ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ
(обзор литературы)

Македонская В. А., Гордиенко О. И.

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

Сахарный диабет (СД) — болезнь, связанная с комплексом метаболических нарушений, ослабляющих утилизацию глюкозы, что приводит к гипергликемии. Последовательное повышение уровня глюкозы в плазме крови влияет, прежде всего, на ткани с инсулин-независимым потреблением глюкозы, таким как эндотелиальные клетки сосудов и красные клетки крови [1]. Персистентная гипергликемия является основной причиной возникновения и развития хронических осложнений СД с дисфункцией и повреждением различных органов и систем вследствие метаболических и гемодинамических изменений, в основе которых лежит ангиопатия. Комплекс метаболических нарушений у больных СД приводит к поражению всей системы кровообращения со специфическими дегенеративными изменениями артериол, капилляров, венул.

Значительная роль в механизме развития диабетических сосудистых осложнений принадлежит нарушениям эритроцитарного звена. В то же время, простота организации эритроцита позволяет без помех изучить не только характер патологических изменений данных клеток, но и функциональные свойства клеточных мембранных структур в целом.

Известно четыре основных патогенетических механизма, активация которые вследствие гипергликемии приводит к повреждению клеток [2]: активация процессов гликозилирования; активация полиолового пути обмена глюкозы; увеличение активности гексозаминового пути утилизации глюкозы; увеличение активности протеинкиназы С.

Усиление процессов гликозилирования лежит в основе структурных и функциональных изменений на клеточном и субклеточном уровнях с участием нескольких механизмов [3]. Присоединение глюкозы к молекуле белка приводит к изменению его структуры с образованием конечных продуктов неэнзиматического гликозилирования (КПНГ) — стойких реакционоспособных соединений. В этот процесс вступают также и белки, участвующие в регуляции транскрипции генов. Конечные продукты неэнзиматического гликозилирования на поверхности клеток нарушают процесс передачи сигнала и взаимодействия между клетками. Наличие их в крови стимулирует образования цитокинов, молекул адгезии, ростовых факторов. Кроме того, гликозилированные белки становятся «чужеродными» для организма, возникают иммунные комплексы.

Активация полиолового пути обмена глюкозы значительно ослабляет антиоксидантную защиту клеток за счет резкого снижения НАДФ-Н, необходимого для обновле-

ния глутатиона — универсального внутриклеточного антиоксиданта [4].

Усиление активности гексозаминового пути наблюдается в условиях гипергликемии, когда глюкоза не может полностью метаболизироваться гликолитическим путем и часть ее с участием фермента глутамин-фруктозо-6 фосфатаминотрансферазы (ГФАТ) превращается в N-ацетилглюкозамин, который, присоединяясь к серину и треонину, оказывает повреждающее действие, в том числе на генетическом уровне [5].

Гипергликемия приводит также к увеличению синтеза диацилглицерола, являющегося активатором протеинкиназы С, что приводит к увеличению синтеза факторов роста, усилению коагуляционных свойств крови. До настоящего времени нет единодушного мнения, какой механизм является определяющим в развитии осложнений сахарного диабета [6].

Реологические свойства крови являются важным патогенетическим звеном развития сосудистых осложнений [7]. Обеспечение организма кислородом на тканевом и клеточном уровнях при СД значительно отличается от нормы, так как вследствие хронической гипергликемии эритроциты претерпевают изменения. К существенным изменениям, происходящим в эритроцитах, относятся: гликозилирование белков гемоглобина и мембраны [8] и изменения в фофолипидах мембраны, приводящие к росту содержания сфингомиелина и уменьшению фосфатидилхолина [9]. Нарушается асимметрия липидов в бислое, возникает существенная разница в упаковке липидов во внешнем слое по сравнению с внутренним слоем бислоя [10], происходит уменьшение негативного поверхностного заряда мембраны, за 80 % которого ответственны поверхностные сиаловые кислоты гликофорина [8, 11, 12].

Гликозилирование внутриклеточных и мембранных белков изменяет гемореологические характеристики эритроцитов [13], тогда как изменение асимметрии мембранных фосфолипидов увеличивает тенденцию адгезии к эндотелиальным клеткам [14] и дестабилизации мембраны эритроцитов [15]. Гемореологические свойства эритроцитов зависят от многих факторов, таких как агрегация, деформируемость, плотность, форма клеток, вязкость крови и т. п. Установлено, что снижение деформируемости эритроцитов наблюдается у большинства пациентов с микроангиопатией, и найдена прямая корреляция между уменьшением деформируемости эритроцитов и остротой диабетической микроангиопатии [16]. Представлены данные, свидетельствующие о том, что неферментативное гликозилирование белков эритроцитов, связанное с повышением содержания глюкозы в плазме, изменяет вязкоэластические свойства эритроцитов [17]. C. Watala и соавт. [18, 19] нашли возрастание внутриклеточной вязкости эритроцитов, связанное с вызванными гликированием структурными изменениями в молекулах гемоглобина. A. Hermann и P. Muller [20] также отнесли увеличенную внутриклеточную вязкость диабетических эритроцитов к более высокому уровню гликированного гемоглобина, который приводит к снижению деформируемости красной клетки крови. По мнению некоторых авторов [21], уменьшенная деформируемость клеток является следствием, прежде всего, увеличения связывания HbA_{1c} с внутренней поверхностью мембраны клетки. Гликирование белков мембраны также может определять вязкоэластичные свойства красных кровяных клеток [13]. Получены данные [22] об уменьшении текучести мембран эритроцитов и латеральной подвижности белков эритроцитарных мембран диабетических больных, особенно при диабете 2 типа.

Деформируемость эритроцитов становится более значимой при микроциркуляции. A. C. Guyton, J. E. Hall [23] считают, что минимальный просвет капиллярных сосудов равен 4–9 μм, в то время как другие исследователи [24–26] указали, что этот диаметр составляет 4–6, 4–8, и 5–7 μм. Важно, что средний диаметр красных клеток равен приблизительно 8 μм, поэтому деформируемость красной клетки имеет существенное влияние на микроциркуляцию. Этот параметр является критическим при прохождении через капилляры. Поэтому считают, что замедленная перфузия на уровне ткани, наблюдаемая как осложнение диа-

бета, является, прежде всего, следствием уменьшенной деформируемости эритроцитов [27, 28]. Главные детерминанты деформируемости эритроцитов включают форму клетки (то есть, соотношение площади поверхности и объема), механические свойства мембраны клетки и ее цитоскелета и внутриклеточную вязкость, связанную со средней концентрацией гемоглобина клетки [26, 29].

Одним из проявлений влияния диабетических метаболических нарушений на эритроциты является нарушение их формы. Форма эритроцитов является важным параметром, влияющим на их деформируемость, то есть на способность их прохождения через микрокапилляры [30]. Отклонение формы эритроцита от нормальной (формы двояковогнутого диска) приводит к уменьшению времени жизни эритроцитов в кровеносной системе [31–33]. Установлено [34], что повышенное содержание глюкозы в плазме крови приводит к уплощению красных клеток, тогда как гиперхолестеремия вызывает эхиноцитоз. Исследования показывают, что гипергликемия и гиперхолестеремия влияют на гемореологические и морфологические характеристики эритроцитов. Комбинирование этих двух факторов приводит к комплексным изменениям, которые зачастую трудно разделить.

N. Babu и соавт. [1, 34] исследовали форму эритроцитов путем цифровой обработки изображений клеток с расчетом длины контура и площади сечения. Обнаруженный существенный рост периметра клеток и уменьшение их площади у диабетических больных свидетельствует о нерегулярности мембраны. Изменения в параметрах формы с ростом уровня глюкозы в крови существенны и указывают на отклонение формы эритроцитов от нормальной. Однако известно, что популяция эритроцитов является закономерно неоднородным множеством, в котором существенную информацию содержит именно ее неоднородность и распределение клеток по их свойствам [35]. Разброс параметров не является следствием ошибок измерений. Неоднородность популяции эритроцитов обусловлена не только случайными причинами, она является существенной динамической характеристикой состояния системы крови в целом. Поэтому анализ формы отдельных эритроцитов не может дать объективной картины, если количество измеренных клеток недостаточно велико. К тому же, сложная форма красных кровяных клеток (в норме — двояковогнутый диск) затрудняет определение объема и площади поверхности клеток, соотношение которых и определяет деформируемость эритроцита. Как следует из анализа литературы, определение даже средних значений геометрических параметров эритроцитов является очень сложной задачей и требует много времени даже при наличии техники для их точного определения [36–39]. Был предложен метод количественной интегральной оценки формы клеток в популяции эритроцитов [40–43], при помощи которого определяется плотность распределения эритроцитов по индексу сферичности, где индекс сферичности определяется как соотношение максимально возможного объема эритроцита при заданной площади поверхности (при достижении сферической формы) к его нативному объему, то есть фактически соотношение площади поверхности и объема. Этот метод дает возможность получить не только среднее значение индекса сферичности, но и весь спектр этого параметра в популяции эритроцитов. Он является чувствительным, информативным тестом для количественной оценки состояния популяции эритроцитов. Важным является то, что эта характеристика имеет ясный физический и физиологический смысл. Указанный метод дает возможность относительно простого мониторинга состояния популяции эритроцитов по их форме, в частности при диабете.

Для диабетических больных с плохим гликемическим контролем характерно также увеличение вязкости плазмы и агрегации эритроцитов. С ростом уровня глюкозы в плазме увеличивается концентрация фибриногена на 20–40 % [44], что приводит к усилению агрегации эритроцитов. Увеличивается вязкость не только плазмы, но и крови в целом, что, прежде всего, связано с увеличением агрегации и уменьшением деформируемости эритроцитов [45]. Причиной увеличенной агрегации является уменьшение содержания сиаловых кислот гликофорина

и, следовательно, уменьшение негативного поверхностного заряда в мембране диабетических эритроцитов, изменение в липидном составе мембраны и рост уровня HbA_{1c} [46].

Фактически, обширная агрегация красных клеток — это одна из наиболее важных особенностей у больных диабетом с плохим гликемическим контролем. N. G. Grigoleit и соавт. [47] рассматривали анормальную реологическую динамику как следствие увеличенной агрегации эритроцитов, главной причины сосудистых осложнений при диабете, так как агрегаты эритроцитов не могут проходить через капилляры. Поскольку кровь движется в капиллярах чрезвычайно медленно, усиленная агрегация эритроцитов мешает нормальному потоку крови внутри их просветов и нарушает реологические свойства потока крови в микрососудах, который может замедлиться до полной остановки. Агрегаты красных клеток крови при этом постепенно растут и становятся более плотными, что мешает восстановлению потока крови в капиллярах [48].

Недавние исследования подтвердили данные об образовании агрегатов красных клеток крови *in vivo* [49–51]. К тому же, больные диабетом 2 типа демонстрируют более выраженную тенденцию к развитию периферических сосудистых болезней нижних конечностей, чем субъекты без диабета, что свидетельствует о том, что увеличенная агрегация эритроцитов способствует непосредственно этой патологии [52]. Агрегация эритроцитов рассматривается как первопричина повышенной вязкости крови при низких скоростях сдвига по отношению к высоким скоростям.

В физиологических условиях красные клетки постоянно претерпевают процессы агрегации и дисагрегации *in vivo*. Агрегация эритроцитов происходит, когда баланс между силами агрегации и дисагрегации нарушается. Силы агрегации включают соединяющие силы, являющиеся следствием адсорбции макромолекул, как, например, фибриногена, на поверхностях соседних клеток, и силы, продуцируемые эффектами, связанными с исключением макромолекул с поверхности эритроцитов, и, таким образом, уменьшают сродство между клеткой и растворенным веществом [53]. Силы дисагрегации включают сдвиговые силы жидкости, электростатическое отталкивание между клетками и упругую энергию клеточной мембраны [54, 55]. В больших артериях (например, коронарной или сонной артерии) силы агрегации могут быть больше, чем силы дисагрегации, кроме точки разветвления, где цельная кровь рециркулирует и становится инертной вследствие встречного градиента давления. При таком расположении эритроциты больных диабетом демонстрируют повышенную адгезивность к сосудистому эндотелию [56], увеличивающую риск развития атеросклеротических бляшек.

Агрегация эритроцитов рассматривается как первопричина повышенной вязкости крови при низких сдвиговых скоростях по отношению к высоким скоростям сдвига. Например, вязкость крови для здорового субъекта равна ≈ 20 сП при низкой сдвиговой скорости и ≈ 4 сП при высокой скорости. Пятикратный рост вязкости, наблюдаемый при низких сдвиговых скоростях, приписывается влиянию агрегации эритроцитов [26]. На вязкость крови при высокой скорости сдвига, в свою очередь, сильно влияет деформируемость эритроцитов. Соответственно, вязкость низкой скорости сдвига имеет тесную корреляцию с фибриногеном плазмы и индивидуальными концентрациями глобулина. В целом, вязкость крови зависит как от макрореологических параметров, а именно — гематокрита и белков сыворотки (фибриноген и глобулины), так и от микрореологических параметров, а именно — степени агрегации красных клеток крови и их деформируемости. Это связано с тем, что в макрососудах, диаметр которых на порядок величины больше, чем размер эритроцитов, вязкость крови играет главную роль в определении сопротивления потоку. В капиллярах, где размер эритроцитов имеет тот же порядок, что и величины просвета сосудов, кровь не может рассматриваться как однородная жидкость. В микрососудах факторами, определяющими поток крови, являются гематокрит, агрегация и деформируемость эритроцитов [26].

Таким образом, вязкость крови — это основной биологический параметр, влияющий

на поток крови, как в больших артериях, так и при микроциркуляции. Существует достаточно доказательств, что при диабете повышенная вязкость крови — это патогенетический фактор диабетической ангиопатии, изменяющий микроциркуляцию и приводящий к недостаточному питанию тканей [47]. Своевременная диагностика и коррекция реологических изменений является определяющим в профилактике сосудистых осложнений сахарного диабета.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Babu, N.* Analysis of aggregation parameters of erythrocytes in diabetes mellitu s [Text] / N. Babu, M. Singh // Clin. Hemorheol. Microcirc. — 2005. — V. 32. — P. 269–277.

2. *Науменко, В. Г.* Патогенетична терапія ускладнень цукрового діабету [Текст] / В. Г. Науменко // Міжнар. ендокрин. ж. — 2006. — № 1 (3). — С. 55–60.

3. *Радченко, О М.* Глікозильований гемоглобін — метаболічний маркер пошкодження [Текст] / О. М. Радченко // Пробл. ендокрин. патол. — 2008. — № 1. — С. 104–107.

4. *Lee, A. Y.* Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract [Text] / A. Y. Lee, S. S. Chung // FASEB J. — 1999. — V. 13. — P. 23–30.

5. *Wells, L.* O-GlcNAc turns twenty: functional implications for posttranslational modification of nuclear and cytosolic protein with a sugar [Text] / L. Wells, G. Hart // FEBS Lett. — 2003. — № 546. — P. 154–158.

6. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells *in vivo*: a specific vascular action of insulin [Text] / K. Kuboki, Z. Y. Jiang [et al.] // Circulation. — 2000. — № 101. — P. 676–681.

7. *Медведев, И. Н.* Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях [Текст] / И. Н. Медведев, А. П. Савченко, С. Ю. Завалишина // Российский кардиол. ж. — 2009. — Т. 79Б, № 5. — С. 42–45.

8. *McMillan, D. E.* Hemorheologic therapy to control diabetic vascular disease [Text] / D. E. McMillan // Clin. Hemorheol. — 1992. — V. 12. — P. 787–795.

9. Alteration in erythrocyte aggregability in diabetes: Influence of plasmatic fibrinogen and phospholipids of red cell membrane [Text] / M. Martinez, A. Vaya [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. — 1998. — V. 18. — P. 253–258.

10. Alteration in organization of phospholipids in erythrocyte membrane as factor in adherence to endothelial cells in diabetes mellitus [Text] / R. K. Wali, S. Jaffe, D. Kumar, V. K. Kalra // Diabetes. — 1988. — V. 37. — P. 104–111.

11. Hemorheological alterations in diabetic patients [Text] / F. Torregiani, M. Umansky-Zeveri, B. Riqueline, R. Rasia // Clin. Hemorheol. — 1995. — V. 15 — P. 687–690.

12. Erythrocyte membrane anionic charge in type 2 diabetic patients with retinopathy [Text] / Y. Budak, H. Demirci, M. Akdogan, D. Yavuz // BMC Ophthalmol. — 2004. — № 4. — P. 14.

13. Glycated erythrocyte membrane proteins and hemorheological parameters in insulin dependent diabetic subjects [Text] / A. Lapolla, A. Calabro, C. Gerhardinger [et al.] // Clin. Hemorheol. — 1991. — V. 11. — P. 405–415.

14. *Wautier, J.-L.* Blood cells and vascular cell interactions in diabetes [Text] / J.-L. Wautier, M. P. Wautier // Clin. Hemorheol. Microcirc. — 2001. — V. 25 — P. 49–53.

15. Erythrocyte membrane lipids peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes mellitus [Text] / S. K. Jain, R. McVie, J. Duett, J. J. Herbst // Diabetes — 1989. — V. 38 — P. 1539–1543.

16. Rheological changes in diabetic microangiopathy / V. Negrean, I. Suciu, D. Sampelean, A. Cozma // Rom. J. Intern. Med. — 2004. — V. 42, № 2. — P. 407–413.

17. A dynamic and stationary rheological study of erythrocytes incubated in a glucose medium / B. Riquelme, P. Foresto, M. D'Arrigo [et al.] // J. Biochem. Biophys. Methods. — 2005. — V. 62, № 2. — P. 131–141.

18. Direct evidence for the alterations in protein structure and conformation upon in vitro nonenzymatic glycosylation [Text] / C. Watala, K. Gwozdzinski, M. Malek // Int. J. Biochem. — 1992. — V. 24. — P. 1295–1302.

19. The association between erythrocyte internal viscosity, protein nonenzymatic glycosylation and erythrocyte membrane dynamic properties in juvenile diabetes mellitus [Text] / C. Watala, H. Witas, L. Olszowska [et al.] // Int. J. Exp. Pathol. — 1992. — V. 73. — P. 655–663.

20. *Hermann, A.* Correlation of the internal viscosity of human erythrocytes to the cell volume and the viscosity of haemoglobin solutions [Text] / A. Hermann, P. Muller // Biochim. Biophys. Acta. — 1986. — V. 885. — P. 80–87.

21. *Paulisen, E. P.* Hemoglobin A1c levels in insulin dependent and independent diabetic mellitus [Text] / E. P. Paulisen, M. Kowry // Diabetes. — 1976. — V.25. — P. 890–896.

22. *Caimi, G.* Techniques to evaluate erythrocyte deformability in diabetes mellitus [Text] / G. Caimi, R. L. Presti // Acta Diabetol. — 2004. — V. 41, № 3. — P. 99–103.

23. *Guyton, A. C.* Human Physiology and Mechanisms of Disease [Text] / A. C. Guyton, J. E. Hall. — W. B. Saunders ed. — Philadelphia, 1997. — 128 p.

24. *Gaehtgen, P.* Flow of blood through narrow capillaries: rheological mechanisms determining capillary hematocrit and apparent viscosity [Text] / P. Gaehtgens // Biorheology. — 1980. — V. 17, № 1–2. — P. 183–189.

25. *Lipowsky, H. L.* Trans time distributions of blood flow in the microcirculation [Text] / H. L. Lipowsky, C. B. McKay, J. Seki // Microvascular Mechanics: Hemodynamics of Systems and Pulmonary Microcirculation. — J. Lee, T. C. Skalak eds. — New York: Springer-Verlag, 1989. — P. 13–27.

26. *Cho, Y. I.* Hemorheological disorders in diabetes mellitus [Text] / Y. I. Cho, M. P. Mooney, D. J. Cho // J Diabetes Sci. Technol. — 2008. — V. 2, № 6. — P. 1130–1138.

27. *Le Devehat, C.* Relationship between hemorheological and microcirculatory abnormalities in diabetes mellitus [Text] / C. Le Devehat, T. Khodabandehlou, M. Vimeux // Diabete Metab. — 1994. — V. 20, № 4. — P. 401–404.

28. *Zimny, S.* Early detection of microcirculatory impairment in diabetic patients with foot at risk [Text] / S. Zimny, F. Dessel, M. Ehren [et al.] // Diabetes Care. — 2001. — V. 24, № 10. — P. 1810–1814.

29. *Chien, S.* Red cell deformability and its relevance to blood flow [Text] / S. Chien // Annu. Rev. Physiol. — 1987. — V.49. — P. 177–192.

30. *Черницкий, Е. А.* Структура и функции эритроцитарных мембран [Текст] / Е. А. Черницкий, А. В. Воробей. — Минск: Наука и техника, 1981. — 216 с.

31. *Lehrman, M.* Reversible hemorheologic sequelae of diabetes mellitus [Text] / M. Lehrman // Ann. Intern. Medicine. — 1977. — V. 86. — P. 425–429.

32. *Шашкин, А. В.* Продукция и деструкция эритроцитов в организме [Текст] / А. В. Шашкин, И. А. Терсков.- Новосибирск: Наука, 1986. — 89 с.

33. *Waugh, R. E.* Rheological properties of sencent erythrocytes: loss of surface area and volume with red blood cell age [Text] / R. E. Waugh, N.. Mohandas, C. W. Jackson [et al.] // Blood. — 1992. — V. 79. — P. 1351–1358.

34. *Babu, N.* Influence of hyperglycemia on aggregation, deformability and shape parameters of erythrocytes [Text] / N. Babu, M. Singh // Clin. Hemorheol. Microcirc. — 2004. — V.31. — P. 273–280.

35. *Леонова, В. Г.* Анализ эритроцитарных популяций в онтогенезе человека [Текст] / В. Г. Леонова. — Новосибирск: Наука, 1987. — 242 с.

36. *Jay, A. W.* Geometry of the human erythrocyte. I. Effect of albumin on cell geometry [Text] / A. W. Jay // Biophys. J. — 1975. — 15. — P. 205–222.

37. High-resolution data on the geometry of red blood cells [Text] / Y. C. Fung, C. J. Winston, W. C. O. Tsang, P. Patitucci // Biorheol. — 1981. — V. 18. — P. 369–385.

38. *Richieri, G. V.* Measurement of biophysical properties of red blood cells by resistive pulse spectroscopy: volume, shape, surface area and deformability [Text] / G. V. Richieri, S. P. Akeson, H. C. Mel // J. Biochem. Biophys. Methods. — 1985. — V. 11. — P. 117–131.

39. *Шайтан, К. В.* Метод лазерного цитомониторинга и его применение для определения размеров эритроцитов [Текст] / К. В. Шайтан, А. Ф. Лобков, И. В. Тимофеев [и др.] // Биол. мембраны. — 2002. — Т. 19, № 3. — С. 228–236.

40. *Гордієнко, Є. О.* Фізико-математичний аналіз та експериментальне визначення щільності розподілу еритроцитів донорської і пуповинної крові людини за індексом сферичності [Текст] / Є. О. Гордієнко, О. І. Гордієнко, І. Ф. Коваленко [та ін.] // Біофіз. вісник. — 2000. — Вип.6. — С. 75–78.

41. Щільність ймовірності розподілу клітин за індексом сферичності в популяціях еритроцитів хворих на гіпо- та гіпертиреоз [Текст] / О. І. Гордієнко, В. О. Македонська, І. Ф. Коваленко, Л. І. Алексєєва // Біофіз. вісник. — 2001. — Вип. 2 (9). — С. 67–70.

42. Оцінка стану популяції еритроцитів людини по їх розподілу за індексом сферичності [Текст] / О. І. Гордієнко, Є. О. Гордієнко, Л. І. Алексєєва, І. Ф. Коваленко // Доповіді НАНУ. — 2002. — № 10. — С. 172–177.

43. *Gordienko, O. I.* Estimation of erythrocyte population state by spherical index distribution [Text] / O. I. Gordienko, Yu. E. Gordienko, V. O. Makedonska // Bioelectrochemistry. Spesial Issue:-Bioelectrochemistry of red blood cells. — 2004. — V. 62, № 2. — P. 119–122.

44. *McMillan, D. E.* Hemorheologic therapy to control diabetic vascular disease [Text] / D. E. McMillan // Clin. Hemorheol. — 1992. — V. 12. — P. 787–795.

45. *Schmid-Schoenbein, H.* Red cell aggregation and red cell deformability in diabetes [Text] / H. Schmid-Schoenbein, E. Volger // Diabetes. — 1976. — V. 25. — P. 897–902.

46. *Gandhi, C. R.* Effect of diabetes mellitus on sialic acid and glutathione content of human erythrocytes of different ages [Text] / C. R. Gandhi and D. R. Chodbury // Indian J. Exp. Biol. — 1979. — V.17. — P. 585–587.

47. *Grigoleit, H. G.* Diabetic angiopathy and blood viscosity [Text] / H. G. Grigoleit, F. Lehrach, R. Muller // Acta Diabet Lat. — 1973. — V. 10. — P. 1311–1324.

48. *McHedlishvili, G.* RBC aggregation disturbing fluidity and causing stasis in microvessels [Text] / G. McHedlishvili, M. Varazashvili, L. Gobejishvili // Clin. Hemorheol. Microcirc. — 2002. — V.26, № 2. — P. 99–106.

49. Effect of erythrocyte aggregation at normal human levels on functional capillary density in rat spinotrapezius muscle [Text] / S. Kim, A. S. Popel, M. Intaglietta, P. C. Johnson // Am J Physiol Heart Circ Physiol. — 2006. — V. 290, № 3. — P. 941–947.

50. Graded alterations of RBC aggregation influence *in vivo* blood flow resistance [Text] / O. Yalcin, M. Uyuklu, J. K. Armstrong [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2004. — V. 287, № 6. — P. 2644–2650.

51. *Sun, C.* Influence of erythrocyte aggregation on leukocyte margination in postcapillary expansions: a lattice Boltzmann analysis [Text] / C. Sun, L. L. Munn // Physica A. — 2006. — V. 362, № 1. — P. 191–196.

52. Course of peripheral occlusive arterial disease in diabetes. Vascular laboratory assessment [Text] / P. J. Osmundson, W. M. O'Fallon, B. R. Zimmerman [et al.] // Diabetes Care. — 1990. — V. 13, № 2. — P. 143–152.

53. *Baskurt, O. K.* Blood rheology and hemodynamics [Text] / O. K. Baskurt, H. J. Meiselman // Semin. Thromb. Hemost. — 2003. — V. 29, № 5. — P. 435–450.

54. *Chien, S.* Physiochemical basis and clinical implications of red cell aggregation [Text] / S. Chien, L. A. Sung // Clin. Hemorheol. Microcirc. — 1987. — V.7. — P.71–91.

55. *Meiselman, H. J.* Red blood cell role in RBC aggregation: 1963–1993 and beyond [Text] / H. J. Meiselman // Clin. Hemorheol. — 1993. — V. 13. — P. 575–592.

56. *Wautier, J. L.* Blood cell–vessel wall interactions [Text] / J. L. Wautier // Clin. Hemorheol. Microcirc. — 1992. — V. 12. — P. 55–58.