

На правах рукописи

Фабричнова Анастасия Анатольевна

**НАРУШЕНИЯ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ И
КОЖНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ САХАРНОМ
ДИАБЕТЕ 1 И 2 ТИПОВ**

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2025

Работа выполнена на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Научный руководитель:

Мисникова Инна Владимировна доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник

Официальные оппоненты:

Бирюкова Елена Валерьевна, доктор медицинских наук, доцент ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, кафедра эндокринологии и диабетологии, профессор кафедры

Шамхалова Минара Шамхаловна, доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации, заведующий отделением

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «15» апреля 2025 года в 12.00 часов на заседании Диссертационного совета 21.3.054.06 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская д. 19/38 и на сайте <http://www.rmapo.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

В настоящее время сахарный диабет рассматривается в парадигме сосудистой патологии [Малышева Ю.А. и др., 2018; Khan M.A.V. et al., 2020].

Реологические свойства крови, такие, как способность эритроцитов к агрегации, деформации, вязкость крови, во многом определяют эффективность кровотока по микрососудам. Их нарушение, наблюдающееся при сахарном диабете [van Sloten T.T. et al., 2020; Tesck J., 2022], приводит к снижению капиллярного кровотока, ишемии, гипоксии органов и тканей [Antonova N.M. et al., 2021; Chen J., Tan W., 2020]. В исследованиях показана взаимосвязь реологических свойств крови и осложнений СД [Lee S. et al., 2015]. Однако, такие исследования в настоящее время ограничены. Поражения микрососудистого русла при СД развивается одновременно во многих органах и тканях [Melmed S. et al., 2011]. Изменение периферического микроциркуляторного кровотока ассоциировано с развитием диабетической нефропатии [Трусов В.В. и др., 2004г], синдромом диабетической стопы [Троицкая Н.И. и др., 2020]. В настоящее время данные о наличии микроциркуляторных изменений при СД являются не полными [Gurfinkel Y.I. et al. 2016, Котляр К.Е. и др., 2016]. Выявление периферических микрососудистых нарушений при СД может быть важным для оценки характера, распространенности микрососудистого поражения и течения СД.

С появлением метода оптических пинцетов стало возможным оценивать микрореологические свойства крови на уровне отдельных клеток [Silva D.C. et al., 2012]. В 2018 году «за изобретение оптического пинцета и его применение в биологических системах» создателю оптического пинцета Артуру Эшкину была присуждена Нобелевская премия. В настоящее время исследования по изучению сил агрегации и дезагрегации на уровне эритроцитов при СД единичны [Agrawal R. et al., 2016, Семенов А.Н. и др., 2017]. Исследование сил агрегации-деагрегации на уровне отдельных эритроцитов позволит расширить фундаментальные знания о микрогемореологических свойствах эритроцитов при сахарном диабете.

Степень разработанности темы исследования

Известно, что при сахарном диабете 1 типа (СД1) и сахарном

диабете 2 типа (СД2) наблюдаются нарушения реологических свойств крови, при этом, как правило, при СД2 они более выраженные [Le Dévéhat C. et al., 2004, Sun J. et al., 2022]. Однако, сравнение реологических свойств крови при СД1 и СД2 количественно и при возрастном уравнивании групп ранее не проводилось. В настоящее время представленные данные литературы содержат отдельные категории предикторов развития ХБП при нарушениях реологических свойств крови. [Lee S. et al., 2015, Георгинова О. А., 2015]. Однако, вопрос о связи нарушений реологических свойств крови и развитии микрососудистых осложнений СД изучен недостаточно. Не полностью описанным является вопрос о наличии периферических микроциркуляторных нарушений при СД1 и СД2 и их диагностическом и прогностическом значении [Gurfinkel Y.I. et al. 2016, Котляр К.Е. и др., 2016]. В настоящее время исследования по изучению сил агрегации и дезагрегации на уровне отдельных эритроцитов при СД являются единичными [Agrawal R. et al., 2016, Семенов А.Н. и др., 2017].

С учетом вышеперечисленных актуальных вопросов сформированы цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Изучить особенности нарушений реологических свойств и кожной микроциркуляции при сахарном диабете 1 и 2 типов, а также оценить связь нарушений реологических свойств и кожной микроциркуляции с развитием микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов.

Задачи исследования

1. Оценить характер и выраженность нарушений реологических свойств крови и микроциркуляции в группах у больных СД1 и СД2.
2. Оценить взаимосвязь развития микрососудистых осложнений в группах больных СД1 и СД2 (диабетической нефропатии, диабетической ретинопатии) и АГ с нарушением реологических свойств крови.
3. Определить взаимосвязь между развитием микрососудистых осложнений в группах больных СД1 и СД2 и нарушением кожной микроциркуляции.
4. Разработать диагностическую модель оценки реологических свойств крови и микроциркуляции при СД1 и СД2.
5. Изучить механизмы нарушений агрегации-деагрегации эритроцитов

при СД1 и СД2 на уровне отдельных пар эритроцитов.

Объект и предмет исследования

Объектом диссертационного исследования являлись больные СД1 и СД2 типов. Предметами исследования являлись микрососудистые осложнения и реологические свойства крови, а также микроциркуляция при сахарном диабете 1 и 2 типов.

Научная новизна

Установлено, что при сахарном диабете 2 типа гиперагрегация эритроцитов более выражена, чем при сахарном диабете 1 типа и сохраняется после половозрастного уравнивания.

Доказано, что в группах сахарного диабета 1 типа микрососудистые осложнения, а также артериальная гипертензия ассоциированы с нарушением реологических свойств крови (при диабетической нефропатии и артериальной гипертензии - с гиперагрегацией и нарушением способности эритроцитов к деформации, при диабетической ретинопатии – с гиперагрегацией эритроцитов).

Установлено, что в группах сахарного диабета 2 типа нарушения реологических свойств крови не связаны с развитием микрососудистых осложнений. При СД2 наблюдались нарушения кожной микроциркуляции, которые были ассоциированы с развитием препролиферативной и пролиферативной ретинопатии.

Показано, что при сравнении реологических свойств крови на уровне отдельных эритроцитов в группах сахарного диабета 1 и 2 типа механизмы достижения гиперагрегации различны.

Предложена диагностическая модель оценки реологических свойств крови у больных сахарным диабетом 2 типа без микрососудистых осложнений и артериальной гипертензии, состоящая в тестировании времени и скорости 1 фазы агрегации эритроцитов, прочности наибольших эритроцитарных агрегатов, позволяющая персонифицированно диагностировать течение заболевания.

Теоретическая и практическая значимость

Разработана новая диагностическая модель оценки реологических свойств крови у пациентов с СД1 без микрососудистых осложнений и АГ, включающая оценку реологических свойств крови (показателей скорости и времени 1 фазы агрегации эритроцитов, прочности наиболее крупных эритроцитарных агрегатов, способности

эритроцитов к деформации), которая может быть использована для персонализации подходов к диагностике и лечению заболевания.

Решена научная задача оценки связи реологических свойств крови и микрососудистых осложнений СД. Показано, что в группах больных СД1 снижение СКФ менее 90 мл/мин*м² при развитии диабетической нефропатии ассоциировано с повышением скорости 1 фазы агрегации эритроцитов, снижением времени 1 фазы агрегации эритроцитов, повышением прочности наибольших агрегатов в группах СД1 без микрососудистых осложнений и АГ, что может быть использовано как маркер раннего микрососудистого поражения и развития ХБП 2-3а ст. при СД1. При СД2 нарушения реологических свойств крови не связаны с развитием микрососудистых осложнений.

Решена научная задача исследования нарушений кожной микроциркуляции и их связи с развитием микрососудистых осложнений при СД. Показано, что нарушение кожной микроциркуляции на фоне пробы с тепловой вазодилатацией у пациентов с СД2 ассоциировано с наличием диабетической ретинопатии препролиферативной и пролиферативной стадий, что может быть использовано в качестве показателя системного поражения микрососудистого русла в диагностике СД2. При СД1 нарушений кожной микроциркуляции не выявлялось.

Решена научная задача исследования различий нарушений реологических свойств крови при СД1 и СД2 на уровне отдельных клеток. Выявлено принципиальное отличие механизмов микрогемореологических нарушений при СД1 и СД2, которое заключается в различиях сил агрегации и дезагрегации на уровне отдельных эритроцитов, что дополняет имеющиеся данные о патофизиологии СД1 и СД2.

Методология и методы исследования

Методологической базой исследования являлись как общенаучные методы: теоретические и экспериментальные, так и клинический, инструментальный, биохимический методы, статистический метод, и специальные оптические методы (метод эктацитометрии, светорассеяния, лазерной доплеровской флуометрии, оптического пинцета). Теоретической базой исследования явилась база фундаментальных знаний о сахарном диабете, реологических свойствах крови и оптических методах исследования.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечиваются достаточной выборкой (107 пациентов с СД и 104 добровольцев контрольной группы), использовавшимися методами, адекватными объекту, предмету, целям и задачам диссертации, соответствием результатов теоретическим оценкам, согласованностью результатов с данными, полученными в работах других авторов.

Проведение диссертационного исследования одобрено Этическим комитетом МОНИКИ имени М. Ф. Владимирского от 31 августа 2023 года (протокол №12).

Апробация работы состоялась на совместном заседании секции «Терапия» Учёного совета, отделения терапевтической эндокринологии и кафедры эндокринологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского от 18.04.2024 г.

Материалы диссертации доложены на «28 симпозиум по реологии» (Вороново, Россия, 28 сентября - 2 октября 2016 г.); «Пятнадцатое Всероссийское Совещание с международным участием и восьмая Школа по эволюционной физиологии» (Россия, 17-22 октября 2016 г.); XI международная конференция «Микроциркуляция и гемореология», (Ярославль, Россия, 3 – 5 июля 2017 года); «XXIII съезд Физиологического общества им. И. П. Павлова» (Воронеж, Россия, 18-23 сентября 2017 г.); «II Всероссийская конференция с международным участием Сахарный диабет: макро-и микрососудистые осложнения. ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России» (Россия, 4-5 ноября 2017 г.); «Ломоносовские чтения - 2019». Секция «Физика» (Москва, МГУ, Россия, 15-25 апреля 2019 г.); 73-я Международная научная конференция "Чтения Ушинского" (Ярославль, Россия, 5-6 марта 2019 г.); «VII Всероссийская с международным участием школа-конференция по физиологии и патологии кровообращения» (Москва, Россия, 3-6 февраля 2020 г.); «VII Всероссийская с международным участием школа-конференция по физиологии и патологии кровообращения» (Москва, Россия, 3-6 февраля 2020 г.); The 29th International Conference on Advanced Laser Technologies» (Москва, Россия, 11-16 сентября 2022 г.); «XIV Международная конференция по микроциркуляции и гемореологии» (Ярославль, Россия, 10-11 июля 2023 г.).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что в группах больных СД1 и СД2 нарушения реологических свойств крови различны. В группах СД2 нарушения реологических свойств крови более выражены, по сравнению с СД1, что заключается в усилении гиперагрегации эритроцитов, более высокой вязкости крови.
2. Разработана новая диагностическая модель оценки реологических свойств крови при СД1 у больных без микрососудистых осложнений и АГ, состоящая в тестировании времени и скорости 1 фазы агрегации эритроцитов, прочности наибольших эритроцитарных агрегатов, способности эритроцитов к деформации, которая позволяет оценить вероятность наличия раннего системного микрососудистого поражения и может быть использована в персонифицированной диагностике и лечении СД1.
3. Установлено, что у пациентов с СД1 и СД2 имеются различия в механизмах развития гиперагрегации эритроцитов. Изучение эритроцитов на уровне отдельных клеток показало снижение сил дезагрегации при сохранении сил агрегации у пациентов с СД1 и увеличение сил как агрегации, так и дезагрегации у пациентов с СД2.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены и применяются в клинической работе для ведения пациентов с СД1 и СД2 в ГБУЗ МО МОНИКИ имени М. Ф. Владимирского (акты внедрения от 10.04.24 г.). Кроме того, результаты исследования внедрены в учебный процесс в виде методического учебного пособия в лекционных и практических учебных курсах в рамках темы «сахарный диабет» кафедры эндокринологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация «Нарушения реологических свойств крови и кожной микроциркуляции при сахарном диабете 1 и 2 типов» соответствует паспорту специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки), направлениям исследования: п. № 4 «Развитие представлений об этиологии и патогенезе заболеваний эндокринной системы, метаболических заболеваний и состояний на основе системного анализа, фундаментальных и прикладных исследований.»; п. 5 «Разработка научных, методологических и клинических подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, других методов исследования и современных технологий.».

Личный вклад автора

Автор работы самостоятельно осуществила анализ источников литературы, сформулировала цель и задачи научного исследования. Автору принадлежит определяющая роль в выполнении протокола исследования, обработке и анализе полученных данных, обосновании выводов и практических рекомендаций. Автором самостоятельно подготовлены к публикации основные полученные результаты исследования. Также автор неоднократно представляла полученные результаты на российских и международных конференциях.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 6 печатных работ, из них 1 – глава в рецензируемой монографии, 4 – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК, в том числе 3 статьи в научных изданиях, включенных в международную базу данных SCOPUS.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана по традиционному плану на 151 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы (1-я глава), описания материалов и методов (2-я глава), результатов собственных исследований и обсуждения (3-я глава), заключения и рекомендаций для дальнейшей разработки темы (4-я глава), а также выводов, практических рекомендаций. Работа содержит 36 таблиц, 14 рисунков и 9 графиков. Список литературы включает 232 источника, в том числе 43 отечественных и 189 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Всего в исследование было включено 211 человек, из них 107 больных с сахарным диабетом (52 больных СД1, возрастом 33 ± 11 (19-58) лет; 55 больных СД2, возрастом 60 ± 7 (43-81) лет, 104 практически здоровых добровольцев $37,4 \pm 13,4$ (18-78) лет.

Исследование состояло из подготовительного этапа, прохождения комиссии по биомедицинской этике, терапевтической комиссии, утверждения темы, основного этапа а также оформления результатов исследования. В исследование включались пациенты, находящиеся на госпитализации в отделении терапевтической эндокринологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Группа контроля формировалась из практически здоровых добровольцев, давших согласие на участие в исследовании. Критериями включения являлись

наличие установленного в соответствии с рекомендациями Российского общества эндокринологов диагноза сахарного диабета 1 или 2 типа, в возрасте 18-90 лет, наличие информированного согласия пациента на проведение исследования. Критериями невключения явились диабетический кетоацидоз, лактатацидотическое состояние, гипогликемическая кома, другие острые состояния, и состояния, которые, по мнению врача-исследователя, могут повлиять на исход лечения. Дизайн исследования приведен на рисунке 1.

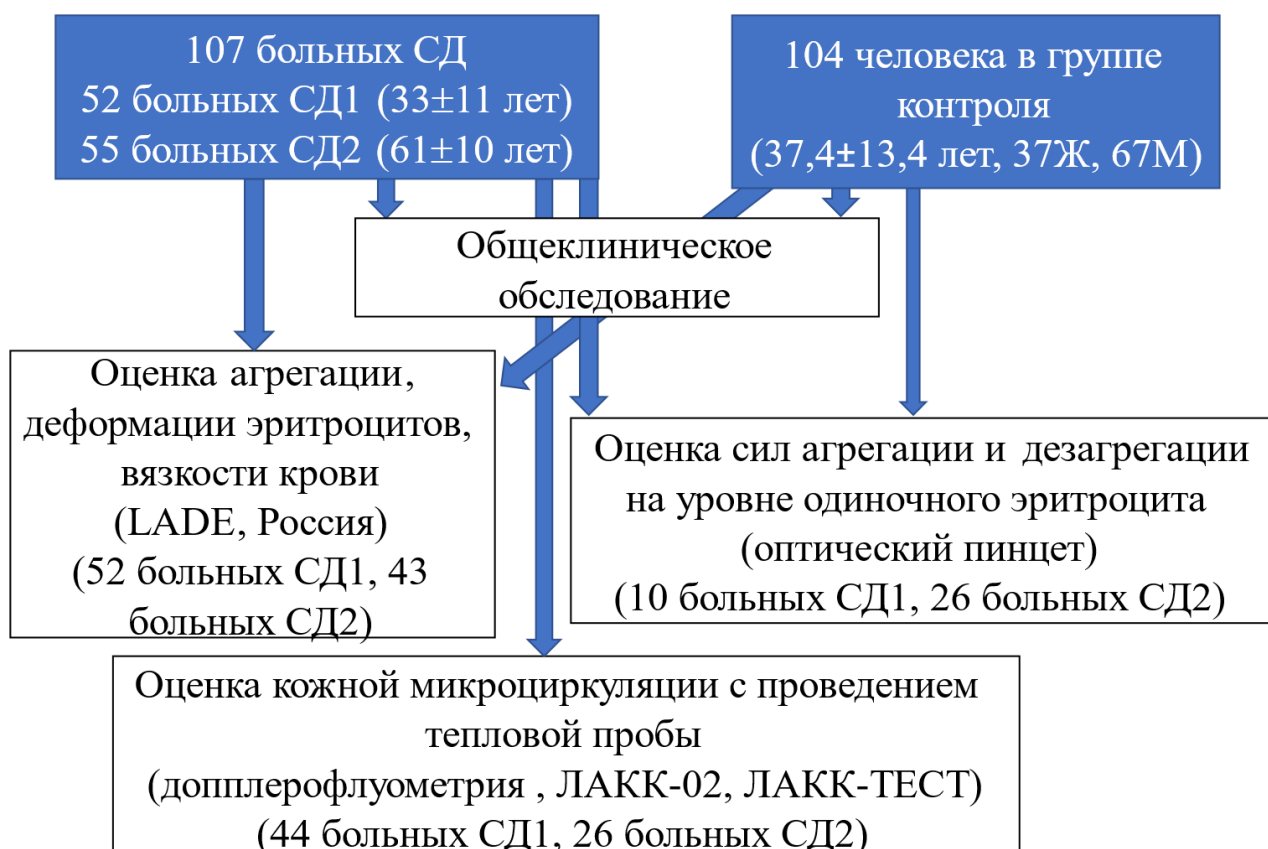


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Клиническая характеристика обследованных больных

Всем больным проводили стандартное обследование, которое включало изучение анамнеза и клинических данных, лабораторные показатели (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, анализ мочи по Нечипоренко, суточную протеинурию, гликированный гемоглобин, фибриноген, СРБ, иммунологические показатели: иммуноглобулины классов IgA, IgM, IgG), осмотр глазного дна окулистом в условиях мидриаза.

Характеристика исследованных групп по возрасту, продолжительности заболевания и уровню HbA1c на момент исследования дана в таблице 1. Структура макро- и микрососудистых

осложнений в группах СД1 и СД2 представлена в таблице 2.

Таблица 1. Характеристика групп СД1, СД2 и контроля.

Группа	СД1	СД2	контроль
Всего больных	52	55	104
Средний возраст, годы	33±11 (19-58)	60±7 (43-81)	37,4±13,4 (18-78)
Женщины	29 (55%)	33 (76%)	67 (64%)
Мужчины	23 (44%)	10 (24%)	37 (36%)
Продолжит. заболевания, лет	12,6±8,8	13,5±8,5	-
Средний уровень НвА1с, %	8,5±1,7	8,7±1,9	-

Таблица 2. Макро- и микрососудистые осложнения в группах.

Осложнения	СД1 (n=52)	СД2 (n=43)
Диабетическая ретинопатия (всего)	19 (36,5%)	16 (37,2%)
ХБП	34 (65,4%)	34 (79%)
Диабетическая полинейропатия	50 (96,1%)	38 (88,3%)
АГ	10 (19,2%)	36 (85,7%)
ИБС, ЗАНК, ХИГМ	3 (5,7 %)	19 (44%)

Специальные методы исследования

Гемореологические исследования проводили на образцах венозной крови, взятой натощак. Кровь стабилизировали в пробирке с EDTA (0,002 г/мл), сохраняя при температуре 23 °С. Перед проведением гемореологической оценки гематокрит крови приводился к 40%.

Оценка реологических свойств крови

Способность эритроцитов к агрегации и деформации тестировалась при помощи коакциально-цилиндрического агрегометра-деформометра «LADE» (РеоМедЛаб, Россия (реологический зазор — 0.9 мм, $\lambda=650$ нм)). Способность эритроцитов к агрегации оценивалась при помощи регистрации обратного светорассеяния (I) от образца крови. Оценку способности эритроцитов к деформации проводили при помощи метода эктацитометрии.

Оценивались следующие параметры:

Параметры, характеризующие агрегацию эритроцитов:

- **T1** — время 1 фазы агрегации эритроцитов;
- **кТб** — скорость протекания начальных моментов процесса агрегации.

Параметры, характеризующие прочность агрегатов эритроцитов:

- **I2,5** — прочность самых крупных эритроцитарных агрегатов;
- **β** — прочность основной массы эритроцитарных агрегатов.

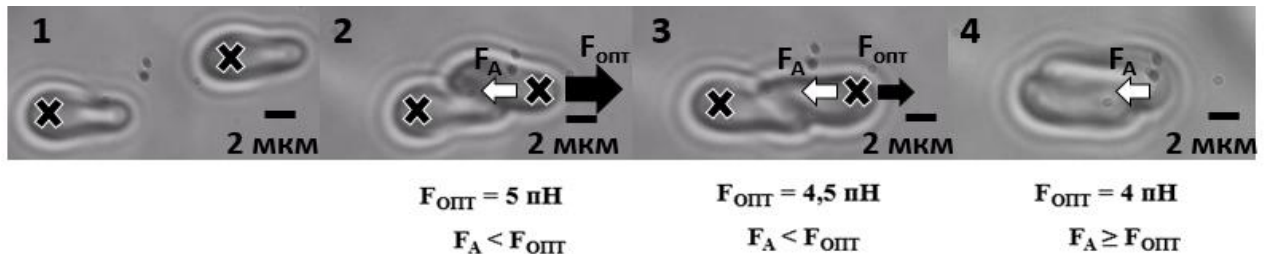
Параметры, характеризующие деформационные свойства эритроцитов в сдвиговом потоке:

- **tga** — интенсивность деформации эритроцитов при ускорении потока;
- **(.)begin** - пороговая скорость сдвига, при которой начинается процесс деформации клеток в сдвиговом потоке
- **IDmax** — максимальная растяжимость эритроцитов.

Оценка микрогемореологических свойств крови на уровне отдельных эритроцитов

Для измерения сил взаимодействия двух одиночных эритроцитов использовался метод двухканального лазерного пинцета. В качестве источников излучения использовались два Nd:YAG-лазера (длина волны 1064 нм, мощность 200 мВт). Метод лазерного пинцета основан на способности захвата клетки лазерным пучком при соприкосновении клетки и пучка. При измерении сил агрегации и дезагрегации эритроцитов два эритроцита захватываются подвижным и неподвижным пучками ловушки. (Рисунок 2, шаг 1).

Рисунок 2. Схема измерения силы агрегации эритроцитов. Крестовыми метками указаны положения оптических ловушек, стрелки указывают направления приложенных сил (F_A – белая стрелка, $F_{\text{опт}}$ – черная стрелка).



Значение мощности ловушки в момент начала агрегации соответствует силе агрегации (F_A). Сила дезагрегации (F_D) – минимальная сила, необходимая для разделения парного агрегата эритроцитов. Для сопоставления сил агрегации и дезагрегации вводился параметр R , задаваемый отношением средних величин сил дезагрегации и агрегации отдельных эритроцитов: $R = \frac{\langle F_D \rangle}{\langle F_A \rangle}$

Оценка кожной микроциркуляции

Исследование кожной микроциркуляции крови производился методом кожной капилляроскопии при помощи лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью комплекса ЛАКК-02 и

модуля ЛАКК-ТЕСТ. Метод лазерной доплеровской флуометрии основан на отражении лазерного луча от движущихся эритроцитов. Оценивается объем потока эритроцитов в кровеносном сосуде. В начале исследования в течение 2 минут регистрировали базовую перфузию, после чего включали нагрев до 42°C в течение 5 минут. После проведения пробы получали показания ЛДФ в перфузионных единицах (ПЕ) с частотой 20 Гц. Использовались следующие показатели: **M_1** – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции в покое, **SI_2_120** – наклон линии линейной регрессии за первые две минуты фазы активного нагрева, **AUC_2_120** – площадь под кривой за две минуты активного нагрева, **M_3** – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции при тепловой вазодилатации, **Delta31** – увеличение прироста микроциркуляции на фоне нагрева.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных производилась при помощи статистического пакета IBM SPSS Statistics 26. В соответствии с определенным характером распределения для сравнения групп с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента. Группы с ненормальным распределением сравнивались при помощи критерия Манна-Уитни для 2-х независимых выборок. Для оценки данных использовались медиана, 25% и 75%-й квартили (Me [25%, 75%]). Анализ корреляций проводился в зависимости от характера распределения методами Пирсона и Спирмена, с определением коэффициента корреляции. Использовался ковариационный анализ для выявления взаимосвязей между переменными. Поиск прогностических признаков происходил с использованием регрессивного анализа. Для характеристики связи использовался коэффициент ρ , принимавшего значения от 0 до 1. Вероятность наступления события при категориальных зависимых переменных рассчитывали при помощи бинарной логистической регрессии рассчитывается по формуле:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}}, \text{ где } z = b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n + a.$$

В этом уравнении X_i — значения независимых показателей, b_i — коэффициенты, a — некоторая константа. Расчёт b_i и a является задачей бинарной логистической регрессии. Вероятность наступления события оценивалась от 0 до 1. При $p = 1$ предполагается, что событие

наступит с вероятностью 100%.

Уровень значимости переменных принимался за значимый при $p < 0.05$.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ВЫВОДЫ

Сравнение реологических свойств крови при СД1 и СД2

При сравнении реологических свойств крови групп больных СД1 и СД2 наблюдалась большая гиперагрегация эритроцитов в группе СД2, по сравнению с СД1. Так, скорость начальных этапов агрегации была выше на 34% ($p < 0,000$), время 1 фазы агрегации эритроцитов (Т1) ниже на 25% ($p < 0,000$), прочность наиболее крупных агрегатов ($I_{2.5}$) выше на 14% ($p = 0,004$) при СД2. Прочность основной массы агрегатов (β) была выше при СД2 в тенденции ($p = 0,078$) (таблица 3).

Таблица 3. Реологические показатели крови в группах СД1 и СД2.

Группа	Вязкость плазмы, (мПа·с)	Т1 (с)	кТб (с ⁻¹)	I _{2.5} , %	β (с ⁻¹)
СД1 (n=52)	1,50±0,2	7,57±2,03	0,217±0,07	-19,9±3,9	29,5±8,2
СД2 (n=43)	1,63±0,27	6,1±1,32	0,29±0,05	-17,5±8,3	31,8±8,4
p	0,04	<0,000	<0,000	0,004	0,078
Разница (%)	8%	25%	34%	14%	-

Т1-время первой фазы агрегации эритроцитов, кТб- скорость начальных фаз агрегации эритроцитов, I_{2.5} -прочность наиболее крупных агрегатов, β – прочность основной массы агрегатов.

В группе больных СД2 была выше концентрация главного стимулятора агрегации эритроцитов – фибриногена, также, был выше уровень СРБ, концентрация лейкоцитов в ОАК, по сравнению с СД1, что объясняет более высокую агрегацию эритроцитов при СД2 (таблица 4).

Таблица 4. Биохимические показатели в группах СД 1, СД2 и контроля.

Группа	НbA1с (%)	Глюкоза (ммоль/л)	ОХС (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)	Альбумин (г/дл)	Фибрино ген (г/л)	СРБ (мг/л)
Контроль (n=104)		4,3±0,4	4,2±0,7	0,8±0,2	59,4±6,1	2,85±0,7	0,65±0,05
СД1 (n=52)	8,5±1,7	8,2±3,7	5,01±1,3	1,02±0,6	41±2,03	2,82±0,5	0,9±0,1
P (конт.- СД1)		0,000	0,009	0,01	0,000	-	0,047
СД2 (n=43)	8,8±2,0	8,9±3	4,9±1,25	2,4±1,37	39,6±3,3	3,6±0,58	3,4±0,6
P (конт.- СД2)		0,001	-	0,03	0,000	0,05	0,000
P (СД1- СД2)		-	-	-	-	0,000	0,000

С целью исключения влияния возрастного фактора на реологические свойства крови в группах СД1, СД2 и в контроле, проведено половозрастное уравнивание. Отобраны пациенты с СД1,

СД2, и в контроле в возрасте 31-57,7 лет (средний возраст 44,8-50,5 лет), с подобным распределением по полу. При половозрастном уравнивании групп наблюдалось сохранение более выраженной гиперагрегации эритроцитов при СД2, по сравнению с СД1 и группой контроля (таблица 5).

Таблица 5. Реологические параметры крови в группах СД1, СД2 и контроля после половозрастного уравнивания.

Группа	кТб (с ⁻¹)	T1 (с)	(.) begun (с ⁻¹)
Контроль (n=31)	0,23 [0,19; 0,24]	9,09 [8,01; 9,22]	16,64 [5,1; 24,3]
СД1 (n=17)	0,25 [0,19; 0,26]	7,14 [6,58; 8,54]	48,4 [8,24; 78]
p (контроль-СД1)	-	0,034	0,024
СД2 (n=19)	0,32 [0,29; 0,33]	5,99 [5,245; 6,812]	51,8 [3,8; 92,3]
p (контроль-СД2)	0,002	0,012	0,022
p (СД1-СД2)	0,008	0,01	-
Разница (СД1-СД2, %)	28%	19%	-

кТб- скорость начальных фаз агрегации эритроцитов, T1-время первой фазы агрегации эритроцитов, (.) begun -время начала деформации эритроцитов.

После половозрастного уравнивания в б/х анализе крови при СД2 по сравнению с СД1 сохранялось повышение фибриногена 3,07 [2,98; 3,2] vs 3,54 [3,01; 3,72] (p<0,001), СРБ 0,62 [0,58; 0,64] vs 2,16 [1,98; 2,3] (p=0,03), ТГ (1,2 [1,0; 1,3] vs 2,2 [2,0; 2,4] (p=0,01), соответственно.

Таким образом, при СД2 наблюдалась гиперагрегация эритроцитов по сравнению с СД1, сохранявшаяся после половозрастного уравнивания, что сопровождалось более высоким уровнем фибриногена и СРБ при СД2.

Реологические свойства крови и микроциркуляция при СД1 и микрососудистых осложнениях, АГ

При исследовании реологических свойств крови в группе больных СД1 выявлено, что по мере снижения СКФ при развитии диабетической нефропатии усиливалась гиперагрегация эритроцитов. При снижении СКФ ниже 90 мл/мин/1,73м² наблюдалось сокращение времени 1 фазы агрегации эритроцитов T1 (p=0,029), увеличение скорости 1 фазы агрегации эритроцитов кТб (p=0,039) (таблица 6). Развитие гиперагрегации зависело от повышения уровня ОХС (5,9 [7,7; 6,0] vs 4,5 [3,9; 5,3] (p=0,007)).

При увеличении ПУ свыше 100 мг/сутки при СД1 увеличивалась прочность наиболее крупных агрегатов (I_{2,5}) (p=0,02), которая продолжала расти при нарастании ПУ более 150 мг/сут. (p=0,02), и ПУ более 300 мг/сут. в тенденции (p=0,067). Также при нарастании ПУ свыше 150 мг/сут. ухудшалась деформируемость эритроцитов

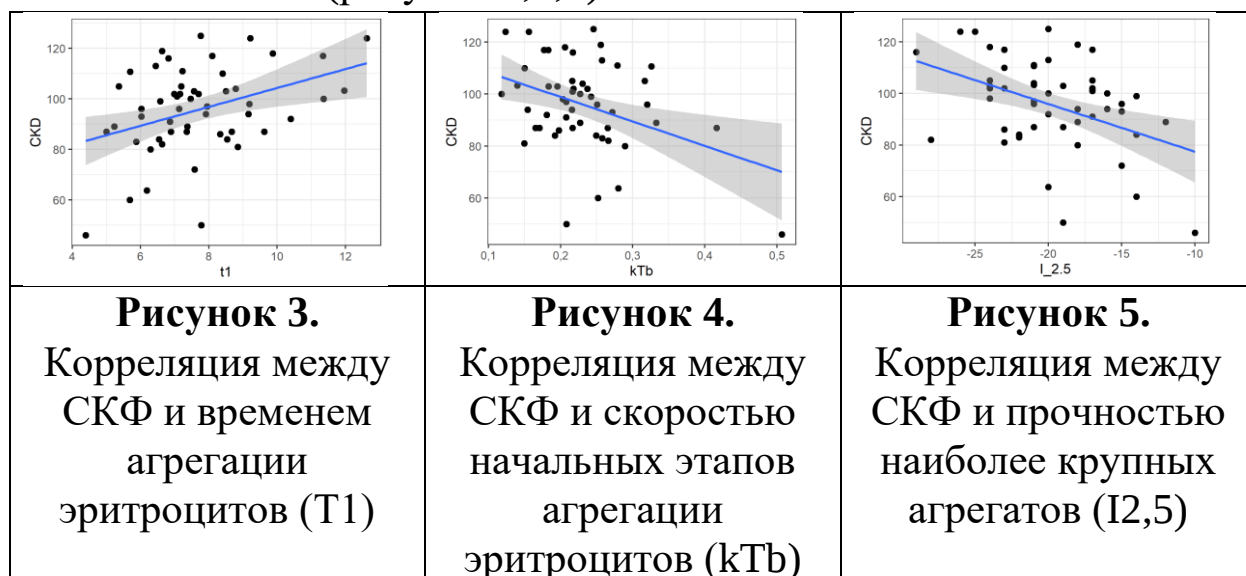
(повышалось время начала деформации эритроцитов в сдвиговом потоке ((.) begun), $p=0,01$), которая продолжала ухудшаться при нарастании ПУ свыше 300 мг/сут. ($p=0,04$).

Таблица 6. Показатели гематокрита и реологических свойств крови в группах больных СД1 при снижении СКФ.

Группа	Гематокрит	Вязкость плазмы (мПа·с)	кТб (с ⁻¹)	T1 (с)	I _{2,5} (%)
СД1 СКФ>90 мл/мин/1,73м ² (n=34)	0,43 [0,41; 0,48] @	1,43 [1,34; 1,59] **	0,22 [0,18; 0,25] @	7,6 [6,8; 9,1] @	-21 [-23; -17]
СД1 СКФ<90 мл/мин/1,73м ² (n=18)	0,4 [0,38; 0,44] **	1,5 [1,37; 1,66]	0,25 [0,19; 0,27]	6,9 [6; 8,4] **	-20 [-22; -16]
P	-	-	0,039	0,029	-

кТб – скорость 1 фазы агрегации эритроцитов, T1-время первой фазы агрегации эритроцитов, I_{2,5} – прочность наиболее крупных агрегатов.

При вторичном анализе данных выявлена корреляция средней силы показателей агрегации эритроцитов: времени (T1) (индекс корреляции $R=0,38$) и скорости 1 фазы агрегации эритроцитов (кТб) ($R=-0,38$), прочности наиболее крупных агрегатов (I_{2,5}) ($R=-0,42$) со снижением СКФ (рисунки 3,4,5).



Таким образом, при СД1 гиперагрегация эритроцитов наблюдается уже при наиболее раннем снижении СКФ – ниже 90 мл/мин/м² и зависит от уровня ОХС. Также при нарастании протеинурии (ПУ) свыше 100 мг/сут наблюдается повышение прочности эритроцитарных агрегатов, при дальнейшем увеличении ПУ более 150 мг/сут наблюдается снижение способности эритроцитов к деформации. Согласно полученным данным, показатели гиперагрегации эритроцитов (время и скорость 1 фазы агрегации эритроцитов, прочность наибольших эритроцитарных агрегатов)

являются маркерами раннего снижения СКФ и развития ХБП 2-3а ст. при диабетической нефропатии у больных СД1.

При сравнении групп больных СД1 с диабетической ретинопатией и без, в группе с ретинопатией выявлено значимое повышение скорости начальных этапов агрегации эритроцитов (кТб) ($p=0,028$) (таблица 7). В группе с ретинопатией был значимо выше уровень гликированного гемоглобина (9,0% [7,6; 10,6] vs 8,2% [7,9; 9,0], $p<0,02$). Показана зависимость скорости агрегации эритроцитов от уровня гликированного гемоглобина в группах с ДР при ковариационном анализе.

Таблица 7. Показатели гематокрита и скорости агрегации эритроцитов в группах больных СД1 с диабетической ретинопатией и без ретинопатии.

Группа	Htc	кТб
СД1 нет ДР (n=33)	0,46 [4,07; 5,9] @	0,21 [0,17; 0,25] *
СД1 с ДР (n=19)	0,43 [0,4; 0,49] @	0,23 [0,23; 0,32] @
p	-	0,028

Htc- гематокрит, кТб – скорость начальных процессов агрегации эритроцитов.

В группах больных СД1 с сопутствующей АГ, по сравнению с группой без АГ, выявлено ускорение агрегации и повышение прочности наиболее крупных агрегатов, существенное снижение деформируемости эритроцитов (Таблица 8). В группе с АГ был значимо выше уровень холестерина (6,1 [5,1; 7,9] vs 4,7 [4,0; 5,7] ($p<0,05$)).

Таблица 8. Показатели гематокрита, вязкости плазмы, агрегации и деформации эритроцитов в группах контроля и СД1 без АГ/с АГ.

Группа	кТб (с ⁻¹)	T1 (с)	I _{2,5} (%)	ID _{max}	Tga
СД1 без АГ (n=44)	0,21 [0,18; 0,25] @	7,47 [6,6; 8,7] *	-20,5 [-23; -17]	0,48 [0,43; 0,5] @	0,076 [0,07; 0,083] @
СД1 с АГ (n=8)	0,28 [0,24; 0,33]	6,19 [5,4; 7,05] @	-20 [-24; -14]	0,39 [0,34; 0,46]**	0,037[0,007; 0,041]
p	0,001	0,009	0,05	0,049	0,016

кТб – скорость 1 фазы агрегации эритроцитов, T1-время первой фазы агрегации эритроцитов, I_{2,5} - прочность наиболее крупных агрегатов, ID_{max} максимальная деформация эритроцитов, tga - интенсивность деформации эритроцитов в ускоряющемся потоке.

При исследовании кожной микроциркуляции у больных СД1 связи между наличием микрососудистых осложнений (ДН, ДР), АГ и показателями кожной микроциркуляции не получено.

Таким образом, в группах СД1 наблюдаются нарушения реологических свойств крови при развитии сосудистой патологии: диабетической нефропатии (на ранних стадиях ХБП), диабетической

ретинопатии, АГ. Нарушения реологических свойств крови зависели от показателей уровня ОХС, гликированного гемоглобина. Связи между микрососудистыми осложнениями, АГ и показателями кожной микроциркуляции у больных СД1 не выявлялось.

Реологические свойства крови и микроциркуляция при СД2 и микрососудистых осложнениях, АГ

В группах больных СД2 наличие микрососудистых осложнений (ДН, ДР), а также АГ не было связано с нарушением реологических свойств крови.

При оценке кожной микроциркуляции при СД2 выявлено значимое снижение параметров кровотока на фоне реактивной тепловой гиперемии в группах с препролиферативной и пролиферативной ДР, по сравнению с группами без ДР и с непролиферативной ДР (таблица 9). При этом в группе с препролиферативной и пролиферативной ДР наблюдался более низкий уровень альбумина 40 г/л [39; 42] vs 39 г/л [37; 40] ($p=0,05$).

Таблица 9. Параметры кожной микроциркуляции в покое (M_1), на пробе с тепловой гиперемией (SI_{2_120} , AUC_{2_120} , M_3 , $\Delta 31$) при СД2 и ДР.

Группа	M_1	SI_{2_120}	AUC_{2_120}	M_3	$\Delta 31$
СД2 ДР (нет ДР+ непролиферативная стадия) (n=15)	4,47 [3,02; 5,53]	0,92 [0,78; 1,44]	902 [758; 1323]	16,1 [14; 21]	11,1 [9,4; 17,5]
СД2 ДР (препролиферативная+ пролиферативная стадии) (n=10)	4,1 [1,6; 5,28]	0,63 [0,35; 0,97]	511 [349; 932]	12,07 [6,9; 16,24]	6,36 [4,97; 11,6]
p	-	0,026	0,016	0,016	0,016

M_1 – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции в покое, SI_{2_120} – наклон линии линейной регрессии за первые две минуты фазы активного нагрева, AUC_{2_120} – площадь под кривой за две минуты активного нагрева, M_3 – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции при тепловой вазодилатации, $\Delta 31$ – увеличение микроциркуляции на фоне нагрева в абсолютных значениях

При анализе данных с использованием бинарной логистической регрессии выявлено предикторное значение показателей микроциркуляции во время пробы с тепловой вазодилатацией на прогрессирование ДР. Наибольшей значимостью обладал показатель абсолютного значения увеличения микроциркуляции на фоне нагрева ($\Delta 31$). Таблица предсказанных моделью случаев дана ниже (Таблица 10).

Таблица 10. Предсказанные случаи наступления препролиферативной и пролиферативной ДР в зависимости от абсолютного значения увеличения микроциркуляции на фоне нагрева (Delta31).

Группа		Предсказанные		Процент правильных
		Без ДР или непролиф. ДР)	ДР (преполиф., пролиф. ДР)	
Наблюдаемые	Без ДР или непролиф.)	13	2	86,7
	ДР (преполиф., пролиф.)	4	6	60,0
Общая процентная доля		76,0		

Полученные коэффициенты уравнения регрессии Delta31 $B = -0,431$, константа $B = 3,932$. Таким образом, для расчёта вероятности прогрессирования ДР до препролиферативной и пролиферативной стадий может быть использована следующая формула:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

Где p – вероятность прогрессии ДР до препролиферативной и пролиферативной стадий (принимает значение от 0 до 1, при $p > 0,6$ вероятность значима), при $Z = 3,932 - 0,431 * \text{Delta31}$; Delta31 – измеренное значение изменения микроциркуляции на фоне нагрева.

Таким образом, у больных СД2, по сравнению больными СД1, нарушения реологических крови были более выражены. В группе СД2 наблюдался повышенный уровень фибриногена и СРБ. У больных СД1 наличие микрососудистых осложнений (раннего снижения СКФ – менее 90 мл/мин*м² и ПУ более 100 при диабетической нефропатии, диабетическая ретинопатия), а также и АГ были ассоциированы с нарушениями реологических свойств крови. Данные нарушения зависели от уровня ОХС (при ДН) и гликированного гемоглобина (при ДР). У больных СД2 ассоциации между наличием микрососудистых осложнений, АГ и нарушением реологических свойств крови не наблюдалось. Однако, выявлялись нарушения кожной микроциркуляции на пробе с тепловой вазодилатацией, связанные с наличием препролиферативной и пролиферативной ретинопатии. Полученные данные говорят о более выраженных нарушениях метаболизма, реологических свойств крови, микрогемодинамики и системном поражении микрососудистого русла в группе больных СД2. В то же время, у больных СД1 без микрососудистых осложнений и АГ исследование показателей времени, скорости 1 фазы агрегации эритроцитов и прочности наибольших агрегатов могут использоваться

как маркеры раннего снижения СКФ при развитии диабетической нефропатии в персонализированной диагностике и лечении СД1.

Исследование сил агрегации и дезагрегации эритроцитов на уровне отдельных клеток

Исследование проведено на 36 пробах крови больных сахарным диабетом. Из них 10 человек СД 1 типа $28 \pm 15,8$ лет, (4 мужчин и 6 женщин), 26 человек СД 2 типа, 66 ± 13 лет (10 мужчин и 16 женщин). В группе контроля использовались пробы крови 14 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Полученные результаты представлены в таблице 11. При СД1 и при СД2 отношение величин сил дезагрегации к силам агрегации было ниже, по сравнению с контролем ($p=0,007$, $p=0,001$, соответственно). Однако, при СД1 это достигалось за счет снижения сил дезагрегации при неизменной силе агрегации. При СД2 силы агрегации были выше нормы, силы дезагрегации превышали норму в тенденции ($p=0,05$). Отношения сил дезагрегации и агрегации при СД1 и СД2 не отличались между собой.

Таблица 11. Результаты измерений сил взаимодействия пар эритроцитов при их агрегации и дезагрегации в группе контроля, при СД1, СД2.

Группа	контроль	СД1	p	СД2	p
Сила агрегации эритроцитов F_A (пН)	3,0 [1,4;3,9]	2,9 [2,5;4,0]	0,9	4,3 [3,5;5,2]	0,002
Сила дезагрегации эритроцитов F_D (пН)	5,0 [4,1;6,2]	4,2 [3,3;4,8]	0,04	5,5 [4,7;7,0]	0,05
Отношение средних величин $R = \frac{\langle F_D \rangle}{\langle F_A \rangle}$	1,7 [1,4;2,2]	1,3 [1,2;1,4]	0,007	1,3 [1,2;1,4]	0,001

Полученные данные могут говорить о существовании различных механизмов нарушения процессов агрегации-деагрегации эритроцитов при СД1 и СД2. Возможным механизмом снижения сил дезагрегации при СД1, во-первых, может быть наблюдаемое при гипергликемии снижение отрицательного заряда мембран эритроцитов, и соответственно, снижение сил электростатического отталкивания клеток. Во-вторых, введение инсулина приводит к снижению агрегации *in vivo*. При СД2 основным начальным фактором развития патологических нарушений является инсулинорезистентность, которая самостоятельно связана с гиперагрегацией эритроцитов. Также, для больных СД2 характерно

наличие метаболического синдрома с нарушениями липидного, пуринового, углеводного обменов, повышению провоспалительного статуса организма, уровня фибриногена, макроглобулинов. Все эти факторы самостоятельно приводят к гиперагрегации эритроцитов. Таким образом, больные СД2 имеют более широкий спектр причин для нарушения гемореологических свойств крови.

Заключение

В ходе проведенного исследования было показано, что нарушения реологических свойств крови значительно более выражены при СД2, по сравнению с СД1, что сохраняется в группах при возрастном уравнивании.

При СД1 гиперагрегация эритроцитов была связана с наличием микрососудистых осложнений сахарного диабета: диабетической ретинопатией, диабетической нефропатией, а также АГ. Гиперагрегация эритроцитов возникала при наиболее ранних стадиях микрососудистых осложнений и усугублялась с их развитием. В то же время, при СД2, не смотря на худшие показатели реологических свойств крови, данной связи не наблюдалось. При этом, на пробах с тепловой вазодилатацией выявлялись связь между нарушением кожной микроциркуляции и развитием препролиферативной и пролиферативной диабетической ретинопатии. Полученные данные свидетельствуют о более выраженных нарушениях микрогемодинамики при СД2. При исследовании сил агрегации-деагрегации на уровне отдельных эритроцитов показано, что при СД1 и СД2 механизмы гиперагрегации эритроцитов могут быть различны.

Показатели агрегации эритроцитов могут использоваться как маркеры раннего снижения СКФ (> 90 мл/мин*м²) при развитии нефропатии при СД1.

Нарушение кожной микроциркуляции на пробе с тепловой вазодилатацией при СД2 также может использоваться как маркер микрососудистого осложнения – диабетической ретинопатии препролиферативной и пролиферативной стадий при СД2.

Таким образом, исследование реологических свойств крови и микроциркуляции у пациентов с СД1 и СД2 способно дополнить диагностические методы при персонализированной диагностике осложнений СД.

Выводы

1. При СД1 и СД2 нарушения реологических свойств крови

различны. В группе СД2 наблюдались более выраженные реологические нарушения крови по сравнению с группой СД1: скорость 1 фазы агрегации эритроцитов (kTb) выше на 34%, время 1 фазы агрегации эритроцитов (T1) выше на 25%, прочность наиболее крупных агрегатов (I2,5) выше на 14%, вязкость крови выше на 8%. Данные изменения зависели от уровня фибриногена и СРБ в группе СД2.

2. После половозрастного уравнивания в группе СД2 сохранялась более выраженная гиперагрегация по сравнению с группой СД1: повышение скорости агрегации (kTb) на 28%, снижение времени 1 фазы агрегации (T1) на 19%.

3. Микрососудистые осложнения в группе больных СД1 связаны с нарушением реологических свойств крови. Снижение СКФ менее 90 мл/мин*м² коррелирует с развитием гиперагрегации эритроцитов: коэффициент корреляции СКФ и прочности наиболее крупных эритроцитарных агрегатов (I2,5) $\rho=0,46$, ($p<0,05$), скорости 1 фазы агрегации эритроцитов (T1) $\rho=0,408$, ($p<0,05$), времени 1 фазы агрегации эритроцитов (kTb) $\rho=0,41$, ($p<0,05$). Гиперагрегация при ДН зависит от уровня холестерина. Наличие ДР было связано с повышением скорости 1 фазы агрегации эритроцитов, что зависело от уровня гликированного гемоглобина.

4. При СД2 нарушение кожной микроциркуляции на пробе с тепловой вазодилатацией является предиктором развития препролиферативной и пролиферативной диабетической ретинопатии.

5. При исследовании сил агрегации и дезагрегации эритроцитов на уровне отдельных клеток выявлено, что при СД1 и СД2 механизмы гиперагрегации отдельных эритроцитов различны. При СД1 происходит снижение сил дезагрегации при сохранении сил агрегации. При СД2 происходит увеличение сил как агрегации, так и дезагрегации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Больным СД1 рекомендуется использовать диагностическую модель оценки реологических свойств крови (способности эритроцитов к агрегации и деформации в динамике с целью уточнения характера течения заболевания и как дополнительный фактор принятия решения о коррекции терапии.

Больным СД1 без микрососудистых осложнений и АГ рекомендуется определение показателей агрегации эритроцитов

(прочности наибольших эритроцитарных агрегатов (I2,5), скорости 1 фазы агрегации эритроцитов (kTb), времени 1-й фазы агрегации эритроцитов (T1)) как маркеров микрососудистого поражения и раннего снижения СКФ (ниже 90 мл/мин*1,73 м²).

У больных СД2 рекомендуется оценка кожной микроциркуляции с проведением пробы тепловой вазодилатации как маркеров развития пролиферативной и препролиферативной ДР, а также с целью определения выраженности системного микрососудистого поражения.

Для расчёта риска микрососудистых нарушений может быть использована формула:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

Где p – вероятность наличия микрососудистых нарушений (принимает значение от 0 до 1. При значении выше 0,6 вероятность присутствует),
 $Z = 3,932 - 0,431 * \Delta 31$; $\Delta 31$ – значение увеличения микроциркуляции на фоне нагрева.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Большой практический интерес связан с проведением проспективного исследования для оценки предикторной способности нарушений реологических свойств крови на развитие наиболее ранних стадий микрососудистых осложнений при СД1.

Возможную новую практическую значимость гемореологических исследований представляет собой изучение гемореологических свойств у лиц с различным биологическим возрастом. Гемореологические параметры потенциально могли бы использоваться для расчёта индексов старения.

Список печатных работ, опубликованных по теме диссертации

- 1. Фабричнова А.А. Нарушения реологических свойств крови при развитии диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа. / Фабричнова А.А., Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Глазков А.А., Кошелев В.Б. // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2024. – Т. 8. – №9. – С. 513-517 ИФ – 1,153 5/6**
2. Фабричнова А.А. The Use of Capillaroscopy and Aggregometry Methods to Diagnose the Alterations of Microcirculation and Microrheology in Diabetes. / Edited by Andrey Dunaev and Valery Tuchin Lugovtsov Andrei E., Gurfinkel Yury I., Ermolinskiy Petr B., Fabrichnova Anastasia A., Priezzhev Alexander V. // Biomedical Photonics for Diabetes Research, 1st

Edition. – 2022. – P.57-81 (глава в монографии) 25/5

3. **Фабричнова А.А. Исследование сил парного взаимодействия эритроцитов при их агрегации методом оптического захвата при сахарном диабете 1 и 2 типов. / Фабричнова А.А., Кошелев В.Б., Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Семенов А.Н., Луговцов А.Е., Каданова И.М., Незнанов А.И., Приезжев А.В. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20. – №1. – С. 77-83. ИФ – 0,911 7/9**
4. **Фабричнова А.А. Изменения реологических свойств крови при сахарном диабете. / Фабричнова А.А., Куликов Д.А., Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Семенов А.Н., Приезжев А.В., Кошелев В.Б. // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2018. – №2. – С. 26-35. ИФ - 0,556 9/7**
5. **Фабричнова А.А. Hemorheological properties in patients with type-1 and type-2 diabetes mellitus. / Sokolova I.A., Kachalova A.V., Fabrichnova A.A., Kovaleva Yu A., Shahnazarov A.A., Koshelev V.B. // Journal of Biomedical Photonics & Engineering. – 2018. – Т. 3. – №3. – С. 0304021-0304026. ИФ - 0,776 6/6**
6. **Фабричнова А.А. Использование методов диффузного рассеяния света и оптического захвата для исследования реологических свойств крови: агрегация эритроцитов при сахарном диабете. / Семенов А.Н., Луговцов А.Е., Ли К., Фабричнова А.А., Ковалева Ю.А., Приезжев А.В. // Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Физика. – 2017. – Т. 17. – №2. – С. 85-97 ИФ - 0,394 13/6**

Список сокращений

(.)**begun** — скорость, при которой начинается деформация эритроцитов
 $\dot{\gamma}$ — скорость сдвига
 F_A — сила агрегации эритроцитов
 F_D — сила дезагрегации эритроцитов
 I — интенсивность обратного светорассеяния
 T_1 — время 1 фазы агрегации эритроцитов

$I_{2.5}$ — прочность самых крупных эритроцитарных агрегатов
 b — прочность основной массы эритроцитарных агрегатов
 Tga — интенсивность деформации эритроцитов
 kTb — скорость начальных моментов агрегации эритроцитов