

**Н.О.Перцева**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, фаза компенсації, артеріальна гіпертонія, ультраструктура тромбоцитів, лозартан.

*Надійшла: 02.10.2011*

*Прийнята: 14.11.2011*

УДК 616.155.1-008.64:616.1-06

## **КІЛЬКІСНА УЛЬТРАСТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ У ФАЗІ КОМПЕНСАЦІЇ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТОНІЄЮ ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ЛОЗАРТАНОМ**

**Резюме.** Проведено кількісну ультраструктурну оцінку динаміки змін тромбоцитів у хворих на цукровий діабет 2-го типу у фазі компенсації з артеріальною гіпертонією при корекції артеріального тиску лозартаном з урахуванням мікроальбумінурії. Показано, що у хворих з нормальбумінурією відзначається помірний ступінь порушень тромбоцитарного гемостазу, що виявляється у достовірному збільшенні відносного вмісту активованих тромбоцитів зі збереженням нормального вмісту агрегованих і дегранульованих форм та появою поодиноких тромбоцитів з дисбалансом альфа- і дельта-гранул. Застосування лозартану дозволяє нормалізувати ультраструктурні порушення тромбоцитів починаючи з 6-го місяця лікування. У пацієнтів з мікроальбумінурією відзначається значне ушкодження тромбоцитарного гемостазу за рахунок достовірного зростання вмісту активованих, дегранульованих і агрегованих тромбоцитів і розвитку гіперактивації тромбоцитів за гіаліновим типом. Стандартна лікувальна тактика впродовж року супроводжується посиленням дисбалансу грануломера більшості тромбоцитів і збільшенням ступеня гетероморфності самого пулу з істотним підвищенням агрегованих форм. Залучення до терапевтичної тактики лозартану призводить до суттєвої редукції патоморфологічних змін тромбоцитів, обмеження їх гіперактивності й запобігання утворенню гігантських сферичних псевдоподіальних форм починаючи з 6-го місяця від початку лікування.

**Морфологія.** – 2011. – Т. V, № 4. – С. 37-44.

© Н.О.Перцева, 2011

**Pertseva N.O. Quantitative ultrastructural characteristics of platelets in the patients with diabetes mellitus type 2 in a compensation with arterial hypertension under correction of arterial blood pressure with losartan.**

**Summary.** We have conducted a quantitative evaluation of ultrastructural changes in the dynamics of platelets in the patients with diabetes mellitus type 2 in a compensation phase with arterial hypertension under correction of arterial blood pressure with losartan and with considering of microalbuminuria. It is shown that in the patients with normalbuminuria observed moderate degree violations of thrombocyte hemostasis, as a result of this is a significant increase in the relative amount of activated platelets with preservation of normal content aggregated and degranulated forms and the appearance of single platelets with an imbalance of alpha and delta granules. Losartan usage makes it possible to normalize ultrastructural disorders of platelets ranging from the 6th month of the treatment. In the patients with microalbuminuria showed a significant damage of thrombocyte hemostasis due to significant growth in the content of the activated, degranulated and aggregated forms of platelets and development of hyperactivation of platelets by hyaline type. The standard treatment for one year is accompanied by increasing imbalance of granulomer of most platelets and the degree of the heteromorphic pool with a significant increase in aggregate form. Inclusion of losartan in the treatment leads to a substantial reduction of pathomorphological changes of platelets, limitation of their hyperactivity and prevents the formation of giant spherical pseudopodial forms from the 6th month of starting treatment.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, compensation, arterial hypertension, platelets ultrastructure, losartan.

### **Вступ**

Зростання захворюваності, тяжкі інвалідизуючі наслідки хвороби та висока летальність призвели до того, що цукровий діабет (ЦД) увійшов до тріади хвороб, які є найчастішою причиною інвалідизації й смертності (атероскле-

роз, рак, цукровий діабет). Гіперкоагуляція і ушкодження системи фібринолізу у поєднанні з гіперактивацією тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ЦД 2-го типу призводять до широкого спектру глікемічних та ліпідних порушень з проявами ушкоджень судин, до форму-

вання артеріальної гіпертонії (АГ) та багатьох ускладнень, зокрема, макро- і мікроальбумінурії (МАУ).

Тромбоцитарні аномалії у хворих на ЦД з АГ виявляються таким чином: 1) збільшення адгезивності тромбоцитів; 2) збільшення агрегації тромбоцитів; 3) зменшення часу життя тромбоцитів; 4) підвищення схильності до формування тромбів *in vitro*; 5) збільшення продукції тромбоцитами тромбоксану та інших судинозвужувальних протаноїдів; 6) пригнічення вироблення тромбоцитами простагліцину та інших судинорозширювальних протаноїдів; 7) порушення гомеостазу двовалентних катіонів у тромбоцитах; 8) активація неферментного гліколізу тромбоцитарних білків, включаючи глікопротеїни ІІВ та ІІА (Erstein M., 1997).

У хворих на ЦД співвідношення між згортальною та антизгортальною системами підтримується декількома механізмами (Ibbotson S.H. et al., 1992). Гіперкоагуляція та пошкодження системи фібринолізу в поєднанні з гіперактивацією тромбоцитів у хворих на ЦД призводять до АГ, глікемічних і ліпідемічних порушень з проявами ушкоджень судин (Carmassi F. et al., 1992). Так, у хворих на ЦД, особливо при пошкодженні ендотеліальних клітин, мікро- і макросудинних порушеннях і при незадовільній гіпоглікемічній терапії спостерігається зростання активності більшості компонентів системи згортання крові (Зимин Ю.В., 1999).

Згідно сучасних уявлень, активація тромбоцитів призводить до зміни їх форми з дисків, що знаходяться у циркулюючій крові, у сфери – активовані клітини, з підвищеною здатністю до адгезії, утворення агрегатів і секреції біологічно активних сполук, що безпосередньо беруть участь або впливають на гемостаз. Також тромбоцити відіграють важливу роль в імунних процесах і запаленні (Bouriachkovskaia L. et al., 2004; Weyrich A., Zimmerman G., 2004).

При цьому потребують з'ясування і подальшої розробки ті численні питання, які пов'язані з аналізом морфологічного субстрату внутрішньоклітинних процесів і міжклітинних взаємодій, що відбуваються при розвитку даної патології та її ускладнень, в тому числі для визначення ефективності різних лікувальних заходів. Всебічна морфологічна характеристика тромбоцитарної ланки гемостазу за допомогою електронної мікроскопії є одним з важливих підходів до вирішення багатьох із поставлених питань.

**Мета** дослідження полягає в кількісній ультраструктурній оцінці динаміки змін тромбоцитів у хворих на ЦД 2-го типу у фазі компенсації з АГ при корекції артеріального тиску лозартаном з урахуванням МАУ.

#### **Матеріали та методи**

Ультраструктурне дослідження формених елементів крові проводили у 20 хворих на ЦД 2-

го типу у фазі компенсації з супутньою АГ і у 5 волонтерів – практично здорових осіб контрольної групи. Пацієнти були розподілені на основну групу і групу порівняння. В обох групах лікування АГ проводили із застосуванням тіазидоподібних діуретиків, інгібіторів ангіотензінперетворюючого фермента, блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів, антагоністів кальцію, що призначалися індивідуалізовано у необхідних дозах. До основної групи увійшли 10 пацієнтів, у яких до антигіпертензивної терапії був залучений антагоніст рецепторів ангіотензину ІІ лозартан (Лозап®, Zentiva). У кожній з груп оцінку результатів проводили диференційовано по підгрупах в залежності від наявності або відсутності мікроальбумінурії. Всі чотири підгрупи були співставними за віком, статтю, індексом маси тіла, тривалістю АГ і ЦД. У контрольній групі вік та індекс маси тіла також не відрізнялися статистично вагомо від показників у хворих досліджуваних клінічних груп.

Для ультраструктурного аналізу тромбоцитів 5 мл венозної крові центрифугували у гепаринізованій пробірці в режимі 900 об/хвил протягом 15 хвилин при температурі  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ . Фракцію збагаченої тромбоцитами плазми переносили у префіксаційний розчин (співвідношення 1:5), який містив 0,1%-ний розчин глутарового альдегіду ("SP1", США) у 0,1М фосфатному буфері (рН 7,4) при кімнатній температурі. Через 30 хвилин суспензію центрифугували при 3000 об/хвил протягом 10 хвилин.

Осад з тромбоцитами використовували для виготовлення суспензії для подальшого дослідження у відповідності з рекомендаціями Sawatzke C.L., Solomons C. (1980). Зразки протягом 2 годин фіксували при  $+2^\circ\text{C}$  в 3%-ному розчині глутарового альдегіду, виготовленому на 0,2М фосфатному буфері (рН 7,4). Матеріал звільняли від глутаральдегіду за допомогою 0,2М цукрози та переносили для постфіксації в 1%-ний забуферений (рН 7,4) розчин тетроксиду осмію ("SP1", США) на 1 годину. Зневоднювали зразки за допомогою пропіленоксиду в розчинах зростаючої концентрації. Для виготовлення епоксидних блоків використовували композицію епон-аралдіт. Виготовлення ультратонких зрізів проводили на ультрамікромомі УМТП-6М ("SELM1", Україна).

Зрізи контрастували 2%-ним розчином ураніацетату при  $+37^\circ\text{C}$  протягом 15-20 хвилин з наступною імпрегнацією цитратом свинцю за Рейнольдсом при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Дослідження проводили за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 ("SELM1", Україна) при напрузі прискорення 65-90 кВ і первинних збільшеннях від 2000 до 80000. У цілому, електронномікроскопічне дослідження проводили за стандартною схемою (А.А.Миронов и соавт., 1994).

Кількісну оцінку ультраструктурних змін проводили через підрахунок відносного вмісту неактивованих, агрегованих, дегранульованих і активованих тромбоцитів, а також щільності упакування альфа- і дельта-гранул тромбоцитів. Визначення вірогідності розходжень між вибірками проводили з урахуванням парного t-критерію Стьюдента, а також непараметричного критерію Вілкоксона у разі відсутності нормального розподілу. При проведенні статистичної обробки отриманих квантифікованих результатів усі необхідні розрахунки виконували за допомогою ліцензійної програми Statistica (версія 6.1; серійний номер AGAR 909 E415822FA).

### Результати та їх обговорення

За даними трансмісійної електронної мікроскопії, у хворих на ЦД 2-го типу з наявною МАУ у фазі компенсації вміст неактивованих тромбоцитів удвічі поступався показникам контрольної групи (рис. 1). У пацієнтів без МАУ частка неактивованих форм також виявлялася достовірно

нижчою за контрольний рівень, але редукція параметра була меншою, ніж за наявності МАУ – на 31,1% (основна група) і на 30,2% (група порівняння). Через 3 місяці від початку дослідження спостерігалось істотне зростання відносного вмісту неактивованих тромбоцитів, хоча у більшості хворих рівень параметра достовірно поступався контрольному. Лише у пацієнтів на ЦД 2-го типу без МАУ, у яких для корекції АТ застосовували лозартан, зміни вмісту неактивованих тромбоцитів втрачали статистичну значущість. Через 6 місяців лікування спостерігалось подальше відновлення частки неактивованих тромбоцитів, проте у хворих групи порівняння з наявністю МАУ даний показник на 23,2% ( $p < 0,05$ ) виявлявся нижчим, ніж у пацієнтів контрольної групи. Через 9 і 12 місяців від початку дослідження ультраструктура неактивованих тромбоцитів переважної більшості пацієнтів всіх досліджуваних груп відповідала контрольним показникам.

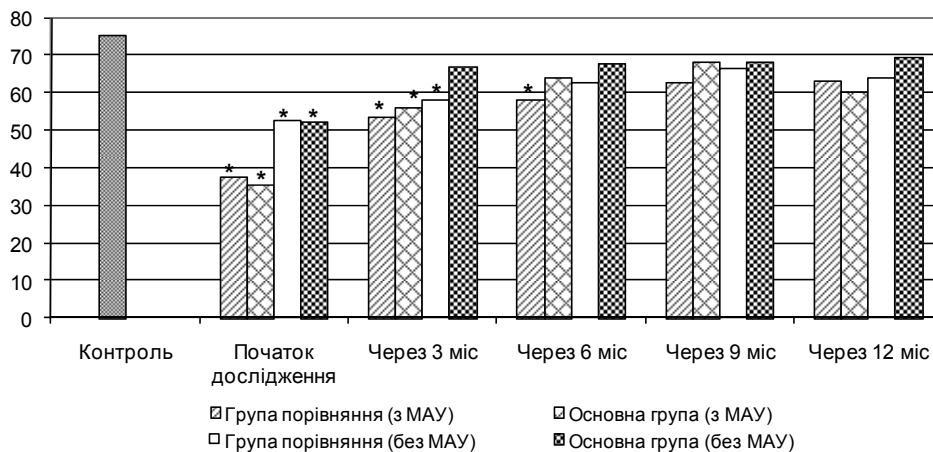


Рис. 1. Динаміка змін відносного вмісту неактивованих тромбоцитів (%) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі компенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Визначення відносного вмісту агрегованих тромбоцитів показало суттєву залежність даного показника від наявності МАУ. Зокрема, у хворих без мікроальбумінурії частка агрегованих форм не відрізнялася статистично від контрольного рівня (6,8%) на жодному з етапів дослідження (рис. 2), у той час як за наявності МАУ при початковому обстеженні виявлялося різке підвищення рівня агрегованих тромбоцитів у порівнянні з контролем: у хворих основної групи – на 170,6% ( $p < 0,05$ ), у пацієнтів групи порівняння – на 175,0% ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці від початку дослідження спостерігалось істотне зменшення відносного вмісту агрегованих форм як у пацієнтів основної групи, так і у хворих групи порівняння, проте подальша динаміка параметра у даних групах істотно розрізнялася. Так, починаючи з 6-го місяця лікування із застосуванням лозартану вміст агрегованих тромбоцитів наближався до контрольного рівня. Навпроти, у групі порівнян-

ня через 6 місяців спостереження частка агрегованих форм на 86,5% ( $p < 0,05$ ) перевищувала показник групи контролю і на наступних етапах зростала до рівня, що більш ніж удвічі переважав над контрольним рівнем.

Слід відзначити, що поряд із значним підвищенням частки агрегованих тромбоцитів на початкових етапах дослідження спостерігалась поява великих сферичних форм з наявністю новоутворених псевдоподій на поверхні, ознаками дестабілізації зовнішньої мембрани та суттєвим розширенням відкритої каналцевої системи. Глибокі ділянки цієї системи містили аморфний матеріал помірної електронної щільності. Кількість щільних тілець значно перевищувала вміст альфа-гранул. Після 6 місяців лікування такі сферичні «ретикулярні» тромбоцити часто спостерігались у хворих групи порівняння (рис. 3), але не виявлялися у пацієнтів за умов застосування блокатора рецепторів ангіотензину II (рис.

4). Зважаючи на відомості про те, що вміст гігантських сферичних форм корелює із підвищенням загальної спонтанної агрегаційної активності тромбоцитарного пула (Бурячковская Л.И. и со-

авт., 2007), можна зробити висновок про стимульований ефект лозартану щодо агрегації тромбоцитів у пацієнтів досліджуваного контингенту.

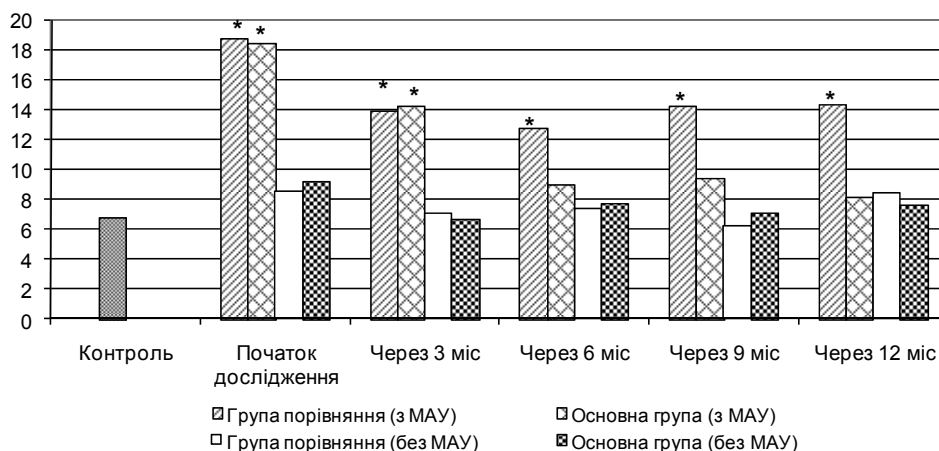


Рис. 2. Динаміка змін відносного вмісту агрегованих тромбоцитів (%) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі компенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

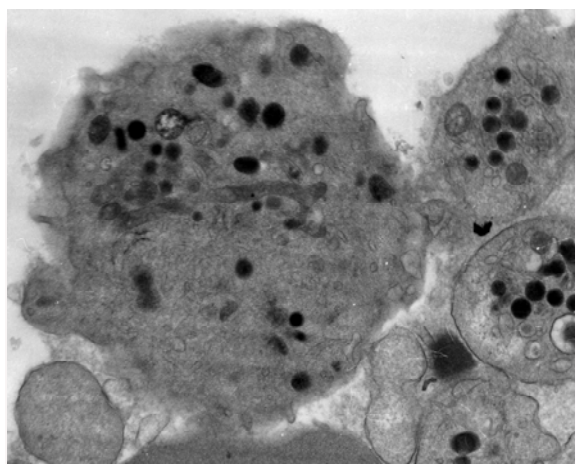


Рис. 3. Гігантський сферичний тромбоцит у крові хворої групи порівняння із мікроальбумінурією через 6 місяців спостереження. Електронорама.  $\times 18000$ .

Вивчення динаміки змін відносного вмісту дегранульованих тромбоцитів у хворих групи порівняння дозволило встановити суттєве збільшення параметра у пацієнтів з МАУ у порівнянні з контрольними значеннями на всіх етапах спостереження (рис. 5). Натомість рівень означеної величини у хворих з нормальбумінурією не досягав достовірно підвищених значень протягом усього досліджуваного періоду. Серед пацієнтів основної групи із МАУ збільшення вмісту дегранульованих тромбоцитів на початку дослідження становило 249,2% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з контролем, а у хворих групи порівняння – 244,4% ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці спостереження значення показника зазнавало певної редукції, проте за-

лишалось достовірно підвищеним в обох досліджуваних групах.

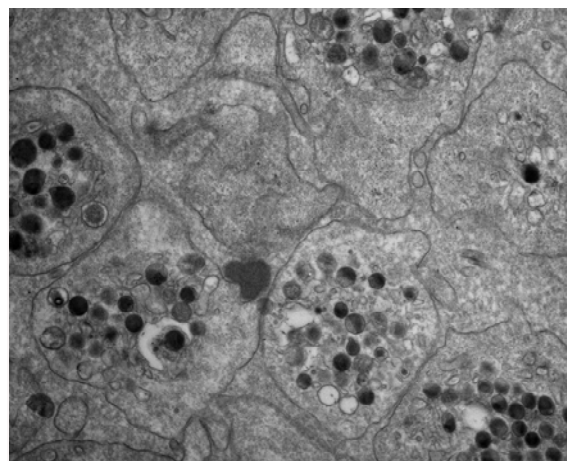


Рис. 4. Тромбоцити у крові хворої основної групи із мікроальбумінурією через 9 місяців спостереження. Електронорама.  $\times 24000$ .

На наступних термінах дослідження динаміка змін величини параметра у порівнянні з початковим рівнем характеризувалась більш стрімким його зменшенням у пацієнтів основної групи на відміну від хворих групи порівняння. Так, через 6, 9 та 12 місяців застосування лозартану переважання показника становило 93,7%, 90,5%, 99,8% ( $p < 0,05$ ) відповідно у порівнянні із контролем. У свою чергу у пацієнтів групи порівняння з МАУ підвищення вмісту дегранульованих тромбоцитів складало від 244,4% до 181,0% ( $p < 0,05$ ) через 6-12 місяців від початку лікування.

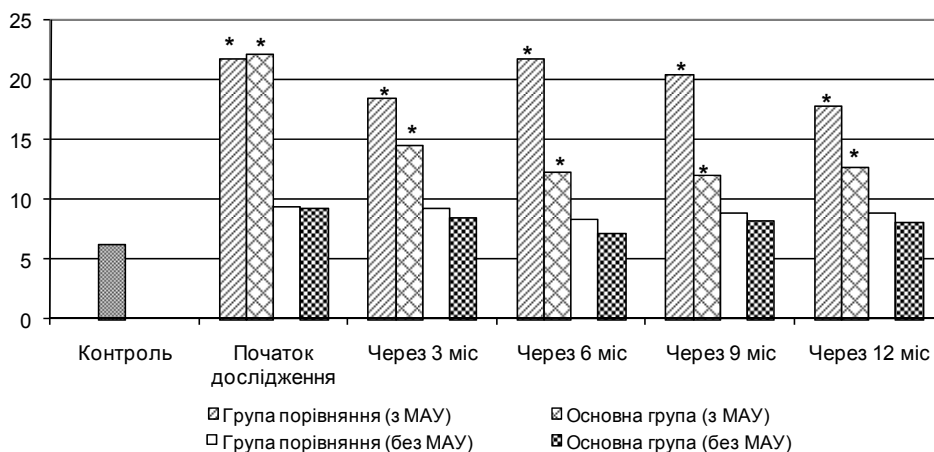


Рис. 5. Динаміка змін відносного вмісту дегранульованих тромбоцитів (%) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі компенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Визначення відносного вмісту активованих тромбоцитів дозволило встановити достовірне збільшення показника при порівнянні з контрольною групою на початку дослідження (рис. 6). Зокрема, у пацієнтів основної групи із встановленою МАУ зростання величини показника досягло 163,7% ( $p < 0,05$ ), а у групі порівняння – 155,9% ( $p < 0,05$ ). Серед пацієнтів без МАУ збільшення відносного вмісту активованих тромбоцитів було менш стрімким та становило 93,1% ( $p < 0,05$ ) у групі порівняння та 95,2% в основній групі обстежених ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці від початку лікування серед пацієнтів із МАУ, що отримували лікування за стандартною схемою, переважання показника складало 90,2% ( $p < 0,05$ ),

а у хворих без мікроальбумінурії – 71,4% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні із контрольною групою. Серед хворих основної групи через 3 місяці спостереження показник мав достовірне підвищення лише у пацієнтів із діагностованою мікроальбумінурією та перевищував рівень контрольної групи на 79,6% ( $p < 0,05$ ). У подальшому переважання досліджуваного параметра набувало статистичної вагомості лише через 6 місяців спостереження серед пацієнтів групи порівняння із МАУ і через 12 місяців від початку лікування у хворих основної групи із МАУ та відрізнявся від контрольної величини на 71,4% та 63,4% ( $p < 0,05$ ) відповідно.

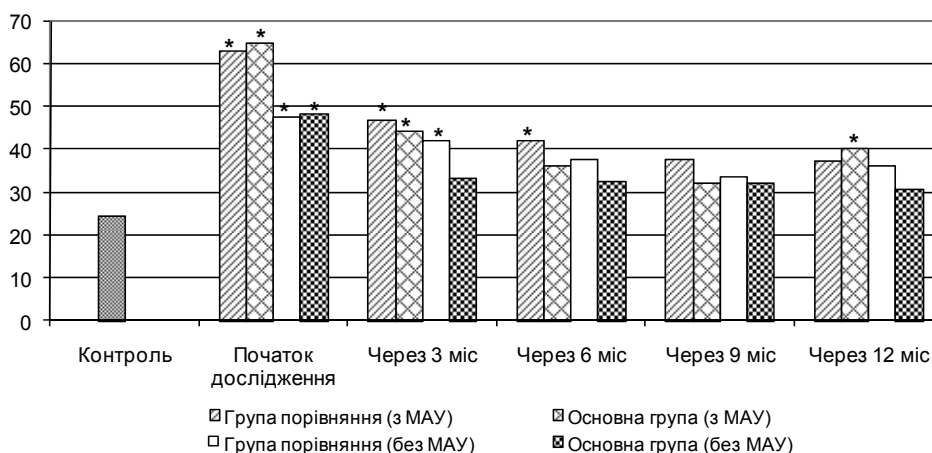


Рис. 6. Динаміка змін відносного вмісту активованих тромбоцитів (%) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі компенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Вивчення щільності упаковки альфа-гранул тромбоцитів у хворих на ЦД 2-го типу у фазі компенсації встановило залежність виразності змін параметра від наявності МАУ (рис. 7). Так, на початку дослідження рівень означеного

показника значно поступався контрольному рівню: на 58,4% ( $p < 0,05$ ) у групі порівняння та на 61,3% ( $p < 0,05$ ) в основній групі пацієнтів із МАУ. Через 3 і 6 місяців дослідження відзначалося зменшення редукції означеного параметра в

основній групі – на 51,6% та 39,9% ( $p < 0,05$ ) відповідно. Аналогічну спрямованість мали зміни вмісту альфа-гранул у групі порівняння серед хворих із МАУ – на 58,4% (3 міс) і 47,4% (6 міс). Схожими були зміни через 9 місяців від початку лікування в обох досліджуваних групах із наявною МАУ. Навпроти, у пацієнтів обох досліджуваних груп без МАУ жодних статистично ваго-

мих змін протягом 9 місяців спостереження виявлено не було. Проте наприкінці терміну дослідження виявлялися достовірні відмінності показника у групі порівняння, що відповідало зниженню щільності укладання альфа-гранул на 40,2% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів без МАУ та на 36,0% ( $p < 0,05$ ) у хворих із наявною МАУ у порівнянні з контрольним значенням.

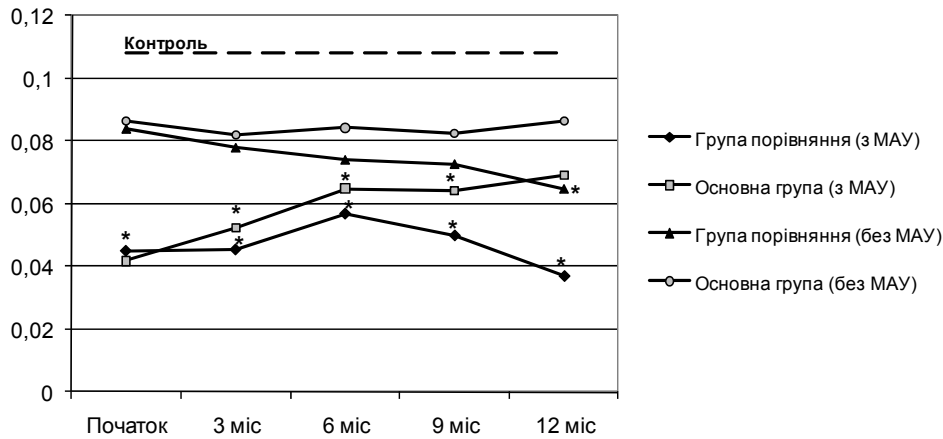


Рис. 7. Динаміка змін щільності укладання альфа-гранул тромбоцитів ( $\text{мкм}^3/\text{мкм}^3$ ) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі компенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Аналіз динаміки змін щільності укладання дельта-гранул тромбоцитів у хворих на ЦД 2-го типу у фазі компенсації дозволив встановити наявність достовірно вагомих змін означеного параметра на початку спостереження у пацієнтів із МАУ (рис. 8). Зокрема, зниження величини показника у хворих групи порівняння становило 35,3% ( $p < 0,05$ ), а у пацієнтів основної групи –

30,7% ( $p < 0,05$ ) по відношенню до контролю. Інших статистично вагомих коливань досліджуваного параметра в обох групах спостереження у хворих з ускладненням МАУ протягом усього терміну лікування виявлено не було. Аналіз змін щільності укладання дельта-гранул у пацієнтів без МАУ також не виявив достовірних змін параметра впродовж досліджуваного періоду.

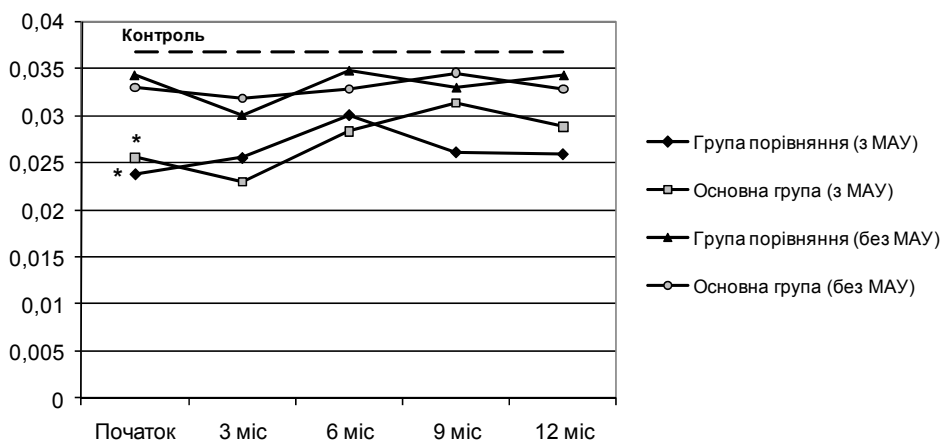


Рис. 8. Динаміка змін щільності укладання дельта-гранул тромбоцитів ( $\text{мкм}^3/\text{мкм}^3$ ) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі компенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

На початкових етапах дослідження у складі тромбоцитарного пулу хворих обох клінічних груп без МАУ виявлялися лише поодинокі форми з помітним дисбалансом альфа- і дельта-

гранул, а також змінами у вмісті лізосом та ультраструктурі мітохондрій. Фрагменти тромбоцитів та псевдоподії спостерігались у невеликій кількості. У переважній більшості спостережень

морфологія хромомера тромбоцитів свідчила про незначний ступінь порушень тромбоцитарного гемостазу (рис. 9).

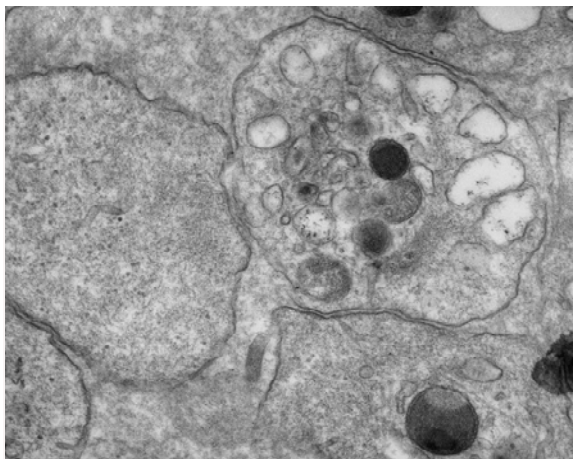


Рис. 9. Тромбоцити у крові хворої основної групи з нормальбумінурією через 3 місяці спостереження. Електроннограма.  $\times 30000$ .

Після 6 місяців лікування за стандартною схемою у хворих без МАУ дисбаланс структур хромомера поступово зростав, головним чином за рахунок зниження частки альфа-гранул. Також істотно змінювалась морфологія гіаломера і системи відкритих каналців, хоча активність утворення псевдоподій тромбоцитів залишилась на початковому рівні. Навпроти, при залученні до терапії хворих лозартану ступінь ушкодження тромбоцитів помітно зменшувався и наприкінці досліджуваного терміну загальна структура тромбоцитарного пулу не відрізнялася від групи контролю.

У хворих з МАУ на початку дослідження відзначалися значні патологічні зміни тромбоцитів, які супроводжувались істотною гетероморфністю тромбоцитарного пулу щодо його функціональної гіперактивності і змін структури хромомера більшості тромбоцитів на фоні їх обмеженої здатності утворювати псевдоподії. Означені зміни свідчили про те, що у хворих на ЦД 2-го типу з АГ за умов компенсації глікемії і за наявності МАУ розвивається гіаліновий тип морфологічної трансформації тромбоцитів.

Ультраструктурне дослідження показало, що стандартна лікувальна тактика у таких хворих впродовж року попереджає формування псевдоподіального типу активації тромбоцитарного гемостазу, але супроводжується посиленням дисбалансу грануломера більшості тромбоцитів і збільшенням ступеня гетероморфності самого пулу. Навпроти, включення до терапевтичної тактики лозартану призводить до суттєвої редукції патоморфологічних змін тромбоцитів і обмеження їх гіперактивності починаючи з 6-го міся-

ця від початку лікування (рис. 10).

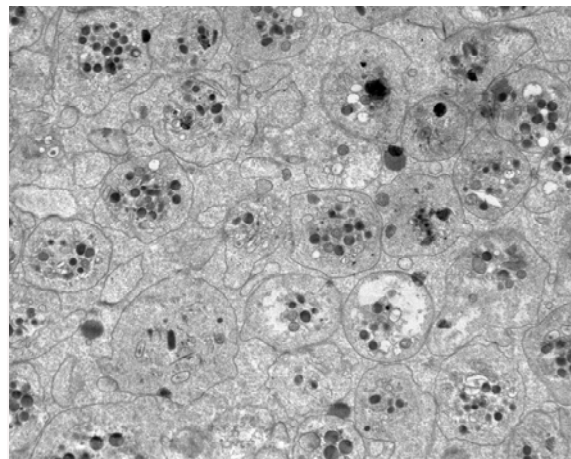


Рис. 10. Тромбоцити у крові хворого основної групи з мікроальбумінурією через 9 місяців спостереження. Електроннограма.  $\times 10000$ .

### Підсумок

У хворих на ЦД 2-го типу у фазі компенсації з АГ без МАУ відзначається помірний ступінь порушень тромбоцитарного гемостазу, що виявляється у достовірному збільшенні відносного вмісту активованих тромбоцитів на 58,4-61,3% зі збереженням нормального вмісту агрегованих і дегранульованих форм та появою поодиноких тромбоцитів з дисбалансом альфа- і дельта-гранул у складі хромомера. Застосування лозартану дозволяє нормалізувати ультраструктурні порушення тромбоцитів починаючи з 6-го місяця лікування. У пацієнтів з мікроальбумінурією відзначається значне ушкодження тромбоцитарного гемостазу за рахунок достовірного зростання вмісту активованих, дегранульованих і агрегованих тромбоцитів і розвитку гіперактивації тромбоцитів за гіаліновим типом. Стандартна лікувальна тактика впродовж року супроводжується посиленням дисбалансу грануломера більшості тромбоцитів і збільшенням ступеня гетероморфності самого пулу із часткою агрегованих форм, що на 86,5% ( $p < 0,05$ ) перевищує контрольний рівень через 6 місяців лікування і більш ніж удвічі – через 12 місяців. Залучення до терапевтичної тактики лозартану призводить до суттєвої редукції патоморфологічних змін тромбоцитів, обмеження їх гіперактивності й запобігає утворенню гігантських сферичних псевдоподіальних форм починаючи з 6-го місяця від початку лікування.

**Перспективи подальших досліджень** пов'язані з аналізом ультраструктурних змін тромбоцитарного гемостазу у хворих на ЦД у фазі субкомпенсації та декомпенсації з АГ при корекції артеріального тиску лозартаном.

## Літературні джерела

- Зимин Ю. В. Артериальная гипертония при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор) / Ю. В. Зимин // Тер. архив. – 1999. – № 10. – С. 15-20.
- Миронов А. А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине: Методическое руководство / А. А. Миронов, Я. Ю. Комиссарчик, В. А. Миронов. – СПб. : Наука, 1994. – 400 с.
- Полифункциональность тромбоцитов, их активация и возможности ее оценки / Л. И. Бурячкова, И. А. Учитель, А. Б. Сумароков [и др.] // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2007. – Т. 8, № 2. – С. 43-50.
- Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus / F. Carmassi, M. Morale, R. Puccetti [et al.] // Thromb. Res. – 1992. – Vol. 67. – P. 643-654.
- Epstein M. Diabetes and hypertension: the bad companions / M. Epstein // J. of Hypertension. – 1997. – Vol. 15, Suppl. 2. – P. 55-62.
- Generation of trombin activity in relation to factor VIII: concentrations and vascular complications in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus / S. H. Ibbotson, D. Wairmsley, J. A. Davis [et al.] // Diabetologia. – 1992. – Vol.35. – P. 863-867.
- Leukocyte-platelet aggregates as a marker of inflammation / L. Bouriachkovskaia, I. Uchitel, N. Dovlatova [et al.] // Platelets. – 2004. – Vol. 16, № 8. – P. 483-484.
- Platelet activation and biochemical markers of inflammation in patients with CHD and depression / L. Buriachkovskaia, E. Poliakova, A. Zorin [ et al.] // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 7, № 3. – P. 283-285.
- Sawatzke C. L. Fixation and embedding of small volumes of platelets for transmission electron microscopy / C. L. Sawatzke, C. C. Solomons // J. Clin. Pathol. – 1980. – Vol. 33, № 6. – P. 600-602.
- Weyrich A. Platelets: signaling cells in the immune continuum / A. Weyrich, G. Zimmerman // Trends in Immunology. – 2004. – Vol. 25, № 9. – P. 489-495.

### **Перцева Н.О. Количественная ультраструктурная характеристика тромбоцитов у больных сахарным диабетом 2-го типа в фазе компенсации с артериальной гипертонией в условиях коррекции артериального давления лозартаном.**

**Резюме.** Проведена количественная ультраструктурная оценка динамики изменений тромбоцитов у больных сахарным диабетом 2-го типа в фазе компенсации с артериальной гипертонией в условиях коррекции артериального давления лозартаном с учетом микроальбуминурии. Показано, что у больных с нормальбуминурией отмечается умеренная степень нарушений тромбоцитарного гемостаза, что проявляется в достоверном увеличении относительного содержания активированных тромбоцитов с сохранением нормального содержания агрегированных и дегранулированных форм и появлением одиночных тромбоцитов с дисбалансом альфа- и дельта-гранул. Применение лозартана позволяет нормализовать ультраструктурные нарушения тромбоцитов начиная с 6-го месяца лечения. У пациентов с микроальбуминурией отмечается значительное повреждение тромбоцитарного гемостаза за счет достоверного роста содержания активированных, дегранулированных и агрегированных тромбоцитов и развития гиперактивации тромбоцитов по гиалиновому типу. Стандартная лечебная тактика в течении года сопровождается усилением дисбаланса грануломера большинства тромбоцитов и увеличением степени гетероморфности самого пула с существенным увеличением агрегированных форм. Включение в терапию лозартана приводит к существенной редукции патоморфологических изменений тромбоцитов, ограничению их гиперактивности и предотвращает образование гигантских сферических псевдоподиальных форм начиная с 6-го месяца от начала лечения.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, фаза компенсации, артериальная гипертония, ультраструктура тромбоцитов, лозартан.