

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 576.31:612.086

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕФЕРЕНТНЫХ ИНТЕРВАЛОВ ДЛЯ ПАРАМЕТРОВ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ РАЗМЕРЫ ЭРИТРОЦИТОВ

Ковалева Д. Д., Позднякова П. В., Хими́на М. В., Колесов А. А.,
Улитина А. С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Улитина Анна Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: anna.s.ulitina@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 10.05.2023
и принята к печати 02.06.2023.

РЕЗЮМЕ

Введение. Атомно-силовая микроскопия (АСМ) — передовой высокотехнологичный метод визуализации клеток и субклеточных структур с широкими перспективами применения в клинической лабораторной диагностике. Чтобы эффективно использовать АСМ в практической медицине, необходимо установить референтные интервалы (РИ) для исследуемых биологических объектов, в частности для эритроцитов. **Цель.** Определить РИ для параметров АСМ, характеризующих размеры эритроцитов у здоровых индивидуумов. **Материалы и методы.** В исследование были включены 32 донора крови в возрасте 18–60 лет (22 мужчины, 10 женщин). Всем участникам были выполнены световая микроскопия мазка цельной крови, клинический анализ крови, измерение уровня ферритина в сыворотке, АСМ эритроцитов. Статистическая обработка была произведена в программе SPSS с использованием параметрических критериев. РИ были рассчитаны по ГОСТ Р 53022.3-2008. **Результаты и обсуждение.** В обследованной выборке значения параметров клинического анализа крови и ферритина сыворотки не выходили за пределы РИ. По результатам световой микроскопии, у всех участников эритроциты были представлены нормоцитами неизменной формы. Таким образом, обследованная нами группа доноров продемонстрировала способность служить референтной выборкой для определения РИ в отношении параметров АСМ, характеризующих размеры эритроцитов. Нами были рассчитаны РИ и их доверительные интервалы для минимальной и максимальной высоты, минимального и максимального диаметра нормоцитов. **Заключение.** Полученные нами результаты вносят вклад в развитие клинической методологии АСМ и подтверждают целесообразность дальнейших исследований по оценке параметров АСМ, характеризующих размеры эритроцитов, и их РИ на увеличенных выборках здоровых индивидуумов различных возрастных групп.

Ключевые слова: атомно-силовой микроскоп, лабораторная диагностика, референтный интервал, эритроцит.

Для цитирования: Ковалева Д.Д., Позднякова П.В., Хими́на М.В., Колесов А.А., Улитина А.С. Определение референтных интервалов для параметров атомно-силовой микроскопии, характеризующих размеры эритроцитов. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2023; 3(4):20-29. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-20-29.

DETERMINATION OF REFERENCE INTERVALS FOR ATOMIC FORCE MICROSCOPY PARAMETERS CHARACTERIZING ERYTHROCYTE SIZE

Kovaleva D. D., Pozdnyakova P. V., Khimina M. V., Kolesov A. A., Ulitina A. S.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ulitina Anna S.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: anna.s.ulitina@yandex.ru

Received 10 May 2023; accepted 02 June 2023.

ABSTRACT

Introduction. Atomic force microscopy (AFM) is the cutting-edge method for imaging of cells and subcellular structures, and it has wide application prospects in the laboratory diagnostics. For AFM effective using in practical medicine, it is necessary to determine the reference intervals (RI) for biological objects, particularly for erythrocytes (red blood cells). **Aim.** To determine the RI for AFM parameters characterizing erythrocyte size in healthy subjects. **Materials and Methods.** 32 blood donors aged 18–60 (22 males, 10 females) were enrolled into the study. All the participants have undergone light microscopy of a whole blood smear, clinical blood test, determination of the serum ferritin level, and AFM imaging of erythrocytes. Statistical analysis was done with SPSS, and parametrical criteria were used. RI were calculated according to the GOST (Russian State Standard) R 53022.3-2008. **Results and Discussion.** In all the participants, both all the parameters of clinical blood test and the ferritin serum level, were within their RI. According to light microscopy, in all the participants, erythrocytes were normocytes with unchanged form. So, investigated subjects showed their applicability to be used as the reference group for the determination of RI for AFM parameters characterizing erythrocyte size. We calculated RI and their confidential intervals for the following size parameters: minimal and maximal normocyte height, minimal and maximal normocyte diameter. **Conclusion.** Our results contribute to the development of AFM clinical methodology. Our

results confirm the advisability of further investigations dedicated to the RI determination for AFM parameters characterizing erythrocyte size in increased samples of healthy subjects of different age groups.

Key words: atomic force microscope, erythrocyte, laboratory diagnostics, reference interval.

For citation: Kovaleva DD, Pozdnyakova PV, Khimina MV, Kolesov AA, Ulitina AS. Determination of reference intervals for atomic force microscopy parameters characterizing erythrocyte size. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2023; 3(4):20-29. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-4-20-29.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время электронная микроскопия является одним из основных методов развития научного и технического потенциала как исследовательских, так и практических работ в биологии и медицине. Важное направление в медицине — изучение наноструктур биологического происхождения: их морфологии, процессов синтеза и взаимодействия друг с другом. Компьютерное моделирование исследуемых поверхностей клеток, фосфолипидных мембран, внутриклеточного матрикса, а также методы получения информации об их свойствах представляют собой современную методологию медицинских и биологических экспериментальных исследований в области электронной микроскопии [1].

В последние годы, благодаря возникшей потребности в расширении арсенала методов биомедицинской визуализации, все больший интерес специалистов вызывает зондовое сканирование. Атомно-силовая микроскопия (рис. 1), изобретенная еще в 1980-х гг., набирает популярность как перспективный высокотехнологичный подход, позволяющий исследовать не только морфологию, физические и биомеханические характеристики живых клеток и их молекулярных компонентов на наноуровне, но и структуру ДНК [1, 2].

Атомно-силовой микроскоп (АСМ, англ. AFM — atomic force microscope) является сканирующим зондовым микроскопом высокого разрешения. Имея предел разрешения до 0,01 нм, АСМ позволяет наблюдать при комнатной температуре как твердые объекты, так и структуры в растворе,



Рис. 1. Общий вид атомно-силового микроскопа «Интегра Прима» (ООО «НТ-МДТ», Россия) в рабочей обстановке в учебно-научной лаборатории кафедры лабораторной медицины с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования НМИЦ им. В. А. Алмазова (собственное фото авторов)

что важно для медицинских и биологических исследований. В настоящее время данный прибор используется для определения рельефа поверхности с разрешением от десятков ангстрем до атомарного уровня. Также важнейшей особенностью АСМ является возможность получать объемные (3D) изображения биологических объектов, например, фосфолипидных мембран клеток, оценивать их размеры и конфигурации во всех трех измерениях, изменения упругости (модуля Юнга), визуализировать структурную конфигурацию внутриклеточных соединений. Эти свойства АСМ делают его незаменимым при получении изображений клеточных и субклеточных наноструктур при изучении патогенеза заболеваний и в их дифференциальной диагностике [1, 3, 4]. В ряде исследований при помощи АСМ был проведен анализ клеток с клинически значимыми мутациями для изучения структур клеточных мембран, аномалий цитоскелета и дефектов сократимости (рис. 2) [4–7].

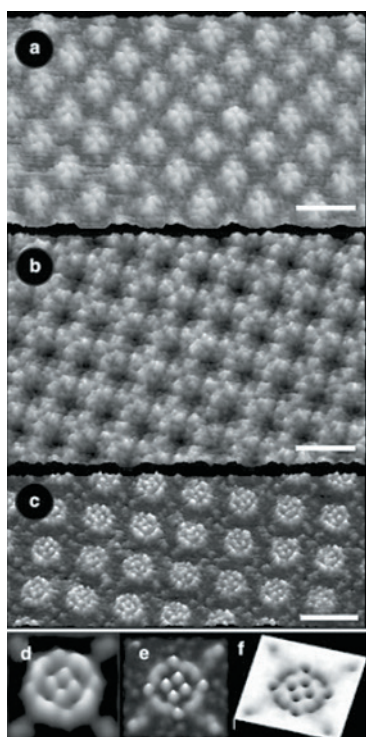


Рис. 2. Пример использования атомно-силового микроскопа для анализа структур клеточных мембран: топография поверхностей разных конформаций аквапоринов [6]

АСМ имеет в своей конструкции физический зонд (острый наконечник), который сканирует и отображает поверхность и биомеханические характеристики образца. Сканирующий блок включает в себя кантилевер, на котором закреплен зонд,

и лазер. Лазерный луч направлен на поверхность кантилевера, отражается от нее и собирается матрицей фотодиодов. Каждый раз, когда зонд взаимодействует с образцом, кантилевер изгибается, и его отклонение детектируется как изменение токов, передаваемых фотодиодами (рис. 3). Таким образом, АСМ состоит из пьезоэлектрического сканера, источника лазерного излучения, позиционно-чувствительного фотодиодного детектора и контроллера. Лазерный луч отображает на детекторе даже небольшие отклонения кантилевера, когда он сканирует поверхность образца с высокой чувствительностью к силам межмолекулярного взаимодействия [8]. Появление «возвышенностей» или «впадин» под острием приводит к изменению силы, действующей на зонд и, следовательно, к изменению величины изгиба кантилевера. Следовательно, регистрируя величину изгиба, можно получить изображение рельефа поверхности. Под силами, действующими между зондом и образцом, в первую очередь подразумевают Ван-дер-Ваальсовы связи, которые на больших расстояниях обеспечивают притяжение, а на малых — отталкивание.

В АСМ используются три режима работы: контактный (англ. contact mode); полуконтактный (англ. semi-contact mode или tapping mode); бесконтактный (англ. non-contact mode) [1]. Самым простым из них является контактный режим: зонд находится в постоянном контакте с образцом, сканируя поверхность с постоянной силой. Для исследования клеток наиболее информативен полуконтактный режим АСМ, при котором кантилевер колеблется на своей резонансной частоте и только периодически контактирует с образцом [9]. В полуконтактном режиме АСМ сигналы высоты, амплитуды и фазы могут использоваться для получения изображений с различной контрастностью. При амплитудной обратной связи фазовый сигнал чувствителен к свойствам материала образца, таким как его вязкоупругость.

Принципиальным преимуществом метода АСМ по сравнению с классической световой микроскопией является возможность получения трехмерного (3D) изображения. В частности, у эритроцитов АСМ позволяет визуализировать и количественно охарактеризовать не только форму и диаметр центрального просветления, но и наличие различных образований на цитоплазматической мембране [10–12]. В полуконтактном режиме кантилевер касается образца только в нижнем полупериоде колебаний, осуществляя «приземление» на поверхность [1]. При сканировании в соответствии с рельефом поверхности образца возникает отклонение текущей величины амплитуды колебаний кантилевера. Обратная связь

стремится поддерживать заданный уровень амплитуды колебаний кантилевера, точнее, уровень сигнала, пропорционального амплитуде. Сила, действующая на зонд со стороны поверхности, приводит к изгибу кантилевера и сдвигу амплитуды и частоты. По характеристикам этого сдвига можно судить о рельефе исследуемой поверхности (рис. 4) [12].

Для эффективного использования АСМ в практике клинической лабораторной диагностики необходимо изучить методологию режимов, а также установить референтные интервалы (РИ) для исследуемых параметров клеток с применением статистических методов установления РИ в соответствии со стандартами расчетов аналитических

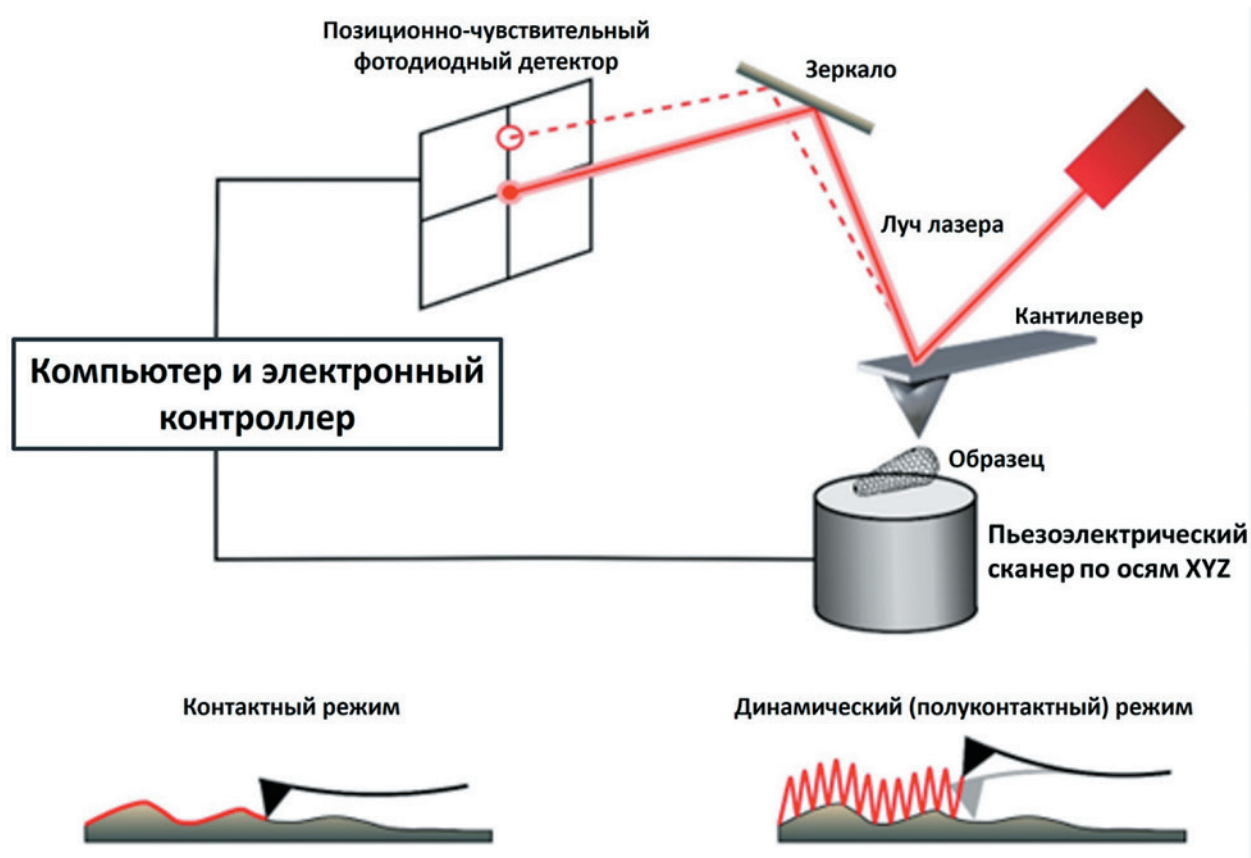


Рис. 3. Схема устройства атомно-силового микроскопа и принцип работы его зонда в различных режимах ([7], с модификациями)

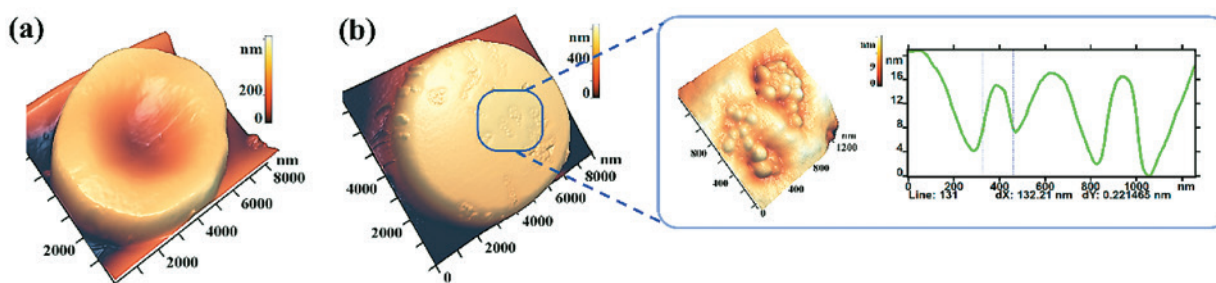


Рис. 4. Визуализация рельефа поверхности эритроцитов с помощью атомно-силового микроскопа в воздушной среде: 4а — контрольный эритроцит (10 × 10 мкм); 4б — эритроцит после воздействия гемина (10 × 10 мкм), участок его поверхности (2 000 × 2 400 нм) с зернистыми структурами и профиль доменной структуры [12]

характеристик лабораторного метода и оценки его клинической информативности.

Таким образом, целью нашей работы явилось определение референтных интервалов для параметров атомно-силовой микроскопии, характеризующих размеры эритроцитов у здоровых индивидуумов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группа обследованных лиц. В исследовании приняли участие 32 регулярных донора крови в возрасте 18–60 лет, из них 10 женщин (31 %) и 22 мужчины (69 %), подписавших информированное согласие на включение в исследование. Ни у кого из участников не были выявлены медицинские противопоказания к донации, что позволило классифицировать их как практически здоровых лиц.

Лабораторные методы исследования. У каждого участника исследования был получен образец периферической крови путем пункции кубитальной вены после кратковременного (не более 1 мин) наложения жгута в положении обследуемого «лёжа в донорском кресле» с помощью двухкомпонентных систем для забора крови в одноразовые полипропиленовые пробирки типа Vacuette с антикоагулянтом ЭДТА-К2. Данный биоматериал (цельная кровь) был использован для выполнения следующих лабораторных тестов: 1) мазок на стекле с окрашиванием по Романовскому-Гимзе с последующей световой микроскопией клеток крови с помощью микроскопа CX23LED RFS-1 (OLYMPUS, Япония); 2) клинический анализ крови на автоматическом гематологическом анализаторе NX-350 (Sysmex, Япония); 3) оценка морфологии эритроцитов с помощью АСМ «Интегра Прима» (ООО «НТ-МДТ», Россия) в полуконтактном режиме сканирования в воздушной среде классического неокрашенного мазка цельной крови на стекле. Также у всех участников исследования был измерен уровень ферритина сыворотки крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Architect (Abbott, США).

Статистические методы исследования. Статистическая обработка результатов была выполнена с помощью пакета компьютерных программ SPSS (IBM, США). Количественные параметры в таблицах представлены в виде медиан и межквартильных интервалов. Для сравнения количественных переменных использовали параметрические статистические методы, различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,050$. Расчет РИ был выполнен в соответствии с ГОСТ Р 53022.3-2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных

исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии РФ от 18.12.2008 № 557-ст) [13] с использованием следующих формул: среднее квадратичное отклонение (S):

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n}}$$

, где n — объем выборки, x — варианта, $\bar{x}$ — среднее арифметическое значение;

коэффициент вариации (C_v):

$$V = \frac{\sigma \cdot 100}{\bar{x}}$$

, при этом:

$C_v < 10\%$ — низкое разнообразие признака;

$C_v = 10\text{--}20\%$ — среднее разнообразие признака;

$C_v > 20\%$ — высокое разнообразие признака.

Для расчета точности определения границ РИ были определены их доверительные интервалы с 90%-ной вероятностью по формуле:

$A \pm 2,81S/\sqrt{n}$, где A — значение границы РИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В обследованной нами выборке значения параметров клинического анализа крови доноров не выходили за пределы РИ (табл. 1).

У доноров-женщин были выявлены более низкие значения таких параметров клинического анализа крови, как содержание эритроцитов и гемоглобина, гематокрит, среднее содержание и средняя концентрация гемоглобина в эритроците ($p < 0,050$); при этом у женщин имелась тенденция к более высокому индексу распределения эритроцитов по объему, но различия с мужчинами по этому параметру не достигали уровня статистической значимости. Уровень ферритина в сыворотке крови доноров составил 62 [49–79] мг/л у женщин и 57 [22–92] мг/л у мужчин и также не выходил за пределы РИ (12–120 и 15–200 мг/л соответственно). Полученные нами результаты соответствуют данным литературы [14, 15]. По результатам световой микроскопии, у всех обследованных лиц эритроциты были представлены нормоцитами, а измененные формы эритроцитов в проанализированных полях зрения отсутствовали.

Таким образом, обследованная нами группа доноров продемонстрировала способность служить референтной выборкой для определения РИ в от-

ношении параметров АСМ, характеризующих размеры эритроцитов.

Для оценки размеров эритроцитов с использованием АСМ нами были определены минимальная и максимальная высота (h_min и h_max, мкм) а также минимальный и максимальный диаметр (d_min и d_max, мкм) клеток, морфологически соответствующих нормоцитам (рис. 5; табл. 2).

РИ представляет собой ограниченный референтными пределами и статистически охарактеризованный диапазон значений результатов лабораторных исследований определенного аналита, полученных при обследовании одного индивидуума или группы лиц, отобранных по специальным критериям [13]. Для определения РИ нами были рассчитаны средние значения, среднеквадратич-

Таблица 1. Параметры клинического анализа крови в обследованной выборке доноров (N = 32)

Параметры	Мужчины (N = 22)	Женщины (N = 10)	Референтные интервалы
Эритроциты (RBC), $\times 10^{12}/л$	4,9 [4,3–5,5]	4,7 [4,2–5,2] *	4,3–5,5
Гемоглобин (HGB), г/л	154 [140–168]	135 [123–147] *	130–160
Гематокрит (HCT), %	43 [37–49]	41 [37–44] *	36–49
Средний объем эритроцита (MCV), фл	86 [80–91]	85 [81–88]	80–95
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	30 [29–31]	28 [28–29] *	27–31
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/л	344 [324–363]	340 [325–354] *	320–360
Индекс распределения эритроцитов по объему (RDW-SD), фл	41 [37–44]	42 [39–45]	37–47
Индекс распределения эритроцитов по объему (RDW-CV), %	12,2 [11,7–12,7]	13,2 [12,5–13,7]	11,6– 14,8

* $p < 0,050$ при сравнении с мужчинами

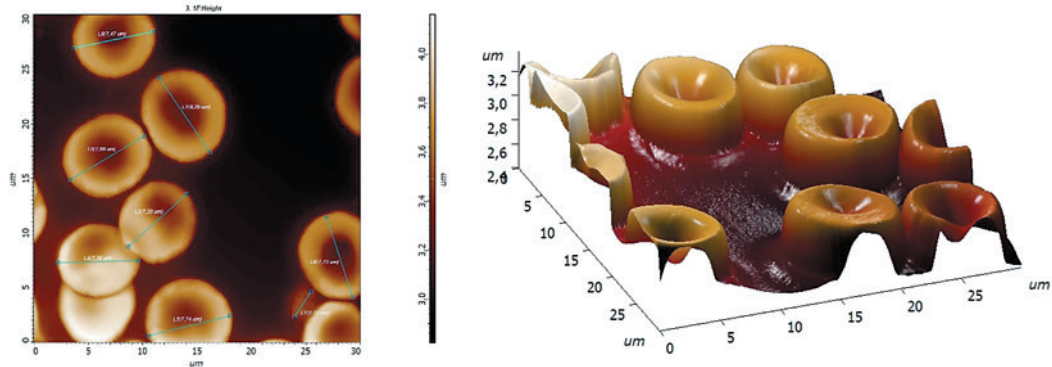


Рис. 5. Визуализация эритроцитов нормальной формы с помощью атомно-силовой микроскопии в двумерном (2D) и трехмерном (3D) форматах (собственное фото авторов)

ные отклонения и коэффициенты вариации (C_v) диаметра и высоты эритроцитов. В обследованной нами выборке параметры, характеризующие высоту эритроцитов ($h_{\min}$ и $h_{\max}$), продемонстрировали среднее разнообразие признака ($C_v = 20\%$), а параметры, характеризующие диаметр эритроцитов ($d_{\min}$ и $d_{\max}$), продемонстрировали низкое разнообразие признака ($C_v = 9\%$ и 5% соответственно). Для расчета точности определения границ РИ были определены их доверительные интервалы, то есть интервалы значений, в которых с заданной вероятностью находится значение данного параметра. Результаты расчетов представлены в таблице 3.

Метод АСМ открывает широкие перспективы для использования в фундаментальных исследовательских работах и в практике клинической лабораторной диагностики при различных заболеваниях, позволяя хорошо визуализировать измененные

клетки. Выполненное нами пилотное исследование эритроцитов у пациентов с различной патологией показало возможности АСМ в визуализации изменений формы клеток, которые могут быть ассоциированы с нарушением функционирования эритроцитов (рис. 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. АСМ является передовым высокотехнологичным методом визуализации различных объектов, в том числе клеток и субклеточных структур человеческого организма, что открывает широкие перспективы для применения этого подхода в клинической лабораторной медицине для диагностики различных патологий у пациентов. В ряде случаев АСМ способен заменить дорогостоящие, громоздкие и сложные в эксплуатации и пробоподготовке электронные микроскопы высокого разрешения.

Таблица 2. Параметры атомно-силовой микроскопии, характеризующие размеры эритроцитов в обследованной выборке доноров (N = 32)

Параметры	Мужчины (N = 22)	Женщины (N = 10)	Референтные интервалы
$h_{\min}$, мкм	0,6 [0,4–0,8]	0,5 [0,4–0,6]	0,3–0,8
$h_{\max}$, мкм	0,8 [0,6–1,0]	0,8 [0,5–1,0]	0,4–1,1
$d_{\min}$, мкм	7,2 [5,9–8,4]	7,2 [6,5–7,9]	5,8–9,0
$d_{\max}$, мкм	9,2 [8,4–10,0]	9,2 [8,7–10,0]	7,9–10,3

Таблица 3. Рассчитанные статистические данные для определения референтных интервалов параметров атомно-силовой микроскопии, характеризующих размеры эритроцитов в обследованной выборке доноров (N = 32)

Параметры	Среднее арифметическое ($\bar{x}$)	Средне-квадратичное отклонение (S)	Коэффициент вариации (C_v)	Доверительный интервал (90 % вероятность)
$h_{\min}$, мкм	0,50	0,10	20 %	[0,25–0,34] [0,65–0,76]
$h_{\max}$, мкм	0,70	0,14	20 %	[0,35–0,49] [0,91–1,05]
$d_{\min}$, мкм	7,40	0,63	9 %	[5,79–6,41] [8,39–9,01]
$d_{\max}$, мкм	9,20	0,48	5 %	[7,90–8,38] [9,82–10,3]

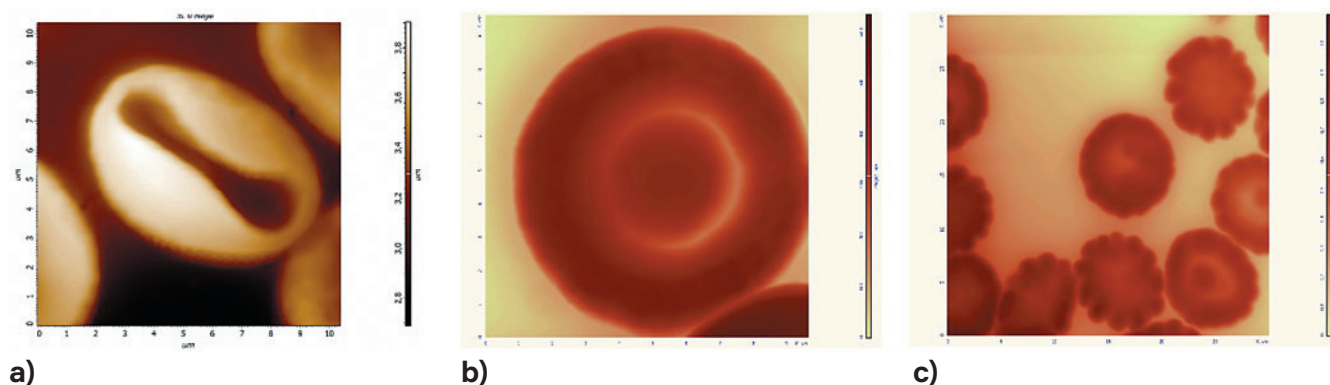


Рис. 6. Визуализация эритроцитов с морфологическими изменениями с помощью атомно-силовой микроскопии: а — стоматоцит, б — мишеневидный эритроцит, с — эхиноцит (собственное фото авторов)

2. Чтобы эффективно использовать АСМ в практической медицине и иметь возможность корректно трактовать полученные результаты, необходимо установить РИ для исследуемых биологических объектов, в частности, для эритроцитов, в соответствии с официально утвержденным статистическим подходом, изложенным в ГОСТ Р 53022.3-2008.

3. В данном исследовании нами было установлено, что группа практически здоровых индивидуумов (кадровых доноров крови) способна служить референтной выборкой для определения РИ в отношении параметров АСМ, характеризующих размеры эритроцитов.

4. В данном исследовании нами были детектированы РИ для параметров АСМ, характеризующих размеры эритроцитов в референтной выборке, и было установлено, что их средние значения находятся в пределах РИ, рассчитанных по ГОСТ Р 53022.3-2008. Полученные нами результаты вносят вклад в развитие клинической методологии АСМ и подтверждают целесообразность дальнейших углубленных исследований по оценке параметров АСМ, характеризующих размеры эритроцитов, и их РИ на увеличенных выборках здоровых индивидуумов различных возрастных групп.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Xia F; Youcef-Toumi K. Review: Advanced Atomic Force Microscopy Modes for Biomedical Research. Biosensors. 2022; 12: 1116. DOI:10.3390/bios12121116.

2. Биннинг Г., Рорер Х. Сканирующая туннельная микроскопия — от рождения к юности//Нобелевские лекции по физике. 1986. УФН, т. 154 (1988). Вып. 2. С. 261.

3. Kurek A, Kłosowicz E, Sofińska K, et al. Methods for Studying Endometrial Pathology and the Potential of Atomic Force Microscopy in the Research of Endometrium. Cells. 2021; 10(2): 219. DOI:10.3390/cells10020219.

4. Peña B, Abdel-Hafiz M, Cavaşin M, et al. Atomic Force Microscopy (AFM) Applications in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. Int J Mol Sci. 2022; 23(7): 3700. DOI:10.3390/ijms23073700.

5. Kaczmarek M, Grosicki M, Bulat K, et al. Temporal sequence of the human RBCs' vesiculation observed in nano-scale with application of AFM and complementary techniques. Nanomedicine: NBM. 2020; 28: 102221.

6. Frederix PLTM, Bosshart PD, Engel A. Atomic Force Microscopy of Biological Membranes. Biophysical Journal. 2009; 96(2): 329–338. DOI: 10.1016/j.bpj.2008.09.046.

7. Chenbo Dong, Xiao Hu, Cerasela Zoica Dinu. Current status and perspectives in atomic force microscopy-based identification of cellular transformation. Int J Nanomedicine. 2016; 11: 2107–18. DOI:10.2147/IJN.S103501.

8. Rouso I, Deshpande A. Applications of Atomic Force Microscopy in HIV-1 Research. Viruses. 2022; 14(3): 648. DOI:10.3390/v14030648.

9. Rosenbluth MJ, Lam WA, Fletcher DA. Force microscopy of nonadherent cells: a comparison of leukemia cell deformability. Biophysical J. 2006; 90: 2994–3003. DOI:10.1529/biophysj.105.067496.

10. Selimov MA, Demchenko EL, Nagdalyan AA, Gatina YuS. Features of the study of the morphology of abnormal forms of erythrocytes by atomic force microscopy. The science. Innovation. Technologies. 2015;3:

145–158. In Russian [Селимов М.А., Демченков Е.Л., Нагдалян А.А., Гатина Ю.С. Особенности исследования морфологии аномальных форм эритроцитов методами атомно-силовой микроскопии. Наука. Инновации. Технологии. 2015;3: 145–158].

11. Sirotkina OV, Khimina MV, Kolesov AA, et al. Red blood cell morphology in blood donors. Transfusiology. 2023;1(24): 16–23. In Russian [Сироткина О.В., Хими́на М.В., Колесов А.А. и др. Морфология эритроцитов у доноров крови. Трансфузиология. 2023;1(24): 16–23].

12. Sergunova V, Leesment S, Kozlov A, et al. Investigation of Red Blood Cells by Atomic Force Microscopy. Sensors. 2022; 22(5): 2055. DOI:10.3390/s22052055.

13. ГОСТ Р 53022.3-2008 «Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии РФ от 18 декабря 2008 г. № 557-ст).

14. Gavrillov AO, Seydinov ShM, Mamirkhanova AN, et al. Structural and clinical features of donors withdrawn from donation due to low levels of blood hemoglobin. Vestnik sluzby krovi Rossii. 2010; № 3: 18–21. In Russian [Гаврилов А.О., Сейдинов Ш.М., Мамырханова А.Н. и др. Структурно-клинические особенности доноров, отведенных от донации в связи с низкими показателями гемоглобина крови. Вестник службы крови России. 2010; № 3: 18–21].

15. Derpak YuYu. Comprehensive assessment of morphological changes and physical properties of erythrocytes in active blood donors. Health and Education Millennium. 2016; №18(7): 54–59. In Russian [Дерпак Ю.Ю. Комплексная оценка морфологических изменений и физических свойств эритроцитов у активных доноров крови. Здоровье и образование в XXI веке. 2016; №18(7): 54–59].

Информация об авторах

Ковалева Дарья Дмитриевна, ординатор кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Позднякова Полина Владиславовна, ординатор кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Хими́на Мария Владимировна, аспирант кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Колесов Андрей Анатольевич, главный врач станции переливания крови ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Улитина Анна Сергеевна, к.м.н., заведующий учебно-научной лабораторией кафедры лаборатор-

ной медицины с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Kovaleva Darya D., Resident of the Department of Laboratory Medicine with Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Pozdnyakova Polina V., Resident of the Department of Laboratory Medicine with Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Khimina Maria V., Postgraduate student of the Department of Laboratory Medicine with Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Kolesov Andrey A., Chief of the Blood Transfusion Centre, Almazov National Medical Research Centre;

Ulchina Anna S., MD, PhD, Head of the Educational and Scientific Laboratory of the Department of Laboratory Medicine with Clinic, Almazov National Medical Research Centre.