постперфузионных легких»), гемический (анемия вследствие кровопотери и гемодилюции, гемолиз, деформация форменных элементов крови), тканевой (гипотермия, гипоперфузия и периферическое шунтирование крови) и циркуляторный (переход с пульсирующего кровотока на линейный). При неосложнённом течении интраоперационного периода КШ восстановление циркуляторного компонента СТК происходит уже в первые сутки после операции. При этом диагностика постперфузионных нарушений тканевого и гемического компонентов СТК требует более детальной оценки функционально-биохимических по-

казателей до и после ИК, а их коррекция должна учитывать необходимость персонализированного подхода к восстановлению кислородного обеспечения тканей [2]. В ряде работ было показано, что степень повреждения эритроцитов под воздействием травмирующих факторов ИК зависит от их исходного функционально-метаболического статуса, определяющего адаптивный потенциал и качество реализации газотранспортной функции в условиях операционного стресса [3]. Вместе с тем, многие патогенетические аспекты этой проблемы до конца не изучены и требуют уточнения.

Атомно-силовая микроскопия (АСМ) позволяет регистрировать силу взаимодействий между атомами образца и атомом зонда (контрлевера) на расстоянии около одного ангстрема и оперирует наноразмерами. Эти возможности используются при изучении микрорельефа и структуры поверхности биологических тканей. При этом фиксируют трёхмерные изображения клеток на атомно-молекулярном уровне, измеряют микромеханические свойства их мембран, тесно связанных с интра- и экстрацеллюлярными взаимодействиями [4]. Этот метод позволяет создавать как геометрический «портрет» поверхности клетки, так и её биомеханический «образ», составленный из набора индикаторов АСМ.

Цель работы состояла в оценке наноструктурных и микромеханических характеристик эритроцитов и их взаимосвязи с параметрами СТК у больных ИБС после КШ в условиях ИК.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 30 мужчин с ИБС в возрасте от 53 до 67 лет (медиана 63 года), поступивших в клинику Дальневосточного федерального университета (ДВФУ) для планового КШ в 2020-2021 гг. Протоколы исследования были одобрены локальным

Этическим комитетом Школы биомедицины ДВФУ и соответствовали Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта». От каждого пациента было получено информированное согласие на проведение исследования. Всем больным проведено изолированное КШ в условиях ИК. Число шунтов варьировало от 1 до 3. ИК проводилось на аппарате Stockert S5 (Германия) в непульсирующем нормотермическом режиме с перфузионным индексом $2,5-2,7$ л/мин/м² и средней продолжительностью $93,5 \pm 7,2$ мин. Объём заполнения составлял 1200 мл и включал полиионные кристаллоидные растворы, раствор гидроксиэтилированного крахмала, осмотический диуретик. Забор крови у больных осуществлялся до начала ИК и через 24 часа после его завершения из центрального венозного катетера, расположенного в правом предсердии. Нативные образцы крови помещали в 0,9% раствор натрия хлорида с последующим разведением 1:1000. Полученную суспензию наносили на стекла, покрытые слоем поли-L-лизина. Далее проба инкубировалась при комнатной температуре в течение 15-20 минут. Сканирование эритроцитов проводили на АСМ «Bioscope Catalyst» (Bruker, США) в сочетании с инвертированным микроскопом «Axiovert 200» (Zeiss, Германия), используя режим *the Peak Force Quantitative Nano-Mechanical in Fluid* (PFQNMiF). Для оценки микромеханических свойств клеточных мембран применяли предварительно прокалиброванные контилеверы модели PFQNM-LC-A-CAL (T: 345 nm; L: 54 μ m; W: 4,5 μ m; f0 45kHz; k: 0.1 N/m). Эритроциты фиксировались на стекле в изотоническом натрий-фосфатном буфере (Gibco, США). Регистрировали следующие показатели: модуль продольной упругости (модуль Юнга), кПа; жесткость мембраны эритроцита, нН; силу адгезии, нН; упруго-эластическую деформацию, нм; диаметр эритроцита, нм; высоту бортика, нм; площадь, мкм²; прогиб структуры дискоцита, нм; объём эритроцита, мкм³. Полученные данные анализировались в программе «NanoScope Analysis» (32 bit) (Bruker, США) и «Gwyddion v2.58» (СМИ, Чехия).

Регистрацию параметров СТК до и после КШ проводили методом транспульмональной термодилуции с использованием монитора Dreger Delta XL, модуля Pulsion PiCCO Plus (Германия) и анализа газового состава артериальной и венозной крови, выполненном на газоанализаторе Radiometer ABL800 (Дания). Фиксировали следующие показатели: PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; SvO₂ – сатурацию смешанной венозной крови, взятой из правого предсердия, ctvO₂ – концентрацию кислорода в смешанной венозной крови, ctaO₂ – концентрацию кислорода в артериальной крови. Вычисляли: DO₂I – индекс доставки кислорода = (сердечный индекс (СИ) $\times$ ctaO₂); VO₂I – индекс потребления кислорода = СИ $\times$ (ctaO₂ - ctvO₂); O₂ER – коэффициент экстракции кислорода

(VO₂I / DO₂I). Клинический анализ крови до и после КШ выполнялся на гематологическом анализаторе МЕК-6510k (Япония). Анализировали средний объём эритроцитов (MCV) и среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах (MCHC).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения SPSS 2018 (IBM, Inc., США) и Excel (Microsoft Office 365) в среде операционной системы Windows 10. Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков в анализируемых группах осуществляли с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка и критерия согласия Пирсона χ^2 . Анализ данных выполнялся с помощью описательных статистик: медиан (Me) и их 95% доверительных интервалов (ДИ). Оценку корреляции признаков проводили по Спирмену. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования СТК показали, что уровень DO₂I, в раннем послеоперационном периоде был достоверно ниже ($p=0,01$), чем его исходные значения (табл. 1). Учитывая многокомпонентную структуру расчета данного показателя, в которую помимо СИ входят гемоглобин-ассоциированные индикаторы, можно предположить о возможной взаимосвязи нарушений циркуляторного и гемического факторов СТК с изменением структуры и функции эритроцитов, развивающимися после ИК. Необходимо отметить, что снижение потребления кислорода через сутки после КШ имело более выраженный характер, чем его доставка (отклонение показателя VO₂I от исходного уровня составило 33%, а DO₂I – 14%). Указанные изменения ассоциируются, прежде всего, с нарушением капиллярного кровотока в тканях в процессе проведения ИК и в ближайшем послеоперационном периоде, обусловленным угнетением вазомоторных механизмов регуляции кровообращения [5].

Снижение коэффициента O₂ER после ИК на 16% может быть связано с увеличением венозной примеси за счет шунтирования крови в легких и в периферическом микроциркуляторном русле, что является индикатором возрастающей задолженности по кислороду и фактором риска развития полиорганной недостаточности [6]. Результаты клинического анализа крови через 24 часа после ИК демонстрировали увеличение объёма эритроцитов, который, однако, не превышал верхнюю границу референсного диапазона, но был выше исходного уровня на 13% ($p=0,0018$). Указанные изменения могут быть обусловлены снижением тоничности и осмолярности плазмы крови в процессе выполнения ИК, а также влиянием на её осмотические свойства активной инфузионной терапии в раннем послеоперационном периоде. Показатель средней концентрации гемоглобина в эритроцитах после ИК был достоверно ниже, чем до операции ($p=0,026$). При этом снижение

тов за счет гипергидратации. У пациентов после ИК фиксировалось увеличение площади эритроцитов на 35%, диаметра – на 6 %, объема – на 19 %, а высоты бортика – в 5 раз. Оценка рельефа эритроцитов демонстрировала, что изменяется не только форма клеток, но и прогиб их мембраны (рис.). При этом в момент силового контакта клетки с кончиком контилевера пропал линейный участок между центром эритроцита и его краем, а координаты максимума на срезе мембраны становились размытыми. Указанные изменения иллюстрировались расчётным показателем прогиба структуры дискоцита, который по сравнению с исходным уровнем увеличился в 18,7 раза, что косвенно свидетельствовало о резко возросшей податливости мембраны эритроцитов.

Индикаторы транспорта кислорода у больных ИБС до и после КШ [Ме, 95%ДИ]

Показатели	До КШ	После КШ	P-Value
Индекс доставки кислорода (DO ₂ I), мл/м ² мин (420-720)	564,65 (511,6; 617,7)	486,45 (458,7; 514,2)	p=0,01
Индекс потребления кислорода (VO ₂ I), мл/м ² мин (200-250)	181,35 (153,6; 209,12)	121,15 (84,05; 159,73)	p=0,035
Коэффициент утилизации кислорода (O ₂ ER), % (20-30)	31 (27; 34)	26 (20; 33)	p=0,09
Средний объём эритроцита (MCV), фл (фемтолитр) (73-96,20)	85,4 (82,28; 88,43)	97,3 (91,31; 101,25)	p=0,0018
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците MCHC, г/л (320-380)	341,29 (332,35; 350,23)	329,06 (322,57; 335,55)	p=0,026

Рис. 3D изображение эритроцита у больных ИБС до ИК (А) и через 24 часа после ИК (Б).

ромеханических параметров мембраны эритроцитов в раннем послеоперационном периоде демонстрировало снижение модуля Юнга в 3,2 раза, что указывает на вы-

раженные нарушения её структуры. Трансформация упруго-эластических свойств мембраны подтверждалась показателем жёсткости, который под воздействием травмирующих факторов ИК снижался в 2 раза по сравнению с исходным уровнем. Сила адгезии в условиях проведения АСМ определяется удельной работой, необходимой для разделения поверхности нативной мембраны эритроцита и кончика кантилевера. В нашем исследовании через 24 часа после ИК отмечено резкое (в 2,7 раза) увеличение данного показателя по отношению к его дооперационным значениям. Указанные изменения ассоциируются с усилением агрегации эритроцитов и формированием сладжей в микроциркуляторном русле, что, в свою очередь, является патогенетическим фактором нарушения периферического кровообращения и газообмена в тканях [7]. Известно, что мембрана эритроцитов обладает высокой вариативностью свойств, к одному из которых

относится показатель упруго-эластической деформации. Под воздействием внешних сил происходит её прогиб, исчезающий после прекращения механического воздействия на мембрану. При этом клетка принимает первоначальные размеры и форму. В нашем исследовании после ИК сила противодействия мембран эритроцитов контакту с кантилевером возрастала в 2,2 раза, что свидетельствует о снижении адаптивного потенциала этих клеток и их способности приспосабливаться к изменившимся условиям микроциркуляции. Таким образом, динамика изменений наноструктурных параметров эритроцитов после ИК проявлялась увеличением их объёма и ухудшением биомеханических свойств мембраны, что может объясняться повышением внутриклеточного давления в результате воздействия травмирующих факторов ИК и метаболитов системной воспалительной реакции, ассоциированной с операционным стрессом.

Таблица 2

Ультразвуковые характеристики эритроцитов у больных ИБС после КШ в условиях ИК (ME, 95% ДИ)

Показатель	Этапы исследования		P-Value
	До КШ	Через 24 часа после КШ	
Диаметр эритроцита, нм	7087,58 (6805,67; 7369,49)	7527,8 (5889,64; 9166,35)	p=0,0015
Высота бортика, нм	340 (248,52; 431,28)	1717,7 (1422,14; 2013,19)	p<0,0001
Площадь, мкм ²	55,4 (46,25; 64,58)	74,6 (58,61; 90,56)	p=0,026
Прогиб структуры дискоцита, нм	128 (108,36; 149,31)	2409,7 (1305,47; 3513,87)	p<0,0001
Объём эритроцита, мкм ³	136 (63,37; 208,75)	161,4 (136,21; 186,67)	p=0,043
Модуль Юнга, кПа	33 (11,3; 55,1)	10,4 (11,6; 32,4)	p<0,0001
Жесткость, Н/м	0,02 (0,001; 0,04)	0,01 (0,01; 0,03)	p=0,048
Сила адгезии, нН	0,09 (0,02; 0,15)	0,24 (0,02; 0,49)	p=0,022
Упруго эластическая деформация, нм	74,5 (36,77; 112,23)	165,2 (99,02; 231,31)	p=0,012

Примечание: нм – нанометр, мкм – микрометр, кПа – килопаскаль, нН – наноньютон, Н/м – ньютон/метр.

Результаты корреляционного анализа демонстрировали наличие статистически значимых взаимосвязей между некоторыми индикаторами СТК и биомеханическими параметрами мембран эритроцитов (табл. 3). Были установлены достоверные положительные корреляции средней интенсивности между показателем DO₂I и модулем Юнга; O₂ER и DO₂I – с параметром жесткости. Отрицательные корреляции средней силы

фиксируются между силой адгезии и показателями VO₂I и O₂ER; упруго-эластической деформации и параметрами DO₂I и O₂ER (табл. 3). Полученные данные свидетельствуют о патофизиологической взаимосвязи изучаемых явлений и подтверждают роль нарушений биомеханических свойств мембран эритроцитов в развитии постперфузионной гипоксии.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции индикаторов транспорта кислорода и микромеханических свойств эритроцитов

Показатели	DO ₂ I	VO ₂ I	O ₂ ER
Модуль Юнга	0,73*	0,25	0,23
Жесткость	0,05	0,53*	0,63*
Сила адгезии	-0,05	-0,60*	-0,67*
Упруго-эластическая деформация	-0,61*	-0,27	-0,51*

Примечание: * – обозначена достоверность корреляции (p<0,05).

Данные литературы свидетельствуют о том, что одним из негативных последствий ИК является травматизация клеток крови, в результате чего нарушается их структура и функция. Оценка функционально-морфологических свойств эритроцитов до и после ИК, их сопоставление с показателями СТК позволила уточнить значение этих клеток в реализации газотранспортной функции в ближайшем послеоперационном периоде. Результаты исследования показали, что «деформационный стресс», индуцированный ИК, оказывает существенное влияние на биомеханические свойства эритроцитов, обеспечивающих способность этих клеток к микроциркуляции. Деформация их мембраны существенно ухудшает реологические свойства крови, активирует процессы свертывания, микротромбообразования и способствует развитию послеоперационных осложнений [8]. Кроме того, в условиях операционного стресса и системного воспалительного ответа ингибируется активность ферментативных систем эритроцитов, обеспечивающих внутриклеточный обмен веществ и способность транспортировать кислород [9]. Важной особенностью исследования указанных процессов является необходимость учета дооперационного клинико-функционального статуса пациентов, который может оказывать существенное влияние на свойства эритроцитов и выраженность постперфузионных нарушений СТК.

Заключение

Установлены маркеры, характеризующие деформацию цитоскелета эритроцитов (увеличение объема, площади, диаметра и высоты бортика) и нарушение микромеханических свойств их мембраны (снижение продольной упругости и жесткости, увеличение силы адгезии и упруго-эластической деформации). Указанные изменения ассоциировались с нарушением доставки, потребления и утилизации кислорода, что иллюстрировалось результатами корреляционного анализа. Комплексный анализ наноструктурных показателей эритроцитов с помощью АСМ и параметров СТК расширяет представления о патофизиологических механизмах постперфузионных нарушений после КШ, выполненного в условиях ИК.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-03131

Funding Sources

The study was supported by RFBR (project No. 18-29-03131).

ЛИТЕРАТУРА

1. Сергеев Е.А., Гельцер Б.И., Саид Шох С.М., Котельников В.Н., Маркелова Е.В. Оценка индикаторов легочной волеми и системной воспалительной реакции у пациентов с коморбидностью хронической обструктивной болезни лёгких и ишемической болезни сердца после коронарного шунтирования // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.8–17. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-8-17>
2. Гельцер Б.И., Сергеев Е.А., Котельников В.Н., Фогелевич К.А., Силаев А.А. Волемический статус легких и транспорт кислорода у больных ишемической болезнью сердца с различными вариантами коморбидности до и после коронарного шунтирования. // Российский кардиологический журнал. 2021. Т.26, №2. 3976. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-3976>
3. Новицкий В.В., Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Хохлов О.А., Колобовникова Ю.В. Фенотипические особенности эритроцитов и активность эритропоэза у кардиохирургических больных с различной степенью выраженности постперфузионного гемолиза. // Бюллетень сибирской медицины. 2012. Т.11, №6. С.69–75. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-6-69-75>
4. Халисов, М.М., Тимошук К.И., Анкудинов А.В., Тимошенко Т.Е. Атомно-силовая микроскопия набухания и упрочнения закрепленных на подложке интактных эритроцитов // Журнал технической физики. 2017. Т.87, №2.

C.282–285. <https://doi.org/10.21883/JTF.2017.02.44139.1840>

5. Котельников В.Н., Карпенко А.А., Ким А.П., Гельцер Б.И. Ультраструктурные АСМ-маркеры эндогенной интоксикации при внебольничной пневмонии // Современные технологии в медицине. 2017. Т.9, №2. С.53–60. <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.2.06>

6. Пахомова Р.А., Винник Ю.С., Кочетова Л.В., Воронова Е.А., Нагорнов Ю.С. Атомно-силовая микроскопия эритроцита при разной степени тяжести механической желтухи (экспериментальное исследование) // Анналы хирургической гепатологии. 2017. Т.22, №1. С.82–87. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2017182-87>

7. Черныш А.М., Козлова Е.К., Мороз В.В., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Козлов А.П., Манченко Е.А. Нелинейные локальные деформации мембран эритроцитов: нормальные эритроциты (Часть 1) // Общая реаниматология. 2017. Т.13, №5. С.58–68. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-5-58-68>

8. Сергунова В.А., Козлова Е.К., Мягкова Е.А., Черныш А.М. Измерение упруго-эластичных свойств мембраны нативных эритроцитов in vitro // Общая реаниматология. 2015. Т.11, №3. С.39–44. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-39-44>

9. Шамрай Е.А., Скоркина М.Ю., Сладкова Е.А., Зинакова Е.Н., Черкашина О.В., Пальчиков М.Ю. Влияние элементов пуринергической сигнальной системы на функциональные свойства плазмалеммы гранулоцитов // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. 2018. Т.105, №2. С.216–224. <https://doi.org/10.1134/S0869813919020092>

REFERENCES

1. Sergeev E.A., Geltser B.I., Said Shokh S.M., Kotelnikov V.N., Markelova E.V. Assessment of indicators of pulmonary volemia and systemic inflammatory response in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease after coronary artery bypass grafting. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80): 8–17 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-8-17>

2. Geltser B.I., Sergeev E.A., Kotelnikov V.N., Fokelevich K.A., Silaev A.A. Lungs volume status and oxygen transport in patients with coronary artery disease with various types of comorbidity before and after coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology* 2021; 26(2):3976 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-3976>

3. Novitsky V.V., Chumakova S.P., Urazova O.I., Shipulin V.M., Khokhlov O.A., Kolobovnikova Yu.V. Phenotypic features of erythrocytes and activity of erythropoiesis in cardiosurgical patients with various degree of postperfusion hemolysis manifestation. *Bulletin of Siberian Medicine* 2012; 11(6):69–75 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-6-69-75>

4. Khalisov M.M., Timoshchuk K.I., Ankudinov A.V., Timoshenko T.E. Atomic force microscopy of swelling and hardening of intact erythrocytes fixed on substrate. *Technical Physics* 2017; 62:310–313. <https://doi.org/10.21883/JTF.2017.02.44139.1840>

5. Kotelnikov V.N., Karpenko A.A., Kim A.P., Geltser B.I. Ultrastructural AFM markers of endogenous intoxication in community-acquired pneumonia. *Sovremennye Tehnologii v Medicine = Modern Technologies in Medicine* 2017; 9(2):53–60 (in Russian). <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.2.06>

6. Pakhomova R.A., Vinnik Yu.S., Kochetova L.V., Voronova E.A., Nagornov Yu.S. Atomic force microscopy of the erythrocyte in various severity of obstructive jaundice (experimental study). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery* 2017; 22(1):82–87 (in Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2017182-87>

7. Chernysh A.M., Kozlova E.K., Moroz V.V., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Kozlov A.P., Manchenko E.A. Nonlinear Local Deformations of Erythrocyte Membranes: Normal Erythrocytes (Part 1). *General Reanimatology* 2017; 13(5):58–68. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-5-58-68>

8. Sergunova V.A., Kozlova E.K., Myagkova E.A., Chernysh A.M. In Vitro Measurement of the Elastic Properties of the Native Red Blood Cell Membrane. *General Reanimatology* 2015; 11(3):39–44. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-39-44>

9. Shamray E.A., Skorkina M.Yu., Sladkova E. A., Zinakova E.N., Cherkashina O.V., Palchikov M.Yu. Elements purinergic signalling system affects functional properties of granulocyte's plasmalemma. *Russian Journal of Physiology* 2018; 105 (2):216–224 (in Russian). <https://doi.org/10.1134/S0869813919020092>

Информация об авторах:

Евгений Александрович Сергеев, врач анестезиолог-реаниматолог медицинского центра, аспирант Школы биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2176-7070>; e-mail: sergeev.ea@dvfu.ru

Author information:

Evgeny A. Sergeev, MD, Anesthesiologist–resuscitator of the Far Eastern Federal University Medical Center, Postgraduate student of the School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2176-7070>; e-mail: sergeev.ea@dvfu.ru

Михаил Евгеньевич Шмелев, младший научный сотрудник Школы биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7106-1001>; e-mail: Shmelev.m.e@gmail.com

Mikhail E. Shmelev, Junior Staff Scientist, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7106-1001>; e-mail: Shmelev.m.e@gmail.com

Борис Израйлевич Гельцер, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор департамента клинической медицины Школы биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9250-557X>; e-mail: Boris.Geltser@vvsu.ru

Boris I. Geltser, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Corresponding member of RAS, Director of the Department of Clinical Medicine, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9250-557X>; e-mail: Boris.Geltser@vvsu.ru

Владимир Николаевич Котельников, д-р мед. наук, профессор департамента клинической медицины Школы биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5830-1322>

Vladimir N. Kotelnikov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Clinical Medicine, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5830-1322>

Поступила 20.07.2021
Принята к печати 30.07.2021

Received July 20, 2021
Accepted July 30, 2021
