

УДК 616-092.19

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-50-55

А. В. ТРОФИМОВ¹, А. А. КАРАСЕВ², Т. И. ВЛАСОВА¹

Изменение кислородтранспортной способности гемоглобина больных с ишемическим инсультом

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», г. Саранск, Россия 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68

² ГБУЗ Республики Мордовия «Мордовская республиканская центральная клиническая больница», г. Саранск, Россия 430013, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Победы, д. 14/5, к. 1

E-mail: trofimovav@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 25.08.23 г.; принята к печати 13.10.23 г.

Резюме

Статистика острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) остается неутешительной на протяжении десятилетий. Особый интерес представляет изучение кислородтранспортных свойств крови в условиях ОНМК как вероятного механизма прогрессирования острой гипоксии нервной ткани. *Цель* данного исследования – методом РАМАН-спектроскопии изучить изменения структуры и кислородтранспортной способности гемоглобина у пациентов с различной степенью тяжести ОНМК ишемического типа. *Материалы и методы*. Проведено клиническое поперечное обсервационное исследование пациентов (n=60) с ОНМК ишемического типа, выполнены стандартные диагностические процедуры, РАМАН-спектроскопия мазков крови (спектрометр inVia™ Basis (Renishaw, Великобритания, длина волны лазерного излучения 532 нм, мощность 1,5 мВт), статистический анализ данных. *Результаты*. Конформационная структура гемопорфирина в эритроцитах пациентов с ОНМК имеет существенные отличия от результатов относительно здоровых доноров, соответствующие степени тяжести патологии. Содержание оксигемоглобина уменьшается на 7,1–16,1 % (p<0,05) относительно контроля, способность гемоглобина связывать и выделять лиганды увеличивается в среднем на 34,7–47,2 % (p<0,05) и 9,9–23,9 % (p<0,05) соответственно. Сродство к лигандам растет на 30,1, 29,0 и 47,3 % (p<0,05) соответственно при легкой, средней и тяжелой формах заболевания. *Заключение*. В эритроцитах пациентов с ОНМК ишемического типа изменяется конформация гемоглобина, увеличивается его сродство к кислороду, модифицируется его кислородтранспортная функция. Выявленные изменения коррелируют с тяжестью ОНМК.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, кислородсвязывающая способность гемоглобина, РАМАН-спектроскопия

Для цитирования: Трофимов А. В., Карасев А. А., Власова Т. И. Изменение кислородтранспортной способности гемоглобина больных с ишемическим инсультом. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(4):50–55. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-50-55.

UDC 616-092.19

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-50-55

A. V. TROFIMOV¹, A. A. KARASEV², T. I. VLASOVA¹

The changes in the oxygen transport capability of erythrocyte hemoglobin in patients with ischemic stroke

¹ Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russia

68, Bol'shevistskaya str., Saransk, Russia, 430005

² Mordovia Republican Central Clinical Hospital, Saransk, Russia

14/5, Pobedy str., Saransk, Russia, 430013

E-mail: trofimovav@yandex.ru

Received 25.08.23; accepted 13.10.23

Summary

The statistics of acute cerebrovascular accident (ACC) has been disappointing for decades. It is especially interesting to study the oxygen transport properties of blood under stroke as a probable mechanism for progression of acute hypoxia of the nervous tissue. The *aim* of this research was to study changes in the structure and oxygen transport capacity of hemoglobin in patients with varying degrees of ischemic stroke severity using RAMAN spectroscopy. *Materials and methods*. There was a clinical cross-sectional observational study of patients (n=60) with stroke of ischemic origin. We did standard diagnostic procedures, RAMAN spectroscopy of blood smears (inVia™ Basis spectrometer (Renishaw, UK, laser wavelength 532 nm, power 1.5 mW), statistical analysis of the data. *Results*. The conformational structure of hemoporphyrin in erythrocytes of patients with stroke has significant differences from the results of relatively healthy donors, corresponding to the severity of the pathology. The content of oxyhemoglobin decreases by 7.1–16.1 % (p<0.05) relative to the control. The ability of hemoglobin to bind and release ligands increases by an average of 34.7–47.2 % (p<0.05) and 9.9–23.9 % (p<0.05), respectively. Ligand

affinity increases by 30.1 %, 29.0 % and 47.3 % ($p < 0.05$) under mild, moderate and severe forms of the disease. *Conclusion.* In the erythrocytes of patients with stroke of ischemic origin, the conformation of hemoglobin changes, its affinity for oxygen increases, and its oxygen transport function is modified. The revealed changes correlate with the severity of the stroke.

Keywords: acute cerebrovascular accident, oxygen-binding capacity of hemoglobin, RAMAN spectroscopy

For citation: Trofimov A. V., Karasev A. A., Vlasova T. I. The changes in the oxygen transport capability of erythrocyte hemoglobin in patients with ischemic stroke. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2023;22(4):50–55. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-4-50-55.

Введение

Проблема острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) остается актуальной на протяжении десятилетий. В настоящее время инсульт является второй причиной смертности во всем мире [1]. Около 80 % всех инсультов имеют ишемическую природу. Несмотря на непрерывное совершенствование подходов к диагностике и лечению, большинство пациентов после перенесенного ОНМК сохраняют стойкие функциональные дефекты и утрачивают трудоспособность [2]. Очевидная актуальность проблемы ОНМК определяет необходимость расширения представлений о патогенетических механизмах развития и прогрессирования инсульта. Исследования последних лет показали значимость как местных факторов прогрессирования нейровоспаления в зоне ОНМК [3], так и системных изменений [4]. Особый интерес представляет изучение кислородтранспортных свойств крови в условиях ОНМК как вероятного механизма прогрессирования острой гипоксии нервной ткани [5, 6]. Значение структурно-функциональных изменений эритроцитов доказано в патогенезе различных заболеваний [6, 7]

Известно, что действие патогенных факторов приводит к изменению соотношения различных фракций гемоглобина и конформационным изменениям данной молекулы, отражаясь на способности связывать лиганды, в том числе и кислород [8]. Таким образом, изучение структурных изменений гемоглобина при ОНМК ишемического типа различной тяжести представляет интерес в плане расширения знаний о патогенезе гипоксического повреждения головного мозга, а также перспективы совершенствования диагностики данного патологического процесса.

Цель исследования – методом РАМАН-спектроскопии изучить изменения структуры и кислородтранспортной способности гемоглобина у пациентов с различной степенью тяжести ОНМК ишемического типа (ИИ).

Материалы и методы исследования

В клиническое поперечное обсервационное исследование были включены пациенты с ОНМК ишемического типа, госпитализированные в Республиканский Сосудистый Центр № 2 (НВУЗ РМ «МРЦКБ», г. Саранск). Все пациенты при поступлении были обследованы и пролечены согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 928н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения». Диагноз выставляли врачи-неврологи на основании осмотра со сбором клиничко-анамнестических данных, неврологического статуса, проведения мультиспиральной компьютерной томографии, цветного дуплексного сканирования

брахиоцефальных артерий и транскраниального дуплексного сканирования сосудов головного мозга.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом медицинского института ФНБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарева». Все пациенты были ознакомлены с целью и методологией исследования и дали письменное согласие на участие в данном проекте.

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз ОНМК ишемического типа.

Критерии исключения: возраст пациента моложе 35 и старше 70 лет; добровольный отказ от участия в исследовании; недееспособные пациенты и лица с острой психической продуктивной симптоматикой (психоз, бред, галлюцинации); продолжительность ишемического инсульта более трех суток или время начала заболевания неизвестно; наличие онкологических заболеваний; сахарного диабета I типа; тяжелые ревматические заболевания; наличие ВИЧ-инфекции; беременность и лактация; применение при сопутствующих заболеваниях цитостатиков, иммунодепрессантов и кортикостероидов.

В основную группу исследования включено 60 пациентов с ОНМК. Для сравнения исследуемых показателей была сформирована контрольная группа из 20 человек, не имеющих на момент исследования острых и хронических заболеваний в стадии декомпенсации.

Всех участников исследования распределяли на 4 группы: группа 1 – контрольная, включены здоровые пациенты без факторов риска; ($n=20$); группа 2 – пациенты с ОНМК по шкале NIHSS от 1 до 4 баллов и очагом поражения по КТ головного мозга до 15 мм ($n=20$), констатировано легкое течение, симптоматика выражена незначительно, регрессирует в течение трех недель заболевания; группа 3 – пациенты с ОНМК по шкале NIHSS от 5 до 12 баллов и/или очагом поражения по КТ головного мозга от 15 до 50 мм, констатировано среднетяжелое течение ($n=20$); группа 4 – пациенты с ОНМК по шкале NIHSS от 13 баллов до 20 баллов и/или очагом поражения по КТ головного мозга свыше 50 мм, – тяжелое течение ($n=20$). Гендерное и возрастное распределение между группами статистически достоверных отличий не имело. Характеристика лабораторных показателей пациентов представлена в табл. 1.

У пациентов всех групп изучали спектры комбинационного рассеивания (КР) гемоглобина, проводили РАМАН-спектроскопию мазков крови (спектрометр *in via Basis (Renishaw)*, Великобритания, длина волны лазерного излучения 532 нм, мощность 1,5 мВт). Для анализа конформационных характеристик (состояние пиррольных полуколец, метиновых мостиков, атомов железа) гемоглобина (Hb) оценивали соответствующие полосы спектров КР (1355 см^{-1} , 1375

Таблица 1

Величины лабораторных показателей у больных с ишемическим инсультом различной степени тяжести

Table 1

Values of laboratory parameters in patients with ischemic stroke of varying severity

Показатель	Контроль (группа 1), n=20	Группы исследования		
		легкая форма (группа 2), n=20	среднетяжелая форма (группа 3), n=20	тяжелая форма (группа 4), n=20
Гемоглобин, г/л	135,54±4,94	131,09±5,36	135,82±3,57	130,64±5,99
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,84±0,06	6,58±0,38*	7,02±0,37**	7,39±0,78*
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	365,24±5,34	253,91±4,57***	228,00±10,12***	275,73±29,69***
СОЭ, мм/ч	4,52±0,03	19,18±4,07***	18,27±3,61***	23,55±3,51***
АЧТВ, с	25,82±0,57	21,55±1,50**	21,82±1,03***	20,64±1,01***
ПТИ, %	103,51±0,73	90,91±1,94***	94,73±1,06***	89,36±2,09***
МНО, усл. ед.	1,0±0,3	1,20±0,06*	1,25±0,02*	1,4±0,02*
Фибриноген, г/л	3,10±0,01	3,35±0,01***	3,44±0,03***	3,30±0,01***
ХС, ммоль/л	4,5±1,5	6,83±0,64*	7,31±0,71*	8,88±0,52**
ЛПНП, ммоль/л	3,0±1,5	3,49±0,10*	4,91±0,05*	5,56±0,25*
ЛПВП, ммоль/л	1,5±0,6	2,49±0,27*	2,49±0,32*	1,75±0,33*
ТАГ, ммоль/л	1,4±0,3	1,93±0,20*	1,77±0,44*	1,41±0,13*
ОКП, мкмоль/л	682,50±26,09	1043,37±80,33*	1087,00±67,20*	1134,57±55,43*

Примечание: достоверность отличия от контрольной группы * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс, МНО – международное нормализованное отношение; ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТАГ – триацилглицеролы; ОКП – общая концентрация перекисей.

см^{-1} , 1548–1552 см^{-1} , 1580–1588 см^{-1}). Последующий расчет отношений интенсивностей $I_{1375}/(I_{1355} + I_{1375})$ использовали для оценки относительного количества HbO_2 в крови, I_{1355}/I_{1550} и I_{1375}/I_{1558} – относительной способности Hb в образце связывать и выделять лиганды (в том числе O_2), соответственно, $(I_{1355}/I_{1550})/(I_{1375}/I_{1580})$ – сродства гемоглобина к лигандам, прежде всего к O_2 , I_{1375}/I_{1172} – изменений конформации пиролов.

Статистический анализ полученных данных производили с использованием программы «Statistica 13.0» (описательная статистика, оценка нормальности распределения показателя в выборке проведена с использованием критерия Z-Колмогорова–Смирнова, для определения достоверности отличий в несвязанных выборках использовали параметрический t-критерий Стьюдента, непараметрический U-критерий Мана–Уитни, корреляционный анализ проводили с расчетом коэффициента Пирсона r).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ КР-спектров гемоглобина здоровых доноров и больных ишемическим инсультом показал, что конформационная структура гемопорфирина и, как следствие, кислородсвязывающая способность гемоглобина в эритроцитах больных имеют существенные отличия (рис. 1).

Анализ кислородтранспортной способности проводили, рассчитывая следующие показатели: относительное количество HbO_2 ($I_{1375}/(I_{1355} + I_{1375})$), способность Hb связывать лиганды (I_{1355}/I_{1550}), способность Hb выделять лиганды (I_{1375}/I_{1580}), сродство Hb к ли-

гандам, в первую очередь к O_2 ($I_{1355}/I_{1550})/(I_{1375}/I_{1580})$, выраженность симметричных и асимметричных колебаний пиррольных колец (I_{1375}/I_{1172}) (табл. 2).

Величина отношения $I_{1375}/(I_{1355} + I_{1375})$ у пациентов с ИИ уменьшается в среднем на 7,1 %, 12,5 % и 16,1 % соответственно при легкой, средней и тяжелой формах заболевания по отношению к контролю, что свидетельствует об уменьшении содержания в эритроцитах больных с ишемическим инсультом оксигемоглобина. Достоверные изменения зарегистрированы в группах 2 и 3.

Показано, что у больных с ИИ увеличивается способность Hb связывать лиганды (I_{1355}/I_{1550}) по сравнению с контролем в среднем на 34,7 %, 40,3 % и 47,2 % соответственно при легкой, средней и тяжелой формах заболевания. При этом способность Hb выделять лиганды (I_{1375}/I_{1580}) увеличивается на 9,9 %, 19,7 % и 23,9 % при легкой, средней и тяжелой формах заболевания соответственно. Отметим, что в количественном отношении способность гемоглобина связывать лиганды (в том числе O_2) изменяется более значимо по сравнению с изменением способности гемоглобина выделять лиганды, то есть диспропорционально, что указывает на изменение кислородтранспортной способности эритроцитов у пациентов с ОНМК, причем данные изменения более выражены при тяжелой форме ИИ.

При этом растет на 30,1 %, 29,0 % и 47,3 % соответственно при легкой, средней и тяжелой формах заболевания величина отношения ($I_{1355}/I_{1550})/(I_{1375}/I_{1580})$, указывающая на сродство гемоглобина к лигандам, в первую очередь к O_2 , что указывает

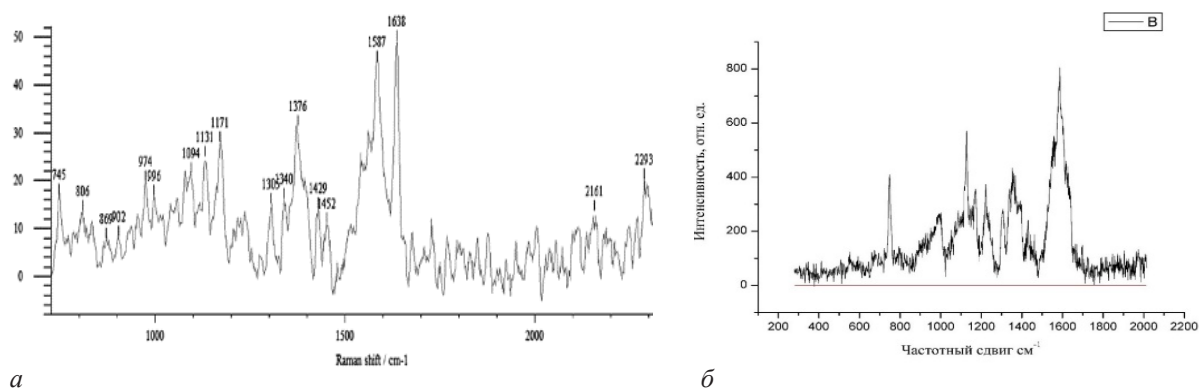


Рис. 1. Спектр КР гемоглобина в норме (а) и при тяжелой форме ишемического инсульта (б)
Fig. 1. Raman spectrum of erythrocyte hemoglobin in normal (a) and in severe ischemic brain stroke (b)

Таблица 2

Показатели КР-спектра гемоглобина доноров и больных с ишемическим инсультом различной степени тяжести (M±m)

Table 2

Parameters of the Raman spectrum of hemoglobin in donors and patients with ischemic stroke of different severity (M±m)

Показатель	Контроль (группа 1), n=20	Легкая форма (группа 2), n=20	Среднетяжелая форма (группа 3), n=20	Тяжелая форма (группа 4), n=20
Содержание окси-Нб ($I_{1375}/(I_{1355}+I_{1375})$)	0,56±0,02	0,52±0,02 p=0,175353	0,49±0,03 p=0,068966	0,47±0,02 p=0,005455
Способность всего Нб в пробе связывать лиганды (в том числе O ₂) (I_{1355}/I_{1550})	0,72±0,02	0,97±0,08 p=0,007528	1,01±0,05 p=0,000049	1,06±0,05 p=0,000008
Относительная способность Нб выделять лиганды (I_{1375}/I_{1580})	0,71±0,03	0,78±0,04 p=0,179499	0,85±0,04 p=0,012305	0,88±0,04 p=0,003408
Сродство Нб к лигандам, в первую очередь, O ₂ ($I_{1355}/I_{1550})/(I_{1375}/I_{1580})$)	0,93±0,04	1,21±0,09 p=0,011240	1,20±0,07 p=0,003806	1,37±0,10 p=0,000771
Изменение конформации пирролов (I_{1375}/I_{1172})	1,26±0,04	0,99±0,04 p=0,000177	0,93±0,04 p=0,000020	0,70±0,06 p=0,000001

Примечание: расчет статистических критериев и определение p произведено при сравнении показателей с группой «норма», достоверными считали отличия при p<0,05.

на устойчивость образуемого оксигемоглобинового комплекса и является весомым аргументом о нарушении кислородтранспортной способности гемоглобина вследствие повышения способности связывать лиганды и понижения относительной способности отдавать их. Ранее было показано, что одной из причин нарушения кислородтранспортной способности гемоглобина выступают свободные радикалы и продукты перекисидации липидов, образующихся при окислительном стрессе [7]. При этом образование межбелковых сшивок, инициируемых свободными радикалами, напрямую может приводить к нарушению кислородтранспортной функции эритроцитов при ишемическом инсульте.

Понижение на 26,0 % величины отношения I_{1375}/I_{1172} , используемого для оценки колебаний пиррольных колец, свидетельствует о конформационных изменениях пирролов и гемоглобина эритроцитов у больных с ишемическим инсультом, которые определяют преобладающую способность гемоглобина связывать, по сравнению с менее выраженной способностью отдавать кислород.

Таким образом, полученные данные указывают на изменение конформации гемоглобина и частичное

уменьшение кислородтранспортной функции эритроцитов при ишемическом инсульте свидетельствуют о понижении концентрации кислорода в комплексе с гемоглобином, происходящем на фоне выраженного увеличения способности гемоглобина связывать лиганды и гораздо меньшего роста способности гемоглобина выделять лиганды.

Нами была проведена детальная оценка нарушений кислородтранспортной функции эритроцитов при ОНМК различной степени тяжести как одного из важнейших патогенетических механизмов угнетения активности кислородзависимых процессов, в том числе в зоне ишемии.

При различных заболеваниях, в патогенезе которых участвует ишемия, изменение функциональной активности эритроцитов может иметь важнейшее адаптационно-компенсаторное значение, связанное с необходимостью поддерживать клетки поврежденных тканей и органов в жизнеспособном состоянии [9, 10]. В случае угнетения кислородтранспортной функции эритроцитов крови доставка кислорода в клетки ограничивается, что может выступать в качестве одного из механизмов усиления патологического процесса в тканях и органах при ишемии.

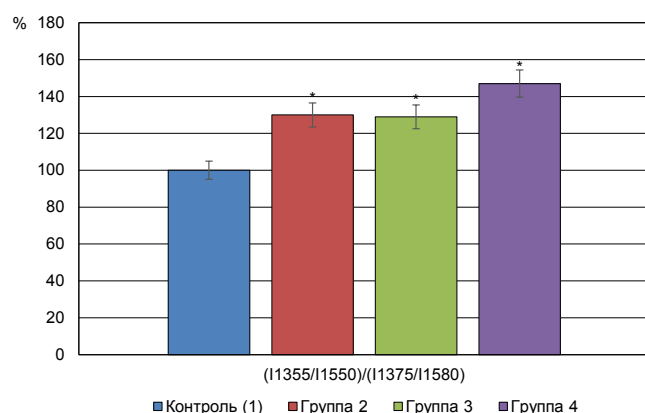


Рис. 2. Изменение сродства гемоглобина к лигандам у больных с ишемическим инсультом в зависимости от тяжести заболевания: норма – контрольная группа 1, группа 2 – легкая степень тяжести ОНМК; группа 3 – средняя степень тяжести ОНМК; группа 4 – тяжелая форма ОНМК; * – достоверность отличия от контроля при $p < 0,05$

Fig. 2. The changes of the hemoglobin affinity to ligands in patients with ischemic stroke depending on the severity of the disease: norm – control group 1, group 2 – mild severity of stroke; group 3 – moderate severity of stroke; group 4 – severe form of stroke; * – significance of difference from control at $p < 0,05$

Для оценки кислородтранспортной функции эритроцитов применялся метод РАМАН-спектроскопии. Анализ спектров КР гемоглобина показал, что у больных с ишемическим инсультом изменяется конформационная структура гемопорфирина и, как следствие, уменьшается возможность отдавать лиганды относительно способности гемоглобина к их связыванию, максимально данный дисбаланс отмечается при тяжелой форме заболевания. Расчет сродства гемоглобина к лигандам (в том числе O_2) наглядно демонстрирует его увеличение при увеличении тяжести ОНМК (рис. 2).

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие достоверной заметной (по шкале Чеддока) взаимосвязи между конформационными изменениями молекулы гемоглобина по данным РАМАН-спектроскопии и тяжестью ИИ по шкале NIHSS ($r=0,678-0,901$, $p < 0,05$).

Повышение сродства гемоглобина к лигандам, в первую очередь к O_2 , у больных с ишемическим инсультом и формирование устойчивого оксигемоглобинового комплекса можно рассматривать двояко, т. к. понимание истинного патогенетического значения нуждается в дополнительных исследованиях. С одной стороны, вполне вероятно, что повышение сродства гемоглобина к кислороду за счет увеличения формирования его полимеризованных вариантов, можно рассматривать как адаптационный механизм, который увеличивает потенциальную эффективность данной формы гемоглобина в условиях ацидоза (по аналогии с фетальным гемоглобином), неизбежно сопровождающего гипоксию. С другой стороны, выявленный эффект формирования устойчивого оксигемоглобинового комплекса может являться одним из механизмов нарушения кислородтранспортной функции эритроцитов при ишемическом инсульте и в итоге становится дополнительным звеном в цепи патогенеза расширения зоны ишемического повреждения.

Величина показателя I_{1375}/I_{1172} , характеризующая колебательную активность пиррольных колец, у

больных с ишемическим инсультом уменьшается, что свидетельствует о конформационных изменениях пирролов, в результате чего гем приобретает «скрученную» конфигурацию [8], а эритроциты становятся способны связывать кислород более эффективно, чем отдавать его.

В заключение следует отметить, что при ишемическом инсульте в эритроцитах изменяется конформация гемоглобина, увеличивается его сродство к лигандам, в том числе и к кислороду, модифицируется его кислородтранспортная функция. Выявленные изменения коррелируют с тяжестью ОНМК. В перспективе развития темы оценка кислородтранспортной активности эритроцитов позволит проанализировать значение конформационных изменений гемоглобина в прогрессировании гипоксии как важнейшего звена патогенеза ишемического инсульта.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflicts of interest.

Литература / References

1. Papadopoulos C, Anagnostopoulos K, Tsiptis D, Karatzetou S, Liaptis E, Lazaridou IZ, Kokkoti C, Makri E, Ioannidou M, Aggelousis N, Vadiokias K. Unexplored Roles of Erythrocytes in Atherothrombotic Stroke. *Neurol Int.* 2023; 15(1):124-139. Doi: 10.3390/neurolint15010011.
2. Huang J, Biessels GJ, de Leeuw FE, Li Y, Skoog I, Mok V, Chen C, Hilal S. Cerebral microinfarcts revisited: Detection, causes, and clinical relevance. *Int J Stroke.* 2023; 17474930231187979. Doi: 10.1177/17474930231187979.
3. Jiang M, Shen J, Muhammad B, Geng D. Red blood cell distribution width to platelet ratio predicts early neurological deterioration in acute ischemic stroke patients receiving intravenous thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2023; 32(7):107146. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107146.
4. Liu F, Yang P, Wang Y, Shi M, Wang R, Xu Q, Peng Y, Chen J, Zhang J, Wang A, Xu T, Zhang Y, He J. HS-CRP Modifies the Prognostic Value of Platelet Count for Clinical Outcomes After Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc.* 2023; 12(14):e030007. Doi: 10.1161/JAHA.123.030007.
5. Jiang M, Shen J, Muhammad B, Geng D. Red blood cell distribution width to platelet ratio predicts early neurological deterioration in acute ischemic stroke patients receiving intravenous thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2023; 32(7):107146. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107146.
6. Нечипуренко Н.И., Пашиковская И.Д., Сидорович Р.Р. и др. Нарушения кислородтранспортной функции крови, показателей гемостаза и функционального состояния эндотелия у пациентов с разорвавшимися артериальными аневризмами и развитием отсроченной церебральной ишемии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 34–43. [Nechipurenko NI, Pashkovskaya ID, Sidorovich RR, Stepanova YuI, Ahremchuk AI, Zmachynskaya OL. The disorders of blood oxygen transport function, hemostasis indicators and endothelium functional state in patients with ruptured arterial aneurysms and the development of delayed cerebral ischemia. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2023; 22(2):34-43. (In Russ.).] Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-34-43.
7. Власова Т.И., Сидоренко А.Н., Кондюрава Е.В. и др. Кислородтранспортная способность эритроцитов при хроническом пародонтите // Вестн. урал. мед. акад. науки. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 33–41. [Vlasova TI, Sidor

renko AN, Kondjurava EV, Tashina EA, Akimov VV, Fedos'kina AS, Kosynkina DD. Ogen transport ability of erythrocytes in chronic periodontitis. *J Ural Med Acad Sci*. 2020;17(1):33-41. (In Russ.))]. Doi: 10.22138/2500-0918-2020-17-1-33-41.

8. Изучение конформации гема и глобина фракционированных эритроцитов крыс с помощью метода спектроскопии комбинационного рассеяния света / Юшков Б.Г., Зуев М.Г., Бриллиант С.А., Васин А.А. // Биофизика. – 2023. – Т. 68, № 1. – С. 33–40. [Yushkov BG, Zuev MG, Brilliant SA, Vasin AA. Study of heme and globin conformation of fractionated rat erythrocytes using Raman spectroscopy. *Biophysics*. 2023;68(1):33-40. (In Russ.))]. Doi: 10.31857/S0006302923010040.

9. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Петелина Т.И. Клинический эффект, изменение липидной структуры эритроцитарной мембраны и микроциркуляции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца под влиянием лазеротерапии // Вopr. курортол., физиотер. и леч. физ. культ. – 2022. – Т. 99, № 2. – С. 5–12. [Vasiliev AP, Streltsova NN, Petelina TI. Clinical effect, changes in the lipid structure of the erythrocyte membrane and microcirculation in patients with arterial hypertension in combination with coronary heart disease under the influence of laser therapy. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2022;99(2):5-12. (In Russ.))]. Doi: 10.17116/kurort2022990215.

10. Belcher DA, Lucas A, Cabrales P, Palmer AF. Tumor vascular status controls oxygen delivery facilitated by infused polymerized hemoglobins with varying oxygen affinity. *PLoS Comput Biol*. 2020;16(8):e1008157. Doi: 10.1371/journal.pcbi.1008157.

Информация об авторах

Трофимов Александр Владимирович – ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии медицинского, ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», г. Саранск, Россия, e-mail: trofimovav@yandex.ru, ORCID: 0009-0008-4989-8989.

Карасев Александр Анатольевич – зав. неврологическим отделением, Мордовская республиканская центральная клиническая больница, г. Саранск, Россия, e-mail: karasev@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1747-3619.

Власова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии медицинского института, ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия, e-mail: v.t.i@bk.ru, ORCID: 0000-0002-2624-6450.

Authors information

Trofimov Alexander V. – Assistant of the Department of Normal and Pathological Physiology, Medical Institute, Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: trofimovav@yandex.ru, ORCID: 0009-0008-4989-8989.

Karasev Alexander A. – Head, Neurological Department, Mordovia Republican Central Clinical Hospital, Saransk, Russia, e-mail: karasev@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1747-3619.

Vlasova Tatyana I. – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head, Department of Normal and Pathological Physiology, Medical Institute, Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russia, e-mail: v.t.i@bk.ru, ORCID: 0000-0002-2624-6450.