

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2025.9.2.2560>

ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ, МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ, СТРУКТУРНО-МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КЛЕТОК КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОЗИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

А. А. Бируля^{1,2}, Г. Б. Мельникова³, Е. Б. Петрова^{1,2}, Т. Н. Толстая³, И.И. Русских²,
Е.А. Григоренко^{1,2}, С. А. Чижик³, Н. П. Митьковская¹

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет» г. Минск, Республика Беларусь¹,
Республиканский научно-практический центр «Кардиология»²,
Государственное научное учреждение «Институт тепло- и массообмена имени А. В. Лыкова Национальной академии наук Беларуси»³
BiruliaAA@bsmu.by

УДК 616.15-07:616.13-004.6

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, индексы воспаления, индекс системного воспалительного ответа, SIRI, атомно-силовая микроскопия, эритроциты, тромбоциты.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. А. А. Бируля, Г. Б. Мельникова, Е. Б. Петрова, Т. Н. Толстая, И.И. Русских, Е.А. Григоренко, С. А. Чижик, Н. П. Митьковская. Гиперлипидемия, маркеры воспаления, структурно-механические свойства клеток крови у пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2025, Т. 9, № 2, С. 2560–2570.

Основной причиной смертности во всем мире остается ишемическая болезнь сердца, несмотря на успехи профилактической медицины, связанные с эффективным воздействием на модифицируемые факторы риска болезней системы кровообращения (БСК).

Цель работы. Оценить характер липидемии, индексы системного воспаления (SIRI, AISI, SII, NLR, PLR, MLR), морфологические и локальные механические свойства клеток крови по данным атомно-силовой микроскопии у пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий.

Материалы и методы. В исследование включено 58 пациентов, имеющих инструментально подтвержденный гемодинамически значимый стеноз коронарных артерий с технической невозможностью или отказом пациентов от реваскуляризации. Из них 72,4 % (n = 42) составили мужчины и 27,6 % (n = 16) – женщины в возрасте 59,1±4,4 лет. У всех пациентов определены показатели липидного спектра крови, выполнен общеклинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и расчетом индексов воспаления, проведена диагностика нарушений микрогемодинамики. У 10 лиц выполнено исследование структуры и локальных механических свойств фиксированных форменных элементов клеток (эритроцитов и тромбоцитов) на атомно-силовом микроскопе.

Результаты. У пациентов со стенозирующим многососудистым поражением коронарных артерий удельный вес лиц с превышением референсного интервала по нейтрофильно-лимфоцитарному индексу (NLR) составил 22,4%, индексу системного воспалительного ответа (SIRI) – 58,6%, индексу системного воспаления (SII) – 29,3%. Установлена прямая, средней силы корреляционная взаимосвязь между SIRI и значениями прогностически неблагоприятного ХС-ЛПНП (r = 0,49; p < 0,05), признаками атеросклеротического (r = 0,58; p < 0,05) многососудистого (r = 0,43; p < 0,05) поражения коронарных артерий, обратная средней силы взаимосвязь между антиатерогенным ХС-ЛПВП и масштабами атеросклеротического поражения коронарного бассейна (r = -0,41; p < 0,05).

Заключение. Полученные взаимосвязи между анти- и атерогенными характеристиками липидограммы, степенью тяжести коронарного атеросклероза, SIRI указывают на вклад вторичной гиперлипидемии и воспаления в патогенез атеросклеротического ремоделирования. По результатам атомно-силовой микроскопии биоматериала пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий установлено, что изменение эластичности мембраны клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов) связано с ростом индексов SIRI, SII и AISI. Данный предварительный вывод сделан на ограниченной выборке, результаты последующих исследований будут проанализированы и представлены после завершения набора пациентов.

HYPERLIPIDEMIA, INFLAMMATORY MARKERS, AND STRUCTURAL-MECHANICAL PROPERTIES OF BLOOD CELLS IN PATIENTS WITH STENOSING ATHEROSCLEROSIS OF CORONARY ARTERIES

A. A. Birulya^{1,2}, G. B. Melnikova³, E. B. Petrova^{1,2}, T. N. Tolstaya³, I. I. Russkih², E. A. Grigorenko^{1,2}, S. A. Chizhik³, N. P. Mitkovskaya¹

Belarusian State Medical University, Belarus, Minsk¹

Scientific and practical centre «Cardiology»²

A. V. Lykov Heat and Mass Transfer Institute of the National Academy of Sciences of Belarus³

Key words: atherosclerosis, ischemic heart disease, inflammation indices, systemic inflammation response index, SIRI, atomic force microscopy, erythrocytes, platelets.

FOR REFERENCES. A. A. Birulya, G. B. Melnikova, E. B. Petrova, T. N. Tolstaya, I. I. Russkih, E. A. Grigorenko, S. A. Chizhik, N. P. Mitkovskaya. Hyperlipidemia, inflammatory markers, and structural-mechanical properties of blood cells in patients with stenosing atherosclerosis of coronary arteries. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2025, vol. 9, no. 2, pp. 2560–2570.

Despite the successes of preventive medicine associated with the effective impact on modifiable risk factors for diseases of the circulatory system (DCS), the leading cause of mortality worldwide remains ischemic heart disease. Results from clinical studies indicate the varying prognostic value of inflammatory markers in the development and progression of the atherosclerotic process.

Study Objective. To assess the nature of lipidemia, systemic inflammation indices (SIRI, AISI, SII, NLR, PLR, MLR), and the morphological and local mechanical properties of blood cells using atomic force microscopy in patients with stenotic atherosclerosis of the coronary arteries.

Materials and Methods. The study included 58 patients with instrumentally confirmed hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries, where revascularization was either technically impossible or rejected by the patients. Of these, 72.4% (n = 42) were men and 27.6% (n = 16) were women. The mean age was (59.1 ± 4.4) years. All patients had their blood lipid profile determined, a complete blood count with leukocyte formula and calculation of inflammatory indices performed, and diagnostics of microhemodynamic disorders conducted. In 10 subjects, the structure and local mechanical properties of fixed formed blood elements (erythrocytes and platelets) were examined using an atomic force microscope.

Results. Among patients with stenotic multi-vessel coronary artery disease, the proportion of individuals with values exceeding the reference range for the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) was 22.4%, for the systemic inflammation response index (SIRI) – 58.6%, and for the systemic inflammation index (SII) – 29.3%. A direct, moderate-strength correlation was established between SIRI and the levels of prognostically unfavorable LDL-C (r = 0.49; p < 0.05), signs of atherosclerotic (r = 0.58; p < 0.05) multi-vessel (r = 0.43; p < 0.05) coronary artery lesions. A moderate-strength inverse correlation was found between anti-atherogenic HDL-C and the extent of atherosclerotic involvement of the coronary basin (r = –0.41; p < 0.05).

Conclusion. The identified correlations between the anti- and atherogenic characteristics of the lipid profile, the severity of coronary atherosclerosis, and SIRI indicate the contribution of secondary hyperlipidemia and inflammation to the pathogenesis of atherosclerotic remodeling. According to atomic force microscopy of biomaterial from patients with stenosing atherosclerosis of the coronary arteries, it was found that a change in the elasticity of blood cell membranes (erythrocytes and platelets) is associated with an increase in the SIRI, SII, and AISI indices. This preliminary conclusion is based on a limited sample; the results of subsequent studies will be analyzed and presented upon completion of patient enrollment.

Введение

Несмотря на успехи профилактической медицины, связанные с эффективным воздействием на модифицируемые факторы риска болезней системы кровообращения (БСК), основной причиной смертности во всем мире остается ишемическая болезнь сердца (ИБС). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2023 году на долю кардиоваскулярных заболеваний пришлось 19 % всех смертей в мире. За последние 20 лет число летальных исходов от БСК выросло более чем на 2 млн и составило в 2020 году около 9 млн человек [1].

В Республике Беларусь показатель общей заболеваемости болезнями системы кровообращения в 2023 году составил более 37 тыс. человек на 100 тыс. населения [2], от БСК в 2019 г. умерло более 70 тыс. человек, в том числе, около 45 тыс. – от ИБС, из них в трудоспособном возрасте – более 3,5 тыс., старше трудоспособного возраста – более 40 тыс. человек [3].

Доминирующей патоморфологической основой развития ИБС является атеросклероз коронарных артерий [4]. Если два десятилетия назад атеросклероз считали дегенеративным процессом с накоплением липидов

и некротических отложений, то в настоящее время это полифакторное, хроническое, медленно прогрессирующее заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, которое характеризуется нарушением липидного обмена, местной воспалительной реакцией, эндотелиальной дисфункцией, отложением холестерина в стенке сосудов в виде атероматозных бляшек с последующим склерозированием и кальцинозом сосудов, снижению эластичности артерий и их прогрессирующему стенозированию [5].

Во многих исследованиях подчеркивается комплексный характер и значимость таких звеньев атерогенеза как дислиппротеинемия, воспаление, эндотелиальная дисфункция, нарушение гемостаза и другие. В соответствии с современными представлениями, ведущую роль в прогрессировании ИБС играет иммунная воспалительная реакция, опосредованная провоспалительными цитокинами [6, 7, 8]. Воспаление представляет собой ключевой патогенетический механизм в прогрессировании атеросклероза, который определяет трансформацию факторов риска в морфологические изменения и клиническую симптоматику.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о различной прогностической ценности маркеров воспаления при развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса [9]. Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению воспалительных показателей крови при атеросклерозе, до настоящего времени нет единого мнения о характере и степени выраженности воспалительной реакции, которые позволили бы стратифицировать пациентов к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Атерогенез рассматривается как динамичный воспалительный процесс, начиная с появления жировых пятен и полос с последующим прогрессированием атеросклеротического процесса до дестабилизации бляшек и развития тромбозов. В инициации и прогрессировании атеросклероза участвуют как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции [10, 11, 12]. Уже на ранних стадиях атерогенеза присутствуют воспалительные клетки (макрофаги и Т-лимфоциты). Как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ при атеросклерозе управляется рядом цитокинов, которые регулируют все стадии заболевания.

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (NLR) является недорогим и легкодоступным маркером воспаления, который может помочь в стратификации риска пациентов с различными ССЗ в дополнение к традиционно используемым маркерам. Пороговое значение NLR более 2,5 показало свою прогностическую значимость для оценки тя-

жести поражения коронарных артерий. В исследовании Н. Кауа и соавт. установили, что показатель NLR был выше у лиц с коронарным атеросклерозом по сравнению со здоровыми людьми, в группе тяжелого атеросклероза – по сравнению с легким атеросклерозом и контрольными группами, имел корреляционную связь со шкалой Gensini (шкала оценки поражения коронарного русла на основе ангиографии) и был полезен для стратификации сердечного риска у пациентов с ИБС [13].

G. Zang и соавт. [14] также продемонстрировали прогностическую значимость NLR в отношении тяжести поражения сосудов, где пороговое значение NLR, равное 2,385, предсказывало высокие баллы Gensini с чувствительностью и специфичностью 64 и 63 % соответственно.

В исследовании К. Sharma и соавт. (2017 г.) была продемонстрирована целесообразность использования нейтрофильно-лимфоцитарного индекса в качестве предиктора тяжести ИБС [15]. Индекс NLR показал сильный потенциал в прогнозировании ССЗ с самым высоким коэффициентом (1,455; 95 % CI: 0,942–2,371; $p < 0,048$). Пороговое значение NLR для диагностики ССЗ составило 2,13 (AUC-0,823; $p < 0,001$; чувствительность: 83,64 %; специфичность: 63,46 %).

В исследовании U. Tamhane и соавт. [16], в которое были включены 2833 пациента, продемонстрированы возможности применения нейтрофильно-лимфоцитарного индекса для прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС): внутрибольничная смертность, а также смертность в 6-месячном постинфарктном периоде была выше у пациентов с высоким NLR.

D. Zhou и соавт. [17] установлено, что индекс NLR был значительно выше у пациентов с трехсосудистым поражением коронарного русла, высокими баллами по шкалам GRACE и Gensini [18]. Сочетание нейтрофильно-лимфоцитарного индекса со шкалой рисков GRACE статистически значимо улучшало прогностическую оценку наступления отдаленных неблагоприятных сердечных событий у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST по сравнению с использованием шкалы GRACE единолично.

В дополнение к NLR, полный анализ крови включает такие измерения, как средний объем тромбоцитов (MPV), ширина распределения тромбоцитов (PDW), ширина распределения красных клеток (RDW), соотношение тромбоцитов и лимфоцитов (PLR), отношение лимфоцитов к моноцитам (LMR). Эти показатели также используются в качестве воспалительных маркеров и являются независимыми прогностическими факторами сердечно-сосудистых заболеваний, но NLR имеет более высокую прогностическую

значимость при прогрессировании атерогенеза [19].

В течение последних 5 лет появились публикации, описывающие «новые» биомаркеры системного воспаления: индекс системного воспаления (Systemic Inflammation Index – SII), индекс системного воспалительного ответа (Systemic Inflammation Response Index – SIRI) и совокупный индекс системного воспаления (Aggregate Inflammation Systemic Index – AISI). Установлена связь между SII, SIRI, AISI и рисками сердечно-сосудистых заболеваний, смертностью от сердечно-сосудистых причин [10, 20–24].

До настоящего времени отсутствует согласованное мнение о характере и степени воспалительной реакции на разных этапах атеросклеротического процесса. Дальнейшее изучение воспалительного механизма в патогенезе атеросклероза позволит расширить представление о диагностических маркерах раннего сосудистого старения, откроет новые возможности для базисной долгосрочной терапии. Комплексное использование маркеров воспаления для улучшения оценки кардиоваскулярного риска как при первичной профилактике БСК, так и у пациентов с уже развившейся сердечно-сосудистой патологией сверх существующих оценочных моделей и шкал (SCORE, GRACE, TIMI и др.) позволит прогнозировать доклинический риск ИБС, заподозрить на ранних стадиях агрессивное течение атеросклероза, вовремя скорректировать лечение, снизить смертность и частоту повторных госпитализаций по причине БСК.

В научных публикациях широко представлено использование атомно-силовой микроскопии (АСМ) для исследований биологических клеток, что перспективно для проведения детального анализа протекающих процессов при различных патологиях [25–27]. Разрешающая способность этого метода превосходит другие несканирующие методики. АСМ используется для изучения морфологических и наноструктурных свойств (наносероховатости) цитоскелета, эластичности (механических свойств) клеток крови. Структурные и композиционные изменения в клетках или тканях являются общими характеристиками нескольких заболеваний, которые могут быть использованы в качестве биомаркеров при исследованиях АСМ [28, 29]. Кроме того, определение силы взаимодействия между белками плазмы и антителами к поверхностному антигену клеток с помощью АСМ позволяет получать новую информацию в области иммуногематологии [30]. Патологически измененные эритроциты имеют более высокий модуль упругости и низкие значения наносероховатости (среднеарифметической и среднеквадратической), чем нормальные эритроциты [31, 32], что

в сочетании с другими макроскопическими наблюдениями может быть использовано в диагностических целях [33]. Такие заболевания, как сахарный диабет, анемия, малярия, наследственный сфероцитоз (HS) и рак крови, которые непосредственно влияют на эритроциты, лейкоциты и другие клетки, изучены с помощью АСМ, что позволило установить характерные для каждой патологии структурно- и функционально аномальные свойства компонентов крови.

У пациентов с артериальной гипертензией снижается деформируемость клеточной мембраны эритроцитов, наблюдается склонность к сфероцитозу, что в свою очередь, уменьшает площадь газообмена и затрудняет прохождение эритроцитов через капилляры. Это приводит к ухудшению микроциркуляции, эритроциты вынуждены двигаться в обход по артериовенозным шунтам, что в свою очередь ведет к прогрессированию заболевания [34, 35].

В исследовании Guedes A.F. et al. АСМ методом показано, что взаимодействие между фибриногеном и эритроцитами изменяется у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). У лиц с ишемией миокарда наблюдалась повышенная сила связывания фибриногена с эритроцитами по сравнению с пациентами без ишемии. Жесткость клеток в обеих группах пациентов также изменялась. 12-месячное наблюдение показало, что пациенты, у которых изначально наблюдалась более высокая сила связывания фибриногена с эритроцитами, впоследствии чаще госпитализировались по причинам БСК [36].

По результатам исследований тромбоцитов методом АСМ определены новые закономерности изменения свойств мембран клеток при различных патологиях. В зависимости от тяжести болезни изменялись и морфофункциональные свойства тромбоцитов: чем тяжелее заболевание, тем больше были их размеры, выше агрегационная и адгезивная активность [37].

В дополнение к данным исследований, проводимых на микроуровне (клеток, коллагеновых и эластичных волокон, неволоконистого материала внеклеточного матрикса), АСМ представляет информацию на наноуровне (упаковка и структура коллагеновых фибрилл, тонкая структура коллагеновых волокон), которую невозможно оценить методами оптической микроскопии, что может служить полезным инструментом для отслеживания прогрессирования атеросклероза в тканях артериальной стенки [38].

Таким образом, актуальной является разработка методов прогнозирования неблагоприятного течения коронарного атеросклероза, начиная с самых ранних, бессимптомных

стадий, до поражений с высокой степенью стенозов с определением вклада воспалительной реакции в формирование фенотипа пациента с ИБС.

Цель работы. Оценить характер липидемии, индексы системного воспаления (SIRI, AISI, SII, NLR, PLR, MLR), морфологические и локальные механические свойства клеток крови по данным атомно-силовой микроскопии у пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий.

Материалы и методы исследования

Обследовано 190 пациентов с хронической ИБС, госпитализированных в кардиологические отделения ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» и УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко».

Диагностика коронарного атеросклероза проводилась по показаниям посредством лучевых методов: компьютерной томографии коронарных артерий и селективной коронароангиографии.

Компьютерная томография коронарных артерий (КТ-КАГ) выполнялась на двухэнергетическом аппарате Siemens SOMATOM при аксиальном сканировании с проспективной кардиосинхронизацией: 0,6 мм коллимация, ток трубки 60 мА при напряжении 120 кВ, время оборота системы трубка-детектор 0,25 мс. Внутривенный контрастный препарат (50–70 мл 350 мг йода/мл) вводился в периферическую вену со скоростью потока 5,0 мл/с последующим болюсом физиологического раствора – 30 мл с предварительной оценкой пиковой концентрации контрастного препарата (тест-болюс) объемом 10 мл в восходящем отделе аорты на уровне бифуркации легочного ствола. Гемодинамически значимыми считались АСБ со стенозированием просвета коронарной артерии более 50%.

Селективная коронароангиография (КАГ) выполнялась в рентгеноперационной с использованием цифровой ангиографической установки и возможностью осуществления цифровой флюороскопии. Ретроспективно проводился комплексный анализ полученных данных: характер атеросклеротического поражения коронарного русла, локализация, протяженность и степень сужения просвета артерий, количество пораженных участков, тип кровоснабжения сердца. Гемодинамически значимыми считали уменьшение просвета коронарных сосудов более чем на 75%.

В настоящее исследование включено 58 пациентов, имеющих подтвержденный инструментально (КАГ или КТ-КАГ) гемодинамически значимый стеноз коронарных артерий с технической невозможностью или

отказом пациентов от реваскуляризации. Из них 72,4 % (n = 42) составили мужчины и 27,6 % (n = 16) – женщины. Средний возраст ($59,1 \pm 4,40$) лет. Однососудистое поражение наблюдалось у 37,9 % (n = 22), поражение 2 и более коронарных артерий – 62,1 % (n = 36) включенных в исследование лиц.

Критерии не включения/исключения из исследования:

- индексированный инфаркт миокарда или острое клиническое осложнение атеросклероза (инсульт, инфаркт) в анамнезе;
- острое воспалительное заболевание или обострение хронического инфекционного заболевания;
- перенесенная менее 3 месяцев назад новая коронавирусная инфекция;
- хроническая патология гепатобилиарной системы, бронхолегочной системы, эндокринная патология (инсулин-зависимый сахарный диабет, гипотиреоз, тиреотоксикоз) в стадии декомпенсации;
- прием нестероидных противовоспалительных средств или глюкокортикостероидов;
- аутоиммунные заболевания и коллаптозы;
- фракция выброса левого желудочка < 40 %;
- СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²;
- отказ от участия в исследовании.

Клинические методы исследования включали опрос, сбор анамнестических данных, физикальный осмотр пациентов, составление антропометрического паспорта, выполнение теста с 6-минутной ходьбой.

Лабораторные методы исследования

Показатели липидного спектра выполнялись на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott, США). Определение типа гиперлипидемии выполнялось на основании полученных данных липидограммы согласно классификации ВОЗ (Фредриксон, 1972).

У всех пациентов, включенных в исследование, оценивали общий клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы (Micros-60, АВХ, Франция). Индексы системного воспаления были рассчитаны по формулам [20]:

SIRI (Systemic Inflammation Response Index) – индекс системного воспалительного ответа) = количество нейтрофилов * количество моноцитов / количество лимфоцитов;

SII (Systemic Inflammation Index) – индекс системного воспаления) = количество нейтрофилов * количество тромбоцитов / количество лимфоцитов;

AISI (Aggregate Inflammation Systemic Index) – совокупный системный индекс воспаления) = количество нейтрофилов * количество моноцитов * количество тромбоцитов / количество лимфоцитов;

Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) и отношение моноцитов к лимфоцитам (MLR) рассчитали, соответственно, как отношения количества нейтрофилов, тромбоцитов и моноцитов к количеству лимфоцитов.

Атомно-силовая микроскопия

Исследования структуры и локальных механических свойств фиксированных форменных элементов крови выполнено 10 пациентам с мультифокальным поражением коронарного русла, которым ввиду различных причин не была выполнена реваскуляризация миокарда. Забор крови осуществлялся натощак через 1–12 часов после приема пищи. В качестве антикоагулянтов использовали K_2EDTA для образца, из которого выделяли эритроциты и 3,8 % раствор цитрата натрия в соотношении 1:9 для образца, из которого выделяли тромбоциты. В течение 2 часов после забора крови проводили фиксацию клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов) на пластинах слюды [38].

Исследования структуры и локальных механических свойств фиксированных форменных элементов крови (эритроцитов и тромбоцитов) приводили на атомно-силовом микроскопе HT-206 (ОДО «Микротест-машины», Республика Беларусь). Использовали стандартные кремниевые зонды FMG 01A (TipsNano, Эстония), жесткостью 2,5 Н/м и радиусом кривизны 30 нм [40].

Локальные значения модуля упругости (E, МПа) и силы адгезии (F, нН) рассчитывали на основании измеренных значений отрыва острия кантилевера от поверхности образца по модели Джонсона – Кенделла – Робертса (ДКР), учитывающей как силы адгезии, так и упругую деформацию взаимодействующих объектов, в специализированной программе AFM1, разработанной в ГНУ «Институт тепло- и массообмена имени А.В. Лыкова НАН Беларуси» [41].

Методы статистической обработки полученных результатов

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica (версия 10.0, StatSoft, Inc., USA), SPSS (версия 19.0, SPSS Incorporation, USA). Полученные данные интерпретировались как достоверные, а различия между

показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза равной или больше 95 % ($p < 0,05$).

Статистическое описание количественных характеристик производилось в зависимости от вида их распределения. Изучение соответствия распределения признака закону нормального распределения включало построение гистограммы распределения и расчет критерия Шапиро–Уилка. Для выборок с нормальным распределением применялся расчет среднего значения (M) и ошибки репрезентативности (m). В случае статистической обработки количественных признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, а также качественных порядковых признаков указывали медиану (Me) и межквартильный размах (25-й – 75-й процентиля). Для определения обоюдного влияния двух признаков в зависимости от вида представленных данных был выполнен корреляционный анализ с использованием методов Пирсона (при нормальном) и Спирмена (отличном от нормального типе распределения). Оценивалась значимость, направление связи и сила корреляционных взаимодействий: при коэффициенте корреляции $r < 0,3$ – слабая, 0,3–0,69 – умеренная, 0,7 и более – сильная связь.

Результаты и обсуждение

При сборе жалоб пациентов с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий, дискомфортные ощущения за грудиной и/или одышку при стрессе/физической нагрузке, усталость и снижение переносимости физической нагрузки в течение последнего года отмечало 58,6 % ($n = 34$) пациентов, двух и более лет – 24,1 % ($n = 14$) лиц. Безболевого ишемия миокарда отмечалась у 17,2 % ($n = 10$) пациентов с гемодинамически значимым стенозированием коронарных артерий.

Согласно антропометрическим данным (вес, рост, индекс массы тела, окружность талии), избыток массы тела (ИМТ = 25 – 29,9 $кг/м^2$) зафиксирован у 22,4 % ($n = 13$), нарушение жирового обмена 1 степени (ИМТ = 30,0 – 34,9 $кг/м^2$) – у 13,7 % ($n = 8$) и 2 степени (ИМТ = 35,0 – 40,0 $кг/м^2$) – у 5,2 % ($n = 3$) пациентов.

С целью определения функционального класса ХСН по толерантности к физической нагрузке у включенных в исследование пациентов с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий использовали тест с 6-минутной ходьбой. Среднегрупповые результаты теста 6-минутной ходьбы составили 355 (321–373) метров. Исходя из пройденного пациентами максимально возможного расстояния определялся функциональный класс ХСН (таблица 1).

Таблица 1.
Показатели теста с 6-минутной ходьбой у включенных в исследование пациентов с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий, % (абс.)

Функциональный класс, NYHA	Пройденная дистанция, м	Пациенты с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий
Functional Class, NYHA	Distance Covered, m	Patients with hemodynamically significant coronary artery stenosis (n = 58)
0	> 551	3,4 (2)
I	426–550	22,4 (13)
II	301–425	48,3 (28)
III	151–300	25,9 (15)
IV	< 150	–

Table 1.
Six-minute walk test parameters in study patients with hemodynamically significant coronary artery stenosis, % (n)

Доля лиц, имеющих 0 функциональный класс по NYHA составила 3,4 % (n = 2), I ФК – 22,4 % (n = 13), ФК2 – 48,3 % (n = 28), результат, соответствующий ФК 3 по NYHA – 25,9 % (n = 15).

Количественные и индексированные показатели лейкоцитарной формулы включенных в исследование пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий представлены в таблице 2.

У пациентов со стенозирующим поражением коронарных артерий удельный вес лиц с превышением референсного интервала NLR составил 22,4% (n = 13), SIRI – 58,6% (n = 34), SII – у 29,3% (n = 17).

Установлены среднегрупповые значения общего холестерина в группе исследования – 5,7±0,12 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности – 3,98 ± 0,12 ммоль/л, триглицеридов – 1,98 ± 0,07 ммоль/л, индекса атерогенности – 3,33 ± 0,11, уровней аполиipoproteинов низкой (АпоВ) – 1,18 ± 0,04 г/л, высокой (АпоА1) плотности – 1,65 ± 0,03 г/л, индекса апоВ/апоА1 – 0,77 ± 0,03. Согласно классификации гиперлипидемий [11], удельный вес лиц, включенных в исследование, с прогностически неблагоприятным атерогенным типом гиперлипидемии составил 86,2% (n = 50), из них IIa тип диагностиро-

ван у 56,9% (n = 33), IIb тип – у 29,3% (n = 17). Среднегрупповые значения антигерогенного ХС–ЛПВП у пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий составили 1,03 ± 0,11 ммоль/л.

Установлена прямая, средней силы корреляционная связь между индексом системного воспалительного ответа (SIRI) и уровнем ХС–ЛПВП (r = 0,49; p < 0,05), наличием атеросклеротического (r = 0,58; p < 0,05) многососудистого (r = 0,43; p < 0,05) поражения коронарных артерий, обратная средней силы связь между величиной ХС–ЛПВП и тяжестью атеросклеротического поражения коронарного бассейна (r = –0,41; p < 0,05).

Методом АСМ изучены морфологические характеристики эритроцитов и тромбоцитов, их локальные механические свойства (Е и F).

Примеры структуры мембран эритроцитов и тромбоцитов представлены на рисунках 1–3 соответственно.

На основе сравнительного анализа комплекса свойств (локального модуля упругости, микроциркуляции, воспалительных маркеров и др.) 10 пациентов, включенных в исследование, были разделены на 2 подгруппы: с показателями воспалительных маркеров в пределах нормы и превышающими

Таблица 2.
Количественные и индексированные показатели лейкоцитарной формулы пациентов с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий

Показатель	Референтный интервал	Пациенты со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий
Parameter	Reference Range	Patients with stenosing atherosclerosis of the coronary arteries (n = 58)
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	2,0-5,5	3,4 (2,7–4,1)
Neutrophils, 10 ⁹ /l		
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,08-0,6	0,5 (0,4–0,6)
Monocytes, 10 ⁹ /l		
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	150,0-450,0	225,0 (192,0–263,0)
Platelets, 10 ⁹ /l		
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,2-3,5	1,8 (1,5–2,2)
Lymphocytes, 10 ⁹ /l		
NLR	0,8-3,8	1,8 (1,4–2,3)
PLR	65,0-246,0	117,1 (98,3–151,5)
MLR	0,16-0,24	0,3 (0,19–0,35)
SIRI	<1,05	0,9 (0,6–1,2)
SII	<368,0	400,0 (294,8–541,6)
AISI	<248,0	212,3 (142,3–289,8)

Примечания: SIRI – индекс системного воспалительного ответа; SII – индекс системного воспаления; AISI – совокупный системный индекс воспаления; NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам, PLR – отношение тромбоцитов к лимфоцитам; MLR – отношение моноцитов к лимфоцитам

Notes: SIRI, Systemic Inflammation Response Index; SII, Systemic Immune-Inflammation Index; AISI, Aggregate Index of Systemic Inflammation; NLR, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio; PLR, Platelet-to-Lymphocyte Ratio; MLR, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio

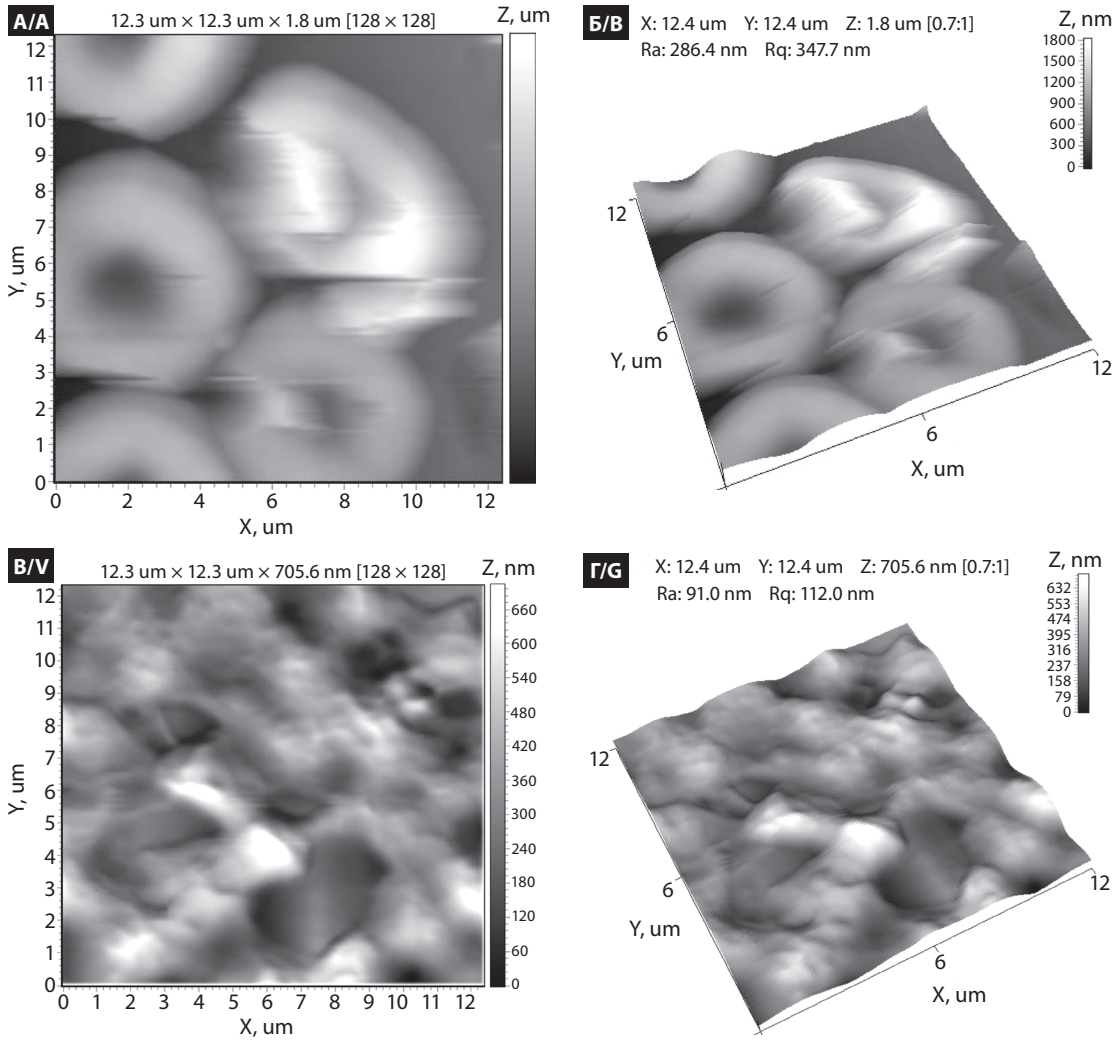


Рисунок 1. АСМ-изображения морфологии эритроцитов (а, б) и тромбоцитов (в, г), выделенных из образца цельной крови пациента, включенного в исследование

Figure 1. AFM images of the morphology of erythrocytes (a, b) and platelets (c, d) isolated from a whole blood sample of a patient included in the study

А, Б – режим «Топография», В, Г – 3D-изображение

A, V – topography mode, B, G – 3D image

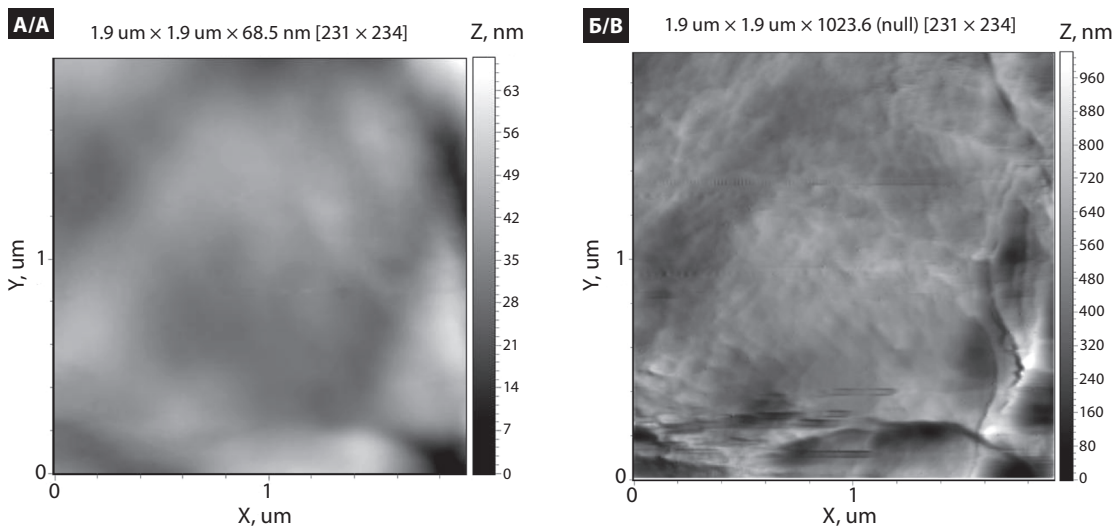


Рисунок 2. АСМ-данные о структуре мембраны эритроцитов пациента, включенного в исследование

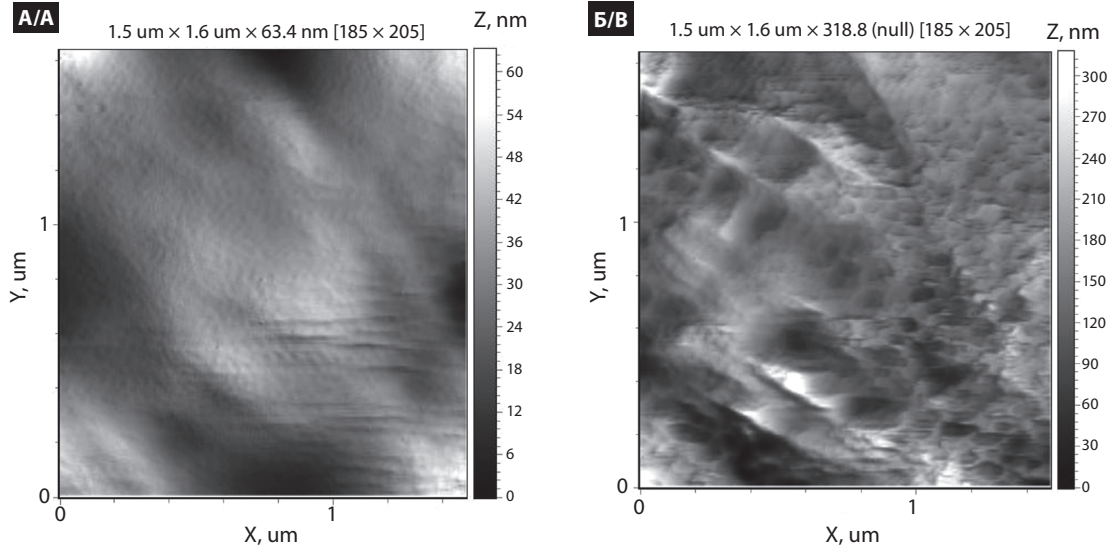
Figure 2. AFM data on the membrane structure of erythrocytes from a patient included in the study

А – топография; Б – режим «латеральных сил»

A – topography; B – lateral force mode

Рисунок 3. АСМ-данные о структуре мембраны тромбоцитов пациента, включенного в исследование

Figure 3. AFM data on the membrane structure of platelets from a patient included in the study



А – топография; Б – режим «латеральных сил»
A – topography; B – lateral force mode

норму (таблица 3). Установлено, что для первой подгруппы (пациенты 1, 2, 3, 5) значения модуля упругости составляли от 143,0 до 175,0 МПа, для второй группы – находились в диапазоне от 175,0 до 226,0 МПа. Выявлена корреляционная связь показателя SIRI со значениями модуля упругости мембраны эритроцитов: большему значению SIRI соответствовал рост значений модуля упру-

гости мембран эритроцитов, что обусловлено снижением эластичности мембран красных клеток крови.

Корреляционная зависимость показателей воспаления (SIRI и SII) с характеристиками тромбоцитов менее выражена по сравнению с эритроцитами (таблица 3). В первую подгруппу были включены пациенты 2, 3, 5, 1, 9, 10, во вторую – 6 и 4.

Таблица 3. Индексы воспаления и морфологические характеристики эритроцитов и тромбоцитов (размер и высота клеток), наншероховатость мембраны (Ra и Rq) и локальные механические свойства (E и F), полученные методом АСМ у пациентов с мультифокальным поражением коронарных артерий

Table 3. Inflammatory Indices and Morphological Characteristics of Erythrocytes and Platelets Obtained by Atomic Force Microscopy (Cell Size and Height), Membrane Nanoroughness (Ra and Rq), and Local Mechanical Properties (E and F) in Patients with Multifocal Coronary Artery Disease

№ п/п No	E, МПа		F, нН		SIRI	SII	AISI
	E, МПа	F, нН	SIRI <1,05	SII <368,0	AISI <248,0		
3	175,8 ± 12,2	17,7 ± 7,6	0,4	266,9	80,1		
5	143,1 ± 17,8	13,5 ± 4,5	0,5	278,5	111,4		
1	158,9 ± 5,3	15,3 ± 7,2	0,8	280,0	168		
2	173,8 ± 46,4	5,2 ± 1,7	0,9	301,9	47,8		
9	213,2 ± 34,92	28,7 ± 16,3	1,4	611,6	428,1		
6	226,5 ± 56,58	19,0 ± 5,9	1,8	749,0	374,5		
7	177,6 ± 51,41	10,0 ± 1,4	2,4	707,6	523,6		
10	190,0 ± 37,8	15,7 ± 9,7	2,7	624,0	561,6		
4	195,5 ± 60,4	12,3 ± 7,4	3,7	1275,6	765,3		

№ п/п No	E, МПа		F, нН		SIRI	SII	AISI
	E, МПа	F, нН	SIRI <1,05	SII <368,0	AISI <248,0		
2	203,4 ± 49,3	10,0 ± 1,3	0,9	301,9	47,8		
3	196,5 ± 35,9	11,2 ± 3,5	0,4	266,9	80,1		
5	189,7 ± 43,9	9,5 ± 2,9	0,5	278,5	111,4		
1	232,1 ± 24,2	27,6 ± 10,6	0,8	280,0	168		
9	205,5 ± 49,1	19,6 ± 5,7	1,4	611,6	428,1		
10	238,8 ± 43,9	14,1 ± 13,6	2,7	624,0	561,6		
7	196,2 ± 48,1	24,0 ± 3,5	2,4	707,6	523,6		
6	144,6 ± 23,4	13,8 ± 3,7	1,8	749,0	374,5		
4	164,3 ± 49,7	12,4 ± 2,1	3,7	1275,6	765,3		

Примечания: АСМ – атомно-силовая микроскопия; SIRI – индекс системного воспалительного ответа; SII – индекс системного воспаления; AISI – совокупный системный индекс воспаления.
Notes: AFM – atomic force microscopy; SIRI – systemic inflammation response index; SII – systemic immune-inflammation index; AISI – aggregate index of systemic inflammation.

Наличие воспалительного процесса в меньшей степени проявляется на эластичных свойствах мембран тромбоцитов по сравнению с эритроцитами. Отмечается обратная зависимость – с ростом значений маркеров воспалительного процесса уменьшаются значения модуля упругости мембран тромбоцитов. Агрегационная активность тромбоцитов сопровождается повышением эластичности мембраны, о чем свидетельствует снижение значений модуля упругости.

Заключение

Полученные связи между анти- и атерогенными характеристиками липидограммы, тяжестью коронарного атеросклероза и величиной индекса SIRI указывают на вклад гиперлипидемии и воспаления в патогенез атеросклеротического ремоделирования сосудистой стенки. По результатам атомно-силовой микроскопии биоматериала пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий установлено, что изменение эластичности мембран клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов) соответствует росту значений индексов SIRI, SII и AISI. Предварительные выводы сделаны на ограниченной выборке, результаты последующих исследований будут проанализированы и представлены после завершения набора пациентов.

Авторы выражают благодарность сотрудникам Республиканского научно-практического центра «Кардиология», кафедры кардиологии и внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета, администрации и сотрудникам 4-й городской клинической больницы им. Н.Е. Савченко, государственного научного учреждения «Институт тепло- и массообмена имени А. В. Лыкова Национальной академии наук Беларуси».

The authors express their gratitude to the administration and staff of the State Institution “Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, the Department of Cardiology and Internal Diseases of the Belarusian State Medical University, Healthcare

Institution «4th City Clinical Hospital named after N.E. Savchenko», A. V. Luikov Heat and Mass Transfer Institute of the National Academy of Sciences of Belarus.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Вклад авторов: А. А. Бируля – сбор материала, обработка, написание текста; Т. Н. Толстая, И.И. Русских, Е.А. Григоренко – сбор и обработка материала, редактирование текста; Г. Б. Мельникова, Е. Б. Петрова – сбор материала, написание и подготовка текста к печати; Митьковская Н.П., С. А. Чижик – концепция статьи, анализ полученных данных, редактирование.

Author Contributions: A. A. Birulya – material collection, data processing, writing – original draft; T. N. Tolstaya, I. I. Russkikh, E. A. Grigorenko – material collection, data processing, writing – review & editing; G. B. Melnikova, E. B. Petrova – material collection, writing – original draft, and preparation of the final manuscript for publication; N. P. Mitkovskaya, S. A. Chizhik – research concept and design, analysis and interpretation of data, writing – review & editing.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Финансирование: Исследование проводилось в рамках НИОК(Т)Р по заданию 02.48 «Разработать и внедрить метод прогнозирования неблагоприятного течения коронарного атеросклероза с учетом вклада воспалительного процесса в его прогрессирование» подпрограммы «Кардиология и кардиохирургия» Государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021–2025 годы.

Funding: The study was conducted as part of the Research and Development (Technical) Work under the assignment 02.48 “To develop and implement a method for predicting an unfavorable course of coronary atherosclerosis, taking into account the contribution of the inflammatory process to its progression” of the subprogram “Cardiology and Cardiac Surgery” of the State Scientific and Technical Program “Scientific and Technical Support for the Quality and Accessibility of Medical Services,” 2021–2025.

REFERENCES

1. *European Health Information Gateway*. World Health Organization. (available at: <https://gateway.euro.who.int/en/>).
2. *National Statistical Committee of the Republic of Belarus*. Minsk, 2019, 257 p. Available at: <https://www.belstat.gov.by/>. (in Russian).
3. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2021, vol. 42, Issue 34, pp. 3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
4. Khan M.A., Hashim M.J., Mustafa H. et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020, vol. 12(7), e9349. DOI:10.7759/cureus.9349.
5. Kong P., Cui Z.Y., Huang X.F. et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2022, vol. 7(1), pp 131. DOI: 10.1038/s41392-022-00955-7.
6. Ridker P., Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-Interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. *Circulation Research*. 2021, vol. 128(11), pp. 1728–1746.
7. Saranchina J.V., Dutova S.V., Kilina O.Y. et al. Features of interleukin-19 production in patients with atherosclerosis. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021, vol. 36(2), pp. 52–60. DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-2-52-60. (in Russian).
8. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *J Cardiol*. 2019, vol. 73(1), pp. 22–27. DOI: 10.1016/j.jjcc.2018.05.010.
9. Petrova E., Ogurtsova S., Belskaya M. Indices of Systemic Inflammation, Interrelation with Biological Markers of Early Vascular Aging and the Severity of Atherosclerosis of the Coronary and Precerebral Arteries in Asymptomatic Patients of Working Age

- with Subclinical Hypothyroidism. *Cardiology in Belarus*, 2024, vol. 16(6), pp. 640–657. DOI: 10.34883/PI.2024.16.6.005. (in Russian).
10. Sergienko I.V., Ansheles A.A., Kukharchuk V.V. *Dyslipidemia, atherosclerosis and ischemic heart disease: genetics, pathogenesis, phenotypes, diagnostics, therapy, comorbidity*. Moscow, 2020:295. (in Russian).
 11. Pi H., Wang G., Wang Y. et al. Immunological perspectives on atherosclerotic plaque formation and progression. *Front Immunol*, 2024, vol. 15(1437821). DOI: 10.3389/fimmu.2024.1437821.
 12. Kaya H., Ertas F., Islamoglu Y. et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, vol. 20(1), pp. 50–54. DOI: 10.1177/1076029612452116.
 13. Zhang G.Y., Chen M., Yu Z.M. et al. Relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity of coronary artery stenosis. *Genet Mol Res*, 2014, vol. 13(4), pp. 9382–9389. DOI: 10.4238/2014.
 14. Sharma K., Patel A.K., Shah K.H. Is Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio a Predictor of Coronary Artery Disease in Western Indians? *Int J Inflam*. 2017, vol 44(2), pp. 128–136.
 15. Tamhane U.U., Aneja S., Montgomery D. et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*, 2008, vol. 102(6), pp. 653–657. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.05.006.
 16. Zhou D., Wan Z., Fan Y. et al. A combination of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the GRACE risk score better predicts PCI outcomes in Chinese Han patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol*, 2015, vol. 15(12), pp. 995–1001. DOI: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.6174.
 17. Misumida N., Kobayashi A., Saeed M. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of left main and/or three-vessel disease in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med*, 2015, vol. 16(6), pp. 331–335.
 18. Pant S., Deshmukh A., Gurumurthy G. et al. Inflammation and atherosclerosis – revisited. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2019, vol. 19(2), pp. 170–178.
 19. Petrova E.B., Shishko O.N., Ogurtsova S.E. et al. New biomarkers of systemic inflammation siri and aisi, relationship with the processes of early vascular aging in patients with subclinical hypothyroidism and asymptomatic atherosclerosis of the coronary arteries. *Journal of the Grodno State Medical University*, 2025, vol. 23, no. 2, pp. 140–146. DOI:10.25298/2221-8785-2025-23-2-140-146. (in Russian).
 20. Li J., He D., Yu J., et al. Dynamic Status of SII and SIRI Alters the Risk of Cardiovascular Diseases: Evidence from Kailuan Cohort Study. *J Inflamm Res*, 2022, vol. 15, pp. 5945–5957. DOI:10.2147/JIR.S378309.
 21. Erdogan M., Erdöl M.A., Öztürk S., Durmaz T. Systemic immune-inflammation index is a novel marker to predict functionally significant coronary artery stenosis. *Biomark Med*, 2020, vol. 14(16), pp. 1553–1561. DOI: 10.2217/bmm-2020-0274.
 22. Liu Y., Ye T., Chen L. et al. Systemic immune-inflammation index predicts the severity of coronary stenosis in patients with coronary heart disease. *Coron Artery Dis*, 2021 vol. 32, pp. 715–720. DOI: 10.1097/MCA.0000000000001037.
 23. Shvarts V.A., Talibova S.M., Sokolskaya M.A., et al. Association of novel biomarkers of systemic inflammation with atherosclerosis and its severity. *Russian Journal of Cardiology*. 2024, vol. 29(8), pp. 67–64. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6025. (in Russian).
 24. Iturri J., Toca-Herrera J.L. Characterization of cell scaffolds by atomic force microscopy. *Polymers (Basel)*, 2017, vol. 9(8), pp. 383–400. DOI: 10.3390/polym9080383.
 25. Muller D. J. AFM: a nanotool in membrane biology. *Biochemistry*, 2008, vol. 47(31), pp. 7986–7998. DOI: 10.1021/bi800753x.
 26. Yang R., Xi N., Fung C.K.M. et al. The Emergence of AFM Applications to Cell Biology: How new technologies are facilitating investigation of human cells in health and disease at the nanoscale. *J Nanosci Lett*, 2011, vol. 1(2), pp. 87–101.
 27. Bansode S.B., Gacche R.N. Glycation-induced modification of tissue-specific ECM proteins: A pathophysiological mechanism in degenerative diseases. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2019, vol. 1863(11), pp. 129411. DOI: 10.1016/j.bbagen.2019.08.004.
 28. Fogel O., Richard-Miceli C., Tost J. Epigenetic changes in chronic inflammatory diseases. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2017, vol. 106, pp. 139–189. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2016.09.003.
 29. Yeow N., Tabor R.F., Garnier G. Atomic force microscopy: From red blood cells to immunohaematology. *Adv Colloid Interface Sci*, 2017, vol. 249, pp. 149–162. DOI: 10.1016/j.cis.2017.05.011.
 30. Girasole M., Pompeo G., Cricenti A. et al. Roughness of the plasma membrane as an independent morphological parameter to study RBCs: a quantitative atomic force microscopy investigation. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Biomembranes*, 2007, vol. 1768(5), pp. 1268–1276. DOI: 10.1016/j.bbamem.2007.01.014.
 31. Pretorius E., du Plooy J.N., Soma P. et al. Smoking and fluidity of erythrocyte membranes: A high resolution scanning electron and atomic force microscopy investigation. *Nitric Oxide*, 2013, vol. 35, pp. 42–46.
 32. Zhong D., Zhang Y., Zuo Q. et al. Interaction of polyethyleneimines with fibrinogen and erythrocyte membrane. *Soft Materials*, 2014, vol. 12(2) pp. 138–148.
 33. Pivovarov Yu.I., Dmitrieva L.A., Sergeeva A.S. et al. Evaluation of erythrocyte deformability in patients with hypertension. *Arterial Hypertension*, 2021, vol. 27(1), pp. 94–99. DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-1-94-99. (in Russian).
 34. Melchenko E.A. application of atomic-power microscopy at research of biophysical properties of red blood cells membranes. *Science. Innovations. Technologies*, 2015, vol. 3, pp. 131–136. (in Russian).
 35. Guedes A.F., Carvalho F.A., Malho I. et al. Atomic force microscopy as a tool to evaluate the risk of cardiovascular diseases in patients. *Nat Nanotechnol*, 2016, vol. 11(8), pp. 687–692. DOI: 10.1038/nnano.2016.52.
 36. Kukharenko L.V., Chizhik S.A., Drozd E.S. et al. Use of afm for morpho-functional state diagnostics of platelets of patients with ischemic heart disease. *Doklady BGUIR*, 2016, vol. 7(101), pp. 66–70. (in Russian).
 37. Birulya A.A., Kazakova M.I., Melnikova G.B. et al. Prospects of atomic force microscopy in studying pathological processes in cardiological patients. *Emergency cardiology and cardiovascular risks*, 2023, vol. 7(2), pp. 2000–2008. DOI: 10.51922/2616-633X.2023.7.2.2000. (in Russian).
 38. Malaya L.T., Miklyaev I.Yu., Kravchun P.G. *Microcirculation in cardiology*. Kharkov, 1977. 231 p. (in Russian).
 39. Melnikova G.B., Lapitskaya V.A., Kuznetsova T.A., et al. Influence of the low-temperature plasma of the atmospheric barrier discharge on the structure and properties of the membranes erythrocytes and platelets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Physical-technical series*, 2020, vol. 65(1), pp. 72–82. DOI: 10.29235/1561-8358-2020-65-1-72-82. (in Russian).
 40. Melnikova G.B., Makhaniok A.A., Chizhik S.A. Non-destructive testing of mechanical properties and thickness of Langmuir–Blodgett films by static force spectroscopy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Physical-technical series*, 2025, vol. 70(3), pp. 252–263. DOI: 10.29235/1561-8358-2025-70-3-252-263. (in Russian).

Поступила 15.08.2025