

Атомно-силовая микроскопия эритроцитов больных с разной степенью тяжести панкреатита

Р.А. Пахомова¹, Л.В. Кочетова², Г.Н. Гуликян³, А.П. Марцева², В.В. Козлов⁴

¹ Российский биотехнологический университет

125080, г. Москва, Волоколамское ш., 11

² Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

³ Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Красноярска

660058, г. Красноярск, ул. Ломоносова, 47

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Минздрава России

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8–2

Резюме

Цель работы – доказать возможность использования зондовой микроскопии эритроцитов в качестве предиктора развития панкреонекроза. **Материал и методы.** Атомно-силовая микроскопия выполнена у 143 человек (82 мужчины и 61 женщина). Исследование выполняли на зондовом микроскопе Integra Aura (ЗАО «НТ-МДТ», Россия). У каждого эритроцита сканировали мембрану клетки и клетку в целом. Суммарно исследовано 940 эритроцитов. По степени тяжести острого панкреатита больные распределены в три группы. В качестве контрольной группы обследовано 37 человек без соматической патологии. Диагностики и лечение пациентов выполнены в ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Красноярск» в 2015–2019 гг. **Результаты.** Показано, что форма эритроцита не зависит от тяжести панкреатита и не изменяется, однако происходят структурные изменения мембраны в виде образования на ее поверхности множественных эрозий. Мембрана деформируется, а ее адгезия увеличивается. Данные изменения снижают транспортную способность крови, что, по нашему мнению, и приводит к нарастанию общей интоксикации организма и к ухудшению состояния больного. **Заключение.** По всей видимости, ферменты поджелудочной железы, поступающие в свободный кровоток в первую фазу панкреатита, вызывают не только окислительный стресс, но и реорганизацию и разрушение мембраны эритроцита. Увеличение ригидности мембраны и деформация поверхностного цитоскелета эритроцита на фоне увеличения адгезии ухудшают газотранспортную функцию эритроцита и микрореологические свойства крови, что, в свою очередь, нарушает процессы обмена аминокислот, липидов и детоксикационные возможности крови. Появление в свободном кровотоке эритроцитов с наличием эрозии на поверхности мембраны может служить прогнозом неблагоприятного течения острого панкреатита и предиктором возможного перехода отечного панкреатита в панкреонекроз.

Ключевые слова: панкреонекроз, сканирующая зондовая микроскопия эритроцита, деформация мембраны.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Кочетова Л.В., e-mail: DissovetKrasGMU@bk.ru

Для цитирования: Пахомова Р.А., Кочетова Л.В., Гуликян Г.Н., Марцева А.П., Козлов В.В. Атомно-силовая микроскопия эритроцитов больных с разной степенью тяжести панкреатита. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2023;43(4):146–153. doi: 10.18699/SSMJ20230416

Atomic force microscopy of erythrocytes of patients with different severity of pancreatitis

R.A. Pakhomova¹, L.V. Kochetova², G.N. Gulikian³, A.P. Martseva², V.V. Kozlov⁴

¹ Russian Biotechnological University

125080, Moscow, Volokolamskoe highw., 11

² Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of Minzdrav of Russia
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 1

³ Clinical hospital "RR-Medicine" city Krasnoyarsk,
660058, Krasnoyarsk, Lomonosova st., 47

⁴ I.M. Sechenov First Moscow Medical University of Minzdrav of Russia
119992, Moscow, Trubetskaya str., 8-2

Abstract

Aim of the study was to prove the possibility of using red blood cell probe microscopy as a predictor of the development of pancreonecrosis. **Material and methods.** Atomic force microscopy was performed in 143 people (82 were male and 61 were female). The study was performed on an Integra Aura probe microscope (ZAO NT-MDT, Russia). Each erythrocyte was scanned for cell membrane and cell as a whole. A total of 940 red blood cells were examined. According to the severity of acute pancreatitis, patients are distributed in three groups. As a control group, 37 people without somatic pathology were examined. Diagnosis and treatment of patients was carried out in the public health institution "Design Bureau" Russian Railways-Medicine "Krasnoyarsk" from 2015–2019. **Results.** The study showed that the shape of erythrocyte does not depend on the severity of pancreatitis and does not change, however, structural changes of the membrane occur in the form of the formation of multiple erosions on its surface. The membrane is deformed, and its adhesion increases. These changes reduce the transport capacity of the blood, which, in our opinion, leads to an increase in the general intoxication of the body and to a deterioration in the condition of the patient. **Conclusions.** Apparently, pancreatic enzymes entering the free bloodstream in the first phase of pancreatitis cause not only oxidative stress, but also the reorganization and destruction of the erythrocyte membrane. The increase in membrane rigidity and deformation of the erythrocyte surface cytoskeleton against the background of increased adhesion seems to disrupt the gas transmission function of erythrocyte and microrheological properties of blood, which in turn disrupts the exchange of amino acids, lipids and detoxification capabilities of blood. The appearance of erythrocytes in the free bloodstream with the presence of erosion on the surface of the erythrocyte membrane can serve as a prediction of a non-favorable course of acute pancreatitis and a predictor of a possible transition of edema pancreatitis to pancreonecrosis.

Key words: pancreonecrosis, erythrocyte scanning probe microscopy, membrane deformation.

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

Correspondence author: Kochetova L.V., e-mail: DissovetKrasGMU@bk.ru

Citation: Pakhomova R.A., Kochetova L.V., Gulikian G.N., Martseva A.P., Kozlov V.V. Atomic force microscopy of erythrocytes of patients with different severity of pancreatitis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(4):146–153. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230416

Введение

В настоящее время 32–387 человек на 1 млн населения заболевают острым панкреатитом (ОП), смертность от которого составляет 6–13 человек на 1 млн населения. В медицинской статистике частота заболеваний ОП в крупных мегаполисах за последние 10 лет уверенно вышла на первое место и составляет 24–26 % от острой хирургической патологии, уступая только острому аппендициту. Несмотря на снижение общей летальности при ОП до 2,4–3,6 %, послеоперационная летальность остается достаточно высокой и составляет 20–27 % [1–3]. Социально-эконо-

мическую значимость ОП определяет и то, что большинство больных ОП находятся в трудоспособном возрасте, это диктует необходимость разработки путей решения данной проблемы, методов диагностики и лечения, улучшающих исходы заболевания. К сожалению, современная клиничко-биохимическая оценка тяжести ОП не позволяет в первые 24–48 ч от начала заболевания достаточно точно определить патологические изменения, возникающие в поджелудочной железе, и возможность развития панкреонекроза. В качестве диагностических критериев до настоящего времени используют активность протеолитических ферментов (амилазы, липазы крови,

диастазы мочи). Таким образом, достоверных маркеров оценки тяжести ОП и прогноза перехода заболевания в более тяжелую форму на современном этапе развития хирургии нет, что определяет необходимость активного научного поиска [3–6].

Высокая летальность при тяжелых формах ОП определяется отсутствием единого подхода и общепринятого алгоритма лечения панкреатита средней степени тяжести. Клиницисты серьезно относятся к тяжелым формам заболевания; средняя степень заболевания всегда носит «консервативный характер», а четкие критерии ее перехода в более тяжелые формы, требующие оперативного вмешательства, на вооружении клиницистов до настоящего времени отсутствуют. Дальнейшее изучение патогенеза ОП и разработка критериев, определяющих тяжесть ОП, приобретают не только научно-теоретическое, но и практическое значение [7–9].

Современная клиническая медицина считает доказанным, что структурная организация и физико-химические свойства мембран клеток определяют их функциональное состояние и влияют на исходы заболевания. Зондовая микроскопия относится к наиболее современным и информативным методам, позволяющим получить пространственное изображение поверхности исследуемой клетки, близкое к атомарному. Основное отличие атомно-силовой микроскопии (АСМ) от используемых до настоящего времени методов микроскопического анализа заключается в том, что с ее помощью можно выполнить оценку локальных упругих свойств клетки и адгезивных свойств плазматических мембран исследуемого объекта.

Безусловный интерес представляет состояние упруговязкостных свойств мембран эритроцитов, поскольку именно они отражают интегральные показатели функционального статуса клетки. Морфофункциональное состояние мембран эритроцитов влияет на транспорт кислорода, адсорбцию на поверхности биологически активных веществ и их транспорт. Различные изменения формы и структуры эритроцита изменяют его способность проходить через капилляры, что нарушает трофику тканей. В настоящее время появилось большое количество сообщений об изменениях формы эритроцита и его физико-химических свойствах при патологических состояниях. Однако данные результатов зондовой микроскопии у больных ОП практически отсутствуют [10–14].

Цель исследования – доказать возможность использования зондовой микроскопии эритроцитов в качестве предиктора развития панкреонекроза.

Материал и методы

АСМ эритроцита выполнена у 143 человек (82 мужчины и 61 женщина), которые по тяжести ОП распределены в четыре группы. В качестве контрольной группы (первая группа) обследован 31 человек без соматической патологии, во вторую группу вошли 37 пациентов с легкой степенью ОП, в третью – 38 человек со средней степенью тяжести ОП, в четвертую – 37 больных с тяжелой степенью ОП. Пациентов моложе 31 года было 7 человек, от 31 до 40 лет – 45, от 41 до 50 лет – 35, от 51 до 60 лет – 18, и старше 60 лет – 7. Таким образом, большинство больных находилось в трудоспособном возрасте.

Все пациенты обследованы согласно стандартам ведения больных ОП и пролечены в ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Красноярск» с 2015 по 2019 год включительно. Диагноз ОП ставили на основании типичной клинической картины, клинико-биохимического исследования крови, характерных признаков ОП по данным УЗИ. Критерием включения в рабочую выборку являлись наличие данных компьютерной томографии органов брюшной полости, выполненной в течение 24 ч от момента поступления, и срок появления болевого приступа не более 24 ч от момента заболевания до поступления больного в стационар.

Степень тяжести ОП окончательно устанавливали по факту законченного случая. К лицам с ОП легкой степени относили больных с отечным панкреатитом без органной недостаточности, с ОП средней степени – пациентов с наличием одного из местных проявлений заболевания или развитием общих проявлений в виде транзиторной органной недостаточности (не более двух суток), с тяжелым ОП – больных, имеющих инфицированный панкреонекроз или проявления полиорганной недостаточности.

Зондовая микроскопия эритроцитов выполнена на атомно-силовом микроскопе Integra Aura (ЗАО «НТ-МДТ», Россия). Для изучения строения цитоскелета клетки образцы сканировали в полуконтактном режиме, адгезивные свойства изучали в контактном режиме. С целью исключения воздействия на морфологию эритроцита других клеток крови выбирали только отдельные эритроциты, у каждого из них сканировали мембрану и клетку в целом. В каждом образце просканировано от 13 до 18 эритроцитов. Адгезивные свойства эритроцитов рассчитывали с помощью программы «Nova», преобразующей сигнал DFL в цифровые значения [11].

При проведении статистического анализа придерживались принципов Международного комитета редакторов медицинских журналов

Таблица 1. Геометрические параметры эритроцита здоровых и больных ОП
Table 1. Geometric parameters of erythrocyte of healthy and acute pancreatitis patients

Параметр эритроцита	Норма	ОП легкой степени тяжести	ОП средней степени тяжести	ОП тяжелой степени тяжести	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{1-4}
Длина, мкм	8,72±0,10	8,74±0,12	8,73±0,06	8,71±0,08	0,899	0,933	0,939
Ширина, мкм	7,54±0,16	7,39± 0,15	7,48±0,23	7,44±0,13	0,970	0,300	0,660
Максимальная высота, нм	348,0 ±1,9	346,5±9,8	349,2±10,0	347,4± 0,13	0,843	0,920	0,760
Минимальная высота, нм	162,5±5,9	160,9±6,2	160,7±9,0	161,8±6,1	0,852	0,869	0,935
Глубина впадины, мкм	185,5± 4,3	182,4±5,1	183,4±6,0	184,3±4, 9	0,645	0,775	0,854
Площадь, мкм ²	43,0±1,2	38,4±1,3	45,1± 1,5	45,2±1,0	0,301	0,946	0,935
Объем, мкм ³	10,1±0,3	10,7±0,4	9,2±0,6	10,1± 0,3	0,931	0,932	0,018

(ICMJE) и общих рекомендаций [15]. Из-за наличия в исследуемых группах менее 50 показателей оценку нормальности распределения признаков проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. Переменные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm m$), для оценки различий между группами использовали критерий Стьюдента. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05. Статистическая обра-

ботка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, license No. Z125-3301-14, США, 2017 г.) [14, 16, 17].

Результаты и их обсуждение

85–90 % эритроцитов здоровых людей имели форму двояковогнутого диска и относились к дискоцитам, остальные 10–15 % имели форму

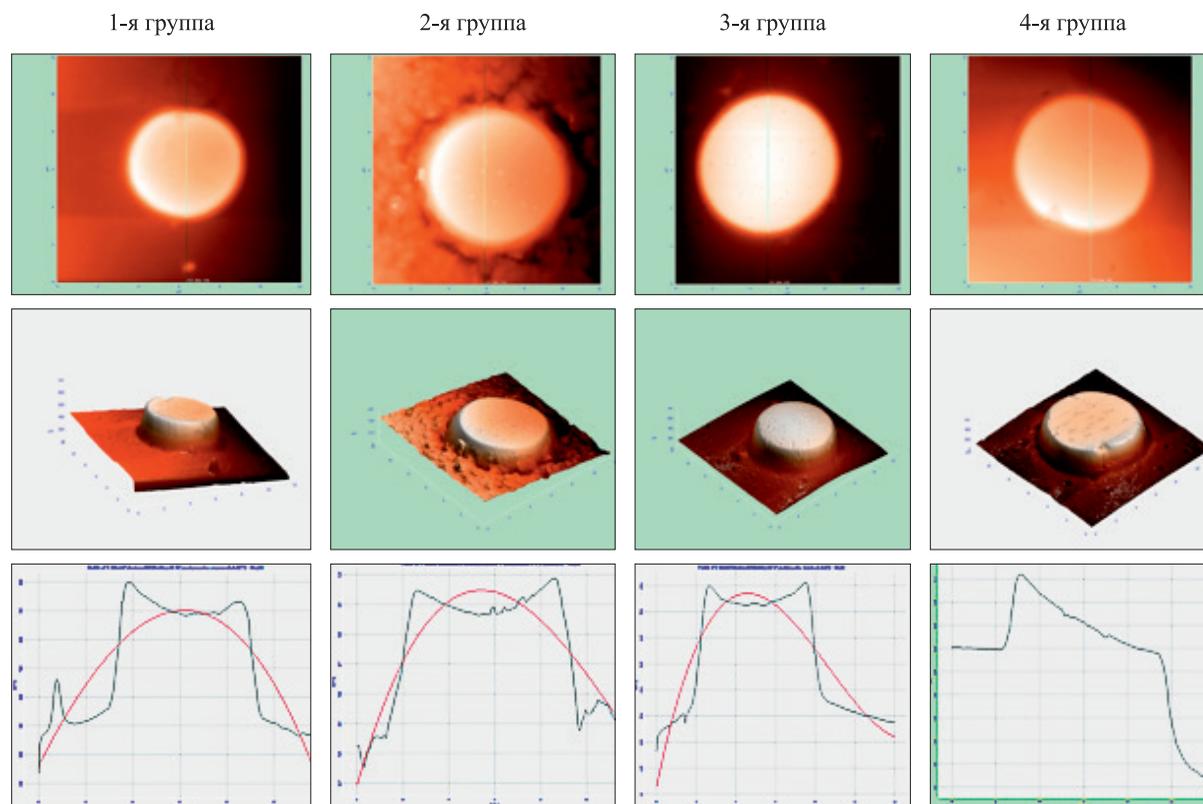


Рис. 1. Трехмерная структура эритроцита больных ОП, полученная методом атомно-силовой микроскопии
Fig. 1. Erythrocyte 3D structure of acute pancreatitis patients obtained by atomic force microscopy

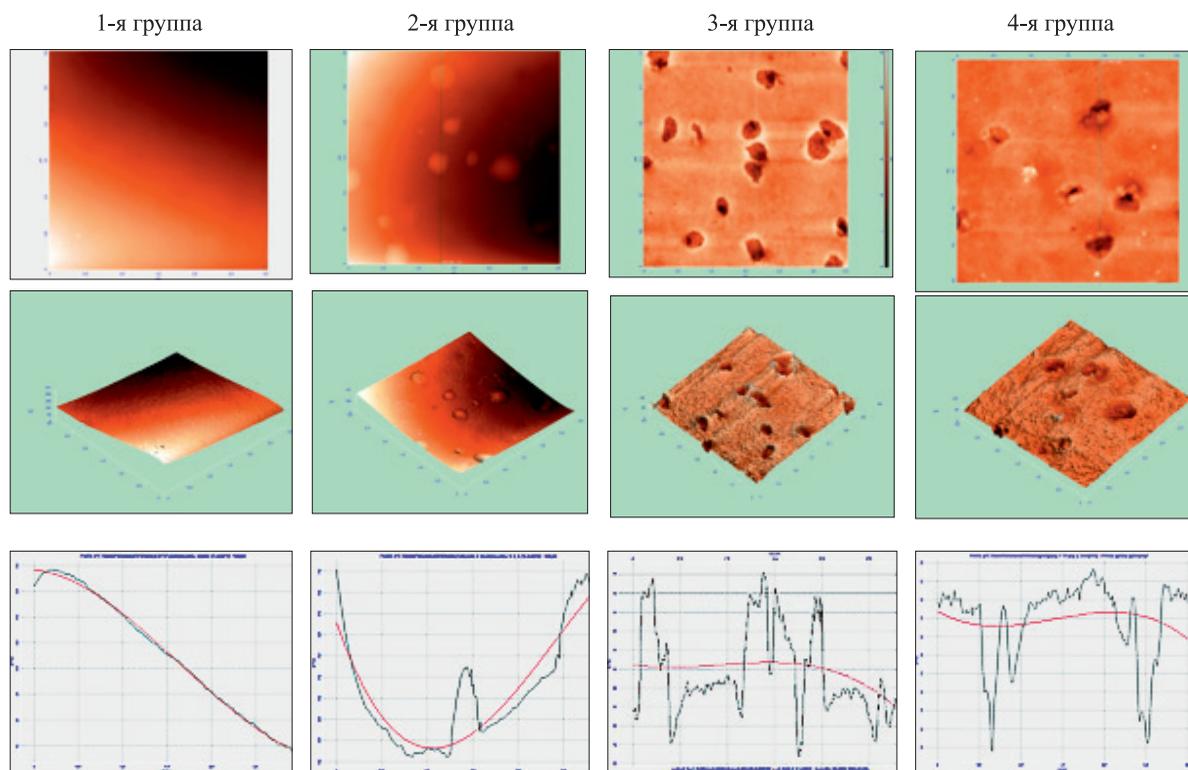


Рис. 2. Двумерная структура эритроцита больных ОП, полученная методом атомно-силовой микроскопии
Fig. 2. Erythrocyte 2D structure of acute pancreatitis patients obtained by atomic force microscopy

стоматоцита, сфероцита или эхиноцита. По форме эритроциты больных ОП и здоровых людей не различались, так же как и по другим параметрам (табл. 1). Кроме того, степень тяжести ОП у пациентов также не влияла на площадь и объем эритроцита. У больных ОП легкой степени тяжести на мембране эритроцита появлялись выбухания – «блеббинг» цитоплазматической мембраны. Совершенно по-другому выглядит мембрана эритроцита у пациентов с ОП средней и тяжелой степени (рис. 1, 2). На мембране эритроцита появляются эрозии, по мере нарастания тяжести ОП их количество и глубина статистически значимо

увеличиваются на фоне снижения адгезивных характеристик (табл. 2).

По всей видимости, изменения в структуре мембраны эритроцита при ОП обусловлены действием ферментов поджелудочной железы и, в первую очередь, фосфолипидами А, которые относятся к первичным факторам агрессии. Интересным представляется факт появления эрозий только при ОП средней степени тяжести и их отсутствие у здоровых людей и больных ОП легкой степени, т.е. наличие эрозий в данном случае может служить одним из критериев определения степени тяжести ОП.

Таблица 2. Морфологическая характеристика мембраны эритроцита здоровых и больных ОП

Table 2. Morphological characterization of erythrocyte membrane of healthy and acute pancreatitis patients

Параметр эритроцита	Норма	ОП легкой степени тяжести	ОП средней степени тяжести	ОП тяжелой степени тяжести	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{1-4}
Адгезия, нН	$20,4 \pm 2,4$	$24,6 \pm 3,6$	$19,4 \pm 2,1$	$14,6 \pm 2,3$	0,889	0,852	<0,001
Количество «блеббинга»	0	21 ± 5	0	0	<0,001	1,0	1,0
Высота «блеббинга», мкм	0	$0,24 \pm 0,1$	0	0	<0,001	1,0	1,0
Количество эрозий/язв 4×4 нм	0	0	0	21 ± 5	1,0	<0,001	<0,001
Длина эрозий/язв, мкм	0	0	$0,34 \pm 0,30$	$0,48 \pm 0,40$	1,0	<0,001	<0,001
Ширина эрозий/язв, мкм	0	0	$0,24 \pm 0,20$	$0,38 \pm 0,30$	1,0	<0,001	<0,001
Глубина эрозий/язв, мкм	0	0	$0,32 \pm 0,30$	$0,49 \pm 0,40$	1,0	<0,001	<0,001

Следует отметить, что подобные изменения в мембране эритроцита больных ОП выявлены нами впервые. В научно-медицинской литературе имеются сведения об изменениях формы эритроцита при сахарном диабете [13], механической желтухе [11, 12], его адгезивных свойствах и геометрических размерах, однако данных о появлении эрозий на поверхности мембраны эритроцита мы не обнаружили.

По всей видимости, ферменты поджелудочной железы, поступающие в свободный кровоток в первую фазу ОП, вызывают не только окислительный стресс, но и реорганизацию и разрушение мембраны эритроцита. Увеличение ригидности мембраны и деформация поверхностного цитоскелета эритроцита на фоне увеличения адгезии, по-видимому, нарушает газотранспортную функцию эритроцита и микрореологические свойства крови, что, в свою очередь, нарушает процессы обмена аминокислот, липидов и детоксикационные возможности крови. Появление в свободном кровотоке эритроцитов с наличием эрозий на поверхности мембраны может служить прогнозом неблагоприятного течения ОП и предиктором возможного перехода отечного панкреатита в панкреонекроз.

Заключение

Анализ результатов зондовой микроскопии показал, что у больных ОП в зависимости от степени тяжести появляются дефекты плазматической мембраны эритроцита разной формы и размеров. По количеству и качеству нарушений плазматической мембраны эритроцита можно диагностировать степень тяжести ОП и корректировать стандартное консервативное лечение. Зондовую микроскопию эритроцита можно использовать в качестве теста, позволяющего оценить тяжесть ОП.

Список литературы

1. Ревешвили А.Ш., Кригер А.Г., Вишневский В.А., Смирнов А.В., Берелавичус С.В., Горин Д.С., Ахтанин Е.А., Калдаров А.Р., Раевская М.Б., Захарова М.А. Актуальные вопросы хирургии поджелудочной железы. *Хирургия*. 2018;(9):5–14. doi: 10.17116/hirurgia20180915
2. Dobszai D., Matrai P., Gyongyi Z., Csupor D., Vajor J., Eross B., Miko A., Szako L., Meczker A., Nagendorn R., ... Hungarian Pancreatic Study Group. Body-mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2019;25(6):729–743. doi: 10.3748/wjg.v25.i6.729

3. Подолужный В.И. Острый панкреатит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении. *Фундам. и клин. мед.* 2017;2(4):62–71.

4. Aperstein Y., Cohen L., Bendavid I., Cohen J., Grozovsky E., Rotem T., Singer P. Improved ICU mortality prediction based on SOFA scores and gastrointestinal parameters. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222599. doi: 10.1371/journal.pone.0222599

5. Белобородова Ю.С., Винник Ю.С., Белобородов А.А., Данилина Е.П. Значение методов лучевой визуализации в диагностическом алгоритме при остром панкреатите. *Сиб. мед. обозрение*. 2014; 85(1):66–70. doi: 10.20333/25000136-2014-1-66-70

6. Дарвин В.В., Онищенко С.В., Логинов Е.В., Кабанов А.А. Тяжелый острый панкреатит: факторы риска неблагоприятного исхода и возможности их устранения. *Анналы хирург. гепатол.* 2018;23(2):76–83. doi: 10.16931/1995-5464.2018276-83

7. Vuxbaum J., Quezada M., Chong B., Gupta N., Yu C.Y., Lane C., Da B., Leung K., Shulman I., Pandol S., Wu B. The Pancreatitis Activity Scoring System predicts clinical outcomes in acute pancreatitis: findings from a prospective cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 2018;113(5):755–764. doi: 10.1038/s41395-018-0048-1

8. Савельев В.В., Винокуров М.М., Кершенгольц Б.М. Предикторная значимость повреждения ДНК мононуклеарных клеток крови в ранней диагностике инфицированного панкреонекроза. *Вестн. хирургии*. 2018;177(1):25–30. doi: 10.24884/0042-4625-2018-177-1-25-30

9. Зубрицкий В.Ф., Забелин М.В. Клинико-лабораторные параллели в оценке степени тяжести острого панкреатита. *Мед. вестн. МВД*. 2018;(6):22–29.

10. Шерстюкова Е.А., Иноземцев В.А., Козлов А.П., Гудкова О.Е., Сергунова В.А. Атомно-силовая микроскопия в оценке механических свойств мембран эритроцитов при воздействии различных физико-химических агентов. *Альм. клин. мед.* 2021;49(6):427–434. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-059

11. Винник Ю.С., Пахомова Р.А., Кочетова Л.В., Карапетян Г.Э. Электронная микроскопия эритроцитов пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза тяжелой степени тяжести. *Новости хирургии*. 2019;27(6):650–655. doi: 10.18484/2305-0047.2019.6.650

12. Li M., Liu L., Xi N., Wang Y., Dong Z., Xiao X., Zhang W. Atomic force microscopy imaging and mechanical properties measurement of red blood cells and aggressive cancer cells. *Science China. Life sciences*. 2012;55(11):968–973. doi: 10.1007/s11427-012-4399-3

13. Карапетян Г.Э., Кочетова Л.В., Пахомова Р.А. Атомно-силовая микроскопия эритроцитов больных с длительно незаживающими ранами на фоне хронической венозной недостаточности. *Мед. вестн. Сев. Кавказа*. 2019;14(1-1):22–25. doi: 10.14300/mnnc.2019.14040

14. Емельянов В.В., Леонтьев Д.В., Ищенко А.В., Булавинцева Т.С., Саватеева Е.А., Данилова И.Г. Атомно-силовая микроскопия эритроцитов и метаболические нарушения при экспериментальном сахарном диабете и его коррекции липоевой кислотой. *Биофизика*. 2016;61(5):922–926.

15. Ланг Т., Альтман Д. Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (САМПЛ)». *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2014;(1):11–16.

16. Lang T.A., Altman D.G. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the “Statistical Analyses and Methods in the Published Literature” or the SAMPL Guidelines. *Int. J. Nurs. Stud.* 2015;52(1):5–9. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006

17. Мудров В.А. Алгоритмы корреляционного анализа данных в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайк. мед. вестн.* 2020;(2):169–176. doi: 10.52485/19986173_2020_2_169

References

1. Revishvili A.Sh., Kriger A.G., Vishnevskij V.A., Smirnov A.V., Berelavichus S.V., Gorin D.S., Akhtanin E.A., Kaldarov A.R., Raevskaja M.B., Zakharova M.A. Current issues in pancreatic surgery. *Khirurgiya = Surgery*. 2018;(9):5–14 [In Russian]. doi: 10.17116/hirurgia20180915

2. Dobszai D., Matrai P., Gyongyi Z., Csopor D., Bajor J., Eross B., Miko A., Szako L., Meczker A., Hagendorn R., ... Hungarian Pancreatic Study Group. Body-mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2019;25(6):729–743. doi: 10.3748/wjg.v25.i6.729

3. Podoluzhnyj V.I. Acute pancreatitis: current ideas about etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina = Fundamental and Clinical Medicine*. 2017; 2(4):62–71. [In Russian].

4. Aperstein Y., Cohen L., Bendavid I., Cohen J., Grozovsky E., Rotem T., Singer P. Improved ICU mortality prediction based on SOFA scores and gastrointestinal parameters. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222599. doi: 10.1371/journal.pone.0222599

5. Beloborodova Ju.S., Vinnik Ju.S., Beloborodov A.A., Danilina E.P. Value of radiographic visualization in diagnostic algorithm for acute pancreatitis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2014;85(1):66–70. [In Russian]. doi: 10.20333/25000136-2014-1-66-70

6. Darvin V.V., Onishchenko S.V., Loginov E.V., Kabanov A.A. Severe acute pancreatitis: risk factors of adverse outcomes and their correction. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology*.

2018;23(2):76–83. [In Russian]. doi: 10.16931/1995-5464.2018276-83

7. Buxbaum J., Quezada M., Chong B., Gupta N., Yu C.Y., Lane C., Da B., Leung K., Shulman I., Pandol S., Wu B. The Pancreatitis Activity Scoring System predicts clinical outcomes in acute pancreatitis: findings from a prospective cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 2018;113(5):755–764. doi: 10.1038/s41395-018-0048-1

8. Saveliev V.V., Vinokurov M.M., Kershengolts B.M. Prediktory significance of DNA damage to mononuclear blood cells in early diagnostics of infected pancreatic necrosis. *Vestnik khirurgii imeni Ivana Ivanovicha Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery*. 2018;177(1):25–30. [In Russian]. doi: 10.24884/0042-4625-2018-177-1-25-30

9. Zubritskij V.F., Zabelin M.V. Clinical and laboratory parallels in the evaluation of the degree of acute pancreatitis. *Meditinskiy vestnik Ministerstva vnutrennikh del = Medical Bulletin of the Ministry of the Interior*. 2018;(6):22–29. [In Russian].

10. Sherstyukova E.A., Inozemtsev V.A., Kozlov A.P., Gudkova O.E., Sergunova V.A. Atomic force microscopy in the assessment of erythrocyte membrane mechanical properties with exposure to various physicochemical agents. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(6):427–434. [In Russian]. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-059

11. Vinnik Ju.S., Pakhomova R.A., Kochetova L.V., Karapetjan G.E. Electronic microscopy of erythrocytes in patients with severe obstructive jaundice of benign genesis. *Novosti khirurgii = News of Surgery*. 2019;27(6):650–655. [In Russian]. doi: 0.18484/2305-0047.2019.6.650

12. Li M., Liu L., Xi N., Wang Y., Dong Z., Xiao X., Zhang W. Atomic force microscopy imaging and mechanical properties measurement of red blood cells and aggressive cancer cells. *Science China. Life sciences*. 2012;55(11):968–973. doi: 10.1007/s11427-012-4399-3

13. Karapetjan G.E., Kochetova L.V., Pakhomova R.A. Atomic force microscopy of erythrocytes of patients with longerly non-healing wounds at the background of chronic venous failure. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus*. 2019;14(1-1):22–25. [In Russian]. doi: 10.14300/mnnc.2019.14040

14. Emelyanov V.V., Leontiev D.V., Ishchenko A.V., Bulavintseva T.S., Savateeva E.A., Danilova I.G. Atomic force microscopy of red blood cells and metabolic disorders in experimental diabetes mellitus and its correction with lipoic acid. *Biofizika = Biophysics*. 2016;61(5):922–926. [In Russian].

15. Lang T., Altman D. Basic statistical reporting for articles published in clinical medical journals: the SAMPL Guidelines. *Meditinskiye tekhnologii. Otzenka i vybor = Medical Technologies. Evaluation and Selection*. 2014;(1):11–16. [In Russian].

16. Lang T.A., Altman D.G. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the

“Statistical Analyses and Methods in the Published Literature” or the SAMPL Guidelines. *Int. J. Nurs. Stud.* 2015;52(1):5–9. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006

17. Mudrov V.A. Algorithms for performing data correlation analysis in biomedical research us-

ing the SPSS software package. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = The Transbaikalian Medical Bulletin.* 2020;(2):169–176. [In Russian]. doi: 10.52485/19986173_2020_2_169

Сведения об авторах:

Пахомова Регина Александровна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3681-4685, e-mail: PRA5555@mail.ru

Кочетова Людмила Викторовна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5784-7067, e-mail: DissovetKrasGMU@bk.ru

Гуликян Гарен Норайрович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1549-0319, e-mail: gkns_100@mail.ru

Марцева Анна Павловна, ORCID: 0000-0002-7645-8363, e-mail: anykuzy@mail.ru

Козлов Василий Владимирович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-2389-3820, e-mail: kvv.doc@gmail.com

Information about the authors:

Regina A. Pakhomova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3681-4685, e-mail: PRA5555@mail.ru

Lyudmila V. Kochetova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5112-9686, e-mail: DissovetKrasGMU@bk.ru

Garen N. Gulikyan, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1549-0319, e-mail: gkns_100@mail.ru

Anna P. Martseva, ORCID: 0000-0002-7645-8363, e-mail: anykuzy@mail.ru

Vasily V. Kozlov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2389-3820, e-mail: kvv.doc@gmail.com

Поступила в редакцию 14.06.2023

Принята к публикации 28.06.2023

Received 14.06.2023

Accepted 28.06.2023