



Влияние гипербарической оксигенации на состояние реологии крови и гемостаза у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

Поповичева А. Н., Мартусевич А. К., Соснина Л. Н., Галова Е. А., Федулова Э. Н., Нещеткина И. А., Вагин М. С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, г. Нижний Новгород, 603005, Россия

Для цитирования: Поповичева А. Н., Мартусевич А. К., Соснина Л. Н., Галова Е. А., Федулова Э. Н., Нещеткина И. А., Вагин М. С. Влияние гипербарической оксигенации на состояние реологии крови и гемостаза у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;202(6): 83–89. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-83-89

✉ Для переписки:

Поповичева

Александра

Николаевна

alexandra.popovichus

@yandex.ru

Мартусевич Андрей Кимович, Университетская клиника, лаборатория медицинской биофизики, руководитель лаборатории, ведущий научный сотрудник, доктор биологических наук

Поповичева Александра Николаевна, Университетская клиника, лаборатория медицинской биофизики, младший научный сотрудник

Соснина Лариса Николаевна, Университетская клиника, научно-клинический отдел, врач

Галова Елена Анатольевна, Университетская клиника, зам. директора Университетской клиники по науке, к.м.н.

Федулова Эльвира Николаевна, заведующий кафедрой педиатрии им Ф.Д.Агафонова, заведующий 1 педиатрическим отделением с медицинской реабилитацией, д.м.н., доцент

Нещеткина Ирина Александровна, Университетская клиника, отделение гипербарической оксигенации, врач-терапевт

Вагин Михаил Сергеевич, аспирант

Резюме

Цель. Изучить реологические свойства крови и тромбоцитарный гемостаз у детей с воспалительными заболеваниями кишечника до и после курса гипербарической оксигенации

Материалы и методы. У 16 пациентов с болезнью Крона и 11 пациентов с неспецифическим язвенным колитом в возрасте от 6 до 17 лет исследованы агрегация и деформируемость эритроцитов, активация и агрегация тромбоцитов. Аналогичные показатели изучались после курса гипербарической оксигенации, проведенной в односторонней воздушно-кислородной барокамере «БарОкс 1.0». Курс составлял 5–8 ежедневных сеансов в режиме 1,3–1,4 ата в течение 40 мин.

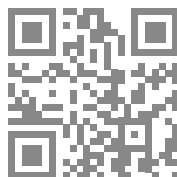
Результаты. У пациентов детского возраста с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом выявлено значительное нарушение реологических и гемостазиологических свойств крови. После курса гипербарической оксигенации отмечено существенное уменьшение агрегации эритроцитов, увеличение их деформируемости, снижение функциональной активности тромбоцитов.

Заключение. Применение гипербарической оксигенации у детей с воспалительными заболеваниями кишечника способствует значительной коррекции реологических и гемостазиологических свойств крови.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, дети, реология крови, гемостаз, гипербарическая оксигенация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: HUSXGT



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-202-6-83-89>

The effect of hyperbaric oxygenation on the state of blood rheology and hemostasis in children with inflammatory bowel diseases

A. N. Popovicheva, A. K. Martusevich, L. N. Sosnina, E. A. Galova, E. N. Fedulova, I. A. Neshchetkina, M. S. Vagin

Privolzhsky Research Medical University, build.10/1 sq. Minin and Pozharsky, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

For citation: Popovicheva A. N., Martusevich A. K., Sosnina L. N., Galova E. A., Fedulova E. N., Neshchetkina I. A., Vagin M. S. The effect of hyperbaric oxygenation on the state of blood rheology and hemostasis in children with inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;202(6): 83–89. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-83-89

✉ **Corresponding author:**

Aleksandra N. Popovicheva

alexandra.popovichus@yandex.ru

Andrei K. Martusevich, University Clinic, Laboratory of Medical Biophysics, Head of Laboratory, Leading Researcher, Doctor of Biological Sciences; ORCID: 0000–0002–0818–5316

Aleksandra N. Popovicheva, University Clinic, Laboratory of Medical Biophysics, Junior Researcher; ORCID: 0000–0002–3717–2186

Larisa N. Sosnina, University Clinic, Clinical Research Department, Doctor; ORCID: 0000–0002–4683–4647

Elena A. Galova, University Clinic, Deputy Director of the University Clinic for Science, Candidate of Medical Sciences; ORCID: 0000–0002–9574–2933

Elvira N. Fedulova, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics named after F. D. Agafonov, Head of the 1st Pediatric Department with Medical Rehabilitation; ORCID: 0000–0002–1774–0692

Irina A. Neshchetkina, University Clinic, Department of Hyperbaric Oxygenation, Physician; ORCID: 0000–0001–8027–9619

Mikhail S. Vagin, postgraduate student; ORCID: 0000–0002–5988–0079

Summary

Aim. To study the rheological properties of blood and platelet hemostasis in children with inflammatory bowel diseases before and after a course of hyperbaric oxygenation

Materials and methods. Aggregation and deformability of erythrocytes, activation and aggregation of platelets were studied in 16 patients with Crohn's disease and 11 patients with ulcerative colitis age from 6 to 17 years. Similar indicators were studied after a course of hyperbaric oxygenation, carried out in a single-seat air-oxygen pressure chamber "BaroOx 1.0". The course consisted of 5–8 daily sessions in the 1.3–1.4 ata during 40 minutes.

Results. In pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis a significant violation of the rheological and hemostasiological properties of blood was revealed. After a course of hyperbaric oxygenation a significant decrease in the aggregation of erythrocytes, an increase in their deformability, and a decrease in the functional activity of platelets were noted.

Conclusion. The use of hyperbaric oxygenation in children with inflammatory bowel diseases contributes to a significant correction of the rheological and hemostasiological properties of blood.

Keywords: inflammatory bowel disease, children, blood rheology, hemostasis, hyperbaric oxygenation

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) остаются одной из наиболее сложных проблем гастроэнтерологии [1]. В последние годы отмечается тенденция к неуклонному росту заболеваемости с его значительным «омоложением» [2].

В настоящее время считается, что ВЗК развиваются под влиянием факторов окружающей среды у генетически предрасположенных лиц при взаимодействии иммунных факторов защиты и микрофлоры просвета кишки и проявляются неспособностью иммунной системы, ассоциированной со слизистой оболочкой кишечника, контролировать воспалительный процесс [3]. Кроме перечисленных факторов,

микроциркуляторное русло играет неотъемлемую роль в патофизиологии ВЗК [4, 5]. Поддержание необходимой перфузии крови в микроциркуляторном русле определяют реологические свойства эритроцитов – агрегация и деформируемость [6]. Также значительную роль в этом процессе, наряду с ключевым участием в системе гемостаза, играют тромбоциты [7]. ВЗК у взрослых и пациентов детского возраста характеризуются усилением агрегации эритроцитов, ухудшением их деформируемости и нарушением функции тромбоцитов, что способствует снижению кровообращения, повреждению и дезоксигенации ткани в воспаленном кишечнике [8–12].

Состояние постоянного воспаления, ишемии и гипоксии может быть купировано усилением оксигенации тканей [13]. Этот эффект достигается с помощью гипербарической оксигенации (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) [14]. Применение ГБО при обморожениях, травмах головного мозга, сахарном диабете, инфаркте, атеросклерозе, тугости способствует значительному улучшению

микроциркуляции крови за счет ангиогенеза и регуляции перфузии тканей, а также путем изменения реологических свойств крови [15, 16, 17]. Исследований по изучению влияния ГБО на состояние микроциркуляции у пациентов с ВЗК не проводилось, тем более в педиатрической практике.

Цель: изучить реологические свойства крови и функциональные свойства тромбоцитов у детей с воспалительными заболеваниями кишечника до и после курса гипербарической оксигенации

Материалы и методы

В работе использовали кровь 27 пациентов обоих полов в возрасте от 6 до 17 лет, страдающих ВЗК (16 с БК, 11 с ЯК) и лечившихся в 1-м педиатрическом отделении с медицинской реабилитацией Института педиатрии Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. На проведение исследования было получено разрешение локально-этического комитета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. От родителей всех детей (или от самих детей старше 15 лет) получено информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз «ВЗК» верифицирован данными комплексного обследования, включавшего клинико-лабораторные данные, а также эндоскопическое исследование слизистой оболочки кишечника с морфологическим анализом биоптатов. Лечение проводилось с применением производных 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикостероидов, иммунодепрессантов, генно-инженерной биологической терапии. В комплекс лечения больных была включена и терапия ГБО, проводившаяся в одностенной воздушно-кислородной барокамере «БарОкс 1.0». Курс составлял 5–8 ежедневных сеансов в режиме 1,3–1,4 ата в течение 40 мин. Забор крови проводили перед началом курса и после его окончания.

Результаты исследований сравнивали с аналогичными показателями 15 условно-здоровых детей обоих полов того же возраста, которые составили контрольную группу.

Забор крови для проведения исследования осуществляли утром, натощак, путем венепункции локтевой вены в вакуумные пробирки, содержащие 3,8% цитрат натрия (соотношение 9:1) и КЗЭДТА. 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 и их спонтанной агрегации концентрацию клеток в обогащенной тромбоцитами плазме стандартизовали до $200\text{--}250 \times 10^9/\text{л}$. Для изучения агрегации эритроцитов стабилизированную цитратом натрия бестромбоцитарную плазму и эритроцитарную массу смешивали в соотношении 2:1.

Деформируемость эритроцитов определяли в искусственном сдвиговом потоке с помощью ригидометра [18]. 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 [19].

Количество деформированных (вытянутых) эритроцитов (% общей деформируемости) и коэффициенты их деформируемости $\frac{A}{B}$, $\frac{A-B}{A+B}$

(A – длина эритроцита, B – ширина эритроцита) были определены с помощью специально разработанной программы [20].

Спонтанную (поток-индуцированную) агрегацию эритроцитов на приборе, сконструированном по принципу [21] в модификации [22]. При оценке процессов агрегации и дезагрегации эритроцитов использовали следующие показатели: степень агрегации (максимальная амплитуда агрегатограммы Ma, мм), скорость агрегации (амплитуда агрегатограммы через 40 с после начала процесса агрегации A_{40} , мм), $t_{1/2}$ (время, за которое достигается половина Ma, с).

Спонтанную (поток-индуцированную) агрегацию тромбоцитов определяли в искусственном сдвиговом потоке в том же приборе, в котором измеряли агрегацию эритроцитов. Устройство позволяет изучать спонтанную агрегацию без применения экзогенных индукторов, то есть в условиях, наиболее приближенных к условиям организма. 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 [23].

Определение активации тромбоцитов в искусственном сдвиговом потоке проводили аналогично вышеописанной методике. Однако для этого использовали плазму крови, стабилизированной КЗЭДТА, также стандартизованную по количеству тромбоцитов [24]. 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

Таблица 1
Спонтанная (поток-индуцированная) агрегация эритроцитов при ВЗК после курса ГБО
Примечание: * р<0,05 – сравнение с контролем, критерий Манна-Уитни;
• р<0,05 – сравнение со значениями до проведения ГБО, критерий Вилкоксона

Показатели		Ма, мм	A _{40'} , мм	t _{1/2'} , с
контроль (n=35)		75,64±1,34	52,51±1,70	16,80±1,04
БК (n=16)	до ГБО	85,38±2,31 *	66,75±2,27 *	10,00±0,80 *
	после ГБО	73,38±3,63 •	57,44±3,09 •	11,13±1,25 *
ЯК (n=11)	до ГБО	83,73±2,81 *	62,27±2,86 *	12,00±1,27 *
	после ГБО	74,80±3,39	57,00±2,54	12,50±1,21
ВЗК (n=27)	до ГБО	84,70±1,76 *	64,93±1,80 *	10,77±0,71 *
	после ГБО	73,92±2,54 •	52,27±2,10 •	11,65±0,89 *

Таблица 2
Деформируемость эритроцитов при ВЗК после курса ГБО
Примечание: * р<0,05, ** р<0,001 – сравнение с контролем, критерий Манна-Уитни;
• р<0,05, •• р<0,001 – сравнение со значениями до проведения ГБО, критерий Вилкоксона

Показатели		Общая деформируемость, %	Коэффициенты деформируемости	
			$\frac{A}{B}$	$\frac{A-B}{A+B}$
контроль (n=35)		90,49±1,06	2,77±0,06	0,43±0,01
БК (n=16)	до ГБО	64,61±3,20 **	2,07±0,08 **	0,30±0,02 **
	после ГБО	82,05±2,49 * •	2,41±0,11 * •	0,37±0,02 * •
ЯК (n=11)	до ГБО	68,80±4,34 **	2,14±0,11 **	0,31±0,02 **
	после ГБО	79,26±3,95 * •	2,52±0,13	0,38±0,02 *
ВЗК (n=27)	до ГБО	66,32±2,57 **	2,10±0,06 **	0,30±0,01 **
	после ГБО	80,98±2,13 * ••	2,45±0,08 * ••	0,37±0,01 * •

Таблица 3
Активация тромбоцитов при ВЗК после курса ГБО
Примечание: ** р<0,001 – сравнение с контролем, критерий Манна-Уитни;
• р<0,05 – сравнение со значениями до проведения ГБО, критерий Вилкоксона

		количество агрегатов (усл.ед.) 400 с
контроль (n=15)		1,89±0,91
БК (n=16)	до ГБО	20,80±4,11 **
	после ГБО	11,25±2,77 ** •
ЯК (n=11)	до ГБО	22,80±5,20 **
	после ГБО	13,90±3,44 ** •
ВЗК (n=27)	до ГБО	21,60±3,16 **
	после ГБО	12,27±2,13 ** •

Таблица 4
Спонтанная (поток-индуцированная) агрегация тромбоцитов при ВЗК после курса ГБО
Примечание: * р<0,05 – сравнение с контролем, критерий Манна-Уитни;
• р<0,05 – сравнение со значениями до проведения ГБО, критерий Вилкоксона

Показатели		количество агрегатов (усл.ед.)	
		160 с	400 с
контроль (n=35)		20,03±0,96	15,28±1,09
БК (n=16)	до ГБО	25,75±1,68 *	19,25±1,86
	после ГБО	19,00±2,44	13,06±1,61 •
ЯК (n=11)	до ГБО	23,00±2,21	18,55±1,94
	после ГБО	23,80±3,05	14,89±2,86
ВЗК (n=27)	до ГБО	24,63±1,34 *	18,96±1,33 *
	после ГБО	20,85±1,92	13,72±1,40 •

Рисунок 1.
Деформируемость эритроцитов здорового донора (А) и пациента с БК (Б). Фиксация глутаровым альдегидом. Увел. об. ×100.
Figure 1.
Deformability of erythrocytes of a healthy donor (A) and a patient with CD (B). Fixation with glutaraldehyde. I took it away. rev. ×100.

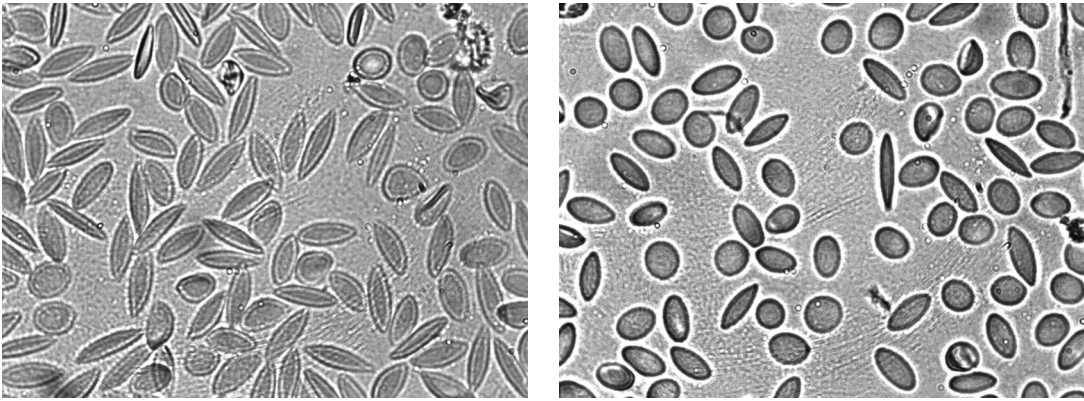
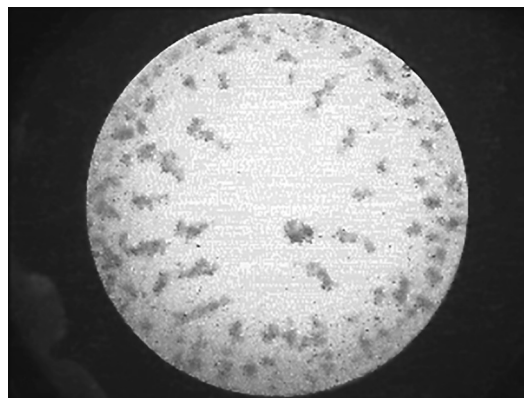
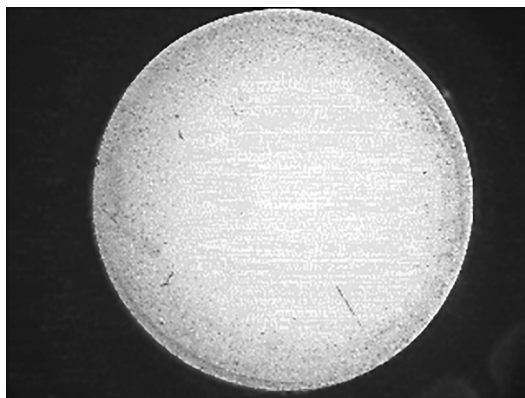


Рисунок 2.
Активация тромбоцитов здорового донора (А) и пациента с ЯК (Б).

Figure 2.
Platelet activation of a healthy donor (A) and a patient with UC (B).



агрегатов (усл.ед.) через 400 с после начала процесса агрегации.

Также у всех пациентов определяли СОЭ по методу Вестергрена.

Данные представлены как выборочное среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Результаты исследования обработаны методами

непараметрической статистики с применением критериев Манна-Уитни и парных сравнений Вилкоксона. Для изучения взаимосвязей между изучаемыми параметрами применяли корреляционный анализ (метод Спирмена). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ и $p < 0,001$.

Результаты

Проведенные исследования показали, что у пациентов детского возраста с ВЗК наблюдается значительное увеличение степени и скорости агрегации эритроцитов (в 1,2 раза), причем существенной разницы в агрегации эритроцитов между БК и ЯК не выявлено (табл. 1). Также отмечалось снижение $t_{1/2}$. Также при ВЗК у детей выявлена корреляция между СОЭ и изучаемыми показателями агрегации эритроцитов Ma , A_{40} и $t_{1/2}$ ($r = 0,30$, $r = 0,40$, $r = -0,30$ соответственно, $p < 0,05$). Нами установлено, что у детей с ВЗК значительно ухудшается деформируемость эритроцитов – снижается не только общее количество деформируемых в искусственном сдвиговом потоке эритроцитов, но и коэффициенты их деформируемости – на 27%, 24% и 30% соответственно (табл. 2, рис. 1 Б).

При стабилизации крови ЭДТА спонтанная агрегация тромбоцитов у детей группы контроля практически отсутствовала. Однако при ВЗК, когда рецепторы тромбоцитарных мембран уже активированы, блокада ионов Ca^{2+} с помощью ЭДТА не может полностью устранить агрегацию тромбоцитов в искусственном сдвиговом потоке (рис. 2). В этих условиях степень агрегации тромбоцитов пациентов с БК превышала значения контроля практически в 11 раз, а при ЯК – в 12 раз (табл. 3). Кроме того, у пациентов детского возраста с ВЗК была выявлена положительная корреляция количества агрегатов, образующихся в результате активации тромбоцитов, с показателем СОЭ ($r = 0,70$, $p < 0,05$). Спонтанная агрегация тромбоцитов (стабилизация крови цитратом натрия) у пациентов детского возраста с ВЗК значительно усилена – наблюдается достоверное увеличение степени и скорости агрегации тромбоцитов в 1,2 раза (табл. 4).

Применение ГБО способствует значительному улучшению реологических свойств крови у пациентов детского возраста с ВЗК, в частности процесса агрегации эритроцитов. Так, после курса ГБО у детей с ВЗК и в группе с БК отмечается достоверное снижение (до значений контроля) степени и скорости спонтанной агрегации эритроцитов (табл. 1). У пациентов с ЯК отмечается тенденция к уменьшению этих показателей. Значение $t_{1/2}$ у пациентов с ВЗК после курса ГБО остается значительно сниженным. Также была выявлена положительная корреляция скорости агрегации эритроцитов у детей с ВЗК с СОЭ после окончания курса ГБО ($r = 0,50$, $p < 0,05$).

Курс ГБО, проведенный у пациентов детского возраста с ВЗК, способствовал улучшению и деформируемости эритроцитов. Так, у детей с ЯК и в большей степени с БК отмечалось достоверное (в 1,2 раза) возрастание как% общей деформируемости эритроцитов, так и коэффициентов их деформируемости по сравнению со значениями до проведения ГБО (табл. 2).

Включение в комплекс лечения пациентов детского возраста с ВЗК курса ГБО-терапии приводит к значительному улучшению функциональных свойств тромбоцитов. Так, после курса ГБО активация тромбоцитов снижается – на 45% при БК и на 39% при ЯК (табл. 3). Достаточно выраженным оказалось влияние ГБО и на процесс спонтанной агрегации тромбоцитов: отмечены как тенденция к снижению скорости агрегации при ВЗК и в группе с БК до контрольных значений, так и значительное уменьшение (даже ниже контроля) ее степени – на 27% и 32% соответственно (табл. 4). Степень агрегации тромбоцитов у пациентов с ЯК после курса ГБО также имела выраженную тенденцию к снижению.

Обсуждение

По данным литературы, применение ГБО в экспериментальных условиях и в терапии различных заболеваний способствует гемокоррекции за счет улучшения деформируемости эритроцитов, снижения их агрегации, уменьшения вязкости крови, нормализации функциональных свойств тромбоцитов [17, 25, 26]. ГБО, в частности у пациентов с псориазом, снижает количество рецепторов эритроцитарной мембраны, способных фиксировать иммунные комплексы [27]. Вероятно, ГБО и при ВЗК действует аналогично, причем не только на указанные рецепторы, но и на рецепторы к фибриногену, иммуноглобулинам и другим макромолекулам, способствующим изменению агрегации эритроцитов. Значительное увеличение деформируемости эритроцитов пациентов детского возраста с ВЗК может быть связано

с улучшением после ГБО эластичности их мембран [28]. Снижение активации и, следовательно, спонтанной агрегации тромбоцитов у детей с ВЗК после курса ГБО может быть связано с ее известным противовоспалительным эффектом [29], выражаемом в тенденции к уменьшению индексов активности заболеваний (особенно при БК). Одновременно с этим применение ГБО снижает экспрессию тромбоцитарных рецепторов, ответственных за активацию тромбоцитов, например, у больных ишемическим инсультом [30]. Вероятно, и при лечении ВЗК (также характеризующихся ишемией), в частности у пациентов детского возраста, применение ГБО способствует подобному эффекту, определяющему снижение активации тромбоцитов и их последующей агрегации.

Заключение

Применение гипербарической оксигенации у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

способствует значительному улучшению реологических и гемостазиологических свойств крови.

Литература | References

1. Maev I.V., Shelygin Yu.A., Skalinskaya M.I., et al. The Pathomorphosis of Inflammatory Bowel Diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(1):27–35. (in Russ.) doi: 10.15690/vramn1219.
Маев И. В., Шелыгин Ю. А., Скалинская М. И., Веселов А. В., Сказываева Е. В., Расмагина И. А., Комарова Д. А., Бакулин И. Г. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника. Вестник РАМН. 2020;75(1):27–35. doi: 10.15690/vramn1219.
2. Benchimol E.I., Bernstein C.N., Bitton A., et al. Trends in epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease in Canada: distributed network analysis of multiple population-based provincial health administrative databases. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):1120–1134. doi: 10.1038/ajg.2017.97.
3. Baumgart DC. (Ed.) Crohn's Disease and Ulcerative Colitis From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach Second Edition. Springer, 2017 ISBN 978–3–319–33701–2 ISBN 978–3–319–33703–6 (eBook) doi: 10.1007/978–3–319–33703–6.
4. Kono T., Omiya Y., Hira Y., et al. Daikenchuto (TU-100) ameliorates colon microvascular dysfunction via endogenous adrenomedullin in Crohn's disease rat model. *J Gastroenterol*. 2011;46(10):1187–96. doi: 10.1007/s00535-011-0438-2.
5. Alkim C., Alkim H., Koksai A.R., et al. Angiogenesis in Inflammatory Bowel Disease. *Int J Inflam*. 2015;2015:970890. doi: 10.1155/2015/970890.
6. Kang Y.J. RBC deformability measurement based on variations of pressure in multiple micropillar channels during blood delivery using a disposable air-compressed pump. *Anal. Methods*. 2018; 10(37): 4549–4561. doi: 10.1039/C8AY01486H.
7. Stepanyan M. G., Filkova A. A., Garzon Dasgupta A. K., Martyanov A. A., Sveshnikova A. N. Platelet Activation through GPVI Receptor: Variability of the Response. *Biological membranes*. 2020;37(6):442–452. (in Russ.)
Степанян М. Г., Филькова А. А., Гарсон Дасгупта А. К., Мартянов А. А., Свешникова А. Н. Активация тромбоцитов через рецептор GPVI: варибельность ответа. Биологические мембраны. 2020, Т. 37, № 6, стр. 442–452.
8. Levin G. Ya., Popovicheva A. N., Sosnina L. N., Fedorova O. V., Sheremet'ev Yu. A. The Role of Disorders of the Rheological Properties of Erythrocytes in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases (IBD) in Children. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2017;4(72):45–52. (in Russ.)
Левин Г. Я., Поповичева А. Н., Соснина Л. Н., Федорова О. В., Шереметьев Ю. А. Роль нарушений реологических свойств эритроцитов в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника у детей. Тромбоз, гемостаз и реология. 2017. № 4 (72), стр. 45–52 [].
9. Tyulyaeva L. A., Mikhailova E. A., Lipatova T. E., Alipova L. N. Hemostasiological and rheological parameters of blood in elderly and mature patients with ulcerative colitis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2020; 16 (1): 186–189. (in Russ.)
Тюльтева Л. А., Михайлова Е. А., Липатова Т. Е., Алипова Л. Н. Гемостазиологические и реологические параметры крови у пациентов пожилого и зрелого возраста с язвенным колитом. Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (1): 186–189.
10. Maharshak N., Arbel Y., Shapira I., et al. Increased strength of erythrocyte aggregates in blood of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(5):707–13. doi: 10.1002/ibd.20838.
11. Cehreli R., Akpınar H., Artmann A. T., et al. Effects of Glutamine and Omega-3 Fatty Acids on Erythrocyte Deformability and Oxidative Damage in Rat Model of Enterocolitis. *Gastroenterology Res*. 2015;8(5):265–273. doi: 10.14740/gr683w.
12. Collins C. E., Rampton D. S., Rogers J., et al. Platelet aggregation and neutrophil sequestration in the mes-

- enteric circulation in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9(12):1213–7.
13. Thom S. R. Hyperbaric oxygen – its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Jan;127 Suppl 1(Suppl 1):131S–141S. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181fbc2bf.
 14. Choudhury R. Hypoxia and hyperbaric oxygen therapy: a review. *Int J Gen Med*. 2018;11:431–442. doi: 10.2147/IJGM.S172460.
 15. Orazmuradov A. A., Savenkova I. V., Minaeva A. V., Khubetsova M. T., Paendi O. L., Lukaev A. A. Placental Histology in Puerperant Women with Chronic Pyelonephritis, in Relation to Whether or Not Hyperbaric Oxygen Therapy Was Given during Pregnancy. *Doctor. Ru*. 2017; 9(138): 48–51. (in Russ.)
Оразмурадов А. А., Савенкова И. В., Минаева А. В., Хубецова М. Т., Паенди О. Л., Лукаев А. А. Гистологические особенности плаценты у родильниц с хроническим пиелонефритом при применении гипербарической оксигенации и без нее. *Доктор.Ру*. 2017. № 9 (138). С. 48–51.
 16. Savina Y., Leal S., Zellner P., et al. The Effect of a 300 mBar Increase in Barometric Pressure on Digital Microcirculation in Healthy Subjects Exposed to High Altitude: Is the Use of a Portable Hyperbaric Chamber to Treat Frostbite and/or Hypothermia in the Field Indicated? (Flow Pulse Study). *High Altitude Medicine & Biology*. 2019 Mar;20(1):56–60. doi: 10.1089/ham.2018.0069.
 17. Hentia C., Rizzato A., Camporesi E., et al. An overview of protective strategies against ischemia/reperfusion injury: The role of hyperbaric oxygen preconditioning. *Brain Behav*. 2018;8(5): e00959. doi: 10.1002/brb3.959.
 18. Levin G. Ya., Yakhno V. G., Tsarevsky N. N., Kotyayeva N. P. Device for deformation of erythrocytes in shear flow. RF patent № 1363065 Published 30.12.1987, Bull. Number 48. (In Russ.)
Левин Г. Я., Яхно В. Г., Царевский Н. Н., Котяева Н. П. Устройство для деформации эритроцитов в сдвиговом потоке. Пат. РФ № 1363065 Опубликовано 30.12.1987 Бюл. № 48.
 19. Levin G. Ya., Tsarevsky N. N., Kotyayeva N. P. Method for determining the deformability of erythrocytes. RF patent № 1377111 Published 29.02.1988, Bull. Number 8. (In Russ.)
Левин Г. Я., Царевский Н. Н., Котяева Н. П. Способ определения деформируемости эритроцитов. Пат. РФ № 1377111 Опубликовано 29.02.1988 Бюл. № 8.
 20. Levin G. Ya., Shagalova P. A., Sokolova E. S., Sosnina L. N. Method for determining the deformability of erythrocytes. RF patent № 2719221 Published 17.04.2020, Bull. Number 11. (In Russ.)
Левин Г. Я., Шагалова П. А., Соколова Э. С., Соснина Л. Н. Способ определения деформируемости эритроцитов. Пат. РФ № 2719221 Опубликовано 17.04.2020 Бюл. № 11.
 21. Schmid-Schönbein H., von Gosen J., Heinich L., et al. A counter-rotating “rheoscope chamber” for the study of the microrheology of blood cell aggregation by microscopic observation and microphotometry. *Microvasc Res*. 1973;6(3):366–76. doi: 10.1016/0026–2862(73)90086–1.
 22. Levin G. Ya., Modin A. P., Kudritskiy S. Yu., Sosnina L. N. A device for the study of platelet aggregation. RF patent № 2278381 Published 20.06.2006, Bull. Number 17. (In Russ.)
Левин Г. Я., Модин А. П., Кудрицкий С. Ю., Соснина Л. Н. Устройство для исследования агрегации тромбоцитов. Пат. РФ № 2278381 Опубликовано 20.06.2006 Бюл. № 17.
 23. Shagalova P. A., Sokolova E. S., Levin G. Ya., Zakharova A. Yu., Korotaev V. S., Kulikov G. V. Computer Vision Algorithms in the Task of Processing a Series of Medical Images Obtained From a Microscope. *Cloud of Science*. 2020;7(1):180–188. (in Russ.)
Шагалова П. А., Соколова Э. С., Левин Г. Я., Захарова А. Ю., Коротаев В. С., Куликов Г. В. Алгоритмы компьютерного зрения в задаче обработки серии медицинских снимков, полученных при микроскопии. *Cloud of Science*. 2020. Т. 7. № 1 стр. 180–188.
 24. Levin G. Ya., Egorikhina M. N. Method for determining intravascular platelet activation RF patent № 2416796. Published: 20.04.2011, Bull. Number 11. (In Russ.)
Левин Г. Я., Егорихина М. Н. Способ определения внутрисосудистой активации тромбоцитов. Пат. РФ № 2416796 Опубликовано 20.04.2011 Бюл. № 11.
 25. Isachenkova O. A. [Prevention and treatment of microcirculation disorders in the acute period of burn disease using HBO therapy]. N. Novgorod. 1996. 22 P. (in Russ.)
Исаченкова О. А. Профилактика и лечение нарушений микроциркуляции в острый период ожоговой болезни с помощью ГБО-терапии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата мед. наук. Н. Новгород. 1996. 22 стр.
 26. Kolesnichenko I. V. Influence of hyperbaric oxygenation on hemorheology and lipid peroxidation in patients with stable angina pectoris Author’s abstract of the dissertation on competition for a scientific degree of the candidate med. sciences. N. Novgorod. 2006.22 p. (in Russ.)
Колесниченко И. В. Влияние гипербарической оксигенации на гемореологию и перекисное окисление липидов у больных стабильной стенокардией. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата мед. наук. Н. Новгород. 2006. 22 стр.
 27. Xiuhui L. The Influence of Hyperbaric Oxygenation on Redcell Immune in Psoriasis Patient. *Journal of Gannan medical college*, 1998.
 28. Jain K. K. Textbook of Hyperbaric Medicine. Sixth Edition. (2017).
 29. Hao Y., Dong X., Zhang M., et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on the expression levels of the inflammatory factors interleukin-12p40, macrophage inflammatory protein-1β, platelet-derived growth factor-BB, and interleukin-1 receptor antagonist in keloids. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(16): e19857. doi: 10.1097/MD.00000000000019857.
 30. Liming Z., Chunjin G., Jian Z. Effects of hyperbaric oxygen therapy on platelet membrane glycoprotein in patients with ischemic stroke. *Beijing Medical Journal*. 2005.