

ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКОЙ ПОДВИЖНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Е. С. Болдырева — ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, студентка;
Е. В. Кудрявцев — ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, студент.

CHARACTERISTICS OF ELECTROPHORETIC MOBILITY OF RED BLOOD CELLS IN PATIENTS ON LONG-TERM HEMODIALYSIS

E. S. Boldyreva — Izhevsk State Medical Academy, Student; *E. V. Kudryavtsev* — Izhevsk State Medical Academy, Student.

Дата поступления — 5.05.2021 г.

Дата принятия в печать — 10.09.2021 г.

Болдырева Е. С., Кудрявцев Е. В. Особенности электрофоретической подвижности эритроцитов у пациентов на программном гемодиализе. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (3): 453–457.

Цель: проанализировать электрофоретические свойства эритроцитов у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. **Материал и методы.** В исследование включены 100 пациентов с установленным диагнозом «Хроническая болезнь почек, стадия 5d», получающих лечение программным гемодиализом. Группа контроля — 17 доноров крови. Оцениваемые показатели электрофоретической активности эритроцитов: амплитуда колебаний, доля подвижных клеток, эллиптичность и индекс агрегации. **Результаты.** В сравнении с контрольной группой выявлены значимые изменения амплитуды колебаний и доли подвижных клеток ($p < 0,001$). По гендерному признаку у пациентов значимых отличий не выявлено ($p > 0,05$). При разделении по возрастным группам определена разница средней амплитуды между больными молодого и старческого возрастов ($p = 0,048$), по показателям эллиптичности — между группами старческого и среднего ($p = 0,040$), а также старческого и пожилого возрастов ($p = 0,035$). По стажу диализа отмечено снижение амплитуды колебаний при сравнении максимальных сроков диализа с минимальными: до 1 года ($p = 0,029$) и 1 год ($p = 0,026$), показатели индекса агрегации в группах имеют наибольшие значения в группах с минимальными ($p = 0,044$) и максимальными ($p = 0,035$) сроками проведения диализа. **Заключение.** У пациентов на гемодиализе достоверно снижена амплитуда колебаний клеток эритроцитов с предположительной тенденцией к снижению ее при увеличении стажа лечения.

Ключевые слова: электрофоретическая подвижность эритроцитов, хроническая болезнь почек, гемодиализ.

Boldyreva ES, Kudryavtsev EV. Characteristics of electrophoretic mobility of red blood cells in patients on long-term hemodialysis. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2021; 17 (3): 453–457.

Objective: to analyze the electrophoretic properties of erythrocytes in patients receiving programmed hemodialysis treatment. **Material and methods.** The study included 100 patients with an established diagnosis of chronic kidney disease, stage 5D, receiving treatment with chronic (long-term) hemodialysis. Control group was composed of 17 healthy blood donors. Evaluated indicators of the electrophoretic activity of erythrocytes: vibration amplitude, proportion of motile cells, ellipticity and aggregation index. **Results.** In comparison with the control group, there were revealed significant changes in the amplitude of oscillations and the proportion of motile cells ($p < 0.001$). No significant gender-defined differences were observed ($p > 0.05$). Significant age differences between young adults and senior adults groups ($p = 0.048$) were observed in the average vibration amplitude, and ellipticity between the middle-aged and senior ($p = 0.040$), old and senior ($p = 0.035$) adults groups. According to the duration of hemodialysis treatment, a decrease in the amplitude of fluctuations to the maximum from the minimum period was revealed: less than 1 year ($p = 0.029$); 1 year ($p = 0.035$), the indicators of the aggregation index have the highest values in the groups with the minimum ($p = 0.044$) and maximum ($p = 0.035$) periods of dialysis. **Conclusion.** In patients on long-term hemodialysis, the amplitude of red blood cells oscillations is significantly reduced with strong decreasing tendency associated with long duration of chronic hemodialysis treatment.

Keywords: electrophoretic mobility of red blood cells, chronic kidney disease, hemodialysis.

Введение. Хроническая болезнь почек (ХБП) — состояние, характеризующееся наличием любых маркеров, связанных с повреждением почек и пер-

систирующих в течение более трех месяцев вне зависимости от нозологического диагноза. ХБП ассоциирована с высоким риском кардиоваскулярных заболеваний, преждевременной (ранней) смертностью, резким снижением качества жизни [1–3], поэтому важно использовать методы диагностики, спо-

Ответственный автор — Кудрявцев Егор Васильевич
Тел.: +7 (912) 4488763
E-mail: egorkudryavcev@gmail.com

способные выявить прогрессирование патологических процессов при данном заболевании.

В последние годы все больше уделяется внимание диагностике состояния клеточных мембран в изучении патогенетических механизмов многих заболеваний. Причина лежит в том, что мембрана эритроцитов — универсальная модель клеточной мембраны, так как ей присущи общие принципы организации и функционирования мембран других клеток [4]. Одним из перспективных методов исследования является определение электрофоретической подвижности эритроцитов (ЭФПЭ), способной отражать не только изменение заряда мембран, но и состояние организма в целом [5]. К плюсам метода можно отнести то, что он более чувствителен к изменениям гомеостаза организма в отличие от иных клинико-лабораторных исследований [6], а также возможность в некоторых случаях судить о выраженности патологического процесса на основании того, что снижение ЭФПЭ коррелирует с тяжестью развивающейся патологии [5]. Из минусов следует отметить неспецифичность метода в отношении какой-либо этиологии [6]. К сожалению, существует довольно немногочисленное количество исследований касаясь изменения ЭФПЭ при хронических заболеваниях, в том числе при ХБП. Исходя из актуальности проблемы и ее недостаточной разработанности, нами была сформулирована цель исследования.

Цель — провести анализ электрофоретических свойств эритроцитов у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.

Материалы и методы. В исследование включены 100 пациентов, получавших лечение программным гемодиализом. Критериями включения в группу исследования служили наличие установленного диагноза «Хроническая болезнь почек, 5d-стадия» и получение лечения в виде заместительной почечной терапии методом программного гемодиализа в выбранных медицинских организациях. Средний возраст пациентов составил $56,5 \pm 11,8$ года (от 30 до 80 лет). Группа исследования разделена по нескольким признакам: по полу, возрасту (по критериям Всемирной организации здравоохранения) и длительности диализного периода. Процедуры гемодиализа проходили в городе Ижевске (БУЗ Удмуртской Республики «Городская клиническая больница №6 Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», ОАО «Медицинские сервисные решения», обособленном подразделении ООО «ФРЕЗЕНИУС НЕФРОКЕА» г. Ижевска). Процедуры выполнялись по 4–4,5 часа 3 раза в неделю с применением полисульфоновых диализаторов. Для выявления особенностей нарушений клеточных мембран была взята группа сравнения, в которую включены 17 практически здоровых лиц (доноры крови ГУЗ «Республиканская станция переливания крови Министерства здравоохранения Удмуртской Республики»), сопоставимые по возрасту и полу.

Определение ЭФПЭ проводили с помощью комплекта «Цито-эксперт» (ОАО «Аксион холдинг», г. Ижевск, ЮМГИ. 941413.0012010 г.) и программного обеспечения WT-Cell (предоставлена ООО «Вестрейд»), обеспечивающего возможность регистрации и оценки параметров движения живых клеток под действием знакопеременного электрического поля с заданными характеристиками, используя ви-

деокамеру, подключенную к окуляру светового микроскопа «Биолам». Для исследования забирали венозную кровь из фистулы пациента перед процедурой гемодиализа. Суспензионная среда для осуществления электрофореза имеет следующий состав: 1 мл 5%-го раствора глюкозы + 1 капля (0,05 мл) нативной крови исследуемого. В центр рабочей зоны выдвижной платформы дозатором помещали 40–50 мкл полученной суспензии эритроцитов. Каплю накрывали покровным стеклом, расположив его строго симметрично относительно черных графитовых электродов, после чего на электроды подавалось напряжение в 30 В с частотой смены полярности направления тока на электродах в 0,25 Гц. При этом в рабочей зоне поддерживался ток, равный 0,01 мА.

В ходе исследования выделены следующие показатели, зарегистрированные программой в ходе анализа суспензионной среды: средняя амплитуда колебания эритроцитов, средняя доля подвижных клеток, средняя эллиптичность эритроцитов и средний индекс агрегации.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием прикладных программ Statistica 13 (2018 г., версия 13.5.0.17) и Microsoft Excel 2016. Данные были описаны в виде $M \pm \sigma$ (M — средняя арифметическая, σ — стандартное отклонение). Функцию нормальности распределения значений оценивали при помощи критерия Колмогорова — Смирнова. Значимость различий результатов исследования подтверждена определением критерия Манна — Уитни (T). За величину уровня статистической значимости различий принимали $p < 0,05$.

Результаты. Средняя амплитуда колебаний эритроцитов крови пациентов на гемодиализе составила $10,2 \pm 4,7$ мкм, в группе сравнения — $21,3 \pm 8,5$ мкм ($p < 0,001$). Средняя доля подвижных клеток в группе исследования была $69,5 \pm 18,6\%$, в группе сравнения — $89,8 \pm 9,9\%$ ($p > 0,05$). Средняя эллиптичность в исследуемой группе ($70,2 \pm 3$) и в контрольной группе ($68,6 \pm 2,9$) отличалась незначительно ($p < 0,05$). Средний индекс агрегации в исследуемой группе составил $24,8 \pm 16,2$, в группе сравнения — $20,9 \pm 11,7$ ($p > 0,05$).

На следующем этапе пациенты, получающие лечение программным гемодиализом, разделены на группы по полу, возрасту, стажу диализа, в их пределах проанализированы различия по указанным показателям.

При разделении по гендерному признаку (табл. 1) в группе исследования 46 человек составили женщины в возрасте $57,8 \pm 13,9$ года, 54 человека — мужчины в возрасте $55,4 \pm 13,9$ года, длительность диализного периода для женщин составила в среднем $4,0 \pm 4,3$ года, для мужчин — $3,5 \pm 3,7$ года. В ходе анализа было выявлено, что значимых гендерных различий по всем четырем показателям в исследуемой группе нет.

Разделение по возрастному признаку согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (табл. 2). В первую группу (молодой возраст, 25–44 года) вошли 25 пациентов, среди которых 14 мужчин (56%) и 11 женщин (44%) в возрасте $37,2 \pm 4,48$ года. Во вторую группу (средний возраст, 45–60 лет) вошли 29 пациентов, среди которых 19 мужчин (65,5%) и 10 женщин (34,5%) в возрасте $53,7 \pm 4,8$ года. В третью группу (пожилой возраст, 61–

Таблица 1

Распределение средних показателей электрофоретической подвижности эритроцитов по полу, $M \pm \sigma$

Показатель	Женщины	Мужчины	<i>p</i>
Амплитуда колебаний, мкм	10,0±5,0	10,2±4,4	>0,05
Доля подвижных клеток, %	68,8±20,7	70,2±16,8	
Эллиптичность	70,0±2,8	70,4±3,2	
Индекс агрегации, %	25,1±16,8	24,5±15,9	

Таблица 2

Распределение средних показателей электрофоретической подвижности эритроцитов по возрасту, $M \pm \sigma$

Показатель	Группа (возраст)				<i>p</i>
	I (молодой)	II (средний)	III (пожилой)	IV (старческий)	
Амплитуда колебаний, мкм	9,0±4,9	9,9±4,6	10,9±4,9	11,7±1,8	$p_{1-4}=0,048$
Доля подвижных клеток, %	65,5±21,0	73,4±15,6	68,6±19,5	73,4±15,0	>0,05
Эллиптичность	70,4±3,0	69,8±2,5	69,9±3,1	73,4±3,3	$p_{2-4}=0,040$ $p_{3-4}=0,035$
Индекс агрегации, %	22,2±17,1	24,3±13,7	26,7±16,7	25,5±22,6	>0,05

Таблица 3

Распределение средних показателей электрофоретической подвижности эритроцитов по диализному стажу, $M \pm \sigma$

Показатель	Группа (стаж)					<i>p</i>
	I (менее года)	II (1 год)	III (2–5 лет)	IV (6–10 лет)	V (более 10 лет)	
Амплитуда колебаний, мкм	11,7±5,4	11,2±4,3	9,9±4,6	9,4±5,4	7,4±2,5	$p_{1-5}=0,029$ $p_{2-5}=0,026$
Доля подвижных клеток, %	69,5±18,0	74,4±17,8	69,8±17,7	66,1±22,0	59,5±18,6	>0,05
Эллиптичность	70,2±4,3	70,83±2,9	70,0±2,6	69,7±2,1	70,8±4,2	$p_{1-3}=0,044$ $p_{3-5}=0,035$
Индекс агрегации, %	32,5±19,4	23,3±14,3	21,6±17,7	25,6±10,5	30,6±13,8	

75 лет) вошли 40 пациентов, среди которых 18 мужчин (45%) и 22 женщины (55%) в возрасте 67,2±3,7 года. В четвертую группу (старческий возраст, 76–90 лет) вошли 6 пациентов, среди которых 3 мужчины (50%) и 3 женщины (50%) в возрасте 79,5±2,9 года. Статистический анализ показал, что статистически значимая разница ($p < 0,05$) средней амплитуды колебаний выявляется только между пациентами молодого и старческого возрастов. При сравнении возрастной динамики эллиптичности эритроцитов выявлено ее увеличение у пациентов ГД старческого возраста в сравнении со всеми другими возрастными группами, кроме молодого ($p < 0,05$). Возрастных отличий по доле подвижных клеток, индексу агрегации не получено ($p > 0,05$).

По признаку длительности диализного стажа (периода) разделение было произведено на пять групп. В I группу (стаж диализа меньше года) вошли 14 пациентов, среди которых 10 мужчин (71,4%) и 4 женщины (28,6%) в возрасте 63,9±13,1 года, длительность диализного периода составила 0,5±0,2 года. Во II группу (стаж диализа 1 год) вошли 23 пациента, среди которых 10 мужчин (43,5%) и 13 женщин (56,5%) в возрасте 59,4±14,5 года, длительность диализного периода составила 1,1±0,2 года. В III группу (стаж диализа от 2 до 5 лет) вошли 40 пациентов, среди которых 22 мужчины (55%) и 18 женщин (45%)

в возрасте 53,2±13,8 года, длительность диализного периода составила 2,8±0,9 года. В IV группу (стаж диализа от 6 до 10 лет) вошли 16 пациентов, среди которых 9 мужчин (56,3%) и 7 женщин (43,7%) в возрасте 55,1±10,8 года, длительность диализного периода составила 7,8±1,3 года. В V группу (стаж диализа более 10 лет) вошли 7 пациентов, среди которых 3 мужчин (42,9%) и 4 женщины (57,1%) в возрасте 54,7±15,9 года, длительность диализного периода составила 14,9±2,8 года. По данным статистического анализа, увеличение стажа диализа ведет к прогрессивному ухудшению показателей ЭФПЭ (табл. 3): средняя амплитуда колебаний снижена в 5-й группе в сравнении с I и II группами 1,5 раза (с 11,7±5,4 мкм до 7,4±2,5 мкм, $p < 0,05$). Наблюдались различия среднего индекса агрегации между I и III группами ($p < 0,05$) и III и V группами ($p < 0,05$). Эллиптичность и доля подвижных клеток достоверно значимым изменениям с увеличением стажа гемодиализа не подвергались.

Обсуждение. В периодической научной литературе чаще представлены исследования, которые касаются влияния относительно непродолжительных негативных факторов на изменение ЭФПЭ, которыми могут являться действие активных форм кислорода [4], острые воспалительные заболевания, например пневмония [5]. При этом менее многочисленны дан-

ные об изменениях, возникающих на фоне хронических заболеваний [7, 8], в том числе касающиеся пациентов с ХБП, получающих лечение программным гемодиализом [9]. В нашей работе мы представили данные о различиях ЭФПЭ между здоровыми и людьми с ХБП на гемодиализе, а также внутри выборки пациентов по возрастным и половым признакам, по стажу проведения гемодиализа. Полученные данные могут являться дополнением к существующим знаниям об исследуемом вопросе. Ограничением данной работы является небольшой объем выборки в некоторых группах пациентов, поэтому в данном направлении желательнее провести более прицельное исследование.

Касательно выявленного снижения средней амплитуды колебания эритроцитов у пациентов на гемодиализе относительно контрольной группы можно предположить, что данное изменение обусловлено вовлечением стрессреализующих систем в ответ как на само заболевание, так и на процедуру гемодиализа. По данным ряда авторов, в этом случае нарушается нормальное состояние цитоплазматических мембран, отчего и изменяется их заряд [5, 10]. Изменения эллиптичности эритроцитов могут быть обусловлены изменениями цитоскелета пациентов, связанными с процедурой гемодиализа [11].

Меньшее среднее значение амплитуды колебаний эритроцитов у молодых пациентов по сравнению с пожилыми можно попытаться объяснить тем, что пациенты, достигшие ХБП 5d-стадии в более молодом возрасте, имеют более высокие темпы прогрессирования заболевания и большую его тяжесть. Однако допускается, что данная аномалия может быть обусловлена погрешностью в связи с малой выборкой пациентов пожилого возраста. Увеличение значения эллиптичности у пациентов пожилого возраста по сравнению с остальными (кроме молодых) можно связать с возрастными изменениями мембран эритроцитов — повышением жесткости и морфометрических показателей [12].

Прогрессивное ухудшение показателей средней амплитуды колебаний с увеличением стажа диализа предположительно связано с влиянием хронического стресса на мембраны эритроцитов в виде усиления ПОЛ, изменения Na/KATФ-азы и истощения системы глутатиона [7]. Выявленные отличия в индексе агрегации эритроцитов между группами I–III и III–V можно связать с несколькими причинами, возможно взаимодополняющими друг друга. Во-первых, описывается прямо пропорциональное отношение индекса агрегации и тяжести течения некоторых заболеваний [13, 14], из чего, возможно, следует, что в течение первого года и после 10 лет проводимого программного гемодиализа патологический процесс, обусловленный ХБП 5d-стадии, проявляет себя наиболее активно. Во-вторых, показано, что агрегационные свойства связаны в том числе с состоянием мембран эритроцитов [15], что предположительно указывает на особенно выраженные изменения в их структуре именно в указанные периоды. Тем не менее обнаруженные изменения могут быть результатом погрешности вследствие малых выборок.

Заключение. Таким образом, по результатам проведенного анализа с уверенностью можно сказать только то, что показатели ЭФПЭ достоверно изменяются лишь у группы пациентов с ХБП 5d-стадии

на гемодиализе в общем, при этом предположительно прослеживается тенденция к прогрессивному снижению средней амплитуды колебания эритроцитов при увеличении диализного стажа. Однако выявленные отличия среди пациентов при разделении на группы по указанным признакам при текущем объеме выборки могут считаться показанием для повторного исследования с увеличением числа участников.

Конфликт интересов отсутствует.

References (Литература)

1. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* 2011; 80 (6): 572–86.
2. Levin A, Stevens P, Bilous R, et al. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* 2013; 3 (1): 1–136.
3. Carracedo J, Alique M, Vida C, et al. Mechanisms of cardiovascular disorders in patients with chronic kidney disease: a process related to accelerated senescence. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2020; (8): 185.
4. Martusevich AK, Martusevich AA, Deriugina AV, et al. Electrophoretic study of erythrocyte membranes under the action of reactive oxygen species and nitric oxide. *Biomedicine* 2019; 15 (1): 102–12. Russian (Мартусевич А. К., Мартусевич А. А., Дерюгина А. В. и др. Электрофоретическая оценка состояния мембран эритроцитов при действии активных форм кислорода и оксида азота. *Биомедицина* 2019; 15 (1): 102–12).
5. Deryugina AV, Martusevich AA, Khlamova YuN, et al. Electrophoretic mobility of erythrocytes in inflammation. *Medical Newsletter of Vyatka* 2016; 4 (52): 57–60. Russian (Дерюгина А. В., Мартусевич А. А., Хламова Ю. Н. и др. Электрофоретическая подвижность эритроцитов при воспалении. *Вятский медицинский вестник* 2016; 4 (52): 57–60).
6. Deryugina AV, Ivashchenko MN, Ignatiev PS, et al. Alterations in the phase portrait and electrophoretic mobility of erythrocytes in various diseases. *Modern Technologies in Medicine* 2019; 11 (2): 63–8. Russian (Дерюгина А. В., Иващенко М. Н., Игнатьев П. С. и др. Изменение фазового портрета и электрофоретической подвижности эритроцитов при различных видах заболеваний. *Современные технологии в медицине* 2019; 11 (2): 63–8).
7. Deryugina AV, Martusevich AA, Antipenko AA, et al. Effect of chronic stress on electrokinetic properties and oxidative metabolism of erythrocytes. *Bioradicals and Antioxidants* 2015; 2 (2): 26–35. Russian (Дерюгина А. В., Мартусевич А. А., Антипенко Е. А. и др. Влияние хронического стресса на электрокинетические свойства и окислительный метаболизм эритроцитов. *Биорадикалы и антиоксиданты* 2015; 2 (2): 26–35).
8. Obukhova LM, Erykina EL, Kopytova TV, et al. The role of membrane lipids in forming the electrokinetic properties of red blood cells in solid tumors and psoriasis. *Kazan Medical Journal* 2015; 96 (5): 764–8. Russian (Обухова Л. М., Ерлыкина Е. И., Копытова Т. В. и др. Роль липидов в формировании электрокинетических свойств эритроцитов при солидных опухолях и псориазе. *Казанский медицинский журнал* 2015; 96 (5): 764–8).
9. Kazakova IA, Ilevlev YN. Electrophoretic mobility of erythrocytes in patients with chronic renal disease of 5th dialysis stage with different level of arterial pressure. *Therapy* 2019; 5 (2): 30–5. Russian (Казакова И. А., Иевлев Е. Н. Электрофоретическая подвижность эритроцитов у больных хронической болезнью почек 5-й диализной стадии с различным уровнем артериального давления. *Терапия* 2019; 5 (2): 30–5).
10. Krylov VN, Deryugina AV, Antipenko EA. The electrophoretic mobility of red blood cells as a way to assess the function of the adrenal cortex in stress and pathological states of the organism. *Yu. A. Ovchinnikov bulletin of biotechnology and physical and chemical biology* 2013; 9 (2): 39–42. Russian (Крылов В. Н., Дерюгина А. В., Антипенко Е. А. Электрофоретическая подвижность эритроцитов как способ оценки функции коры надпочечников при стрессовых и патологических состояниях организма. *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю. А. Овчинникова* 2013; 9 (2): 39–42).

11. Olszewska M, Bober J, Wiatrow J, et al. The impact of hemodialysis on erythrocyte membrane cytoskeleton proteins. *Advances in Hygiene & Experimental Medicine* 2015; (69): 165–75.

12. Tugin VN, Fedorova MZ. Age-dependent changes in biochemical indices of blood and their relationship with the stiffness of membranes of hemocytes in the blood of healthy men and women. *Belgorod State University Scientific Bulletin* 2012; 18 (3): 155–60. Russian (Тукин В. Н., Федорова М. З. Возрастные изменения биохимических показателей крови и их взаимосвязь с жесткостью мембран гемцитов у здоровых мужчин и женщин. *Научные ведомости Белгородского государственного университета* 2012; 18 (3): 155–60).

13. Kazantsev AV, Suyetenkov DYe, Andronov EV, et al. Gender features of rheological properties of blood (plasma viscosity, aggregation and deformation of erythrocytes) in patients with chronic generalized periodontitis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2014; 10 (1): 56–61. Russian

(Казанцев А. В., Суетенков Д. Е., Андронов Е. В. и др. Гендерные особенности реологических свойств крови (вязкость плазмы, агрегационные и деформационные свойства эритроцитов) у больных с хроническим генерализованным пародонтитом. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2014; 10 (1): 56–61).

14. Baskurt O, Meiselman H. Erythrocyte aggregation: basic aspects and clinical importance. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2013; 53 (1-2): 23–37.

15. Podzolkov VI, Koroleva TV, Pisarev MV, et al. Abnormal microcirculation and red blood cell function as a cardiovascular risk factor in metabolic syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018; 14 (4): 591–7. Russian (Подзолков В. И., Королева Т. В., Писарев М. В. и др. Нарушения микроциркуляции и функционального состояния эритроцитов как фактор сердечно-сосудистого риска при метаболическом синдроме. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2018; 14 (4): 591–7).

