Дата публикации: 01.09.2024
DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_03_7
УДК/UDC 616.379-008.64:616.151.5:616-092.9

Publication date: 01.09.2024
DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_03_7

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

А.С. Иванова, О.А. Пахрова, Т.Ю. Суханова, И.К. Томилова
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иваново, Россия

Аннотация. Исследовали динамику изменения корреляционных взаимосвязей показателей системы гемостаза при экспериментальном сахарном диабете. В процессе развития аллоксанового диабета у крыс на 3-й день происходит разрушение большинства существовавших связей между параметрами сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, появляются новые, как положительные, так и отрицательные связи между показателями коагуляционного гемостаза, что сопровождается развитием тяжелой гипокоагуляции. На 7-е сутки эта система пытается компенсировать возникшие нарушения, возникают многочисленные новые связи, однако ее резервов не хватает, и с 14-го дня наблюдается практически полное рассогласование корреляционных взаимодействий, вызванное нарушением всех параметров гемостаза, противосвертывающей системы и фибринолиза.
Ключевые слова: сахарный диабет, тромбоциты, гемостаз**,** корреляционные связи.

CORRELATIONS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM INDICATORS IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

A.S. Ivanova, O.A. Pakhrova, T.Yu. Sukhanova, I.K. Tomilova
Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia

Abstract. We studied changes in the correlations of the hemostasis system parameters in experimental diabetes mellitus. During the development of alloxan-induced diabetes in rats, on the 3rd day, most of the existing correlations between the parameters of vascular and platelet hemostasis are destroyed, and new ones, both positive and negative, appear between the coagulation hemostasis indicators, accompanied by the development of severe hypocoagulation. On the 7th day, this system tries to compensate the occurred disorders, numerous new connections are formed, but its reserves are not enough. From the 14th day, we have found almost complete mismatch of correlation interactions caused by a violation of all parameters of hemostasis, the anticoagulant system and fibrinolysis.
Keywords: diabetes mellitus, platelets, hemostasis, correlations.

Введение. В настоящее время во всем мире отмечается значительный рост больных сахарным диабетом. За последние десять лет их число увеличилось более, чем в два раза (данные Международной диабетической федерации) [1]. В России количество больных сахарным диабетом так же велико, как и в других странах, и составляет около 5 млн человек или 3,23% (данные 2021 года) зарегистрированных случаев. При этом около половины больных вовремя не выявляется, поэтому реальные цифры пациентов с этим заболеванием примерно в два раза выше (исследование NATION). Согласно перспективному прогнозу, показатели заболеваемости сахарным диабетом в ближайшие годы продолжат увеличиваться [2]. Наибольшую опасность при этой патологии представляют системные сосудистые осложнения, которые приводят к развитию ишемии в головном мозге, сердце, почках, сетчатке глаза, нижних конечностях [3]. По данным литературы, раннее начало сахарного диабета 1 типа ассоциировано с увеличением отношения рисков сердечно-сосудистой смертности в 7,38 раза, острого

инфаркта миокарда – в 30,95 раза, сердечной недостаточности – в 12,9 раза [4]. Перечисленные осложнения напрямую связаны с нарушениями в системе регуляции агрегатного состояния крови – системе гемостаза (сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного) [5]. Эта система, с одной стороны, является важной мишенью нарушений при сахарном диабете. С другой стороны, ее изменения потенцируют повреждающее влияние этого заболевания на сосуды. В последнее время большое внимание уделяется изучению роли тромбоцитов при нарушениях гемостаза [6]. Оценка их изменений имеет важное значение для понимания механизмов патогенеза заболеваний и расширяет возможности профилактики и коррекции нарушений гемостаза. Ранее выявлено повышение активности тромбоцитов у больных сахарным диабетом, что, в совокупности с активацией свободнорадикальных процессов и провоспалительными изменениями, приводит к изменению ответа на антитромбоцитарные препараты. При исследовании коагуляционного гемостаза обнаружены усиление генерации тромбина, изменение структуры фибринового сгустка, нарушение работы противосвертывающей системы и системы фибринолиза [7].

Результаты исследований показателей гемостаза, имеющиеся в литературе, с нашей точки зрения не отражают состояние этой системы в полной мере, так как длительность заболевания до постановки диагноза различна, пациенты получают патогенетическую терапию, ведут разный образ жизни. Изучение системы гемостаза на экспериментальных моделях диабета ограничено только системой тромбоцитов. Однако комплексное изучение состояния системы агрегатного состояния крови у таких животных, по нашему мнению, представляется интересным, так как нивелируются посторонние факторы, которые могут оказать влияние на исследуемые показатели.

Цель исследования: установить закономерности корреляционных взаимосвязей показателей гемостаза при экспериментальном сахарном диабете.

Методы и организация исследования. Исследование проводилось на 70 белых нелинейных крысах-самцах 6-8 месячного возраста массой 250-300 грамм. Проведение данного исследования было одобрено независимым этическим комитетом при ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России и проводилось в соответствии с европейской конвенцией о защите позвоночных животных. Сахарный диабет у животных воспроизводили путем подкожного введения аллоксана моногидрата (ДиаМ) в дозе 135 мг/кг однократно. Все животные были разделены на 6 групп: 1 группа (10 животных) – 3-й день после введения аллоксана, 2 группа (14) – 7-й день, 3 группа (13) – 14-й день, 4 группа (13) – 30-й день. Для получения контрольных значений – 5 группа (10) – был проведен забор крови у интактных животных. У крыс под золетиловым наркозом (10-20 мг/кг) из левого желудочка проводили забор крови в пробирки с 3,8%-ным раствором цитратом натрия. Забранную кровь центрифугировали сначала при 1000 об/мин в течение 10 мин для получения обогащенной тромбоцитами плазмы, а затем при 3000 об/мин 10 мин для получения бестромбоцитарной плазмы. Богатую тромбоцитами плазму использовали для оценки агрегационной активности тромбоцитов с применением оптического турбидиметрического метода на анализаторе агрегации тромбоцитов АТ-02 (Россия) в присутствии индуктора АДФ (5 мкмоль/л, ООО «Технология Стандарт», Россия). Определяли такие параметры, как: латентный период (с), скорость агрегации на 30-й секунде (%/мин), степень агрегации (%), время агрегации (с), степень дезагрегации (%), скорость дезагрегации (%/мин). В бестромбоцитарной плазме определяли показатели коагуляционного гемостаза: частично

активированное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, тромбиновое время и концентрацию фибриногена на полуавтоматическом коагулометре ECL 105 («Эрба Лахема», Чехия). Также оценивали состояние противосвертывающей системы (антитромбин III, %) и системы фибринолиза (плазминоген, % и D-димер, нг/мл) фотометрическим методом, используя спектрофлуориметр СМ 2203 (SOLAR, Беларусь), диагностическими наборами (НПО «РЕНАМ», ООО «Технология-Стандарт», Россия), концентрацию глюкозы (ммоль/л) в плазме крови определяли спектрофотометрическим методом с использованием наборов (ООО «Ольвекс диагностикум», Россия).

Статистическая обработка полученных результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 12.0 (StatSoft, Inc.). Данные не подчинялись нормальному распределению, поэтому для их оценки использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки взаимоотношений между параметрами системы гемостаза проводили корреляционный анализ, определяя непараметрический критерий Спирмена. При оценке корреляционных взаимодействий обращали внимание на силу связи и ее направление. Статистически значимыми считали отличия $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Введение аллоксана приводило к повреждению β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, что подтверждает развитие инсулин-зависимого сахарного диабета у экспериментальных животных [8]. Смертность крыс 1-4 групп составляла около 30%. Гибель обычно происходила на 4-5 сутки эксперимента. Концентрация глюкозы в крови значительно возрастала: у контрольных животных составляла 8,84±0,91 ммоль/л, на 3-и сутки – 63,79±10,04 ммоль/л ($p<0,002$), на 7-е сутки – 30,29±4,76 ммоль/л ($p<0,002$), на 14-е сутки – 25,06±4,58 ммоль/л ($p<0,01$), на 30-е сутки – 22,27±5,33 ммоль/л ($p<0,05$).

Данные динамики показателей гемостаза при аллоксановом диабете были ранее опубликованы нами [9]. При оценке корреляционных отношений между показателями системы гемостаза у контрольных животных обращает на себя внимание большое число взаимосвязей между параметрами, характеризующими процесс агрегации тромбоцитов (табл. 1). Все корреляции средней силы. Эти корреляционные особенности вытекают из механизмов АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Также выявлены взаимоотношения между показателями агрегации тромбоцитов и параметрами коагуляционного гемостаза. Обнаружено, что латентный период с сильной отрицательной связью коррелирует с концентрацией фибриногена, что можно объяснить важностью уровня фибриногена для процессов взаимодействия между тромбоцитами. Время агрегации тромбоцитов положительно со средней силой коррелирует с тромбиновым временем, что также отражает важность взаимодействия факторов сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза.

При оценке корреляционных взаимоотношений на 3-и сутки после введения аллоксана обращает на себя внимание полное разрушение множества существовавших связей между параметрами, характеризующими агрегацию тромбоцитов (табл. 2).

Таблица 1

Корреляционные связи между показателями гемостаза у контрольных животных

Показатель 1	Показатель 2	Сила и направление связи
Латентный период, с	Время агрегации, с	0,67
	Степень агрегации, %	-0,44
	Степень дезагрегации, %	-0,55
	Скорость агрегации на 30 с, %/мин	-0,50
	Концентрация фибриногена, %	-0,91
Степень агрегации, %	Время агрегации, с	-0,53
	Степень дезагрегации, %	0,60
	Скорость агрегации на 30 с	0,67
Время агрегации, с	Латентный период, с	0,67
	Степень дезагрегации, %	-0,58
	Степень агрегации, %	-0,53
	Скорость агрегации на 30 с, %/мин	-0,73
	Тромбиновое время, с	0,64
Скорость агрегации на 30 с, %/мин	Время агрегации, с	-0,73
	Степень агрегации, %	0,67
	Степень дезагрегации, %	0,41

Примечание: представлены достоверно значимые корреляции (коэффициент Спирмена), $p<0,05$

Таблица 2

Корреляционные связи между показателями гемостаза у животных с диабетом на 3-и сутки

Показатель 1	Показатель 2	Сила и направление связи
Степень агрегации, %	Фибриноген, г/л	-0,83
	АЧТВ, с	-0,75
Протромбиновое время, с	Тромбиновое время, с	0,89
АЧТВ, с	Тромбиновое время, с	0,85

Примечание: АЧТВ – частично активированное тромбопластиновое время; представлены достоверно значимые корреляции (коэффициент Спирмена), $p<0,05$

Появились новые сильные отрицательные связи между величиной степени агрегации концентрацией фибриногена и АЧТВ, сильные положительные связи между показателями коагуляционного гемостаза – протромбиновым и тромбиновым временем, АЧТВ и тромбиновым временем. Основными механизмами, вероятно, являются интенсивное гликирование мембран тромбоцитов и развитие метаболического ацидоза в условиях выраженной гипергликемии, что может оказывать неблагоприятное влияние на их взаимодействие между собой и плазменными факторами, повышая риск нарушений сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, что мы и наблюдали при их количественном анализе. Повышенная активность системы регуляции агрегатного состояния крови в данный период наблюдения приводит к развитию тяжелой гипокоагуляции, сходной с 3-й стадией синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [10].

На 7-е сутки восстанавливается часть потерянных корреляционных связей между показателями тромбоцитарного гемостаза (табл. 3).

Таблица 3

Корреляционные связи между показателями гемостаза у животных с диабетом на 7-е сутки

Показатель 1	Показатель 2	Сила и направление связи
Латентный период, с	Антитромбин III, %	-0,79
Степень агрегации, %	Скорость агрегации на 30 с, %/ мин	0,96
	АЧТВ, с	0,83
	Протромбиновое время, с	0,89
Скорость агрегации на 30 с, %/мин	Степень агрегации, %	0,96
	Протромбиновое время, с	0,83
	Д-димер, нг/мл	0,75
Степень дезагрегации, %	Время агрегации, с	-0,75
	Антитромбин III, %	0,79
АЧТВ, с	Протромбиновое время, с	0,69
	Степень агрегации, %	0,83
Протромбиновое время, с	Степень агрегации, %	0,89
	Скорость агрегации на 30 с, %/мин	0,83
Антитромбин III, %	Латентный период, с	-0,79
	Степень дезагрегации, %	0,79
	Д-димер, нг/мл	-0,81

Примечание: АЧТВ – частично активированное тромбопластиновое время; представлены достоверно значимые корреляции (коэффициент Спирмена), $p<0,05$

Также появляются многочисленные новые сильные корреляционные связи, преимущественно между показателями агрегации тромбоцитов и свертывающей-противосвертывающей систем. В этот период отмечается снижение углеводной нагрузки на систему гемостаза, так как концентрация глюкозы в крови уменьшается примерно в 3 раза по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, при этом система гемостаза пытается восстановить нарушенное равновесие, в том числе за счет эндогенных антикоагулянтов [11].

На 14-е сутки эксперимента вновь происходит разрушение существовавших корреляционных связей (табл. 4). Относительно контроля сохраняется связь между латентным периодом и скоростью агрегации на 30 с, она имеет правильное направление, но большую силу. Взаимоотношения между временем агрегации и степенью дезагрегации меняется в противоположную сторону и становятся очень сильными. Вероятно, с этого периода наблюдения происходит декомпенсация работы системы регуляции агрегатного состояния крови – наблюдаются изменения во всех исследуемых параметрах агрегатограммы, свертывающей и противосвертывающей систем [12].

На 30-е сутки взаимоотношения между временем агрегации тромбоцитов и степенью дезагрегации нормализуются, но становятся более сильными (табл. 5). Также появляется новое сильное положительное взаимодействие между величиной максимальной амплитуды и концентрацией плазминогена.

Таблица 4

Корреляционные связи между показателями гемостаза у животных с диабетом на 14-е сутки

Показатель 1	Показатель 2	Сила и направление связи
Латентный период, с	Скорость агрегации на 30 с, %/мин	-0,86
Время агрегации, с	Степень дезагрегации, %	0,97

Примечание: представлены достоверно значимые корреляции (коэффициент Спирмена), $p<0,05$

Таблица 5

Корреляционные связи между показателями гемостаза у животных с диабетом на 30-е сутки

Показатель 1	Показатель 2	Сила и направление связи
Время агрегации, с	Степень дезагрегации, %	-0,93
Степень агрегации, %	Плазминоген, %	0,83

Примечание: представлены достоверно значимые корреляции (коэффициент Спирмена), $p<0,05$

Заключение. Таким образом, при аллоксановом диабете на 3-и сутки эксперимента происходит значительное нарушение механизмов регуляции системы агрегатного состояния крови, существовавшие взаимодействия между ее компонентами полностью разрушаются, на 7-е сутки эта система пытается компенсировать возникшие нарушения, появляются многочисленные новые корреляционные связи, однако ее резервов не хватает, и с 14-го дня происходит практически полное рассогласование существовавших корреляционных взаимодействий, что сопровождается нарушением всех параметров гемостаза, противосвертывающей системы и фибринолиза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шестакова, М. В. Сосудистые осложнения сахарного диабета в мире и в России: путь длиною в 100 лет / М. В. Шестакова, А. С. Северина // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95. – № 12. – С. 1039-1043.
2. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010-2022 гг. / Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26. – № 2. – С.104-123.
3. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program) / M. Kosiborod, M. B. Gomes, A. Nicolucci, S. Pocockt // Cardiovasc Diabetol. – 2018. – Vol. 17(1). – P. 150. DOI: 10.1186/s12933-018-0787-8.
4. Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 4. – С. 101-161.
5. Гемостаз у лиц с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением при острой и хронической цереброваскулярной патологии / Антонова К. В., Танашян М. М., Шабалина А. А. [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2020. – № 2. – С. 60-67.
6. Platelet adhesion in type 2 diabetes: impact of plasma albumin and mean platelet volume / M. Johansson, A. C. Eriksson, C. J. Östgren, P. A. Whiss // Thrombosis J. – 2021. – Vol. 19(1). – P. 40. DOI: 10.1186/s12959-021-00291-w.
7. Platelet activity and hypercoagulation in type 2 diabetes / Pretorius L. A., Thomson G. J. A., Adams R. C. M. [et al] // Cardiovasc Diabetol. – 2018. –

Vol. 17(1). – P. 141. DOI: 10.1186/s12933-018-0783-z.
8. Эльбекьян, К. С. Морфофункциональное состояние поджелудочной железы при аллоксан-индуцированном сахарном диабете / К. С. Эльбекьян, О. Б. Сумкина, Ф. А. Биджиева // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 2. – № 31. – С.32-36.
9. Динамика изменений показателей гемостаза при аллоксановом диабете в эксперименте / Д. П. Остапенко, О. В. Рачкова, А. С. Иванова, О. А. Пахрова // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 4. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=32705 (дата обращения: 14.07.24).
10. Алексеева, Л. А. ДВС-синдром / Л. А. Алексеева, А. А. Рагимов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 89 с.
11. Safdar, N. Z. The Cellular and Protein Arms of Coagulation in Diabetes: Established and Potential Targets for the Reduction of Thrombotic Risk / N. Z. Safdar, N. Kietsiriroje, R. A. Ajjan // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24. – № 20. – P. 15328. DOI: 10.3390/ijms242015328.
12. Effects of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Coagulation and Hemostasis / Li X., Weber N. C., Cohn D. M. [et al] // J Clin Med. – 2021. – Vol. 10. – № 11. – P. 2419. DOI: 10.3390/jcm10112419.

REFERENCES

1. Shestakova M.V., Severina A.S. Vascular complications of diabetes mellitus worldwide and in Russia: The path of 100 years. A review. *Terapevticheskii arkhiv*, 2023, vol. 95, no. 12, pp. 1039-1043. (in Russ.)
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazonova D.V., Mokrysheva N.G. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010-2022. *Diabetes mellitus*, 2023, vol. 26, no. 2, pp. 104-123. (in Russ.)
3. Kosiborod M., Gomes M.B., Nicolucci A., Pocockt S. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). *Cardiovasc Diabetol*, 2018, vol. 17(1), p. 150. DOI: 10.1186/s12933-018-0787-8.
4. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Russian Journal of Cardiology*, 2020, vol. 25, no. 4, pp. 101-161. (in Russ.)
5. Antonova K.V., Tanashyan M.M., Shabalina A.A., Maksimova M.Yu., Lagoda O.V., Shakhparonova N.V., Roitman E.V., Annushkin V.A. Hemostasis in persons with type 2 diabetes mellitus and obesity in acute and chronic cerebrovascular pathology. *Tromboz, Gemostaz I Reologiya (Thrombosis, Hemostasis and Rheology)*, 2020, no. 2, pp. 60-67. (in Russ.)
6. Johansson M., Eriksson A.C., Östgren C.J., Whiss P.A. Platelet adhesion in type 2 diabetes: impact of plasma albumin and mean platelet volume. *Thrombosis J*, 2021, vol. 19(1), p. 40. DOI: 10.1186/s12959-021-00291-w.
7. Pretorius L., Thomson G.J.A., Adams R.C.M., Nell T.A., Laubscher W.A., Pretorius E. Platelet activity and hypercoagulation in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, vol. 17(1), p. 141. DOI: 10.1186/s12933-018-0783-z.
8. El'bekyan K.S, Sumkina O.B., Bidzhieva F.A. Morphofunctional state of pancreas in alloxan-induced diabetes mellitus. *Medical alphabet*, 2018, vol. 2, no. 31, pp. 32-36. (in Russ.)
9. Ostapenko D.P., Rachkova O.V., Ivanova A.S., Pakhrova O.A Dynamics of changes in hemostasis parameters in alloxan diabetes in the experiment. *Modern problems of science and education*, 2023, no. 4. Available at: https://science-education.ru/ru/article/view?id=32705 (accessed 14.07.24) (in Russ.)
10. Alekseeva L.A., Ragimov A.A. DIC syndrome. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 89 p. (in Russ.)
11. Safdar N.Z., Kietsiriroje N., Ajjan R.A. The Cellular and Protein Arms of Coagulation in Diabetes: Established and Potential Targets for the Reduction of Thrombotic Risk. *Int J Mol Sci*, 2023, vol. 24, no. 20, p. 15328. DOI: 10.3390/ijms242015328.
12. Li X., Weber N.C., Cohn D.M., Hollmann M.W., DeVries J.H., Hermanides J., Preckel B. Effects of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Coagulation and Hemostasis. *J Clin Med*, 2021, vol. 10, no. 11, p. 2419. DOI: 10.3390/jcm10112419.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Анастасия Сергеевна Иванова – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой патофизиологии и иммунологии, ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, e-mail: asivanova@mail.ru.

Ольга Александровна Пахрова – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, e-mail: o.pakhrova@bk.ru.
Татьяна Юрьевна Суханова – ассистент кафедры биохимии, ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, e-mail: sukhanovatat@mail.ru.
Ирина Константиновна Томилова – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой биохимии, проректор по научно-исследовательской и международной деятельности, ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, e-mail: tomilovaivanovo@mail.ru.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Anastasia S. Ivanova – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Pathophysiology and Immunology, Ivanovo State Medical University, Ivanovo, e-mail: asivanova@mail.ru.
Ol'ga A. Pakhrova – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Ivanovo State Medical University, Ivanovo, e-mail: o.pakhrova@bk.ru.
Tat'yana Yu. Sukhanova – Assistant of the Department of Biochemistry, Ivanovo State Medical University, Ivanovo, e-mail: sukhanovatat@mail.ru.
Irina K. Tomilova – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Biochemistry, Vice-Rector for Research and International Activities, Ivanovo State Medical University, Ivanovo, e-mail: tomilovaivanovo@mail.ru.

Для цитирования: Корреляционные взаимосвязи показателей системы гемостаза при экспериментальном сахарном диабете / А. С. Иванова, О. А. Пахрова, Т. Ю. Суханова, И. К. Томилова // Современные вопросы биомедицины. – 2024. – Т. 8. – № 3. DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_03_7

For citation: Ivanova A.S., Pakhrova O.A., Sukhanova T.Yu., Tomilova I.K. Correlations of the hemostasis system indicators in experimental diabetes mellitus. *Modern Issues of Biomedicine*, 2024, vol. 8, no. 3. DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_03_7