

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Нижегородский государственный агротехнологический университет»

На правах рукописи

Поповичева Александра Николаевна

**ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА, РЕОЛОГИИ
И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА КРОВИ
В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ
(НА ПРИМЕРЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
КИШЕЧНИКА)**

1.5.5 – физиология человека и животных

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
доктор биологических наук, доцент
Мартусевич Андрей Кимович

Нижний Новгород – 2024

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфат

АДФ – аденозиндифосфат

НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфат

MCV – mean cell volume, средний объем эритроцита

RDW – red cell distribution width, ширина распределения эритроцитов по объему

MCH – mean cell hemoglobin, среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCHC – mean cell hemoglobin concentration, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах

MPV – mean platelet volume, средний объем тромбоцита

PDW – platelet distribution width, ширина распределения тромбоцитов по объему

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

PAI-1 – plasminogen activator inhibitor-1, ингибитор активации плазминогена I типа

VEGF – vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов

ФВ – фактор Виллебранда

ФАТ – фактор активации тромбоцитов

РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы

АФК – активные формы кислорода

СРО – свободнорадикальное окисление

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ОС – окислительный стресс

МДА – малоновый диальдегид

ТБК – тиобарбитуровая кислота

ИМА – ишемия-модифицированный альбумин

AOPPs – advanced oxidation protein products, продукты глубокого окисления белков

TOS – total oxidant status, общий оксидантный статус

TAS – total antioxidant status, общий антиоксидантный статус

АОС – антиоксидантная система

СОД – супероксиддисмутаза

ГП – глутатионпероксидаза

КД – коэффициент деформируемости

КЗЭДТА – трикалиевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты ЭДТА

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ЯК – неспецифический язвенный колит

БК – болезнь Крона

ГБО – гипербарическая оксигенация

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Реологические и гемостазиологические свойства крови и их возрастные особенности	15
1.2. Про- и антиоксидантные системы крови и их онтогенетическая характеристика	25
1.3. Участие нарушений гемостаза, реологии и окислительного метаболизма крови в механизмах формирования воспалительных заболеваний кишечника	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1. Предварительная обработка крови	45
2.2. Методы изучения реологических свойств крови и мембранных свойств эритроцитов	46
2.3. Методы изучения показателей тромбоцитарного и плазменного гемостаза	49
2.4. Методы определения маркеров окислительного метаболизма крови	51
2.5. Методы определения показателей антиоксидантной системы крови	52
2.6. Гематологические исследования	52
2.7. Статистическая обработка результатов	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	54
3.1. Гемореологические и гемостазиологические характеристики крови у практически здоровых людей	54
3.2. Окислительный метаболизм и антиоксидантная активность крови у практически здоровых людей	68

3.3. Оценка сопряжения гемостазиологических, гемореологических и метаболических параметров крови у практически здоровых людей	72
3.4. Гемореологические и гемостазиологические свойства крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника	76
3.5. Возрастные особенности окислительного метаболизма и сдвигов антиоксидантной системы крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника	91
3.6. Корреляционные связи изучаемых параметров крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника	95
3.7. Влияние гипербарической оксигенации на функциональные свойства крови и ее окислительный статус у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника	101
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	111
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	125
ВЫВОДЫ	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Транспорт дыхательных газов и всего спектра веществ для метаболизма клеток является скоординированной функцией крови, зависящей от адекватной работы системы ее микроциркуляции (Муравьев А.В., Михайлов П.В., Тихомирова И.А., 2017; Stroobach M., Naya L., Fenech M., 2019). Эритроциты за счет своих реологических свойств (агрегации и деформируемости) играют основную роль в микроциркуляции (Соколова И.А., 2010; Barshtein G., Ben-Ami R., Yedgar S., 2007; Baskurt O.K., Meiselman H.J., 2013; Nader E., et al., 2019; Lazari D., Freitas Leal J.K., Brock R, Bosman G., 2020). Наряду с ключевым участием в процессе гемостаза, большое влияние на кровоток оказывают тромбоциты (Струкова С.М., 2004; Kumar R., 2021). Изучение системы микроциркуляции на разных стадиях онтогенеза является актуальным направлением в возрастной физиологии, позволяющим выявлять не только закономерности формирования микроциркуляторного русла в пространстве, но и характер его функционирования. Особое значение данные исследования приобретают в пре-, пубертатный и постпубертатный период развития организма (Козлов В.И., 1993; Литвин Ф.Б., 2009; Тверитина Е.С., Федорова М.З., 2010; Жмеренецкий К.В., Каплиева О.В., Сиротина З.В., Езерский Р.Ф., 2012; Бабошина Н.В., 2017). В литературе присутствуют обширные данные, определяющие отличия функциональных свойств эритроцитов и тромбоцитов практически здоровых детей от аналогичных показателей взрослых людей (Филатова О.В., Сидоренко А.А., Агаркова С.А., 2015; Ким В.Н. с соавт., 2020; van Elteren H.A., et al., 2016; Hvas A.M., Favaloro E.J., 2017). Метаболическую активность развивающегося организма также отражают показатели про- и антиоксидантного баланса крови (Кашкалда Д.А., Сухова Л.Л., 2019; Osipova E.V., et al., 2016; Nekimoğlu B., et al., 2017; Toral I., et al., 2019). Генерация активных форм кислорода (АФК), процессы свободнорадикального окисления (СРО) различных субстратов и

антиоксидантной защиты оказывают разностороннее влияние на клеточный и тканевой метаболизм любых живых организмов и являются его неотъемлемой частью (Проскурнина Е.В., 2018; Parthasarathi K., Lipowsky H.H., 1999; Huang M.Z., Li J.Y., 2020). Также известно, что перекисное окисление липидов и белков клеточных и неклеточных компонентов крови оказывает значительное влияние на ее реологию и гемостаз (Бакунович А.В., Буланова К.Я., Лобанок Л.М., 2017; Sengoz T., et al., 2020). Однако характер таких взаимосвязей на различных этапах онтогенеза недостаточно изучен. Данные взаимосвязи имеют место в различных режимах функционирования организма, в том числе в условиях патологии.

Для любого патологического состояния организма (в частности, воспалительного процесса) свойственны расстройства микроциркуляции, выражающиеся в усилении агрегации эритроцитов, ухудшении их деформируемости и дезагрегации, а также изменения сосудистотромбоцитарного и плазменного гемостаза (Подзолков В.И. с соавт., 2018; Угольник Т.С., Атаманенко И.А., Тимошкова Е.В., 2019; Комарова Л.Н. с соавт., 2021; Aleman M.M., Walton B.L., Byrnes J.R., Wolberg A.S., 2014; Delannoy M., Fontana A., D'Arrigo M., Riquelm B., 2015; Zotova N.V., Chereshev V.A., Gusev E.Y., 2016; Guven G., Hilty M.P., Ince C., 2020). Кроме того, это состояние сопровождается сдвигами локального кровотока и окислительного метаболизма крови и тканей (Романенко А.В., Соловьева Э.Ю., 2021; Sies H., 2020). Вышеперечисленные особенности характерны в том числе для воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и частично определяют механизмы их развития (Тюльтева Л.А., Михайлова Е.А., Липатова Т.Е., Алипова Л.Н., 2020; Кручинина М.В. с соавт., 2021; Maharshak N., et al., 2009; Akman T., et al., 2012; Alkim C., et al., 2015; Cehreli R., Akpınar H., Artmann A.T., Sagol O., 2015; Coremans L., Strubbe B., Peeters H., 2021). Можно предполагать, что при данном варианте патологии возраст способен выступать в качестве значимого фактора выраженности сдвигов гомеостаза, однако этот вопрос до настоящего времени не изучен.

Цель исследования – изучить возрастные особенности взаимосвязи функциональных свойств клеток крови и ее окислительного метаболизма в норме и при воспалительных заболеваниях кишечника.

Задачи исследования:

1. Изучить реологические и гемостазиологические свойства крови у здоровых людей различного возраста.
2. Описать возрастные особенности протекания свободнорадикальных процессов и состояния антиоксидантной системы плазмы крови и эритроцитов.
3. Выявить взаимосвязь функциональных свойств клеток крови с про- и антиоксидантной активностью ее компонентов в онтогенезе человека.
4. Исследовать особенности гемостаза, реологии крови и окислительного метаболизма в различные периоды онтогенеза у лиц, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника, а также установить возраст-ассоциированную трансформацию взаимосвязи изучаемых параметров.
5. Изучить влияние гипербарической оксигенации на функциональные свойства клеток крови, состояние ее про- и антиоксидантной системы и их сопряжение в условиях патологии.

Научная новизна

Впервые интегративно изучены возрастные особенности показателей гемореологии, тромбоцитарного и плазменного гемостаза, качественных и количественных характеристик эритроцитов и тромбоцитов, а также интенсивность свободнорадикальных процессов и антиоксидантная активность плазмы крови и эритроцитов в онтогенезе человека. Показано, что увеличение хронологического возраста здоровых людей сопровождается усилением некоторых функциональных свойств клеток крови, в частности, их поток-индуцированной агрегации и активации тромбоцитов, интенсификации свободнорадикальных процессов на фоне постепенного становления антиоксидантного потенциала крови. При этом выявлены

значительные межвозрастные отличия изучаемых свойств крови. У здоровых людей отмечены возрастные особенности сопряжения реологических свойств крови с показателями ее про- и антиоксидантной активности. Выявлено, что число взаимосвязей различных свойств крови прогрессивно нарастает с увеличением возраста, причем их количество максимально у взрослых людей, что свидетельствует о постепенном становлении данного сопряжения в онтогенезе.

Установлено, что для людей с воспалительными заболеваниями кишечника характерны нарушения реологических свойств крови, изменения функций тромбоцитов и гемостаза, сопряженные со сдвигами окислительного метаболизма, по сравнению с показателями соответствующих возрастных групп практически здоровых людей. Впервые показаны возрастные особенности указанных сдвигов, включающие модификацию функциональных свойств клеток крови и свободнорадикальных процессов при данной патологии. Выявлено, что для лиц с воспалительными заболеваниями кишечника старше 7 лет характерна взаимосвязь показателей окислительного метаболизма крови как с параметрами реологии, так и с показателями системы гемостаза. Применение гипербарической оксигенации способствует частичному восстановлению физиологического гомеостаза крови при воспалительных заболеваниях кишечника.

Научно-практическая значимость

Результаты, полученные в ходе выполнения данной работы, способствуют развитию представлений о свойствах и функционировании клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов), определяющих работу системы ее микроциркуляции в целом и на разных возрастных этапах развития организма в частности. Результаты исследования дополняют представления о возраст-ассоциированных изменениях окислительного метаболизма крови (плазмы и эритроцитов) и могут служить нормативами для дальнейших изысканий в данной области. Определен характер взаимосвязей

реологических, гемостазиологических свойств крови с ее про- и антиоксидантными параметрами в онтогенезе человека.

Исследование динамики изменения функциональных свойств клеток крови и ее окислительного метаболизма при воспалительных заболеваниях кишечника, а также изучение их взаимосвязей и взаимозависимостей способствует более глубокому пониманию особенностей патологического (воспалительного) процесса в онтогенезе и позволяет предложить способы нормализации выявленных нарушений.

Также полученные данные могут быть использованы при преподавании соответствующих разделов нормальной и патологической физиологии в ВУЗах.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Рост и развитие практически здоровых людей характеризуются постепенным сопряжением функциональных и метаболических свойств клеток крови. Также в процессе онтогенеза отмечены взаимосвязи некоторых гематологических показателей между собой.

2. У здоровых людей старше 7 лет формируются взаимосвязи, определяющие сопряжение функциональных свойств клеток крови (в частности, гемореологии) и показателей про- и антиоксидантного метаболизма плазмы и эритроцитов. Кроме того, существуют корреляционные взаимосвязи между функциональными свойствами крови и ее гематологическими параметрами.

3. Для пациентов с ВЗК (по сравнению с аналогичными возрастными группами здоровых людей) характерны значительные нарушения реологических и гемостазиологических свойств крови, а также развитие окислительного стресса. Выявлено значительное повышение количества корреляционных взаимосвязей между исследуемыми свойствами крови при ВЗК. Гипербарическая оксигенация способствует значительной нормализации некоторых изучаемых параметров крови у данной категории пациентов.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 1.5.5

– физиология человека и животных согласно п. 2. Анализ механизмов нервной и гуморальной регуляции, генетических, молекулярных, биохимических процессов, определяющих динамику и взаимодействие физиологических функций; п. 3. Исследование закономерностей функционирования основных систем организма (нервной, иммунной, сенсорной, двигательной, крови, кровообращения, лимфообращения, дыхания, выделения, пищеварения, размножения, внутренней секреции и др.); п. 5. Исследование динамики физиологических процессов на всех стадиях развития организма; п. 6. Изучение механизмов функционирования клеток, тканей, органов, принципов их системной организации и п. 11. Изучение молекулярной и интегративной организации физиологических функций.

Личный вклад автора

Соискатель лично принимал участие во всех этапах работы: анализе литературных данных, планировании и проведении экспериментов, статистической обработке и обобщении полученных данных, подготовке публикаций, представлении результатов работы на конференциях различного уровня.

Апробация результатов исследования

Основные результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на Symposium 213 «Tailored Therapies for IBD: A Look into the Future» (Милан, 2018), XII международной научной конференции «Микроциркуляция и гемореология: от фундаментальных исследований в клиническую практику» и XIV международной научной конференции «Микроциркуляция и гемореология» (Ярославль, 2019, 2023), VII Всероссийской с международным участием школе-конференции по физиологии и патологии кровообращения (Москва, 2020), Российском Форуме по тромбозу и гемостазу совместно с 10-й (юбилейной) и 11-ой конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва,

2020, 2022), 74-й, 75-й, 77-й Всероссийской с международным участием школе-конференции молодых ученых «Биосистемы: организация, поведение, управление» (Нижний Новгород, 2021, 2022, 2024), XXIX Virtual, XXX Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (Филадельфия, 2021, Лондон, 2022), XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Озон, активные формы кислорода, оксид азота, водород и высокоинтенсивные физические факторы в биологии и медицине» (Нижний Новгород, 2021), Двадцать седьмой и Двадцать восьмой Объединенной Российской Гастроэнтерологической Неделе (Москва, 2021, 2022), Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Фундаментальные исследования в педиатрии» (Санкт-Петербург, 2021), IV Всероссийской научной конференции с международным участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и старение» (Астрахань, 2021), Всероссийской научной конференции – XV Ежегодной научной сессии аспирантов и молодых ученых (Вологда, 2021), международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины и высшего медицинского образования» (Бишкек, 2021), VIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения молодых учёных в медицине – 2021» (Гродно, 2021), Международной научной конференции «Университетская наука: взгляд в будущее» (Курск, 2022), VIII Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience» (Нижний Новгород, 2022), XXVIII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины – 2022» (Санкт-Петербург, 2022), Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 150-летию Михайловской клинической больницы баронета Я.В. Виллие, совместно с III-й Конференцией «Гемореология, гемостаз, сосудистая биология» (Санкт-Петербург, 2023), X Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-

биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2024), Российском Форуме по тромбозу и гемостазу (Москва, 2024).

Публикации

По материалам диссертации опубликованы 33 научных работы, в том числе 15 – в изданиях, рекомендованных ВАК для опубликования материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 13 – в изданиях, индексируемых международными базами цитирования Web of Science и Scopus), 15 – в иных изданиях и материалах конференций различного уровня, получено 3 патента на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 185 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследований, результаты, их обсуждение, заключение, выводы и список литературы. Библиографический указатель включает 458 источников: 151 отечественный и 307 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 51 рисунком и 8 таблицами.

Благодарности

Автор выражает искреннюю благодарность своему научному руководителю – д.б.н., доценту Мартусевичу А.К. за внимательное отношение к работе и всестороннюю помощь. За наставничество автор особо благодарит своего первого научного руководителя – д.м.н., профессора, заслуженного деятеля науки РФ Левина Г.Я. Отдельно автор благодарит коллектив 1-го педиатрического отделения с медицинской реабилитацией Института педиатрии Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России и его заведующего д.м.н., доцента Федулову Э.Н. за постоянное участие и предоставление материала для работы. Автор глубоко признателен сотрудникам отделения гипербарической оксигенации Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Автор

также выражает безмерную благодарность своей семье за понимание, неоценимую помощь, поддержку на всех этапах работы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Реологические и гемостазиологические свойства крови и их возрастные особенности

Транспорт дыхательных газов и всего спектра веществ для метаболизма клеток является скоординированной функцией крови, зависящей от адекватной работы системы ее микроциркуляции (Муравьев А.В., Михайлов П.В., Тихомирова И.А., 2017; Stroobach M., Naya L., Fenech M., 2019). Фундаментальная роль микроциркуляции в поддержании гомеостаза организма определяется морфологией микроциркуляторного русла, характером и регуляцией кровотока в микрососудах (артериолах, венах, капиллярах), а также функциональным состоянием клеток крови и эндотелия (Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В., 1984; Guven G., Hiltly M.P., Ince C., 2020; Gurkan U.A., 2021).

Эритроциты, наиболее распространенный тип клеток в крови, играют основную роль в микроциркуляции, поскольку непосредственно участвуют в доставке кислорода к тканям и органам и обнаруживают изменения в локальных уровнях кислорода, координируя реакцию на него (Miranda M., Balarini M., Caixeta D., Bouskela E., 2016). Кроме того, установлено участие эритроцитов в регуляции сосудистого тонуса за счет выделения потенциальных вазодилататоров – аденозинтрифосфата (АТФ) и оксида азота (Рамазанов В.В. с соавт., 2018; Richardson K.J., Kuck L., Simmonds M.J., 2020). Именно эритроциты определяют текучесть крови на уровне микрососудов (в зоне, где осуществляется газообмен) за счет своих реологических свойств – агрегации и деформируемости (Малышев В.Д., Плесков А.П., 1994; Marossy A., Svorc P., Kron I., Grecova S., 2009). Ими в первую очередь (агрегацией на низких скоростях сдвига и деформируемостью на высоких скоростях) определяется вязкость крови; также величина вязкости зависит от значения гематокрита и вязкости плазмы крови (Фирсов Н.Н., Джанашия П.Х., 2008; Kang Y.J., 2018).

Изучению процесса агрегатообразования посвящено множество клинических и фундаментальных исследований (Соколова И.А., 2010; Baskurt O.K., Meiselman H.J., 2013; Nader E., et al., 2019; Lazari D., Freitas Leal J.K., Brock R, Bosman G., 2020). В крови постоянно имеет место единый динамический процесс «агрегация-деагрегация», причем в норме деагрегация преобладает над агрегацией (Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х., 1982; Лиховецкая З.М., 2004). Процесс агрегации поддерживает оптимальное венозное сопротивление, тем самым обеспечивая необходимую величину гидростатического давления в капиллярах для эффективного трансапиллярного обмена (Kim S., Popel A.S., Intaglietta M., Johnson P.C., 2006; Baskurt O.K., Neu B., Meiselman H.J., 2012).

Известно, что процесс агрегации эритроцитов определяется двумя типами биофизических и физико-химических факторов: свойствами плазмы и свойствами самих эритроцитов (Baskurt O.K., Meiselman H.J., 2009). Описаны проагрегантные свойства альбумина, иммуноглобулинов, простагландинов, простацikliнов и др. (Maeda N., Shiga T., 1986; Reinhart W.H., Nagy C., 1995; Ben-Ami R., et al., 2003). Определена первоочередная роль фибриногена как стимулятора агрегации (Carvalho F.A., et al., 2010; Brust M., et al., 2014; Saldanha M.C., Silva-Herdade A.S., 2018). В качестве значимых для агрегации характеристик самих эритроцитов рассматривают свойства их мембран – биохимические и биомеханические (уровень сиаловых кислот, состав и распределение мембранных фосфолипидов), а также геометрические (форма, средний объем эритроцита – mean cell volume, MCV) и биофизические показатели клеток (осмотическая хрупкость, электро- и магнитофоретическая подвижность) (Martínez M., et al., 1998; Rampling M.W., Meiselman H.J., Neu B., Baskurt O.K., 2004; Elblbesy M.A., Moustafa M.E., 2017). Также для изучения свойств эритроцитов определяется их декстран-индуцированная агрегация (Pribush A., Zilberman-Kravits D., Meyerstein N., 2007). Эритроциты с измененной формой (эхиноциты) не

препятствуют образованию агрегатов и сопровождаются формированием агрегатов повышенной прочности (Berling C., et al., 1988).

Особое значение агрегация приобретает при патологии, при развитии синдрома повышенной вязкости крови. Кроме увеличения вязкости плазмы, изменяется степень агрегации эритроцитов, скорость агрегатообразования, их размеры и морфология (агрегаты могут приобретать «глыбчатую» структуру) (Schmid-Schönbein H., Malotta H., Striesow F., 1990; Aleman M.M., Walton B.L., Byrnes J.R., Wolberg A.S., 2014; Sheremet'ev Y.A., Popovicheva A.N., Rogozin M.M., Levin G.Y., 2019). «Глыбчатые» агрегаты сохраняются даже при высоких скоростях сдвига, что делает нормальный кровоток в микрососудах невозможным (Пахрова О.А., Гринева М.Р., Иванов С.К., 2008; Delannoy M., Fontana A., D'Arrigo M., Riquelme B., 2015).

Повышенная агрегация эритроцитов человека характерна для многих патологических состояний – сахарного диабета, сосудистых, онкологических, воспалительных, инфекционных заболеваний, ожогового шока (Муравьев А.В., Чопоров С.В., Ройтман Е.В., Маймистова А.А., 2006; Levin G.Ya., Egorihina M.N., 2013; Ugurlu E., et al., 2016; Sheremet'ev Y.A., Popovicheva A.N., Rogozin M.M., Levin G.Y., 2019). Прямым следствием патологической агрегации эритроцитов является централизация кровотока и недостаточность тканевой перфузии (Stoltz J.F., Donner M., 1991; Bishop J.J., et al., 2004). Усиление агрегации способствует развитию ишемии, тромбозам, нарушению микроциркуляции органов и тканей и приводит к ухудшению их оксигенации и развитию гипоксии (Jung F., et al., 2011). Патологически прочные агрегаты эритроцитов препятствуют вхождению клеток в узкие капилляры и способствуют их шунтированию по более широким сосудам в обход капиллярных сетей (Lipowsky H.H., Cram L., Justice W., Eppihimer M., 1993; Bronkhorst P.J., et al., 1997; Popel S., Johnson P.C., 2005). Это приводит к несоответствию между объемным кровотоком по магистральным сосудам и уровнем микроциркуляции и образованию «плазматических» капилляров (свободных от эритроцитов).

Таким образом, выраженная патологическая агрегация эритроцитов, особенно в сочетании с вышеуказанными процессами, создает основу для развития микроциркуляторной патологии и способствует развитию заболеваний разного генеза.

Другим важнейшим реологическим показателем является деформируемость эритроцитов, отражающая их способность адаптировать свою форму к динамично меняющимся условиям кровотока (Муравьев А.В. с соавт., 2013; Mokken F.C., et al., 1992). Деформация эритроцита повышает гидродинамическое перемешивание его цитоплазмы. Это ведет к усилению внутриклеточной конвекции кислорода, дезокси- и оксигемоглобинов, что благоприятствует внутриэритроцитарной диффузии кислорода и является одним из механизмов внутриклеточного транспорта кислорода (Березовский В.А., Сушко Б.С., 1984).

Способность эритроцитов к деформации определяется вязко-эластическими свойствами мембраны эритроцита, вязкостью внутреннего содержимого и отношением площади клетки к ее объему (Герасимов Л.В., Мороз В.В., Исакова А.А., 2010; Danielczok J.G., et al., 2017; Renoux C., et al., 2019). К ухудшению деформируемости приводит изменение клеточной геометрии эритроцита и повреждение его мембран, например, в результате окислительного стресса (ОС). Активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) является важным механизмом ухудшения деформируемости при различных патологических состояниях (Mohandas N., Chasis J.A., 1993; Sengoz T., et al., 2020). Вязкость внутреннего содержимого эритроцита зависит от концентрации и свойств гемоглобина, определяемых показателями среднего содержания гемоглобина в эритроците (mean cell hemoglobin, MCH) и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (mean cell hemoglobin concentration, MCHC). При значительном увеличении внутриэритроцитарной вязкости деформабельные свойства эритроцитов существенно ухудшаются (Mohandas N., Chasis J.A., Shohet S.B., 1983; Bosch F.H., et al., 1994). Истощение внутриэритроцитарного АТФ нарушает

образование сократительных белков цитоскелета и способствует снижению деформируемости (Сторожок С.А., Санников А.Г., Белкин А.В., 2009; Makhro A., et al., 2016). В результате этих изменений эритроциты приобретают «жесткую», ригидную мембрану, измененную форму (эхиноциты, сфероциты) и, следовательно, не могут пройти через узкий капилляр (Герасимов Л.В., Мороз В.В., Исакова А.А., 2010; Lanotte L., et al., 2016). Ухудшение деформируемости эритроцитов (даже на 10%) обуславливает развитие застойных явлений в микроциркуляторном русле, нарушение оксигенации и, как следствие, возникновение тканевой гипоксии (Kikuchi Y., Da Q.W., Fujino T., 1994; Cicco G., Pirreli A., 1999; Parthasarathi K., Lipowsky H.H., 1999). Гипоксия же, в свою очередь, вызывает дальнейшее ухудшение микроциркуляции, создавая порочный круг взаимоотношающихся процессов.

Таким образом, реологические свойства крови (агрегация и деформируемость эритроцитов) имеют решающее значение для адекватной перфузии тканей, газообмена и доставки клеткам веществ, необходимых для метаболизма.

Кроме изменений гемореологии, значительную роль в нарушениях микроциркуляции крови играют изменения функциональной активности сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза.

В нормальных условиях тромбоциты циркулируют в кровотоке, не контактируя друг с другом и другими клетками крови. Физиологическая активация тромбоцитов начинается при повреждении сосудистого эндотелия и обнажении субэндотелиального матрикса, в результате чего происходит усиление связывания рецептора GPVI мембраны тромбоцита с коллагеном (Степанян М.Г. с соавт., 2020; Alshehri O.M., et al., 2015). Данная связь способствует поддержанию и усилению дальнейших функциональных ответов активированных тромбоцитов (Mammadova-Bach E., et al., 2015).

Ранним проявлением активации тромбоцитов является изменение их формы – с дисковидной на сферическую, с образованием псевдоподий, за счет чего значительно увеличивается площадь поверхности тромбоцитарной

мембраны (Abaeva A.A., et al., 2013). При этом происходит нарушение асимметрии фосфолипидов мембран, сопровождающееся выходом отрицательно заряженного фосфатидилсерина на их наружную поверхность. Это, в свою очередь, обеспечивает сборку протромбиназного комплекса, образование тромбина и, следовательно, усиление свертывания крови (Heemskerk J.W.M., Mattheij N.J.A., Cosemans J.M.E.M., 2013). Кроме того, активация тромбоцитов сопровождается отделением от них микрочастиц (микровезикул), обладающих повышенной прокоагулянтной активностью (Момот А.П. с соавт., 2020; Puhm F., Boilard E., Machlus K.R., 2021).

Прикреплению (адгезии) тромбоцитов к коллагену способствует гликопротеиновый комплекс тромбоцитарной мембраны GPIb-IX-V, являющийся рецептором для фактора Виллебранда (ФВ), секретируемого из альфа-гранул тромбоцитов и эндотелиальных клеток в кровяное русло (Canobbio I., Balduini C., Torti M., 2004). Подобное соединение при высоком напряжении сдвига (травма мелких артерий и артериол) приводит к экспрессии рецепторных комплексов GPIIb/ GPIIIa (Терещенко С.Н., Жиров И.В., Маличенко Е.В., Казанцева Е.Э., 2010; Nesbitt W.S., et al., 2009). Кроме этого, комплекс GPIb-IX-V связывает альфа-тромбин, факторы свертывания тромбина, Р-селектин, стимулируя активацию тромбоцитов и в дальнейшем – образование тромба (Estevez B., et al., 2016). При низком напряжении сдвига (повреждение крупных артерий и вен) тромбоциты адгезируют непосредственно к волокнам коллагена через коллагеновые рецепторы GP Ia/IIa (Monnet E., Sizaret P., Arbeille B., Fauvel-Lafève F., 2000).

Одновременно с адгезией тромбоцитов происходит и их агрегация, а также последующее прикрепление агрегатов к уже адгезировавшим тромбоцитам (Бакунович А.В., Буланова К.Я., Лобанок Л.М., 2017). В процессе агрегации тромбоциты связываются друг с другом с помощью фибриногена и ФВ за счет экспрессии рецепторов GPIIb/ GPIIIa (French D.L., Seligsohn U., 2000). Усилению агрегации способствуют фактор активации тромбоцитов (ФАТ), слабые агонисты (аденозиндифосфат (АДФ), адреналин,

серотонин, фибронектин и др.) и тромбин (за счет связывания с мембранными PAR-рецепторами) (Струкова С.М., 2004; Stalker T.J., Welsh J.D., Brass L.F., 2014). Также подчеркивается, что агрегация тромбоцитов с фибриногеном и фибриновой сетью – ключевое событие в гемостатическом ответе, зависящее не только от связи с GPIIb/ GPIIIa, но и от взаимодействия ФВ и GPIb-IX-V (Miszta A., et al., 2014).

Для завершения гемостаза требуется присоединение дополнительных механизмов активации с включением обратных связей, приводящих к увеличению концентрации внутриклеточного Ca^{2+} и активации фосфолипазы A_2 (Chen J., et al., 2004). Последняя приводит к освобождению из мембран тромбоцитов арахидоновой кислоты, которая с участием циклооксигеназы превращается в простагландины $\text{P}_\text{G}\text{G}_2$ и $\text{P}_\text{G}\text{H}_2$ и тромбоксан A_2 , являющийся сильным агонистом агрегации и вазоконстриктором (Knights K.M., Mangoni A.A., Miners J.O., 2010). Выделяясь из тромбоцитов, $\text{P}_\text{G}\text{G}_2$, $\text{P}_\text{G}\text{H}_2$ и особенно тромбоксан A_2 осуществляют положительную обратную связь, заключающуюся в повышении экспрессии фибриногеновых рецепторов, а также усиливают сигнал, передаваемый внутрь тромбоцита (Jennings L.K., 2009). При повышении уровня внутриклеточного Ca^{2+} происходит сокращение актомиозина тромбоцитов, которое вызывает реакцию высвобождения содержимого гранул и уплотнение сформировавшегося кровяного сгустка (Payrastre B., et al., 2000). Одновременно с высвобождением тромбоцитарных факторов происходит образование тромбина – мощного агониста агрегации, приводящего к формированию сети фибрина в процессе коагуляции (свертывания) крови (Welsh J.G., et al., 2016). Таким образом, основным этапом, определяющим переход обратимой агрегации в необратимую, является экспрессия GPIIb/ GPIIIa, зависящая от АДФ, тромбоксана A_2 и тромбина (Hechler B., Gachet C., 2015; Nieman M.T., 2016).

Повреждение сосудистой стенки инициирует не только активацию и агрегацию тромбоцитов, но и свертывание крови – сложного каскада

последовательных реакций с участием ферментов и кофакторов (внешний и внутренний путь), в результате которых формируется плотный фибриновый сгусток и происходит остановка кровотечения (Kumar R., 2021).

Изучение системы микроциркуляции на разных возрастных стадиях онтогенеза является актуальным направлением в возрастной физиологии, позволяющим выявлять закономерности формирования микроциркуляторного русла в пространстве и особенности его функционирования, а также определять условия эффективной адаптации микрокровотока. Особое значение приобретает оценка функционирования системы микроциркуляции у лиц обоих полов в пубертатный и постпубертатный период. Это обусловлено тем, что подростковый период определяется важнейшим биологическим фактором – половым созреванием с его сложной гормональной регуляцией, характеризующейся активными дифференцированными процессами и сопровождающейся несбалансированностью формирования различных отделов микроциркуляторного русла (Козлов В.И., 1993; Литвин Ф.Б., 2009; Бабошина Н.В., 2017). Это важно и в юношеском возрасте, так как на данном этапе завершается морфофункциональное созревание организма (Тверитина Е.С., Федорова М.З., 2010; Жмеренецкий К.В., Каплиева О.В., Сиротина З.В., Езерский Р.Ф., 2012).

У людей в первые годы жизни и в пубертатном периоде отмечается прогрессивное морфологическое и динамическое развитие периферической микроциркуляции (Кутырева О.И., Дьяконова Е.Н., Лобанова Л.В., 2009; Martino F., et al., 1997; Radtke T., et al., 2012; van Elteren H.A., et al., 2016). У девочек и мальчиков от 8 до 10 лет отмечено повышение тканевой перфузии и диапазонов факторов регуляции микрокровотока, а у мальчиков 9-12 лет – разнонаправленные изменения указанных параметров в зависимости от интенсивности и продолжительности занятий спортом (Дьяконова Е.Н., 2009; Бабошина Н.В., Тихомирова И.А., Малышева Ю.В., 2016). Также были выявлены индивидуально-типологические особенности микроциркуляции

крови, зависящие у здоровых лиц 4-7 лет от уровня базального тканевого кровотока, а у юношей 16-18 лет – от конституционального соматотипа (Аносов И.П. с соавт., 2013; Гурова О.А., 2014). Также отмечено, что прочностные характеристики агрегатов эритроцитов у людей в первую неделю после рождения не изменяются по сравнению с таковыми у взрослых, а деформируемость при этом имела тенденцию к возрастанию (Андреева А.А., Евсюкова И.И., Катюхин Л.Н., 2014). Оценка показателей агрегации эритроцитов у здоровых людей дошкольного и младшего школьного возраста выявила ее усиление по мере увеличения хронологического возраста (Медведев И.Н., Карпова Г.Г., 2011а, 2013). Также у лиц с высокой эффективностью познавательных способностей в начальных классах школы (с 7 до 9 лет) отмечается низкая агрегационная способность эритроцитов. У их сверстников, имеющих трудности в обучении, способность эритроцитов к агрегации была повышенной и с возрастом имела тенденцию к увеличению (Карпова Г.Г., Медведев И.Н., 2011). У новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию или внутриутробную инфекцию, выявлено достоверное снижение деформируемости эритроцитов, более выраженное при гипоксии (Белкин А.М., Ялонецкий И.З., Абражевич Т.Г., 2015). Для здоровых людей 5-6 лет характерна более высокая деформируемость эритроцитов, чем у взрослых (Katayama Y., et al., 2010). Было показано повышение вязкости крови людей от детского возраста (3-10 лет) к подростковому (13-16 лет) (Филатова О.В., Сидоренко А.А., Агаркова С.А., 2015). При комплексном изучении микроциркуляции и реологии крови у детей в возрасте 5-18 лет, страдающих ожирением, были выявлены гемоконцентрация, усиление внутрисосудистой агрегации эритроцитов, увеличение концентрации фибриногена, а также различные периваскулярные изменения (повышение сосудисто-тканевой проницаемости, отек, кровоизлияния) (Солиев Б., 2023). Применение диеты способствует значительному снижению вязкости плазмы крови, уровня фибриногена и степени агрегации эритроцитов (Fanari P., et al., 1993). Кроме того, отмечено,

что физические упражнения способствуют повышению гематокрита и вязкости плазмы, сгущению крови, снижению деформируемости эритроцитов и развитию анемии в подростковом возрасте (Ким В.Н. с соавт., 2020; Ярмухамедова Н.А., Ризаев Ж.А., Хаджиметов А.А., 2021; Romagnoli M., et al., 2014).

Актуальность и необходимость выявления отличий показателей системы гемостаза и структурно-функциональных свойств тромбоцитов новорожденных и детей от аналогичных показателей у взрослых людей подчеркнуты в исследованиях (Rand M.L., Kuhle S., 2005; Lippi G., Franchini M., Montagnana M., Guidi C.G., 2007; Cini C., et al., 2015; Hvas A.M., Favaloro E.J., 2017; Van Den Helm S., et al., 2023).

Установлено, что популяция тромбоцитов новорожденных гетерогенна по составу и представлена формами с различным содержанием гранул вплоть до их отсутствия, при этом отмечается функциональная полноценность этих клеток (способность к адгезии) (Леонтьев М.А. с соавт., 2018). Также у новорожденных отмечается реактивность тромбоцитов на минимальные дозы индуктора агрегации (Соколов В.Н., Сиротина З.В., Сенькевич О.А., 1996; Irken G., et al., 1998). В возрасте до 3 лет выявлено снижение секреции α -гранул тромбоцитов, плотности гранулярного секрета и экспрессии GPIb (Garzon Dasgupta A.K., et al., 2024). У здоровых детей экспрессия Р-селектина и формирование моноцит-тромбоцитарных агрегатов (маркер активации тромбоцитов) в ответ на максимальные концентрации АДФ и пептида, активирующего рецептор тромбина, были значительно выше, чем у здоровых взрослых (Yip C., et al., 2015). Однако экспрессия GPIIb/ GPIIIa на покоящихся и активированных тромбоцитах у лиц до 15 лет являлась сниженной и затем восстанавливалась до показателей взрослых (Hézar N., et al., 2003).

У здоровых людей от 3 до 9 лет агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, тромбином, коллагеном, ристомисином и адреналином, с возрастом имеет тенденции к снижению (Медведев И.Н.,

Карпова Г.Г., 2011б; Карпова Г.Г., Медведев И.Н., 2013; Buonocore G., Bracci R., Weindling M., 2012). У людей старшего школьного возраста 14-15 лет функциональная способность тромбоцитов изменена (Дюдина О.Ю., 2005).

Кроме того, у здоровых людей в первые две недели жизни уровень ФВ и содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), являющихся маркером тромбинемии при активации свертывания крови, значительно превышали аналогичные показатели детей в возрасте 1 года (Чупрова А.В., 2005; Леонова Е.Ю., Синякин О.Ю., 2016; Cvirn G., Gallistl S., Leschnik B., Muntean W., 2003). Показано, что связывание ФВ с неактивированными тромбоцитами новорожденных было выше, чем с активированными тромбоцитами взрослых (Schmugge M., et al., 2003). Также уровень ФВ у подростков повышался после значительной физической нагрузки (Ribeiro J., et al., 2007). Изучение показателей тромбоэластограммы, являющейся методом оценки гемостатической функции в целом (от образования тромба до его лизиса), у здоровых лиц в возрасте от 1 месяца до 16 лет различий в зависимости от возраста не выявило (Chan K-L., et al., 2007).

Таким образом, изучение различных характеристик микроциркуляции крови, свойств ее реологии и гемостаза у здоровых людей детского и подросткового возраста выявило их значительные отличия от аналогичных показателей взрослых людей.

1.2. Про- и антиоксидантные системы крови и их онтогенетическая характеристика

Свободнорадикальное окисление (СРО) и генерация активных форм кислорода (АФК) – процессы, свойственные метаболизму любых живых организмов (Проскурнина Е.В., 2018; Huang M.Z., Li J.Y., 2020). АФК (свободные радикалы кислорода, прооксиданты) образуются в ходе нормального аэробного дыхания митохондрий, аутоокисления катехоламинов, в реакциях детоксикации ксенобиотиков, биосинтеза

биологически важных молекул и др. (Скулачев В.П., 2000). АФК, являясь сигнальными агентами, необходимы для реализации многих важнейших физиологических и метаболических процессов в организме, таких как обмен веществ и его регуляция, аккумуляция и биотрансформация энергии, ферментативный катализ, передача информации, экспрессия генов, деление клеток, неспецифический иммунитет (Piacenza L., Trujillo M., Radi R., 2019).

АФК – это кислородосодержащие молекулы, имеющие один или несколько неспаренных электронов на внешней орбите, что и обуславливает их активность. Такими молекулами являются супероксид анион-радикал, гидропероксильный радикал, гидроксильный анион-радикал. К нерадикальным видам кислорода относятся синглетный кислород, перекись водорода и гипохлорная кислота (Vasconcelos S.M.L., et al., 2007).

В неблагоприятных условиях (влияние экзогенных факторов, изменение адекватной работы организма) развивается ОС, являющийся «нарушением баланса между окислителями и антиоксидантами в пользу первых» (Ходос М.Я., Казаков Я.Е., Видревич М.Б., Брайнина Х.З., 2017; Sies H., 2020). К настоящему времени не оказалось ни одного заболевания (метаболического, воспалительного, онкологического), в котором в той или иной мере не проявлялся бы ОС, в одних случаях являясь причиной или ключевым звеном патогенеза, а в других – следствием (Halliwell B., Gutteridge J.M.C., 2007). Помимо АФК, при ОС также значительную роль играют активные формы азота (оксид азота и пероксинитрит), серы, галогенов и электрофилов (Nakamura T., Lipton S.A., 2020; Olson K.R., 2020).

Наиболее распространенным свободным радикалом в тканях человека является супероксид анион-радикал, образующийся при добавлении одного электрона к молекулярному кислороду (Miller D.M., Buettner G.R., Aust S.D., 1990). Его основной источник в клетках – комплексы I и III митохондриальной электронно-транспортной цепи, которая превращает 1-3% общего кислорода в супероксид анион (Figueira T.R., Barros M.H., Camargo A.A., 2013). Супероксид анион может образовываться и при окислении

гемоглобина кислородом (Bonaventura C., et al., 2013). Еще один источник супероксид аниона – это ферментативная реакция, катализируемая ксантиноксидазой и никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН)-оксидазами мембраны. Повышение концентраций супероксид анион-радикала приводит к избыточному образованию чрезвычайно реакционноспособного гидроксильного анион-радикала через реакцию Хабера-Вайса. Гидроксильный радикал также образуется из перекиси водорода; эта реакция катализируется ионом железа (Fe^{2+}) (реакция Фентона) (Mitroka S., Zimmeck S., Troya D., Tanko J.M., 2010).

Гидроксильный анион-радикал, отщепляя атом водорода от метиленовой группы полиненасыщенных жирных кислот фосфо- и гликолипидов клеточных мембран и формируя липидный радикал, инициирует ПОЛ. Липидный радикал, взаимодействуя с кислородом, образует липопероксильный радикал. Последний, в свою очередь, отщепляет атом водорода от соседних липидов и формирует липидные гидроперекиси (Alzoghaibi M.A., 2013).

Липидные гидроперекиси и диеновые конъюгаты являются первичными продуктами ПОЛ. Липопероксиды – соединения весьма нестойкие, которые подвергаются дальнейшей окислительной дегенерации. При этом накапливаются вторичные продукты окисления, наиболее важные из которых представлены ненасыщенными альдегидами (малоновый диальдегид, МДА). Продуктами взаимодействия карбонильной группы МДА со свободной аминогруппой являются основания Шиффа (Курашвили Л.В., Косой Г.А., Захарова И.Р., 2003).

Гидроперекиси и ненасыщенные альдегиды – мутагены, обладающие выраженной цитотоксичностью. Они подавляют активность гликолиза и окислительного фосфорилирования, ингибируют синтез белка и нуклеиновых кислот, нарушают секрецию триглицеридов гепатоцитами, снижают активность различных мембраносвязанных ферментов, транспортеров, рецепторов и других мембранных белков (Jourd'Neuil D.,

Vaananen P., Meddings J.B., 1993). Липидная пероксидация проявляется уменьшением текучести мембран, облегчением перехода молекул фосфолипидов из одного монослоя мембран в другой, увеличением проницаемости и селективности клеточной мембраны для различных веществ (ионы K^+ , Ca^{2+}), приводя таким образом к изменениям клеточного гомеостаза и метаболизма (Halliwell B., Gutteridge J.M.C., 2007). Возрастание уровня цитозольного Ca^{2+} в условиях ОС сопровождается увеличением активности фосфолипазы A_2 и, как следствие, высвобождением арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов (Оксидативный ..., 2012). Арахидоновая кислота – природный агонист агрегации тромбоцитов за счет ее циклооксигеназного превращения в простагландины G_2 и H_2 и тромбоксан A_2 , являющихся индукторами процесса агрегации (Бакунович А.В., Буланова К.Я., Лобанок Л.М., 2017).

Определение МДА (или тиобарбитуровая кислота (ТБК)-активных продуктов) достаточно часто применяется в качестве маркера ОС при различных патологических состояниях. Кроме того, МДА снижает текучесть мембраны клеток, сшивая в ней молекулы фосфолипидов и белков мембраны (Дубинина Е.Е., 2006). Нарастание таким образом ригидности, «жесткости» мембраны эритроцитов ухудшает их деформируемость и формирует неспособность красных клеток крови проходить через капилляры (Cimen M.Y.B., 2008). Как подчеркивалось в разделе 1.1., ригидные эритроциты могут полностью блокировать микрососуды, в результате чего перфузия и доставка кислорода к периферическим тканям ухудшаются (McHedlishvili G., 1998; Parthasarathi K., Lipowsky H.H., 1999).

Окислительному повреждению подвергаются не только липиды, но и белки – как мембран клеток, так и различных тканей организма (Davies M.J., 2016). Процесс окислительной модификации белков индуцирует формирование в их структуре новых функциональных групп (гидроксилы и карбонилы) (Kosmachevskaya O.V., Novikova N.N., Torunov A.F., 2021). Преобразованные таким образом белки могут способствовать ухудшению

реологических свойств крови. Например, инкубация гемоглобина эритроцитов с карбонильными соединениями приводит к снижению деформируемости красных клеток (Iwata H., et al., 2004).

Кроме того, ОС, острая ишемия, гипоксия, ацидоз приводят к конформационному изменению N-терминального конца молекулы сывороточного альбумина (Sitar M.E., Aydin S., Cakatay U., 2013). В норме этот участок является местом связывания тяжелых металлов (медь, кобальт, никель), этим частично определяя антиоксидантные свойства альбумина (Sbarouni E., Georgiadou P., Kremastinos D.T., Voudris V., 2008). Уменьшение числа мест связывания альбумином ионов кобальта приводит к повышению концентрации ишемия-модифицированного альбумина (ИМА) (Oran I., Oran B., 2017).

Установлено, что окисление альбумина, составляющего до 60% от общего количества белков плазмы крови, вызывает увеличение агрегации эритроцитов (причем по мере нарастания степени его окисления), а также усиление прочности эритроцитарных агрегатов (Егорихина М.Н., Левин Г.Я., 2016). Фибриноген окислительной модификации изменяет индуцированную различными кофакторами агрегацию тромбоцитов, состояние полимеризации фибрина и, соответственно, нарушает образование фибринового сгустка и процесс свертывания крови (Shacter E., Williams J.A., Levine R.L., 1995; Azizova O.A., et al., 2007; Wang L., Li L., Wang H., Liu J., 2016). Также отмечается снижение способности связывания окисленного фибриногена с рецепторным комплексом GPIIb/ GPIIIa тромбоцитарной мембраны (Tetik S., et al., 2010).

Продукты глубокого окисления белков (advanced oxidation protein products, AOPPs) – относительно новый, дитиозин-содержащий белковый маркер ОС, характеризующийся провоспалительными свойствами (Ou H., Huang Z., Mo Z., Xiao J., 2017). Необходимо подчеркнуть, что окисленные производные белков и липидов (например, 4-гидрокси-2-ноненаль) также способны повреждать другие молекулы (транспортеры глюкозы и глутамата,

гуанозинтрифосфат-связывающие белки, ионзависимые АТФазы и др.), усугубляя последствия развивающегося ОС (Романенко А.В., Соловьева Э.Ю., 2021).

Повреждение нуклеиновых кислот клеточных структур, вызываемое ОС, приводит к нарушению функционирования клеток или их злокачественному перерождению (мутация генов, канцерогенез) (Pole A., Dimri M., Dimri G.P., 2016).

Для оценки в организме общего уровня ОС в клинической практике используется параметр общего оксидантного статуса (total oxidant status, TOS) (Erel O., 2005).

Обеспечение баланса между производством АФК и уничтожением их избытка осуществляется антиоксидантной системой защиты организма (АОС) (Birben E., et al., 2012; Briehl M.M., 2015). АОС является многоуровневой системой и действует как внутри клетки, так и в плазме крови, лимфе, межклеточной, спинномозговой, синовиальной жидкостях. АОС представлена многочисленными антиоксидантами – веществами различной химической природы, способными ингибировать или прерывать процессы СРО органических соединений. АОС включает ферментативные и неферментативные антиоксиданты (Ходос М.Я., Казаков Я.Е., Видревич М.Б., Брайнина Х.З., 2017).

Основная роль антиоксидантной защиты плазмы заключается в связывании ионов переходных металлов (железо, медь), тем самым понижая их концентрацию и способность стимулировать свободнорадикальные реакции (Halliwell B., Gutteridge J.M., 1990). Это предотвращает образование гидроксильных радикалов, индуцирующих образование липидных перекисей, и достигается благодаря таким антиоксидантам плазмы, как трансферрин, лактоферрин, церулоплазмин, альбумин, мочева и аскорбиновая кислоты, гаптоглобины и гемопексин (Krinsky N.I., 1992).

Основными внутриклеточными антиоксидантными ферментами являются супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза (ГП) и каталаза

(Максименко А.В., Ваваев А.В., 2010; Gałęcka E., et al., 2008). СОД считается ключевым внутриклеточным ферментом, поскольку катализирует дисмутацию супероксид анион-радикала в кислород и перекись водорода, тем самым ограничивая и контролируя скорость свободнорадикальных процессов (Пушкина Т.А, Токаев Э.С., Попова Т.С., Бородин Е.Н., 2016; Fridovich I., 1997). Каталаза в присутствии ионов железа реагирует с перекисью водорода (предшественником гидроксильного анион-радикала) при ее высоких концентрациях и разлагает до воды и молекулярного кислорода (Kodydková J., Vávřová L., Kocík M., Žák A., 2014). Таким образом, совместное действие СОД и каталазы обеспечивает надежную защиту организма от токсического действия высоких концентраций супероксид аниона и перекиси водорода. Селен-зависимая ГП – один из важнейших антиоксидантных ферментов, так как обеспечивает инактивацию не только перекиси водорода до воды, но и гидропероксидов липидов до спиртов без образования радикальных продуктов (Krinsky N.I., 1992). В отличие от каталазы, ГП имеет более высокое сродство к перекиси водорода и осуществляет восстановление пероксидов и органических гидроперекисей с помощью ведущего внутриклеточного неэнзиматического антиоксиданта – трипептида глутатиона в восстановленной форме GSH (Eaton J.W., 1991). Сульфгидрильная (тиоловая) SH-группа глутатиона служит донором электронов для восстановления перекиси водорода и гидроперекисей и, окисляясь, образует дисульфидную форму GSSH. Повышение содержания окисленного глутатиона свидетельствует об усилении ОС. Обратная реакция (переход в восстановленную форму GSH) осуществляется при участии глутатионредуктазы с участием НАДФН (Brigelius-Flohé R., Flohé L., 2020). Кроме того, выяснена важность изучения тиол-дисульфидного соотношения (SH/SS) в плазме или сыворотке крови – не только для характеристики антиоксидантной защиты и окислительно-восстановительных процессов организма, но и оценки иммунокомпетентности и состояния неспецифической резистентности организма (Özakıncı O.G., et al., 2022).

Снижение активности одного из ферментов или его несбалансированная избыточная экспрессия может увеличить уязвимость клеток организма к АФК и, следовательно, их разрушению (Michiels C., Raes M., Toussaint O., Remacle J., 1994). Изучается также показатель общего антиоксидантного статуса крови (total antioxidant status, TAS), влияние различных диет и питательных веществ на уровень ОС и состояние АОС организма (Шилина Н.М., 2009; Vrolijk M.F., et al., 2015).

Таким образом, процессы окисления различных субстратов и антиоксидантной защиты оказывают разностороннее влияние на клеточный и тканевой метаболизм и являются его неотъемлемой частью.

Не менее актуальной и важной областью исследования является изучение про- и антиоксидантных свойств крови на различных возрастных этапах роста и развития человека.

Изменения АОС в первую неделю жизни отражают перестройку и адаптацию организма ребенка к новым условиям существования. Так, в эритроцитах пуповинной крови определяются низкие значения активности каталазы и высокая активность СОД по сравнению с данными новорожденных в возрасте 3-7 дней (Литвиненко Л.А., Данилова Л.А., Шабалов Н.П., 2002). Содержание гидропероксидов в мембранах эритроцитов здоровых детей значительно снижается через 3 и 72 часа после рождения (Huertas J.R., et al., 1997).

Широкий диапазон значений СРО у здоровых доношенных детей коррелирует с интенсивностью ПОЛ, а у людей с перинатальной патологией отмечается напряжение системы антиоксидантной защиты (Евсюкова А.И. с соавт., 1996). Так, у здоровых новорожденных отмечено превышение суммарного уровня АОРРs сыворотки крови в 13 раз по сравнению со взрослыми (в отличие от количества белков окислительной модификации) (Евсюкова И.И., Ковальчук-Ковалевская О.В., Вьюшина А.В., Ордян Н.Э., 2011; Долотова Л.Ф., 2014). Также у доношенных новорожденных определена значительная роль ИМА как маркера неонатального сепсиса

(Hekimoğlu B., et al., 2017). У новорожденных с гипербилирубинемией и связанной с ней энцефалопатией выявлено увеличение в плазме крови уровня МДА и снижение общего антиоксидантного статуса (Basu S., De D., Dev Khanna H., Kumar A., 2014), а также изменение тиол/дисульфидного гомеостаза в сторону образования дисульфидов, что указывает на усиление ОС (Topal I., et al., 2019).

Для недоношенных новорожденных характерно увеличение количества АФК и снижение уровня SH-групп плазмы пуповинной крови (Гармаза Ю.М. с соавт., 2013). Уровни гидропероксидов эритроцитарных мембран у доношенных и недоношенных новорожденных значительно повышены, а уровни альфа-токоферола в мембранах эритроцитов недоношенных новорожденных при рождении снижены и не поднимаются до высоких уровней, как у доношенных новорожденных (Robles R., Palomino N., Robles A., 2001). Выявлено, что активность процессов липопероксидации и системы антиоксидантной защиты находится в лучшем балансе у поздних недоношенных новорожденных по сравнению с ранними недоношенными (Лоскутова Е.В. с соавт., 2018).

Люди детского возраста, родившиеся в срок, но с малым весом для гестационного возраста, характеризовались повышенным уровнем ТБК-активных продуктов по сравнению с детьми достаточного веса, при этом показатели активности ГП эритроцитов и общего антиоксидантного статуса плазмы друг от друга не отличались (Pitkänen M., Hallman M., Andersson S.M., 1990; Inder T.E., Graham P., Sanderson K., Taylor B.J., 1994; Franco M.C., et al., 2007). Кроме этого, обсуждается проблема «кислородно-радикальных заболеваний» недоношенных новорожденных (Савченко О.А. с соавт., 2016; Katti K., et al., 2022).

У лиц младшего школьного возраста (7-8 лет) достоверно увеличено содержание диеновых конъюгатов, у людей среднего школьного возраста (9-11 лет) – ТБК-активных продуктов плазмы крови по сравнению с показателями в дошкольном возрасте (3-6 лет). В то же время у лиц

школьного возраста отмечены значительное повышение уровня общей антиоксидантной активности, содержания жирорастворимых витаминов и рибофлавина цельной крови по сравнению с показателями дошкольников (Колесникова Л.И. с соавт., 2013). Сочетание лечебной физкультуры и массажа при лечении сколиоза у детей 7-8 лет способствовало снижению уровня гидроперекисей и ТБК-активных продуктов плазмы крови и эритроцитов на фоне усиления их антиоксидантной активности; также при этом отмечалась нормализация липидного состава эритроцитарных мембран (Кутафина Н.В., 2015). Коррекция рациона питания школьников 10-11 лет продуктами, обогащенными витаминами А, Е, D, приводила к достоверному улучшению антиоксидантной активности физиологических систем организма (Борисова Т.С., Солтан М.М., Замбрицкий О.Н., 2015; Timar A., et al., 2019). У городских учащихся младшего школьного возраста (8-9 лет) выявлены признаки интенсификации процессов СРО (уровень диеновых конъюгатов плазмы, продукты окислительной модификации белков) по сравнению с учениками в селах (Головатских И.В., Камилов Ф.Х., Бикметова Э.Р., Аглетдинов Э.Ф., 2014).

В литературе выявлены особенности процессов антиоксидантной защиты крови, указывающие на наличие ее этнической дифференциации у девочек-подростков 14-17 лет и отражающие неодинаковую степень активности метаболических процессов (Колесникова Л.И., Долгих М.И., Курашова М.А., Натяганова Л.В., 2014; Даренская М.А. с соавт., 2023). Аналогичные результаты получены у мальчиков, а также у детей, проживающих в условиях севера Российской Федерации (Курашова Н.А., Кудеярова Е.А., 2018; Bisharova G.I., Kolesnikova L.I., Malyshev V.V., 1998). У подростков 12-15 лет, являющихся пассивными курильщиками, отмечено снижение общей антиоксидантной способности слюны по сравнению с некурящими, а для активных курильщиков в возрасте от 14 до 17 лет характерно отсутствие повышения уровня ИМА сыворотки крови (Mottalebnejad M., et al., 2014; Battal F., et al., 2016; Neshat F., Shirzaiy M.,

Shademan S., 2020). У подростков в возрасте 11-17 лет с жировой массой тела, свидетельствующей об избыточном весе, отмечено усиление процессов СРО липидов сыворотки крови на фоне снижения антиоксидантной активности по сравнению с детьми с нормальной жировой массой тела (Болотова Н.В. с соавт., 2006; Бекезин В.В., Пересецкая О.В., 2018; Shin M.J., Park E., 2007). У мальчиков 13-18 лет с андрогенной недостаточностью отмечено увеличение содержания восстановленного глутатиона, карбонилированных белков, ТБК-активных продуктов сыворотки крови, снижение активности каталазы и ГП (Кашкалда Д.А., Сухова Л.Л., 2019). Изучение активностей ГП и СОД сыворотки крови у девочек в возрасте 8-17 лет, ведущих малоподвижный образ жизни, и физически активных (гимнасток) выявило их разнонаправленные изменения (Alshammari E., et al., 2010). Содержание диеновых конъюгатов и МДА плазмы крови у мальчиков-подростков 13-14 лет в 3 раза превышает значения таковых у взрослых людей, при этом отмечено двукратное возрастание активности каталазы и снижение активности СОД эритроцитов (Тепленький М.П. с соавт., 2019). С возрастом активность внутриэритроцитарных ферментов антиоксидантной защиты повышается (Гидулянова К.В., 2008). Обнаружена отрицательная корреляция между ПОЛ и антропометрическими параметрами здоровых людей 8-15 лет (Zygmunt A., et al., 2018). У лиц школьного возраста (11-16 лет) распространена свободнорадикальная донозология, возникающая под влиянием учебных нагрузок (школьного стресса) и характеризующаяся повышением в слюне концентрации маркеров ОС и дисбалансом показателей антиоксидантной защиты (Ровбуть Т.И., 2007; Подригало Л.В. с соавт., 2010). У лиц детского возраста с преобладанием функциональной активности левого полушария по сравнению с детьми с преобладанием правого полушария повышенная активность ПОЛ (уровень диеновых конъюгатов) сопровождается соответствующей активацией антиоксидантных компонентов (СОД, токоферол, ретинол), что может обуславливать бóльшую стабильность обменных процессов (Osipova E.V., et al., 2016). При

обследовании обучающихся обнаружено, что в слюне школьников, не уделявших необходимого внимания физической подготовке, наблюдалось возрастание продуктов ПОЛ и снижение уровня антиоксидантной активности слюны (Новоселова О.А., Львовская Е.И., 2012). Противоположные данные отмечены у футболистов-подростков в возрастных группах 10-11, 12-13 и 14-15 лет (Алиев И.С., 2022).

Таким образом, показатели про- и антиоксидантного баланса в неодинаковой степени отражают функциональную активность развивающегося детского организма. Как упоминалось выше, усиление перекисидации, в частности липид-белковых компонентов крови, приводит к нарушению ее реологических и гемостазиологических свойств. Однако данных о взаимосвязи и взаимозависимости окислительного метаболизма и функциональных свойств компонентов крови у здоровых людей различного возраста в литературе не представлено.

1.3. Участие нарушений гемостаза, реологии и окислительного метаболизма крови в механизмах формирования воспалительных заболеваний кишечника

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относят неспецифический язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), – одна из наиболее актуальных проблем в современной гастроэнтерологии. Ее важность обусловлена неизвестной этиологией, ростом заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста, хроническим рецидивирующим течением этих заболеваний, частым развитием жизнеугрожающих осложнений, отсутствием специфического лечения, необходимостью проведения дорогостоящей пожизненной терапии, ухудшением качества жизни пациентов (Адлер Г., 2001; Маев И.В. с соавт., 2020; Ng S.C., et al., 2017). Заболеваемость (на 100 тыс. населения в год) ЯК в Северной Америке составляет 37 случаев, БК – 26, ЯК в Европе – 24,3, БК – 12,7 (Ивашкин В.Т. с соавт., 2016; Kaplan G.G., Ng S.C., 2016). Заболеваемость ВЗК в России

может составлять 4,1 случая на 100 тыс. населения для ЯК и 0,8 на 100 тыс. для БК (Khalif I., Shapina M., 2017). Кроме того, отмечается тенденция к неуклонному росту заболеваемости со значительным «омоложением» (Kuenzig M.E., et al., 2022). 10-20 % случаев ВЗК манифестируют в детском возрасте (Grover Z., De Nardi A., Lewindon P.J., 2017) и наиболее часто встречаются у подростков, достигая пика в 15-29 лет (Levine A., et al., 2019). Также отмечается обеспокоенность в распространении ВЗК у лиц с очень ранним началом – до 6 лет (Щиголева А.Е., Шумилов П.В., Шумилов А.П., 2018; Сорока О.А., 2022). Данные по различным регионам России подтверждают общую мировую тенденцию к росту числа этих заболеваний у детей (Шапкина О.А., Федулова Э.Н., Лаврова А.Е., Шабунина Е.И., 2016; Кукура С.Е., 2018).

Изучение ВЗК у людей младше 18 лет имеет особое значение, так как в период повышенной потребности в питании, связанной с ростом и развитием организма, они сопровождаются снижением аппетита, абсорбционной активности кишечника, метаболическими расстройствами, что тормозит увеличение массы тела и линейный рост, приводят к нарушению минерализации костей, задержке полового развития, снижению самооценки и социализации (Силонян А.Л., 2020; Amaro F., Chiarelli F., 2020).

В настоящее время считается, что ВЗК развиваются под влиянием факторов окружающей среды у генетически предрасположенных лиц при взаимодействии иммунных факторов защиты и микрофлоры, обитающей в просвете кишки, и проявляются неспособностью иммунной системы, ассоциированной со слизистой оболочкой кишечника, контролировать воспалительный процесс (Ивашкин В.Т. с соавт., 2015; Baumgart D.C., 2017). Кроме того, к развитию воспалительного ответа также приводит повышенная проницаемость и нарушение функции эпителиального барьера, а также возникающая вследствие этого эндогенная интоксикация, различным образом действующая на клеточные структуры и способствующая поддержанию метаболических изменений при ВЗК (Федорова О.В., Федулова

Э.Н., Тутина О.А., 2008; Тарасова Г.Н., Яковлев А.А., Зубова А.Д., Нухова С.М., 2021). Одновременно с этим состояние микроциркуляции крови при ВЗК остается недостаточно изученным.

Хроническое воспаление представляет собой сложный биологический процесс, в котором участвуют как иммунные, так и неиммунные клетки, включая микроциркуляторное русло и его эндотелиальную оболочку. При БК и ЯК имеет место феномен лейкоцитарной «гиперадгезии» к эндотелию сосудов и микрососудистой дисфункции (Румянцев В.Г., 2009). Кроме того, микроциркуляторное русло при ВЗК способствует хроническому воспалению посредством снижения перфузии, развития тканевой ишемии, гиперкоагуляции и ангиогенеза, приводящего к ремоделированию тканей. Таким образом, микроциркуляторное русло играет неотъемлемую роль в патофизиологии ВЗК (Kono T., et al., 2011; Alkim C., et al., 2015).

Структурные изменения в эндотелии сосудов при ВЗК включают пролиферацию эндотелиальных клеток капилляров и венул, которая поддерживает воспаление в желудочно-кишечном тракте, а также усиление сетчатой структуры микрососудов, увеличение их диаметра и плотности (Федулова Э.Н., Шумилова О.В., Халецкая О.В., Прахов А.В., 2019; Bernardino V.R., Rodrigues A.C., Panarra A., 2019). Дисфункция эндотелия специфична для сосудов кишечника больных и ассоциирована с ОС, а также коррелирует со степенью тяжести ВЗК и активности воспаления (Хлынова О.В., Степина Е.А., 2018; Winderman R., Rabinowitz S.S., Vaidy K., Schwarz S.M., 2019). Кроме того, у пациентов с ВЗК (детского возраста, взрослых) и в экспериментальных условиях выявлены значительные изменения скорости кровотока в кишечнике (Foitzik T., Kruschewski M., Kroesen A., Buhr H.J., 1999; Tian Y., et al., 2019).

Функционирование системы микроциркуляции крови во многом определяется ее реологическими параметрами, а эритроцит можно рассматривать как универсальную модель для изучения изменений цитоплазматических мембран и метаболизма клеток (Zhukova N.V.,

Novgorodtseva T.P., 2010). Как подчеркивалось в разделе 1.1., именно реологические свойства эритроцитов – агрегация и деформируемость – определяют поддержание необходимой перфузии в микроциркуляторном русле. Поэтому изучение функциональных свойств эритроцитов и состояния мембран этих клеток при ВЗК крайне важно для понимания патогенеза данных заболеваний.

Исследованию агрегации эритроцитов при ВЗК посвящены единичные работы. Отмечается значительное усиление агрегации эритроцитов у взрослых пациентов с БК и ЯК, причем вне зависимости от степени активности болезни, также показано формирование при ВЗК крупных эритроцитарных агрегатов и повышение их прочности (Воробьев Г.И. с соавт., 2003; Тюльтева Л.А., Михайлова Е.А., Липатова Т.Е., Алипова Л.Н., 2020; Zilberman L., et al., 2005; Maharshak N., et al., 2009; Han J., Wang J., Wang J.H., 2014). При этом показатели агрегации и дезагрегации эритроцитов значительно коррелируют с уровнем скорости оседания эритроцитов (СОЭ), высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена. Авторами подчеркивается, что исследование агрегации эритроцитов при ВЗК (наряду с дисфункцией эндотелия) дает более точное объяснение микроциркуляторных нарушений и, как следствие, дезоксигенации ткани в воспаленном кишечнике.

Замедление микрососудистого кровотока при ВЗК также связано с нарушением деформируемости эритроцитов (Piagnerelli M., et al., 2003). У пациентов зрелого и пожилого возраста обострение и особенно ремиссия ЯК характеризуются снижением способности эритроцитов к деформации (Тюльтева Л.А., Михайлова Е.А., Липатова Т.Е., Алипова Л.Н., 2020). Также ухудшение деформируемости выявлено не только у пациентов с ВЗК, но и на модели экспериментального колита (Кручинина М.В. с соавт., 2021; Akman T., et al., 2012; Cehreli R., Akpınar H., Artmann A.T., Sagol O., 2015). Как упоминалось выше, деформируемость эритроцитов зависит, в частности, от их вязко-эластических свойств. Отмечено снижение текучести мембран

эритроцитов при разной степени активности БК, а уменьшение в красных клетках концентрации АТФ, 2,3-дифосфоглицерата и изменение соотношения мембранных фосфолипидов также приводит к изменению деформируемости (Чашкова Е.Ю. с соавт., 2010; Aozaki S., 1989). Однако определено, что снижение способности эритроцитов к деформации при ВЗК вызвано увеличением в них уровня малонового диальдегида (МДА) – маркера ОС (Akman T., et al., 2012; Cehreli R., Akpınar H., Artmann A.T., Sagol O., 2015). К нарушению текучести крови и ухудшению перфузии тканей при ВЗК дополнительно приводит повышение вязкости плазмы (Lobo A.J., Jones S.C., Juby L.D., Axon A.T., 1992; Yakar T., et al., 2016). Необходимо отметить, что в литературе данных об изменении реологических свойств эритроцитов у пациентов детского возраста, страдающих БК и ЯК, не найдено.

Нарушения микроциркуляции крови при ВЗК также определяются функциональной активностью сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза.

Еще с 1968 года известно, что ВЗК ассоциированы с увеличением числа тромбоцитов («реактивный тромбоцитоз» – количество клеток превышает $450 \times 10^9/\text{л}$) (Harries A.D., et al., 1983; van Wersch J.W., Houben P., Rijken J., 1990). Кроме того, хронические БК и ЯК связаны с изменением тромбоцитарных индексов. В литературе хорошо охарактеризованы снижение их среднего объема (mean platelet volume, MPV) и изменение ширины их распределения по объему (platelet distribution width, PDW), представленные как маркеры эндоскопической и клинической активности ВЗК (Bhalli S.N., Junaid M., Khan H.A., 2018; Bambo G.M., Shiferaw E., Melku M., 2022).

Ранней манифестацией регионарной иммунной реактивности является адгезия тромбоцитов к эндотелию. Наступающая в дальнейшем их активация (в брыжеечной микроциркуляции) способствует при ВЗК серьезному воспалению и его сохранению (Collins C.E., Cahill M.R., Newland A.C., Rampton D.S., 1994; Stadnicki A., 2012). Повреждение эндотелиальных клеток,

подтверждаемое повышением уровня ФВ у пациентов даже в ремиссии, с последующим обнажением коллагена является триггером для активации тромбоцитов (Stevens T.R., et al., 1992; Collins C.E, Rampton D.S., 1997). Дополнительными стимулами для увеличения их количества и активации служат привлечение цитокинов из активированных лейкоцитов, макрофагов, эндотелиальных клеток, увеличение местных концентраций АДФ, арахидоновая кислота, ФАТ, тромбоксан A_2 , эндотоксины и генерация тромбина (Yoshida H., Granger D.N., 2009). Тромбоциты циркулируют в высокоактивированном состоянии при ВЗК, что подтверждается повышенной экспрессией поверхностных маркеров активации (GPIIb/ GPIIIa, Р-селектина, CD40, GP53) и чувствительностью к тромбоксану как у взрослых пациентов, так и у детей, причем вне зависимости от степени активности болезни (Ашкинази В.И. с соавт., 2015; Collins C.E., Cahill M.R., Newland A.C., Rampton D.S., 1994; Matowicka-Karna J., 2016). Активированные тромбоциты, экспрессируя рецепторы для хемокинов, цитокинов, компонентов комплемента, участвуют в воспалительных каскадах при ВЗК и усиливают ангиогенез, секретируя фактор роста эндотелия сосудов VEGF (vascular endothelial growth factor) (Rutella S., et al., 2011). При ВЗК отмечен вклад в усиление прокоагулянтного состояния, воспаление и ангиогенез микровезикул – как тромбоцитарных, так и выделенных из участков воспаленной кишки (Voudoukis E., et al., 2016; Gaetani E., et al., 2018). При дальнейшей активации происходит накопление, закрепление и агрегация тромбоцитов на поврежденной поверхности. У пациентов с ВЗК *in vitro* отмечена спонтанная агрегация тромбоцитов, отсутствующая у здоровых доноров (van Wersch J.W., Houben P., Rijken J., 1990; Webberley M.J., Hart M.T., Melikian V., 1993). Кроме того, тромбоциты пациентов (в том числе детского возраста) гиперчувствительны к различным индукторам агрегации (АДФ, коллаген, арахидоновая кислота, адреналин, тромбин) и способны образовывать агрегаты в брыжеечной венозной циркуляции и внутри капилляров кишки (Левитан Б.Н., Дедов А.В., Прошина П.П., 1999; Горелов

A.B., Каннер E.B., 2018; van Wersch J.W., Houben P., Rijken J., 1990; Andoh A., et al., 2006; Votto M., Viviano F., Viola F., 2017). Активированные гиперагрегируемые тромбоциты способствуют формированию тромбов, повышающих риск венозных тромбоэмболий у пациентов различного возраста, и состоянию гиперкоагуляции, характерному для ВЗК (Борота A.B., Борота A.A., Онищенко E.B., 2019; Gala D., et al., 2022). Увеличение концентрации компонентов коагуляционного каскада (фибриногена, факторов свертывания V, VIII, XI, XII), маркеров гиперкоагуляции и тромбинемии (РФМК, D-димеры), снижение активности антикоагулянтов (фактора свертывания XIII, белков C, S, антитромбина III) и нарушения в системе фибринолиза выявлены у пациентов различных возрастных групп (Волинец Г.В. с соавт., 2015; Weber P., et al., 1999; Holubar S., et al., 2019).

Нарушения реологии крови и изменения функциональных свойств тромбоцитов при ВЗК, рассмотренные выше, приводят к снижению кровообращения слизистой оболочки (ее ишемии) и повреждению тканей, тем самым усугубляя «физиологическую гипоксию» кишечного эпителия (Cummins E.P., Crean D., 2017). Гипоксия, характерная для ВЗК, сопровождается усилением ОС, являющимся, наряду с иммунорегуляторными факторами, одним из главных механизмов, вовлеченных в развитие БК и ЯК (Piechota-Polanczyk A., Fichna J., 2014; Balmus I.M., Ciobica A., Trifan A., Stanciu C., 2016; Tian T., Wang Z., Zhang J., 2017). Избыточный иммунный ответ при ВЗК за счет инфильтрации фагоцитарных лейкоцитов, их активации провоспалительными медиаторами (лейкотриен В4, иммунные комплексы, бактериальные продукты) и ухудшение тканевой перфузии вследствие ишемии слизистой оболочки приводят к повышенному производству потенциально цитотоксических АФК и их выпуску в интерстициальный компартмент (Pravda J., 2005). Повреждение нуклеиновых кислот лимфоцитов и митохондрий в результате ОС при ВЗК может быть одним из патогенетических механизмов канцерогенеза (Aslan M., et al., 2011). Повышенный риск колоректального

рака – значительная проблема при ВЗК и ассоциированным с ними ОС (Frick A., et al., 2018). Маркерами ОС при ВЗК являются, в частности, продукты ПОЛ – диеновые конъюгаты, основания Шиффа и МДА (Bouzid D., et al., 2013; Szczeklik K., et al., 2018). Увеличение уровня МДА, коррелирующее со степенью воспаления, показано в биоптатах слизистой кишечника, слюне, сыворотке, плазме крови у взрослых пациентов и детского возраста с БК и ЯК (Третьякова Ю.И., Щёктова А.П., Булатова И.А., 2016; Achitei D., et al., 2013). Именно с увеличением в эритроцитах уровня МДА связано ухудшение их деформируемости как у взрослых пациентов с ВЗК, так и на модели колита (Акбашева О.Е. с соавт., 2009; Akman T., et al., 2012; Cehreli R., Akpinar H., Artmann A.T., Sagol O., 2015). Кроме того, подчеркивается важная роль ОС в замедлении кровотока в кишечнике и развитии в нем ишемических повреждений (Akman T., et al., 2012). Об усилении ОС при ВЗК также свидетельствуют увеличение уровня карбонильных производных белков в биологических средах организма пациентов, AOPPs и ИМА сыворотки крови (Осиков М.В. с соавт., 2020; Kaplan M., et al., 2016; Guntas G., et al., 2017; Grzybowska-Chlebowczyk U., et al., 2018; Cengiz M., Sahin A., San O., 2022; Lee S.B., Kim N.K., Park S.H., 2024). ОС при ВЗК способствует повышению агрегационной функции тромбоцитов за счет высвобождения ее агониста – арахидоновой кислоты (Webberley M.J., Hart M.T., Melikian V., 1993; Collins C.E., Cahill M.R., Newland A.C., Rampton D.S., 1994). Также отмечается разнонаправленное действие ВЗК на активность ферментов антиоксидантной защиты (СОД, ГП, каталазы) и состояние системы глутатиона (Mrowicka M., et al., 2017; Neubauer K., et al., 2019). Несмотря на применение различных диет, питательных веществ и лекарственных препаратов, поиск дополнительных методов борьбы с ОС и гипоксией крайне важен, особенно для пациентов детского возраста (Bourgonje A.R., et al., 2020). Одним из таких способов является гипербарическая оксигенация (ГБО), которая также способствует значительному улучшению микроциркуляции и гемостаза крови.

Подводя итог вышесказанному, можно сделать вывод о значительном вкладе нарушений реологии крови и гемостаза в развитие и усиление ВЗК. В то же время немаловажную роль в изменении функций микроциркуляции играет ОС. Однако данных об изменениях гемореологии и гемостаза у лиц детского возраста с ВЗК в литературе представлено недостаточно. Взаимосвязь между состоянием микроциркуляции крови с ее про- и антиоксидантным балансом при данном варианте патологии также не исследована.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовали кровь практически здоровых людей обоих полов следующих возрастных групп: 30 человек – 5-6 лет, 34 человека – 7-11 лет, 32 человека – 12-17 лет (юноши – 14 человек, девушки – 18 человек), 36 человек – 18-25 лет. У людей с ВЗК (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) были сформированы аналогичные возрастные группы: 17 человек – 5-6 лет, 34 человека – 7-11 лет, 67 человек – 12-17 лет (юноши – 29 человек, девушки – 38 человек), 31 человек – 18-25 лет. Лица с ВЗК находились на стационарном лечении в Университетской клинике ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (зав. отделением – д.м.н., доцент Э.Н. Федулова). Получение образцов крови пациентов проводили при их госпитализации в стадии обострения.

В комплекс лечения группы больных с ВЗК (n=27) была включена терапия ГБО, проводившейся в одноместной воздушно-кислородной барокамере «БароОкс 1.0». Курс составлял 5-8 ежедневных сеансов в режиме 1,3 АТА в течение 40 мин. Получение образцов крови этой группы больных проводили перед началом курса и после его окончания.

На проведение исследования было получено разрешение Локального этического комитета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. От практически здоровых людей и пациентов (либо их законных представителей) получено информированное согласие на участие в исследовании.

2.1. Предварительная обработка крови

Забор крови для проведения исследования осуществляли утром, натощак, путем венепункции локтевой вены в вакуумные пробирки, содержащие 3,8% цитрат натрия (соотношение 9:1), КЗЭДТА (для исследования активации тромбоцитов, определения их числа, индексов

клеток крови, СОЭ, записи тромбоэластограммы) и активатор свертывания крови (для получения сыворотки).

Плазму, обогащенную тромбоцитами, получали путем центрифугирования стабилизированной крови в течение 7 мин при 800 об/мин. После ее отделения оставшуюся кровь центрифугировали в течение 20 мин при 3000 об/мин, затем разделяли бестромбоцитарную плазму и эритроцитарную массу. Для исследования активации тромбоцитов, их спонтанной и индуцированной агрегации концентрацию клеток в обогащенной тромбоцитами плазме стандартизовали до $200-250 \times 10^9/\text{л}$. Для изучения агрегации эритроцитов стабилизированную цитратом натрия бестромбоцитарную плазму (или раствор декстрана) и эритроцитарную массу смешивали в соотношении 2:1. Для определения содержания МДА, восстановленного глутатиона, активности каталазы, а также агрегации под влиянием декстрана и состояния цитоскелета мембран эритроциты промывали в физиологическом растворе.

2.2. Методы изучения реологических свойств крови и мембранных свойств эритроцитов

Деформируемость эритроцитов определяли в искусственном сдвиговом потоке с помощью ригидометра (А.с. № 1363065). Принцип действия метода заключается в том, что в искусственном сдвиговом потоке создается такое напряжение сдвига, при котором деформации (вытяжению) подвергаются не все, а наиболее деформабельные эритроциты. Собственно оценка деформируемости эритроцитов осуществляется по соотношению деформированных (вытянутых) и недеформируемых клеток. Для проведения анализа суспензия эритроцитов помещалась между двумя коаксиальными цилиндрами устройства, создавался ламинарный поток, в котором эритроциты деформировались (вытягивались) и фиксировались в этом положении с помощью 0,5% раствора глутарового альдегида (Acros Organics, США) (А.с. № 1377111). Общее количество деформированных (вытянутых)

эритроцитов (% деформируемости) и коэффициенты их деформируемости ($\text{КД } 1 = \frac{A}{B}$; $\text{КД } 2 = \frac{A-B}{A+B}$, где A – длина эритроцита, B – ширина эритроцита) были определены с помощью специально разработанной программы (патент № 2719221).

Спонтанную (поток-индуцированную) агрегацию и дезагрегацию эритроцитов исследовали с помощью устройства (реоскопа), разработанного и сконструированного Г.Я. Левиным с соавторами (патент № 2278381). Его работа основана на комбинации турбидиметрического метода G.V. Born (1962) и принципа действия реоскопа H. Schmid-Schönbein (Schmid-Schönbein H., et al., 1973). В данном приборе клетки крови помещают между двумя плоскопараллельными пластинами, вращающимися навстречу друг другу. При контакте верхней и нижней пластин между ними образуется камера, в которой находится суспензия эритроцитов. Для исследования агрегации и дезагрегации эритроцитов в камеру устройства помещали 75 мкл смеси плазмы крови и эритроцитарной массы. Проводили гидродинамическое диспергирование данной суспензии при скорости сдвига 250 с^{-1} в течение 20 с, в процессе которого эритроциты ориентировались в потоке. После остановки вращения наступала их спонтанная агрегация. Изменение оптической плотности светового потока, проходящего через камеру со смесью, регистрировалось самописцем. После достижения максимальной амплитуды агрегации эритроцитов изучали их дезагрегацию при скоростях сдвига 5, 10, 15 и 20 с^{-1} . При оценке процессов агрегации и дезагрегации эритроцитов использовали следующие показатели: степень агрегации (максимальная амплитуда агрегатограммы M_a , мм), скорость агрегации (амплитуда агрегатограммы через 40 с после начала процесса агрегации A_{40} , мм), $t_{1/2}$ (время, за которое достигается половина M_a , с), степень дезагрегации $D_5, D_{10}, D_{15}, D_{20}$ (отношение в % амплитуды дезагрегации к M_a при скоростях сдвига 5, 10, 15 и 20 с^{-1}) (рис. 1).

Морфологию агрегатов эритроцитов в аутологичной плазме изучали предложенным нами методом с помощью светового микроскопа Primo Star (Carl Zeiss, Германия), оснащенного мегапиксельной камерой цветного изображения (Sheremet'ev Yu.A., Popovicheva A.N., Levin G.Ya., 2014). Для этого каплю смеси бестромбоцитарной плазмы крови, стабилизированной цитратом натрия, и эритроцитарной массы помещали на предметное стекло, перемешивали и опускали в нее объектив (100×). Для достижения фокуса объекта добавляли небольшое количество плазмы. Общее увеличение микроскопа составило 1000×. В поле зрения микроскопа определяли наличие агрегатов эритроцитов в виде «монетных столбиков» и формирование «глыбчатых» (патологических) структур агрегатов.

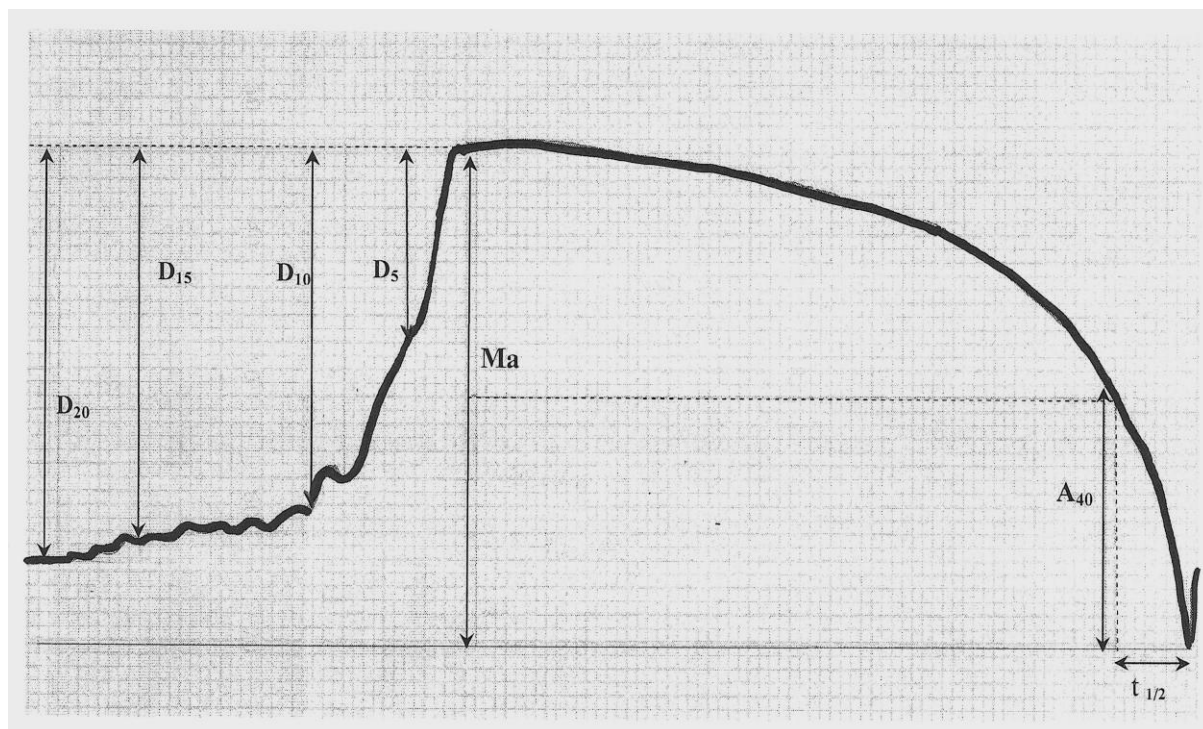


Рис. 1. Агрегатограмма эритроцитов

Исследование мембранных свойств эритроцитов проводили на клетках, трижды промытых в физиологическом растворе. Определяли состояние цитоскелета и декстран-индуцированную агрегацию эритроцитов.

Состояние цитоскелета эритроцитов изучали с помощью метода термоиндукции. Его принцип основан на том, что спектрин (основной белок

цитоскелета эритроцитов) при прогревании клеток в диапазоне 49-49,5°C начинает денатурировать, в результате чего появляется популяция сферических клеток (Brandts J.F., et al., 1977). Увеличение количества сфероцитов свидетельствует о снижении стабильности цитоскелета эритроцитов. 50 мкл отмытых эритроцитов добавляли к 10 мл трис-HCl буфера (pH 7,4), помещали на водяную баню TW-2 (Elmi, Латвия) и прогревали при 49°C в течение 8 мин. После этого эритроциты фиксировали в 0,25% растворе глутарового альдегида, приготовленного на фосфатном буфере (pH 7,4), и помещали на предметное стекло светового микроскопа. В поле зрения микроскопа подсчитывали процентное количество сфероцитов на 100 клеток.

Состояние мембран эритроцитов определяли по изменению агрегации клеток под влиянием 2% раствора декстрана 70 (Sigma, США). Для этого 75 мкл смеси раствора декстрана и эритроцитарной массы помещали на камеру реоскопа, после чего запись агрегации эритроцитов проводили в соответствии с вышеописанной методикой изучения их спонтанной агрегации. При оценке процесса декстран-индуцированной агрегации эритроцитов использовали следующие показатели: степень агрегации (максимальная амплитуда агрегатограммы M_a , мм), скорость агрегации (амплитуда агрегатограммы через 40 с после начала процесса агрегации A_{40} , мм), $t_{1/2}$ (время, за которое достигается половина M_a , с).

2.3. Методы изучения показателей тромбоцитарного и плазменного гемостаза

Спонтанную (поток-индуцированную) агрегацию тромбоцитов определяли в искусственном сдвиговом потоке в том же приборе (реоскопе), в котором измеряли агрегацию эритроцитов. Устройство позволяет изучать спонтанную агрегацию без применения экзогенных индукторов, то есть в условиях, наиболее приближенных к условиям организма. 170 мкл плазмы крови, стабилизированной цитратом натрия и стандартизированной по

количеству тромбоцитов, помещали в камеру устройства, в которой создавали поток со скоростью сдвига 40 с^{-1} . Производили дискретную микрофотосъемку процесса агрегации с интервалом в 20 с после начала агрегации в течение 400 с. Степень и скорость агрегации определяли по количеству агрегатов (усл.ед.) через 400 с и 160 с соответственно после начала процесса с помощью специально разработанной программы (Шагалова П.А. с соавт., 2020).

Определение активации тромбоцитов в искусственном сдвиговом потоке проводили аналогично вышеописанной методике. Однако для этого использовали плазму крови, стабилизированной КЗЭДТА, также стандартизированную по количеству тромбоцитов (патент № 2416796). Определение в этих условиях агрегации тромбоцитов дает возможность судить о присутствии на их мембранах рецепторов в высокоаффинном (наличие активации тромбоцитов) или низкоаффинном (отсутствие активации тромбоцитов) состояниях. При наличии агрегации тромбоцитов оценивали ее степень по количеству агрегатов (усл.ед.) через 400 с после начала процесса агрегации.

Индукцированную АДФ ($2 \times 10^{-5} \text{ М}$, AppliChem, Германия) агрегацию тромбоцитов в плазме крови, стабилизированной цитратом натрия и стандартизированной по количеству клеток, изучали турбидиметрическим методом G.V. Born (1962) на лазерном анализаторе 230LA-2 (НПФ «Биола», Россия) согласно инструкции. Процесс АДФ-индуцированной агрегации оценивали по ее степени (максимальная амплитуда агрегатограммы M_a , % светопропускания) и скорости (амплитуда агрегатограммы через 35 с и 50 с после добавления индуктора A_{45} и A_{60} соответственно, % светопропускания).

Содержание РФМК в бестромбоцитарной плазме крови, стабилизированной цитратом натрия, определяли ортофенантролиновым методом согласно инструкции к набору реагентов «РФМК-тест» (НПО «РЕНАМ», Россия).

Исследование активности ФВ в бестромбоцитарной плазме крови, стабилизированной цитратом натрия, проводили путем определения его способности вызывать агглютинацию тромбоцитов в присутствии антибиотика ристомицина на лазерном анализаторе 230LA-2 согласно инструкции к набору реагентов «Виллебранд-тест» (НПО «РЕНАМ», Россия).

Интегральную оценку состояния системы гемостаза крови, стабилизированной цитратом натрия, проводили на тромбоэластографе TEG 5000 (Haemoscope, США) согласно инструкции. Анализировали показатели R (мин), K (мин), α (градусы) полученной тромбоэластограммы. Для аналогичного исследования также использовали кровь, содержащую КЗЭДТА.

2.4. Методы определения маркеров окислительного метаболизма крови

Содержание МДА в бестромбоцитарной плазме крови, стабилизированной цитратом натрия, оценивали по реакции с ТБК («Ленреактив», Россия), протекающей в кислой среде при высокой температуре с образованием триметинового комплекса (максимум поглощения при 532 нм) (А.с. № 1807410). Результат выражали в нмоль/мл. Аналогично определяли уровень МДА и в эритроцитах, однократно промытых в физиологическом растворе.

Концентрацию ИМА в бестромбоцитарной плазме крови, стабилизированной цитратом натрия, определяли по колориметрическому методу D. Bar-Or, E. Lau, J.V. Winkler (2000). Измерение свободного (несвязанного альбумином) кобальта является косвенным методом количественной оценки ИМА. Образование окрашенного комплекса свободного кобальта с дитиотреитолом (Sigma, США) определяли при 470 нм и, следовательно, значение ИМА регистрировали в единицах оптической плотности (ед.опт.пл.).

2.5. Методы определения показателей антиоксидантной системы крови

Концентрацию SH-групп в бестромбоцитарной плазме крови, стабилизированной цитратом натрия, определяли по методу M.L. Hu (1994). Метод основан на способности тиоловых соединений при взаимодействии с 5,5'-дитиобис-2-нитробензойной кислотой (реактив Элмана) (Sigma, США) образовывать окрашенное в желтый цвет соединение 5-тио-2-нитробензойный анион, раствор которого имеет максимум поглощения при 412 нм. Результат выражали в μM .

Активность каталазы в гемолизате эритроцитов, дважды промытых в физиологическом растворе, определяли по методу Y. Aebler (1952). Метод основан на определении снижения концентрации перекиси водорода в результате действия каталазы. Насыщенная концентрация перекиси ингибирует фермент, поэтому активность каталазы определяют при низкой концентрации пероксида по изменению оптической плотности при 240 нм. Активность фермента рассчитывали как константу скорости первого порядка и выражали в единицах активности (ед. акт.)/г Нв.

Содержание восстановленного глутатиона GSH в гемолизате эритроцитов, трижды промытых в физиологическом растворе, определяли по методу E. Beutler (1990). Восстановленный глутатион взаимодействует с 5,5'-дитиобис-2-нитробензойной кислотой с образованием окрашенного в желтый цвет 5-тио-2-нитробензойного аниона. Увеличение концентрации аниона в ходе данной реакции регистрируют при 412 нм. Результат выражали в μM /г Нв.

2.6. Гематологические исследования

Значение СОЭ определяли по методу Вестергрена, уровень СРБ в сыворотке крови – иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе Indiko (Thermo Fisher Scientific, США), концентрацию фибриногена – по методу Клауса на автоматическом коагулометрическом

анализаторе ACL ELITE Pro (Instrumentation Laboratory Company, США). Кроме того, на гематологическом анализаторе Hematology analyzer ABX Pentra 60 (HORIBA Medical, Франция) кондуктометрическим методом определяли как число тромбоцитов, так и индексы эритроцитов и тромбоцитов: средний объем эритроцита (mean cell volume, MCV), ширину распределения эритроцитов по объему (red cell distribution width, RDW), среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean cell hemoglobin, MCH), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах (mean cell hemoglobin concentration, MCHC), а также MPV и PDW.

2.7. Статистическая обработка результатов

Данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Количественные показатели прошли проверку на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка (пакет программ «Statistica 6.0»). Результаты исследования обработаны с применением методов параметрической статистики. Для множественных сравнений применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с использованием критерия Габриэля. Для оценки различий между двумя выборками применяли критерий Стьюдента. Для изучения взаимосвязей между изучаемыми параметрами применяли корреляционный анализ (метод Спирмена). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ и $p < 0,001$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Гемореологические и гемостазиологические характеристики крови у практически здоровых людей

Как показали проведенные исследования, у практически здоровых людей увеличение хронологического возраста характеризуется тенденцией к возрастанию как степени, так и скорости процесса спонтанной (поток-индуцированной) агрегации эритроцитов (рис. 2). При этом отмечено, что степень агрегации эритроцитов только с 12 до 17 лет включительно превышает (в 1,1 раза) аналогичный показатель у лиц младшего возраста (5-6 лет; $p < 0,05$). Достоверных отличий степени агрегации эритроцитов в изучаемых возрастных группах от аналогичного показателя у взрослых людей выявлено не было.

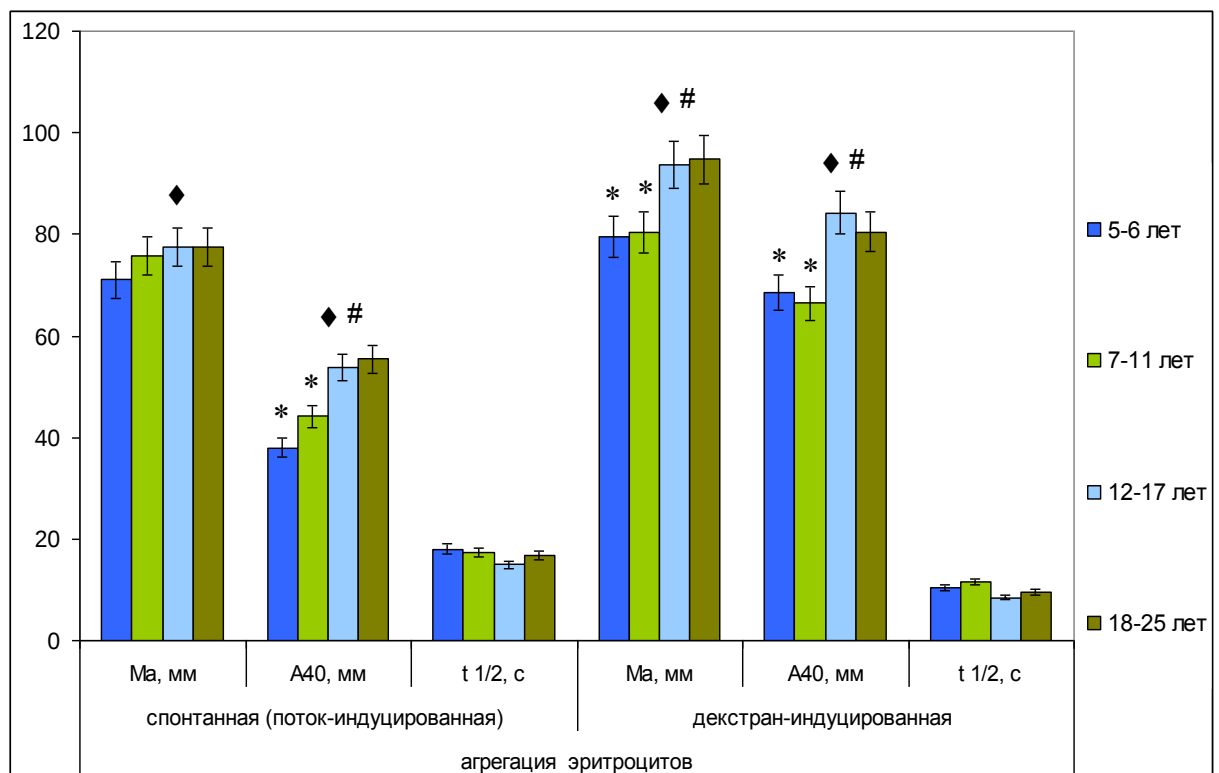


Рис. 2. Агрегация эритроцитов у людей различных возрастных групп

Примечание: ● $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 7-11 лет с показателями лиц 5-6 лет; # $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 7-11 лет; ♦ $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 5-6 лет, критерий Габриэля; * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – сравнение со взрослыми людьми (18-25 лет), критерий Стьюдента

Наименьшая скорость процесса агрегации отмечена у лиц в 5-6 лет и в 7-11 лет (снижение на 20-30% по сравнению с людьми 12-17 лет, а также 18-25 лет; $p < 0,05$ для всех случаев). Также при увеличении хронологического возраста нами показана тенденция к снижению $t_{1/2}$ процесса спонтанной агрегации эритроцитов ($p < 0,1$).

Процесс дезагрегации эритроцитов характеризуется разнонаправленными изменениями. Так, на низкой скорости сдвига (5 с^{-1}) отмечена тенденция к возрастанию дезагрегации, а при 10 с^{-1} и 15 с^{-1} у людей 12-17 лет прочность агрегатов достоверно повышается ($p < 0,05$; рис. 3). На высокой скорости сдвига (20 с^{-1}) увеличение возраста детей сопровождается тенденцией к снижению дезагрегации ($p < 0,1$).

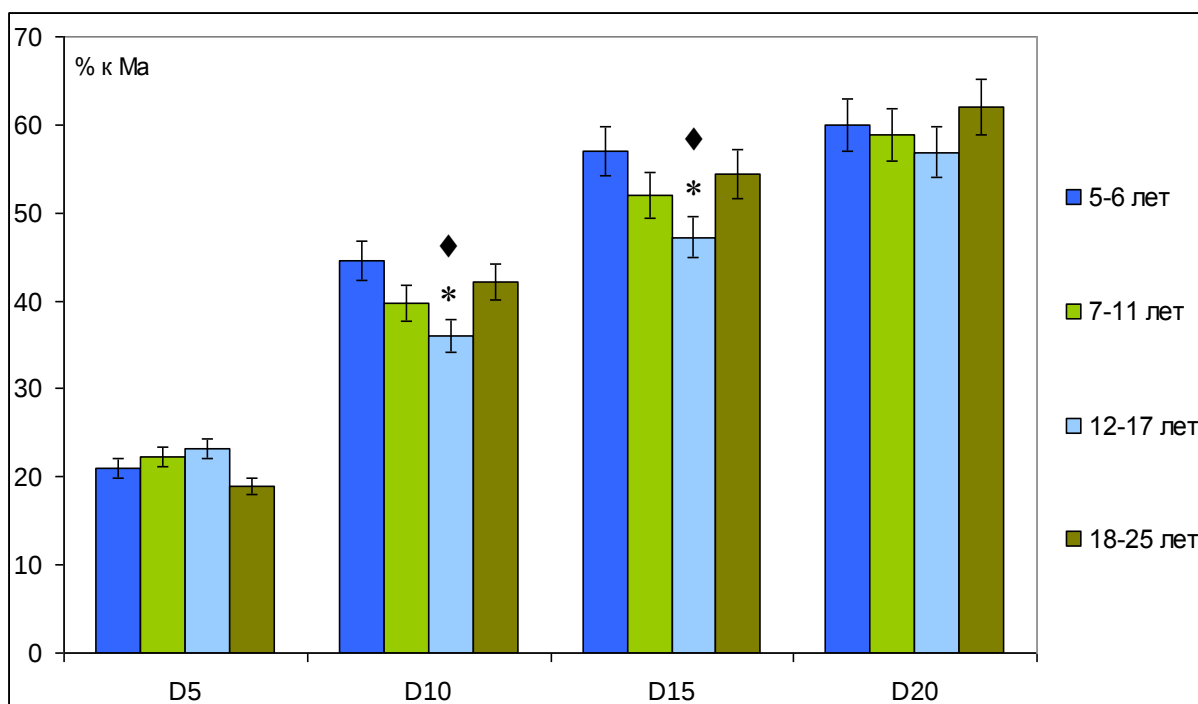


Рис. 3. Дезагрегация эритроцитов у людей различных возрастных групп

Примечание: ● $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 7-11 лет с показателями лиц 5-6 лет; # $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 7-11 лет; ◆ $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 5-6 лет, критерий Габриэля; * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – сравнение со взрослыми людьми (18-25 лет), критерий Стьюдента

Полученные данные подтверждаются изучением морфологической картины агрегации эритроцитов. На рис. 4 видно, что у людей 12-17 лет

наряду с агрегатами в виде «монетных столбиков» появляются агрегаты с более плотной упаковкой эритроцитов.

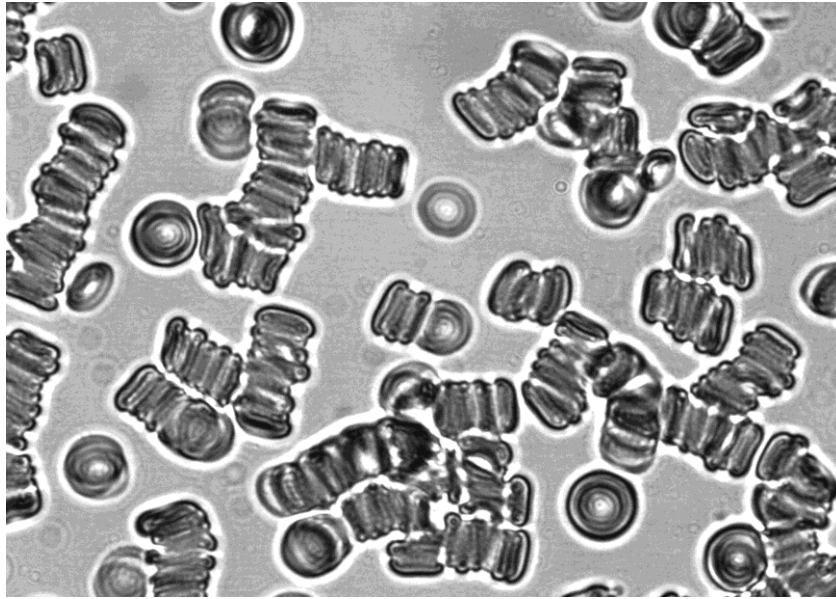


Рис. 4. Морфология агрегатов эритроцитов у практически здоровых людей в возрасте 12-17 лет (ув. $\times 1000$)

Важную роль в определении агрегации эритроцитов играют физико-химические свойства плазмы крови, в частности изменение концентрации и структуры крупномолекулярных белков. Идентификация протеома плазмы крови здоровых новорожденных, детей раннего возраста до 1 года, от 1 до 5 лет, взрослых людей определила значительное несоответствие экспрессии белков роста, иммунного ответа, системы кроветворения новорожденных детей аналогичным параметрам у детей старшего возраста и взрослых (Bjelosevic S., et al., 2017). Отдельное исследование посвящено проблеме оптимального измерения уровня фибриногена и его заместительной терапии в детском возрасте (Huisman E.J., Crichton G.L, 2021). Отмечено, что фибриноген новорожденных имеет повышенное содержание сиаловой кислоты по сравнению с фибриногеном взрослых (Andrew M., 1995b). Присоединение сиаловой кислоты к гликану IgG обеспечивает его противовоспалительные свойства, тем самым ослабляя воспаление, инициированное аутоантителами (Giancchetti E., Arena A., Fierabracci A.,

2021). Также известно, что фибриноген у людей в возрасте 3-х лет и 11-16 лет функционально более активен по сравнению со взрослыми и имеет большую молекулярную массу альфа-цепи (Ignjatovic V., Ilhan A., Monagle P., 2011). Свойства других белков плазмы крови, способствующих агрегации эритроцитов (альбуминов, глобулинов, различных ферментов) в процессе роста и развития детей, скорее всего, также изменяются. В нашем исследовании уровень фибриногена плазмы крови людей всех изучаемых возрастных групп не превышал референсных значений (2-4 г/л), однако у детей младшего возраста значение этого показателя было ниже, чем в старшей возрастной группе (12-17 лет; $p < 0,05$). При этом у последних концентрация данного белка уже соответствовала уровню взрослых, что отражает его возрастное становление (рис. 5).

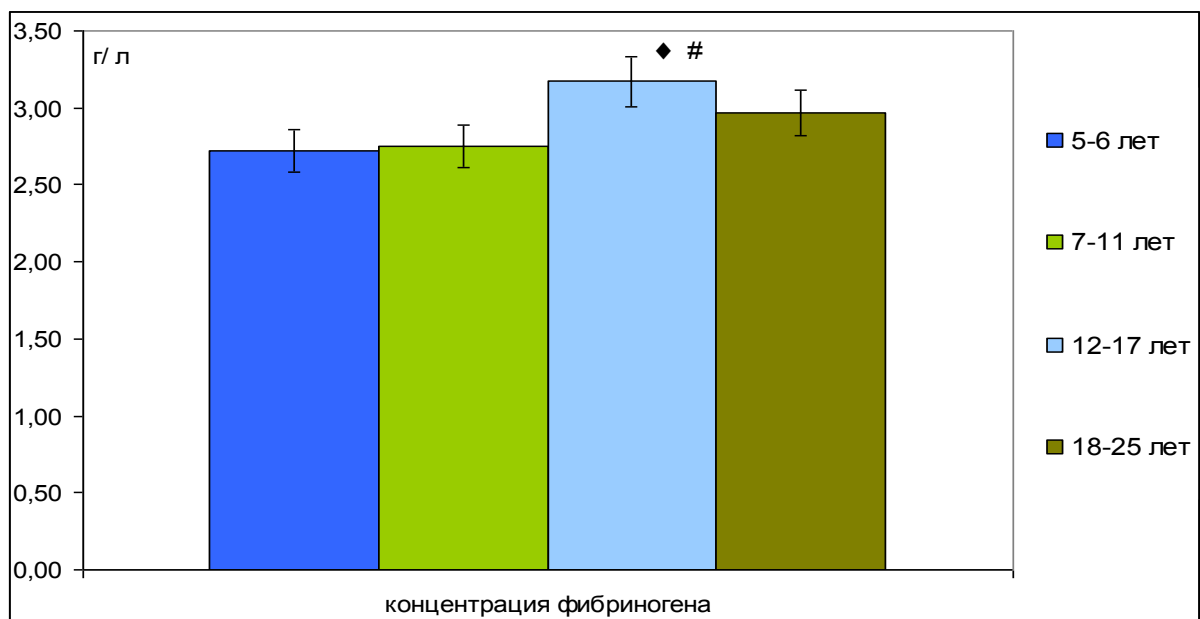


Рис. 5. Концентрация фибриногена у людей различных возрастных групп

Примечание: ● $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 7-11 лет с показателями лиц 5-6 лет; # $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 7-11 лет; ◆ $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 5-6 лет, критерий Габриэля; * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – сравнение со взрослыми людьми (18-25 лет), критерий Стьюдента

Аналогично изучению поток-индуцированной агрегации, тенденция к возрастанию степени этого процесса определяется и при ее индуцировании декстраном (рис. 2). Наибольшая степень декстран-индуцированной

агрегации эритроцитов выявлена в 12-17 лет, при этом она статистически значимо не отличается от показателя взрослых людей. Наименьший показатель скорости этого процесса определен в возрасте 7-11 лет (снижение на 20% по сравнению с людьми 18-25 лет; $p < 0,05$), а наибольший – в 12-17 лет ($p < 0,05$).

Другая важная реологическая характеристика крови – деформируемость эритроцитов – в процессе роста и развития имела тенденцию к снижению. Межвозрастных различий количества деформированных клеток, а также по сравнению с показателями взрослых людей, при этом выявлено не было (рис. 6 и 7). Во всех исследуемых возрастных группах по сравнению с людьми 18-25 лет отмечено статистически значимое увеличение коэффициента деформируемости эритроцитов КД 1 ($p < 0,05$), но его самое низкое значение выявлено в 12-17 лет (рис. 8). Снижение на уровне тенденции отмечено и при изучении КД 2 ($p < 0,1$).

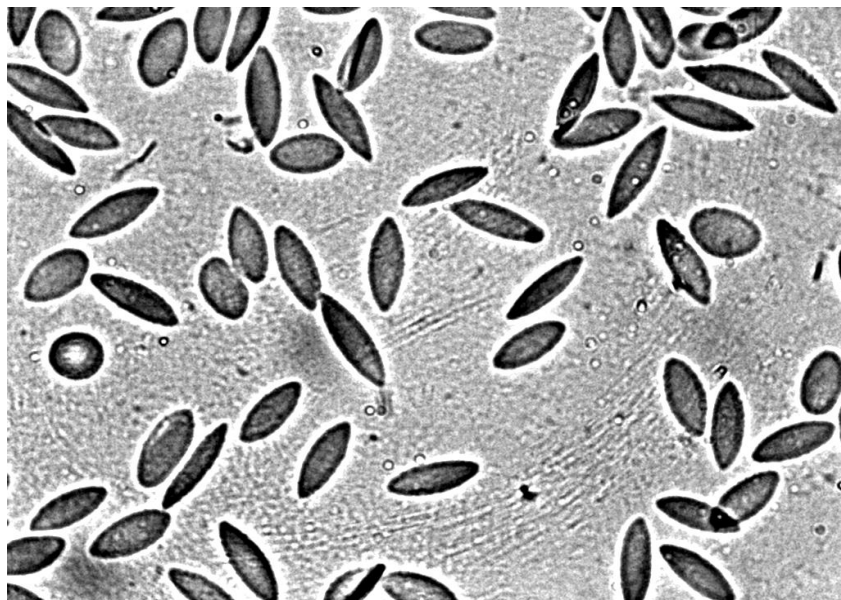


Рис. 6. Деформируемость эритроцитов практически здоровых людей
(ув. $\times 1000$)

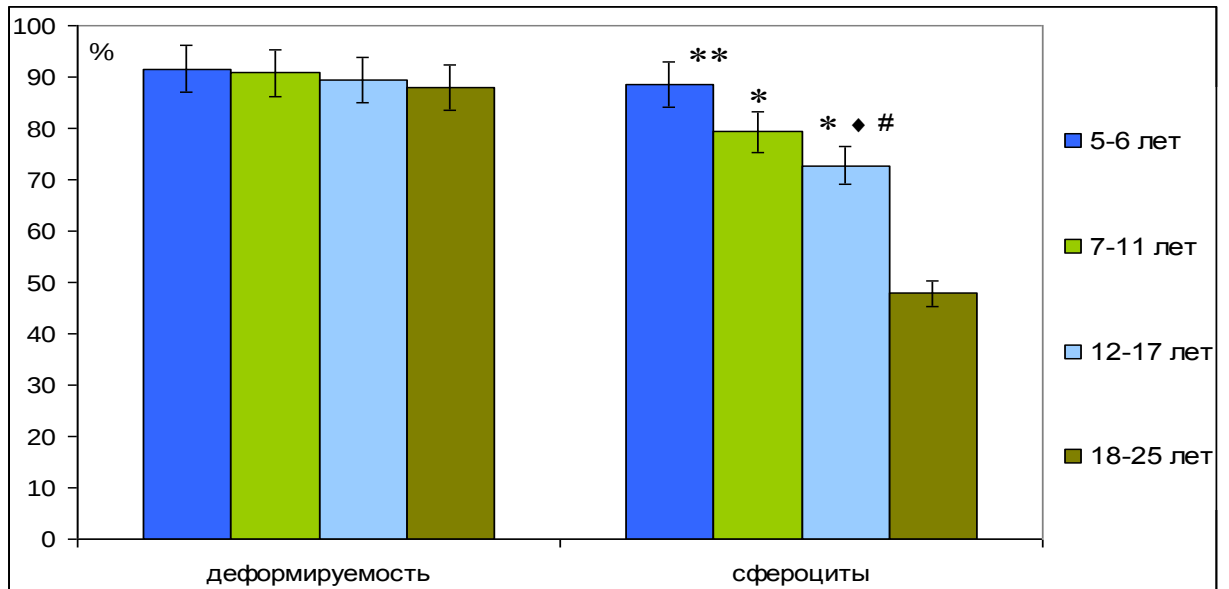


Рис. 7. Деформируемость и термоиндукция эритроцитов у людей различных возрастных групп

Примечание: ● $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 7-11 лет с показателями лиц 5-6 лет; # $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 7-11 лет; ♦ $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 5-6 лет, критерий Габриэля; * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – сравнение со взрослыми людьми (18-25 лет), критерий Стьюдента

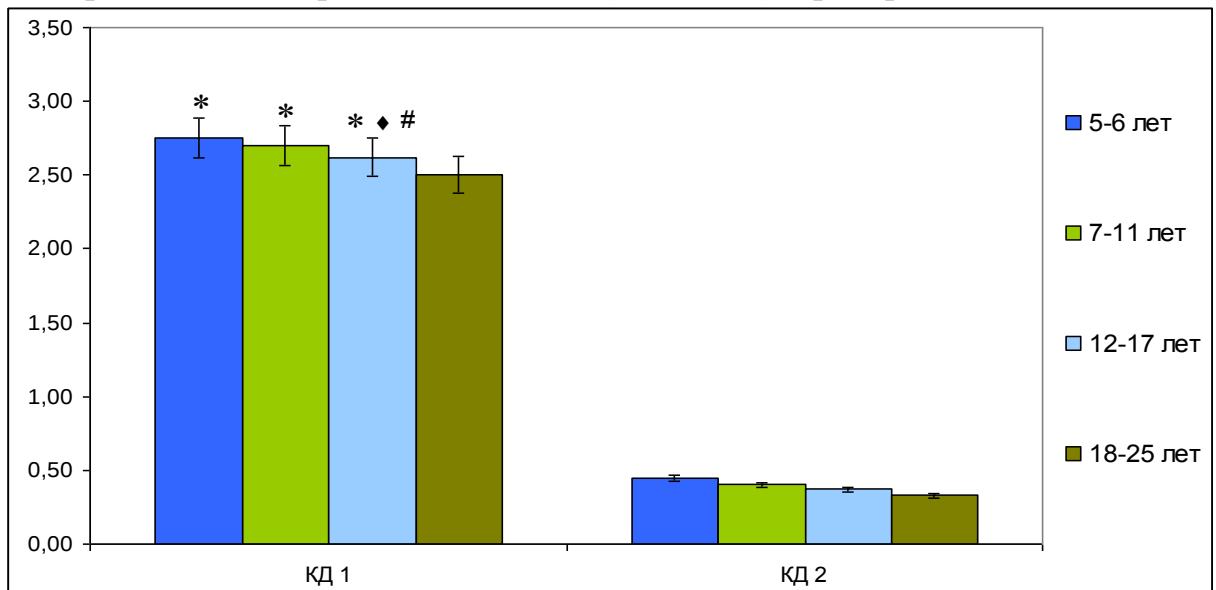


Рис. 8. Коэффициенты деформируемости эритроцитов у людей различных возрастных групп

Примечание: ● $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 7-11 лет с показателями лиц 5-6 лет; # $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 7-11 лет; ♦ $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 5-6 лет, критерий Габриэля; * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – сравнение со взрослыми людьми (18-25 лет), критерий Стьюдента

Состояние мембран эритроцитов определяется не только с помощью декстран-индуцированной агрегации красных клеток, но и изучением свойств их цитоскелета методом термоиндукции. Так, эритроциты детей всех изучаемых возрастных групп характеризуются выраженным нарушением стабильного состояния цитоскелета. Это проявлялось в статистически значимом увеличении (в 1,5 раза и более; $p < 0,05$) после термоиндукции количества сфероцитов по сравнению с возрастной группой 18-25 лет (рис. 7 и 9). Наибольшее количество сфероцитов отмечено в возрасте 5-6 лет ($p < 0,001$), а наименьшее, но также превышающее этот показатель у взрослых людей ($p < 0,05$), характерно для 12-17 лет.

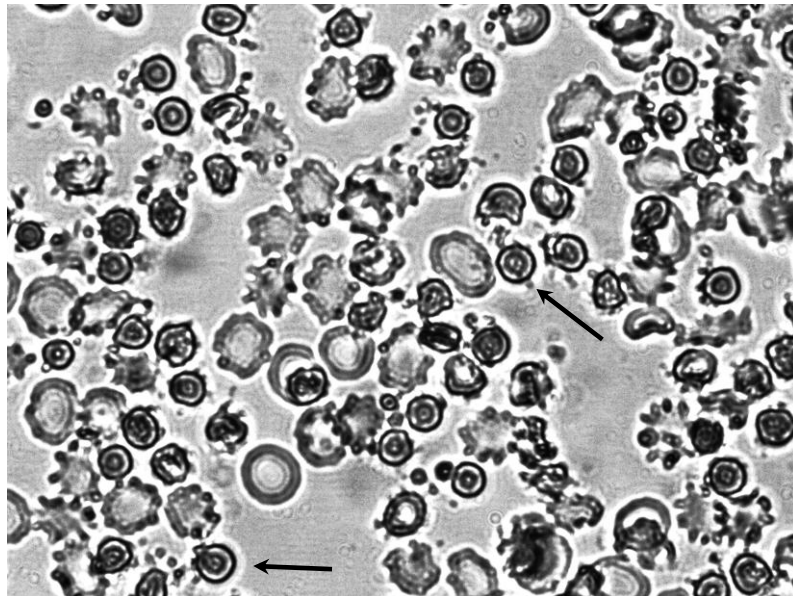


Рис. 9. Термоиндукция эритроцитов практически здоровых людей (ув. $\times 1000$)
(сфероциты отмечены стрелками)

Кроме того, характеристики эритрона (значимые для агрегации и деформируемости красных клеток) также могут быть исследованы с помощью клинического анализа крови. Так, MCV эритроцитов в процессе роста и развития достоверно возрастает (особенно в возрасте 7-17 лет; $p < 0,05$), причем этот индекс в 12-17 лет статистически значимо не отличается от показателя взрослых людей (рис. 10).

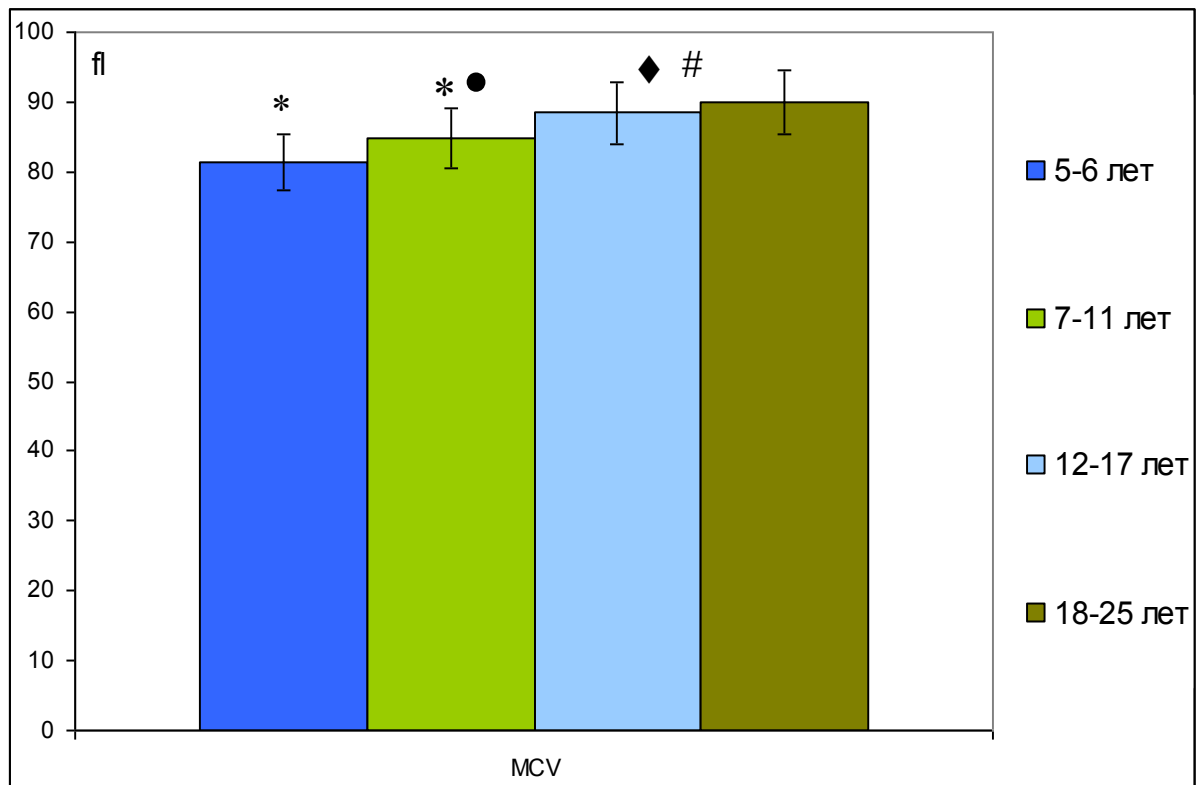


Рис. 10. Средний объем эритроцитов у людей различных возрастных групп

Примечание: ● $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 7-11 лет с показателями лиц 5-6 лет; # $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 7-11 лет; ♦ $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 5-6 лет, критерий Габриэля; * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – сравнение со взрослыми людьми (18-25 лет), критерий Стьюдента

Значение RDW, характеризующее гетерогенность популяции эритроцитов (степень их анизоцитоза), у детей 5-6 лет значительно выше, чем у людей в 18-25 лет (рис. 11). Параметры MCH и MCHC, определяющие концентрацию и вязкость гемоглобина и, таким образом, деформируемость эритроцитов, у практически здоровых детей изменяются разнонаправленно. Сниженные значения MCH отмечались у лиц в возрасте до 12 лет, в 5-6 лет выявлено особенно значимое снижение этого показателя ($p < 0,001$). Величина MCH у детей 12-17 лет превышала таковую у самого младшего возраста ($p < 0,05$) и достоверно не отличалась от аналогичной величины у взрослых людей. Насыщение эритроцитов гемоглобином (MCHC), несмотря на тенденцию к снижению с возрастом, от показателя взрослых людей не отличалось (рис. 11).

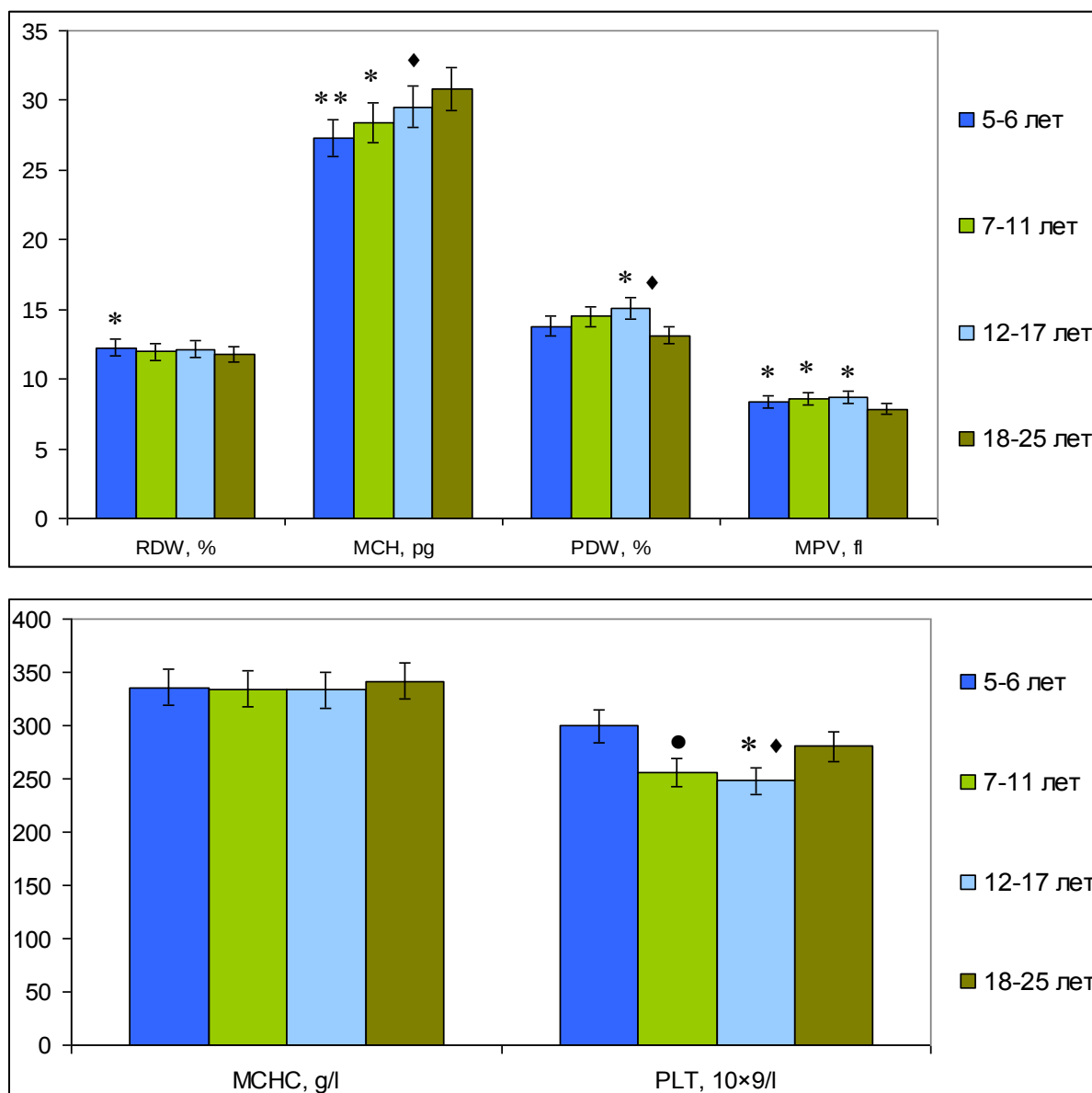


Рис. 11. Индексы клеток крови у людей различных возрастных групп

Примечание: ● $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 7-11 лет с показателями лиц 5-6 лет; # $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 7-11 лет; ♦ $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 5-6 лет, критерий Габриэля; * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – сравнение со взрослыми людьми (18-25 лет), критерий Стьюдента

Таким образом, в процессе онтогенеза происходят значительные изменения гемореологических свойств и мембранных свойств эритроцитов.

Не менее важную роль в обеспечении микроциркуляции крови организма человека играют изменения функциональной активности сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза.

По нашим данным, процесс роста и развития практически здоровых детей сопровождается тенденцией к усилению функциональных свойств тромбоцитов – их активации и агрегации. Так, наименьшая степень активации тромбоцитов, изучаемой в условиях искусственного сдвигового потока, показана в возрасте до 12 лет. При этом ее самый низкий показатель отмечен в 5-6 лет (снижение на 35%; $p < 0,001$), а в 12-17 лет различий относительно взрослых людей не выявлено (рис. 12 и 13).

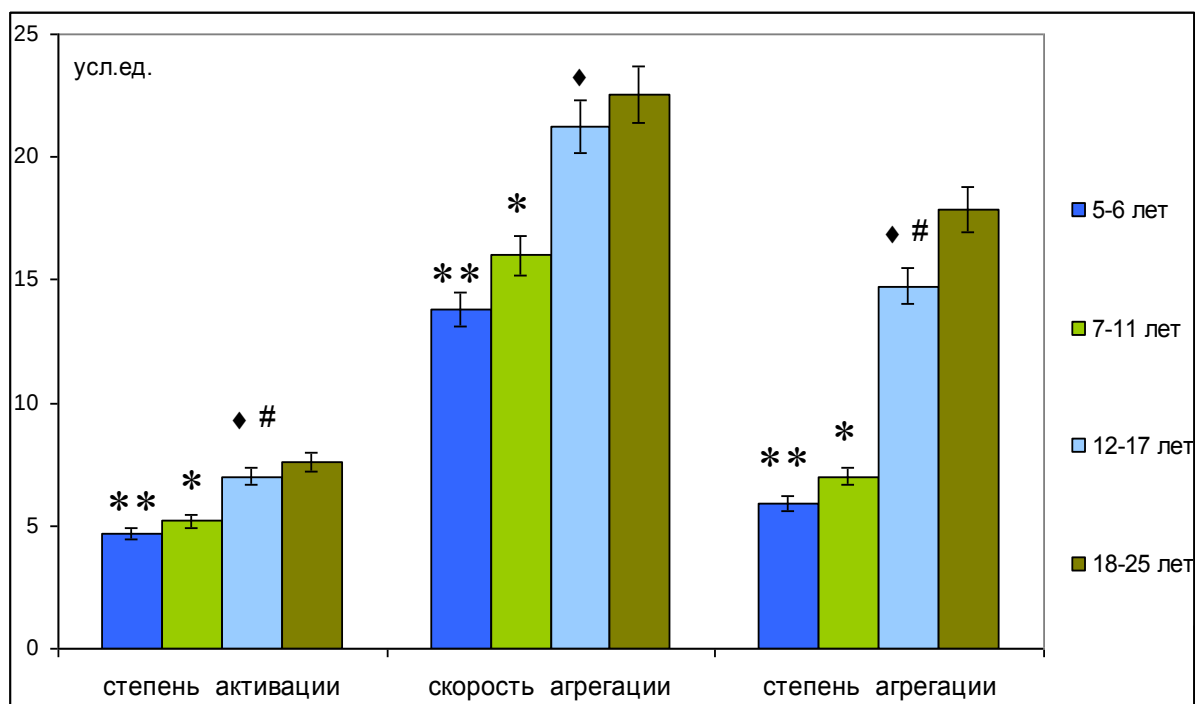


Рис. 12. Активация и агрегация тромбоцитов (индуцирование сдвиговым потоком) у людей различных возрастных групп

Примечание: ● $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 7-11 лет с показателями лиц 5-6 лет; # $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 7-11 лет; ♦ $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 5-6 лет, критерий Габриэля; * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – сравнение со взрослыми людьми (18-25 лет), критерий Стьюдента

Аналогично степени активации тромбоцитов, самые низкие значения степени и скорости их агрегации, также индуцированной потоком, выявлены у лиц в 5-6 лет (снижение на 65% и 40%; $p < 0,001$). Изучаемые показатели незначительно увеличиваются к 7-11 годам, а в 12-17 лет превышают

показатели младшего возраста в 1,5 раза и более ($p < 0,05$) и не отличаются от таковых у взрослых людей (рис. 12 и 14).

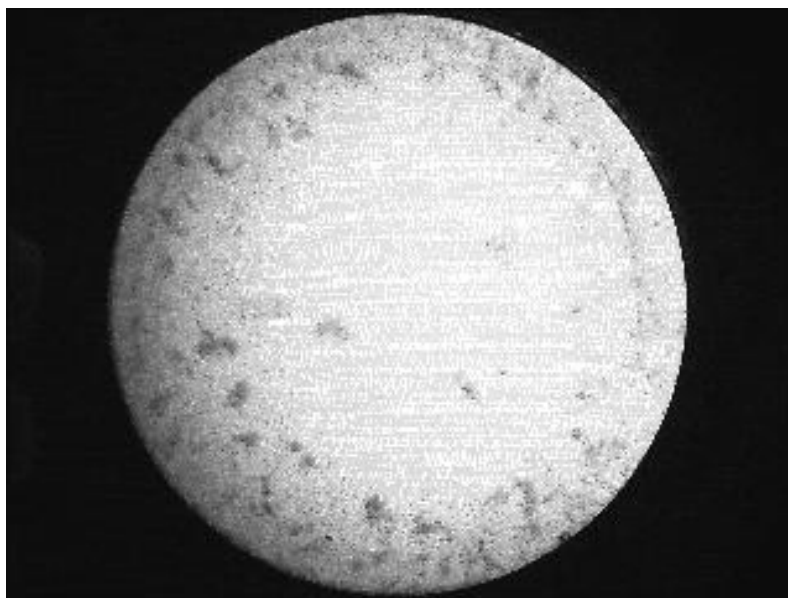


Рис. 13. Активация тромбоцитов (индуцирование сдвиговым потоком) у практически здоровых людей (ув. $\times 5$)

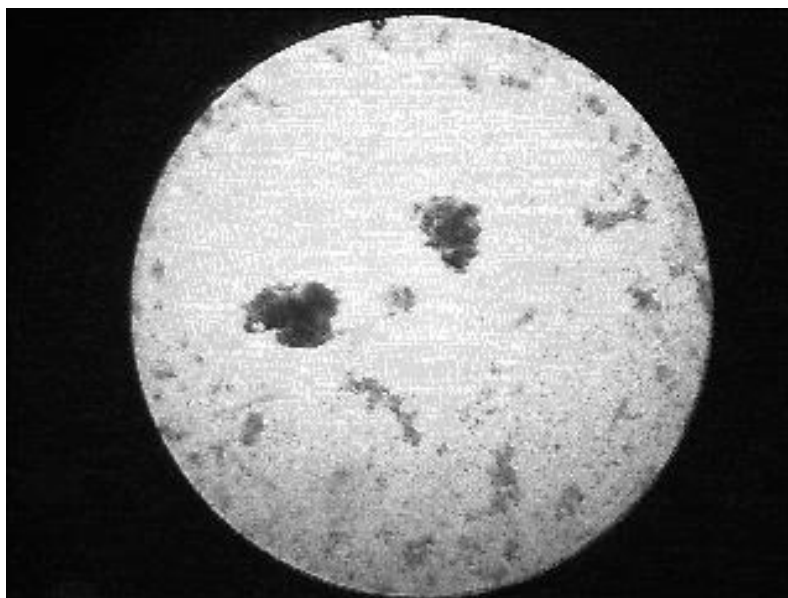


Рис. 14. Агрегация тромбоцитов (индуцирование сдвиговым потоком) у практически здоровых людей (ув. $\times 5$)

Изучение агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, выявило статистически значимое нарастание ее степени у людей 7-17 лет, а наименьшее значение максимальной амплитуды характерно для возраста до 7 лет (рис. 15). Показатели скорости этого процесса имели лишь тенденцию к возрастанию ($p < 0,1$), однако в 12-17 лет превышали аналогичные значения у лиц 18-25 лет, а также самого младшего возраста.

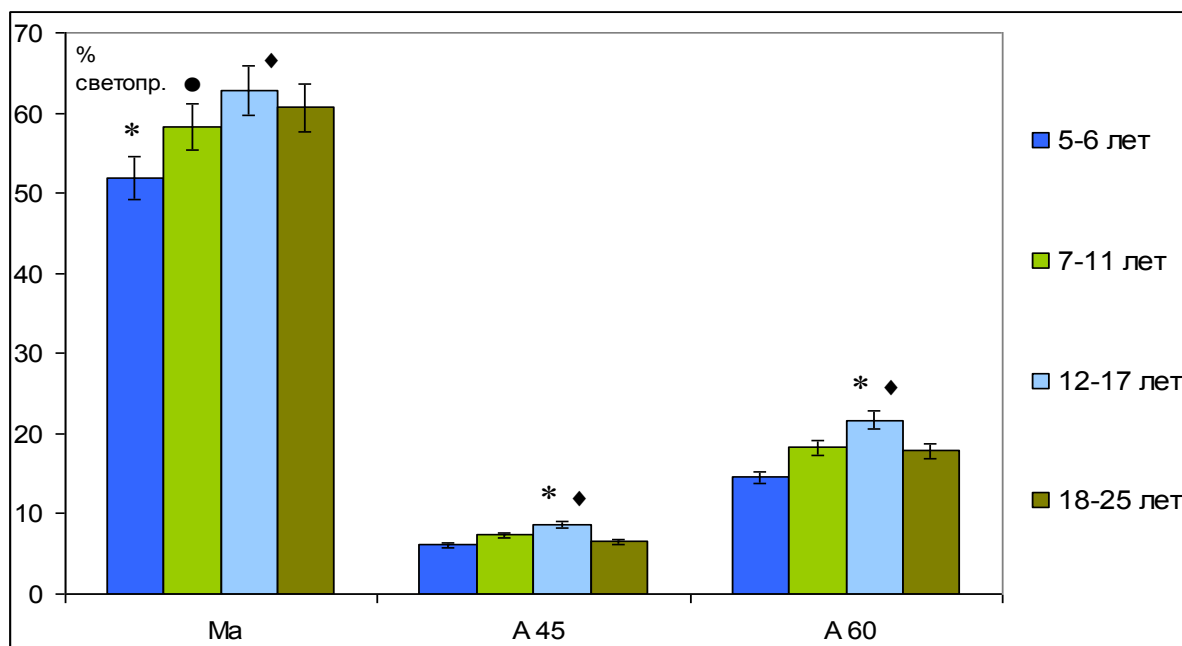


Рис. 15. Агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, у людей различных возрастных групп

Примечание: ● $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 7-11 лет с показателями лиц 5-6 лет; # $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 7-11 лет; ♦ $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 5-6 лет, критерий Габриэля; * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – сравнение со взрослыми людьми (18-25 лет), критерий Стьюдента

Наблюдаемая с возрастом тенденция к увеличению активации и агрегации тромбоцитов сопровождается аналогичной тенденцией изменения активности ФВ, играющего важную роль во взаимосвязанных процессах адгезии тромбоцитов и их активации. Только в 12-17 лет процент активности ФВ превышал аналогичный показатель у детей 5-6 лет. Однако по сравнению со взрослыми данный показатель у представителей всех изучаемых возрастных групп оказался сниженным (на 25%; $p < 0,05$) (рис. 16).

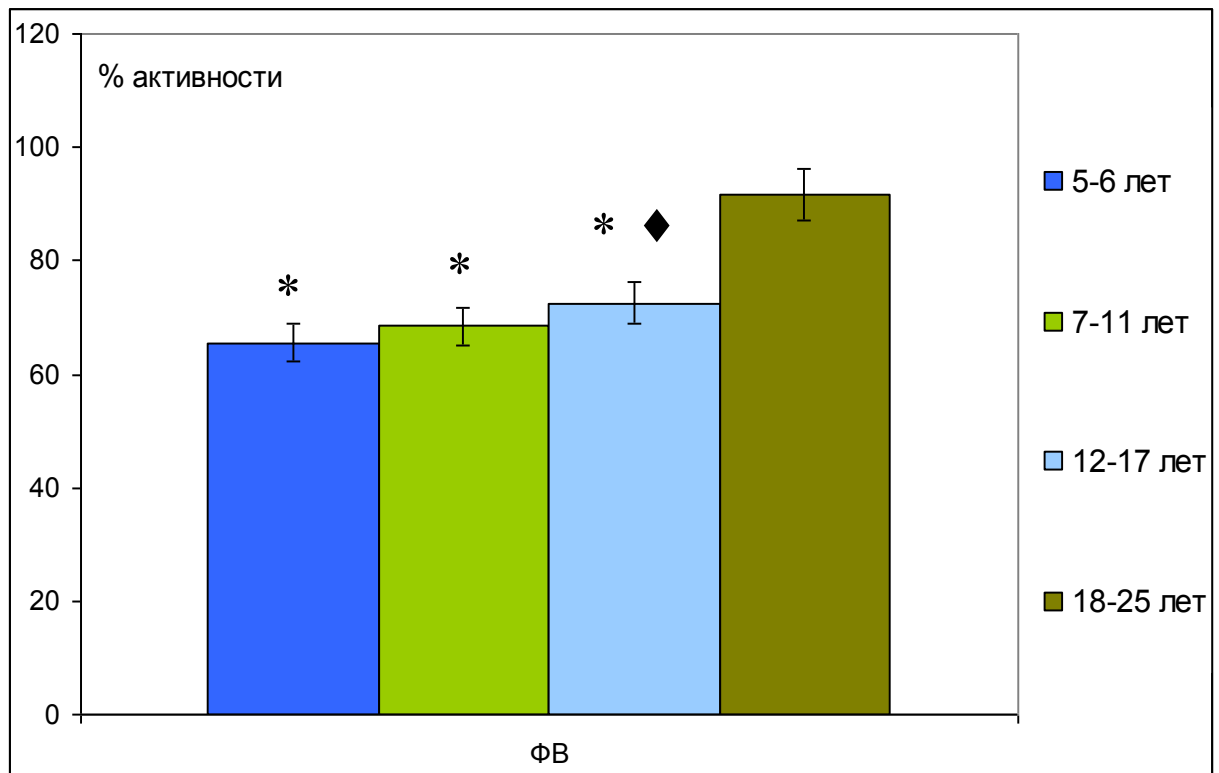


Рис. 16. Активность ФВ у людей различных возрастных групп

Примечание: ● $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 7-11 лет с показателями лиц 5-6 лет; # $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 7-11 лет; ♦ $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 5-6 лет, критерий Габриэля; * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – сравнение со взрослыми людьми (18-25 лет), критерий Стьюдента

Кроме того, при усилении функциональной активности тромбоцитов у практически здоровых детей отмечается снижение их числа и увеличение среднего объема MPV. Величина PDW с увеличением возраста повышалась незначительно, однако в 12-17 лет достоверно превышала аналогичную как у взрослых людей, так и детей самого младшего возраста (рис. 11).

Активированные и, следовательно, агрегирующие тромбоциты способствуют состоянию гиперкоагуляции. Об ускорении свертывания крови здоровых людей 5-6 лет и 7-11 лет свидетельствуют снижение R (параметр, отражающий процесс инициализации свертывания крови) и уменьшение K (скорость образования фибринового сгустка) более чем на 20% и 15% соответственно указанному возрасту при стабилизации крови ЭДТА и цитратом натрия (рис. 17). Также гиперкоагуляцию в указанном возрасте

характеризует увеличение α (показатель, отражающий скорость роста фибриновой сети и ее структурообразование), в 1,1 раза превышающее значение взрослых людей в условиях ЭДТА и в 1,5 раза в условиях цитрата натрия ($p < 0,05$).

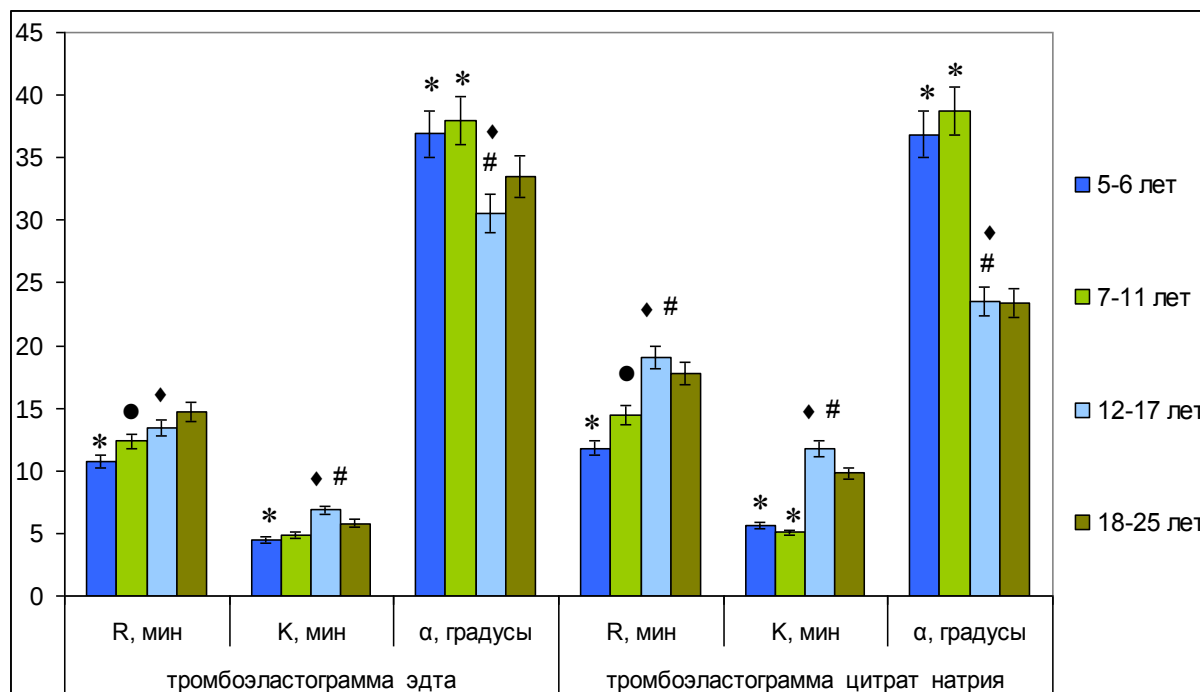


Рис. 17. Тромбоэластограмма крови у людей различных возрастных групп

Примечание: ● $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 7-11 лет с показателями лиц 5-6 лет; # $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 7-11 лет; ♦ $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 5-6 лет, критерий Габриэля; * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – сравнение со взрослыми людьми (18-25 лет), критерий Стьюдента

Важным маркером тромбинемии и гиперкоагуляции является повышение концентрации РФМК в плазме крови. Однако в нашем исследовании выявлено значительное (более чем в 2 раза; $p < 0,05$) снижение концентрации РФМК детей различного возраста по сравнению со взрослыми людьми, при этом достоверное увеличение их содержания отмечено в 7-11 лет по сравнению с младшим возрастом (рис. 18).

Таким образом, в процессе роста и развития происходят значительные изменения функциональной активности сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза. Нарушения микроциркуляции крови, определяемые

гемореологическими и гемостазиологическими свойствами, способствуют изменению ее окислительного метаболизма и антиоксидантной активности.

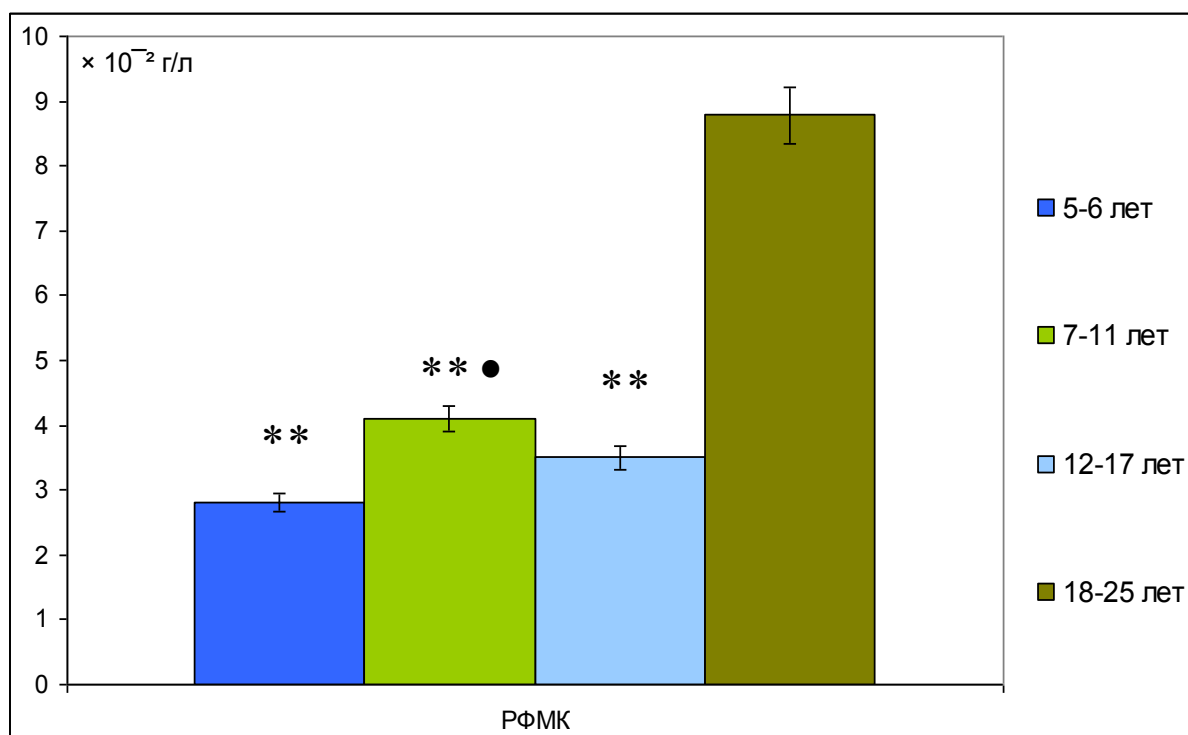


Рис. 18. Уровень РФМК у людей различных возрастных групп

Примечание: • $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 7-11 лет с показателями лиц 5-6 лет; # $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 7-11 лет; ♦ $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 5-6 лет, критерий Габриэля; * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – сравнение со взрослыми людьми (18-25 лет), критерий Стьюдента

3.2. Окислительный метаболизм и антиоксидантная активность крови у практически здоровых людей

Уровень МДА в плазме крови практически здоровых людей с увеличением их возраста существенно не изменяется, а при изучении его содержания в эритроцитах отмечались разнонаправленные изменения (рис. 19 и 20). Наименьшая концентрация внутриэритроцитарного МДА по сравнению со взрослыми людьми отмечена в 5-6 лет и 7-11 лет (снижение на 40% и 20% соответственно; $p < 0,05$). Максимальное содержание МДА в эритроцитах отмечено в 12-17 лет (по сравнению с младшим возрастом), и оно не отличалось от показателей взрослых людей.

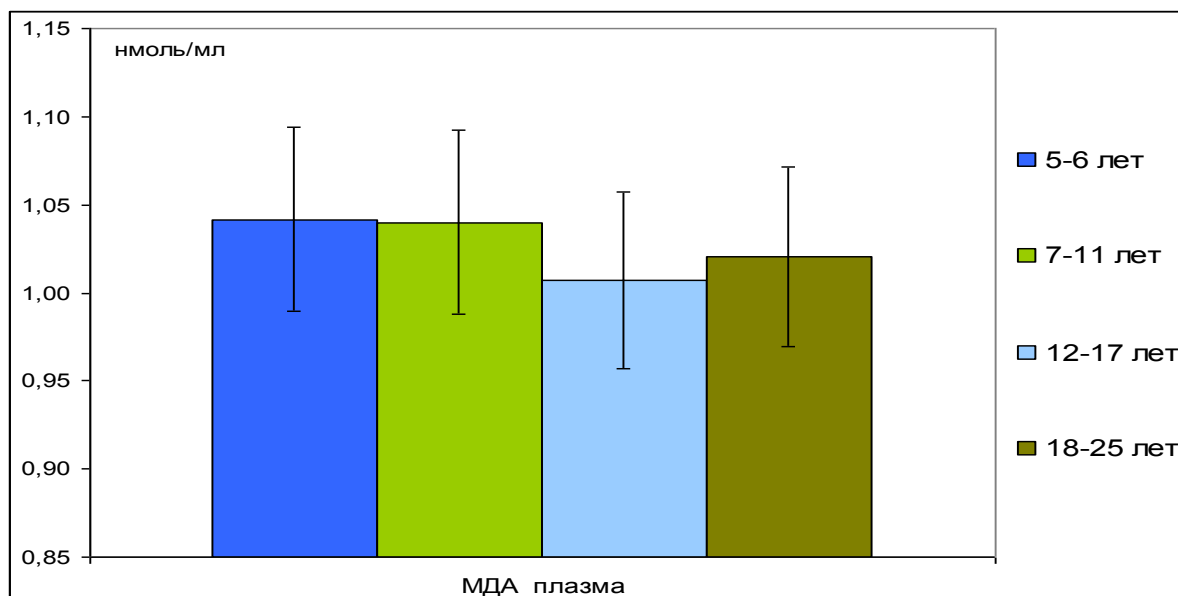


Рис. 19. Уровень МДА в плазме крови у людей различных возрастных групп

Примечание: ● $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 7-11 лет с показателями лиц 5-6 лет; # $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 7-11 лет; ♦ $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 5-6 лет, критерий Габриэля; * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – сравнение со взрослыми людьми (18-25 лет), критерий Стьюдента

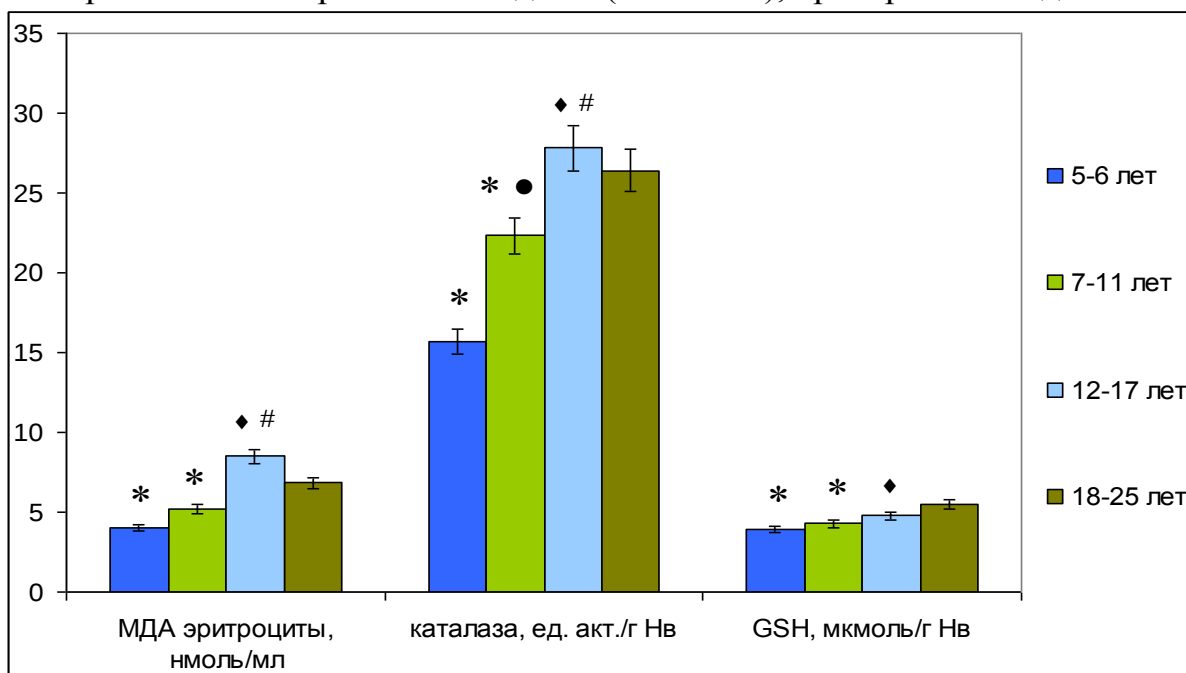


Рис. 20. Уровень МДА в эритроцитах и их антиоксидантная активность у людей различных возрастных групп

Примечание: ● $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 7-11 лет с показателями лиц 5-6 лет; # $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 7-11 лет; ♦ $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 5-6 лет, критерий Габриэля; * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – сравнение со взрослыми людьми (18-25 лет), критерий Стьюдента

Содержание ИМА плазмы крови как дополнительного маркера окислительного статуса последней с увеличением возраста детей имело тенденцию к возрастанию. Его наименьшая концентрация выявлена в 5-6 лет (снижение на 35% по сравнению с показателем взрослых людей; $p < 0,05$), а наибольшая отмечается в 12-17 лет (превышение в 1,3 раза значения младшего возраста; $p < 0,05$) (рис. 21).

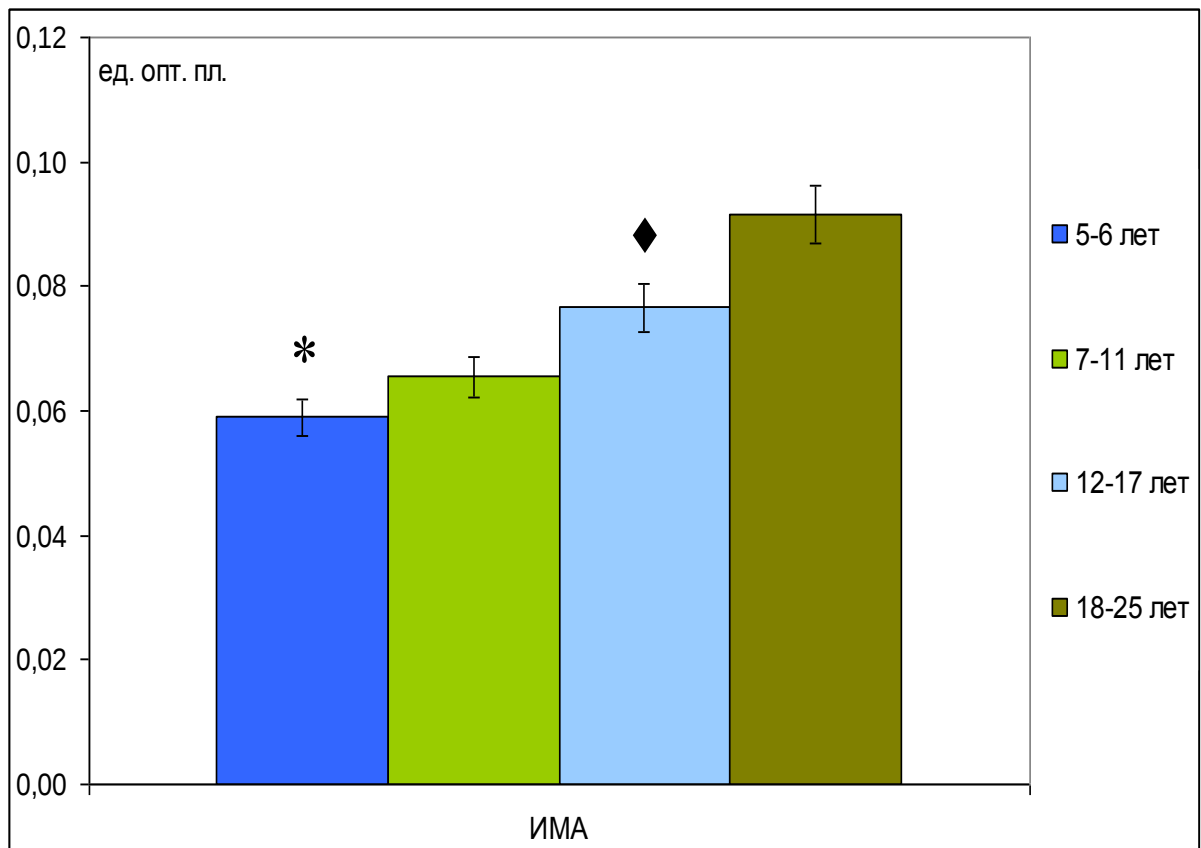


Рис. 21. Уровень ИМА плазмы крови у людей различных возрастных групп

Примечание: ● $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 7-11 лет с показателями лиц 5-6 лет; # $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 7-11 лет; ◆ $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 5-6 лет, критерий Габриэля; * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – сравнение со взрослыми людьми (18-25 лет), критерий Стьюдента

Не менее значимо изменялись и показатели антиоксидантной защиты крови. Активность каталазы в эритроцитах с возрастом увеличивалась, ее наименьшие показатели отмечены в возрасте 5-6 лет и 7-11 лет (снижение на 40% и 15% соответственно; $p < 0,05$). При этом ее максимальное значение (в 12-17 лет) не отличалось от показателей взрослых людей (рис. 20).

Концентрация внутриэритроцитарного глутатиона с возрастом имела тенденцию к увеличению, при этом его значения в 12-17 лет достоверно превышали этот показатель у лиц младшего возраста ($p < 0,05$; рис. 20).

Тенденция, выявленная при изучении содержания глутатиона в эритроцитах, четко сопрягается с возрастной динамикой уровня SH-групп в плазме крови практически здоровых людей (рис. 22). Так, минимальные значения этого показателя отмечены в возрастных группах до 11 лет включительно, а его максимальный уровень – в 12-17 лет, причем у людей данного возраста значимых отличий от норматива взрослых людей не фиксировали.

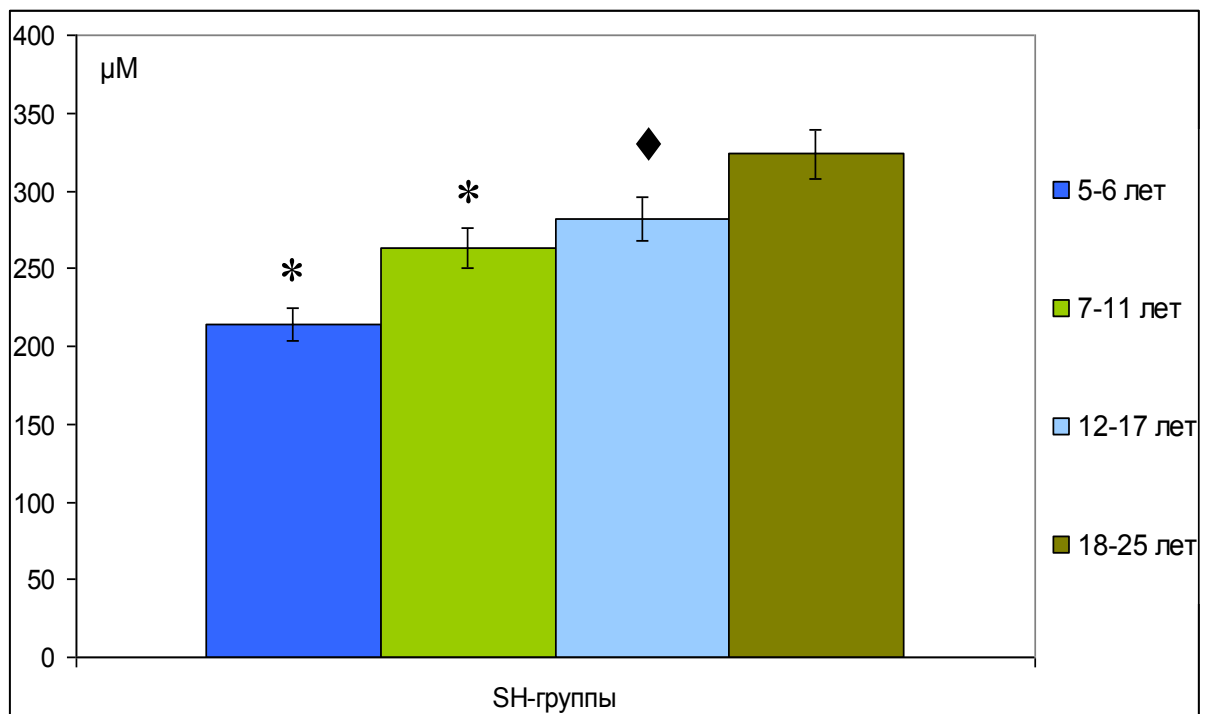


Рис. 22. Уровень SH-групп плазмы крови у людей различных возрастных групп

Примечание: ● $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 7-11 лет с показателями лиц 5-6 лет; # $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 7-11 лет; ♦ $p < 0,05$ – сравнение показателей людей 12-17 лет с показателями лиц 5-6 лет, критерий Габриэля; * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – сравнение со взрослыми людьми (18-25 лет), критерий Стьюдента

Таким образом, проведенные исследования позволили установить, что трансформация состояния про- и антиоксидантных систем крови в

онтогенезе практически здоровых людей включает постепенную активацию свободнорадикальных процессов в плазме крови и эритроцитах, компенсируемую стимуляцией антиоксидантного потенциала биологической жидкости.

3.3. Оценка сопряжения гемостазиологических, гемореологических и метаболических параметров крови у практически здоровых людей

Для выявления взаимосвязей между показателями гемореологии, гемостаза, про- и антиоксидантного метаболизма крови, а также ее гематологическими параметрами у практически здоровых людей нами был проведен корреляционный анализ в возрастных группах 5-6 лет, от 7 до 17 лет включительно и 18-25 лет.

У лиц в возрасте 5-6 лет была выявлена только одна корреляционная взаимосвязь – между числом тромбоцитов и уровнем СОЭ, прямая, средней силы ($r = 0,50$) (рис. 23).

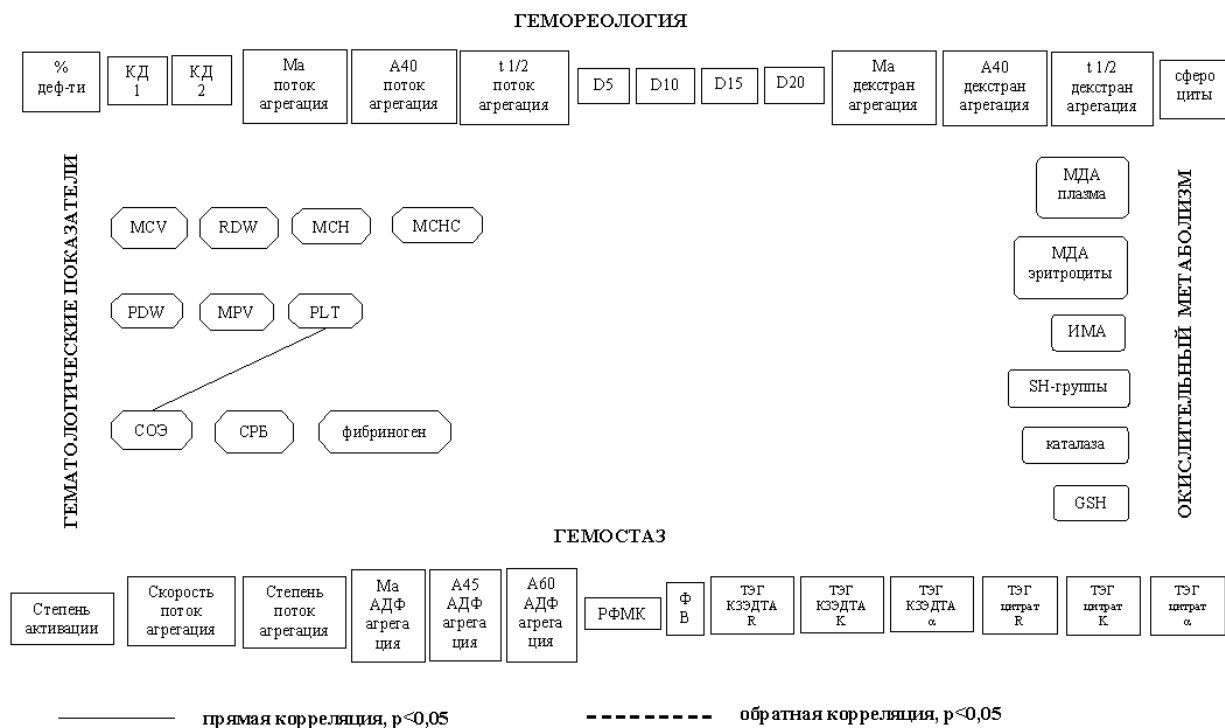


Рис. 23. Корреляционные связи у практически здоровых людей в возрасте 5-6 лет

У людей 7-17 лет выявлено одиннадцать корреляций, четыре из которых отражают взаимосвязи показателей реологии крови и ее окислительного метаболизма, а семь – показателей гемостаза и реологии крови с гематологическими параметрами ее анализа (рис. 24).

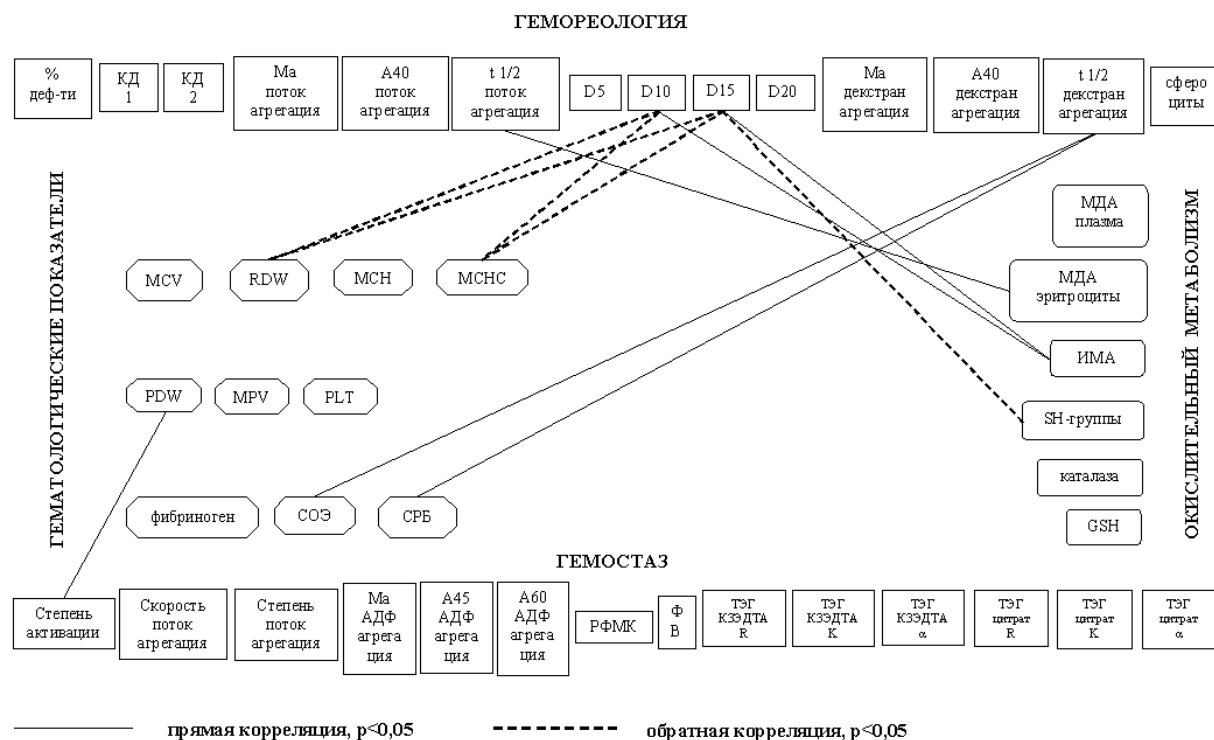


Рис. 24. Корреляционные связи у практически здоровых людей в возрасте 7-17 лет

Так, прямая ($t_{1/2}$ поток-индуцированной агрегации эритроцитов с содержанием в них МДА) и обратная (деагрегации эритроцитов при скорости сдвига 15 с^{-1} и уровнем SH-групп в плазме крови) корреляции относятся к взаимосвязям средней силы ($r = 0,50$ и $r = -0,50$ соответственно). Прямая корреляционная взаимосвязь между концентрацией ИМА плазмы крови и деагрегацией эритроцитов при скорости сдвига 10 с^{-1} является сильной связью ($r = 0,90$), а с деагрегацией эритроцитов при скорости сдвига 15 с^{-1} – очень сильной ($r = 0,97$). Также сильными взаимосвязями являлись прямые ($t_{1/2}$ декстран-индуцированной агрегации эритроцитов с уровнем

СОЭ и СРБ, степень активации тромбоцитов с PDW) и обратные (деагрегация эритроцитов при скоростях сдвига 10 с^{-1} и 15 с^{-1} с МСН и МСНС) корреляции ($r = 0,95$ и $r = -0,90$ соответственно) (рис. 24).

Значительно большее количество корреляционных связей выявлено у взрослых людей (рис. 25). Так, четыре из них отражают взаимосвязи показателей реологии крови и ее окислительного метаболизма, три – между показателями гемостаза, семь – показателей гемостаза и реологии крови с гематологическими параметрами ее анализа. Также выявлены две взаимосвязи между гематологическими показателями крови.

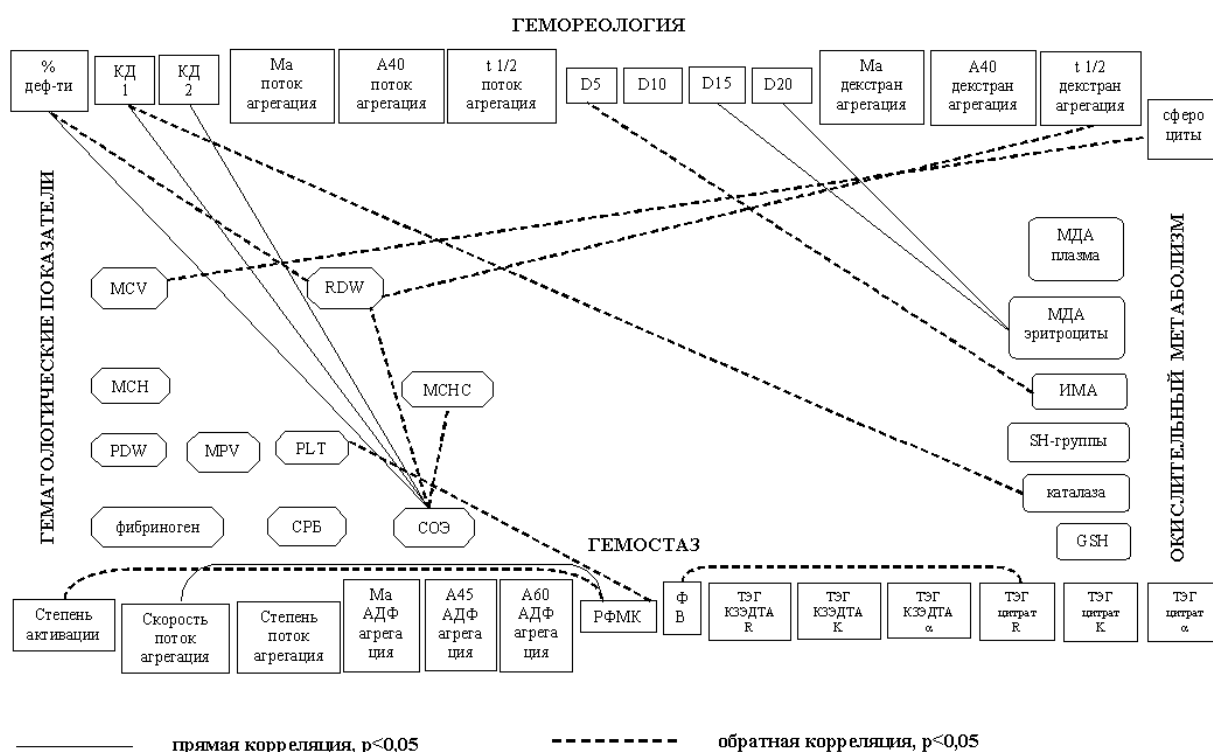


Рис. 25. Корреляционные связи у практически здоровых людей в возрасте 18-25 лет

Корреляционные взаимосвязи между деагрегацией эритроцитов при скоростях сдвига 15 с^{-1} и 20 с^{-1} и содержанием в них МДА являются прямыми, средней силы ($r = 0,60$ и $r = 0,50$ соответственно). Обратные корреляционные связи показателя деагрегации эритроцитов при скорости сдвига 5 с^{-1} и

содержания ИМА в плазме крови, а также коэффициента деформируемости эритроцитов КД 1 и активности в них каталазы являются сильными ($r = -0,72$ и $r = -0,84$ соответственно) (рис. 25).

Корреляционная взаимосвязь уровня РФМК плазмы крови со степенью активации тромбоцитов является обратной и сильной ($r = -0,81$), а со скоростью их спонтанной (поток-индуцированной) агрегации – прямой, средней силы ($r = 0,60$). Корреляция между активностью ФВ и параметром R тромбоэластограммы крови, стабилизированной цитратом натрия, относится к обратной сильной взаимосвязи ($r = -0,90$) (рис. 25).

Корреляционные связи показателей гемостаза и реологии крови с гематологическими параметрами ее анализа являются разнонаправленными. Корреляция % деформируемости эритроцитов с их RDW – обратная, средней силы ($r = -0,50$), а всех изучаемых показателей деформируемости эритроцитов с СОЭ – прямая, также средней силы ($r = 0,65$ для всех случаев). Обратными корреляциями являлись взаимосвязи между количеством сфероцитов и MCV (средней силы, $r = -0,50$), а также $t_{1/2}$ декстран-индуцированной агрегации эритроцитов с RDW и уровнем СОЭ (слабой силы, $r = -0,40$). Корреляция между уровнем плазменных РФМК и числом тромбоцитов относится к обратной сильной взаимосвязи ($r = -0,70$) (рис. 25).

Также выявлены две обратные корреляционные взаимосвязи средней силы ($r = -0,50$ для обоих случаев) между гематологическими показателями крови – уровня СОЭ с MCHC и RDW (рис. 25).

Таким образом, процесс роста и развития характеризуется постепенным формированием и усложнением связей между изучаемыми свойствами крови. Это доказывается наличием многочисленных, значимых, разнохарактерных корреляционных взаимосвязей между реологическими, про- и антиоксидантными свойствами крови у практически здоровых людей в возрасте от 7 лет и старше. Предполагаемый механизм сопряжения гемостазиологических, гемореологических свойств крови человека с параметрами ее окислительного метаболизма представлен на рис. 26.

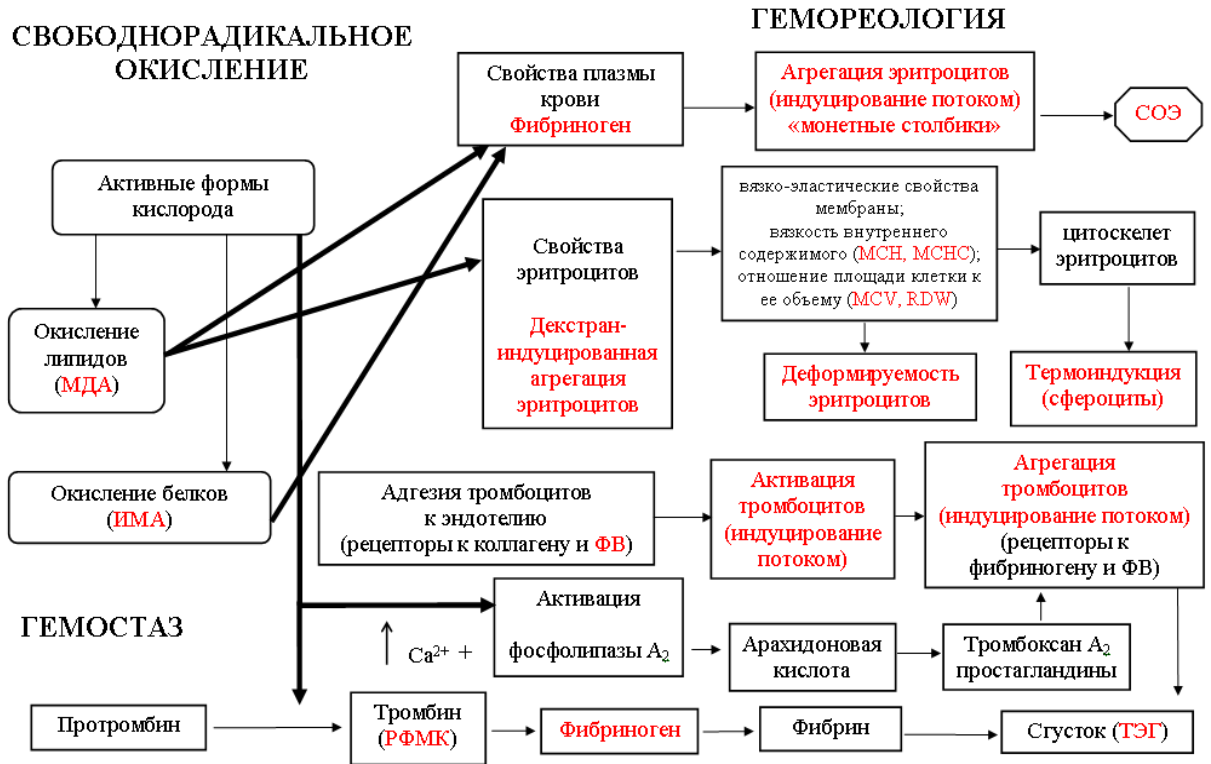


Рис. 26. Потенциальный механизм гомеостазирования системы крови по параметрам гемостаза, гемореологии и окислительного метаболизма (примечание: красным цветом обозначены анализируемые параметры)

3.4. Гемореологические и гемостазиологические свойства крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Как показали проведенные исследования, увеличение хронологического возраста у пациентов с ВЗК характеризуется однонаправленным изменением процесса спонтанной (поток-индуцированной) агрегации эритроцитов: степень и скорость процесса имеют тенденцию к снижению (рис. 27). Необходимо отметить, что у пациентов до 17 лет включительно происходит значительное (в среднем в 1,3 раза; $p < 0,05$) возрастание степени процесса агрегации по сравнению с практически здоровыми людьми. У лиц 18-25 лет увеличение степени агрегации отмечалось на высоком уровне статистической значимости ($p < 0,001$). Скорость спонтанной агрегации эритроцитов пациентов всех изучаемых

возрастных групп характеризовалась статистически высокосignимым возрастом ($p < 0,001$). Также у пациентов с ВЗК до 11 лет включительно и в 18-25 лет было выявлено снижение (более чем на 15%) показателя $t_{1/2}$ процесса агрегации по сравнению с соответствующими группами здоровых. В то же время по сравнению с показателями пациентов 5-6 лет отмечалось снижение не только $t_{1/2}$ процесса агрегации (в 7-11 лет), но и ее скорости (в 12-17 лет и в 18-25 лет).

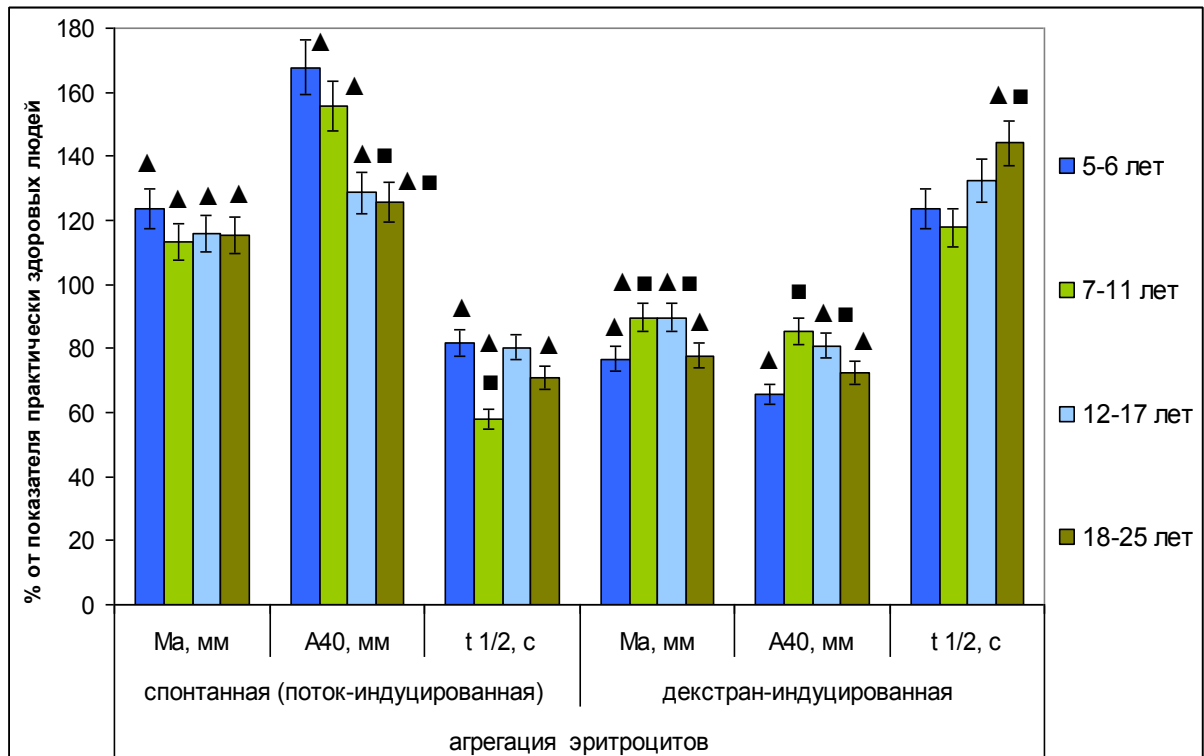


Рис. 27. Агрегация эритроцитов у пациентов с ВЗК

Примечание: ▲ $p < 0,05$ – сравнение с практически здоровыми людьми соответствующей возрастной группы; ■ $p < 0,05$ – сравнение с показателями пациентов 5-6 лет, критерий Стьюдента

Неблагоприятным для процессов микроциркуляции является факт значительного снижения дезагрегации эритроцитов на низкой скорости сдвига (5 с^{-1}) – на 45% при ВЗК в 7-11 лет (рис. 28). Это свидетельствует о возможности распространения агрегации эритроцитов в более крупных сосудах, чем капилляры и малые вены. Увеличение прочности эритроцитарных агрегатов (в 1,2 раза) выявлено и у пациентов самой младшей возрастной группы при 10 с^{-1} , а ее существенное ($p < 0,001$)

снижение отмечено на высокой скорости сдвига (20 с^{-1}) у лиц с 7 до 11 лет включительно (по сравнению с практически здоровыми людьми). Аналогичные разнонаправленные изменения прочности агрегатов отмечены и по сравнению с показателями самой младшей возрастной группы пациентов (5-6 лет).

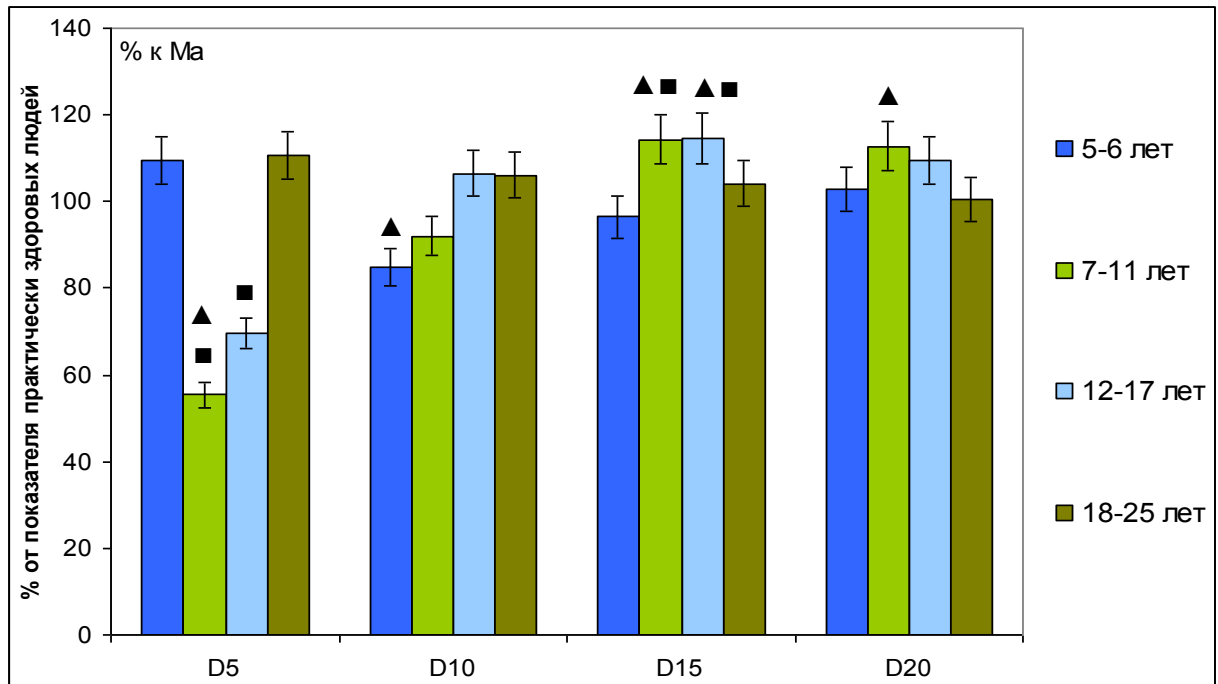


Рис. 28. Дезагрегация эритроцитов у пациентов с ВЗК

Примечание: ▲ $p < 0,05$ – сравнение с практически здоровыми людьми соответствующей возрастной группы; ■ $p < 0,05$ – сравнение с показателями пациентов 5-6 лет, критерий Стьюдента

Значительно изменяется при ВЗК и характер агрегации эритроцитов. На рис. 29 представлена морфологическая картина агрегации эритроцитов при ВЗК. Видно, что наряду с «монетными столбиками» появляются «глубчатые» (патологические) структуры эритроцитарных агрегатов.

Определение уровня фибриногена (основного кофактора процесса агрегации) в онтогенезе пациентов с ВЗК выявило его разнонаправленное изменение, но возрастание в 5-6 лет в 1,18 раза и в 7-11 лет в 1,25 раза по сравнению с соответствующими возрастными группами здоровых людей (рис. 30). При этом необходимо подчеркнуть, что уровень фибриногена плазмы

крови в изучаемых возрастных группах как здоровых людей, так и пациентов не превышал референсных значений (2-4 г/л).

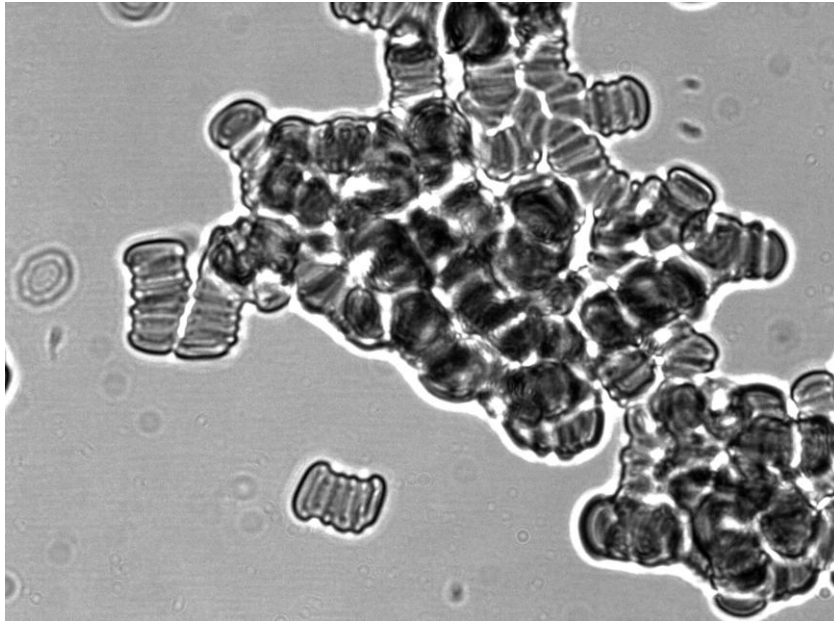


Рис. 29. Морфология агрегатов эритроцитов у пациентов с ВЗК (ув. $\times 1000$)

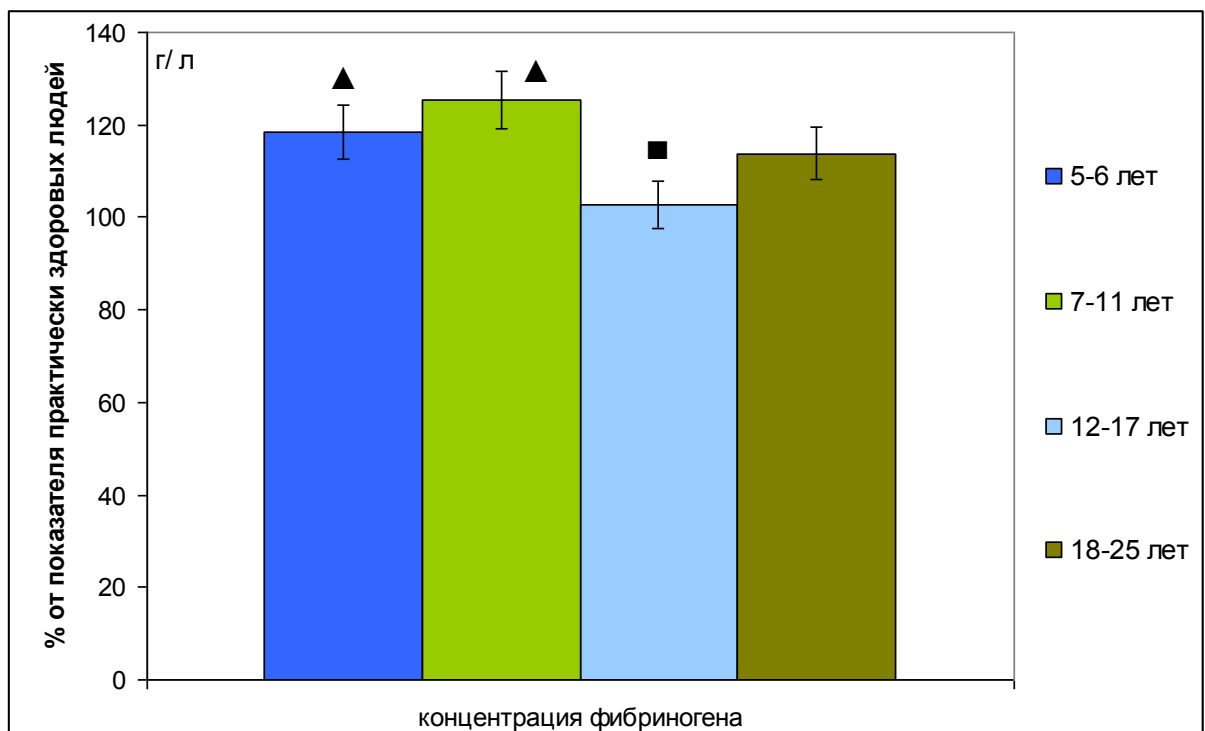


Рис. 30. Концентрация фибриногена у пациентов с ВЗК

Примечание: $\blacktriangle$ $p < 0,05$ – сравнение с практически здоровыми людьми соответствующей возрастной группы; $\blacksquare$ $p < 0,05$ – сравнение с показателями пациентов 5-6 лет, критерий Стьюдента

В отличие от спонтанной (поток-индуцированной) агрегации эритроцитов, их декстран-индуцированная агрегация снижается – до 20% практически во всех сформированных возрастных группах по сравнению со здоровыми лицами соответствующего возраста и взрослыми людьми (рис. 27). При увеличении хронологического возраста пациентов наибольшие показатели степени и скорости этого процесса выявлены в 7-11 лет. Показатель $t_{1/2}$ процесса агрегации изменялся разнонаправленно; его максимальное значение характерно для пациентов 18-25 лет.

Важнейшим показателем функции эритроцитов является степень их деформируемости. Благодаря способности к сильной деформации эритроциты могут проникать в кровеносные сосуды малого калибра, диаметр которых меньше диаметра самого эритроцита, что обеспечивает скорость и качество процесса тканевого газообмена на уровне микроциркуляции (Danielczok J.G., et al., 2017). Нами установлено, что у лиц всех возрастных групп, имеющих ВЗК, значительно снижается общее количество деформируемых в искусственном сдвиговом потоке эритроцитов (в среднем на 30% соответственно возрасту практически здоровых людей) (рис. 31 и 32).

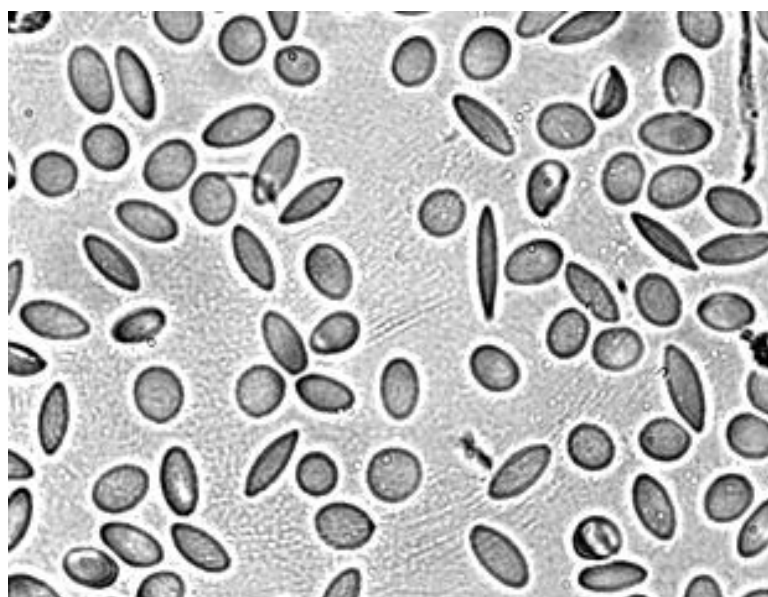


Рис. 31. Деформируемость эритроцитов у пациентов с ВЗК (ув. $\times 1000$)

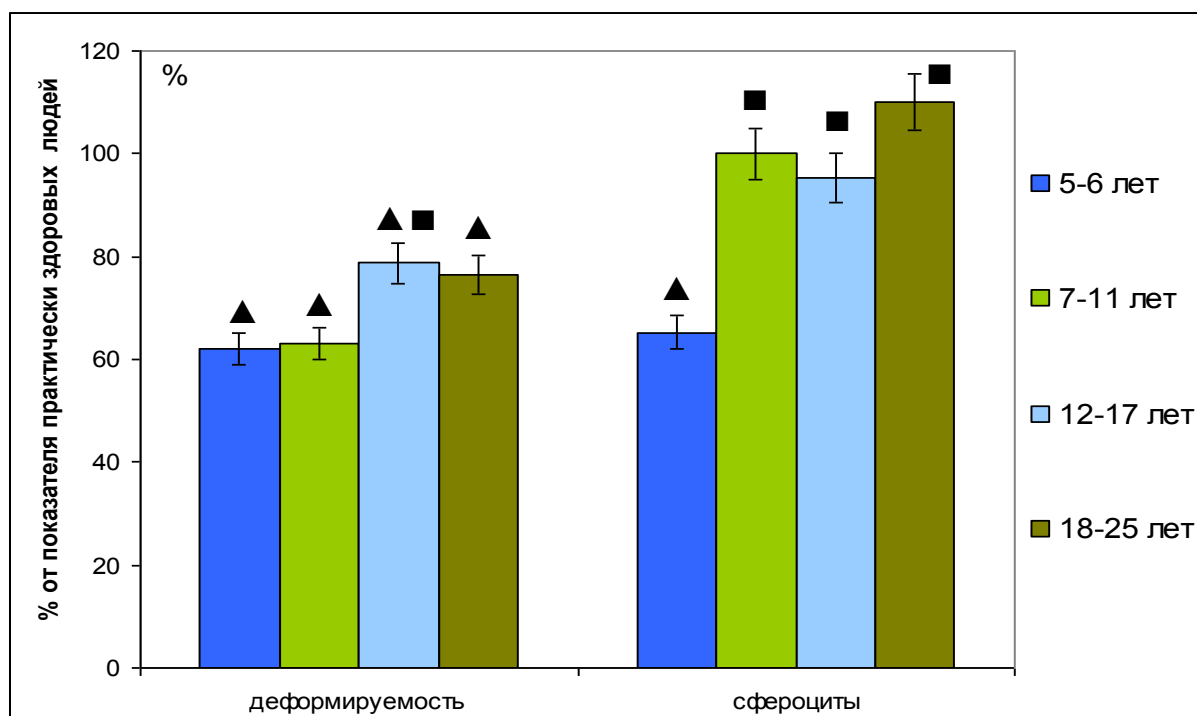


Рис. 32. Деформируемость и термоиндукция эритроцитов у пациентов с ВЗК

Примечание: ▲ $p < 0,05$ – сравнение с практически здоровыми людьми соответствующей возрастной группы; ■ $p < 0,05$ – сравнение с показателями пациентов 5-6 лет, критерий Стьюдента

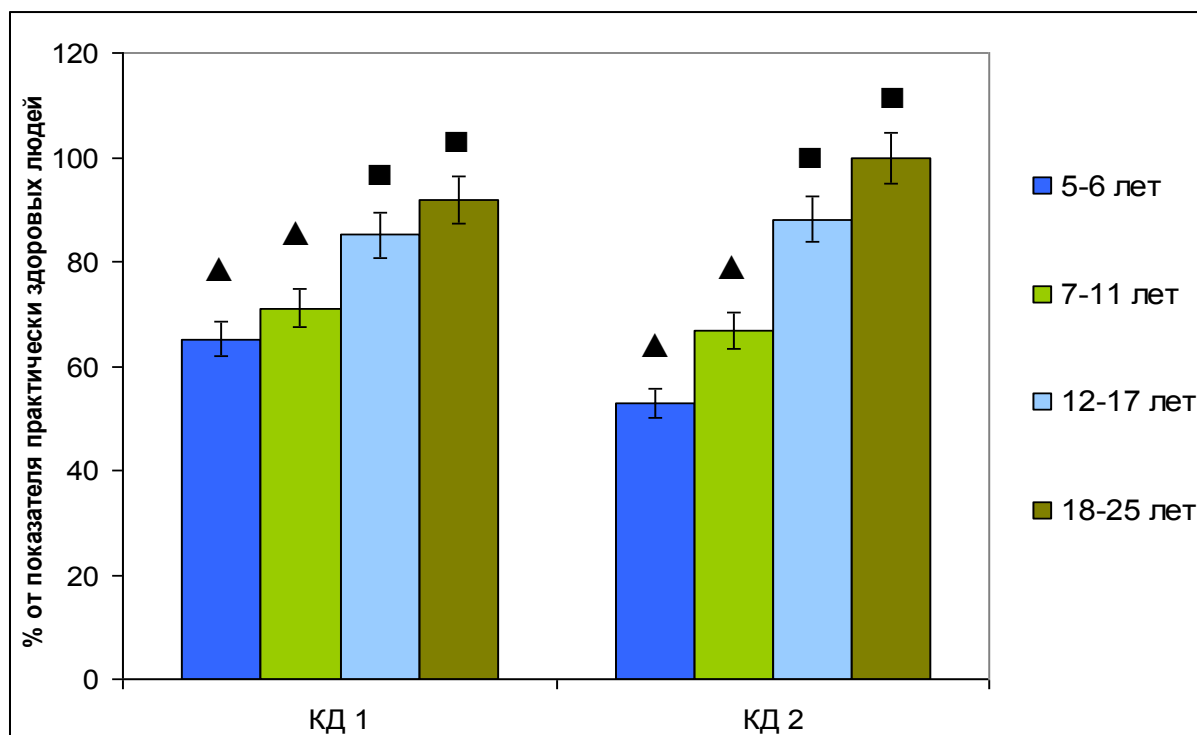


Рис. 33. Коэффициенты деформируемости эритроцитов у пациентов с ВЗК

Примечание: ▲ $p < 0,05$ – сравнение с практически здоровыми людьми соответствующей возрастной группы; ■ $p < 0,05$ – сравнение с показателями пациентов 5-6 лет, критерий Стьюдента

Уменьшаются (до 11 лет включительно) и коэффициенты их деформируемости – более чем на 20% и 30% (рис. 33). Кроме того, нами выявлена тенденция к увеличению деформируемости эритроцитов с возрастом – максимальные значения ее показателей характерны для 12-17 лет и превышают аналогичные у самого младшего возраста в 1,2 и более раз.

Значительное изменение стабильности цитоскелета эритроцитов людей с ВЗК отмечено только в самом младшем возрасте – в 5-6 лет (рис. 32). Количество сфероцитов в более старшем возрасте от аналогичного показателя практически здоровых людей достоверно не отличалось, но превышало таковое у пациентов 5-6 лет.

Кроме того, качественные показатели эритроцитов в условиях патологии (изменение которых является причиной нарушения их агрегации и деформируемости) также нами изучены с помощью клинического анализа крови. Так, значение MCV эритроцитов в процессе роста пациентов имеет тенденцию к уменьшению, а в 12-17 лет и у взрослых по сравнению с аналогичным возрастом практически здоровых людей отмечено его достоверное снижение – на 5% и 9% соответственно ($p < 0,05$ для обоих случаев; рис. 34). Изменяется при ВЗК и ширина распределения эритроцитов (RDW). По сравнению со здоровыми людьми практически всех возрастных групп она возрастает в 1,1 раза – до 17 лет включительно при $p < 0,05$, а в 18-25 лет увеличение достоверно при $p < 0,001$. Минимальное значение RDW отмечено в 7-11 лет (снижение на 8% по сравнению с младшим возрастом) (рис. 35). Необходимо отметить, что наиболее неблагоприятным для микроциркуляции является ассоциация снижения деформируемости эритроцитов с повышением RDW и снижением MCV (Patel K.V., et al., 2013).

Цитоплазматическая вязкость эритроцита во многом зависит от концентрации и вязкости гемоглобина, определяемыми MCH и MCHC. У пациентов статистически значимых отличий этих показателей от аналогичных у здоровых людей соответствующего возраста не выявлено,

кроме достоверного снижения МСН в 18-25 лет на 10% по сравнению с показателем здоровых взрослых людей и пациентов в 5-6 лет (рис. 35 и 36).

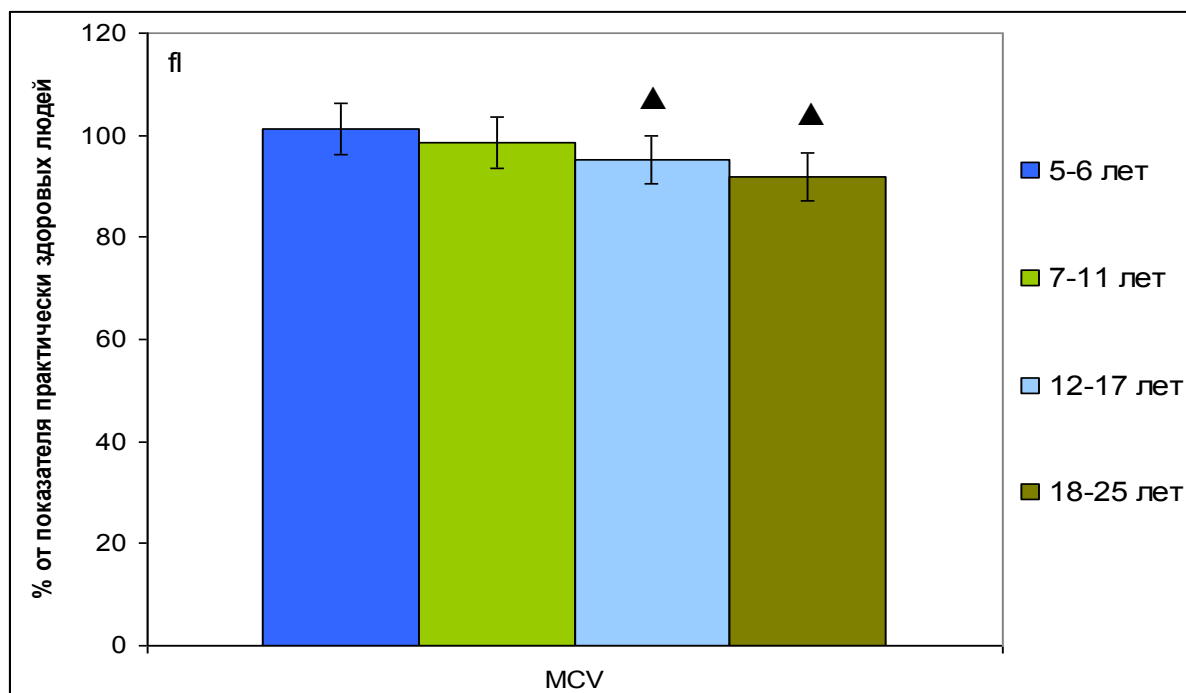


Рис. 34. Средний объем эритроцитов у пациентов с ВЗК

Примечание: ▲ $p < 0,05$ – сравнение с практически здоровыми людьми соответствующей возрастной группы; ■ $p < 0,05$ – сравнение с показателями пациентов 5-6 лет, критерий Стьюдента

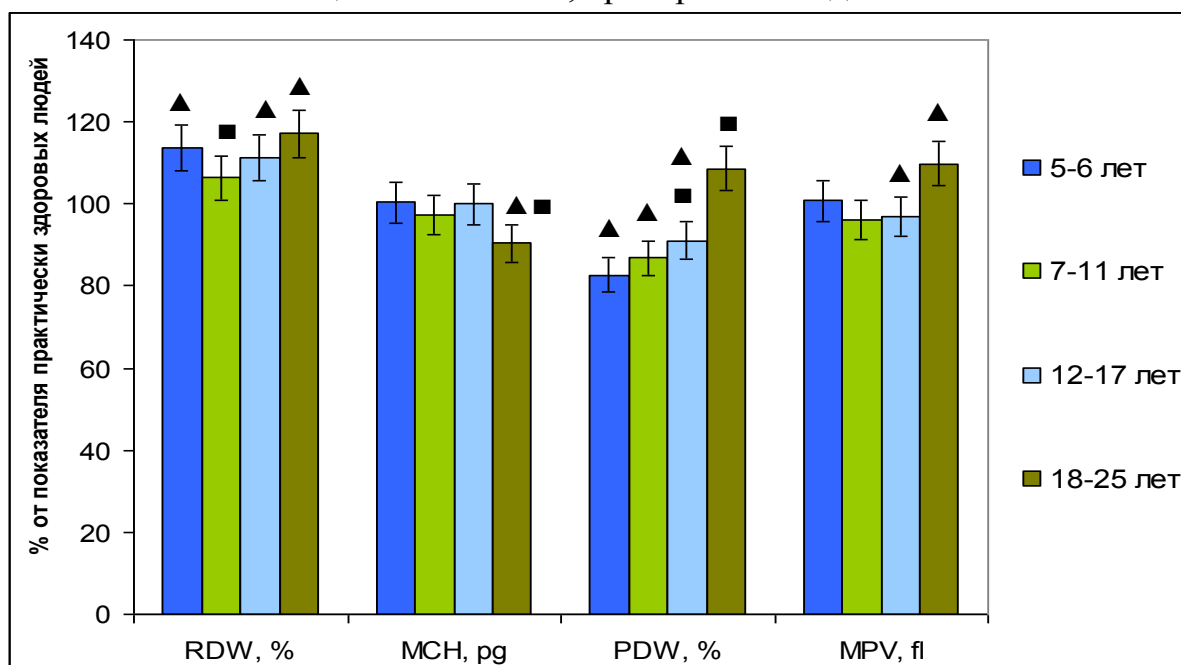


Рис. 35. Индексы клеток крови у пациентов с ВЗК

Примечание: ▲ $p < 0,05$ – сравнение с практически здоровыми людьми соответствующей возрастной группы; ■ $p < 0,05$ – сравнение с показателями пациентов 5-6 лет, критерий Стьюдента

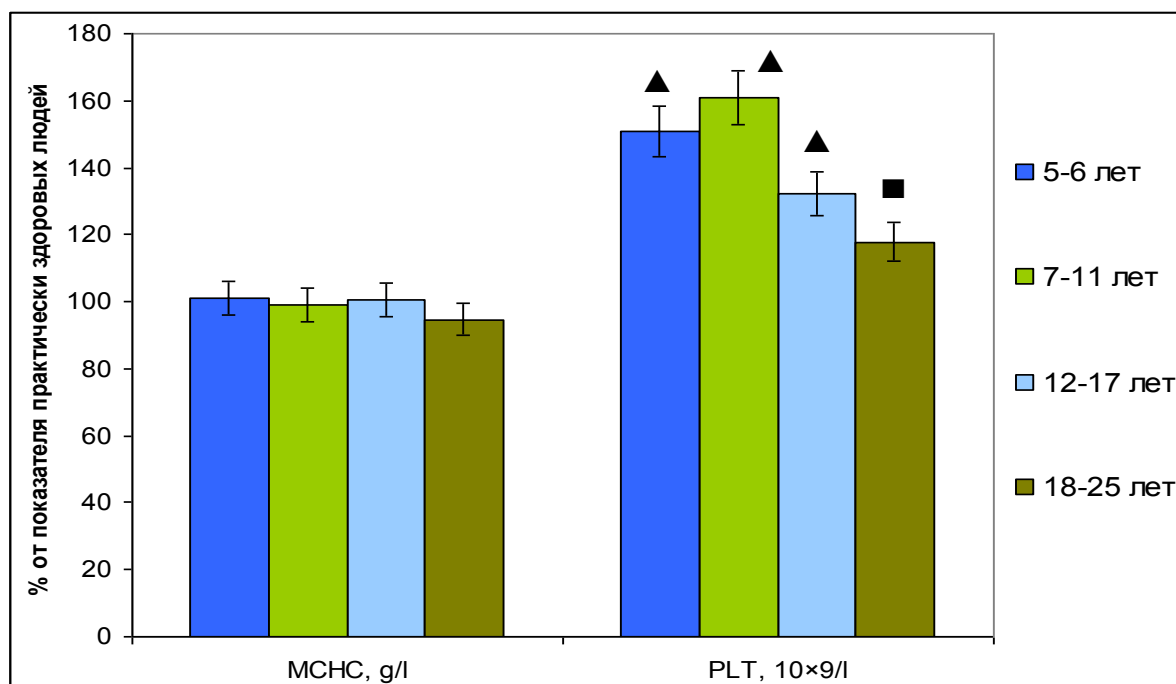


Рис. 36. Индексы клеток крови у пациентов с ВЗК

Примечание: ▲ $p < 0,05$ – сравнение с практически здоровыми людьми соответствующей возрастной группы; ■ $p < 0,05$ – сравнение с показателями пациентов 5-6 лет, критерий Стьюдента

Таким образом, процесс роста и развития людей с ВЗК сопровождается выраженными нарушениями реологических свойств крови (усилением агрегации эритроцитов, снижением их дезагрегации, значительным ухудшением деформируемости) и мембранных свойств эритроцитов. Выявленные изменения функциональных свойств эритроцитов способствуют развитию микроциркуляторных нарушений, ишемии тканей, гипоксии, и, следовательно, взаимному отягощению воспалительного процесса.

Известно, что в условиях развития воспаления при ВЗК (повреждение эндотелия, выброс в кровоток большого количества биологически активных веществ) тромбоциты находятся в высокоактивированном состоянии, что определяется повышенной экспрессией различных антигенов тромбоцитарной мембраны (Collins C.E., Cahill M.R., Newland A.C., Rampton D.S., 1994; Matowicka-Karna J., 2016). Это подтверждено и у детей, страдающих ВЗК (Ашкинази В.И. с соавт., 2015). В нашем исследовании активация тромбоцитов, определяемая в условиях искусственного сдвигового

потока по количеству образующихся агрегатов при стабилизации крови КЗЭДТА, у пациентов всех изучаемых возрастов резко превышает (более чем в 2 раза; $p < 0,001$) соответствующие значения здоровых людей (рис. 37 и 38). Максимальное значение степени активации тромбоцитов выявлено у пациентов самого младшего возраста – в 5-6 лет.

Не менее выражен и процесс агрегации тромбоцитов (рис. 37 и 39). У пациентов в 12-17 лет отмечается увеличение степени спонтанной (поток-индуцированной) агрегации в 1,5 раза и более при $p < 0,05$. В остальных возрастных группах усиление агрегации характеризовалось высоким уровнем достоверности ($p < 0,001$). Однако показатель степени агрегации в 12-25 лет был значительно ниже этого значения в возрасте 5-6 лет. Скорость процесса агрегации в самом младшем возрасте пациентов значительно превышала соответствующие значения у здоровых людей ($p < 0,001$) и в старших возрастных группах лиц, страдающих ВЗК ($p < 0,05$).

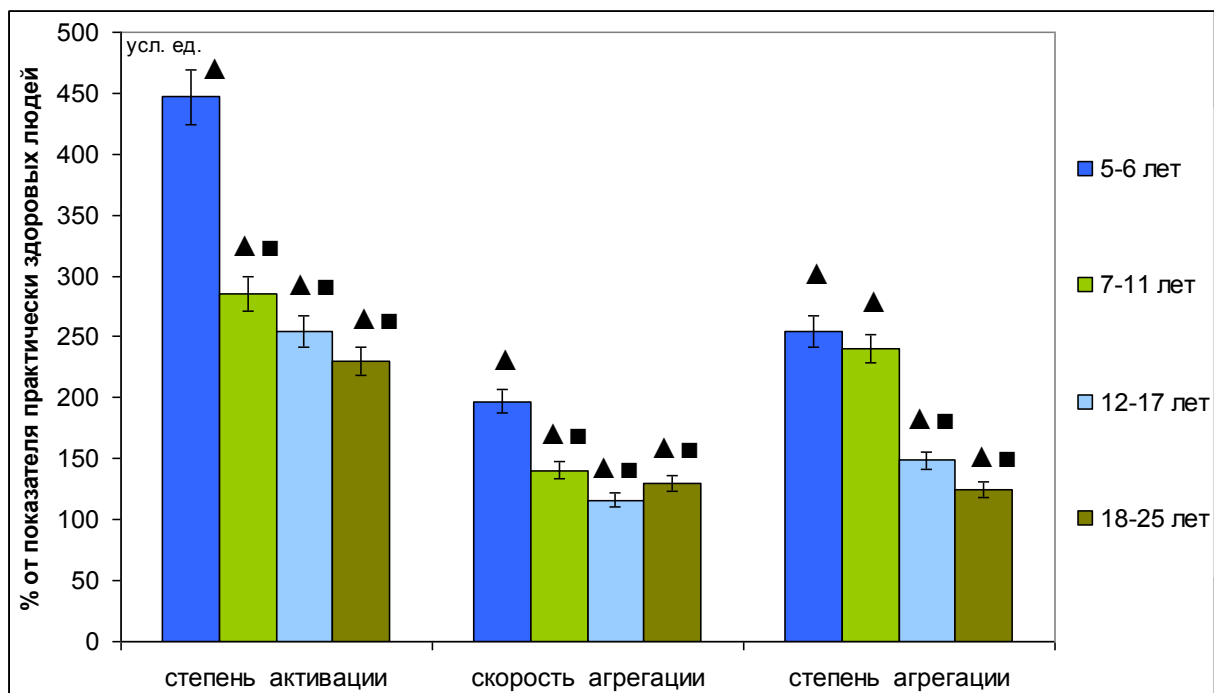


Рис. 37. Активация и агрегация тромбоцитов (индуцирование сдвиговым потоком) у пациентов с ВЗК

Примечание: ▲ $p < 0,05$ – сравнение с практически здоровыми людьми соответствующей возрастной группы; ■ $p < 0,05$ – сравнение с показателями пациентов 5-6 лет, критерий Стьюдента

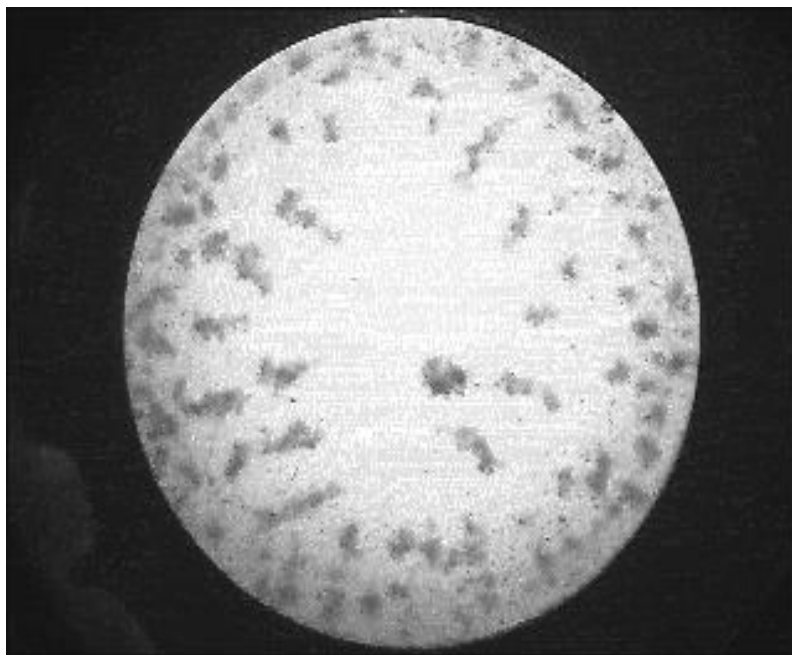


Рис. 38. Активация тромбоцитов (индуцирование сдвиговым потоком)
у пациентов с ВЗК (ув. $\times 5$)

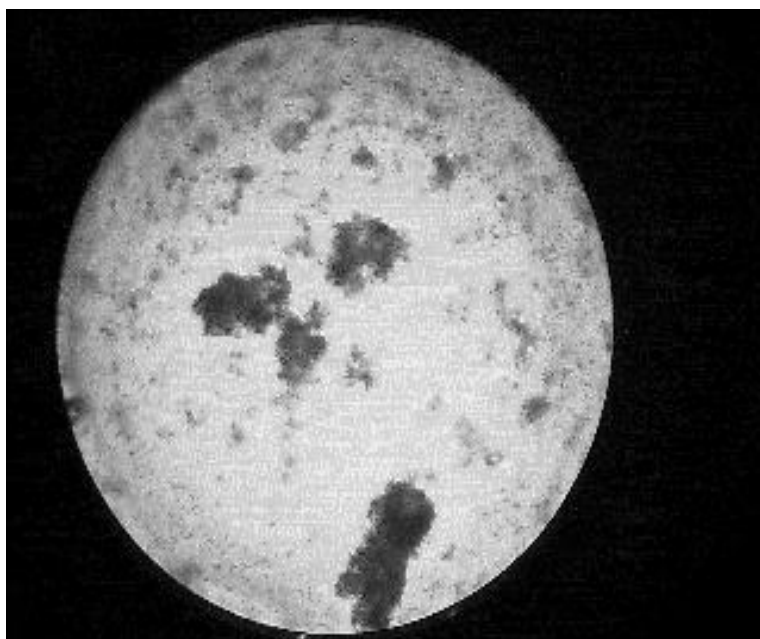


Рис. 39. Спонтанная (поток-индуцированная) агрегация тромбоцитов у
пациентов с ВЗК (ув. $\times 5$)

Хроническое воспаление вызывает тенденцию к снижению агрегации тромбоцитов, индуцированной высокой концентрацией АДФ (2×10^{-5} М) (рис.

40). Однако максимальное значение (как по сравнению со здоровыми людьми, так и с более взрослыми пациентами) скорости и степени этого процесса наблюдалось только в самом младшем возрасте (5-6 лет).

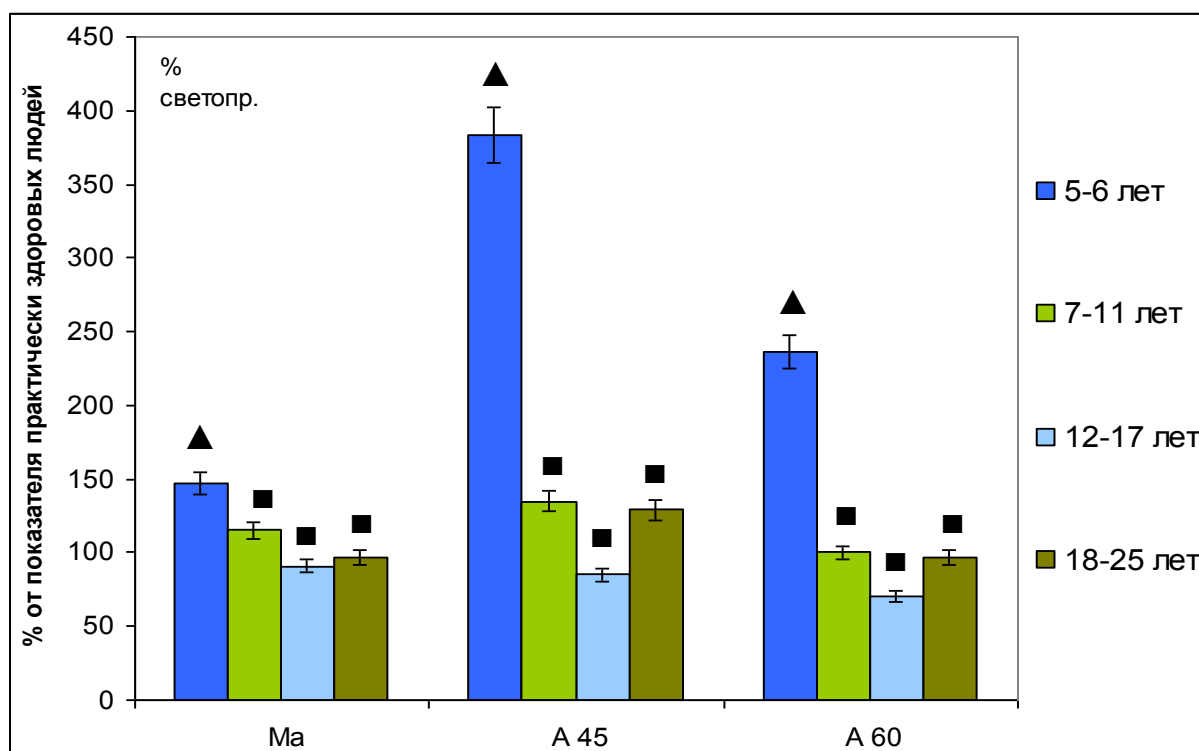


Рис. 40. Агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, у пациентов с ВЗК

Примечание: ▲ $p < 0,05$ – сравнение с практически здоровыми людьми соответствующей возрастной группы; ■ $p < 0,05$ – сравнение с показателями пациентов 5-6 лет, критерий Стьюдента

Первичным этапом адгезии в условиях микрососудистого русла является специфическое взаимодействие тромбоцитарных трансмембранных гликопротеинов GpIb-IX-V с мультимерами ФВ. Кроме того, ФВ выступает в качестве лиганда и для крупного тромбоцитарного интегринa GPIIb/ GPIIIa, тем самым играя важную роль в процессе дальнейшей агрегации тромбоцитов (Чернова Е.В., 2018). В нашем исследовании активность ФВ достоверно снижается – на 35% у пациентов 5-6 лет и на 25% в 18-25 лет; в остальных возрастных группах отмечена тенденция к ее возрастанию (рис. 41). Выявлено, что у пациентов 7-17 лет активность ФВ значительно возросла (в 2 раза) по сравнению с самым младшим возрастом.

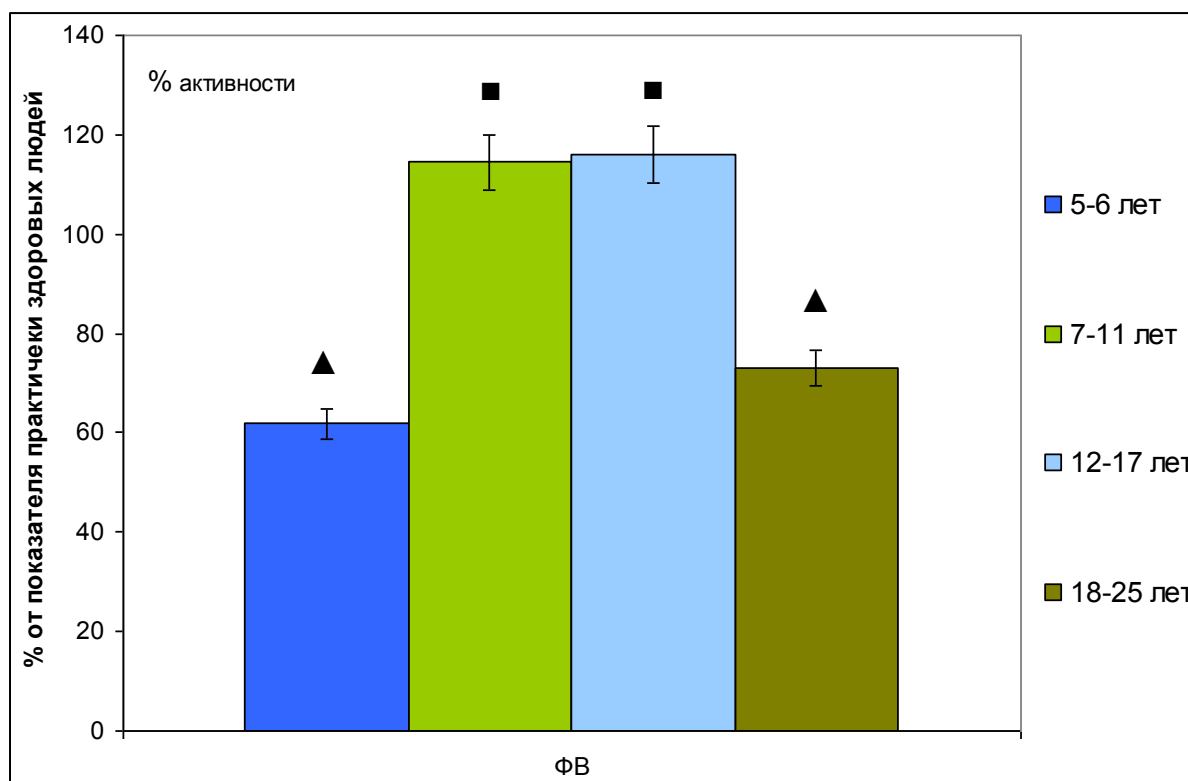


Рис. 41. Активность ФВ у пациентов с ВЗК

Примечание: ▲ $p < 0,05$ – сравнение с практически здоровыми людьми соответствующей возрастной группы; ■ $p < 0,05$ – сравнение с показателями пациентов 5-6 лет, критерий Стьюдента

Во всех возрастных группах пациентов с ВЗК отмечено значительное (более чем в 4,5 раза; $p < 0,001$) повышение содержания РФМК, свидетельствующих об усилении генерации одного из основных индукторов активации и последующей агрегации тромбоцитов – тромбина (Saibeni S., et al., 2010; Bernhard H., et al., 2011). Также у пациентов выявлены достоверные разнонаправленные межвозрастные отличия уровня РФМК (рис. 42).

Помимо выраженных нарушений функциональных свойств тромбоцитов и изменений параметров плазменного гемостаза, описанных выше, ВЗК также характеризуются увеличением числа этих клеток крови, а также изменением MPV и PDW. Число тромбоцитов у лиц с изучаемой патологией в возрасте до 17 лет включительно превышает значения здоровых людей в среднем в 1,3 раза и более, а PDW при этом значительно снижается ($p < 0,05$). Достоверное разнонаправленное изменение MPV при ВЗК

наблюдается после 12 лет: снижение в 12-17 лет, а в 18-25 лет – увеличение (рис. 35 и 36).

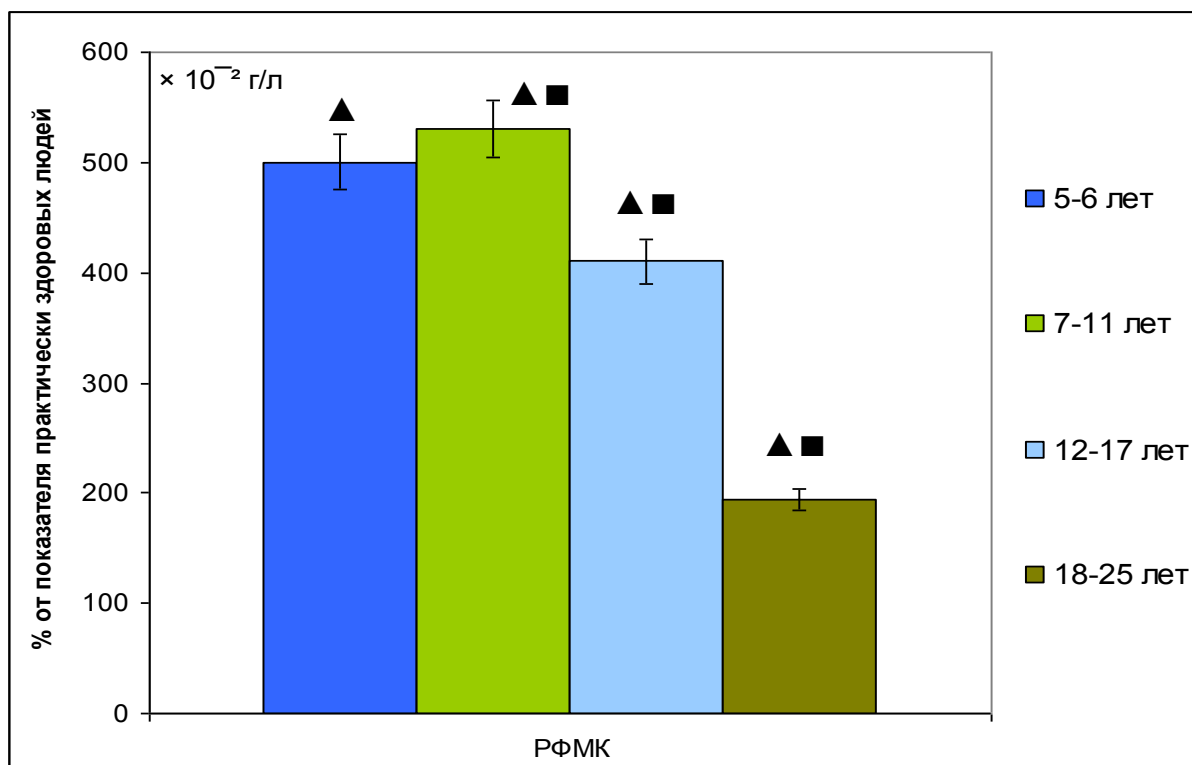


Рис. 42. Уровень РФМК у пациентов с ВЗК

Примечание: ▲ $p < 0,05$ – сравнение с практически здоровыми людьми соответствующей возрастной группы; ■ $p < 0,05$ – сравнение с показателями пациентов 5-6 лет, критерий Стьюдента

Образование активированных гиперагрегируемых тромбоцитов имеет решающее значение для процесса формирования тромба и, следовательно, усиления тромбогенного потенциала при ВЗК у взрослых больных и пациентов детского возраста (Лищинская А.А. с соавт., 2019; McKie K., et al., 2019). Нами также проведено исследование тромбоэластограммы крови пациентов, стабилизированной как цитратом натрия, так и КЗЭДТА. В условиях стабилизации крови цитратом натрия о состоянии ее гиперкоагуляции свидетельствовало достоверное увеличение угла α и лишь тенденции к уменьшению R и K в возрасте 12-17 лет и 18-25 лет по сравнению с практически здоровыми людьми (рис. 43). Подобные результаты получены при стабилизации крови КЗЭДТА. Однако в этих условиях увеличение угла α отмечено не только в 12-25 лет, но и в раннем возрасте – в

7-11 лет по сравнению с практически здоровыми людьми. Достоверных отличий показателей R и K от значений здоровых людей также не выявлено (рис. 43). Выраженные различия в результатах полученных тромбоэластограмм, регистрируемых при стабилизации крови цитратом натрия и КЗЭДТА, могут быть обусловлены значительным разведением крови раствором цитрата натрия.

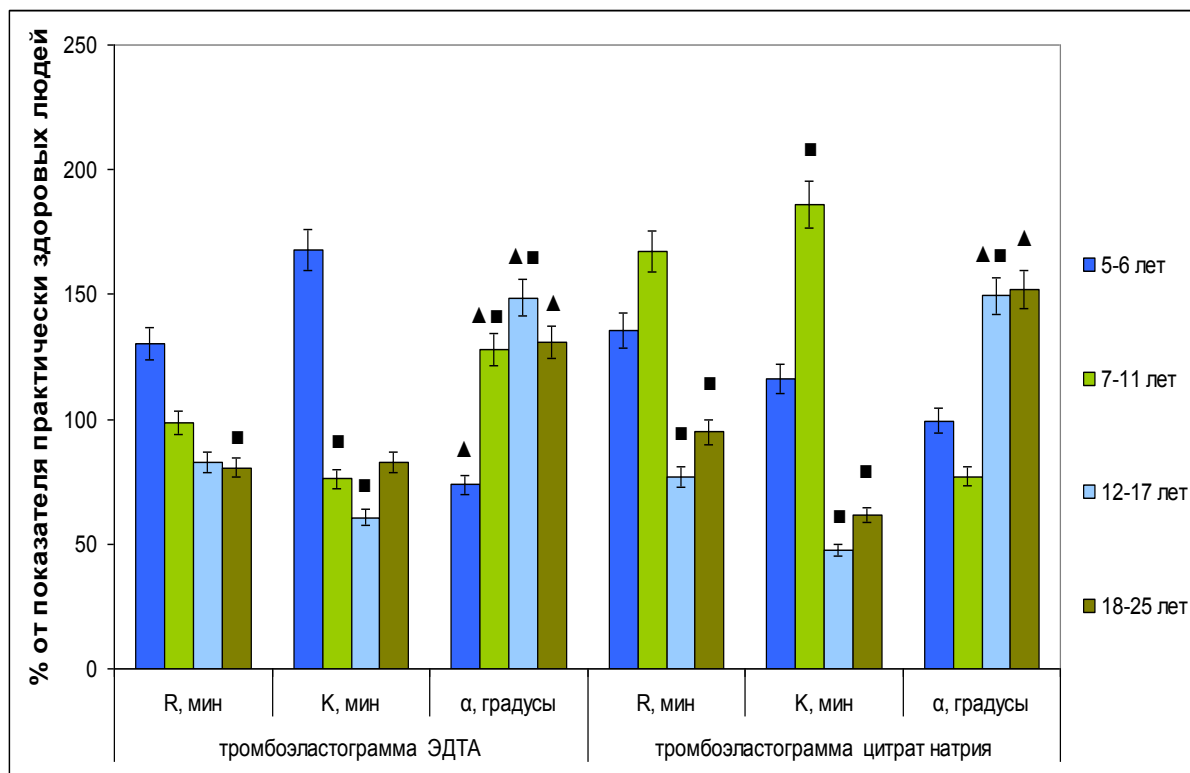


Рис. 43. Тромбоэластограмма крови у пациентов с ВЗК

Примечание: ▲ $p < 0,05$ – сравнение с практически здоровыми людьми соответствующей возрастной группы; ■ $p < 0,05$ – сравнение с показателями пациентов 5-6 лет, критерий Стьюдента

Таким образом, у лиц с ВЗК выявлены возраст-зависимые изменения качественных, количественных и функциональных свойств тромбоцитов, а также выраженная гиперкоагуляция, что, наряду с нарушениями гемореологии, способствует развитию ишемии и гипоксии.

3.5. Возрастные особенности окислительного метаболизма и сдвигов антиоксидантной системы крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Важным патогенетическим фактором ВЗК является ОС, проявляющийся как дисбаланс между накоплением АФК и нейтрализующими их антиоксидантами (Bourgonje A.R., et al., 2020; Krzystek-Korpacka M., Kempieński R., Bromke M.A., Neubauer K., 2020). Развитие ОС подтверждается и в нашем исследовании. Так, у пациентов от 7 до 17 лет включительно наблюдается значительное возрастание уровня МДА в плазме крови, превышающее аналогичные показатели здоровых лиц в 1,5 раза и более ($p < 0,05$) (рис. 44). Увеличение концентрации МДА плазмы крови взрослых пациентов отмечено при уровне значимости $p < 0,001$. Минимальное значение уровня плазменного МДА определено у пациентов самого младшего возраста – в 5-6 лет.

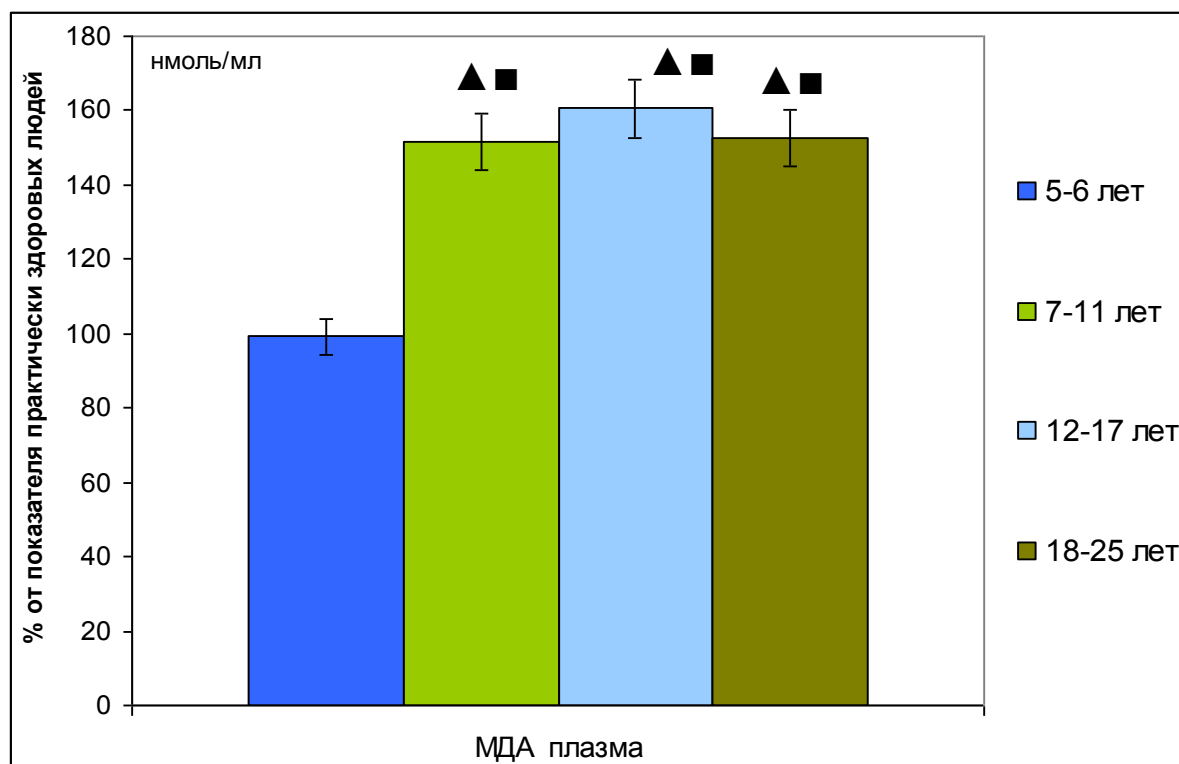


Рис. 44. Уровень МДА в плазме крови у пациентов с ВЗК

Примечание: ▲ $p < 0,05$ – сравнение с практически здоровыми людьми соответствующей возрастной группы; ■ $p < 0,05$ – сравнение с показателями пациентов 5-6 лет, критерий Стьюдента

Не менее выраженным является изменение уровня МДА и в эритроцитах пациентов. При этом его концентрация в возрасте до 11 лет включительно превышала значения практически здоровых людей в 2,2 раза, а у лиц 18-25 лет – в 1,4 раза ($p < 0,05$). Минимальное значение концентрации МДА эритроцитов выявлено у пациентов 12-17 лет (рис. 45).

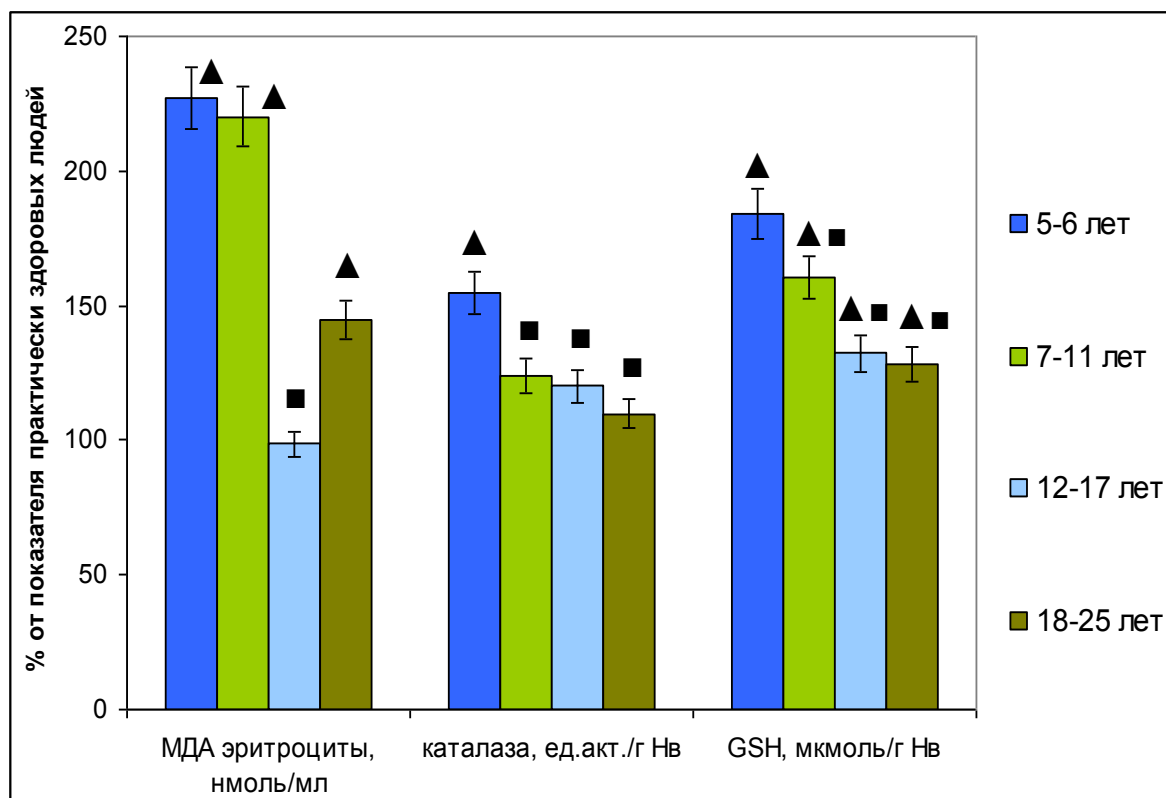


Рис. 45. Уровень МДА в эритроцитах и их антиоксидантная активность у пациентов с ВЗК

Примечание: ▲ $p < 0,05$ – сравнение с практически здоровыми людьми соответствующей возрастной группы; ■ $p < 0,05$ – сравнение с показателями пациентов 5-6 лет, критерий Стьюдента

Состояние ишемии, гипоксии и ОС при ВЗК также характеризуется повышением концентрации ИМА в сыворотке крови (Kaplan M., et al., 2016; Guntas G., et al., 2017; Cengiz M., Sahin A., Sari O., 2022; Ipek S., Yalcin H., Toprak B., 2022). Результаты нашего исследования соответствуют полученным данным – во всех изучаемых возрастных группах пациентов отмечалось значительное возрастание уровня ИМА плазмы крови. Так, его концентрация у пациентов до 11 лет включительно резко превышала

значения практически здоровых людей соответствующего возраста – в 6,8 раза ($p < 0,001$), а в остальных возрастных группах – в 3,5 раза и более ($p < 0,05$) (рис. 46). Максимальное содержание ИМА плазмы крови характерно для пациентов самой младшей возрастной группы – 5-6 лет.

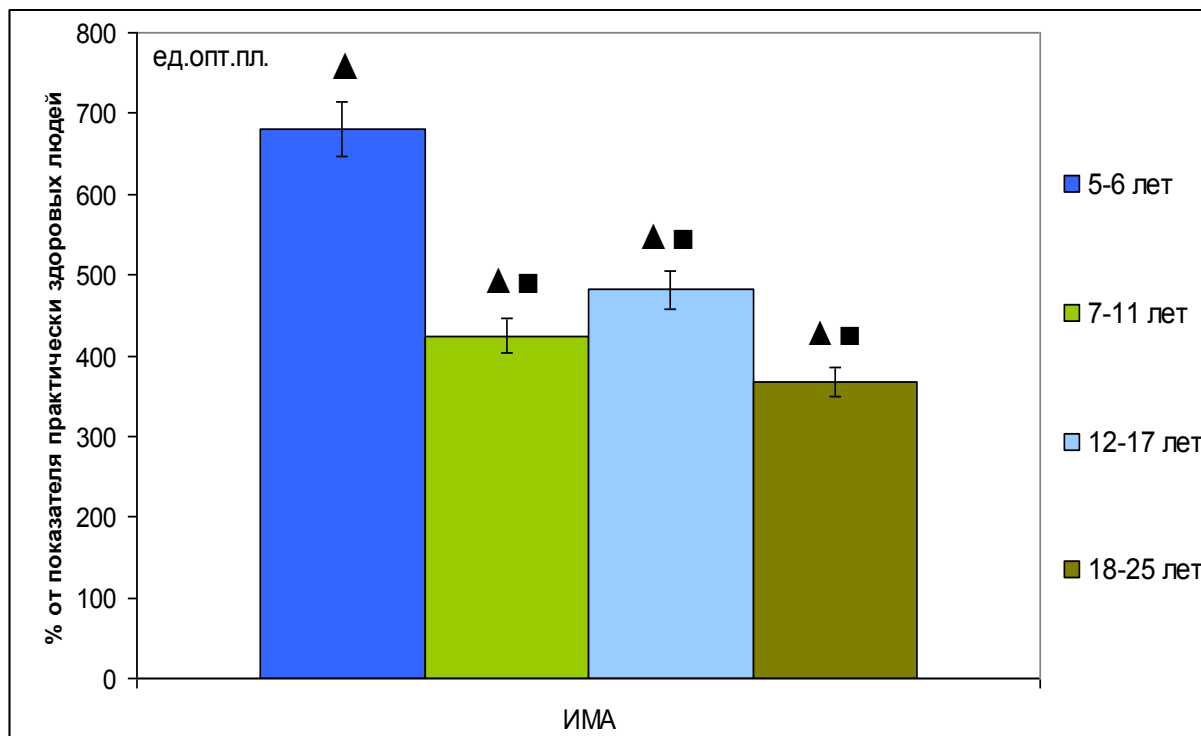


Рис. 46. Уровень ИМА плазмы крови у пациентов с ВЗК

Примечание: ▲ $p < 0,05$ – сравнение с практически здоровыми людьми соответствующей возрастной группы; ■ $p < 0,05$ – сравнение с показателями пациентов 5-6 лет, критерий Стьюдента

Прогрессированию интестинального воспаления при ВЗК способствует и нарушение в работе системы антиоксидантной защиты организма, представленной ферментативными и неферментативными соединениями (Moura F.A., et al., 2015; Dudzińska E., et al., 2018). К таковым соединениям относятся, в частности, каталаза и глутатион. В нашем исследовании на уровне тенденции отмечается снижение активности каталазы эритроцитов пациентов при увеличении их возраста, а по сравнению с показателями практически здоровых детей ее достоверное увеличение (в 1,5 раза) показано только в самом младшем возрасте – в 5-6 лет (рис. 45). В отличие от каталазы, изменение концентрации восстановленного глутатиона GSH (основного

внутриклеточного неэнзиматического антиоксиданта) при хроническом воспалении было достоверным и превышало значения здоровых людей до 1,8 раза при $p < 0,05$, причем у взрослых – при $p < 0,001$ (рис. 45).

Уровень общих сульфгидрильных групп характеризует состояние антиоксидантной системы организма, которая, регулируя механизмы свободнорадикального окисления, обеспечивает предотвращение окислительной деградации биомакромолекул (Banne A.F., Amiri A., Pero R.W., 2003). По данным нашего исследования, уровень SH-групп плазмы крови людей с ВЗК до 17 лет включительно достоверно превышал значения практически здоровых лиц соответствующего возраста, а пациенты 18-25 лет характеризовались снижением их количества на 13% ($p < 0,05$) (рис. 47). Минимальное значение уровня SH-групп плазмы крови пациентов определено в их самого младшем возрасте – в 5-6 лет.

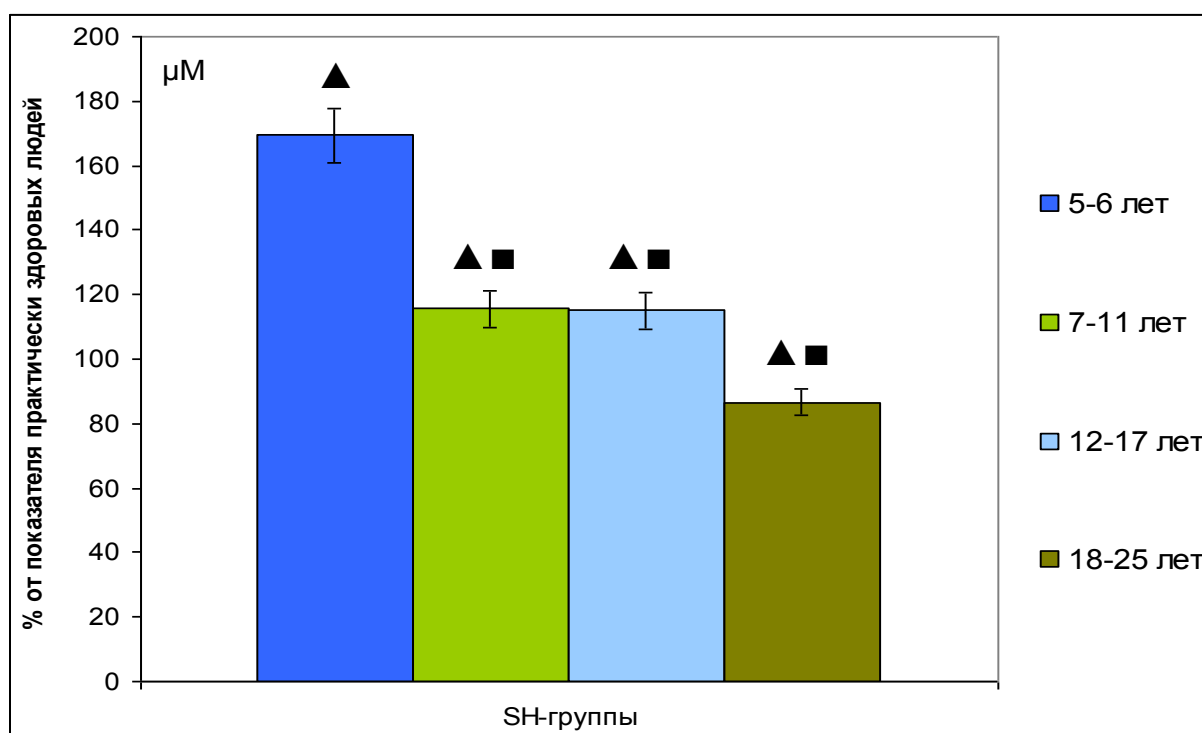


Рис. 47. Уровень SH-групп плазмы крови у пациентов с ВЗК

Примечание: ▲ $p < 0,05$ – сравнение с практически здоровыми людьми соответствующей возрастной группы; ■ $p < 0,05$ – сравнение с показателями пациентов 5-6 лет, критерий Стьюдента

Таким образом, хроническое воспаление способствует формированию выраженных сдвигов окислительного метаболизма крови практически в каждой изучаемой возрастной группе.

3.6. Корреляционные связи изучаемых параметров крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

В отличие от практически здоровых людей, у пациентов с хроническим воспалением в возрасте 5-6 лет выявлены пять корреляционных взаимосвязей между реологическими свойствами крови и ее гематологическими параметрами (рис. 48). Прямые корреляции коэффициентов деформируемости эритроцитов с МСН и уровнем СРБ, а также обратная корреляция дезагрегации эритроцитов на высокой скорости сдвига (20 с^{-1}) с RDW являлись сильными ($r = 0,90$ для всех случаев и $r = -0,90$ соответственно). Также сильной взаимосвязью являлась прямая корреляция степени спонтанной (поток-индуцированной) агрегации тромбоцитов и индекса активности ВЗК ($r = 0,90$) (рис. 48).

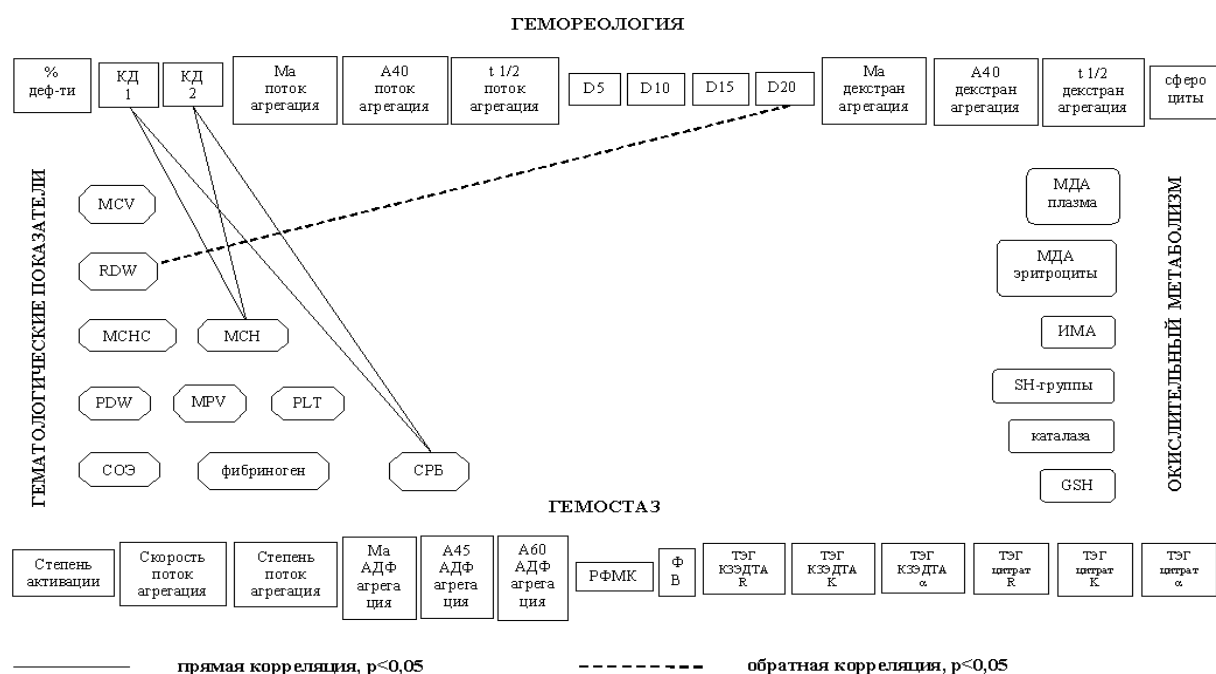


Рис. 48. Корреляционные связи у пациентов с ВЗК в возрасте 5-6 лет

У пациентов с ВЗК в возрасте 7-17 лет выявлена сорок одна корреляция, описывающая взаимосвязи и взаимозависимости различных свойств крови. Так, четыре из них отражают взаимосвязи показателей реологии крови и ее окислительного метаболизма, пять – показателей гемостаза и окислительного метаболизма крови, еще пять – между показателями гемостаза, четыре – показателей гемостаза с гематологическими свойствами анализа крови, четырнадцать – показателей реологии крови с ее гематологическими показателями, две – окислительного метаболизма крови с гематологическими параметрами ее анализа. Также выявлены семь взаимосвязей между гематологическими показателями крови (рис. 49).

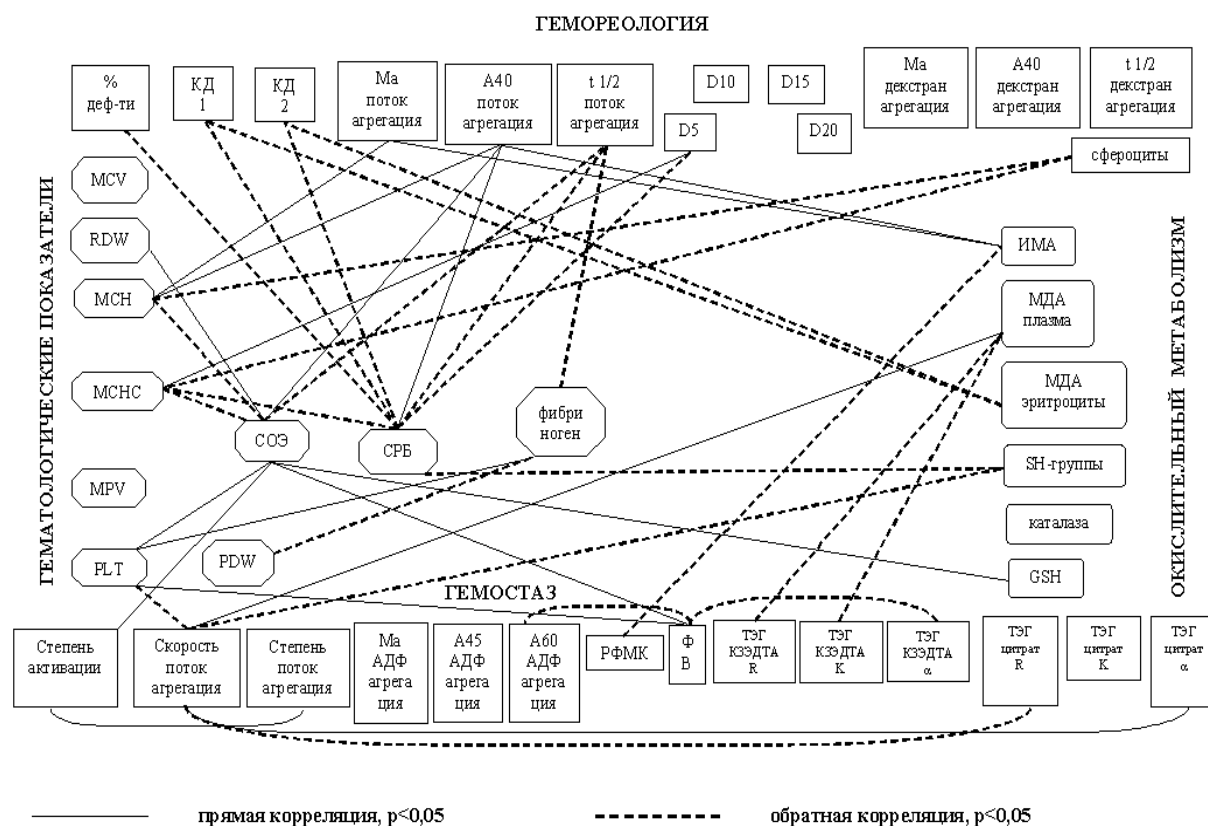


Рис. 49. Корреляционные связи у пациентов с ВЗК в возрасте 7-17 лет

Корреляция коэффициентов деформируемости эритроцитов КД 1 и КД 2 с уровнем в них МДА являются обратными взаимосвязями различной силы – средней и слабой ($r = -0,50$ и $r = -0,40$ соответственно). Прямые

корреляционные взаимосвязи степени и скорости спонтанной (поток-индуцированной) агрегации эритроцитов с уровнем ИМА в плазме крови являются слабыми ($r = 0,40$ для обоих случаев) (рис. 49).

Корреляционная взаимосвязь скорости спонтанной агрегации тромбоцитов с концентрацией в плазме крови МДА является прямой и слабой ($r = 0,40$). Корреляция параметров R и K тромбоэластограммы крови, стабилизированной КЗЭДТА, с уровнем плазменного МДА относится к обратной взаимосвязи средней силы ($r = -0,60$ и $r = -0,50$ соответственно). Аналогичная взаимосвязь была выявлена между концентрацией в плазме крови РФМК и уровнем ИМА ($r = -0,60$). Корреляционная взаимосвязь скорости спонтанной агрегации тромбоцитов и концентрации в плазме крови SH-групп является сильной обратной связью ($r = -0,70$) (рис. 49).

Прямая корреляционная взаимосвязь степени активации тромбоцитов и их спонтанной агрегации характеризуется средней силой ($r = 0,60$). Корреляция параметров R и α тромбоэластограммы крови, стабилизированной цитратом натрия, с показателем скорости спонтанной агрегации тромбоцитов относится к разнонаправленным сильным взаимосвязям ($r = -0,70$ и $r = 0,70$ соответственно). Обратная корреляционная взаимосвязь активности ФВ и параметра α тромбоэластограммы крови, стабилизированной КЗЭДТА, была сильной ($r = -0,90$), а со скоростью A_{60} процесса АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов – средней силы ($r = -0,60$) (рис. 49).

Также отмечались прямые корреляционные взаимосвязи активности ФВ с СОЭ и числом тромбоцитов ($r = 0,70$ и $r = 0,60$ соответственно). Степень активации тромбоцитов демонстрировала прямую корреляцию с СОЭ ($r = 0,50$), а скорость их спонтанной агрегации с числом тромбоцитов – обратную ($r = -0,20$) (рис. 49).

Отмечались обратные корреляции уровня СРБ с изучаемыми показателями деформируемости эритроцитов ($r = -0,50$ для всех случаев) и разнонаправленные – с параметрами A_{40} и $t_{1/2}$ их спонтанной агрегации ($r =$

0,30 и $r = -0,30$ соответственно), а также с дезагрегацией на низкой скорости сдвига (5 c^{-1}) ($r = -0,30$). МСН эритроцитов прямо коррелировала со степенью и скоростью их спонтанной агрегации ($r = 0,30$ и $r = 0,20$ соответственно) и обратно – с количеством сфероцитов ($r = -0,30$). МСНС эритроцитов прямо коррелировала с их дезагрегацией на низкой скорости сдвига (5 c^{-1}) ($r = 0,30$) и обратно – с числом сфероцитов ($r = -0,30$). Величина СОЭ разнонаправленно и с разной силой коррелировала с параметрами их спонтанной агрегации A_{40} и $t_{1/2}$ ($r = 0,40$ и $r = -0,60$ соответственно). Корреляция уровня фибриногена и $t_{1/2}$ спонтанной агрегации эритроцитов являлась обратной взаимосвязью слабой силы ($r = -0,30$) (рис. 49).

Также были отмечены разнонаправленные корреляции средней силы – содержания плазменных SH-групп с уровнем СРБ и концентрации внутриэритроцитарного глутатиона GSH с СОЭ ($r = -0,50$ и $r = 0,50$ соответственно) (рис. 49).

Кроме того, нами отмечены взаимосвязи между гематологическими свойствами крови. Уровень СОЭ разнонаправленно коррелировал с МСН и RDW ($r = -0,20$ и $r = 0,20$ соответственно) и обратно – с МСНС ($r = -0,50$). Аналогично последней корреляции, взаимосвязь МСНС с уровнем СРБ является обратной и средней силы ($r = -0,60$). Корреляционная взаимосвязь числа тромбоцитов с уровнем СОЭ и концентрацией фибриногена являлись прямыми слабыми ($r = 0,40$ и $r = 0,30$ соответственно), а концентрации фибриногена с PDW – слабой обратной ($r = -0,20$) (рис. 49).

В описываемой возрастной группе пациентов с хроническим воспалением (7-17 лет) также были выявлены корреляционные взаимосвязи изучаемых параметров с индексом активности изучаемых заболеваний. Так, отмечены обратные корреляции индекса активности ВЗК с параметром $t_{1/2}$ декстран-индуцированной агрегации эритроцитов и их МСН ($r = -0,40$ и $r = -0,20$ соответственно). Корреляции индекса активности заболеваний с числом тромбоцитов и степенью их активации являлись слабыми прямыми ($r = 0,20$ и $r = 0,40$ соответственно). Также выявлены корреляции слабой силы с уровнем

МДА и SH-групп плазмы крови ($r = 0,35$ и $r = -0,40$ соответственно). Корреляционная взаимосвязь индекса активности ВЗК и активности каталазы эритроцитов была очень сильной ($r = -0,97$).

Не менее многочисленны взаимосвязи между исследуемыми свойствами крови у взрослых пациентов. Так, одна из них характеризует взаимосвязь показателей реологии крови и ее окислительного метаболизма, еще одна – показателей гемостаза и окислительного метаболизма крови, семь – показателей гемостаза с гематологическими параметрами анализа крови, тринадцать – характеристик реологии крови с последними, три – окислительного метаболизма крови с ее гематологическими параметрами. Корреляционные взаимосвязи между показателями гемостаза крови отсутствуют. Также отмечена одна корреляция между показателями окислительного метаболизма крови и еще одна – между ее гематологическими параметрами (рис. 50).

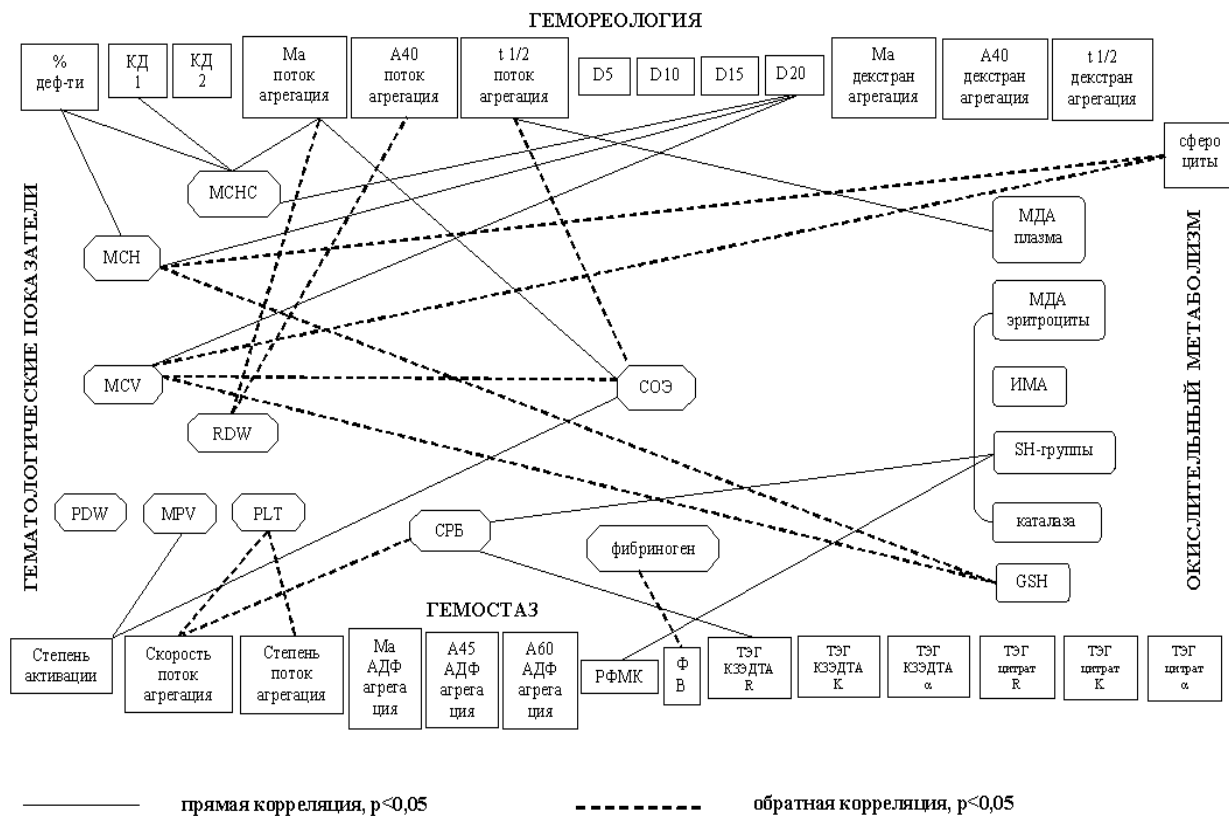


Рис. 50. Корреляционные связи у пациентов с ВЗК в возрасте 18-25 лет

Корреляция $t_{1/2}$ спонтанной агрегации эритроцитов с уровнем плазменного МДА является прямой взаимосвязью средней силы ($r = 0,60$). Сильной корреляцией являлась прямая взаимосвязь уровня SH-групп плазмы крови с концентрацией в ней РФМК ($r = 0,70$) (рис. 50).

Прямая корреляция степени активации тромбоцитов с СОЭ и их MPV относится к сильным взаимосвязям ($r = 0,70$ и $r = 0,80$ соответственно). Скорость спонтанной агрегации тромбоцитов обратно коррелирует с их числом и уровнем СРБ ($r = -0,50$ для обоих случаев), а ее степень – только с числом клеток ($r = -0,70$). Обратная взаимосвязь активности ФВ с концентрацией фибриногена относится к сильным корреляциям ($r = -0,80$), а прямая корреляция параметра R тромбоэластограммы крови, стабилизированной КЗЭДТА, с уровнем СРБ является взаимосвязью средней силы ($r = 0,65$) (рис. 50).

Отмечались прямые корреляции МСНС эритроцитов с процентом их деформируемости и КД 1, МСН при этом коррелировала только с общим количеством деформированных клеток ($r = 0,40$ для всех случаев). Также выявлены корреляции МСНС, RDW, СОЭ со степенью их спонтанной агрегации различной силы и направленности ($r = 0,50$, $r = -0,50$, $r = 0,40$ соответственно). Скорость процесса агрегации коррелировала только с RDW ($r = -0,50$), а показатель $t_{1/2}$ – с уровнем СОЭ ($r = -0,40$). Дезагрегация эритроцитов на высокой скорости сдвига (20 c^{-1}) слабо коррелировала с МСН, МСНС и MCV ($r = 0,40$ для всех случаев). Количество сфероцитов обратно коррелирует с МСН эритроцитов и их MCV ($r = -0,60$, $r = -0,50$ соответственно) (рис. 50).

Содержание SH-групп в плазме крови прямо коррелирует с уровнем СРБ ($r = 0,65$), а концентрация восстановленного глутатиона GSH в эритроцитах – обратно с их MCV и МСН ($r = -0,70$ для обоих случаев) (рис. 50). Также отмечена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем в эритроцитах МДА и активностью в них каталазы ($r = 0,60$) и обратная – между уровнем СОЭ и значением их MCV ($r = -0,40$) (рис. 50).

В описываемой возрастной группе пациентов (18-25 лет) также были выявлены корреляционные взаимосвязи изучаемых свойств крови с индексом активности изучаемых заболеваний. Так, отмечены обратные корреляции индекса активности ВЗК с % деформируемости эритроцитов ($r = -0,40$). Также выявлены соответствующие корреляции средней силы с уровнем в плазме крови МДА и ИМА ($r = 0,60$ для обоих случаев).

Таким образом, у пациентов с ВЗК выявлены корреляции, характеризующие взаимосвязь реологических и гемостазиологических свойств крови с показателями про- и антиоксидантных свойств ее компонентов. Важно подчеркнуть, что структура корреляционных графов при изучаемой патологии существенно отличается от таковой у здоровых людей в сторону повышения количества выявленных взаимосвязей.

3.7. Влияние гипербарической оксигенации на функциональные свойства крови и ее окислительный статус у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

В связи с тем, что количество пациентов с ВЗК, которым была проведена терапия ГБО, в каждой изучаемой возрастной категории составляло меньше 10 человек, мы сочли целесообразным сформировать общую группу таковых пациентов ($n = 27$).

В нашем исследовании показано, что ГБО-терапия способствует нормализации реологических свойств крови в условиях хронического воспаления. Так, в результате этого отмечается достоверное снижение (до значений у здоровых людей) степени и скорости спонтанной агрегации эритроцитов (табл. 1). Значение $t_{1/2}$ после курса ГБО остается сниженным. Кроме того, практически на всех скоростях сдвига отмечается тенденция к повышению дезагрегации эритроцитов (т.е. снижению прочности их агрегатов).

Изучение морфологии агрегатов эритроцитов после проведения курса ГБО показало значительное снижение образования «глыбчатых»

(патологических) структур агрегатов, однако плотная упаковка эритроцитов в агрегатах сохранялась.

Таблица 1

Агрегация эритроцитов у пациентов с ВЗК после курса ГБО

	Параметры		Практически здоровые люди	Пациенты с ВЗК	
				До ГБО	После ГБО
Спонтанная (поток-индуцированная) агрегация					
агрегация эритроцитов	Ma, мм		75,64±1,34	84,70±1,76 *	73,92±2,54 ●
	A ₄₀ , мм		52,51±1,70	64,93±1,80 *	52,27±2,10 ●
	t _{1/2} , с		16,80±1,04	10,77±0,71 *	11,65±0,89 *
деагрегация эритроцитов, % к Ma	скорость сдвига, с ⁻¹	5	20,23±1,68	12,79±2,53 *	17,31±2,30
		10	43,56±2,00	38,13±1,99	39,40±2,21
		15	54,84±2,22	52,33±1,54	53,66±2,22
		20	61,74±1,85	60,49±1,81	58,86±1,99
Декстран-индуцированная агрегация					
агрегация эритроцитов	Ma, мм		85,22±1,85	83,93±3,43	78,81±3,01 ●
	A ₄₀ , мм		76,14±1,59	69,70±3,38	64,19±2,93 *
	t _{1/2} , с		9,50±0,27	11,56±0,72 *	12,54±0,93 *

Примечание: * p<0,05, ** p<0,001 – сравнение с показателями практически здоровых людей; ● p<0,05, ●● p<0,001 – сравнение со значениями до проведения ГБО, критерий Стьюдента

Курс ГБО, проведенный у пациентов, приводит к улучшению другого важнейшего реологического показателя крови – деформируемости эритроцитов. Так, у этих лиц отмечалось достоверное возрастание как общего количества деформированных эритроцитов (в 1,3 раза), так и коэффициентов их деформируемости по сравнению со значениями, полученными до проведения ГБО (табл. 2).

Состояние цитоскелета эритроцитов, определяемое по количеству сфероцитов в результате термоиндукции, остается существенно нарушенным после ГБО (по сравнению с показателями практически здоровых людей). Однако при этом отмечается тенденция к снижению количества сфероцитов по сравнению с данными до проведения курса (табл. 2).

Таблица 2

Деформируемость и термоиндукция эритроцитов у пациентов с ВЗК после курса ГБО

Показатели	Практически здоровые люди	Пациенты с ВЗК	
		До ГБО	После ГБО
общая деформируемость, %	90,49±1,06	66,32±2,57 **	80,98±2,13 * ●●
КД 1	2,77±0,06	2,10±0,06 **	2,45±0,08 * ●●
КД 2	0,43±0,01	0,30±0,01 **	0,37±0,01 * ●
количество сфероцитов, %	50,65±6,70	78,88±5,24 *	71,41±6,94 *

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – сравнение с показателями практически здоровых людей; ● $p < 0,05$, ●● $p < 0,001$ – сравнение со значениями до проведения ГБО, критерий Стьюдента

Состояние мембран эритроцитов пациентов, изучаемое методом декстран-индуцированной агрегации этих клеток крови, также не улучшается после курса ГБО – степень и скорость агрегации уменьшались (табл. 1).

Данный вариант лечения приводил к небольшому, но достоверному увеличению среднего объема эритроцитов MCV, при этом RDW оставалась повышенной. Уровень МСНС, отражающий степень насыщения эритроцитов гемоглобином, у пациентов с ВЗК до и после курса ГБО существенно превышал показатель практически здоровых людей. Одновременно с этим ГБО практически не влияла на значение МСН (табл. 3).

Таблица 3

Индексы клеток крови у пациентов с ВЗК после курса ГБО

Показатели	Практически здоровые люди	Пациенты с ВЗК	
		До ГБО	После ГБО
MCV, fl	85,69±0,81	78,08±1,77 **	79,26±1,72 ** ●
RDW, %	12,00±0,11	17,35±0,78 **	17,92±0,78 **
MCH, pg	28,38±0,34	28,37±0,63	28,48±0,63
MCHC, g/l	333,94±1,05	362,52±2,90 **	359,19±2,99 **
PLT, 10 ⁹ /l	269,20±8,35	373,68±17,25 **	361,46±20,90 **
MPV, fl	8,59±0,08	8,84±0,21	8,87±0,17 ●
PDW, %	14,72±0,28	14,40±0,81	14,16±0,81

Примечание: * $p<0,05$, ** $p<0,001$ – сравнение с показателями практически здоровых людей; ● $p<0,05$, ●● $p<0,001$ – сравнение со значениями до проведения ГБО, критерий Стьюдента

Под влиянием ГБО отмечается значительное улучшение функциональных свойств тромбоцитов. Так, после курса ГБО активация тромбоцитов снижается (на 40%; $p<0,05$) (табл. 4). Не менее выраженным оказалось влияние ГБО и на процесс их спонтанной агрегации: отмечены как тенденция к снижению скорости агрегации до значений здоровых людей, так и значительное уменьшение (даже ниже, чем у последних) ее степени – на 27% (табл. 4). Однако АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов (в частности, скорость данного процесса) после ГБО возрастала (табл. 5).

Таблица 4

Активация и агрегация тромбоцитов (индуцирование потоком) у
пациентов с ВЗК после курса ГБО

Параметры	Практически здоровые люди	Пациенты с ВЗК	
		До ГБО	После ГБО
Активация (антикоагулянт – КЗЭДТА)			
Степень, усл.ед.	6,13±0,70	21,60±3,16 **	12,27±2,13 ** ●
Агрегация (антикоагулянт – цитрат натрия)			
Степень, усл.ед.	15,28±1,09	18,96±1,33 *	13,72±1,40 ●
Скорость, усл.ед.	20,03±0,96	24,63±1,34 *	20,85±1,92

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – сравнение с показателями практически здоровых людей; ● $p < 0,05$, ●● $p < 0,001$ – сравнение со значениями до проведения ГБО, критерий Стьюдента

Таблица 5

АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов у пациентов с ВЗК после курса
ГБО

Параметры	Практически здоровые люди	Пациенты с ВЗК	
		До ГБО	После ГБО
Ма, % светопр.	62,62±1,66	57,62±2,89	60,10±1,93
A ₄₅ , % светопр.	9,45±0,83	5,05±0,65 *	6,24±1,34 *
A ₆₀ , % светопр.	19,42±1,09	12,19±1,42 *	16,64±1,27 * ●

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – сравнение с показателями практически здоровых людей; ● $p < 0,05$, ●● $p < 0,001$ – сравнение со значениями до проведения ГБО, критерий Стьюдента

При изучении влияния ГБО на количество тромбоцитов значительных изменений не выявлено – число этих клеток крови оставалось повышенным как до проведения курса, так и после его окончания. Однако после окончания ГБО у пациентов с ВЗК отмечалось достоверное увеличение MPV, а PDW при этом практически не изменялась (табл. 3).

При применении ГБО обнаружена тенденция к снижению концентрации РФМК и активности ФВ в плазме крови, а содержание фибриногена практически не изменялось (табл. 6).

Таблица 6

Показатели плазменного гемостаза у пациентов с ВЗК после курса ГБО

Показатели	Практически здоровые люди	Пациенты с ВЗК	
		До ГБО	После ГБО
фибриноген, г/л	2,84±0,14	3,90±0,21 *	3,85±0,46
РФМК, $\times 10^{-2}$ г/л	3,50±0,10	15,79±1,66 **	11,88±1,51 **
ФВ, % активности	72,50±0,52	71,67±7,88	63,67±5,91

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – сравнение с показателями практически здоровых людей; ● $p < 0,05$, ●● $p < 0,001$ – сравнение со значениями до проведения ГБО, критерий Стьюдента

Изучение влияния ГБО на параметры тромбоэластограммы крови пациентов, стабилизированной цитратом натрия, выявило значительное увеличение угла α , однако показатель R, отражающий процесс инициализации свертывания крови, имел тенденцию к возрастанию. Стабилизация крови КЗЭДТА, напротив, приводила к бóльшей выраженности состояния гиперкоагуляции крови после окончания курса (отмечены снижение R, уменьшение K и возрастание угла α , $p < 0,05$) (табл. 7).

Тромбоэластограмма крови у пациентов с ВЗК после курса ГБО

Параметры	Практически здоровые люди	Пациенты с ВЗК	
		До ГБО	После ГБО
Антикоагулянт – КЗЭДТА			
R, мин	14,60±0,84	11,82±1,05 *	11,40±0,39 *
K, мин	5,70±0,34	4,82±0,84 *	3,57±0,17 **
α, градусы	33,61±1,58	42,98±2,33 *	47,07±1,63 ** ●
Антикоагулянт – цитрат натрия			
R, мин	17,69±1,47	16,93±2,09	19,29±1,76
K, мин	8,92±1,22	8,32±2,11	6,52±0,73
α, градусы	25,13±2,95	32,60±3,69	33,79±2,86 *

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – сравнение с показателями практически здоровых людей; ● $p < 0,05$, ●● $p < 0,001$ – сравнение со значениями до проведения ГБО, критерий Стьюдента

Помимо выраженной коррекции некоторых реологических и гемостазиологических свойств, применение ГБО в терапии ВЗК способствует значительному снижению проявлений ОС и интенсификации антиоксидантной защиты. По нашим данным, после курса ГБО концентрация МДА в плазме крови пациентов снижалась на 20% ($p < 0,05$), а в эритроцитах отмечалась лишь тенденция к ее уменьшению (табл. 8). Несмотря на то, что после проведения ГБО содержание ИМА у лиц с ВЗК значительно превышало показатели практически здоровых людей, при этом выявлялась тенденция к его снижению относительно состояния до процедуры.

Влияние ГБО на окислительный метаболизм и антиоксидантную активность
крови у пациентов с ВЗК

Показатели	Практически здоровые люди	Пациенты с ВЗК	
		До ГБО	После ГБО
Окислительный метаболизм крови			
Плазма			
МДА, нмоль/мл	1,02±0,05	1,45±0,08 **	1,14±0,08 ●
ИМА, ед.опт.пл.	0,0861±0,01	0,3470±0,04 **	0,3283±0,03 **
Эритроциты			
МДА, нмоль/мл	5,65±0,34	8,40±0,60 *	7,40±0,47 *
Антиоксидантная активность крови			
Плазма			
SH-группы, μМ	286,46±12,05	298,06±14,11	314,86±11,56
Эритроциты			
каталаза, ед.акт./г Нв	25,73±0,93	28,64±1,40	32,38±2,60 *
GSH, мкмоль/г Нв	5,18±0,20	6,41±0,35 *	7,95±0,59 * ●

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ – сравнение с показателями практически здоровых людей; ● $p < 0,05$, ●● $p < 0,001$ – сравнение со значениями до проведения ГБО, критерий Стьюдента

Проведение ГБО приводит к повышению в эритроцитах активности каталазы и концентрации основного внутриклеточного неэнзиматического антиоксиданта – восстановленного глутатиона GSH (в 1,13 раза и 1,2 раза соответственно; $p < 0,05$). При этом также отмечена тенденция к повышению количества общих сульфгидрильных (тиоловых) групп в плазме крови

пациентов, характеризующих состояние антиоксидантной системы организма (табл. 8).

Таким образом, применение ГБО способствует значительной коррекции гемореологических и гемостазиологических свойств крови у пациентов с ВЗК, а также снижению проявлений ОС и интенсификации антиоксидантной защиты.

Кроме этого, нами также проведено исследование корреляционных взаимосвязей изучаемых свойств крови пациентов после применения ГБО. Так, три из них отражают взаимосвязи показателей реологии крови и ее окислительного метаболизма, еще три – показателей гемостаза и окислительного метаболизма крови, две – между показателями гемостаза, девять – между показателями реологии крови и гематологическими параметрами ее анализа (рис. 51).

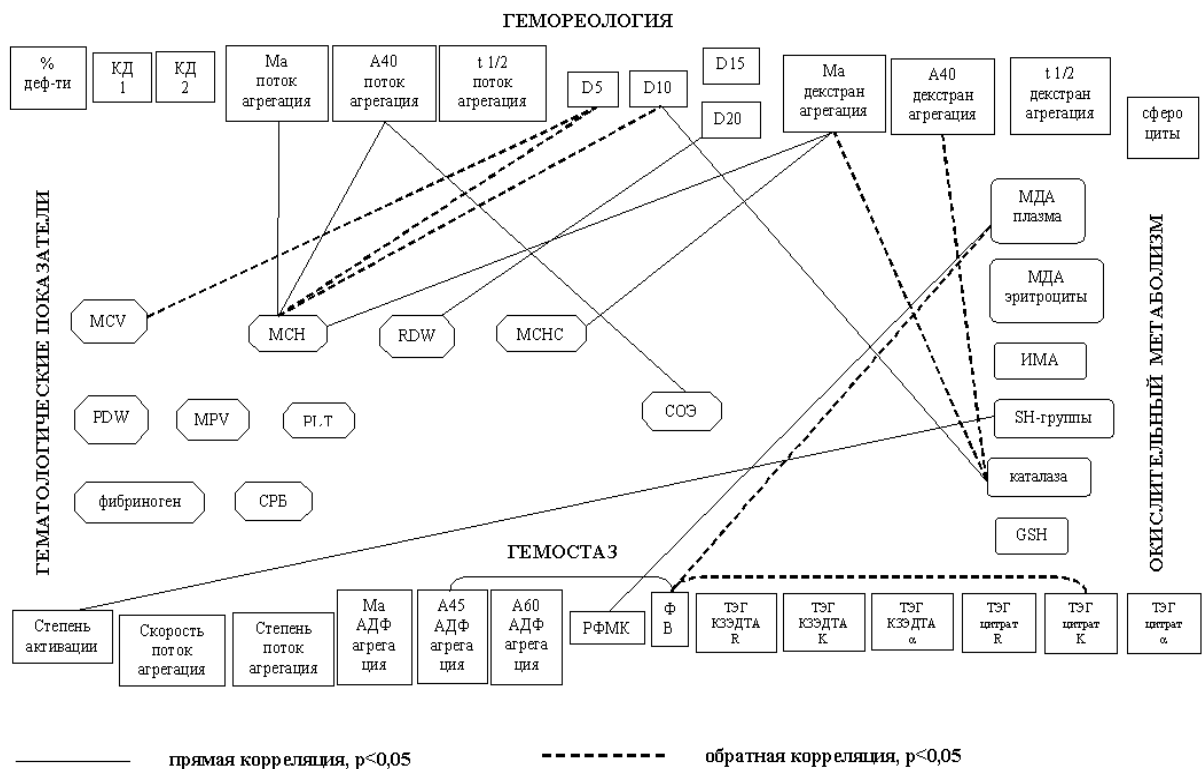


Рис. 51. Корреляционные связи у пациентов с ВЗК после курса ГБО

Корреляция активности каталазы эритроцитов со степенью и скоростью их декстран-индуцированной агрегации и со степенью дезагрегации на скорости сдвига 10 с^{-1} является разнонаправленными взаимосвязями различной силы – слабой и средней ($r = -0,40$ и $r = 0,50$ соответственно). Корреляция уровня МДА плазмы крови с концентрацией в ней РФМК и активностью ФВ характеризуется сильными разнонаправленными взаимосвязями ($r = 0,70$ и $r = -0,80$ соответственно), а прямая взаимосвязь уровня SH-групп со степенью активации тромбоцитов характеризовалась слабой силой ($r = 0,40$) (рис. 51). Были отмечены сильные корреляционные взаимосвязи активности ФВ со скоростью A_{45} процесса АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и с параметром К тромбоэластограммы крови, стабилизированной цитратом натрия ($r = 0,90$ и $r = -0,70$ соответственно).

Также была выявлена прямая корреляционная взаимосвязь величины СОЭ со скоростью их спонтанной агрегации A_{40} ($r = 0,50$) и обратная – концентрации ИМА с индексом активности заболеваний ($r = -0,40$).

Отмечались разнонаправленные корреляции средней силы показателя МСН эритроцитов со степенью и скоростью их спонтанной агрегации ($r = 0,50$) и дезагрегацией на скорости сдвига 5 с^{-1} и 10 с^{-1} ($r = -0,50$). Аналогичными по силе являлись корреляционные взаимосвязи МСV с D_5 ($r = -0,50$) и RDW с D_{20} ($r = 0,50$). Кроме того, также отмечена корреляционная взаимосвязь степени декстран-индуцированной агрегации эритроцитов с их МСН и МСНС ($r = 0,40$) (рис. 51).

Подводя итог, следует заключить, что гипербарическая оксигенация способствует снижению степени сопряженности изучаемых показателей, что указывает на повышение адаптивных резервов у пациентов с ВЗК.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящая диссертационная работа посвящена изучению функциональных свойств клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов) в процессе онтогенеза. Значительная роль в обеспечении процессов жизнедеятельности, в том числе транспортных функций крови, принадлежит ее окислительному метаболизму. В связи с этим мы исследовали взаимосвязи реологических и гемостазиологических свойств крови с про- и антиоксидантными характеристиками ее компонентов у здоровых людей различных возрастных групп. При изменении функционирования организма, в частности при воспалении, изучаемые свойства крови значительно модифицируются. Поэтому мы также изучили функционально-метаболические свойства крови в условиях хронического воспаления, а именно у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, в процессе их роста и развития.

Известно, что одним из факторов, определяющих процесс агрегации эритроцитов и их деформируемость, являются свойства мембран этих клеток крови. В литературе представлены многочисленные данные, характеризующие плазмалемму эритроцитов у людей младше 18 лет. Выявлены разнонаправленные зависимости содержания омега-3 и -6 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот у лиц 3-8 лет от их пола и возраста, а у новорожденных – вязко-эластических свойств и кальций-аккумулирующей функции мембран эритроцитов от параметров физического развития (Даваа Я.Х., Шубина М.В., Терещенко С.Ю., 2011; Wolters M., et al., 2014). По сравнению с людьми 8-12 лет у здоровых детей 4-7 лет в мембранах были выявлены возрастные изменения их структурно-метаболических показателей (накопление лизофосфатидилхолина и свободных жирных кислот, снижение концентрации альфа-токоферола, повышение показателя микровязкости белок-липидного слоя) (Колодяжная Т.А., Зайцева О.И., Терещенко В.П., Манчук В.Т., 2009). В мембранах

эритроцитов детей 11-14 лет выявлено достоверное увеличение триацилглицерола по сравнению с людьми 7-10 лет (Карачинцева Н.В., 2004). Концентрации большинства жирных кислот в фосфолипидах эритроцитарной мембраны после рождения изменяются разнонаправленно и достигают значений взрослых людей до второго года жизни, а самый высокий процент содержания линоленовой и трансжирных кислот был обнаружен в возрасте от 6 до 9 лет (Laryea M., Cieslicki P., Diekmann E., Wendel U., 1990). Одновременно с этим у людей в возрасте до 17 лет отмечается дефицит омега-3 жирных кислот в составе эритроцитарных мембран (Калинченко С.Ю. с соавт., 2018). Отмечено, что снижение текучести глубокого слоя липидов и мембранных молекулярных комплексов в области белково-липидных контактов более характерно для детей школьного возраста, чем для дошкольников (Терещенко В.П., Яворская Н.В., Зайцева О.И., Колодяжная Т.А., 2005). Однако в дошкольном возрасте выявлена большая проницаемость эритроцитарных мембран (Селин А.Д., Терехина Н.А., Терехин Г.А., 2022).

Структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов школьников также определяется исходным вегетативным тонусом организма (Зайцева О.И. с соавт., 2006).

Изменение формы эритроцитов, определяемой citoархитектоникой их мембраны, способствует нарушению реологии красных клеток крови. При повышении хронологического возраста крыс отмечено увеличение количества измененных форм эритроцитов, что сопровождается снижением их спонтанной агрегации (Котова Т.В., Гришан М.А., 2020). Аналогичные данные выявлены и у детей. В крови новорожденных с признаками перинатальной гипоксии регистрируется более выраженный (по сравнению с новорожденными без гипоксии) анизоцитоз и пойкилоцитоз, а эритроциты характеризуются высокой нестабильностью мембран, оцениваемой по изменениям ее высоты и состоянию цитоскелета. Выявленные изменения сохраняются у данной категории детей через 7 суток после рождения

(Денисенко О.Д., 2023). В дошкольном возрасте (с 3-х до 6 лет) и у младших школьников (7-9 лет) отмечается тенденция к повышению количества обратимо и необратимо измененных форм клеток (Медведев И.Н., Карпова Г.Г., 2011а; Карпова Г.Г., Медведев И.Н., 2013). Однако получены и противоположные результаты (Нагибина Е.В., 2013). Данные сканирующей зондовой микроскопии выявили, что эритроциты детей в возрасте одного года значительно меньше по диаметру и высоте по сравнению с людьми 6-7 лет и 14 лет. Изучаемые геометрические характеристики эритроцитов детей одного возраста практически не отличались, при этом у девочек выявлена тенденция к увеличению размеров клеток (Мельченко Е.А., Бондарь Т.П., 2014).

Существует мнение, что именно отношение площади эритроцита к его объему является параметром, в первую очередь определяющим деформируемость этих клеток (Namvar A., et al., 2021). У детей обоих полов по достижении 6-месячного возраста отмечается значительное снижение MCV, RDW, MCH; обратная направленность выявлена до 18 лет включительно (Zierk J., et al., 2015; Stockklausner C., et al., 2021; Bohn M.K., Wilson S., Steele S., Adeli K., 2023). Противоположные результаты отмечены (Flegar-Meštrić Z., Nazor A., Jagarinec N., 2000; El-Hazmi M.A., Warsy AS., 2001; Pluncevic Gligoroska J., et al., 2019). Для школьниц-спортсменок в возрасте 10-12 лет характерно повышение MCV по сравнению с мальчиками, а в возрастной группе от 13 до 16 лет оно становится более значимым (Chalcarz W., Radzimirska-Graczyk M., 2009). Уровень значений индексов эритроцитов детей и подростков также зависит от географического места и климатических условий проживания, а также групповой принадлежности группы крови (Гильмиярова Ф.Н. с соавт., 2012; Агаджанян Н.А., Цатурян Л.Д., Кувандыкова Р.Х., 2015; Чернова Г.В. с соавт., 2019; Haileslasie H., et al., 2020). В нашем исследовании в процессе роста и развития здоровых людей увеличение спонтанной (поток-индуцированной) агрегации эритроцитов, снижение их деформируемости и изменение состояния цитоскелета

мембраны сопровождаются увеличением среднего объема MCV, возрастом MCH и снижением MCHC.

Возрастные и половые различия выявлены и при изучении электрофоретической подвижности эритроцитов (ЭФПЭ), определяемой поверхностным зарядом их мембраны. Так, женщины характеризуются более высокой ЭФПЭ, чем мужчины (Матюшичев В.Б., Шамратова В.Г., 2007). Для мальчиков, в частности 4-6 лет и в отличие от взрослых, определена более высокая частота встречаемости субпопуляций клеток с повышенной ЭФПЭ, чем у девочек. У девочек, как и у девушек 17-19 лет, средняя ЭФПЭ значительно выше, чем у мальчиков того же возраста (Ахунова А.Р., 1998).

Не менее важную роль в определении агрегации эритроцитов играют физико-химические свойства плазмы крови, в частности изменение концентрации и структуры крупномолекулярных белков. Идентификация протеома плазмы крови здоровых новорожденных, детей раннего возраста до 1 года, от 1 до 5 лет, взрослых людей определила значительное несоответствие экспрессии белков роста, иммунного ответа, системы кроветворения новорожденных детей аналогичным параметрам у лиц старшего возраста и взрослых (Bjelosevic S., et al., 2017). Отдельное исследование посвящено проблеме оптимального измерения уровня фибриногена и его заместительной терапии у детей (Huisman E.J., Crighton G.L., 2021). Отмечено, что фибриноген новорожденных имеет повышенное содержание сиаловой кислоты по сравнению с фибриногеном взрослых (Andrew M., 1995b). Присоединение сиаловой кислоты к гликану IgG обеспечивает его противовоспалительные свойства, тем самым ослабляя воспаление, инициированное аутоантителами (Giancchetti E., Arena A., Fierabracci A., 2021). Фибриноген у лиц в возрасте 3-х лет и 11-16 лет функционально более активен по сравнению со взрослыми людьми и имеет большую молекулярную массу альфа-цепи (Ignjatovic V., Ilhan A., Monagle P., 2011). Свойства других белков плазмы крови, способствующих агрегации эритроцитов (альбуминов, глобулинов, различных ферментов) в процессе

роста и развития людей, скорее всего, также изменяются. В нашем исследовании уровень фибриногена плазмы крови у лиц всех изучаемых возрастных групп не превышал референсных значений (2-4 г/л), однако в младшем возрасте значение показателя было ниже, чем у людей 12-17 лет ($p < 0,05$). При этом у последних концентрация данного белка уже соответствовала уровню взрослых, что отражает его возрастное становление (рис. 5).

Таким образом, мы предполагаем, что совокупность вышеперечисленных факторов может объяснить результаты настоящего исследования по изучению деформируемости и агрегационных свойств эритроцитов практически здоровых людей в зависимости от их возраста.

В литературе подчеркиваются значительные отличия функциональных свойств тромбоцитов и компонентов системы гемостаза новорожденных и детей более старших возрастных групп от аналогичных характеристик взрослых людей (Момот А.П., Легкий С.В., Бриль Ю.А., 2018; Mousa S.O., 2021). У лиц младше 15 лет по сравнению со здоровыми взрослыми людьми отмечается снижение экспрессии интегрина GPIIb/ GPIIIa тромбоцитарной мембраны (Hézard N., et al., 2003; Ignatova A.A., et al., 2019). Нами в условиях искусственного сдвигового потока определена минимальная степень активации тромбоцитов (в возрасте до 11 лет включительно), свидетельствующая о невысоком сродстве рецепторов клеточных мембран к соответствующим лигандам. Аналогичный результат получен и при изучении спонтанной (поток-индуцированной) агрегации тромбоцитов.

Возрастные изменения реактивности тромбоцитов также зависят от используемого агониста их активации. Референсные интервалы функциональных тестов тромбоцитов (агрегации, индуцированной ристоцетином, АДФ, коллагеном, эпинефрином, арахидоновой кислотой, ионофором кальция, а также реакции высвобождения АТФ) у детей старше 1 года не отличаются от таковых у взрослых людей (Bonduel M., et al., 2007; Ravn H.B., 2017). Способность пептида, активирующего рецептор тромбина

(thrombin receptor activating peptide, TRAP), связывать фибриноген у детей 1-10 лет и подростков 11-18 лет аналогична показателю взрослых людей, а у новорожденных снижена. Также авторы показывают, что значение АДФ-индуцированной агрегации даже в подростковом возрасте не достигает уровня взрослых людей, а у новорожденных отмечено ингибирование этого процесса, стимулированного не только АДФ, но и арахидоновой кислотой (в отличие от индукции коллагеном) (Halimeh S., et al., 2010; Hardy A.T., et al., 2018; Herken K., et al., 2021). Подобные результаты получены и в нашем исследовании.

В литературе есть данные, описывающие у лиц детского возраста как различия в протеоме тромбоцитов, так и изменения концентрации белков системы гемостаза (Cini C., et al., 2015). У тромбоцитов новорожденных отмечена гиперреактивность к ФВ, объясняемая наличием сверхбольших высокомолекулярных мультимеров этого белка, а также отсутствие тромбоспондина и снижение количества молекул интегрин GPIIb/ GPIIIa (Hardy A.T., et al., 2018; Herken K., et al., 2021). Предполагается, что принципиальные различия уровня ФВ на первом году жизни детей по сравнению со взрослыми людьми и подростками связаны с физиологическим развитием системы ABO (Klarmann D., et al., 2010). У самых маленьких детей (1-6 месяцев) обнаруживается высокий уровень ФВ с последующим его снижением в старших возрастных группах (Appel I.M., et al., 2012). У мальчиков 13 лет отмечено возрастание уровня ФВ и FVIII после значительной физической нагрузки, которое может быть опосредовано бета-адренорецепторами через NO-зависимый механизм (Ribeiro J., et al., 2007; Jilma B., et al., 1997). Однако между детьми 1-5 лет, 6-10 лет, 11-18 лет и взрослыми существенного различия в значениях уровня антигена ФВ и его активности, фибриногена, фактора VII, PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1, ингибитор активации плазминогена I типа) и активируемого тромбином ингибитора фибринолиза не выявлено, в отличие от уровня тканевого фактора и D-димеров в 1-5 лет (Sosothikul D., Seksarn P., Lusher J.M., 2007).

По нашим данным, содержание ФВ в 12-17 лет превышало аналогичный показатель у лиц младшего возраста, однако по сравнению со значениями у взрослых людей его уровень оказался значительно сниженным. Содержание 75-80% ФВ в крови обусловлено его постоянной секрецией эндотелиальными клетками (Giblin J.P., Hewlett L.J., Hannah M.J., 2008). Кроме этого белка, в регуляции функции эндотелия также участвуют оксид азота, его метаболиты (нитриты, нитраты) и эндотелин-1. У здоровых детей 1-17 лет уровень этих биологически активных веществ не зависел от возраста и пола (Михно В.А., Богомолова И.К., 2012). Функция эндотелия, оцениваемая с помощью реактивной гиперемической тонометрии периферических артерий, у лиц 10-17 лет с возрастом увеличивалась и по-разному зависела от пола (Radtke T., et al., 2012; Mueller U.M., et al., 2017).

Значительное снижение факторов свертывания крови (фибриногена, FII, FIX, FXI и XII) и ингибиторов коагуляции протеинов С и S характерно для людей младшей возрастной группы (Appel I.M., et al., 2012; Attard C., et al., 2013; Toulon P., et al., 2016). Как уже было отмечено выше, уровень фибриногена плазмы крови у лиц всех изучаемых возрастных групп не превышал референсных значений 2-4 г/л.

Особое внимание уделяется определению содержания витамин К-зависимых факторов свертывания крови (FII, FIX, FX) в детском возрасте и проблеме геморрагической болезни новорожденного (или витамин К-дефицитных кровотечений) (Иванько О.Г., Соляник А.В., Пашенко И.В., 2017; Darlow B.A., Phillips A.A., Dickson N.P., 2011). Концентрация витамин К-зависимых факторов свертывания у новорожденных составляет 30-50% от показателей взрослых (Красталёва И.М., Шишко Г.А., Севрук О.В., Тимошина Л.А., 2014). У новорожденных детей отмечено снижение способности плазмы крови генерировать тромбин (на 50% от значения взрослых людей), а на протяжении всего периода детства – на 20% (Andrew M., 1995a). Полученные нами данные о снижении у лиц младше 18 лет

количества РФМК (маркера тромбинемии) более чем в 2 раза по сравнению с их уровнем у взрослых соответствуют этим результатам.

С применением методов тромбоэластометрии и тромбоэластографии на аппаратуре последнего поколения определены референсные интервалы лабораторных параметров коагуляции и различия между ними для новорожденных, младенцев, маленьких детей (до 5 лет включительно), детей старшего возраста (6-10 лет) и подростков (11-16 лет), а также подтверждена концепция развивающегося гемостаза крови (Леонтьев М.А., Родзаевская Е.Б., 2018; Theodoraki M., et al., 2020; Moynihan K.M., et al., 2021). Система гемостаза у здоровых детей является не только развивающейся, но и функциональной за счет обеспечения эффективного гемостатического баланса в каждой возрастной группе (Kuhle S., Male C., Mitchell L., 2003). В нашем исследовании гиперкоагуляция крови отмечена только до 11 лет включительно. Кроме того, крайне важно подчеркнуть роль комплексного подхода к оценке агрегационной функции тромбоцитов и состояния плазменного гемостаза для достижения оптимальных референсных интервалов при анализе эффективности и безопасности персонифицированной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии у детей, в особенности у недоношенных новорожденных (Маджидова Ё.Н., Ахмедова З.Ш., 2018; Гордеева О.Б. с соавт., 2022).

Немаловажную роль в функционировании системы гемостаза играют и генетические факторы. У детей в возрасте от 10 месяцев до 17 лет (как в контрольной группе, так и с ишемическим инсультом) выявлены различные частоты полиморфизмов генов гемостаза и фибринолиза: FGB (бета-цепь фибриногена), GPIIa, FV (фактор Лейдена), PAI-1 (Громыко О.Е. с соавт., 2014). Подобные результаты получены в контрольной группе здоровых людей при определении у пациентов детского возраста генетических предикторов развития тромботических осложнений при врожденных пороках сердца и тромбогенного риска при кровоточивости на фоне дисплазии соединительной ткани (Лугачёва Ю.Г. с соавт., 2015; Строзенко Л.А. с соавт.,

2020). Для детей аналогичных возрастных групп, перенесших венозные тромбозы, также характерны мутации в генах VII, XIII факторов свертывания и гиперагрегация тромбоцитов (Малюжинская Н.В. с соавт., 2018). Актуальность выявления наследственных факторов тромбогенного риска определена и у новорожденных (Филиппова О.А., 2023).

В экспериментальных условиях и у взрослых людей выявлена гормональная зависимость функциональных свойств тромбоцитов. Истощение гормонов в результате овариоэктомии у взрослых самок свиней усиливает агрегацию тромбоцитов и секрецию АТФ из плотных гранул, а также увеличивает количество рецепторов эстрогена, концентрацию белков теплового шока, синтазы оксида азота, матриксной металлопротеиназы-2 и фактора роста тромбоцитов-BB (Bracamonte M.P., Rud K.S., Owen W.G., Miller V.M., 2002). Выявлены зависимые от пола и возраста свиней изменения АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, содержания и скорости секреции АТФ, концентрации поверхностных белков тромбоцитов (GPIIb/ GPIIIa и Р-селектина), рецепторов эстрогенов, прогестерона-BB и андрогена (Jayachandran M., et al., 2004). Кроме того, агрегация тромбоцитов колеблется в течение менструального цикла женщин, уменьшаясь с увеличением уровня эстрогена, а андрогены усиливают производство и агрегацию этих клеток крови (Suzuki S., Matsuno K., Kondoh M., 1995; Weidemann W., Hanke H., 2002).

Количество тромбоцитов и их индексы также играют важную роль в определении гемостаза крови. У детей обоих полов по достижении 6-месячного возраста отмечается возрастание числа тромбоцитов; обратная направленность выявлена до 18 лет включительно (Zierk J., et al., 2015; Stockklausner C., et al., 2021). Получены и противоположные результаты (Flegar-Meštrić Z., Nazor A., Jagarinec N., 2000; Bohn M.K., Wilson S., Steele S., Adeli K., 2023). У детей 2-14 лет и 12-17 лет, особенно у мальчиков, отмечена тенденция к увеличению числа и объема тромбоцитов по сравнению со взрослыми и пожилыми людьми (Maciejczyk M., Zalewska A., Ładny JR.,

2019; Haileslasie H., et al., 2020). Уровень значений индексов тромбоцитов детей и подростков также зависит от физической нагрузки и географического места проживания (Агаджанян Н.А., Цатурян Л.Д., Кувандыкова Р.Х., 2015; Ribeiro J., et al., 2007; Buseri F.I., Siaminabo I.J., Jeremiah Z.A., 2010; Haileslasie H., et al., 2020). По нашим данным, максимальное число тромбоцитов, выявленное в возрасте до 7 лет, не отличалось от показателя взрослых. Значения MPV людей всех возрастных групп не только имели тенденцию к увеличению с возрастом, но и превышали таковые у взрослых. Подобные результаты получены и при изучении PDW.

Обобщив вышесказанное, можно сделать вывод о значительном изменении функциональных свойств тромбоцитов и параметров системы гемостаза в процессе роста и развития человека и влиянии различных факторов на эти свойства крови.

СРО играет значительную роль в функционировании многих жизненно важных процессов, а окисление липидов и белков компонентов крови – в определении реологических и гемостазиологических свойств крови (Mas-Bargues C., et al., 2021). Литературные данные отмечают различные уровни и активность показателей ОС и АОС у детей. Так, самые низкие концентрации маркеров ОС плазмы крови (АОРPs и МДА) выявлены в возрасте 2-14 лет (Maciejczyk M., Zalewska A., Ładny JR., 2019). Полученные нами результаты о минимальной концентрации МДА в эритроцитах и ИМА плазмы крови у людей до 11 лет включительно и до 7 лет соответствуют этим данным. Антиоксидантные ферменты эритроцитов ГП и СОД имеют низкую активность у детей 2-14 лет по сравнению со взрослыми и пожилыми людьми (в отличие от каталазы). Уровень восстановленного глутатиона плазмы крови в 2-14 лет был ниже, чем у взрослых людей, но выше показателя пожилых; это, по мнению авторов, может свидетельствовать о возрастной незрелости механизмов защиты от ОС и излишнего производства АФК (Maciejczyk M., Zalewska A., Ładny JR., 2019). Противоположные данные выявлены у подростков 13-14 лет (Тепленький М.П. с соавт., 2019). Кроме того,

отмечены особенности генотипирования крови детей различных национальностей по полиморфизму генов глутатион-S-трансферазы (фермента, использующего восстановленный глутатион GSH в реакциях связывания и детоксикации многочисленных соединений, включая ксенобиотики) (Беляева Е.В., Первушина О.А., 2012; de Oliveira B.F.A., et al., 2018). По нашим данным, активность каталазы в эритроцитах с возрастом увеличивалась, ее наименьшие показатели отмечены у лиц в возрасте до 11 лет включительно, а в 12-17 лет не отличались от показателей взрослых людей (в отличие от концентрации внутриэритроцитарного глутатиона и уровня SH-групп плазмы крови).

Разнонаправленное влияние на окислительно-восстановительный статус крови подростков оказывают интенсивные физические нагрузки, а также гормональный фон (Benitez-Sillero J.de D., et al., 2009; Zalavras A., et al., 2015; Llorente-Cantarero F.J., et al., 2021). Усилению ОС способствует дефицит гормонов роста у детей 9 лет и влияние андрогена, а тестостерон ингибирует прооксидантную способность нейтрофилов *in vitro* и отрицательно коррелирует с уровнем АФК (Mohn A., et al., 2005; Alonso-Alvarez C., et al., 2007; Marin D.P., et al., 2010; Kogawa T., Nishimura M., Kurauchi S., Kashiwakura I., 2012).

Таким образом, в процессе роста и развития детей свойства про- и антиоксидантной системы крови значительно изменяются.

Как уже упоминалось ранее, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – иммунопатологические состояния, характеризующиеся хроническим прогрессирующим воспалительно-деструктивным поражением желудочно-кишечного тракта (кишечника) с неизвестной этиологией, все чаще выявляемые у молодой части населения (Горелов А.В., Каннер Е.В., 2018). Помимо генетической предрасположенности, дефектов врожденного и приобретенного иммунитета, особенностей кишечной микрофлоры и различных факторов окружающей среды, значительную роль в развитии и усугублении этой патологии играют микроциркуляторное русло и

развивающийся ОС. Нами показаны выраженные нарушения важнейших гемореологических и гемостазиологических свойств крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника по сравнению с практическими здоровыми людьми: усиление агрегации эритроцитов и тромбоцитов, нарушение дезагрегации эритроцитов, снижение их деформируемости, изменение гемостаза и качественных характеристик клеток крови. Также у этой категории пациентов выявлены характерные проявления ОС – повышение концентрации МДА плазмы крови и эритроцитов, увеличение уровня плазменного ИМА, разнонаправленные изменения показателей антиоксидантной защиты. Полученные результаты согласуются с данными литературы. При этом у пациентов нами найдены значительные межвозрастные различия изучаемых параметров крови (при сравнении с аналогичными показателями в возрасте до 7 лет). Причины таковых отличий могут быть следующими: различная локализация воспаления при каждой нозологии, отличающаяся от взрослых пациентов, в том числе по гистологическим признакам, изменение формы (фенотипа) заболевания в процессе роста, применение медикаментозной терапии, специфической для конкретной нозологии, возраста пациента, степени активности заболевания (Kirschner B.S., 1998; Robert M.E., Tang L., Hao L.M., Reyes-Mugica M., 2004; Kelsen J., Baldassano R.N., 2008; Duricova D., et al., 2014; Ruel J., et al., 2014; Oliva-Hemker M., et al., 2015; Gasparetto M., et al., 2016; Afzali A., Katz S., 2018). Кроме того, отмечаются различные результаты гендерной зависимости тяжести острых и хронических воспалительных заболеваний человека (Lefèvre N., et al., 2017; Kosyreva A.M., et al., 2020).

У практически здоровых людей старше 7 лет выявлены корреляционные взаимосвязи различной направленности и силы между показателями реологии крови и ее окислительного метаболизма, а у лиц с ВЗК этого же возраста отмечены корреляции показателей про- и антиоксидантной системы не только с параметрами гемореологии, но и гемостаза. Можно полагать, что принципиальные различия в характере

изучаемых корреляционных взаимосвязей обусловлены особенностями функционирования крови как здоровых людей младше 18 лет, так и страдающих воспалением, отмеченными не только в литературе, но и в результате настоящего исследования.

Состояние постоянного воспаления, ишемии и гипоксии при ранах, хронических язвах (синдром диабетической стопы), аутоиммунных (системная красная волчанка, ревматоидный артрит) и других (церебральный паралич, инсульт, острый коронарный синдром, аутизм, онкология) заболеваниях может быть купировано усилением оксигенации тканей (Thom S.R., 2011). Этот эффект достигается с помощью ГБО за счет растворения кислорода в плазме крови при давлении выше атмосферного (в диапазоне 1,5-3 АТА) в искусственных условиях (в одно- или многоместных камерах) (Harch P., McCullough V., 2010).

Изучению влияния ГБО на воспаление при ВЗК посвящено значительное количество как экспериментальных работ, так и проведенных в условиях клиники, причем основной категорией пациентов были взрослые люди (Григорьева Г.А., Полякова Л.В., Голышева И.В., 2011; Akin M.L., et al., 2002; Altinel O., et al., 2011; Parra R.S., et al., 2015; Takemura A., et al., 2019; Wu X., et al., 2021; Kaur H., Kochhar G.S., Dulai P.S., 2023). Применение ГБО в комплексе со стандартной терапией способствует снижению индекса активности этих заболеваний, содержания провоспалительных цитокинов, уровня СРБ, фекального кальпротектина, увеличению частоты ремиссии и улучшению качества жизни (Lansdorp C., et al., 2020). Аналогичный эффект был достигнут и в лечении пациентов детского возраста (Green M.S., Purohi M., Sadacharam K., Mychaskiw G., 2013; Bosa L., et al., 2017). На экспериментальных моделях ВЗК после проведения ГБО выявлено увеличение производства ферментов антиоксидантной защиты, снижение активности синтазы и уровня оксида азота и маркеров ОС (МДА и карбонильных групп белков плазмы крови) (Akin M.L., et al., 2002; Gulec B., et al., 2004; Guven A., et al., 2009; Nandi J., et al., 2010; Altinel O., et al., 2011;

Nakutis F.S., et al., 2023). Применение ГБО в лечении различных патологий также способствует значительному улучшению микроциркуляции крови, в частности за счет регуляции перфузии тканей путем изменения реологии и гемостаза крови (Исаченкова О.А., 1996; Колесниченко И.В., 2006; Алтынбаева Э.Н., Рузов В.И., Горячая М.Н., Костишко Б.Б., 2018; Hentia S., et al., 2018; Komorníková A., et al., 2019; Widiyanti P., Suryohudoyo P., 2021; Steenebruggen F., et al., 2023; Ercan E., Aydin G., Erdoğan B., Özçelik F., 2024). В нашем исследовании показано, что включение ГБО в комплекс лечения пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника позволяет в значительной степени нормализовать некоторые реологические и гемостазиологические свойства, а также заметно снизить проявления ОС и активизировать антиоксидантную систему крови.

В целом, проведенное нами исследование позволило не только подтвердить наличие онтогенетических особенностей трансформации гемостазиологических и гемореологических свойств крови, но и установить четкое сопряжение последних с возраст-зависимой модификацией ее окислительного метаболизма. Эти преобразования могут быть существенно нарушены в условиях патологии (на примере хронических воспалительных заболеваний кишечника) и частично или полностью восстановлены при адекватной коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании был проведен анализ реологических и гемостазиологических свойств крови, качественных и количественных характеристик эритроцитов и тромбоцитов на различных возрастных этапах онтогенеза человека. Также в онтогенезе была охарактеризована про- и антиоксидантная активность плазмы крови и эритроцитов. Увеличение возраста практически здоровых людей сопровождается усилением процесса агрегации эритроцитов и тромбоцитов – как индуцированной потоком, так и различными веществами. Также при этом выявлены снижение деформируемости эритроцитов, дестабилизация состояния цитоскелета их мембран, разнонаправленные изменения дезагрегации красных клеток, качественных и количественных характеристик клеток крови и показателей системы гемостаза. Одновременно было установлено значительное повышение про- и антиоксидантной активности плазмы крови и эритроцитов, характеризующееся увеличением в них концентрации МДА, ИМА, активности каталазы, уровня глутатиона и SH-групп. Межвозрастные отличия изучаемых свойств крови у детей, а также по сравнению с этими параметрами у взрослых людей демонстрируют разнонаправленные тенденции. Процесс роста и развития здоровых людей характеризуется постепенным формированием и усложнением интеграции функциональных свойств клеток крови с показателями ее окислительного метаболизма. При этом установлены не только разнонаправленные корреляционные взаимосвязи реологических свойств крови с показателями ее про- и антиоксидантной активности, но и отмечены возрастные особенности таковых.

Для патологического (воспалительного) процесса (например, воспалительные заболевания кишечника, ВЗК) характерны значительные нарушения реологических и гемостазиологических свойств крови, а также развитие ОС, причем практически для всех возрастных периодов развития таких пациентов. У пациентов с ВЗК старше 7 лет выявлены корреляции,

определяющие взаимосвязь показателей про- и антиоксидантной системы крови не только с ее реологическими, но и гемостазиологическими свойствами. Установлено повышение количества подобных взаимосвязей при ВЗК. Также у пациентов всех изучаемых возрастных групп отмечено значительное число корреляций, характеризующих как воспаление, так и иные взаимосвязи свойств крови. Применение ГБО-терапии способствует существенной нормализации некоторых гемореологических и гемостазиологических свойств у пациентов с ВЗК, а также снижению проявлений ОС и интенсификации антиоксидантной защиты компонентов крови. Кроме того, гипербарическая оксигенация способствует снижению степени сопряженности изучаемых показателей, что указывает на повышение адаптивных резервов пациентов с ВЗК.

Таким образом, у практически здоровых людей выявлены не только особенности окислительного метаболизма и функционирования клеток крови, определяющих ее микроциркуляцию, но и значительная возраст-зависимая взаимосвязь этих процессов. Аналогичное исследование свойств крови при ВЗК способствует более глубокому пониманию патологического (воспалительного) процесса в онтогенезе и позволяет применить способы нормализации выявленных нарушений (например, терапия ГБО).

ВЫВОДЫ

1. В процессе онтогенеза человека имеет место модификация реологических свойств крови (усиление агрегации эритроцитов, снижение их деформируемости), функциональных характеристик тромбоцитов (активации, поток- и АДФ-индуцированной агрегации), а также плазменного гемостаза (активности фактора Виллебранда, концентрации фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов). Особенности гомеостаза крови при ВЗК являются трансформация состояния эритроцитов (значительное усиление агрегации, выраженные сдвиги их мембранных свойств, деформируемости и дезагрегации) и тромбоцитов (увеличение поток-индуцированной активации и агрегации, повышенная концентрация РФМК и сдвиги коагуляционного потенциала крови).

2. У практически здоровых людей с возрастом наблюдается интенсификация свободнорадикальных процессов (увеличение концентрации ишемия-модифицированного альбумина, малонового диальдегида), компенсируемая пропорциональным нарастанием антиоксидантного потенциала крови (активности каталазы, концентрации глутатиона и SH-групп). При ВЗК фиксировали превалирующий (относительно физиологического гомеостаза) уровень свободнорадикального окисления при недостаточной активности ферментных и неферментных компонентов антиоксидантной системы крови.

3. Процесс роста и развития практически здоровых людей характеризуется постепенным формированием и усложнением сопряжения функциональных свойств клеток крови и показателей ее окислительного метаболизма. В возрасте 7-17 лет отмечены корреляционные связи показателей про- и антиоксидантных систем плазмы крови и эритроцитов с параметрами спонтанной (поток-индуцированной) агрегации и дезагрегации этих клеток крови, а у взрослых людей – и с показателями деформируемости.

Также во всех изучаемых возрастных группах отмечены взаимосвязи некоторых гематологических показателей между собой.

4. У пациентов с ВЗК старше 7 лет выявлены корреляции, определяющие взаимосвязь показателей про- и антиоксидантной системы крови не только с ее реологическими, но и гемостазиологическими свойствами. Установлено повышение количества таковых взаимосвязей у пациентов с ВЗК. Также у пациентов всех возрастных групп отмечено значительное число корреляций, характеризующих как воспаление, так и иные взаимосвязи свойств крови.

5. Применение гипербарической оксигенации у лиц с ВЗК оказывает положительное влияние на гемореологические и гемостазиологические свойства форменных элементов крови (снижение спонтанной агрегации эритроцитов, увеличение их деформируемости, уменьшение поток-индуцированной активации и агрегации тромбоцитов), а также баланс про- и антиоксидантных систем (уменьшение плазменной концентрации МДА, активация ферментных и неферментных антиоксидантов). Кроме того, изучаемое воздействие способствует снижению степени сопряженности изучаемых показателей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А.с. № 1377111 Левин Г.Я., Царевский Н.Н., Котяева Н.П. Способ определения деформируемости эритроцитов. Оpubл. 29.02.1988. – Бюл. № 8.
2. А.с. № 1363065 Левин Г.Я., Яхно В.Г., Царевский Н.Н., Котяева Н.П. Устройство для деформации эритроцитов в сдвиговом потоке. Оpubл. 30.12.1987. – Бюл. № 48.
3. А.с. № 1807410 Сидоркин В.Г., Чулошникова И.А. Способ определения малонового диальдегида в крови. Оpubл. 07.04.93. – Бюл. № 13.
4. Агаджанян Н.А. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма, показателей периферической крови и гормонального профиля у подростков Ставропольского края: этнофизиологический аспект / Н.А. Агаджанян, Л.Д. Цатурян, Р.Х. Кувандыкова // Экология человека. – 2015. – № 8. – С. 26-31.
5. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г. Адлер; пер. с нем. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 527 с.
6. Акбашева О.Е. Диагностическое значение показателей протеолиза и оксидативного стресса при заболеваниях кишечника / О.Е. Акбашева, Г.А. Суханова, Е.В. Дюкова и др. // Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI Веке». – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 199-200.
7. Алиев И.С. Влияние физических нагрузок на биохимические показатели у футболисто-подростков / И.С. Алиев // Вестник КазНУ. Серия биологическая. – 2022. – Т. 91, № 2. – С. 150-158.
8. Алтынбаева Э.Н. Гипербарическая оксигенация и тромбоцитарное звено гемостаза. Медико-биологические аспекты / Э.Н. Алтынбаева, В.И. Рузов, М.Н. Горячая, Б.Б. Костишко // Мат. VII Всероссийской конф. с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека». – Ульяновск: Издательство УлГУ. 2018. – С. 29-30.

9. Андреева А.А. Особенности реологических свойств эритроцитов у здоровых новорожденных детей / А.А. Андреева, И.И. Евсюкова, Л.Н. Катюхин // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2014. – Т. 100, № 8. – С. 918-925.
10. Аносов И.П. Индивидуально-типологические особенности микроциркуляции крови у юношей-студентов 16-18 лет / И.П. Аносов, А.Э. Виноград, С.В. Иванушкина и др. // Биологический вестник Мелитопольского государственного педагогического университета имени Богдана Хмельницкого. – 2013. – Вып. 2(8). – С. 12-20.
11. Ахунова А.Р. Механизмы адаптивных сдвигов электрофоретической подвижности эритроцитов крови человека и животных: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13 / Ахунова Алина Римовна. – Санкт-Петербург, 1998. – 16 с.
12. Ашкинази В.И. Растворимые молекулы адгезии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / В.И. Ашкинази, М.Ю. Лебедев, Е.И. Руднева и др. // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 24-29.
13. Бабошина Н.В. Особенности системы микроциркуляции лиц подросткового и юношеского возраста / Н.В. Бабошина // *Juvenis scientia*. – 2017. – № 7. – С. 4-7.
14. Бабошина Н.В. Возрастные особенности микроциркуляции у детей младшего школьного возраста / Н.В. Бабошина, И.А. Тихомирова, Ю.В. Малышева // Вестник Северного (Арктического) Федерального университета. Серия: медико-биологические науки. – 2016. – № 1. – С. 13-21.
15. Бакунович А.В. Молекулярные механизмы агрегации тромбоцитов / А.В. Бакунович, К.Я. Буланова, Л.М. Лобанок // Журнал Белорусского государственного университета. Экология. – 2017. – № 4. – С. 40-51.
16. Бекезин В.В. Состояние оксидативного статуса у детей подросткового возраста с нормальным индексом массы тела в зависимости от

состава тела по данным биоимпедансометрии / В.В. Бекезин, О.В. Пересецкая // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2018. – Т. 5, № 3. – С. 103-106.

17. Белкин А.М. Деформируемость мембран эритроцитов и ее изменение у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию и инфекции / А.М. Белкин, И.З. Ялонецкий, Т.Г. Абражевич // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – № 5(36). Часть 4. – С. 47-50.

18. Беляева Е.В. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз у детей разных этнических групп / Е.В. Беляева, О.А. Первушина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3(85). Часть 1. – С. 9-11.

19. Березовский В.А. Профиль концентрации кислорода в клетке и некоторые спорные вопросы перемещения свободного кислорода в биологических объектах / В.А. Березовский, Б.С. Сушко // Физиологический журнал. – 1984. – Т. 30, № 3. – С. 345-353.

20. Болотова Н.В. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у детей с ожирением / Н.В. Болотова, А.П. Аверьянов, Н.Б. Захарова и др. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2006. – Т. 85, № 4. – С. 11-15.

21. Борисова Т.С. Показатели антиоксидантной защиты в гигиенической оценке эффективности коррекции статуса питания детей / Т.С. Борисова, М.М. Солтан, О.Н. Замбжицкий // Мир науки и инноваций. – 2015. – Т. 13, Выпуск 2(2). – С. 48-52.

22. Борота А.В. Тромботические осложнения при воспалительных заболеваниях кишечника / А.В. Борота, А.А. Борота, Е.В. Онищенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 2. – С. 23-26.

23. Волынец Г.В. Воспалительные заболевания кишечника и хронические активные герпесвирусные инфекции у детей / Г.В. Волынец, Д.Л. Беляев, Ф.П. Филатов и др. // Детские инфекции. – 2015. – № 2. – С. 16-22.

24. Воробьев Г.И. Оценка изменений показателей микроциркуляции и метаболизма на этапах операции и анестезии при тотальных формах неспецифического язвенного колита / Г.И. Воробьев, Э.А. Хачатурова, В.А. Назаров и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2003. – Т. 13, № 5. – С. 66-70.
25. Гармаза Ю.М. Маркеры окислительного стресса в плазме пуповинной крови недоношенных новорожденных / Ю.М. Гармаза, Н.М. Козлова, М.В. Артюшевская и др. // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13, № 4. – С. 71-76.
26. Герасимов Л.В. Микрореологические нарушения при критических состояниях / Л.В. Герасимов, В.В. Мороз, А.А. Исакова // Общая реаниматология. – 2010. – Т. VI, № 1. – С. 74-78.
27. Гидулянова К.В. Возрастные особенности модуляции активности антиоксидантных ферментов при индуцированном окислительном стрессе / К.В. Гидулянова // Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна. Серія: біологія. – 2008. – Вип. 7, № 814. – С. 9-12.
28. Гильмиярова Ф.Н. АВ0-группоспецифические особенности эритроцитов в норме и при гемофилии / Ф.Н. Гильмиярова, Н.И. Гергель, И.Л. Давыдкин и др. // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57, № 3. – С. 102.
29. Головатских И.В. Интенсивность свободнорадикального окисления белков и липидов плазмы крови у городских и сельских школьников младшего возраста (на примере Мелеузовского района республики Башкортостан) / И.В. Головатских, Ф.Х. Камилов, Э.Р. Бикметова, Э.Ф. Аглетдинов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 52-56.
30. Гордеева О.Б. Исследование агрегационной функции тромбоцитов у детей для определения нормативных значений в различных возрастных группах / О.Б. Гордеева, М.С. Карасева, М.А. Бабайкина и др. // Лечащий Врач. – 2022. – Т. 25, № 4. – С. 27-32.

31. Горелов А.В. Воспалительные заболевания кишечника у детей: особенности течения и терапии / А.В. Горелов, Е.В. Каннер // Медицинский совет. – 2018. – № 2. – С. 140-145.
32. Горелов А.В. Свертывающая система крови у детей с воспалительными заболеваниями кишечника: нарушения и подходы к коррекции / А.В. Горелов, А.А. Каншина, Е.А. Яблокова и др. // Вопросы практической педиатрии. – 2018. – Т. 13, № 4. – С. 7-17.
33. Григорьева Г.А. Об опыте сохранения ремиссии при воспалительных заболеваниях кишечника / Г.А. Григорьева, Л.В. Полякова, И.В. Голышева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 9. – С. 132-135.
34. Громыко О.Е. Анализ полиморфизмов генов гемостаза и фибринолиза у детей с ишемическим инсультом / О.Е. Громыко, Е.Н. Арсеньева, Н.Л. Нечаева и др. // Российский педиатрический журнал. – 2014. – Т. 17, № 6. – С. 4-9.
35. Гурова О.А. Индивидуально-типологические особенности микроциркуляции крови у детей 4-7 лет / О.А. Гурова // Новые исследования. – 2014. – № 2(39). – С. 15-23.
36. Даваа Я.Х. Связь структурно-функционального состояния мембран эритроцитов новорожденных с параметрами их физического развития / Я.Х. Даваа, М.В. Шубина, С.Ю. Терещенко // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 1(67). – С. 25-28.
37. Даренская М.А. Интегральная оценка неспецифических реакций липопероксидации крови у девушек-подростков – представительниц сибирских этносов / М.А. Даренская, Л.В. Рычкова, С.И. Колесников и др. // Экология человека. – 2023. – Т. 30, № 1. – С. 29-39.
38. Денисенко О.Д. Структурно-функциональные свойства эритроцитов крови у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию: дис. ... канд. биол. наук: 1.5.22 / Денисенко Оксана Дмитриевна. – Калининград, 2023. – 109 с.

39. Долотова Л.Ф. Динамика изменений маркеров оксидативного стресса у новорожденных с синдромом дыхательных расстройств (СДР) в ответ на введение селеназы / Л.Ф. Долотова // Мат. X Международной научно-практической конф. «Перспективные научные исследования – 2014». – Болгария: 2014. – Т. 1. – С. 61-64.

40. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клиничко-биохимические аспекты / Е.Е. Дубинина. – СПб.: Медицинская пресса, 2006. – 400 с.

41. Дьяконова Е.Н. Особенности микроциркуляции крови у мальчиков в возрасте от 9 до 12 лет в зависимости от интенсивности и продолжительности занятий спортом / Е.Н. Дьяконова // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XV1, № 2. – С. 54-56.

42. Дюдина О.Ю. Функциональная активность тромбоцитов у здоровых детей старшего школьного возраста и больных хроническим тонзиллитом и ангиной: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.13; 14.00.04 / Дюдина Ольга Юрьевна. – Саратов, 2005. – 23 с.

43. Евсюкова А.И. Свободнорадикальное окисление у доношенных новорожденных детей с различной патологией / А.И. Евсюкова, Т.В. Савельева, А.В. Арутюнян и др. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 1996. – Т. 75, № 1. – С. 4.

44. Евсюкова И.И. Окислительная модификация белков у здоровых доношенных новорожденных детей и их матерей при различных способах родоразрешения / И.И. Евсюкова, О.В. Ковальчук-Ковалевская, А.В. Вьюшина, Н.Э. Ордян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX, Вып. 4. – С. 32-36.

45. Егорихина М.Н. Роль окисленного альбумина в агрегации эритроцитов / М.Н. Егорихина, Г.Я. Левин // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2016. – Т. 3, № 3. – С. 41-43.

46. Жмеренецкий К.В. Место микроциркуляции в развитии сосудистых нарушений у детей и подростков / К.В. Жмеренецкий, О.В. Каплиева, З.В. Сиротина, Р.Ф. Езерский // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – Вып. 2. – С. 59-62.

47. Зайцева О.И. Особенности структурно-функционального состояния мембран эритроцитов у школьников с различным исходным вегетативным тонусом / О.И. Зайцева, В.П. Терещенко, Е.И. Прахин и др. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2006. – Т. 59, № 1. – С. 80-82.

48. Иванько О.Г. PIVKA-II в онтогенезе становления синтеза протромбина у детей первых месяцев жизни / О.Г. Иванько, А.В. Соляник, И.В. Пащенко // Патология. – 2017. – Т. 14, № 3(41). – С. 276-281.

49. Ивашкин В.Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки / В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 1. – С. 65-80.

50. Ивашкин В.Т. Аутоиммунные заболевания органов пищеварительной системы / В.Т. Ивашкин, А.Ф. Шептулина, К.Л. Райхельсон и др. // Вестник РАМН. – 2015. – Т. 70, № 2. – С. 139-151.

51. Исаченкова О.А. Профилактика и лечение нарушений микроциркуляции в острый период ожоговой болезни с помощью ГБО-терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Исаченкова Ольга Александровна. – Нижний Новгород, 1996. – 22 с.

52. Калинин С.Ю. Распространенность дефицита Омега-3 жирных кислот в различных возрастных группах / С.Ю. Калинин, Д.О. Соловьев, Л.А. Аветисян и др. // Вопросы диетологии. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 11-16.

53. Карачинцева Н.В. Возрастная динамика клинических проявлений и липидов плазматических мембран клеток периферической крови при атоническом дерматите у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09; 14.00.16 / Карачинцева Наталья Владимировна. – Красноярск, 2004. – 25 с.

54. Карпова Г.Г. Выраженность агрегационной способности эритроцитов у детей младшего школьного возраста с умственным развитием ниже среднего / Г.Г. Карпова, И.Н. Медведев // Вестник РУДН, серия Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2011. – № 3. – С. 56-63.

55. Карпова Г.Г. Реологические свойства эритроцитов и тромбоцитов у младших школьников / Г.Г. Карпова, И.Н. Медведев // Электронный журнал «Вестник МГОУ». – 2013. – № 1. – С. 1-8.

56. Кашкалда Д.А. Влияние про- и антиоксидантных процессов на формирование гипоандрогении у мальчиков подросткового возраста / Д.А. Кашкалда, Л.Л. Сухова // Украинский журнал детской эндокринологии. – 2019. – № 3(31). – С. 32-35.

57. Ким В.Н. Дегидратация юных спортсменов: методы диагностики, коррекция реологии крови, водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса с помощью изотонического специализированного напитка на основе апифитокомпонентов / В.Н. Ким, Г.А. Просекин, Ю.Н. Федосов и др. // Спортивная медицина: наука и практика. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 5-17.

58. Козлов В.И. Морфофункциональные преобразования в системе микроциркуляции на разных этапах онтогенеза / В.И. Козлов // Физиология человека. – 1993. – Т. 13, № 12. – С. 229-240.

59. Колесникова Л.И. Состояние антиоксидантного статуса у детей разного возраста / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, Л.А. Гребенкина и др. // Вопросы питания. – 2013. – Т. 82, № 4. – С. 27-33.

60. Колесникова Л.И. Особенности антиоксидантного статуса девушек пубертатного возраста различных этнических групп Восточной Сибири / Л.И. Колесникова, М.И. Долгих, Н.А. Курашова, Л.В. Натяганова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. – № 3. – С. 74-80.

61. Колесниченко И.В. Влияние гипербарической оксигенации на гемореологию и перекисное окисление липидов у больных стабильной стенокардией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16; 14.00.06 / Колесниченко Ирина Вячеславовна. – Нижний Новгород, 2006. – 22 с.

62. Колодяжная Т.А. Структурно-метаболическая организация эритроцитарных мембран у здоровых детей различного возраста средней широты Сибири / Т.А. Колодяжная, О.И. Зайцева, В.П. Терещенко, В.Т. Манчук // Сибирское медицинское обозрение. – 2009. – № 3(57). – С. 72-75.

63. Комарова Л.Н. Способ определения степени венозной патологии в зависимости от индекса деформабильности эритроцитов / Л.Н. Комарова, К.У. Набиева, М.А. Киселева и др. // Медицинская наука и образование Урала. – 2021. – Т. 22, № 1(105). – С. 36-40.

64. Котова Т.В. Физиологическая динамика микрореологических свойств эритроцитов в онтогенезе / Т.В. Котова, М.А. Гришан // Мат. Всероссийской конф. с международным участием «Актуальные проблемы науки и практики». – Москва: ИП Бескровный А.В., 2020. – С. 180-188.

65. Красталёва И.М. Проблемы лечения геморрагической болезни у новорожденных / И.М. Красталёва, Г.А. Шишко, О.В. Севрук, Л.А. Тимошина // Медицинские новости. – 2014. – № 9(240). – С. 60-62.

66. Кручинина М.В. Особенности электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов при воспалительных заболеваниях кишечника / М.В. Кручинина, И.О. Светлова, А.В. Азгалдян и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – Т. 189, № 5. – С. 19-30.

67. Кукура С.Е. Неспецифический язвенный колит у детей: клинко-патогенетические параллели / С.Е. Кукура // Мат. II Дальневосточного медицинского молодежного форума «Актуальные вопросы современной медицины». – Хабаровск: Издательство ДГБМУ. 2018. – С. 92-94.

68. Курашвили Л.В. Современное представление о перекисном окислении липидов и антиоксидантной системе при патологических состояниях: метод. пособие / Л.В. Курашвили, Г.А. Косой, И.Р. Захарова. – Пенза: Инс-т усоверш. врачей МЗ РФ. 2003. – 32 с.

69. Курашова Н.А. Про- и антиоксидантная активность крови у подростков разных этнических групп / Н.А. Курашова, Е.А. Кудеярова // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т. 3, № 6. – С. 23-28.

70. Кутафина Н.В. Особенности микрореологических свойств эритроцитов в младшем школьном возрасте при сколиозе на фоне лечебной физической культуры и массажа / Н.В. Кутафина // Мат. II международной научно-практической конф. «Актуальные проблемы общества, науки и образования: современное состояние и перспективы развития». – Курск: Издательство «Перо». 2015. – С. 242-247.

71. Кутырева О.И. Возрастные особенности микроциркуляции у здоровых детей / О.И. Кутырева, Е.Н. Дьяконова, Л.В. Лобанова // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI, № 3. – С. 37-38.

72. Левитан Б.Н. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови при язвенном колите / Б.Н. Левитан, А.В. Дедов, П.П. Прошина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1999. – № 5. – С. 65-68.

73. Левтов В.А. Реология крови / В.А. Левтов, С.А. Регирер, Н.Х. Шадрин. – М.: Медицина, 1982. – 272 с.

74. Леонова Е.Ю. Особенности системы гемостаза у новорожденных детей / Е.Ю. Леонова, О.Ю. Синякин // Охрана материнства и детства. – 2016. – № 2(28). – С. 76-81.

75. Леонтьев М.А. Функциональные особенности тромбоцитарного гемостаза новорожденных / М.А. Леонтьев, Е.Б. Родзаевская // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2018. – № 2. – С. 10-10а.

76. Леонтьев М.А. Изучение морфофункциональных свойств тромбоцитов новорожденных в норме, при гипоксии и синдроме системного воспалительного ответа с использованием витального окрашивания / М.А. Леонтьев, Е.Б. Родзаевская, Т.Е. Пылаев и др. // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2018. – № 4(48). – С. 30-39.

77. Литвин Ф.Б. Особенности становления системы микроциркуляции в онтогенезе у детей и подростков из радиоэкологически

неблагополучных регионов / Ф.Б. Литвин // Новые исследования. – 2009. – № 3(20). – С. 38-44.

78. Литвиненко Л.А. Изменения системы антиоксидантной защиты крови новорожденных детей с различной патологией / Л.А. Литвиненко, Л.А. Данилова, Н.П. Шабалов // Вопросы медицинской химии. – 2002. – Т. 48, № 5. – С. 513-518.

79. Лиховецкая З.М. Реология крови в гематологии и трансфузиологии. Патофизиология крови / З.М. Лиховецкая // Сб. работ. – М., 2004. – С. 67-72.

80. Лищинская А.А. Тромбозмболические осложнения у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / А.А. Лищинская, А.В. Каграманова, М.Ю. Звяглова и др. // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 2. – С. 10-19.

81. Лоскутова Е.В. Состояние системы липопероксидации у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / Е.В. Лоскутова, И.А. Воронцова, Х.М. Вахитов и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 135-138.

82. Лугачёва Ю.Г. Распределение аллельных вариантов генов системы гемостаза у пациентов с врождёнными пороками сердца с функционально единственным желудочком / Ю.Г. Лугачёва, И.В. Кулагина, И.А. Ковалёв и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 82-86.

83. Маев И.В. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника / И.В. Маев, Ю.А. Шельгин, М.И. Скалинская и др. // Вестник РАМН. – 2020. – Т. 75, № 1. – С. 27-35.

84. Маджидова Ё.Н. Особенности гемостаза у недоношенных детей в зависимости от срока гестации / Ё.Н. Маджидова, З.Ш. Ахмедова // Nevrologiya. – 2018. – № 4(76). – С. 25-26.

85. Максименко А.В. Ферментные антиоксиданты: следующий этап фармакологического противостояния окислительному стрессу? / А.В. Максименко, А.В. Ваваев // Молекулярная медицина. – 2010. – № 2. – С. 9-14.
86. Малышев В.Д. Гемореологические аспекты интенсивной терапии / В.Д. Малышев, А.П. Плесков // Вестник интенсивной терапии. – 1994. – № 1. – С. 17-22.
87. Малюжинская Н.В. Анализ протромботического полиморфизма генов свертывающейся системы крови у детей, перенесших тромбозы / Н.В. Малюжинская, М.А. Моргунова, И.В. Петрова и др. // Международный научно-исследовательский журнал. – 2018. – № 10-2(76). – С. 29-31.
88. Матюшичев В.Б. Факторы контроля электрофоретической подвижности эритроцитов крови в норме и при патологии / В.Б. Матюшичев, В.Г. Шамратова // Вестник СПбГУ. – 2007. – Сер. 3, Вып. 3. – С. 117-122.
89. Медведев И.Н. Реологические свойства эритроцитов у здоровых детей дошкольного возраста / И.Н. Медведев, Г.Г. Карпова // Вестник МГОУ. Серия «Естественные науки». – 2011а. – № 1. – С. 43-47.
90. Медведев И.Н. Активность тромбоцитарных функций у здоровых детей дошкольного возраста / И.Н. Медведев, Г.Г. Карпова // Вестник РУДН, серия Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2011б. – № 1. – С. 80-84.
91. Медведев И.Н. Реологические свойства эритроцитов у здоровых детей младшего школьного возраста / И.Н. Медведев, Г.Г. Карпова // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 3. – С. 17-20.
92. Мельченко Е.А. Оценка состояния периферического звена эритрона у детей с помощью сканирующего зондового микроскопа / Е.А. Мельченко, Т.П. Бондарь // Наука и Мир. – 2014. – Т. 3, № 5(9). – С. 139-141.
93. Михно В.А. Исследование показателей функции эндотелия у здоровых детей / В.А. Михно, И.К. Богомолова // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – № 1(73). – С. 50-52.
94. Момот А.П. Тромбоцитарные микровезикулы и их роль в обеспечении гемостатического потенциала (обзор литературы) / А.П. Момот,

Н.О. Царигородцева, Д.В. Фёдоров и др. // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – Т. 40, № 2. – С. 4-14.

95. Момот А.П. Хрупкое равновесие гемостаз у новорожденных: основные сведения об особенностях функционирования и актуальные проблемы, в которых пора разобраться / А.П. Момот, С.В. Легкий, Ю.А. Бриль // Status Praesens. Педиатрия и неонатология. – 2018. – № 3(50). – С. 55-63.

96. Муравьев А.В. Деформация эритроцитов: роль в микроциркуляции / А.В. Муравьев, В.Л. Комлев, П.В. Михайлов и др. // Ярославский педагогический вестник. – 2013. – Т. III, № 2. – С. 93-102.

97. Муравьев А.В. Микроциркуляция и гемореология: точки взаимодействия / А.В. Муравьев, П.В. Михайлов, И.А. Тихомирова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 2(62). – С. 90-100.

98. Муравьев А.В. Гемореологический профиль больных раком желудка и его изменение под влиянием химиотерапии / А.В. Муравьев, С.В. Чопоров, Е.В. Ройтман, А.А. Маймистова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2006. – № 1(25). – С. 50-55.

99. Нагибина Е.В. Особенности микрореологических свойств эритроцитов у детей младшего школьного возраста при различном функциональном состоянии опорно-двигательного аппарата: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.03.01; 14.03.03 / Нагибина Елена Владимировна. – Москва, 2013. – 23 с.

100. Новоселова О.А. Адаптационные изменения параметров системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у детей с различным уровнем двигательной активности в процессе обучения в школе / О.А. Новоселова, Е.И. Львовская // Физиология человека. – 2012. – Т. 38, № 4. – С. 96-101.

101. Оксидативный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство: монография / Под ред. О.Г. Хурцилавы, Н.Н. Плужникова, Я.А. Накатиса. – СПб.: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012. – 340 с.
102. Осиков М.В. Особенности свободнорадикального окисления в толстом кишечнике при язвенном колите и болезни Крона / М.В. Осиков, Е.В. Давыдова, М.С. Бойко и др. // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2020. – № 3. – С. 63-70.
103. Пахрова О.А. Методология и клиническое значение исследования реологических свойств крови / О.А. Пахрова, М.Р. Гринева, С.К. Иванов // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2008. – Т. 13, № 1-2. – С. 89-98.
104. Патент РФ № 2416796 Левин Г.Я., Егорихина М.Н. Способ определения внутрисосудистой активации тромбоцитов. Оpubл. 20.04.2011. – Бюл. № 11.
105. Патент РФ № 2278381 Левин Г.Я., Модин А.П., Кудрицкий С.Ю., Соснина Л.Н. Устройство для исследования агрегации тромбоцитов. Оpubл. 20.06.2006. – Бюл. № 17.
106. Патент РФ № 2719221 Левин Г.Я., Шагалова П.А., Соколова Э.С., Соснина Л.Н. Способ определения деформируемости эритроцитов. Оpubл. 17.04.2020. – Бюл. № 11.
107. Подзолков В.И. Нарушения микроциркуляции и функционального состояния эритроцитов как фактор сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме / В.И. Подзолков, Т.В. Королева, М.В. Писарев и др. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 591-597.
108. Подригало Л.В. Донозологии, обусловленные свободнорадикальным окислением, у детей школьного возраста / Л.В. Подригало, С.А. Пашкевич, Н.И. Городыский и др. – 2010. – С. 1-3. – URL: [https:// www.scienceandeducation.pdpu.edu.ua](https://www.scienceandeducation.pdpu.edu.ua) (дата обращения: 25.01.2024).

109. Проскурнина Е.В. Методы оценки свободнорадикального гомеостаза крови: дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.10; 03.01.04 / Проскурнина Елена Васильевна. – Москва, 2018. – 221 с.

110. Пушкина Т.А. Супероксиддисмутаза в составе антиоксидантной терапии: состояние вопроса и перспективы / Т.А. Пушкина, Э.С. Токаев, Т.С. Попова, Е.Н. Бородина // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2016. – № 4. – С. 42-47.

111. Рамазанов В.В. Гемореологические аспекты метаболизма оксида азота в эритроцитах при развитии сосудистой дисфункции / В.В. Рамазанов, Е.Л. Воловельская, Е.Е. Нипот и др. // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2018. – Т. 3, № 6(15). – С. 262-268.

112. Ровбуть Т.И. Показатели витаминной обеспеченности и окислительного стресса у детей Гродненской и Гомельской областей Беларуси: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Ровбуть Татьяна Ивановна. – Минск, 2007. – 25 с.

113. Романенко А.В. Механизмы гипоксически-ишемического повреждения мозга при инсульте, пути коррекции / А.В. Романенко, Э.Ю. Соловьева // Нервные болезни. – 2021. – № 1. – С. 18-26.

114. Румянцев В.Г. Язвенный колит: руководство для врачей / В.Г. Румянцев. – М.: Медицинское информационное агентство. 2009. – 424 с.

115. Савченко О.А. Полиморфизм генов антиоксидантных ферментов как фактор риска развития радикально-индуцированных повреждений у недоношенных новорождённых / О.А. Савченко, Е.Б. Павлинова, А.Г. Мингаирова и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 152.

116. Селин А.Д. Изменения проницаемости эритроцитарных мембран крови детей при действии электромагнитного излучения дециметрового диапазона / А.Д. Селин, Н.А. Терехина, Г.А. Терехин // Мат. межрегиональной научно-практической конф., посвященной 100-летию пермской педиатрии «Актуальные вопросы педиатрии». – Пермь:

Издательство Пермского национального исследовательского политехнического университета. 2022. – С. 144-148.

117. Силонян А.Л. Качество жизни детей с воспалительными заболеваниями кишечника / А.Л. Силонян // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т. 23, № 6. – С. 411.

118. Скулачев В.П. Кислород и явления запрограммированной смерти / В.П. Скулачев. – М.: ИБМХ РАМН. 2000. – 120 с.

119. Соколов В.Н. Особенности агрегационной функции тромбоцитов у здоровых доношенных новорожденных / В.Н. Соколов, З.В. Сиротина, О.А. Сенькевич // Дальневосточный медицинский журнал. – 1996. – № 4. – С. 34-36.

120. Соколова И.А. Агрегация эритроцитов / И.А. Соколова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9, № 4(36). – С. 4-26.

121. Сорока О.А. Случай раннего дебюта болезни Крона у ребенка / О.А. Сорока // Мат. XXX юбилейной ежегодной конференции ДиаМА с международным участием «Диагностические центры и трансляционная медицина: от науки к практике». – Воронеж: Издательство Воронежского государственного университета. 2022. – С. 271-274.

122. Солиев Б. Комплексная оценка особенностей микроциркуляторных изменений у детей с ожирением / Б. Солиев // J clin priv med. – 2023. – Т. 4, № 4. – С. 67-72.

123. Степанян М.Г. Активация тромбоцитов через рецептор GPVI: вариабельность ответа / М.Г. Степанян, А.А. Филькова, А.К. Гарсон Дасгупта и др. // Биологические мембраны. – 2020. – Т. 37, № 6. – С. 442-452.

124. Сторожок С.А. Зависимость стабильности деформабельности мембран эритроцитов от межмолекулярных взаимодействий белков цитоскелета / С.А. Сторожок, А.Г. Санников, А.В. Белкин // Вестник Тюменского государственного университета. – 2009. – № 3. – С. 3-10.

125. Строзенко Л.А. Распределение протромботических полиморфизмов у детей с микроциркуляторным типом кровоточивости на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Л.А. Строзенко, Е.В. Скударнов, Ю.Ф. Лобанов и др. // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 85-94.
126. Струкова С.М. Роль тромбоцитов и сериновых протеиназ в сопряжении свертывания крови и воспаления / С.М. Струкова // Биохимия. – 2004. – Т. 69, № 10. – С. 1314-1331.
127. Тарасова Г.Н. Механизмы нарушения проницаемости эпителиального барьера при воспалительных заболеваниях кишечника / Г.Н. Тарасова, А.А. Яковлев, А.Д. Зубова, С.М. Нухова // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 2. – С. 30-35.
128. Тверитина Е.С. Взаимосвязь показателей микроциркуляции и системной гемодинамики у лиц юношеского возраста / Е.С. Тверитина, М.З. Федорова // Научные ведомости. Серия Естественные науки. – 2010. – № 3(74), Выпуск 10. – С. 70-76.
129. Тепленький М.П. Интенсивность процессов пероксидации и кислородзависимых механизмов фагоцитарной активности нейтрофилов у здоровых подростков / М.П. Тепленький, Е.Л. Матвеева, Е.И. Кузнецова и др. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 4. – С. 259-263.
130. Терещенко С.Н. Сравнительная характеристика ингибиторов ангиотензин превращающего фермента рамиприла и эналаприла в лечении хронической сердечной недостаточности у женщин / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, Е.В. Маличенко, Е.Э. Казанцева // Кардиология. – 2010. – № 4. – С. 64-68.
131. Терещенко В.П. Характеристика показателей структурно-функционального состояния мембран эритроцитов у здоровых детей разного возраста / В.П. Терещенко, Н.В. Яворская, О.И. Зайцева, Т.А. Колодяжная // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 4. – С. 88-88.

132. Третьякова Ю.И. Особенности антиоксидантной системы и перекисидации липидов у больных язвенным колитом и их динамика в процессе противовоспалительной терапии / Ю.И. Третьякова, А.П. Щёктова, И.А. Булатова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – С. 153-160.

133. Тюльтеяева Л.А. Гемостазиологические и реологические параметры крови у пациентов пожилого и зрелого возраста с язвенным колитом / Л.А. Тюльтеяева, Е.А. Михайлова, Т.Е. Липатова, Л.Н. Алипова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 186-189.

134. Угольник Т.С. Нарушения периферического кровообращения и микроциркуляции. Воспаление: учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса всех фак-тов учреждений высш. мед. образован. / Т.С. Угольник, И.А. Атаманенко, Е.В. Тимошкова. – Гомель: ГомГМУ. 2019. – 80 с.

135. Федорова О.В. Эндогенная интоксикация при хронических воспалительных заболеваниях толстой кишки у детей: от патогенеза к лечению / О.В. Федорова, Э.Н. Федулова, О.А. Тутина // Медицинский альманах. – 2008. – № 3. – С. 84-88.

136. Федулова Э.Н. Состояние микроциркуляторного русла и клеточного состава слизистой оболочки толстой кишки при воспалительных заболеваниях кишечника у детей / Э.Н. Федулова, О.В. Шумилова, О.В. Халецкая, А.В. Прахов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Т. 167, № 7. – С. 29-33.

137. Филатова О.В. Реологические свойства крови в зависимости от возраста и пола / О.В. Филатова, А.А. Сидоренко, С.А. Агаркова // Физиология человека. – 2015. – Т. 41, № 4. – С. 110-118.

138. Филиппова О.А. Предикторы риска и способ прогнозирования развития артериальных и венозных тромбозов у доношенных новорожденных детей: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.21 / Филиппова Олеся Андреевна. – Екатеринбург, 2023. – 143 с.

139. Фирсов Н.Н. Введение в экспериментальную и клиническую гемореологию / Н.Н. Фирсов, П.Х. Джанашия. – М.: Изд-во ГОУ ВПО «РГМУ». 2008. – 280 с.
140. Хлынова О.В. Особенности состояния сосудистого эндотелия у лиц с тяжелыми формами воспалительных заболеваний кишечника / О.В. Хлынова, Е.А. Степина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 5. – С. 98-104.
141. Ходос М.Я. Окислительный стресс и его роль в патогенезе / М.Я. Ходос, Я.Е. Казаков, М.Б. Видревич, Х.З. Брайнина // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 381-398.
142. Чашкова Е.Ю. Повреждение клеточных мембран у пациентов с язвенным колитом / Е.Ю. Чашкова, Н.С. Коротаева, В.Г. Горохова и др. // Колопроктология. – 2010. – № 2(32). – С. 30-35.
143. Чернова Г.В. Изменчивость показателей эритроидного ряда периферической крови детей первого года жизни как проявление генотип-средовых эффектов / Г.В. Чернова, В.В. Сидоров, Л.В. Ширяева, М.А. Тимофеева и др. // Здоровье населения и среда обитания – ЗНИСО. – 2019. – № 2(311). – С. 26-31.
144. Чернова Е.В. Фактор Виллебранда / Е.В. Чернова // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 73-80.
145. Чернух А.М. Микроциркуляция / А.М. Чернух, П.Н. Александров, О.В. Алексеев. – М.: Медицина. 1984. – 432 с.
146. Чупрова А.В. Система неонатального гемостаза в норме и при патологии (научный обзор) / А.В. Чупрова // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – № 4(118). – С. 13-19.
147. Шагалова П.А. Алгоритмы компьютерного зрения в задаче обработки серии медицинских снимков, полученных при микроскопии / П.А. Шагалова, Э.С. Соколова, Г.Я. Левин и др. // Cloud of Science. – 2020. – Т. 7, № 1. – С. 180-188.

148. Шапкина О.А. Научно-практические аспекты эпидемиологических исследований воспалительных заболеваний кишечника у детей Приволжского Федерального округа / О.А. Шапкина, Э.Н. Федулова, А.Е. Лаврова и др. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 6. – С. 50-55.
149. Шилина Н.М. Механизмы антиоксидантной защиты у детей / Н.М. Шилина // Вопросы питания. – 2009. – Т. 78, № 3. – Стр. 11-18.
150. Щиголева А.Е. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом / А.Е. Щиголева, П.В. Шумилов, А.П. Шумилов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 6. – С. 141-146.
151. Ярмухамедова Н.А. Изучение взаимодействия эритроцитов крови и параметров иммунной системы у спортсменов-подростков / Н.А. Ярмухамедова, Ж.А. Ризаев, А.А. Хаджиметов // Журнал биомедицины и практики. – 2021. – Т. 6, № 4. – С. 179-188.
152. Abaeva A.A. Procoagulant platelets form an α -granule protein-covered "cap" on their surface that promotes their attachment to aggregates / A.A. Abaeva, M. Canault, Y.N. Kotova, S.I. Obydenny, A.O. Yakimenko, N.A. Podoplelova, V.N. Kolyadko, H. Chambost, A.V. Mazurov, F.I. Ataullakhanov, A.T. Nurden, M.-C. Alessi, M.A. Panteleev // J Biol Chem. – 2013. – Vol. 288, №41. – P. 29621-32.
153. Achitei D. Different profile of peripheral antioxidant enzymes and lipid peroxidation in active and non-active inflammatory bowel disease patients / D. Achitei, A. Ciobica, G. Balan, E. Gologan, C. Stanciu, G. Stefanescu // Dig Dis Sci. – 2013. – Vol. 58, №5. – P. 1244-9.
154. Aeble Y. Spectrophotometer analysis of the catalase activity / Y. Aeble // J Biol Chem. – 1952. – Vol. 195, №1. – P. 56-58.
155. Afzali A. Inflammatory Bowel Disease in the Baby to Baby Boomer: Pediatric and Elderly Onset of IBD / A. Afzali, S. Katz // Curr Treat Options Gastroenterol. – 2018. – Vol. 16, №3. – P. 289-305.

156. Akin M.L. Hyperbaric oxygen improves healing in experimental rat colitis / M.L. Akin, B.M. Gulluoglu, H. Uluutku, C. Erenoglu, E. Elbuken, S. Yildirim, T. Celenk // *Undersea Hyperb Med.* – 2002. – Vol. 29, №4. – P. 279-285.
157. Akman T. Erythrocyte deformability and oxidative stress in inflammatory bowel disease / T. Akman, M. Akarsu, H. Akpinar, H. Resmi, E. Taylan // *Dig Dis Sci.* – 2012. – Vol. 57, №2. – P. 458-64.
158. Aleman M.M. Fibrinogen and red blood cells in venous thrombosis / M.M. Aleman, B.L. Walton, J.R. Byrnes, A.S. Wolberg // *Thromb Res.* – 2014. – Vol. 133, №1. – P. 38-40.
159. Alkim C. Angiogenesis in Inflammatory Bowel Disease / C. Alkim, H. Alkim, A.R. Koksall, S. Boga, I. Sen // *Int J Inflam.* – 2015. – №2015. – P. 970890.
160. Alonso-Alvarez C. Testosterone and oxidative stress: the oxidation handicap hypothesis / C. Alonso-Alvarez, S. Bertrand, B. Faivre, O. Chastel, G. Sorci // *Proc Biol Sci.* – 2007. – Vol. 274, №1611. – P. 819-25.
161. Alshammari E. Altered antioxidant and trace-element status in adolescent female gymnasts / E. Alshammari, S. Shafi, J. Nurmi-Lawton, A. Taylor, S. Lanham-New, G. Ferns // *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* – 2010. – Vol. 20, №4. – P. 291-8.
162. Alshehri O.M. Activation of glycoprotein VI (GPVI) and C-type lectin-like receptor-2 (CLEC-2) underlies platelet activation by diesel exhaust particles and other charged/hydrophobic ligands / O.M. Alshehri, S. Montague, S. Watson, P. Carter, N. Sarker, B.K. Manne, J.L. Miller, A.B. Herr, A.Y. Pollitt, C.A. O'Callaghan, S. Kunapuli, M. Arman, C.E. Hughes, S.P. Watson // *Biochem J.* – 2015. – Vol. 468, №3. – P. 459-473.
163. Altinel O. Comparison of hyperbaric oxygen and medical ozone therapies in a rat model of experimental distal colitis / O. Altinel, S. Demirbas, E. Cakir, H. Yaman, I.H. Ozerhan, E. Duran, T. Cayci, E.O. Akgul, N. Ersoz, B. Uysal, B. Kurt, M. Yasar, S. Oter, Y. Peker // *Scand J Clin Lab Invest.* – 2011. – Vol. 71, №3. – P. 185-92.

164. Alzoghaibi M.A. Concepts of oxidative stress and antioxidant defense in Crohn's disease / M.A. Alzoghaibi // *World J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, №39. – P. 6540-6547.
165. Amaro F. Growth and Puberty in Children with Inflammatory Bowel Diseases / F. Amaro, F. Chiarelli // *Biomedicines.* – 2020. – Vol. 8, №11. – P. 458.
166. Andoh A. Increased aggregation response of platelets in patients with inflammatory bowel disease / A. Andoh, T. Yoshida, Y. Yagi, S. Bamba, K. Hata, T. Tsujikawa, K. Kitoh, M. Sasaki, Y. Fujiyama // *J Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 41, №1. – P. 47-54.
167. Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to thromboembolic complications in pediatric patients / M. Andrew // *Thromb Haemost.* – 1995a. – Vol. 74, №1. – P. 415-25.
168. Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to hemostatic problems during childhood / M. Andrew // *Semin Thromb Hemost.* – 1995b. – Vol. 21, №4. – P. 341-56.
169. Aozaki S. Decreased membrane fluidity in erythrocytes from patients with Crohn's disease / S. Aozaki // *Gastroenterol Jpn.* – 1989. – Vol. 24, №3. – P. 246-54.
170. Appel I.M. Age dependency of coagulation parameters during childhood and puberty / I.M. Appel, B. Grimminck, J. Geerts, R. Stigter, M.H. Cnossen, A. Beishuizen // *J Thromb Haemost.* – 2012. – Vol. 10, №11. – P. 2254-63.
171. Aslan M. Peripheral lymphocyte DNA damage and oxidative stress in patients with ulcerative colitis / M. Aslan, Y. Nazligul, C. Bolukbas, F.F. Bolukbas, M. Horoz, A.C. Dulger, F.M. Erdur, H. Celik, A. Kocyigit // *Pol Arch Med Wewn.* – 2011. – Vol. 121, №7-8. – P. 223-9.
172. Attard C. Developmental hemostasis: age-specific differences in the levels of hemostatic proteins / C. Attard, T. van der Straaten, V. Karlaftis, P. Monagle, V. Ignjatovic // *J Thromb Haemost.* – 2013. – Vol. 11, №10. – P. 1850-4.

173. Azizova O.A. Effects of oxidized fibrinogen on the functions of blood cells, blood clotting, and rheology / O.A. Azizova, A.V. Aseichev, A.P. Piryazev, E.V. Roitman, O.N. Shcheglovitova // Bull Exp Biol Med. – 2007. – Vol. 144, №3. – P. 397-407.
174. Balmus I.M. The implications of oxidative stress and antioxidant therapies in Inflammatory Bowel Disease: Clinical aspects and animal models / I.M. Balmus, A. Ciobica, A. Trifan, C. Stanciu // Saudi J Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22, №1. – P. 3-17.
175. Banne A.F. Reduced level of serum thiols in patients with a diagnosis of active disease / A.F. Banne, A. Amiri, R.W. Pero // J Anti Aging Med. – 2003. – Vol. 6, №4. – P. 327-34.
176. Bar-Or D. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia – a preliminary report / D. Bar-Or, E. Lau, J.V. Winkler // J Emerg Med. – 2000. – Vol. 19, №4. – P. 311-5.
177. Barshtein G. Role of red blood cell flow behavior in hemodynamics and hemostasis / G. Barshtein, R. Ben-Ami, S. Yedgar // Expert Rev Cardiovasc Ther. – 2007. – Vol. 5, №4. – P. 743-52.
178. Baskurt O.K. Erythrocyte aggregation: basic aspects and clinical importance / O.K. Baskurt, H.J. Meiselman // Clin Hemorheol Microcirc. – 2013. – Vol. 53, №1-2. – P. 23-37.
179. Baskurt O.K. Red blood cell “aggregability” / O.K. Baskurt, H.J. Meiselman // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2009. – Vol. 43, №4. – P. 353-354.
180. Baskurt O.K. Red Blood Cell Aggregation / O.K. Baskurt, B. Neu, H.J. Meiselman. – CRC Press, Boca Raton, USA, 2012.
181. Basu S. Lipid peroxidation, DNA damage and total antioxidant status in neonatal hyperbilirubinemia / S. Basu, D. De, H. Dev Khanna, A. Kumar // J Perinatol. – 2014. – Vol. 34, №7. – P. 519-23.
182. Battal F. Serum ischemia-modified albumin levels in adolescent smokers / F. Battal, M. Tekin, H. Aylanç, Ş. Yıldırım, H. Türkön, K. Binnetolu

Fatih, N. Kaymaz, N. Topalolu // *Int J Adolesc Med Health*. – 2016. – Vol. 30, №1. / j / [ijamh.2018.30.issue-1](#) / [ijamh-2015-0128](#) / [ijamh-2015-0128.xml](#).

183. Baumgart D.C. *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach Second Edition* / D.C. Baumgart. – Springer, ISBN 978-3-319-33701-2, ISBN 978-3-319-33703-6 (eBook), 2017.

184. Ben-Ami R. A synergistic effect of albumin and fibrinogen on immunoglobulin-induced red blood cell aggregation / R. Ben-Ami, G. Barshtein, T. Mardi, V. Deutch, O. Elkayam, S. Yedgar, S. Berliner // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2003. – Vol. 285, №6. – P. 2663-9.

185. Benchimol E.I. Trends in Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Canada: Distributed Network Analysis of Multiple Population-Based Provincial Health Administrative Databases / E.I. Benchimol, C.N. Bernstein, A. Bitton, M.W. Carroll, H. Singh, A.R. Otley, M. Vutcovici, W. El-Matary, G.C. Nguyen, A.M. Griffiths, D.R. Mack, K. Jacobson, N. Mojaverian, D. Tanyingoh, Y. Cui, Z.J. Nugent, J. Coulombe, L.E. Targownik, J.L. Jones, D. Leddin, S.K. Murthy, G.G. Kaplan // *Am J Gastroenterol*. – 2017. – Vol. 112, №7. – P. 1120-1134.

186. Benitez-Sillero Jde D. Influence of intense exercise on saliva glutathione in prepubescent and pubescent boys / Jde D. Benitez-Sillero, J.L. Perez-Navero, I. Tasset, M. Guillen-Del Castillo, M. Gil-Campos, I. Tunez // *Eur J Appl Physiol*. – 2009. – Vol. 106, №2. – P. 181-6.

187. Berling C. The RBC morphological dependence of the RBC disaggregability / C. Berling, C. Lacombe, J.C. Lelièvre, M. Allary, J. Saint-Blancard // *Biorheology*. – 1988. – Vol. 25, №5. – P. 791-8.

188. Bernardino V.R. Raynaud's phenomenon and inflammatory bowel disease: The possible role of microcirculation / V.R. Bernardino, A.C. Rodrigues, A. Panarra // *Eur J Intern Med*. – 2019. – №62. – P. 16.

189. Bernhard H. Thrombin generation in pediatric patients with Crohn's disease / H. Bernhard, A. Deutschmann, B. Leschnik, S. Schweintzger, M. Novak, A. Hauer, W. Muntean // *Inflamm Bowel Dis.* – 2011. – Vol. 17, №11. – P. 2333-9.
190. Beutler E. Red cell metabolism. A Manual of Biochemical Method / E. Beutler. – Orlando: Grune and Stratton, 1990. – 188 p.
191. Bhalli S.N. Mean Platelet Volume (MPV): Usefulness in Ulcerative Colitis / S.N. Bhalli, M. Junaid, H.A. Khan // *P J M H S.* – 2018. – Vol. 12, №2. – P. 693-695.
192. Birben E. Oxidative Stress and Antioxidant Defense / E. Birben, U.M. Sahiner, C. Sackesen, S. Erzurum, O. Kalayci // *World Allergy Organ J.* – 2012. – Vol. 5, №1. – P. 9-19.
193. Bisharova G.I. Correlation Between the Parameters of Free-radical Lipid Peroxidation and Antioxidant System in Children Living in the North / G.I. Bisharova, L.I. Kolesnikova, V.V. Malyshev // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* – 1998. – Vol. 126, № 9. – P. 947-949.
194. Bishop J.J. Relationship between erythrocyte aggregate size and flow rate in skeletal muscle venules / J.J. Bishop, P.R. Nance, A.S. Popel, M. Intaglietta, P.C. Johnson // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2004. – Vol. 286, №1. – P. 113-20.
195. Bjelosevic S. Quantitative Age-specific Variability of Plasma Proteins in Healthy Neonates, Children and Adults / S. Bjelosevic, D. Pascovici, H. Ping, V. Karlaftis, T. Zaw, X. Song, M.P. Molloy, P. Monagle, V. Ignjatovic // *Mol Cell Proteomics.* – 2017. – Vol. 16, №5. – P. 924-935.
196. Bohn M.K. Comprehensive pediatric reference intervals for 79 hematology markers in the CALIPER cohort of healthy children and adolescents using the Mindray BC-6800 Plus system / M.K. Bohn, S. Wilson, S. Steele, K. Adeli // *Int J Lab Hematol.* – 2023. – Vol. 45, №4. – P. 469-480.
197. Bonaventura C. Molecular controls of the oxygenation and redox reactions of hemoglobin / C. Bonaventura, R. Henkens, A.I. Alayash, S. Banerjee, A.L. Crumbliss // *Antioxid Redox Signal.* – 2013. – Vol. 18, №17. – P. 2298-313.

198. Bonduel M. Platelet aggregation and adenosine triphosphate release values in children and adults / M. Bonduel, J.P. Frontroth, M. Hepner, G. Sciuccati, A. Feliú-Torres // *J Thromb Haemost.* – 2007. – Vol. 5, №8. – P. 1782-3.
199. Born G.V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal / G.V. Born // *Nature.* – 1962. – №194. – P. 927-9.
200. Bosa L. Hyperbaric oxygen therapy is an effective adjunctive treatment for severe perianal Crohn's disease / L. Bosa, P. Gaio, C. Mescoli, G. Perilongo, G. Mognato, L.F. Fascetti, M. Cananzi // *Dig Liv Dis.* – 2017. – Vol. 49, №4S. – P. e 260.
201. Bosch F.H. Determinants of red blood cell deformability in relation to cell age / F.H. Bosch, J.M. Were, L. Schipper, B. Roerdinkholder-Stoelwinder, T. Huls, F.L. Willekens, G. Wichers, M.R. Halie // *Eur J Haematol.* – 1994. – Vol. 52, №1. – P. 35-41.
202. Bourgonje A.R. Oxidative Stress and Redox-Modulating Therapeutics in Inflammatory Bowel Disease / A.R. Bourgonje, M. Feelisch, N. Faber Klaas, A. Pasch, G. Dijkstra, H. van Goor // *Trends Mol Med.* – 2020. – Vol. 26, №11. – P. 1034-1046.
203. Bouzid D. Oxidative stress markers in intestinal mucosa of Tunisian inflammatory bowel disease patients / D. Bouzid, B. Gargouri, R.B. Mansour, A. Amouri, N. Tahri, S. Lassoued, H. Masmoudi // *Saudi J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, №3. – P. 131-5.
204. Bracamonte M.P. Ovariectomy increases mitogens and platelet-induced proliferation of arterial smooth muscle / M.P. Bracamonte, K.S. Rud, W.G. Owen, V.M. Miller // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2002. – Vol. 283, №3. – P. 853-60.
205. Brandts J.F. Calorimetric studies of the structural transitions of the human erythrocyte membrane. The involvement of spectrin in the A transition / J.F. Brandts, L. Erickson, K. Lysko, A.T. Schwartz, R.D. Taverna // *Biochemistry.* – 1977. – Vol. 16, №15. – P. 3450-4.

206. Briehl M.M. Oxygen in human health from life to death – An approach to teaching redox biology and signaling to graduate and medical students / M.M. Briehl // *Redox Biology*. – 2015. – №5. – P. 124-39.

207. Brigelius-Flohé R. Regulatory Phenomena in the Glutathione Peroxidase Superfamily Antioxid / R. Brigelius-Flohé, L. Flohé // *Redox Signal*. – 2020. – Vol. 33, №7. – P. 498-516.

208. Bronkhorst P.J. The mechanism of red cell (dis)aggregation investigated by means of direct cell manipulation using multiple optical trapping / P.J. Bronkhorst, J. Grimbergen, G.J. Brakenhoff, R.M. Heethaar, J.J. Sixma // *Br J Haematol*. – 1997. – Vol. 96, №2. – P. 256-258.

209. Brust M. The plasma protein fibrinogen stabilizes clusters of red blood cells in microcapillary flows / M. Brust, O. Aouane, M. Thiébaud, D. Flormann, C. Verdier, L. Kaestner, M.W. Laschke, H. Selmi, A. Benyoussef, T. Podgorski, G. Coupier, C. Misbah, C. Wagner // *Sci Rep*. – 2014. – №4. – P. 4348.

210. Buonocore G. Neonatology. A Practical approach to neonatal management / G. Buonocore, R. Bracci, M. Weindling. – 1st ed. Italy: Springer-Verlag Italia, 2012. – 1348 p.

211. Buseri F.I. Reference values of hematological indices of infants, children, and adolescents in Port Harcourt, Nigeria / F.I. Buseri, I.J. Siaminabo, Z.A. Jeremiah // *Pathology and Laboratory Medicine International*. – 2010. – №2. – P. 65-70.

212. Canobbio I. Signalling through the platelet glycoprotein Ib-V-IX complex / I. Canobbio, C. Balduini, M. Torti // *Cell Signal*. – 2004. – Vol. 16, №12. – P. 1329-1344.

213. Carvalho F.A. Atomic force microscopy-based molecular recognition of a fibrinogen receptor on human erythrocytes / F.A. Carvalho, S. Connell, G. Miltenberger-Miltenyi, S.V. Pereira, A. Tavares, R.A. Ariëns, N.C. Santos // *ACS Nano*. – 2010. – Vol. 4, №8. – P. 4609-20.

214. Cehreli R. Effects of Glutamine and Omega-3 Fatty Acids on Erythrocyte Deformability and Oxidative Damage in Rat Model of Enterocolitis /

R. Cehreli, H. Akpınar, A.T. Artmann, O. Sagol // *Gastroenterology Res.* – 2015. – Vol. 8, №5. – P. 265-273.

215. Cengiz M. Can ischemia modified albumin level be regarded as an indicative marker of ulcerative colitis and its activity? / M. Cengiz, A. Sahin, O. Sari // *Ankara Med J.* – 2022. – Vol. 22, №2. – P. 230-238.

216. Chalcarz W. Nutritional status of students practicing fencing attending sports schools / W. Chalcarz, M. Radzimirska-Graczyk // *Science & Sports.* – 2009. – №24. – P. 84-90.

217. Chan K.L. Reference values for kaolin-activated thromboelastography in healthy children / K.L. Chan, R.G. Summerhayes, V. Ignjatovic, S.B. Horton, P.T. Monagle // *Anesth Analg.* – 2007. – Vol. 105, №6. – P. 1610-3.

218. Chen J. Impaired platelet responses to thrombin and collagen in AKT-1-deficient mice / J. Chen, S. De, D.S. Damron, W.S. Chen, N. Hay, T.V. Byzova // *Blood.* – 2004. – Vol. 104, №6. – P. 1703-1710.

219. Cicco G. Red blood cell (RBC) deformability, RBC aggregability and tissue oxygenation in hypertension / G. Cicco, A. Pirreli // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 1999. – Vol. 21, №3-4. – P. 169-177.

220. Cimen M.Y.B. Free radical metabolism in human erythrocytes / M.Y.B. Cimen // *Clin Chim Acta.* – 2008. – Vol. 390, №1-2. – P. 1-11.

221. Cini C. Differences in the resting platelet proteome and platelet releasate between healthy children and adults / C. Cini, C. Yip, C. Attard, V. Karlaftis, P. Monagle, M. Linden, V. Ignjatovic // *J Proteomics.* – 2015. – №123. – P. 78-88.

222. Collins C.E. Platelets circulate in an activated state in inflammatory bowel disease / C.E. Collins, M.R. Cahill, A.C. Newland, D.S. Rampton // *Gastroenterology.* – 1994. – Vol. 106, №4. – P. 840-5.

223. Collins C.E. Review article: platelets in inflammatory bowel disease--pathogenetic role and therapeutic implications / C.E. Collins, D.S. Rampton // *Aliment Pharmacol Ther.* – 1997. – Vol. 11, №2. – P. 237-47.

224. Coremans L. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease: review of literature and practical algorithms / L. Coremans, B. Strubbe, H. Peeters // *Acta Gastroenterol Belg.* – 2021. – Vol. 84, №1. – P. 79-85.
225. Cummins E.P. Hypoxia and inflammatory bowel disease / E.P. Cummins, D. Crean // *Microbes Infect.* – 2017. – Vol. 19, №3. – P. 210-221.
226. Cvirn G. Low tissue factor pathway inhibitor (TFPI) together with low antithrombin allows sufficient thrombin generation in neonates / G. Cvirn, S. Gallistl, B. Leschnik, W. Muntean // *J Thromb Haemost.* – 2003. – Vol. 1, №2. – P. 263-8.
227. Danielczok J.G. Red blood cell passage of small capillaries is associated with transient Ca^{2+} -mediated adaptations / J.G. Danielczok, E. Terriac, L. Hertz, P. Petkova-Kirova, F. Lautenschläger, M.W. Laschke, L. Kaestner // *Front Physiol.* – 2017. – №8. – P. 979.
228. Darlow B.A. New Zealand surveillance of neonatal vitamin K deficiency bleeding (VKDB): 1998-2008 / B.A. Darlow, A.A. Phillips, N.P. Dickson // *J. Paediatr. Child. Health.* – 2011. – Vol. 47, №7. – P. 460-4.
229. Davies M.J. Protein oxidation and peroxidation / M.J. Davies // *Biochem J.* – 2016. – Vol. 473, №7. – P. 805-825.
230. Delannoy M. Influence of hypertension and type 2 diabetes mellitus on erythrocyte aggregation using image digital analysis / M. Delannoy, A. Fontana, M. DArrigo, B. Riquelm // *Ser. Biomech.* – 2015. – Vol. 29, №1. – P. 5-10.
231. de Oliveira B.F.A. Environmental Exposure Associated with Oxidative Stress Biomarkers in Children and Adolescents Residents in Brazilian Western Amazon / B.F.A. de Oliveira, L.V.B. de Carvalho, D. de Souza Mourro, R. de Cassia Oliveira da Costa Mattos, H.A. de Castro, P. Artaxo, W.L. Junger, S. Hacon // *J. Environ. Prot.* – 2018. – №9. – P. 347-367.
232. Dudzińska E. Oxidative Stress and Effect of Treatment on the Oxidation Product Decomposition Processes in IBD / E. Dudzińska, M. Gryzinska, K. Ognik, P. Gil-Kulik, J. Kocki // *Oxid Med Cell Longev.* – 2018. – №7. – P. 7918261.

233. Duricova D. ECCO-EpiCom. Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: an update on the population-based literature / D. Duricova, J. Burisch, T. Jess, C. Gower-Rousseau, P.L. Lakatos // *J Crohns Colitis*. – 2014. – Vol. 8, №11. – P. 1351-61.

234. Eaton J.W. Catalases and peroxidases and glutathione and hydrogen peroxide: mysteries of the bestiary / J.W. Eaton // *J. Lab. Clin. Med.* – 1991. – Vol. 118, №1. – P. 3-4.

235. El-Hazmi M.A. Normal reference values for hematological parameters, red cell indices, HB A2 and HB F from early childhood through adolescence in Saudis / M.A. El-Hazmi, A.S. Warsy // *Ann Saudi Med.* – 2001. – Vol. 21, №3-4. – P. 165-9.

236. Elblbesy M.A. The Impact of Biophysical Properties of Erythrocytes on their Aggregation / M.A. Elblbesy, M.E. Moustafa // *Int J Biomed Sci.* – 2017. – Vol. 13, №2. – P. 113-118.

237. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status / O. Erel // *Clin Biochem.* – 2005. – №38. – P. 1103-1111.

238. Ercan E. The effect of hyperbaric oxygen therapy on hematological indices and biochemical parameters in patients with diabetic foot / E. Ercan, G. Aydin, B. Erdoğan, F. Özçelik // *Medicine (Baltimore)*. – 2024. – Vol. 103, №12. – e37493.

239. Estevez B. Signaling-mediated cooperativity between glycoprotein Ib-IX and protease-activated receptors in thrombin-induced platelet activation / B. Estevez, K. Kim, M.K. Delaney, A. Stojanovic-Terpo, B. Shen, C. Ruan, J. Cho, Z.M. Ruggeri, X. Du // *Blood*. – 2016. – Vol. 127, №5. – P. 626-636.

240. Fanari P. Haemorheological changes in obese adolescents after short-term diet / P. Fanari, R. Somazzi, F. Nasrawi, P. Ticozzelli, G. Grugni, R. Agosti, E. Longhini // *Int J Obes Relat Metab Disord.* – 1993. – Vol. 17, №9. – P. 487-94.

241. Figueira T.R. Mitochondria as a source of reactive oxygen and nitrogen species: from molecular mechanisms to human health / T.R. Figueira,

M.H. Barros, A.A. Camargo // *Antioxid Redox Signal.* – 2013. – №18. – P. 2029-2074.

242. Flegar-Meštrić Z. Haematological profile in healthy urban population (8 to 70 years of age) / Z. Flegar-Meštrić, A. Nazor, N. Jagarinec // *Coll Antropol.* – 2000. – Vol. 24, №1. – P. 185-96.

243. Foitzik T. Does microcirculation play a role in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases? Answers from intravital microscopic studies in animal models / T. Foitzik, M. Kruschewski, A. Kroesen, H.J. Buhr // *Int J Colorectal Dis.* – 1999. – Vol. 14, №1. – P. 29-34.

244. Franco M.C. Biomarkers of oxidative stress and antioxidant status in children born small for gestational age: evidence of lipid peroxidation / M.C. Franco, E.M. Kawamoto, R. Gorjão, V.M. Rastelli, R. Curi, C. Scavone, A.L. Sawaya, Z.B. Fortes, R. Sesso // *Pediatr Res.* – 2007. – Vol. 62, №2. – P. 204-8.

245. French D.L. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptors and Glanzmann's Thrombasthenia / D.L. French, U. Seligsohn // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20, №3. – P. 607-610.

246. Frick A. Overt increase of oxidative stress and DNA damage in murine and human colitis and colitis-associated neoplasia / A. Frick, V. Khare, G. Paul, M. Lang, F. Ferk, S. Knasmüller, A. Beer, G. Oberhuber, C. Gasche // *Mol Cancer Res.* – 2018. – Vol. 16, №4. – P. 634-642.

247. Fridovich I. Superoxide anion radical (O_2^-), superoxide dismutases, and related matters / I. Fridovich // *J Biol Chem.* – 1997. – Vol. 272, №30. – P. 18515-7.

248. Gaetani E. Microparticles Produced by Activated Platelets Carry a Potent and Functionally Active Angiogenic Signal in Subjects with Crohn's Disease / E. Gaetani, F. Del Zompo, M. Marcantoni, I. Gatto, I. Giarretta, A. Porfidia, F. Scaldaferri, L. Laterza, L. Lopetuso, A. Gasbarrini, R. Pola // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19, №10. – P. 2921.

249. Gałęcka E. Antioxidative enzymes – structure, properties, functions / E. Gałęcka, R. Jacewicz, M. Mrowicka, A. Florkowski, P. Gałęcki // *Pol Merkur Lekarski*. – 2008. – Vol. 25, №147. – P. 266-8.
250. Garzon Dasgupta A.K. Comparison of platelet proteomic profiles between children and adults reveals origins of functional differences / A.K. Garzon Dasgupta, A.A. Martyanov, A.A. Ignatova, V.G. Zgoda, G.A. Novichkova, M.A. Panteleev, A.N. Sveshnikova // *Pediatr Res*. – 2024. – Vol. 95, №4. – P. 966-73.
251. Gasparetto M. Clinical course and outcomes of diagnosing Inflammatory Bowel Disease in children 10 years and under: retrospective cohort study from two tertiary centres in the United Kingdom and in Italy / M. Gasparetto, G. Guariso, L.V. Pozza, A. Ross, R. Heuschkel, M. Zilbauer // *BMC Gastroenterol*. – 2016. – №16. – P. 35.
252. Gianchecchi E. Sialic Acid-Siglec Axis in Human Immune Regulation, Involvement in Autoimmunity and Cancer and Potential Therapeutic Treatments / E. Gianchecchi, A. Arena, A. Fierabracci // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22, №11. – P. 5774.
253. Giblin J.P. Basal secretion of von Willebrand factor from human endothelial cells / J.P. Giblin, L.J. Hewlett, M.J. Hannah // *Blood*. – 2008. – Vol. 112, №4. – P. 957-964.
254. Green M.S. Efficacy of hyperbaric oxygen in patients with Crohn's disease: two case reports / M.S. Green, M. Purohi, K. Sadacharam, G. Mychaskiw // *Undersea Hyperb Med*. – 2013. – Vol. 40, №2. – P. 201-4.
255. Grover Z. Inflammatory bowel disease in adolescents / Z. Grover, A. De Nardi, P.J. Lewindon // *Aust Fam Physician*. – 2017. – Vol. 46, №8. – P. 565-571.
256. Grzybowska-Chlebowczyk U. Oxidative and Antioxidative Stress Status in Children with Inflammatory Bowel Disease as a Result of a Chronic Inflammatory Process / U. Grzybowska-Chlebowczyk, P. Wysocka-Wojakiewicz, M. Jasielska, B. Cukrowska, S. Więcek, M. Książewska, J. Chudek // *Mediators Inflamm*. – 2018. – №2018. – P. 4120973.

257. Gulec B. Effect of hyperbaric oxygen on experimental acute distal colitis / B. Gulec, M. Yasar, S. Yildiz, S. Oter, C. Akay, S. Deveci, D. Sen // *Physiol Res* – 2004. – Vol. 53, №5. – P. 493-9.
258. Guntas G. Evaluation of Ischemia-Modified Albumin in Patients with Inflammatory Bowel Disease / G. Guntas, A. Sahin, S. Duran, R. Kahraman, I. Duran, C. Sonmez, T. Calhan, H.M. Sokmen // *Clin Lab.* – 2017. – Vol. 63, №2. – P. 341-347.
259. Gurkan U.A. Biophysical and rheological biomarkers of red blood cell physiology and pathophysiology / U.A. Gurkan // *Curr Opin Hematol.* – 2021. – Vol. 28, №3. – P. 138-149.
260. Guven A. Hyperbaric oxygen therapy reduces the severity of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model / A. Guven, G. Gundogdu, B. Uysal, H. Cermik, M. Kul, S. Demirbag, H. Ozturk, S. Oter // *J Pediatr Surg.* – 2009. – Vol. 44, №3. – P. 534-40.
261. Guven G. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application / G. Guven, M.P. Hilty, C. Ince // *Blood Purif.* – 2020. – Vol. 49, №1-2. – P. 143-150.
262. Haileslasie H. Community based hematological reference intervals among apparently healthy adolescents aged 12-17 years in Mekelle city, Tigray, northern Ethiopia: A cross sectional study / H. Haileslasie, A. Tsegaye, G. Teklehaymanot, G. Belay, G. Gebremariam, G. Gebremichail, B. Tesfanchal, K. Kaleaye, L. Legesse, G. Adhanom, F. Mardu, A. Gebrewahd, G. Tesfay, A. Gebertsadik // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, №9. – P. e0234106.
263. Halimeh S. Multiplate whole blood impedance point of care aggregometry: preliminary reference values in healthy infants, children and adolescents / S. Halimeh, Gd. Angelis, A. Sander, C. Edelbusch, H. Rott, S. Thedieck, R. Mesters, N. Schlegel, U. Nowak-Göttl // *Klin Padiatr.* – 2010. – Vol. 222, №3. – P. 158-63.

264. Halliwell B. Free radicals in biology and medicine / B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge. – 4th ed. New York: Oxford University Press, ISBN 978-0-19-856869-8, 2007. – 851 p.
265. Halliwell B. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview / B. Halliwell, J.M. Gutteridge // *Methods Enzymol.* – 1990. – №186. – P. 1-85.
266. Han J. Effects of Jianpi herbal suppository on hemorheology and CD62p in patients with ulcerative colitis / J. Han, J. Wang, J.H. Wang // *J Tradit Chin Med.* – 2014. – Vol. 34, №2. – P. 155-158.
267. Harch P. Why you should be aware of HBOT. The Oxygen Revolution / P. Harch, V. McCullough. – 4th ed. New York, NY: Hatherleigh Press, 2010. – P. 1-28.
268. Hardy A.T. Significant Hypo-Responsiveness to GPVI and CLEC-2 Agonists in Pre-Term and Full-Term Neonatal Platelets and following Immune Thrombocytopenia / A.T. Hardy, V. Palma-Barqueros, S.K. Watson, J.D. Malcor, J.A. Eble, E.E. Gardiner, J.E. Blanco, R. Guijarro-Campillo, J.L. Delgado, M.L. Lozano, R. Teruel-Montoya, V. Vicente, S.P. Watson, J. Rivera, F. Ferrer-Marín // *Thromb Haemost.* – 2018. – Vol. 118, №6. – P. 1009-1020.
269. Harries A.D. Platelet count: a simple measure of activity in Crohn's disease / A.D. Harries, E. Fitzsimons, R. Fifield, M.J. Dew, J. Rhoades // *Br Med J (Clin Res Ed).* – 1983. – Vol. 286, №6376. – P. 1476.
270. Heemskerk J.W.M. Platelet-based coagulation: different populations, different functions / J.W.M. Heemskerk, N.J.A. Mattheij, J.M.E.M. Cosemans // *J. Thromb. Haemost.* – 2013. – Vol. 11, №1. – P. 2-16.
271. Hechler B. Purinergic receptors in thrombosis and inflammation / B. Hechler, C. Gachet // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2015. – Vol. 35, №11. – P. 2307-2315.
272. Hekimoğlu B. Predictive values of Ischemia modified albumin in neonatal sepsis / B. Hekimoğlu, Y. Aslan, M. Mutlu, A. Menteşe, S.C. Karahan // *Turk J Biochem.* – 2017. – Vol. 42, №3. – P. 245-250.

273. Hentia C. An overview of protective strategies against ischemia/reperfusion injury: The role of hyperbaric oxygen preconditioning / C. Hentia, A. Rizzato, E. Camporesi, Z. Yang, D.M. Muntean, D. Săndesc, G. Bosco // *Brain Behav.* – 2018. – Vol. 8, №5. – P. e00959.

274. Herken K. Age-Dependent Control of Collagen-Dependent Platelet Responses by Thrombospondin-1 – Comparative Analysis of Platelets from Neonates, Children, Adolescents, and Adults / K. Herken, M. Glauner, S.C. Robert, M. Maas, S. Zippel, U. Nowak-Göttl, B. Zieger, J. Lahav, A.C. Fender, K. Jurk, B.E. Kehrel // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, №9. – P. 4883.

275. Hézar N. Unexpected persistence of platelet hyporeactivity beyond the neonatal period: a flow cytometric study in neonates, infants and older children / N. Hézar, G. Potron, N. Schlegel, C. Amory, B. Leroux, P. Nguyen // *Thromb Haemost.* – 2003. – Vol. 90, №1. – P. 116-23.

276. Holubar S. P160 Hypercoagulability in patients undergoing abdominopelvic surgery for inflammatory bowel disease: insights from thromboelastography / S. Holubar, C.H.A. Lee, A. Feinberg, O. Lavryk, L. Stocchi, F. Rieder, M. Regeuro, T. Hull, S. Steele // *J Crohn's Colitis.* – 2019. – Vol. 13, №1. – P. 168-9.

277. Hu M.L. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. In: Packer L, Ed. *Methods in Enzymology* / M.L. Hu // San Diego: Academic Press. – 1994. – Vol. 233, Part C. – P. 380-385.

278. Huang M.Z. Physiological regulation of reactive oxygen species in organisms based on their physicochemical properties / M.Z. Huang, J.Y. Li // *Acta Physiol (Oxf).* – 2020. – Vol. 228, №1. – e13351.

279. Huertas J.R. Lipid peroxidation and antioxidants in newborns / J.R. Huertas, N. Palomino, R. Carrasco, J. Quiles, M.C. Ramírez-Tortosa, J. Ochoa, M. Cassinello, M. Battino, R. Robles, J. Mataix // *Mol Aspects Med.* – 1997. – №18. – P. 229-32.

280. Huisman E.J. Pediatric Fibrinogen PART I-Pitfalls in Fibrinogen Evaluation and Use of Fibrinogen Replacement Products in Children / E.J. Huisman, G.L. Crighton // *Front Pediatr.* – 2021. – №9. – P. 617500.
281. Hvas A.M. Platelet function testing in pediatric patients / A.M. Hvas, E.J. Favaloro // *Expert Rev Hematol.* – 2017. – Vol. 10, №4. – P. 281-288.
282. Ignatova A.A. Flow cytometry for pediatric platelets / A.A. Ignatova, E.A. Ponomarenko, D.M. Polokhov, E.V. Suntsova, P.A. Zharkov, D.V. Fedorova, E.N. Balashova, A.E. Rudneva, V.V. Ptushkin, E.A. Nikitin, A. Shcherbina, A.A. Maschan, G.A. Novichkova, M.A. Panteleev // *Platelets.* – 2019. – Vol. 30, №4. – P. 428-437.
283. Ignjatovic V. Evidence for age-related differences in human fibrinogen / V. Ignjatovic, A. Ilhan, P. Monagle // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2011. – Vol. 22, №2. – P. 110-7.
284. Inder T.E. Lipid peroxidation as a measure of oxygen free radical damage in the very low birthweight infant / T.E. Inder, P. Graham, K. Sanderson, B.J. Taylor // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 1994. – Vol. 70, №2. – P. 107-111.
285. Ipek S. Association between disease activity and ischaemia-modified albumin in patients with ulcerative colitis / S. Ipek, H. Yalcin, B. Toprak // *Prz Gastroenterol.* – 2022. – Vol. 17, №3. – P. 203-206.
286. Irken G. Platelet activation during the early neonatal period / G. Irken, U.K. Mutafoğlu, N. Olgun, B. Undar, N. Akkoç, H. Ozkan, F. Akyol, N.T. Cevik // *Biol Neonate.* – 1998. – Vol. 73, №3. – P. 166-71.
287. Iwata H. Effect of carbonyl compounds on red blood cells deformability / H. Iwata, H. Ukeda, T. Maruyama, T. Fujino, M. Sawamura // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2004. – Vol. 321, №3. – P. 700-6.
288. Jayachandran M. Sex-specific changes in platelet aggregation and secretion with sexual maturity in pigs / M. Jayachandran, H. Okano, R. Chatrath, W.G. Owen, J.P. McConnell, V.M. Miller // *J Appl Physiol.* – 2004. – Vol. 97, №4. – P. 1445-52.

289. Jennings L.K. Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis / L.K. Jennings // *Thromb Haemost.* – 2009. – Vol. 102, №2. – P. 248-257.
290. Jilma B. Partial blockade of nitric oxide synthase blunts the exercise-induced increase of von Willebrand factor antigen and of factor VIII in man / B. Jilma, E. Dirnberger, H.G. Eichler, B. Matulla, L. Schmetterer, S. Kapiotis, W. Speiser, O.F. Wagner // *Thromb Haemost.* – 1997. – Vol. 78, №4. – P. 1268-71.
291. Jourd'Heuil D. Lipid peroxidation of the brush-border membrane: membrane physical properties and glucose transport / D. Jourd'Heuil, P. Vaananen, J.B. Meddings // *Am J Physiol.* – 1993. – Vol. 264, №6. – P. 1009-15.
292. Jung F. Influence of rheological parameters on the velocity of erythrocytes passing nailfold capillaries in humans / F. Jung, C. Mrowietz, B. Hiebl, R.P. Franke, G. Pindur, R. Sternitzky // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2011. – Vol. 48, №1. – P. 129-39.
293. Kang Y.J. RBC deformability measurement based on variations of pressure in multiple micropillar channels during blood delivery using a disposable air-compressed pump / Y.J. Kang // *Anal. Methods.* – 2018. – Vol. 10, №37. – P. 4549-4561.
294. Kaplan G.G. Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China / G.G. Kaplan, S.C. Ng // *Lancet Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 1, №4. – P. 307-316.
295. Kaplan M. Is ischemia modified albumin a disease activity marker for inflammatory bowel diseases? / M. Kaplan, M. Yuksel, I. Ates, Z.M. Kilic, H. Kilic, U.B. Kuzu, E. Kayacetin // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 31, №6. – P. 1120-5.
296. Katayama Y. Determinants of blood rheology in healthy adults and children using the microchannel array flow analyzer / Y. Katayama, H. Horigome, H. Takahashi, K. Tanaka, M. Yoshinaga // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2010. – Vol. 16, №4. – P. 414-21.

297. Katti K. Lipid peroxidation products as predictors of oxidant-mediated disease in preterm infants / K. Katti, K.R. Ayasolla, T. Iurcotta, D. Potak, C. Codipilly, B. Weinberger // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2022. – Vol. 35, №25. – P. 4878-4883.
298. Kaur H. Role of hyperbaric oxygen therapy in patients with inflammatory bowel disease / H. Kaur, G.S. Kochhar, P.S. Dulai // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2023. – Vol. 39, №4. – P. 263-267.
299. Kelsen J. Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults / J. Kelsen, R.N. Baldassano // *Inflamm Bowel Dis.* – 2008. – Vol. 14, №2. – P. 9-11.
300. Khalif I. Inflammatory bowel disease treatment in Eastern Europe: current status, challenges and needs / I. Khalif, M. Shapina // *Current Opinion in Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 33, №4. – P. 230-233.
301. Kikuchi Y. Variation in red blood cell deformability and possible consequences for oxygen transport to tissue / Y. Kikuchi, Q.W. Da, T. Fujino // *Microvasc Res.* – 1994. – Vol. 47, №2. – P. 222-31.
302. Kim S. Effect of erythrocyte aggregation at normal human levels on functional capillary density in rat spinotrapezius muscle / S. Kim, A.S. Popel, M. Intaglietta, P.C. Johnson // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2006. – Vol. 290, №3. – P. 941-7.
303. Kirschner B.S. Differences in the management of inflammatory bowel disease in children and adolescents compared to adults / B.S. Kirschner // *Neth J Med.* – 1998. – Vol. 53, №6. – P. 13-8.
304. Klarmann D. Association of ABO(H) and I blood group system development with von Willebrand factor and Factor VIII plasma levels in children and adolescents / D. Klarmann, C. Eggert, C. Geisen, S. Becker, E. Seifried, T. Klingebiel, W. Kreuz // *Transfusion.* – 2010. – Vol. 50, №7. – P. 1571-80.
305. Knights K.M. Defining the COX inhibitor selectivity of NSAIDs: implications for understanding toxicity / K.M. Knights, A.A. Mangoni, J.O. Miners // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 3, №6. – P. 769-776.

306. Kodydková J. Human catalase, its polymorphisms, regulation and changes of its activity in different diseases / J. Kodydková, L. Vávrová, M. Kocík, A. Žák // *Folia Biol (Praha)*. – 2014. – Vol. 60, №4. – P. 153-67.
307. Kogawa T. Characteristics of reactive oxygen metabolites in serum of early teenagers in Japan / T. Kogawa, M. Nishimura, S. Kurauchi, I. Kashiwakura // *Environ Health Prev Med*. – 2012. – Vol. 17, №5. – P. 364-70.
308. Komorníková A. Vasomotion changes after hyperbaric oxygen therapy in diabetic patients / A. Komorníková, D. Baláž, P. Sabaka, M. Čaprnda, E. Leichenbergová, A. Dukát, L. Gašpar // *Indian J Appl Res*. – 2019. – Vol. 9, №4. ISSN No 2249-555X.
309. Kono T. Daikenchuto (TU-100) ameliorates colon microvascular dysfunction via endogenous adrenomedullin in Crohn's disease rat model / T. Kono, Y. Omiya, Y. Hira, A. Kaneko, S. Chiba, T. Suzuki, M. Noguchi, T. Watanabe // *J Gastroenterol*. – 2011. – Vol. 46, №10. – P. 1187-96.
310. Kosmachevskaya O.V. Carbonyl stress in red blood cells and hemoglobin / O.V. Kosmachevskaya, N.N. Novikova, A.F. Topunov // *Antioxidants (Basel)*. – 2021. – Vol. 10, № 2. – P. 253.
311. Kosyreva A.M. Sex differences of inflammatory and immune response in pups of Wistar rats with SIRS / A.M. Kosyreva, D.S. Dzhililova, O.V. Makarova, I.S. Tsvetkov, N.A. Zolotova, M.A. Diatroptova, E.A. Ponomarenko, V.A. Mkhitarov, D.N. Khochanskiy, L.P. Mikhailova // *Sci Rep*. – 2020. – Vol. 10, №1. – P. 15884.
312. Krinsky N.I. Mechanism of action of biological antioxidants / N.I. Krinsky // *Proc Soc Exp Biol Med*. – 1992. – Vol. 200, № 2. – P. 248-54.
313. Krzystek-Korpacka M. Oxidative stress markers in inflammatory bowel diseases: systematic review / M. Krzystek-Korpacka, R. Kempinski, M.A. Bromke, K. Neubauer // *Diagnostics (Basel)*. – 2020. – Vol. 10, №8. – P. 601.
314. Kuhle S. Developmental hemostasis: pro- and anticoagulant systems during childhood / S. Kuhle, C. Male, L. Mitchell // *Semin Thromb Hemost*. – 2003. – Vol. 29, №4. – P. 329-38.

315. Kumar R. Physiology, Coagulation Cascade: Inherited Disorders, and the Molecular Phenomenon of Alterations in Hemostasis / R. Kumar // J Clin Haematol. – 2021. – Vol. 2, №2. – P. 62-64.

316. Lanotte L. Red cells' dynamic morphologies govern blood shear thinning under microcirculatory flow conditions / L. Lanotte, J. Mauer, S. Mendez, D.A. Fedosov, J.M. Fromental, V. Claveria, F. Nicoud, G. Gompper, M. Abkarian // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2016. – Vol. 113, №47. – P. 13289-13294.

317. Lansdorp C. ECCO grant recipient: preliminary results of the HOT-TOPIC trial (Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of perianal fistulas in crohn's disease) / C. Lansdorp, K. Gecse, C. Buskens, M. Löwenberg, J. Stoker, W. Bemelman, G. D'Haens, R. van Hulst // Journal of Crohn's and Colitis. – 2020. – Vol. 14, S. 1. – P. 318-319.

318. Laryea M. Age-dependent fatty acid composition of erythrocyte membrane phospholipids in healthy children / M. Laryea, P. Cieslicki, E. Diekmann, U. Wendel // Wendel U.Z Ernährungswiss. – 1990. – Vol. 29, №4. – P. 284-94.

319. Lazari D. The relationship between aggregation and deformability of red blood cells in health and disease / D. Lazari, J.K. Freitas Leal, R. Brock, G. Bosman // Front Physiol. – 2020. – Vol. 11 – P. 288.

320. Lee S.B. Ischemia-modified albumin: a novel blood marker of endoscopic mucosal healing in inflammatory bowel disease / S.B. Lee, H.K. Kim, S.H. Park, J.H. Lim, S.H. Park // Intest Res. – 2024. – Vol. 22, №1. – P. 75-81.

321. Lefèvre N. Sex differences in inflammatory response and acid-base balance in prepubertal children with severe sepsis / N. Lefèvre, B. Noyon, D. Biarent, F. Corazza, J. Duchateau, G. Casimir // Shock. – 2017. – Vol. 47, №4. – P. 422-428.

322. Levin G.Ya. The role of oxidized albumin in blood cell aggregation disturbance in burn disease / G.Ya. Levin, M.N. Egorihina // Int J Burns Trauma. – 2013. – Vol. 3, №2. – P. 115-121.

323. Levine A. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial / A. Levine, E. Wine, A. Assa, R. Sigall Boneh, R. Shaoul, M. Kori, S. Cohen, S. Peleg, H. Shamaly, A. On, P. Millman, L. Abramas, T. Ziv-Baran, S. Grant, G. Abitbol, K.A. Dunn, J.P. Bielawski, J. Van Limbergen // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 157 – P. 440-450.

324. Lipowsky H.H. Effect of erythrocyte deformability on in vivo red cell transit time and hematocrit and their correlation with in vitro filterability / H.H. Lipowsky, L. Cram, W. Justice, M.J. Eppihimer // *Microvasc Res*. – 1993. – Vol. 46, №1. – P. 43-64.

325. Lippi G. Coagulation testing in pediatric patients: the young are not just miniature adults / G. Lippi, M. Franchini, M. Montagnana, G.C. Guidi // *Semin Thromb Hemost*. – 2007. – Vol. 33, №8. – P. 816-820.

326. Llorente-Cantarero F.J. Relationship between physical activity, oxidative stress, and total plasma antioxidant capacity in Spanish children from the GENOBOX / F.J. Llorente-Cantarero, F.J. Aguilar-Gómez, R. Leis, G. Bueno, A.I. Rupérez, A. Anguita-Ruiz, R. Vázquez-Cobela, M.D. Mesa, L.A. Moreno, Á. Gil, C.M. Aguilera, M. Gil-Campos // *Antioxidants (Basel)*. – 2021. – Vol. 10, №2. – P. 320.

327. Lobo A.J. Plasma viscosity in inflammatory bowel disease / A.J. Lobo, S.C. Jones, L.D. Juby, A.T. Axon // *J Clin Pathol*. – 1992. – Vol. 45, №1. – P. 54-57.

328. Lu J. Altered coagulation in inflammatory bowel disease: predictors of the disease status / J. Lu, L. Lai, Y. Qiao, D. Song, J. Shen, Z. Ran // *Gut*. – 2018. – Vol. 67, S. 2. – A72.

329. Maciejczyk M. Salivary antioxidant barrier, redox status, and oxidative damage to proteins and lipids in healthy children, adults, and the elderly / M. Maciejczyk, A. Zalewska, J.R. Ładny // *Oxid Med Cell Longev*. – 2019. – Vol. 2019 – P. 4393460.

330. Maeda N. Opposite effect of albumin on the erythrocyte aggregation induced by immunoglobulin G and fibrinogen / N. Maeda, T. Shiga // *Biochim Biophys Acta*. – 1986. – Vol. 855, №1. – P. 127-135.

331. Maharshak N. Increased strength of erythrocyte aggregates in blood of patients with inflammatory bowel disease / N. Maharshak, Y. Arbel, I. Shapira, S. Berliner, R. Ben-Ami, S. Yedgar, G. Barshtein, I. Dotan // *Inflamm Bowel Dis*. – 2009. – Vol. 15, №5. – P. 707-713.

332. Makhro A. Red cell properties after different modes of blood transportation / A. Makhro, R. Huisjes, L.P. Verhagen, M. Mañú-Pereira Mdel, E. Llaudet-Planas, P. Petkova-Kirova, J. Wang, H. Eichler, A. Bogdanova, R. van Wijk, J.L. Vives-Corrons, L. Kaestner // *Front Physiol*. – 2016. – Vol. 7 – P. 288.

333. Mammadova-Bach E. Platelet glycoprotein VI binds to polymerized fibrin and promotes thrombin generation / E. Mammadova-Bach, V. Ollivier, S. Loyau, M. Schaff, B. Dumont, R. Favier, G. Freyburger, V. Latger-Cannard, B. Nieswandt, C. Gachet, P.H. Mangin, M. Jandrot-Perrus // *Blood*. – 2015. – Vol. 126, №5. – P. 683-691.

334. Marin D.P. Testosterone suppresses oxidative stress in human neutrophils / D.P. Marin, A.P. Bolin, C. dos Santos Rde, R. Curi, R. Otton // *Cell Biochem Funct*. – 2010. – Vol. 28, №5. – P. 394-402.

335. Marossy A. Hemorheology and circulation / A. Marossy, P. Svorc, I. Kron, S. Gresová // *Clin. Hemorheol. Microcirc*. – 2009. – Vol. 42, №4. – P. 239-258.

336. Martínez M. The cholesterol/phospholipid ratio of the erythrocyte membrane in children with familial hypercholesterolemia. Its relationship with plasma lipids and red blood cell aggregability / M. Martínez, A. Vayá, L. Gil, R. Martí, J. Dalmau, J. Aznar // *Clin. Hemorheol. Microcirc*. – 1998. – Vol. 18, №4. – P. 259-263.

337. Martino F. Nailfold capillaroscopy in normal children between 0 and 16 years of age / F. Martino, D. Agolini, D. Aprigliano, F. Guido, G. Placanica, O. Giardini // *Minerva Pediatr*. – 1997. – Vol. 49, №5. – P. 197-201.

338. Mas-Bargues C. Lipid peroxidation as measured by chromatographic determination of malondialdehyde. Human plasma reference values in health and disease / C. Mas-Bargues, C. Escrivá, M. Dromant, C. Borrás, J. Viña // Arch Biochem Biophys. – 2021. – Vol. 709. – P. 108941.
339. Matowicka-Karna J. Markers of inflammation, activation of blood platelets and coagulation disorders in inflammatory bowel diseases / J. Matowicka-Karna // Postepy Hig Med Dosw (Online) – 2016. – Vol. 70. – P. 305-312.
340. McHedlishvili G. Disturbed blood flow structuring as critical factor of hemorheological disorders in microcirculation / G. McHedlishvili // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 1998. – Vol. 19, №4. – P. 315-325.
341. McKie K. Risk factors for venous thromboembolism in children and young adults with inflammatory bowel disease / K. McKie, R.J. McLoughlin, M.P. Hirsh, M.A. Cleary, J.T. Aidlen // J Surg Res. – 2019. – Vol. 243 – P. 173-179.
342. Michiels C. Importance of Se-glutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress / C. Michiels, M. Raes, O. Toussaint, J. Remacle // Free Radic Biol Med. – 1994. – Vol. 17, №3 – P. 235-248.
343. Miller D.M. Transition metals as catalysts of “autoxidation” reactions / D.M. Miller, G.R. Buettner, S.D. Aust // Free Radic Biol Med. – 1990. – Vol. 8, №1 – P. 95-108.
344. Miranda M. Microcirculatory dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies / M. Miranda, M. Balarini, D. Caixeta, E. Bouskela // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2016. – Vol. 311, №1 – P. 24-25.
345. Miszta A. Thrombin-dependent incorporation of von Willebrand factor into a fibrin network / A. Miszta, L. Pelkmans, T. Lindhout, G. Krishnamoorthy, P.G. de Groot, C.H. Hemker, J.W. Heemskerk, H. Kelchtermans, B. de Laat // J Biol Chem. – 2014. – Vol. 289, №52 – P. 35979-35986.
346. Mitroka S. How solvent modulates hydroxyl radical reactivity in hydrogen atom abstractions / S. Mitroka, S. Zimmeck, D. Troya, J.M. Tanko // J Am Chem Soc. – 2010. – Vol. 132 – P. 2907-2913.

347. Mohandas N. Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids / N. Mohandas, J.A. Chasis // *Semin Hematol.* – 1993. – Vol. 30, №3 – P. 171-192.

348. Mohandas N. The influence of membrane skeleton on red cell deformability, membrane material properties, and shape / N. Mohandas, J.A. Chasis, S.B. Shohet // *Semin Hematol.* – 1983. – Vol. 20, №3 – P. 225-242.

349. Mohn A. Alterations in the oxidant-antioxidant status in prepubertal children with growth hormone deficiency: effect of growth hormone replacement therapy / A. Mohn, D. Marzio, C. Giannini, R. Capanna, M. Marcovecchio, F. Chiarelli // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2005. – Vol. 63, №5 – P. 537-542.

350. Mokken F.C. The clinical importance of erythrocyte deformability, a hemorrheological parameter / F.C. Mokken, M. Kedaria, C.P. Henny, M.R. Hardeman, A.W. Gelb // *Ann Hematol.* – 1992. – Vol. 64, №3 – P. 113-122.

351. Monnet E. Different role of platelet glycoprotein GP Ia/IIa in platelet contact and activation induced by type I and type III collagens / E. Monnet, P. Sizaret, B. Arbeille, F. Fauvel-Lafève // *Thromb Res.* – 2000. – Vol. 98, №5 – P. 423-433.

352. Mottalebnejad M. Evaluating the association between passive smoking with total antioxidant capacity and salivary lipid peroxidation levels in 12 to 15 year old adolescents / M. Mottalebnejad, M. Pouramir, N. Jenabian, M. Ranjbar Omrani, A. Bijani, F. Yarmand // *J Res Dent Sci.* – 2014. – Vol. 11, №1 – P. 40-44.

353. Moura F.A. Antioxidant therapy for treatment of inflammatory bowel disease: Does it work? / F.A. Moura, K.Q. de Andrade, J.C.F. Dos Santos, O.R.P. Araújo, M.O.F. Goulart // *Redox Biol.* – 2015. – Vol. 6 – P. 617-639.

354. Mousa S.O. Evolution of hemostasis in neonates and children / S.O. Mousa // *Annals of Neonatology Journal.* – 2021. – Vol. 3, №2 – P. 9-22.

355. Moynihan K.M. Thromboelastograph 6s and laboratory coagulation reference values / K.M. Moynihan, K. Johnson, M. Rane, A. Norman, S.

Humphreys, C. Stocker, K. Gibbons, J. Roy // Arch Pathol Lab Med. – 2021. – Vol. 154, №11 – P. 1413-1423.

356. Mrowicka M. Association between SOD1, CAT, GSHPX1 polymorphisms and the risk of inflammatory bowel disease in the Polish population / M. Mrowicka, J. Mrowicki, M. Mik, R. Wojtczak, L. Dziki, A. Dziki, I. Majsterek // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, №65 – P. 109332-109339.

357. Mueller U.M. Endothelial function in children and adolescents is mainly influenced by age, sex and physical activity – an analysis of reactive hyperemic peripheral artery tonometry / U.M. Mueller, C. Walther, J. Adam, K. Fikenzer, S. Erbs, M. Mende, V. Adams, A. Linke, G. Schuler // Circ J. – 2017. – Vol. 81, №5 – P. 717-725.

358. Nader E. Blood rheology: key parameters, impact on blood flow, role in sickle cell disease and effects of exercise / E. Nader, S. Skinner, M. Romana, R. Fort, N. Lemonne, N. Guillot, A. Gauthier, S. Antoine-Jonville, C. Renoux, M.D. Hardy-Dessources, E. Stauffer, P. Joly, Y. Bertrand, P. Connes // Front Physiol. – 2019. – Vol. 10 – P. 1329.

359. Nakamura T. Nitric oxide-dependent protein post-translational modifications impair mitochondrial function and metabolism to contribute to neurodegenerative diseases / T. Nakamura, S.A. Lipton // Antioxid. Redox Signal. – 2020. – Vol. 32, №12 – P. 817-833.

360. Nakutis F.S. Evaluation of oxidative stress in an experimental model of Crohn's disease treated with hyperbaric oxygen therapy / F.S. Nakutis, I. Nishitokukado, F.M. Dos Santos, C.L. Ortiz-Agostinho, D.T. de Alencar, C.G. Achtschin, V.S. Nunes, A.Z.A. Leite, A.M. Sipahi // Clinics (Sao Paulo). – 2023. – Vol. 78 – P. 100305.

361. Namvar A. Surface area-to-volume ratio, not cellular viscoelasticity, is the major determinant of red blood cell traversal through small channels / A. Namvar, A.J. Blanch, M.W. Dixon, O.M.S. Carmo, B. Liu, S. Tiash, O. Looker, D. Andrew, L.J. Chan, W.H. Tham, P.V.S. Lee, V. Rajagopal, L. Tilley // Cell Microbiol. – 2021. – Vol. 23, №1 – e13270.

362. Nandi J. TNF-alpha modulates iNOS expression in an experimental rat model of indomethacin-induced jejunoileitis / J. Nandi, B. Saud, J.M. Zinkievich, Z.J. Yang, R.A. Levine // *Mol Cell Biochem.* – 2010. – Vol. 336, №1-2 – P.17-24.

363. Neubauer K. Nonenzymatic serum antioxidant capacity in ibd and its association with the severity of bowel inflammation and corticosteroids treatment / K. Neubauer, R. Kempinski, M. Matusiewicz, I. Bednarz-Misa, M. Krzystek-Korpacka // *Medicina (Kaunas).* – 2019. – Vol. 55, №4 – P. 88.

364. Nesbitt W.S. A shear gradient dependent platelet aggregation mechanism drives thrombus formation / W.S. Nesbitt, E. Westein, F.J. Tovar-Lopez, E. Tolouei, A. Mitchell, J. Fu, J. Carberry, A. Fouras, S.P. Jackson // *Nat. Med.* – 2009. – Vol. 15, №6 – P. 665-673.

365. Neshat F. Salivary total antioxidant and lipid peroxidation levels in passive smoking and nonsmoking adolescents / F. Neshat, M. Shirzaiy, S. Shademan // *Addict Health.* – 2020. – Vol. 12, №3 – P.216-224.

366. Ng S.C. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies / S.C. Ng, H.Y. Shi, N. Hamidi, F.E. Underwood, W. Tang, E.I. Benchimol, R. Panaccione, S. Ghosh, J.C.Y. Wu, F.K.L. Chan, J.J.Y. Sung, G.G. Kaplan // *Lancet.* – 2017. – Vol. 390, №10114 – P. 2769-2778.

367. Nieman M.T. Protease-activated receptors in hemostasis / M.T. Nieman // *Blood.* – 2016. – Vol. 128, №2 – P. 169-177.

368. Oliva-Hemker M. Clinical Presentation and Five-Year Therapeutic Management of Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease in a Large North American Cohort / M. Oliva-Hemker, S. Hutfless, E.S. Al Kazzi, T. Lerer, D. Mack, N. LeLeiko, A. Griffiths, J. Cabrera, A. Otley, J. Rick, A. Bousvaros, J. Rosh, A. Grossman, S. Saeed, M. Kay, R. Carvalho, D. Keljo, M. Pfefferkorn, W. Faubion Jr, M. Kappelman, B. Sudel, M.E. Schaefer, J. Markowitz, J.S. Hyams // *The journal of pediatrics.* – 2015. – Vol. 167, №3 – P. 527-532.

369. Olson K.R. Reactive oxygen species or reactive sulfur species: Why we should consider the latter / K.R. Olson // J. Exp. Biol. – 2020. – Vol. 223, Pt4 – jeb196352.

370. Oran I. Ischemia-modified albumin as a marker of acute coronary syndrome: the case for revising the concept of «n-terminal modification» to «fatty acid occupation» of albumin / I. Oran, B. Oran // Dis Markers. – 2017. – Vol. 2017– P. 5692583.

371. Osipova E.V. Evaluation of Lipid Peroxidation System in Primary School Children with Different Inter-Hemispheric Asymmetry Types / E.V. Osipova, M.A. Darenskaya, L.A. Grebenkina // Free Radical Biology and Medicine. – 2016. – Vol. 100, №5 – S85.

372. Ou H. The Characteristics and roles of advanced oxidation protein products in atherosclerosis / H. Ou, Z. Huang, Z. Mo, J. Xiao // Cardiovasc Toxicol. – 2017. – Vol. 17, №1 – P. 1-12.

373. Özakıncı O.G. Dynamic thiol disulfide homeostasis in painters as indices of oxidative stress / O.G. Özakıncı, M. Gündüzöz, M. Büyüksekerici, M. Karataş, A.R. Balık, S. Neselioglu, Ö. Erel // Int J Environ Health Res. – 2022. – Vol. 32, №5 – P. 1067-75.

374. Parra R.S. Hyperbaric oxygen therapy ameliorates TNBS-induced acute distal colitis in rats / R.S. Parra, A.H. Lopes, E.U. Carreira, M.R. Feitosa, F.Q. Cunha, S.B. Garcia, T.M. Cunha, J.J. da Rocha, O. Féres // Med Gas Res. – 2015. – Vol. 5, №6 – Article 26.

375. Parthasarathi K. Capillary recruitment in response to tissue hypoxia and its dependence on red blood cell deformability / K. Parthasarathi, H.H. Lipowsky // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 277, №6, Pt 2 – P. 2145-2157.

376. Patel K.V. Association of the red cell distribution width with red blood cell deformability / K.V. Patel, J.G. Mohanty, B. Kanapuru, C. Hesdorffer, W.B. Ershler, J.M. Rifkind // Adv Exp Med Biol. – 2013. – Vol. 765 – P. 211-216.

377. Payraastre B. The integrin alpha IIb/beta 3 in human platelet signal transduction / B. Payraastre, K. Missy, C. Trumel, S. Bodin, M. Plantavid, H. Chap // *Biochem. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 60, №8 – P. 1069-1074.
378. Piacenza L. Reactive species and pathogen antioxidant networks during phagocytosis / L. Piacenza, M. Trujillo, R. Radi // *J Exp Med.* – 2019. – Vol. 216, №3 – P. 501-516.
379. Piagnerelli M. Alterations of red blood cell shape and sialic acid membrane content in septic patients / M. Piagnerelli, K.Z. Boudjeltia, D. Brohee, P. Piro, E. Carlier, J.L. Vincent, P. Lejeune, M. Vanhaeverbeek // *Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 31, №8 – P. 2156-2162.
380. Piechota-Polanczyk A. Review article: the role of oxidative stress in pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases / A. Piechota-Polanczyk, J. Fichna // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* – 2014. – Vol. 387, №7 – P. 605-620.
381. Pitkänen M. Correlation of free oxygen radical-induced lipid peroxidation with outcome in very low birth weight infants / M. Pitkänen, M. Hallman, S.M. Andersson // *J Pediatr.* – 1990. – Vol. 116, №5 – P. 760-764.
382. Pluncevic Gligoroska J. Red blood cell variables in children and adolescents regarding the age and sex / J. Pluncevic Gligoroska, S. Gontarev, B. Dejanova, L. Todorovska, D. Shukova Stojmanova, S. Manchevska // *Iran J Public Health.* – 2019. – Vol. 48, №4 – P. 704-712.
383. Pole A. Oxidative stress, cellular senescence and ageing / A. Pole, M. Dimri, G.P. Dimri // *AIMS Molecular Science.* – 2016. – Vol. 3, №3 – P. 300.
384. Popel S. Microcirculation and hemorheology / S. Popel, P.C. Johnson // *Annu. Rev. Fluid Mech.* – 2005. – Vol. 37 – P. 43-69.
385. Pravda J. Radical induction theory of ulcerative colitis / J. Pravda // *World J Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11, №16 – P. 2371-2384.
386. Pribush A. The mechanism of the dextran-induced red blood cell aggregation / A. Pribush, D. Zilberman-Kravits, N. Meyerstein // *Eur Biophys J.* – 2007. – Vol. 36, №2 – P. 85-94.

387. Puhm F. Platelet extracellular vesicles: beyond the blood / F. Puhm, E. Boilard, K.R. Machlus // *World J Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 41, №1 – P. 87-96.
388. Radtke T. Puberty and microvascular function in healthy children and adolescents / T. Radtke, K. Khattab, P. Eser, S. Kriemler, H. Saner, M. Wilhelm // *J Pediatr.* – 2012. – Vol. 161, №5 – P. 887-891.
389. Rampling M.W. Influence of cell-specific factors on red blood cell aggregation / M.W. Rampling, H.J. Meiselman, B. Neu, O.K. Baskurt // *Biorheology.* – 2004. – Vol. 41, №2 – P. 91-112.
390. Rand M.L. Platelets and platelet function testing in children / M.L. Rand, S. Kuhle // *Prog Pediatr Cardiol.* – 2005. – Vol. 21, №1 – P. 63-69.
391. Ravn H.B. Hemostasis in pediatric cardiac surgery / H.B. Ravn // *Semin Thromb Hemost.* – 2017. – Vol. 43, №07 – P. 682-690.
392. Reinhart W.H. Albumin affects erythrocyte aggregation and sedimentation / W.H. Reinhart, C. Nagy // *Eur J Clin Invest.* – 1995. – Vol. 25, №7 – P. 523-528.
393. Renoux C. Impact of surface-area-to-volume ratio, internal viscosity and membrane viscoelasticity on red blood cell deformability measured in isotonic condition / C. Renoux, M. Faivre, A. Bessaa, L. Da Costa, P. Joly, A. Gauthier, P. Connes // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9, №1 – P. 6771.
394. Ribeiro J. Hemostatic response to acute physical exercise in healthy adolescents / J. Ribeiro, A. Almeida-Dias, A. Ascensão, J. Magalhães, A.R. Oliveira, J. Carlson, J. Mota, H.J. Appell, J. Duarte // *J Sci Med Sport.* – 2007. – Vol. 10, №3 – P. 164-169.
395. Richardson K.J. Beyond oxygen transport: active role of erythrocytes in the regulation of blood flow / K.J. Richardson, L. Kuck, M.J. Simmonds // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2020. – Vol. 319, №4 – P. 866-872.
396. Robert M.E. Patterns of inflammation in mucosal biopsies of ulcerative colitis: perceived differences in pediatric populations are limited to children younger than 10 years / M.E. Robert, L. Tang, L.M. Hao, M. Reyes-Mugica // *Am J Surg Pathol.* – 2004. – Vol. 28, №2 – P. 183-189.

397. Robles R. Oxidative stress in the neonate / R. Robles, N. Palomino, A. Robles // *Early Hum Dev.* – 2001. – Vol. 65 – P. 75-81.
398. Romagnoli M. Blood rheology effect of submaximal exercise on young subjects / M. Romagnoli, R. Alis, V. Martinez-Bello, F. Sanchis-Gomar, R. Aranda, M.C. Gómez-Cabrera // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2014. – Vol. 56, №2 – P. 111-117.
399. Ruel J. IBD across the age spectrum: is it the same disease? / J. Ruel, D. Ruane, S. Mehandru, C. Gower-Rousseau, J.F. Colombel // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2014. – Vol. 11, №2 – P. 88-98.
400. Rutella S. Enhanced platelet adhesion induces angiogenesis in intestinal inflammation and inflammatory bowel disease microvasculature / S. Rutella, S. Vetrano, C. Correale, C. Graziani, A. Sturm, A. Spinelli, R. De Cristofaro, A. Repici, A. Malesci, S. Danese // *J Cell Mol Med.* – 2011. – Vol. 15, №3 – P. 625-634.
401. Saibeni S. Increased thrombin generation in inflammatory bowel diseases / S. Saibeni, V. Saladino, V. Chantarangkul, F. Villa, S. Bruno, M. Vecchi, R. de Franchis, C. Sei, A. Tripodi // *Thromb Res.* – 2010. – Vol. 125, №3 – P. 278-82.
402. Saldanha M.C. Fibrinogen involvement in hemorheology and inflammation advances in medicine and biology. In: Leon V, (Eds) / M.C. Saldanha, A.S. Silva-Herdade // *Berhardt series: advances in medicine and biology binding: hardcover.* – 2018. – Vol. 128 – P. 115-146.
403. Sbarouni E. Ischemia modified albumin: is this marker of ischemia ready for prime time use? / E. Sbarouni, P. Georgiadou, D.T. Kremastinos, V. Voudris // *Hellenic J Cardiol.* – 2008. – Vol. 49, №4 – P. 260-266.
404. Schmid-Schönbein H. Erythrocyte aggregation: causes, consequences and methods of assessment / H. Schmid-Schönbein, H. Malotta, F. Striesow // *Tijdschr NVKS.* – 1990. – Vol. 15 – P. 88-97.
405. Schmid-Schönbein H. A counter-rotating "rheoscope chamber" for the study of the microrheology of blood cell aggregation by microscopic observation

and microphotometry / H. Schmid-Schönbein, J. von Gosen, L. Heinich, H.J. Klose, E. Volger // *Thromb Res.* – 1973. – Vol. 6, №3 – P. 366-376.

406. Schmugge M. The relationship of von Willebrand factor binding to activated platelets from healthy neonates and adults / M. Schmugge, M.L. Rand, K.W. Bang, M. Mody, M.S. Dunn, K.S. Amankwah, V.S. Blanchette, J. Freedman // *Pediatr Res.* – 2003. – Vol. 54, №4 – P. 474-479.

407. Sengoz T. Hemorheology and oxidative stress in patients with differentiated thyroid cancer following I-131 ablation/metastasis treatment / T. Sengoz, E. Kilic-Toprak, O. Yaylali, O. Kilic-Erkek, Y. Ozdemir, B. Oymak, H. Senol, D. Yuksel, V. Kucukatay, M. Bor-Kucukatay // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2020. – Vol. 74, №2 – P. 209-221.

408. Shacter E. Oxidative modification of fibrinogen inhibits thrombin-catalyzed clot formation / E. Shacter, J.A. Williams, R.L. Levine // *Free Radic Biol Med.* – 1995. – Vol. 18, №4 – P. 815-821.

409. Sheremet'ev Yu.A. Lysophosphatidic acid and human erythrocyte aggregation / Yu. A. Sheremet'ev, A.N. Popovicheva, G.Ya. Levin // *Cell and Tissue Biology.* – 2014. – Vol. 8, №3 – P. 237-243.

410. Sheremet'ev Y.A. Red blood cell aggregation, disaggregation and aggregate morphology in autologous plasma and serum in diabetic foot disease / Y.A. Sheremet'ev, A.N. Popovicheva, M.M. Rogozin, G.Y. Levin // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2019. – Vol. 72, №3 – P. 221-227.

411. Shin M.J. Plasma levels of leptin are associated with the plasma levels of LDL conjugated dienes in children / M.J. Shin, E. Park // *Ann Nutr Metab.* – 2007. – Vol. 51, №1 – P. 1-6.

412. Sies H. Oxidative stress: concept and some practical aspects / H. Sies // *Antioxidants (Basel).* – 2020. – Vol. 9, №9 – P. 852.

413. Sitar M.E. Human serum albumin and its relation with oxidative stress / M.E. Sitar, S. Aydin, U. Cakatay // *Clinical Laboratory.* – 2013. – Vol. 59, №9-10 – P. 945-952.

414. Sosothikul D. Pediatric reference values for molecular markers in hemostasis / D. Sosothikul, P. Seksarn, J.M. Lusher // J Pediatr Hematol Oncol. – 2007. – Vol. 29, №1 – P. 19-22.
415. Stadnicki Al. Involvement of coagulation and hemostasis in inflammatory bowel diseases / Al Stadnicki // Curr Vasc Pharmacol. – 2012. – Vol. 10, №5 – P. 659-669.
416. Stalker T.J. Shaping the platelet response to vascular injury / T.J. Stalker, J.D. Welsh, L.F. Brass // Curr Opin Hematol. – 2014. – Vol. 21, №5 – P. 410-417.
417. Steenebruggen F. Hyperbaric oxygenation improve red blood cell deformability in patients with acute or chronic inflammation / F. Steenebruggen, D. Jacobs, C. Delporte, P. Van Antwerpen, K.Z. Boudjeltia, P. Biston, M. Piagnerelli // Microvasc Res. – 2023. – Vol. 148 – P. 104534.
418. Stevens T.R. Circulating von Willebrand factor in inflammatory bowel disease / T.R. Stevens, J.P. James, N.J. Simmonds, D.A. McCarthy, I.F. Laurenson, P.J. Maddison, D.S. Rampton // Gut. – 1992. – Vol. 33, №4 – P. 502-506.
419. Stockklausner C. Thrombocytosis in children and adolescents - classification, diagnostic approach, and clinical management / C. Stockklausner, C.M. Duffert, H. Cario, R. Knöfler, W. Streif, A.E. Kulozik // Ann Hematol. – 2021. – Vol. 100, №7 – P. 1647-1665.
420. Stoltz J.F. Red blood cell aggregation: Measurements and clinical applications / J.F. Stoltz, M. Donner // Turk. Saglik Bilimleri Derg. – 1991. – Vol. 15, №1 – P. 26-39.
421. Stroobach M. Effects of red blood cell aggregation on microparticle wall adhesion in circular microchannels / M. Stroobach, L. Haya, M. Fenech // Med. Eng. Phys. – 2019. – Vol. 69 – P. 100-108.
422. Suzuki S. Primary hemostasis during women's life cycle measured by Thrombostat 4000 / S. Suzuki, K. Matsuno, M. Kondoh // Semin Thromb Hemost. – 1995. – Vol. 21, S. 2 – P. 103-105.

423. Szczeklik K. Markers of lipid peroxidation and antioxidant status in the serum and saliva of patients with active Crohn disease / K. Szczeklik, W. Krzyściak, D. Cibor, R. Domagała-Rodacka, J. Pytko-Polończyk, T. Mach, D. Owczarek // *Pol Arch Intern Med.* – 2018. – Vol. 128, №6 – P. 362-370.

424. Takemura A. Effects of exposure to mild hyperbaric oxygen on dss-induced colonic inflammation and diarrhea in rats / A. Takemura, T. Egawa, T. Tanaka, T. Kuramoto, T. Hayashi, A. Ishihara // *J Inflamm Res.* – 2019. – Vol. 12 – P. 293-299.

425. Tetik S. Oxidative modification of fibrinogen affects its binding activity to glycoprotein (GP) IIb/IIIa / S. Tetik, K. Kaya, M. Demir, E. Eksioglu-Demiralp, T. Yardimci // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2019. – Vol. 16, №1 – P. 51-59.

426. Theodoraki M. Values of thrombolastometry parameters in healthy term neonates / M. Theodoraki, R. Sokou, S. Valsami, Z. Iliodromiti, A. Pouliakis, S. Parastatidou, G. Karavana, G. Ioakeimidis, P. Georgiadou, N. Iacovidou, T. Boutsikou // *Children (Basel).* – 2020. – Vol. 7, №12 – P. 259.

427. Thom S.R. Hyperbaric oxygen – its mechanisms and efficacy / S.R.Thom // *Plast Reconstr Surg.* – 2011. – Vol. 127, S. 1 – P. 131-141.

428. Tian T. Pathomechanisms of oxidative stress in inflammatory bowel disease and potential antioxidant therapies / T. Tian, Z. Wang, J. Zhang // *Oxid Med Cell Longev.* – 2017. – Vol. 2017 – P. 4535194.

429. Tian Y. Imbalanced mucosal microcirculation in the remission stage of ulcerative colitis using probe-based confocal laser endomicroscopy / Y. Tian, Y. Zheng, G. Teng, J. Li, H. Wang // *BMC Gastroenterology.* – 2019. – Vol. 19 – P. 114.

430. Timar A. Evaluation of the serum prooxidant-antioxidant balance before and after vitamin D supplementation in adolescent Iranian girls / A. Timar, M. Saberi-Karimian, H. Ghazizadeh, S.M. Reza Parizadeh, R. Sabbaghzadeh, M. Emadzadeh, F. Eshaghi, S. Tavallaie, G.A. Ferns, M. Ghayour-Mobarhan // *Adv Med Sci.* – 2019. – Vol. 64, №1 – P. 174-180.

431. Topal I. Thiol-disulfide homeostasis, serum ferroxidase activity, and serum ischemia modified albumin levels in neonatal jaundice / I. Topal, C. Mertoglu, I. Surucu Kara, G. Siranli, G. Gok, Ö. Erel // *Fetal Pediatr Pathol.* – 2019. – Vol. 38, №2 – P. 138-145.

432. Toulon P. Age dependency for coagulation parameters in paediatric populations. Results of a multicentre study aimed at defining the age-specific reference ranges / P. Toulon, M. Berruyer, M. Brionne-François, F. Grand, D. Lasne, C. Telion, J. Arcizet, R. Giacomello, N. De Pooter // *Thromb Haemost.* – 2016. – Vol. 116, №1 – P. 9-16.

433. Ugurlu E. Increased erythrocyte aggregation and oxidative stress in patients with idiopathic interstitial pneumonia / E. Ugurlu, E. Kilic-Toprak, G. Altinisik, O. Kilic-Erkek, B. Cengiz, V. Kucukatay, H. Senol, I.H. Akbudak, Y. Ekbic, M. Bor-Kucukatay // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* – 2016. – Vol. 33, №4 – P. 308-316.

434. van Elteren H.A. Adaptation of the cutaneous microcirculation in preterm neonates / H.A. van Elteren, R.C. de Jonge, J. van Rosmalen, C. Ince, I.K. Reiss // *Microcirculation.* – 2016. – Vol. 23, №6 – P. 468-474.

435. Van Den Helm S. Platelet function in neonates and children / S. Van Den Helm, C. McCafferty, N. Letunica, K.Y. Chau, P. Monagle, V. Ignjatovic // *Thromb Res.* – 2023. – Vol. 231 – P. 236-246.

436. van Wersch J.W. Platelet count, platelet function, coagulation activity and fibrinolysis in the acute phase of inflammatory bowel disease / J.W. van Wersch, P. Houben, J. Rijken // *J Clin Chem Clin Biochem.* – 1990. – Vol. 28, №8 – P. 513-517.

437. Vasconcelos S.M.L. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação / S.M.L. Vasconcelos, M.O.F. Goulart, J.B. d.F. Moura, V.M.M. d.S. Benfato, L.T. Kubota // *Quim. Nova.* – 2007. – Vol. 30, №5 – P. 1323-1338.

438. Vrolijk M.F. The shifting perception on antioxidants: the case of vitamin E and β -carotene / M.F. Vrolijk, A. Opperhuizen, E.H. Jansen, R.W. Godschalk, F.J. Van Schooten, A. Bast, G.R. Haenen // *Redox Biol.* – 2015. – Vol. 4 – P. 272-278.

439. Votto M. Platelet abnormalities and anemia in paediatric IBD: Are they linked? / M. Votto, F. Viviano, F. Viola // *Dig Liv Dis.* – 2017. – Vol. 49, S. 4. – P. 260.

440. Voudoukis E. Distinct features of circulating microparticles and their relationship with disease activity in inflammatory bowel disease / E. Voudoukis, E.K. Vetsika, K. Giannakopoulou, K. Karmiris, A. Theodoropoulou, A. Sfiridaki, V. Georgoulas, G.A. Paspatis, I.E. Koutroubakis // *Ann Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 29, №2 – P. 180-187.

441. Wang L. Study on the influence of oxidative stress on the fibrillization of fibrinogen / L. Wang, L. Li, H. Wang, J. Liu // *Biochem J.* – 2016. – Vol. 473, №23 – P. 4373-4384.

442. Weber P. Coagulation and fibrinolysis in children, adolescents, and young adults with inflammatory bowel disease / P. Weber, S. Husemann, H. Vielhaber, K.P. Zimmer, U. Nowak-Göttl // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 1999. – Vol. 28, №4 – P. 418-422.

443. Webberley M.J. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: role of platelets / M.J. Webberley, M.T. Hart, V. Melikian // *Gut.* – 1993. – Vol. 34, №2 – P. 247- 251.

444. Weidemann W. Cardiovascular effects of androgens / W. Weidemann, H. Hanke // *Cardiovasc Drug Rev.* – 2002. – Vol. 20, №3 – P.175-198.

445. Welsh J.D. A systems approach to hemostasis: 4. How hemostatic thrombi limit the loss of plasma-borne molecules from the microvasculature / J.D. Welsh, R.W. Mulhard, T.J. Stalker, J.P. Taliaferro, S.L. Diamond, L.F. Brass // *Blood.* – 2016. – Vol. 127, №12 – P. 1598-1605.

446. Widiyanti P. The role of hyperbaric oxygen to platelet aggregation in noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) / P. Widiyanti, P. Suryohudoyo // *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* – 2021. – Vol. 32, №4 – P. 617-621.
447. Winderman R. Measurement of microvascular function in pediatric inflammatory bowel disease / R. Winderman, S.S. Rabinowitz, K. Vaidy, S.M. Schwarz // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2019. – Vol. 68, №5 – P. 662-668.
448. Wolters M. Reference values of whole-blood fatty acids by age and sex from European children aged 3-8 years / M. Wolters, H. Schlenz, R. Foraita, C. Galli, P. Risé, L.A. Moreno, D. Molnár, P. Russo, T. Veidebaum, M. Tornaritis, K. Vyncke, G. Eiben, L. Iacoviello, W. Ahrens // *Int J Obes (Lond).* – 2014. – Vol. 38, S. 2 – P. 86-98.
449. Wu X. The role of hyperbaric oxygen therapy in inflammatory bowel disease: a narrative review / X. Wu, T.Y. Liang, Z. Wang, G. Chen // *Med Gas Res.* – 2021. – Vol. 11, №2 – P. 66-71.
450. Yakar T. Plasma viscosity: a potential predictor of both medical treatment response and clinical stage of ulcerative colitis / T. Yakar, A.M. Cosar, H.S. Gokturk, U.G. Kanat, A. Parlakgumus, I. Kozanoglu, E. Serin // *Ann Ital Chir.* – 2016. – Vol. 87 – P. 531-543.
451. Yip C. Platelets from children are hyper-responsive to activation by thrombin receptor activator peptide and adenosine diphosphate compared to platelets from adults / C. Yip, M.D. Linden, C. Attard, P. Monagle, V. Ignjatovic // *Br J Haematol.* – 2015. – Vol. 168, №4 – P. 526-532.
452. Yoshida H. Inflammatory bowel disease: a paradigm for the link between coagulation and inflammation / H. Yoshida, D.N. Granger // *Inflamm Bowel Dis.* – 2009. – Vol. 15, №8 – P. 1245-1255.
453. Zalavras A. Age-related responses in circulating markers of redox status in healthy adolescents and adults during the course of a training macrocycle / A. Zalavras, I.G. Fatouros, C.K. Deli, D. Draganidis, A.A. Theodorou, D. Soulas, Y. Koutsioras, Y. Koutedakis, A.Z. Jamurtas // *Oxid Med Cell Longev.* – 2015. – Vol. 2015 – P. 283921.

454. Zhukova N.V. Lipid composition of erythrocytes at cardiovascular and hepatobiliary disease / N.V. Zhukova, T.P. Novgorodtseva // *Lipids: Categories, Biological functions and metabolism, nutrition and health*. (NY): Nova Science Publishers. – 2010. – P. 123-170.

455. Zierk J. Age- and sex-specific dynamics in 22 hematologic and biochemical analytes from birth to adolescence / J. Zierk, F. Arzideh, T. Rechenauer, R. Haeckel, W. Rascher, M. Metzler, M. Rauh // *Clin Chem*. – 2015. – Vol. 61, №7 – P. 964-973.

456. Zilberman L. Inflammation-related erythrocyte aggregation in patients with inflammatory bowel disease / L. Zilberman, O. Rogowski, M. Rozenblat, I. Shapira, J. Serov, P. Halpern, I. Dotan, N. Arber, S. Berliner // *Dig Dis Sci*. – 2005. – Vol. 50, №4 – P. 677-683

457. Zotova N.V. Systemic inflammation: methodological approaches to identification of the common pathological process / N.V. Zotova, V.A. Chereshev, E.Y. Gusev // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11, №5 – e0155138.

458. Zygmunt A. Relationship between urine lipid peroxidation, anthropometric parameters and parameters associated with goitre formation in school-age children / A. Zygmunt, J. Stepniak, K. Wojciechowska-Durczynska, K. Krawczyk-Rusiecka, A. Lewinski, M. Karbownik-Lewinska // *Arch Med Sci*. – 2018. – Vol. 14, №1 – P. 30-37.