

Научная статья

УДК 535.8:612.114

## Оптические измерения микрореологических параметров крови и анализ их связи с её вязкостью при сердечно-сосудистых заболеваниях



Д. А. Умеренков<sup>✉</sup>, П. Б. Ермолинский, А. Е. Луговцов, Л. И. Дячук, А. В. Приезжев

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Россия, 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1

Умеренков Данила Алексеевич, магистрант кафедры квантовой электроники физического факультета, [umerenkov.da19@physics.msu.ru](mailto:umerenkov.da19@physics.msu.ru),

<https://orcid.org/0009-0005-7239-5106>, AuthorID: 1255710

Ермолинский Петр Борисович, аспирант кафедры общей физики и волновых процессов физического факультета, [ermolinskiy.pb15@physics.msu.ru](mailto:ermolinskiy.pb15@physics.msu.ru),

<https://orcid.org/0000-0002-4688-2307>

Луговцов Андрей Егорович, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник кафедры общей физики и волновых процес-

сов физического факультета, [anlug1@gmail.com](mailto:anlug1@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-5222-8267>, AuthorID: 154636

Дячук Лариса Ивановна, кандидат медицинских наук, заведующий кардиологическим отделением стационара Медицинского научно-образовательного центра, [cardio-heart@yandex.ru](mailto:cardio-heart@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0368-9408>

Приезжев Александр Васильевич, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник, доцент кафедры общей физики и волновых процессов физического факультета, [avp2@mail.ru](mailto:avp2@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4216-7653>, AuthorID: 190705

**Аннотация.** Реология крови и перфузия тканей и органов определяются многими параметрами, такими как вязкость крови, агрегация и деформируемость эритроцитов, агрегация тромбоцитов. При различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) эти параметры могут меняться. Целью данной работы было исследование взаимосвязи между вязкостью цельной крови и микрореологическими параметрами крови у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической сердечной недостаточностью. Было показано, что для пациентов с ФП наблюдается отрицательная корреляция ( $r = -0.39$ ) между вязкостью крови и деформируемостью эритроцитов. Однако для пациентов с ИБС наблюдается обратная (положительная) ( $r = 0.37$ ), по сравнению с пациентами с ФП, корреляция между вязкостью крови и деформируемостью эритроцитов. Это может говорить о том, что при различных заболеваниях могут наблюдаться противоположные корреляции между вязкостью крови и её микрореологическими параметрами. Также для пациентов с ИБС и ФП наблюдались положительные корреляции между индексом агрегации эритроцитов (см. определение ниже), скоростью агрегации тромбоцитов и средним радиусом их агрегатов ( $r = 0.41-0.45$ ). То есть при увеличении агрегации эритроцитов также повышаются параметры, характеризующие скорость агрегации тромбоцитов. Полученные результаты выявили новые данные о корреляции между вязкостью цельной крови и микрореологическими параметрами как эритроцитов, так и тромбоцитов у пациентов с ССЗ, поскольку долгое время считалось, что именно тромботическое звено гемостаза главным образом определяет вязкость крови. Они могут послужить важными предварительными данными для выяснения взаимосвязи между характеристиками крови в контексте ССЗ.

**Ключевые слова:** агрегация, эритроциты, тромбоциты, вязкость, деформируемость, сердечно-сосудистые заболевания

**Благодарности:** Все эксперименты, проведенные методами вискозиметрии, лазерной агрегометрии и эктацитометрии, а также приобретение расходных материалов, забор и сдача крови, разработка протоколов, получение разрешения этического комитета выполнены при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-45-00027). Измерения вязкости цельной крови производились на ротационном вискозиметре Lamy Rheology RM100 CP1000 (Lamy Rheology Instruments, Франция), приобретенном в рамках программы развития МГУ имени М. В. Ломоносова.

**Для цитирования:** Умеренков Д. А., Ермолинский П. Б., Луговцов А. Е., Дячук Л. И., Приезжев А. В. Оптические измерения микрореологических параметров крови и анализ их связи с её вязкостью при сердечно-сосудистых заболеваниях // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2024. Т. 24, вып. 4. С. 361–373. <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2024-24-4-361-373>, EDN: ВХМСНУ

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

**Optical measurements of microrheological parameters of blood and analysis of their relationship with its viscosity in cardiovascular diseases**

D. A. Umerenkov<sup>✉</sup>, P. B. Ermolinsky, A. E. Lugovtsov, L. I. Dyachuk, A. V. Priezhev

Lomonosov Moscow State University, GSP-1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

© Умеренков Д. А., Ермолинский П. Б., Луговцов А. Е., Дячук Л. И., Приезжев А. В., 2024

Danila A. Umerenkov, umerenkov.da19@physics.msu.ru, <https://orcid.org/0009-0005-7239-5106>, AuthorID: 1255710

Petr B. Ermolinskiy, ermolinskiy.pb15@physics.msu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4688-2307>

Andrei E. Lugovtsov, anlug1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5222-8267>, AuthorID: 154636

Larisa I. Dyachuk, cardio-heart@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0368-9408>

Alexander V. Priezhev, avp2@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4216-7653>, AuthorID: 190705

**Abstract. Background and Objectives:** Blood plays a key role in supplying oxygen to the body tissues and transporting various substances throughout the body. Thus, the parameters characterizing blood flow reflect the quality of blood functionality. Current research assumes that microrheological changes, including the properties of red blood cells and platelets, may play an important role in the development and progression of CVD. Changes in these parameters can lead to disturbances in blood circulation, contributing to the development and progression of atrial fibrillation. This emphasizes the need for an integrated approach to studying the relationship between blood viscosity and microrheology and the functional status of patients with CVD. Understanding this relationship can help in the development of new methods for diagnosing and treating CVD and other socially significant and age-associated diseases. **Materials and Methods:** Whole blood viscosity measurements were performed on a Lamy Rheology RM100 CP1000 rotational viscometer. Quantitative assessment of erythrocyte aggregation was carried out using the diffuse light scattering method implemented in the RheoScan-AnD300 device. The deformability of erythrocytes was measured using the laser ektacytometry method, which is also implemented in the RheoScan device. The parameters of platelet aggregation kinetics were assessed from the light scattering signal from a suspension of these cells using an ALAT-2 laser platelet aggregation analyzer. **Results:** It has been shown that in patients with various cardiovascular diseases the relationship between the viscosity of whole blood and the microrheological parameters that characterize it is altered. Moreover, this relationship is expressed differently in different groups of patients depending on the concrete type of CVD. It has also been found that the relationship between blood viscosity and blood microrheological parameters becomes less pronounced for patients with CVD compared to the control group of healthy individuals. **Conclusion:** This paper examines the correlations between the whole blood viscosity and the microrheological parameters of blood for patients with CVD. The obtained results contribute to better understanding and demonstrate the relationship between the microrheological parameters of blood and its viscosity, which may be used in clinical studies and to adjust patient treatment protocols after additional statistical validation.

**Keywords:** aggregation, erythrocytes, platelets, blood viscosity, deformability, cardiovascular diseases

**Acknowledgments:** This work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 23-45-00027). Whole blood viscosity measurements were performed on a Lamy Rheology RM100 CP1000 rotational viscometer (Lamy Rheology Instruments, France), purchased as a part of the Lomonosov Moscow State University Development Program.

**For citation:** Umerenkov D. A., Ermolinskiy P. B., Lugovtsov A. E., Dyachuk L. I., Priezhev A. V. Optical measurements of microrheological parameters of blood and analysis of their relationship with its viscosity in cardiovascular diseases. *Izvestiya of Saratov University. Physics*, 2024, vol. 24, iss. 4, pp. 361–373 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1817-3020-2024-24-4-361-373>, EDN: BXMCHU

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

## Введение

Кровь играет ключевую роль в снабжении тканей организма кислородом и транспортировке различных веществ по организму [1]. Таким образом, параметры, характеризующие кровотоки, отражают качество функциональности крови. При низких скоростях сдвига ( $< 100 \text{ c}^{-1}$ ) на вязкость крови в первую очередь влияет агрегация эритроцитов, тогда как при высоких скоростях сдвига ( $> 100 \text{ c}^{-1}$ ) – гематокрит крови, деформируемость эритроцитов и вязкость плазмы [2, 3]. Агрегация эритроцитов представляет собой обратимый процесс формирования линейных, напоминающих внешним видом монетные столбики, и более сложных двух- и трёхмерных структур [4]. Деформация (изменение формы) эритроцитов также обратима и играет решающую роль в микроциркуляции, поскольку эритроциты проходят через терминальные капилляры, средний диаметр которых меньше линейных размеров эритроцита [5]. Агрегация тромбоцитов, процесс, при котором тромбоциты прикрепляются друг к другу в местах повреждения сосудов, давно признан критическим для

образования гемостатической пробки и тромбоза [6].

Отклонение показателей вязкости крови, агрегации тромбоцитов и эритроцитов, деформируемости эритроцитов от нормального состояния может быть следствием патологических процессов в организме [7–10]. Аномальная агрегация тромбоцитов и эритроцитов могут влиять на тромботические события, способствуя гемолизу, тромбозу, тромбофилии, воспалению и окклюзии микрососудов [11].

По данным Всемирной организации здравоохранения, заболевания сердечно-сосудистой системы являются ведущей причиной смертности во всем мире [12]. Современные исследования показывают, что микрореологические изменения, включая свойства эритроцитов и тромбоцитов, могут играть важную роль в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ишемической болезни сердца (ИБС), которые характеризуются недостаточной перфузией тканей и органов, повышенной утомляемостью страдающих ими людей и задержкой жидкости в их организме [13, 14].

Эти изменения оказывают значительное влияние на микроциркуляцию, общее периферическое сопротивление сосудов и кровообращение в целом [15]. Деформируемость эритроцитов, их способность к агрегации и адгезии к эндотелиальным клеткам стенок кровеносных сосудов важны для поддержания нормальной гемодинамики на микрососудистом уровне [16, 17]. Изменения этих параметров могут приводить к нарушениям в кровообращении, способствуя развитию и прогрессированию фибрилляций предсердий (ФП), заключающейся в нарушении ритма работы сердца и сопровождающейся гемодинамическими расстройствами [18]. Это подчеркивает необходимость комплексного подхода к изучению взаимосвязи между вязкостью и микрореологией крови и функциональным статусом пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [19]. Понимание этой взаимосвязи может помочь в вопросе разработки новых методов диагностики и терапии ССЗ и других социально-значимых и возрастнo-ассоциированных заболеваний [20, 21].

Данная работа посвящена анализу взаимосвязи между микрореологическими параметрами крови, измеренными оптическими методами, и её вязкостью у пациентов с ССЗ, такими как ИБС, ХСН и ФП.

## 1. Материалы и методы

### Пациенты и подготовка образцов

Всего в исследовании принимали участие 87 пациентов с различными ССЗ. Все пациенты были разбиты на 3 группы в зависимости от поставленного диагноза: группа с ФП, группа с ХСН, группа с ИБС. Данные исследуемых групп ( $N$  – число пациентов) представлены в табл. 1.

Пробы крови забирались натощак из локтевой вены пациента или здорового донора в пробирки объемом 4 мл с антикоагулянтами ЭДТА К2 или ЭДТА К3. Все пациенты были проинформированы о цели исследования и дали информированное согласие в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено Этическим комитетом Медицинского научно-образовательного центра ФГБНУ им. М. В. Ломоносова (протокол № 6/23 от 16.10.2023). Эксперименты проводились в течение 6 часов после забора крови – все это время агрегационные и деформационные свойства эритроцитов остаются

относительно стабильными [22]. В связи с тем, что основной целью работы является исследование взаимосвязи между вязкостью цельной крови и её микрореологическими параметрами, у пациентов с различными ССЗ и в связи со сложностью набора достаточной для исследования группы здоровых доноров в возрасте 65–80 лет, в качестве контрольной (референсной) группы выступали здоровые доноры в возрасте 20–30 лет (без хронических заболеваний).

Таблица 1 / Table 1

Параметры исследуемых групп  
Parameters of the studied groups

Группа / Group	$N$	$N$ мужчин / $N$ of males	$N$ женщин / $N$ of females	Mean age $\pm$ SD
ФП / AF	35	19	16	70 $\pm$ 7
ИБС / CHD	29	18	11	72 $\pm$ 8
ХСН / CHF	23	16	7	77 $\pm$ 8
Контрольная группа / Control group	12	9	3	24 $\pm$ 3

### Вискозиметрия

Измерения вязкости цельной крови производились на ротационном вискозиметре Lamy Rheology RM100 CP1000 (Lamy Rheology Instruments, Франция), приобретенном в рамках программы развития МГУ имени М. В. Ломоносова. Все измерения проводились при комнатной температуре ( $T = 22^\circ$ ), при скорости сдвига  $1000 \text{ c}^{-1}$ . Вязкость при таком высоком сдвиговом напряжении в первую очередь зависит от гематокрита, вязкости плазмы и деформируемости эритроцитов [23].

### Лазерная агрегометрия эритроцитов

Количественная оценка агрегации эритроцитов проводилась с использованием метода диффузного светорассеяния, реализованного в приборе RheoScan-AnD300 (RheoMediTech, Республика Корея) [24, 25]. В этом методе регистрируется кинетика интенсивности света, рассеянного образцом цельной крови при освещении лазерным лучом ( $\lambda = 635 \text{ нм}$ ,  $P = 1.5 \text{ мВт}$ ). Для измерения гидродинамической прочности агрегатов эритроцитов и параметров спонтанной агрегации эритроцитов использовали два типа одноразовых кювет.

Для измерения гидродинамической прочности агрегатов эритроцитов образец цельной

крови помещался в резервуар, соединенный с другим резервуаром тонким микроканалом (толщина  $\approx 200$  мкм), и регистрировалась интенсивность обратно-рассеянного света при прохождении по нему цельной крови с монотонно уменьшающейся скоростью (рис. 1, а). Под действием высокого сдвигового напряжения агрегаты эритроцитов распадаются на более мелкие агрегаты или отдельные эритроциты. При уменьшении напряжения сдвига начинает преобладать процесс спонтанной агрегации эритроцитов. Согласно теории светорассеяния, чем больше размер частиц относительно длины волны, тем больше света рассеивается вперед и под малыми углами, и отношение интенсивностей света, рассеянного вперед / назад, увеличивается [26]. Таким образом, изменения интенсивности обратно рассеянного света соответствуют изменению среднего размера агрегатов эритроцитов в микроканале. Точка максимальной интенсивности обратно рассеянного света представляет собой баланс между процессами агрегации и дезагрегации и соответ-

ствует критическому сдвиговому напряжению (critical shear stress – CSS), которое характеризует гидродинамическую прочность агрегатов эритроцитов. Критическое время ( $T_{\text{крит}}$ ) соответствует конкретному моменту, когда достигается баланс между агрегацией и дезагрегацией эритроцитов (рис. 1, а).

Кинетика агрегации эритроцитов оценивалась путем регистрации кинетики интенсивности прямого рассеяния света (рис. 1, б). В этом случае цельная кровь помещалась в кювету со встроенным тонким металлическим стержнем, приводимым во вращательное движение под действием внешнего магнитного поля. При этом внутри кюветы создаются сдвиговые напряжения потока крови, которые разрушают образовавшиеся агрегаты до состояния полной дезагрегации. Когда стержень останавливается, измеряется кинетика спонтанной агрегации эритроцитов и рассчитывается несколько параметров: индекс агрегации (aggregation index – AI), характерное время агрегации эритроцитов ( $T_{1/2}$ ), параметр агрегации эритроцитов (AMP)

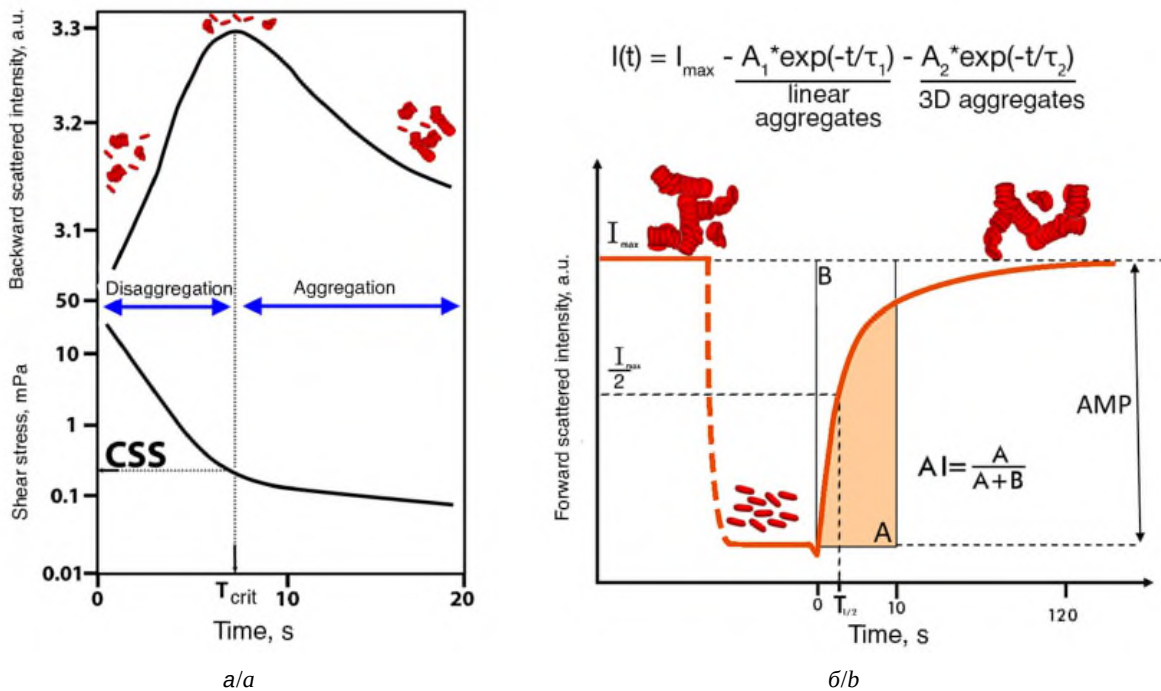


Рис. 1. Сдвиговое напряжение в микроканале как функция времени (а) (внизу); интенсивность обратно рассеянного света от слоя крови в микроканале как функция времени (а) (вверху). Интенсивность рассеянного вперед света от образца цельной крови в камере как функция времени в процессе спонтанной агрегации эритроцитов (б). AI – индекс агрегации, AMP – параметр агрегации эритроцитов (цвет онлайн)

Fig. 1. Shear stress in a microchannel as a function of time (a) (bottom); intensity of backscattered light from the blood layer in the microchannel as a function of time (a) (top). Intensity of forward scattered light from a whole blood sample in the chamber as a function of time during spontaneous red blood cell aggregation (b), AI – aggregation index; AMP – erythrocyte aggregation parameter (color online)

[27, 28]. AI характеризует спонтанную агрегацию эритроцитов в первые 10 с после начала процесса агрегации (см. рис. 1, б). Параметр АМР указывает на разницу в рассеянном свете между неагрегированным и полностью агрегированным состоянием эритроцитов.  $T_{1/2}$  характеризует время достижения интенсивности рассеянного света, соответствующей половине максимальной. Чем больше агрегация эритроцитов, тем выше значения параметров AI, АМР и тем ниже значение параметра  $T_{1/2}$ . Кроме того, кривая ( $t > 0$ ) была аппроксимирована двойной экспонентой (см. уравнение на рис. 1, б). При этом  $\tau_1$  соответствует характерному времени образования линейных агрегатов эритроцитов, тогда как  $\tau_2$  соответствует характерному времени образования трехмерных агрегатов эритроцитов.

### Лазерная дифрактометрия

Деформируемость эритроцитов измерялась с помощью метода лазерной эктацитометрии, который также реализован в приборе RheoScan (RheoMediTech, Республика Корея) [29]. В этом методе анализируются дифракционные картины, полученные от разбавленной суспензии эритроцитов в потоке при освещении лазерным лучом ( $\lambda = 635$  нм,  $P = 1.5$  мВт). По мере удлинения эритроцитов за счет напряжения сдвига, возникающего в результате разницы давлений на концах микроканала, дифракционная картина от клеток также вытягивается, что позволяет рассчитать индекс деформируемости (deformability index – DI) (см. рис. 2, а). Это обеспечивает количественную меру способности клеток деформироваться при различных напряжениях сдвига.

### Лазерная турбидиметрия тромбоцитов

Параметры кинетики агрегации тромбоцитов оценивались по сигналу светорассеяния от суспензии этих клеток с помощью лазерного анализатора агрегации тромбоцитов АЛАТ-2 (НПФ «Биола», Россия) при индукции их агрегации аденозиндифосфатом (АДФ) в концентрации 1 и 5 мкМ в обогащенной тромбоцитами плазме (ОТП). В ходе измерений регистрировалась агрегатограмма – временная зависимость интенсивности света, прошедшего в прямом направлении через слой ОТП. По данной зависимости рассчитывались степень агрегации (максимальный сигнал светопропускания в течение

5 мин), скорость агрегации (максимальный наклон кривой светопропускания в течение 5 мин) и средний радиус светорассеивающих частиц (тромбоцитарных агрегатов) в отн. ед. по оценке флуктуации плотности плазмы (рис. 3).

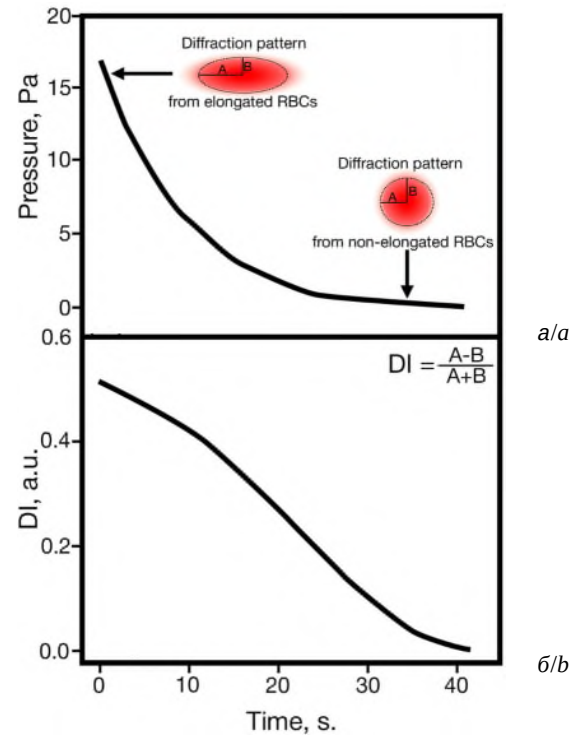


Рис. 2. Индекс деформируемости (DI) как функция времени (а); разница давлений на концах микроканала в микрокамере в зависимости от времени (б) (цвет онлайн)

Fig. 2. Deformability index (DI) as a function of time (a); pressure difference at the ends of the microchannel in the microchamber as a function of time (b) (color online)

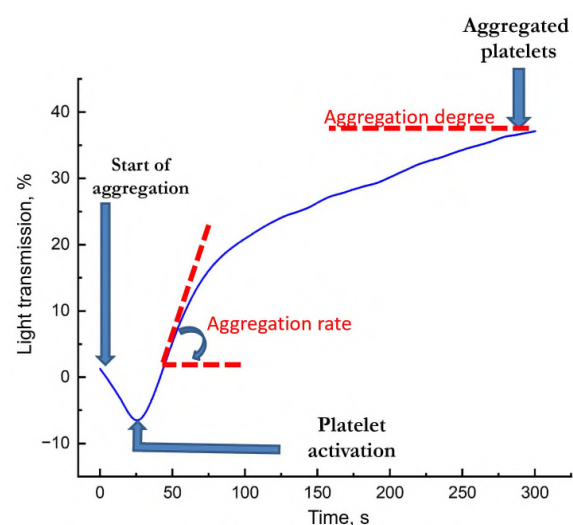


Рис. 3. Пример агрегатограммы, получаемой под действием АДФ (цвет онлайн)

Fig. 3. Example of an aggregation diagram obtained under the influence of ADP (color online)

## 2. Результаты и их обсуждение

### Вязкость крови, агрегация и деформируемость эритроцитов

Сравнение полученных параметров для групп пациентов с ФП, ХСН и ИБС представлены на рис. 4, 5. Статистически значимых различий для вязкости цельной крови (при скорости сдвига =  $1000 \text{ c}^{-1}$ ) между исследуемыми группами не наблюдалось (рис. 4). Однако средние значения вязкости при высокой скорости сдвига для каждой группы, которые составляют 7–7.5 мПа·с, значительно превышают стандартный (нормальный) диапазон 3.5–5.5 мПа·с, определенный многими научными группами [1]. Также для всех групп наблюдалось значительное увеличение AI ( $p < 0.01$ ) (рис. 6) по сравнению с контрольной группой. Статистически значимых различий гематокрита между группами не наблюдалось (см. рис. 5).

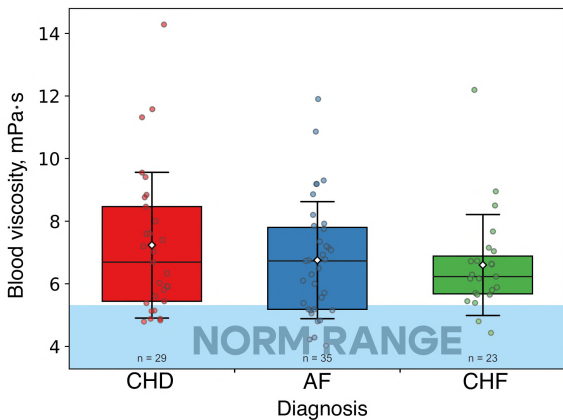


Рис. 4. Вязкость цельной крови (при скорости сдвига =  $1000 \text{ c}^{-1}$ ) для трех исследуемых групп пациентов. Каждая точка на рисунке соответствует среднему значению для одного пациента. Нижний и верхний края прямоугольника соответствуют первому (Q1) и третьему (Q3) квартилю и линия внутри прямоугольника соответствует медиане. Погрешности представляют собой стандартное отклонение. Точка ромба – среднее значение. Диапазон нормы определялся по [1] (цвет онлайн)

Fig. 4. Viscosity of whole blood (at the shear rate equal to  $1000 \text{ s}^{-1}$ ) for the three studied groups of patients. Each point in the figure corresponds to the average value for one patient. The lower and upper edges of the rectangle correspond to the first (Q1) and third (Q3) quartile and the line inside the rectangle corresponds to the median. The error bars represent standard deviations. The rhombus point is the average value. The normal range was determined according to Ref. [1] (color online)

На рис. 6 представлены значения параметра AI для трех исследуемых групп пациентов и контрольной группы. Полученные результаты показывают, что AI значительно выше для каждой из групп в сравнении с контрольной

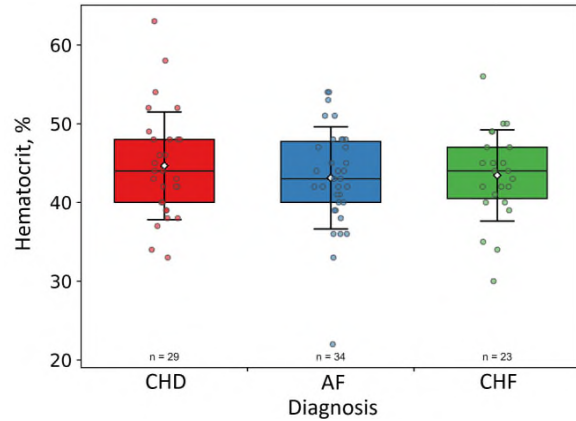


Рис. 5. Гематокрит для трёх исследуемых групп пациентов. Каждая точка на рисунке соответствует среднему значению для одной пробы. Нижний и верхний края прямоугольника соответствуют первому (Q1) и третьему (Q3) квартилю и линия внутри прямоугольника соответствует медиане. Погрешности представляют собой стандартное отклонение. Точка ромба – среднее значение (цвет онлайн)

Fig. 5. Hematocrit for the three studied groups of patients. Each point in the figure corresponds to the average value for one sample. The lower and upper edges of the rectangle correspond to the first (Q1) and third (Q3) quartile and the line inside the rectangle corresponds to the median. The error bars represent standard deviation. The rhombus point is the average value (color online)

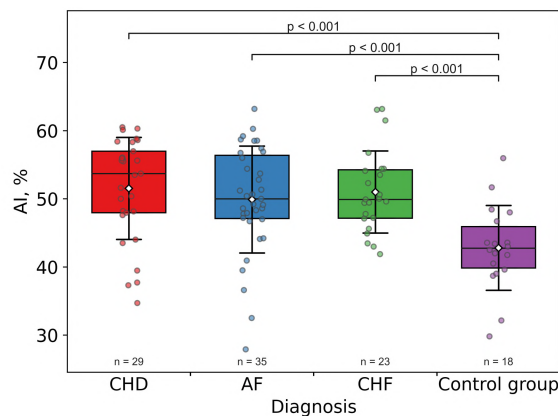


Рис. 6. Параметр AI для трёх исследуемых групп пациентов и контрольной группы. Каждая точка на рисунке соответствует среднему значению для одной пробы. Нижний и верхний края прямоугольника соответствуют первому (Q1) и третьему (Q3) квартилю и линия внутри прямоугольника соответствует медиане. Погрешности представляют собой стандартное отклонение. Точка ромба – среднее значение. Диапазон нормы определялся с помощью контрольной группы (цвет онлайн)

Fig. 6. AI parameter for the three studied groups of patients and for the control group. Each point in the figure corresponds to the average value for one sample. The lower and upper edges of the rectangle correspond to the first (Q1) and third (Q3) quartile and the line inside the rectangle corresponds to the median. The error bars represent standard deviations. The rhombus point is the average value. The normal range was determined using the control group (color online)

группой ( $p < 0.01$ ). Это означает, что агрегация эритроцитов у пациентов с ССЗ повышена так же, как и вязкость крови. Статистически значимых различий между группами пациентов не наблюдалось.

Другие параметры, характеризующие агрегацию эритроцитов, такие как АМР,  $T_{1/2}$ ,  $\tau_1$ ,  $\tau_2$ , CSS, также статистически значимо различаются по сравнению с контрольной группой ( $p < 0.05$ ).

Деформируемость эритроцитов статистически значимо ниже для пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой при сдвиговых напряжениях в 1 и 3 Па ( $p < 0.05$ ). Для остальных групп и сдвиговых напряжений статистически значимых различий параметра DI не наблюдалось (табл. 2).

Таблица 2 / Table 2

**Параметры деформируемости эритроцитов для исследуемых групп при различных сдвиговых напряжениях (Па). Представлены средние значения  $\pm$  станд. откл.**

**Parameters of erythrocyte deformability for the studied groups at various shear stresses (Pa). Mean values are presented  $\pm$  std. dev.**

Группа / Group	DI (1 Па), а.у.	DI (3 Па), а.у.	DI (10 Па), а.у.	DI (20 Па), а.у.
ФП / AF	0.17 $\pm$ $\pm$ 0.04	0.32 $\pm$ $\pm$ 0.03	0.43 $\pm$ $\pm$ 0.02	0.5 $\pm$ $\pm$ 0.02
ИБС / CHD	0.12 $\pm$ $\pm$ 0.02	0.25 $\pm$ $\pm$ 0.03	0.45 $\pm$ $\pm$ 0.02	0.51 $\pm$ $\pm$ 0.02
ХСН / CHF	0.18 $\pm$ $\pm$ 0.03	0.33 $\pm$ $\pm$ 0.04	0.46 $\pm$ $\pm$ 0.03	0.5 $\pm$ $\pm$ 0.02
Контрольная группа / Control group	0.18 $\pm$ $\pm$ 0.02	0.32 $\pm$ 0.02	0.46 $\pm$ $\pm$ 0.03	0.51 $\pm$ 0.01

### Статистический анализ данных

Для обработки данных и построения графиков использовались программы, написанные на Python. Прямоугольные диаграммы на рис. 4–6 показывают значения от первого квартиля (Q1) до третьего квартиля (Q3) и линию медианы. Каждая точка на этих рисунках соответствует среднему значению для не менее трех измерений параметров AI, АМР и  $T_{1/2}$  и не менее семи измерений вязкости и CSS для каждого образца крови. Погрешности представляют собой стандартные отклонения со средними значениями (белые точки) в центре. Оценка статистической значимости производилась по U-критерию Манна–Уитни. Две группы выборки считались различными статистически значимо, если значение  $p$  было меньше 0.05. Для определения

статистической взаимосвязи между различными параметрами использовался коэффициент корреляции Пирсона. Корреляция считается слабой, если абсолютное значение коэффициента находится в пределах от 0.3 до 0.5 и сильной, если она превышает 0.5.

### Корреляции между вязкостью крови и её микрореологическими параметрами для трёх исследуемых групп

Микроциркуляция крови в терминальных капиллярах и кровотоков в крупных сосудах играют решающую роль в функционировании системы кровообращения. Вязкость цельной крови является ключевым свойством, определяющим её текучесть. При некоторых заболеваниях, например, как на рис. 4, вязкость крови может быть повышена. Чтобы понять основные причины повышенной вязкости, важно проанализировать корреляцию между вязкостью и микрореологическими характеристиками крови. Эти характеристики, включая деформируемость и агрегацию эритроцитов и тромбоцитов, отвечают за свойства крови на уровне клеточных взаимодействий. Установив такие корреляции, мы можем получить представление о факторах, способствующих изменению кровотока. Кроме того, эти результаты могут иметь клиническое значение, поскольку направленное изменение микрореологических параметров, влияющих на кровотоки, потенциально может помочь скорректировать повышенную вязкость крови.

На рис. 7–9 представлены коэффициенты корреляции Пирсона между вязкостью цельной крови и её микрореологическими показателями для пациентов с ФП, ИБС и ХСН. Видно, что существуют определенные различия в коэффициентах корреляции между агрегационными свойствами эритроцитов и тромбоцитов, а также деформационными свойствами эритроцитов, вязкостью и микрореологическими свойствами крови для различных групп пациентов. Интересно, что вязкость цельной крови при высокой скорости сдвига ( $1000 \text{ c}^{-1}$ ) положительно коррелирует с параметром AI ( $r = 0.33\text{--}0.39$ ) и отрицательно коррелируют ( $r = -0.33$ ) с временным параметром агрегации эритроцитов  $T_{1/2}$ . Также важно отметить, что для пациентов с ФП наблюдается отрицательная корреляция ( $r = -0.39$ ) между вязкостью крови и деформируемостью эритроцитов (рис. 7). Это означает, что чем меньше деформируемость эритроцитов, тем вы-

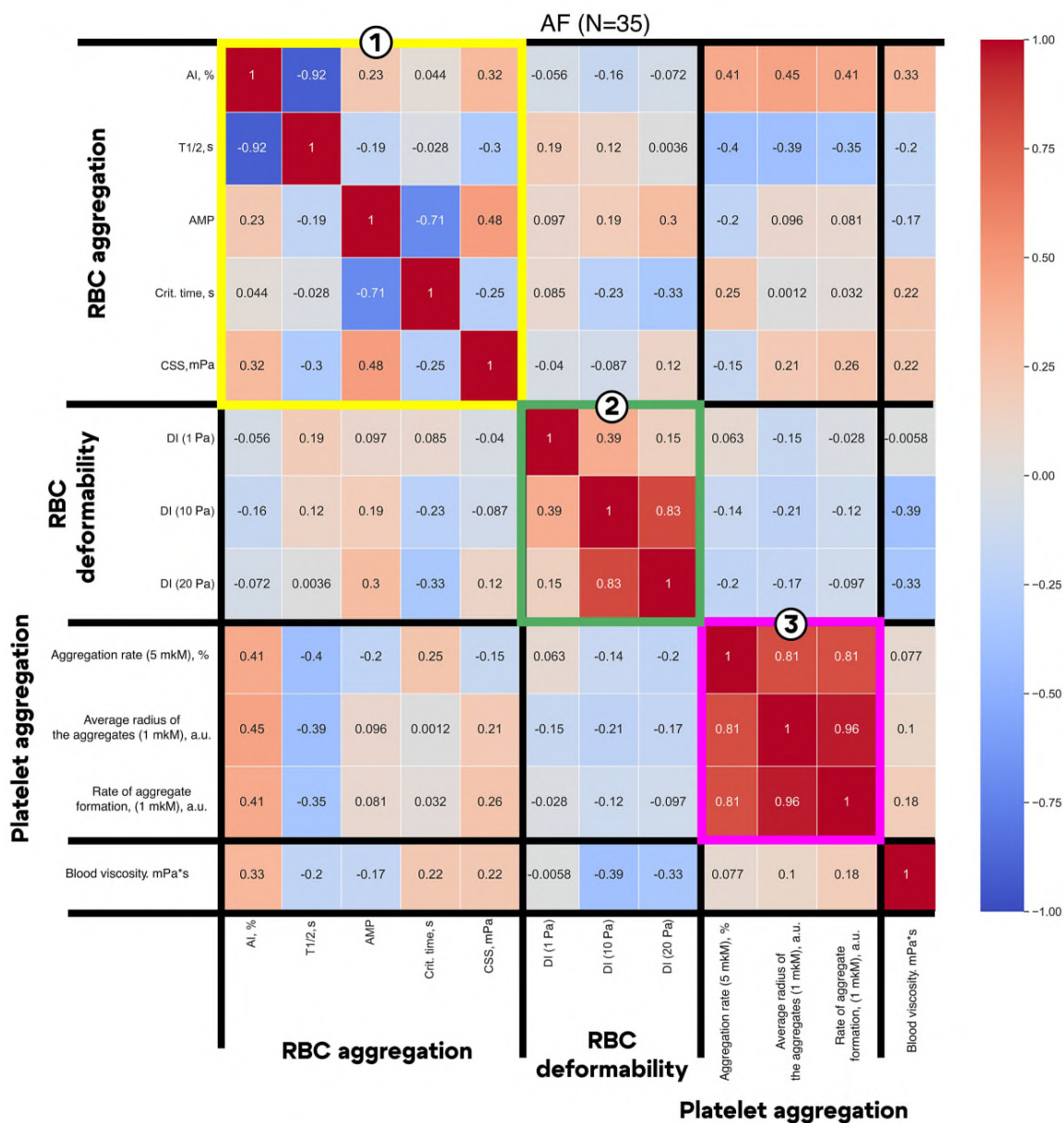


Рис. 7. Корреляции между вязкостью цельной крови (при скорости сдвига =  $1000 \text{ s}^{-1}$ ), и микрореологическими параметрами крови у пациентов с ФП. Корреляции между параметрами характеризуются коэффициентом корреляции Пирсона. Корреляционная матрица разделена на 4 группы параметров: агрегацию эритроцитов, деформируемость эритроцитов, агрегацию тромбоцитов и вязкость крови. Кроме того, корреляции между параметрами агрегации эритроцитов обозначены желтой рамкой (1); корреляции между параметрами деформируемости эритроцитов обозначены зеленой рамкой (2); корреляции между параметрами вязкости и микрореологическими параметрами крови обозначены пурпурными рамками (3) (цвет онлайн)

Fig. 7. Correlations between whole blood viscosity (at the shear rate equal to  $1000 \text{ s}^{-1}$ ) and microrheological parameters of blood in patients with AF. Correlations between parameters are characterized by the Pearson correlation coefficient. The correlation matrix is divided into 4 groups of parameters: erythrocyte aggregation, erythrocyte deformability, platelet aggregation and blood viscosity. In addition, correlations between erythrocyte aggregation parameters are indicated by yellow frame (1); correlations between erythrocyte deformability parameters are indicated by a green frame (2); correlations between viscosity parameters and microrheological parameters are indicated by purple boxes (3) (color online)

ше вязкость крови, что соответствует общей концепции [1]. Однако для пациентов с ИБС наблюдается обратная (положительная) ( $r = 0.37$ ), по сравнению с пациентами с ФП, корреляция

между вязкостью крови и деформируемостью эритроцитов (рис. 8). Таким образом, можно сделать вывод, что при различных заболеваниях могут наблюдаться противоположные корреляции



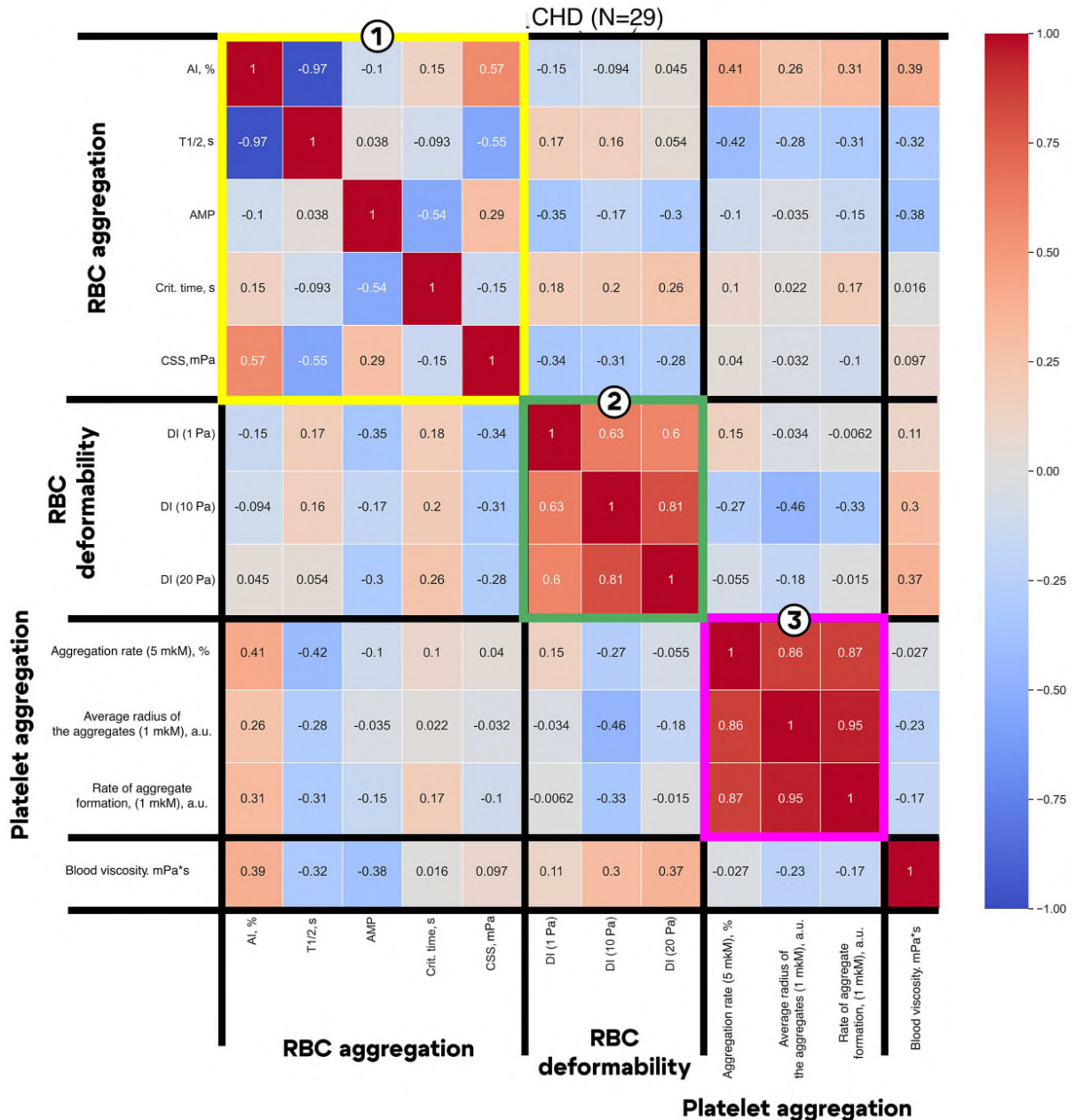


Рис. 8. Корреляции между вязкостью цельной крови (при скорости сдвига =  $1000 \text{ c}^{-1}$ ) и микрореологическими параметрами крови у пациентов с ИБС. Обозначения см. рис. 7 (цвет онлайн)

Fig. 8. Correlations between whole blood viscosity (at the shear rate equal to  $1000 \text{ s}^{-1}$ ) and microrheological parameters of blood in patients with CHD. Designations similar to Fig. 7 (color online)

между вязкостью крови и её микрореологическими параметрами.

Для всех трёх групп наблюдается положительная корреляция между параметрами CSS и AI ( $r = 0.32-0.57$ ) (см. рис. 7-9). Это означает, что у больных ССЗ, чем выше агрегация, тем выше гидродинамическая прочность агрегатов эритроцитов. Также для пациентов с ИБС и ФП можно заметить положительную корреляцию

между AI, скоростью агрегации тромбоцитов и средним радиусом агрегатов ( $r = 0.41-0.45$ ). То есть при увеличении агрегации эритроцитов также повышаются параметры, характеризующие скорость агрегации тромбоцитов.

На рис. 10 представлены коэффициенты корреляции Пирсона между микрореологическими параметрами эритроцитов, характеризующими их агрегацию и деформируемость в крови до-

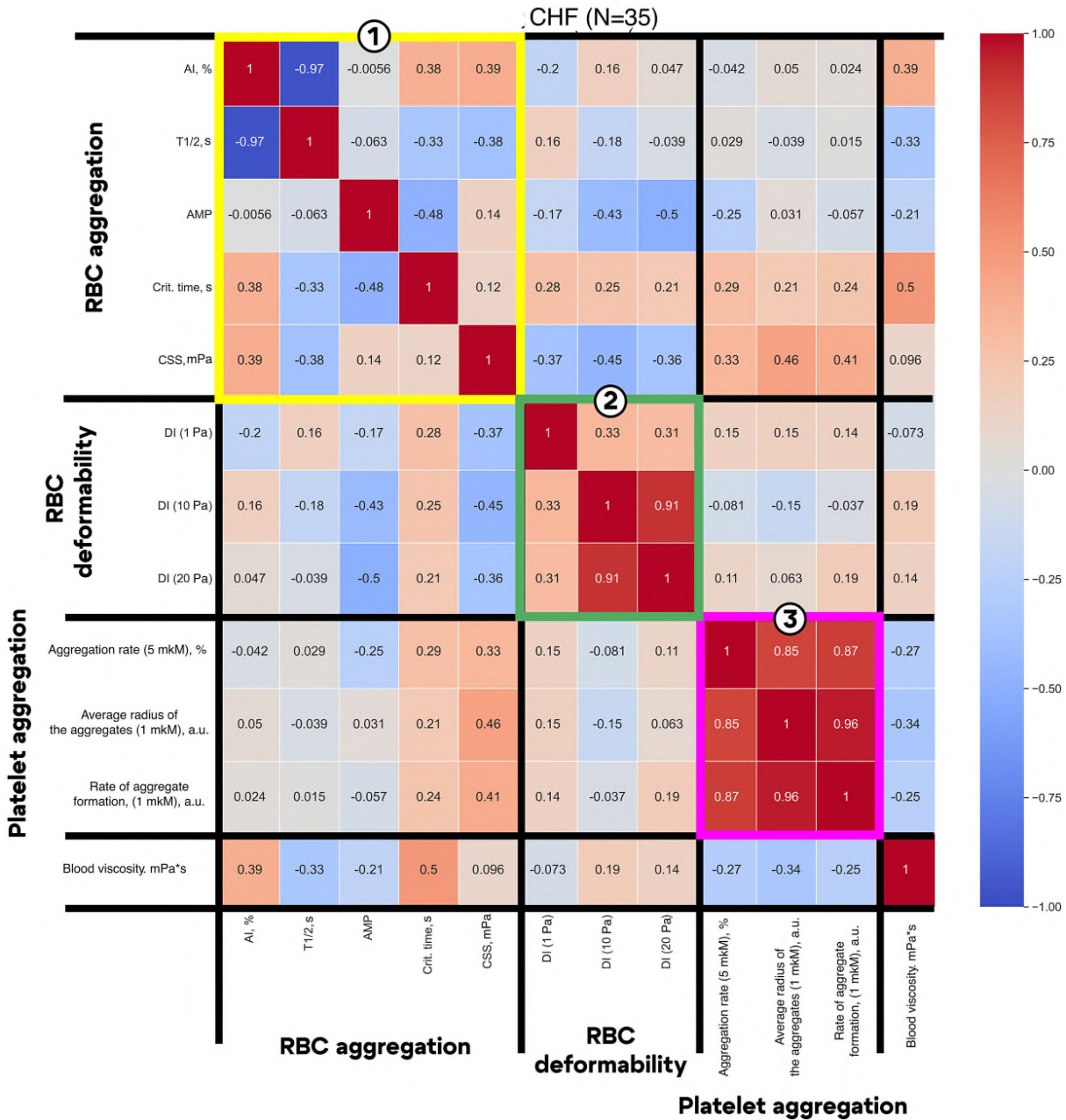


Рис. 9. Корреляции между вязкостью цельной крови (скорость сдвига =  $1000 \text{ s}^{-1}$ ) и микрореологическими параметрами у пациентов с ХСН. Обозначения см. рис. 7 (цвет онлайн)

Figure 9. Correlations between whole blood viscosity (the shear rate is  $1000 \text{ s}^{-1}$ ) and microrheological parameters in patients with CHF. Designations similar to Fig. 7 (color online)

норов из контрольной группы. Можно отметить сильную связь между параметрами, характеризующими агрегацию и деформируемость эритроцитов, что менее выражено для пациентов с ФП, ИБС и ХСН. Согласно рис. 10, чем выше деформируемость эритроцитов при низких сдвиговых напряжениях DI 1 (Па), тем ниже индекс агрегации эритроцитов AI ( $r = -0.64$ ). При этом связь между временными параметра-

ми, характеризующими агрегацию эритроцитов ( $T_{1/2}$ ,  $\tau_1$ ), и параметрами, характеризующими деформируемость эритроцитов (DI), ещё более сильная ( $r = 0.49-0.71$ ). Можно сделать вывод, что для крови доноров из контрольной группы наблюдается более высокая связь между деформируемостью и агрегацией эритроцитов по сравнению с тремя исследуемыми группами пациентов, что может быть связа-

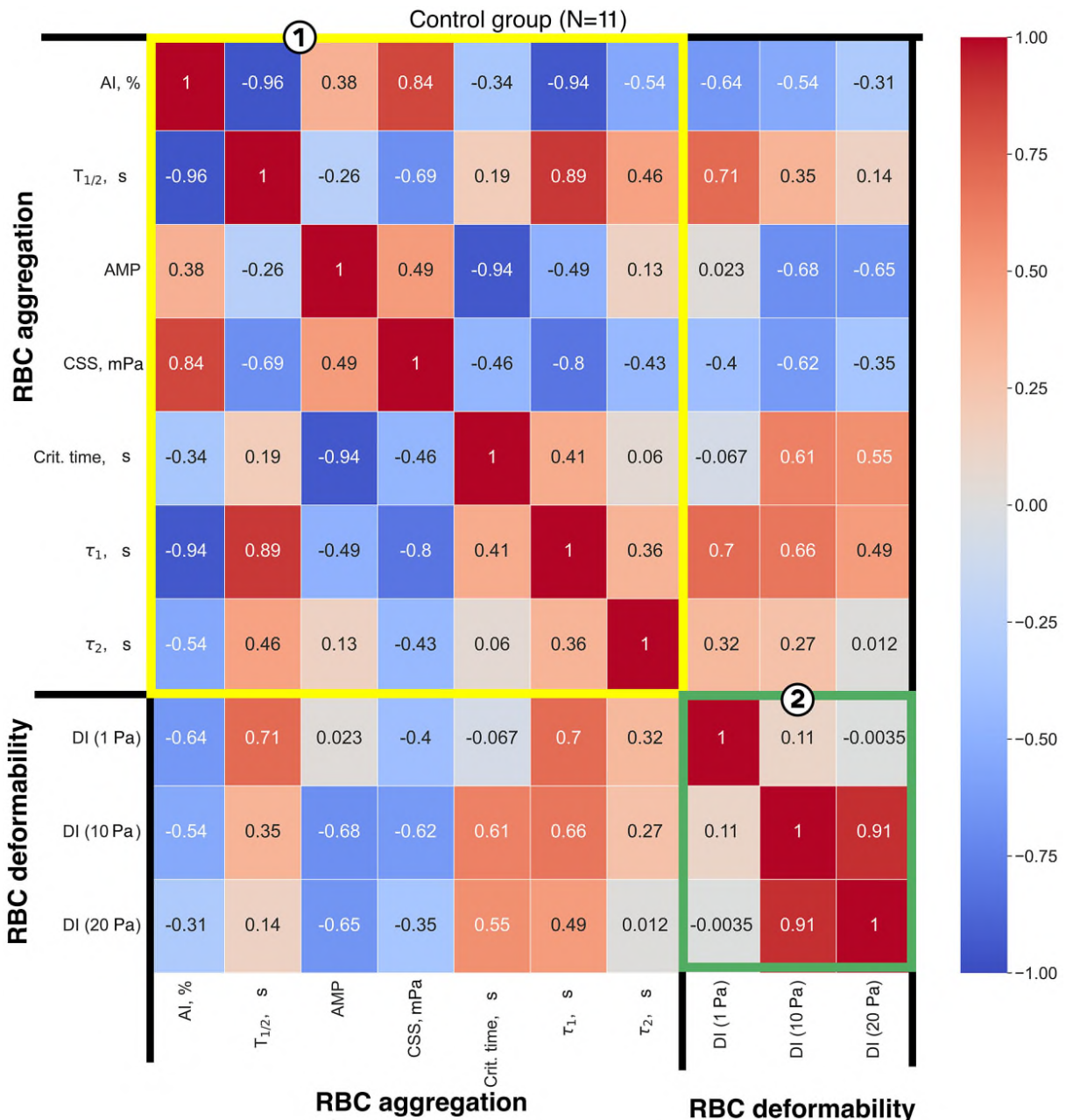


Рис. 10. Корреляции между микрореологическими параметрами эритроцитов для контрольной группы. Корреляции между параметрами агрегации эритроцитов обозначены желтой рамкой (1); корреляции между параметрами деформируемости эритроцитов обозначены зеленой рамкой (2) (цвет онлайн)

Fig. 10. Correlations between microreological parameters of erythrocytes for the control group. Correlations between erythrocyte aggregation parameters are indicated by yellow frame (1); correlations between erythrocyte deformability parameters are indicated by green frame (2) (color online)

но с изменением микрореологических свойств крови, связанных с заболеванием, а также вследствие принимаемой ими терапии.

### Заключение

В данной работе рассмотрены корреляции между вязкостью цельной крови и микрореологическими параметрами крови для пациентов

с ССЗ. Важно отметить, что для пациентов с ФП наблюдается отрицательная корреляция ( $r = -0.39$ ) между вязкостью крови и деформируемостью эритроцитов (см. рис. 7). Это означает, что чем меньше деформируемость эритроцитов, тем выше вязкость крови, что соответствует общей концепции [1]. Однако для пациентов с ИБС наблюдается обратная (положительная)

( $r = 0.37$ ), по сравнению с пациентами с ФП, корреляция между вязкостью крови и деформируемостью эритроцитов (см. рис. 8). Таким образом, можно сделать вывод, что при различных заболеваниях могут наблюдаться противоположные корреляции между вязкостью крови и её микрореологическими параметрами.

Для всех трёх групп наблюдается положительная корреляция между параметрами CSS и AI ( $r = 0.32-0.57$ ) (см. рис. 7–9). Это означает, что у больных ССЗ, чем выше агрегация, тем выше гидродинамическая прочность агрегатов эритроцитов. Также для пациентов с ИБС и ФП можно заметить положительную корреляцию между AI, скоростью агрегации тромбоцитов и средним радиусом агрегатов ( $r = 0.41-0.45$ ). То есть при увеличении агрегации эритроцитов также повышаются параметры, характеризующие скорость агрегации тромбоцитов.

Статистически значимых различий для вязкости цельной крови (при скорости сдвига =  $1000 \text{ с}^{-1}$ ) между исследуемыми группами не наблюдалось (см. рис. 4). Однако средние значения вязкости при высокой скорости сдвига для каждой группы, которые составляют 7–7.5 мПа·с, значительно превышают стандартный (нормальный) диапазон 3.5–5.5 мПа·с, определенный многими научными группами [1]. Также для всех групп наблюдалось значительное увеличение AI ( $p < 0.01$ ) (см. рис. 6) по сравнению с контрольной группой.

Также важно отметить, что корреляционная связь между микрореологическими параметрами клеток крови, а также её вязкостью более сильно выражена для контрольной группы в сравнении с исследуемыми группами пациентов ( $|r| \geq 0.7$ ). Это также нетрудно заметить по большей яркости тепловой карты корреляционных профилей, представленных на рис. 7–10, что может быть связано с изменением микрореологических свойств крови пациентов, связанных с заболеванием, а также вследствие принимаемой ими терапии.

Полученные результаты способствуют лучшему пониманию и демонстрируют взаимосвязи между микрореологическими параметрами крови и её вязкостью, что может быть использовано при клинических исследованиях и для корректировки протоколов лечения пациентов.

#### Список литературы/References

1. Nader E., Skinner S., Romana M., Fort R., Lemonne N., Guillot N., Connes P. Blood rheology: Key parameters,

impact on blood flow, role in sickle cell disease and effects of exercise. *Frontiers in Physiology*, 2019, vol. 10, article no. 1329 (1–10). <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01329>

2. Chien S. Determinants of blood viscosity and red cell deformability. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 1981, vol. 41, pp. 7–12.
3. Baskurt O. K., Meiselman H. J. Blood rheology and hemodynamics. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2003, vol. 29, pp. 435–450. <https://doi.org/10.1055/s-2003-44551>
4. Meiselman H. J. Red blood cell aggregation: 45 years being curious. *Biorheology*, 2009, vol. 46, pp. 1–19. <https://doi.org/10.3233/BIR-2009-0522>
5. Baskurt O., Neu B., Meiselman H. J. *Red blood cell aggregation*. CRC Press, 2011. 318 p. <https://doi.org/10.1201/b11221>
6. Filkova A. A., Martyanov A. A., Garzon Dasgupta A. K., Panteleev M. A., Sveshnikova A. N. Quantitative dynamics of reversible platelet aggregation: Mathematical modelling and experiments. *Scientific Reports*, 2019, vol. 9, article no. 6217 (1–9). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42701-0>
7. Maslianitsyna A., Ermolinskiy P., Lugovtsov A., Pigurenko A., Sasonko M., Gurfinkel Y., Priezzhev A. Multimodal diagnostics of microreologic alterations in blood of coronary heart disease and diabetic patients. *Diagnostics*, 2021, vol. 11, article no. 76 (1–8). <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010076>
8. Lowe G. D. O., Lee A. J., Rumley A., Price J. F., Fowkes F. G. R. Blood viscosity and risk of cardiovascular events: The Edinburgh Artery Study. *British Journal of Haematology*, 1997, vol. 96, pp. 168–173. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.8532481.x>
9. Gori T., Wild P. S., Schnabel R., Schulz A., Pfeiffer N., Blettner M., Münzel T. The distribution of whole blood viscosity, its determinants and relationship with arterial blood pressure in the community: Cross-sectional analysis from the Gutenberg Health Study. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 2015, vol. 9, pp. 354–365. <https://doi.org/10.1177/1753944715589887>
10. Porro B., Conte E., Zaninoni A., Bianchi P., Veglia F., Barbieri S., Andreini D. Red blood cell morphodynamics: A new potential marker in high-risk patients. *Frontiers in Physiology*, 2021, vol. 11, article no. 603633 (1–11). <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.603633>
11. Fowlkes S., Murray C., Fulford A., De Gelder T., Siddiq N. Myeloproliferative neoplasms (MPNs)—Part 1: An overview of the diagnosis and treatment of the “classical” MPNs. *Canadian Oncology Nursing Journal*, 2018, vol. 28, pp. 262–268. <https://doi.org/10.5737/23688076284262268>
12. *World Health Organization*. 2023. *The top 10 causes of death*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed July 9, 2024).
13. Tikhomirova I., Petrochenko E., Muravyov A., Malyshva Y., Petrochenko A., Yakusevich V., Oslayakova A. Microcirculation and blood rheology abnormalities in

- chronic heart failure. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 2017, vol. 65, pp. 383–391. <https://doi.org/10.3233/CH-16206>
14. Wei K., Kaul S. The coronary microcirculation in health and disease. *Cardiology Clinics*, 2004, vol. 22, pp. 221–231. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2004.02.005>
  15. Del Buono M. G., Montone R. A., Camilli M., Carbone S., Narula J., Lavie C. J., Crea F. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, 2021, vol. 78, pp. 1352–1371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.042>
  16. Guizouarn H., Barshtein G. Red Blood Cell Vascular Adhesion and Deformability. Vol. II. *Frontiers in Physiology*, 2022, vol. 13, article no. 849608 (1–13). <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.849608>
  17. Mohaissen T., Proniewski B., Targosz-Korecka M., Bar A., Kij A., Bulat K., Chlopicki S. Temporal relationship between systemic endothelial dysfunction and alterations in erythrocyte function in a murine model of chronic heart failure. *Cardiovascular Research*, 2022, vol. 118, pp. 2610–2624. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab306>
  18. Goette A., Bukowska A., Lillig C. H., Lendeckel U. Oxidative stress and microcirculatory flow abnormalities in the ventricles during atrial fibrillation. *Frontiers in Physiology*, 2012, vol. 3, article no. 236 (1–6). <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00236>
  19. Klimczak-Tomaniak D., de Bakker M., Bouwens E., Akkerhuis K. M., Baart S., Rizopoulos D., Kardys I. Dynamic personalized risk prediction in chronic heart failure patients: A longitudinal, clinical investigation of 92 biomarkers (Bio-SHiFT study). *Scientific Reports*, 2022, vol. 12, article no. 2795 (1–10). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06698-3>
  20. Tromp J., Ouwerkerk W., van Veldhuisen D. J., Hillegge H. L., Richards A. M., van der Meer P., Voors A. A. A systematic review and network meta-analysis of pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Heart Failure*, 2022, vol. 10, pp. 73–84. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.09.004>
  21. Bhatt A. S., Vaduganathan M., Ibrahim N. E. Personalizing Comprehensive Disease-Modifying Therapy: Obstacles and Opportunities. *Heart Failure*, 2022, vol. 10, pp. 85–88. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.10.008>
  22. Uyuklu M., Cengiz M., Ulker P., Hever T., Tripette J., Connes P., Baskurt O. K. Effects of storage duration and temperature of human blood on red cell deformability and aggregation. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 2009, vol. 41, pp. 269–278. <https://doi.org/10.3233/CH-2009-1178>
  23. Cho Y. I., Cho D. J. Hemorheology and microvascular disorders. *Korean Circulation Journal*, 2011, vol. 41, pp. 287–295. <https://doi.org/10.4070/kcj.2011.41.6.287>
  24. Shin S., Yang Y., Suh J. S. Measurement of erythrocyte aggregation in a microchip stirring system by light transmission. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 2009, vol. 41, pp. 197–207. <https://doi.org/10.3233/CH-2009-1172>
  25. Semenov A. N., Lugovtsov A. E., Shirshin E. A., Yakimov B. P., Ermolinskiy P. B., Bikmulina P. Y., Priezhev A. V. Assessment of fibrinogen macromolecules interaction with red blood cells membrane by means of laser aggregometry, flow cytometry, and optical tweezers combined with microfluidics. *Biomolecules*, 2020, vol. 10, article no. 1448 (1–20). <https://doi.org/10.3390/biom10101448>
  26. Lopatin V. N., Priezhev A. V., Aponasenko A. D., Shepelevich N. V., Lopatin V. V., Pozhilenkova P. V., Prostakova I. V. *Metody svetorasseyaniya v analize dispersnykh biologicheskikh sred* [Methods of light scattering in the analysis of dispersed biological media]. Moscow, FIZMATLIT, 2004. 384 p. (in Russian).
  27. Lugovtsov A. E., Gurfinkel Y. I., Ermolinskiy P. B., Maslyanitsina A. I., Dyachuk L. I., Priezhev A. V. Optical assessment of alterations of microrheologic and microcirculation parameters in cardiovascular diseases. *Biomedical Optics Express*, 2019, vol. 10, pp. 3974–3986. <https://doi.org/10.1364/BOE.10.003974>
  28. Semenov A., Lugovtsov A., Ermolinskiy P., Lee K., Priezhev A. Problems of red blood cell aggregation and deformation assessed by laser tweezers, diffuse light scattering and laser diffractometry. *Photonics*, 2022, vol. 9, pp. 238. <https://doi.org/10.3390/photonics9040238>
  29. Baskurt O. K., Hardeman M. R., Uyuklu M., Ulker P., Cengiz M., Nemeth N., Meiselman H. J. Comparison of three commercially available ektacytometers with different shearing geometries. *Biorheology*, 2009, vol. 46, pp. 251–264. <https://doi.org/10.3233/BIR-2009-0536>

Поступила в редакцию 09.07.2024; одобрена после рецензирования 10.09.2024; принята к публикации 20.09.2024  
The article was submitted 09.07.2024; approved after reviewing 10.09.2024; accepted for publication 20.09.2024