

**Н.О.Перцева**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

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

*Надійшла: 14.05.2012*

*Прийнята: 07.06.2012*

УДК 616.155.1-008.64:616.1-06

## **УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ У ФАЗІ ДЕКОМПЕНСАЦІЇ 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 декомпенсації з артеріальною гіпертонією при корекції артеріального тиску лозартаном з урахуванням мікроальбумінурії. Показано, що у хворих з нормальбумінурією відзначається значний ступінь порушень тромбоцитарного гемостазу, що виявляється у достовірному збільшенні відносного вмісту активованих тромбоцитів з підвищенням вмісту агрегованих і дегранульованих форм та появою численних тромбоцитів з дисбалансом альфа- і дельта-гранул, а також редукцією мітохондрій. Залучення до терапевтичної тактики лозартану дозволяє зменшити ступінь ультраструктурних порушень тромбоцитів починаючи з 6-го місяця лікування. У пацієнтів з мікроальбумінурією відзначається різке 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 достовірним підвищенням вмісту агрегованих і дегранульованих форм. Застосування лозартану обмежує формування гігантських сферичних тромбоцитів з псевдоподіями і починаючи з 6-го місяця від початку лікування обумовлює суттєву редукцію гіперактивності тромбоцитів та їх ультраструктурних порушень.

**Морфологія.** – 2012. – Т. VI, № 2. – С. 43-49.

© Н.О.Перцева, 2012

**Pertseva N.O. Ultrastructural features of platelets in the patients with diabetes mellitus type 2 in a decompensation 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 decompensation 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 normalalbuminuria observed significant degree violations of thrombocyte hemostasis, as a result of this is a significant increase in the relative amount of activated platelets with rising of content aggregated and degranulated forms and the appearance of numerous platelets with an imbalance of alpha and delta granules and reduction of the mitochondria. Inclusion of losartan in the treatment makes it possible to reduce the degree of ultrastructural disorders of platelets from the 6th month of the treatment. In the patients with microalbuminuria showed a strong 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 heteromorphous pool with a reliable higher content of degranulated and aggregated forms. Losartan usage limits the formation of giant spherical platelets with pseudopodia and since 6 month from starting treatment leads to significant reduction of hyperactivity and ultrastructural changes of platelet disorders.

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

### **Вступ**

Гіперкоагуляція і ушкодження системи фібринолізу у поєднанні з гіперактивацією тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ЦД 2-го типу призводять до широкого спектру глікеміч-

них та ліпідних порушень з проявами ушкоджень судин, до формування артеріальної гіпертонії (АГ) та багатьох ускладнень, зокрема, макро- і мікроальбумінурії (МАУ) (Carmassi F. et al., 1992). Так, у хворих на ЦД, особливо при пош-

коженні ендотеліальних клітин, мікро- і макро-судинних 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 (Bourgiachkovskaia L. et al., 2004; Weyrich A., Zimmerman G., 2004). Тромбоцити є джерелом ряду цитокінів і адгезивних білків, які регулюють міжклітинні взаємодії в реакціях запалення, імунної відповіді і тромбоутворення (Bhatt D.I., Topol E.J., 2005). З альфа-гранул активованих тромбоцитів секретуються такі медіатори запалення, як Р-селектин, ліганд рецептора CD40, тромбоспондин-1, 4-й тромбоцитарний фактор, трансформуючий фактор росту  $\beta$  і RANTES (Regulated upon Activation Normally T-cell expressed and Secreted) - регулятор активації процесів експресії і секреції нормальних Т-лімфоцитів.

Найбільш важливими медіаторами, що призводять до запуску запальної відповіді при активації тромбоцитів, є Р-селектин і ліганд рецептора CD40. Фізіологічна роль Р-селектину полягає в забезпеченні взаємодій тромбоцитів і ендотелію з лейкоцитами, що містять спеціальний рецептор для Р-селектину (Furman M. et al., 1998). Експонування Р-селектину на поверхні тромбоцитів стимулює утворення тромбоцитарно-лейкоцитарних агрегатів, адгезію і захоплення лейкоцитів судинною стінкою. Це один з механізмів запуску тромбоцитами запальної відповіді.

У хворих на ЦД суттєво підвищена внутрішньосудинна активація тромбоцитів, знижена антиагрегаційна активність стінки судин, що призводить до появи в судинному руслі тромбоцитарних агрегатів і порушення мікроциркуляції. Деендотелізація судин з оголенням базальної мембрани й нагромадження продуктів розпаду клітин, фібрину, еритроцитарних складів, продуктів гемолізу еритроцитарних речовин і інших факторів, що підвищують внутрішньосудинну агрегацію тромбоцитів, ведуть до розвитку хронічного дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та інших ускладнень (Витковський Ю.А. и соавт., 2006).

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. Дослідження

ультраструктурних морфологічних ознак здатності тромбоцитів до активації на внутрішньоклітинному рівні, їх структурних і функціональних змін в умовах гіперглікемії, особливостей взаємодії з форменими елементами крові та ендотеліоцитами є комплексом актуальних питань, розв'язання яких сприятиме розумінню важливих механізмів патогенезу і каскаду клінічно значущих ушкоджень, а також надасть можливість для вибору адекватної профілактики і корекції порушень в системі гемостазу, які не лише ускладнюють перебіг захворювання, але нерідко визначають його результат.

**Мета** дослідження – кількісна ультраструктурна оцінка динаміки змін тромбоцитів у хворих на ЦД 2-го типу у фазі декомпенсації з АГ при корекції артеріального тиску лозартаном.

#### **Матеріали та методи**

Електронномікроскопічне дослідження тромбоцитів проводили у 20 хворих на ЦД 2-го типу у фазі декомпенсації 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 II 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 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 ("SPG", 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 ("SPI", 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 ("SELMI", Україна).

Зрізи контрастували 2%-ним розчином уранілацетату при +37°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 ПЭМ-100-01 ("SELMI", 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-, дельта- і лямбда-гранул тромбоцитів, щільності упакування мітохондрій. Визначення вірогідності відмінностей 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

Вивчення динаміки змін відносного вмісту неактивованих тромбоцитів у хворих на ЦД 2-го типу у фазі декомпенсації за допомогою методу трансмісійної електронної мікроскопії встановило зменшення показника у пацієнтів групи порівняння із МАУ на 52,3% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з контролем (рис. 1). Впродовж наступних термінів спостереження відзначалася незначна редукція різниці, що наприкінці дослідження становила 41,5% ( $p < 0,05$ ) по відношенню до контрольних значень. Вихідний рівень параметра у пацієнтів основної групи із наявною МАУ був меншим за контроль на 56,3% ( $p < 0,05$ ). У подальшому відзначалося певне зростання показника із зменшенням різниці з контролем, яка становила 31,8% ( $p < 0,05$ ) та 34,4% ( $p < 0,05$ ) через 9 та 12 місяців відповідно. У пацієнтів обох груп без МАУ відзначалася аналогічна з попередньою тенденція, проте остання характеризувалася меншим відхиленням від показників контролю.

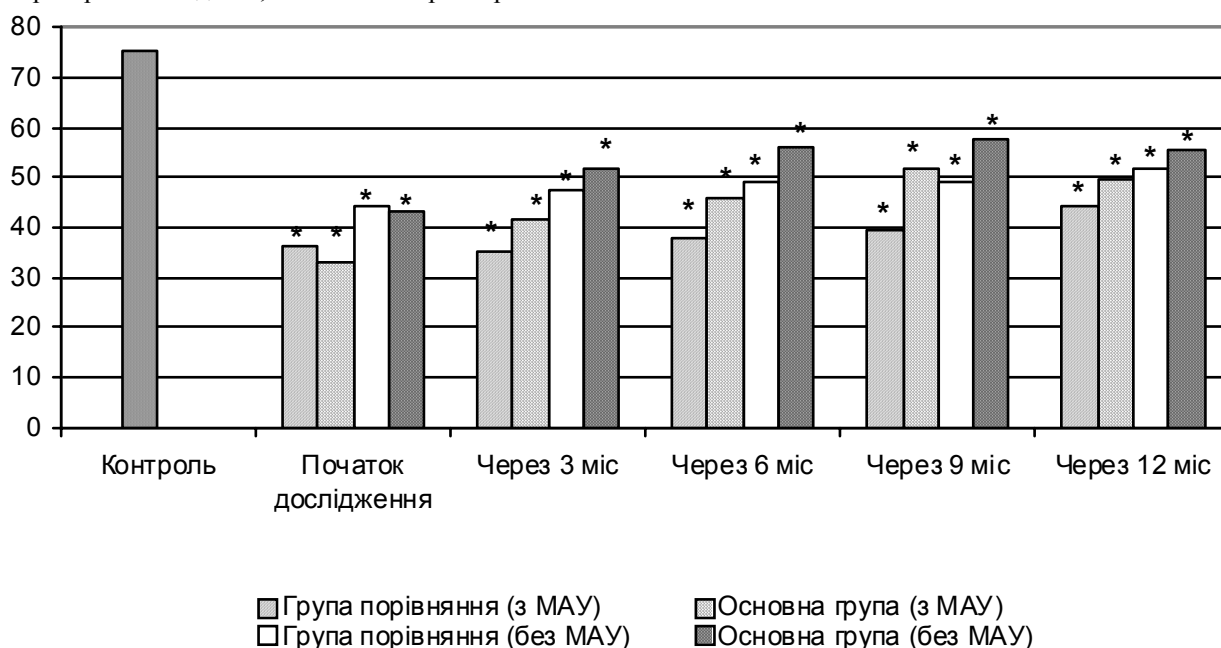


Рис. 1. Динаміка змін відносного вмісту неактивованих тромбоцитів (%) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі декомпенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Дослідження змін відносного вмісту агрегованих тромбоцитів дозволило визначити залежність ступеня змін показника від наявності МАУ у пацієнтів та способу корекції АГ (рис. 2). Так, в обох групах спостереження із МАУ на початку дослідження відзначалося достовірне переважання рівня показника по відношенню до контролю – на 244,3% (у групі порівняння) та на

229,4% (в основній групі), проте в подальшому виразність відповіді на лікування відрізнялася. У пацієнтів групи порівняння на наступних етапах спостереження відзначалося незначне зниження величини показника, який наприкінці дослідження так само суттєво відрізнявся від контрольних значень (211,8%;  $p < 0,05$ ). При використанні лозартану у пацієнтів із МАУ вже через 6

місяців лікування зменшення величини показника у порівнянні з вихідним значенням становило 30,8% ( $p < 0,05$ ), через 9 місяців – 37,9% ( $p < 0,05$ ). Через рік застосування лозартану ступінь редукції показника у порівнянні із початковим значенням складав 36,2% ( $p < 0,05$ ), що достовірно перевищувало контроль на 110,3%. У пацієнтів без МАУ зміни параметра по відношенню до контролю були менш виразними та становили на початку дослідження у пацієнтів групи порівняння – 76,5% ( $p < 0,05$ ) та у хворих основної групи –

70,6% ( $p < 0,05$ ). Достовірна відмінність показника у хворих, для корекції АТ яких застосовували лозартан, зберігалася через 3 місяці лікування та позначалася певною редукцією (55,9%), але в подальшому втрачала статистичну вагомість. У свою чергу, у пацієнтів групи порівняння без наявної МАУ спостерігався ріст показника, що досягав найбільш вагомої різниці у порівнянні з контролем через 3 і 12 місяців лікування та становив 95,6% ( $p < 0,05$ ) та 125,0% ( $p < 0,05$ ) відповідно.

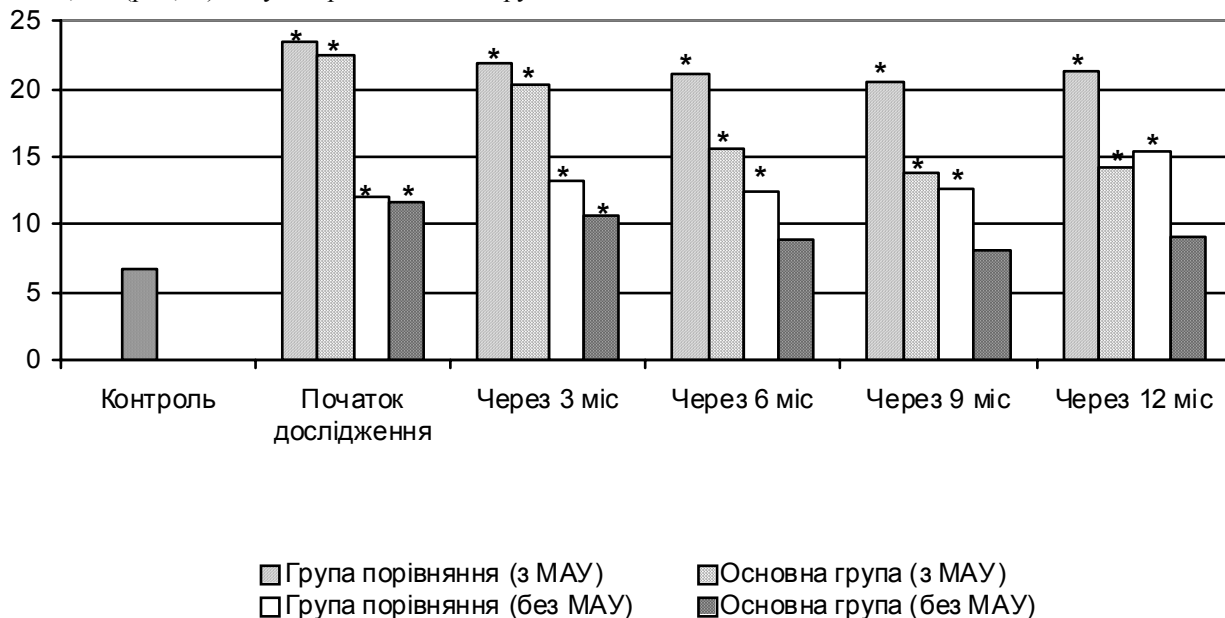


Рис. 2. Динаміка змін відносного вмісту агрегованих тромбоцитів (%) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі декомпенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів групи порівняння з МАУ вміст дегранульованих тромбоцитів 4-разово перевищував контроль та на наступних термінах спостереження позначався незначним зниженням свого рівня (рис. 3). Наприкінці лікування достовірна різниця величини означеного показника у порівнянні з контрольними значеннями становила 282,5% та 269,8% через 9 та 12 місяців дослідження відповідно. У пацієнтів із МАУ відповідь показника на терапію із застосуванням лозартану була більш суттєвою. У хворих основної групи без МАУ статистично вагомими у порівнянні з контролем були відхилення показника на початку та через 3 місяці дослідження, які становили 128,6% ( $p < 0,05$ ) та 79,7% ( $p < 0,05$ ). У подальшому значення параметра не відрізнялися достовірно від контрольного рівня впродовж усього терміну спостереження.

Ультроструктурне дослідження змін відносного вмісту активованих тромбоцитів дозволило встановити суттєве перевищення початкового рівня показника відносно контролю серед пацієнтів усіх груп спостереження (рис. 4). Так, у групах хворих із МАУ переважання величини параметра у порівнянні з контрольними значеннями становило 161,2% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів групи по-

рівняння та 173,5% ( $p < 0,05$ ) у хворих основної групи. В подальшому динаміка змін вмісту активованих тромбоцитів характеризувалася більшою виразністю у пацієнтів основної групи, що виявлялося поступовим зниженням величини параметра, який продовжував достовірно відрізнятися від контрольних значень на 120,4%, 98,0% та 106,1% через 6, 9 та 12 місяців лікування відповідно. У пацієнтів групи порівняння із МАУ зміни показника впродовж усього терміну спостереження були менш суттєвими. Вихідний рівень відносного вмісту активованих тромбоцитів у пацієнтів групи порівняння без МАУ переважав над контролем на 128,6% ( $p < 0,05$ ), а у пацієнтів основної групи без наявної МАУ – на 131,0% ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці лікування відмічалася зниження величини означеного показника, який перевищував рівень контролю на 113,9% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів групи порівняння та на 97,1% ( $p < 0,05$ ) у хворих, що застосовували лозартан. В подальшому зберігалася означена відмінність виразності відповіді показника на різні схеми лікування АГ хворих, що через 12 місяців спостереження складало 98,0% ( $p < 0,05$ ) (група порівняння) та 82,0% ( $p < 0,05$ ) (основна група).

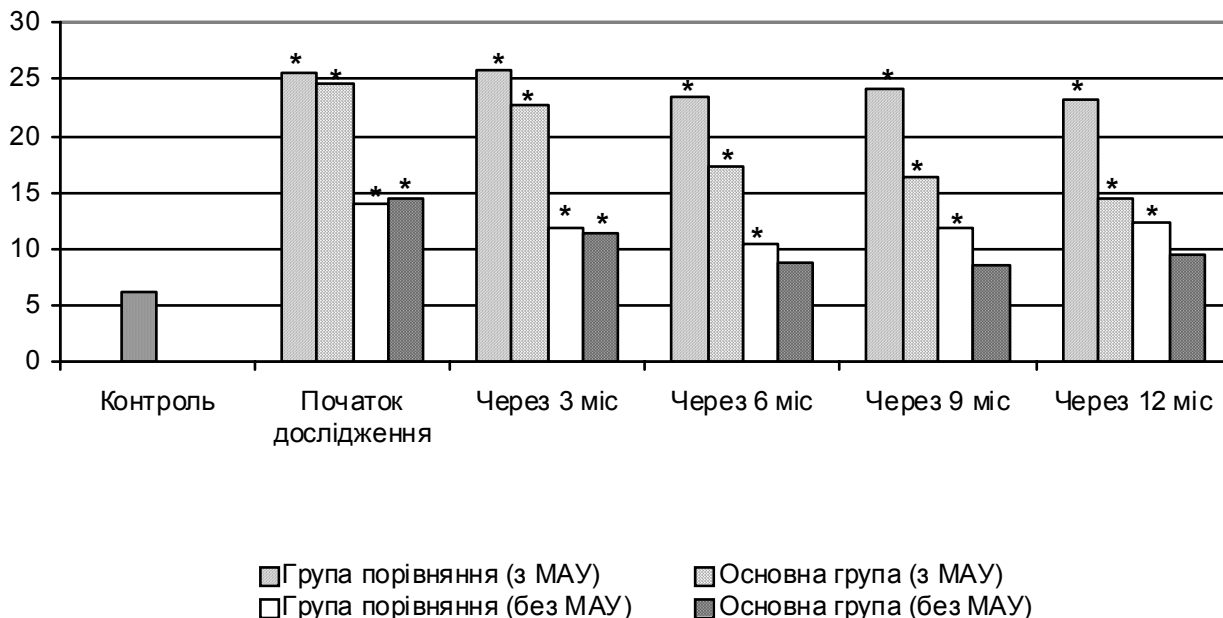


Рис. 3. Динаміка змін відносного вмісту дегранульованих тромбоцитів (%) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі декомпенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

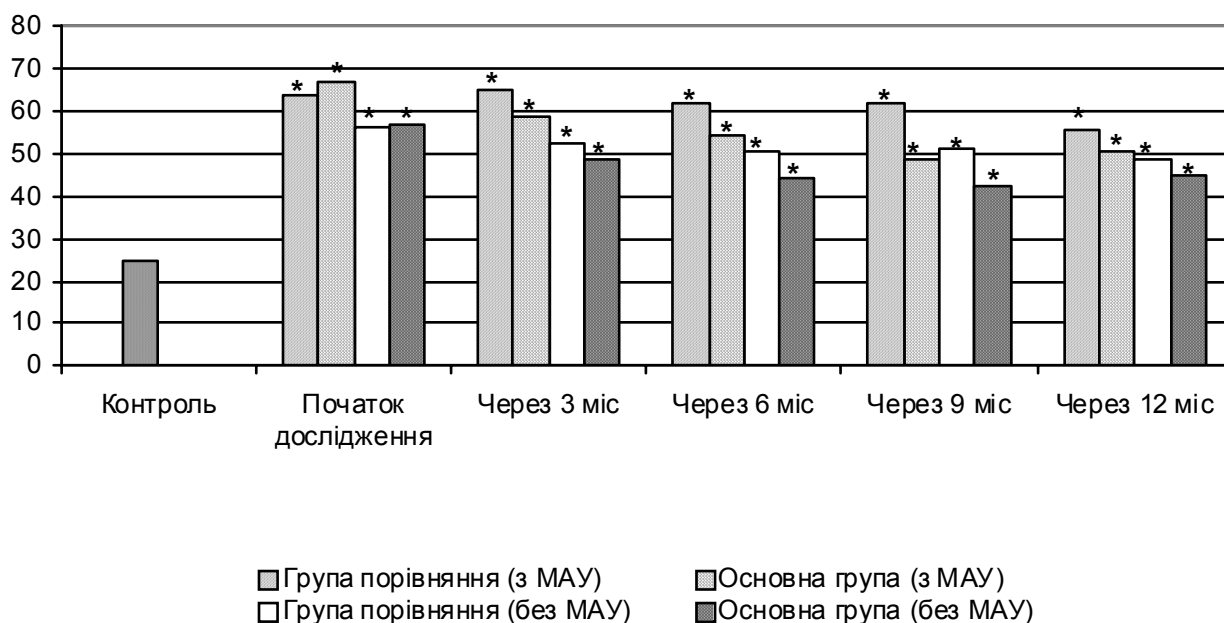


Рис. 4. Динаміка змін відносного вмісту активованих тромбоцитів (%) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі декомпенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

У групі порівняння із наявною МАУ відзначалося стійке зниження щільності упаковки альфа-гранул тромбоцитів без суттєвих коливань протягом усіх 12 місяців дослідження (рис. 5), початковий рівень якого був нижчим за контрольні значення на 69,2% ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів із МАУ, що отримували лозартан, рівень параметра впродовж перших місяців лікування був подібним до значень попередньої групи спостереження, але починаючи з 6-го місяця лікування вагомо від них відрізнялися. Зокрема, відзначалася редукція різниці показника відносно рівня контролю, що відповідало 53,1% ( $p < 0,05$ ), 51,2%

( $p < 0,05$ ) та 50,3% ( $p < 0,05$ ) через 6, 9 та 12 місяців відповідно. У пацієнтів без МАУ відрізнення показника були менш суттєвими та в основній групі пацієнтів лише на початку лікування достовірно поступались рівню контролю. У хворих групи порівняння на початку лікування достовірна різниця параметра по відношенню до контролю складала 36,8%, а через 3 місяці застосування лозартану зміни показника втрачали свою статистичну вагомість. На наступних термінах лікування виразність коливань величини означеного параметра знаходилася в межах від 38,2% до 41,0% через 6-12 місяців дослідження.

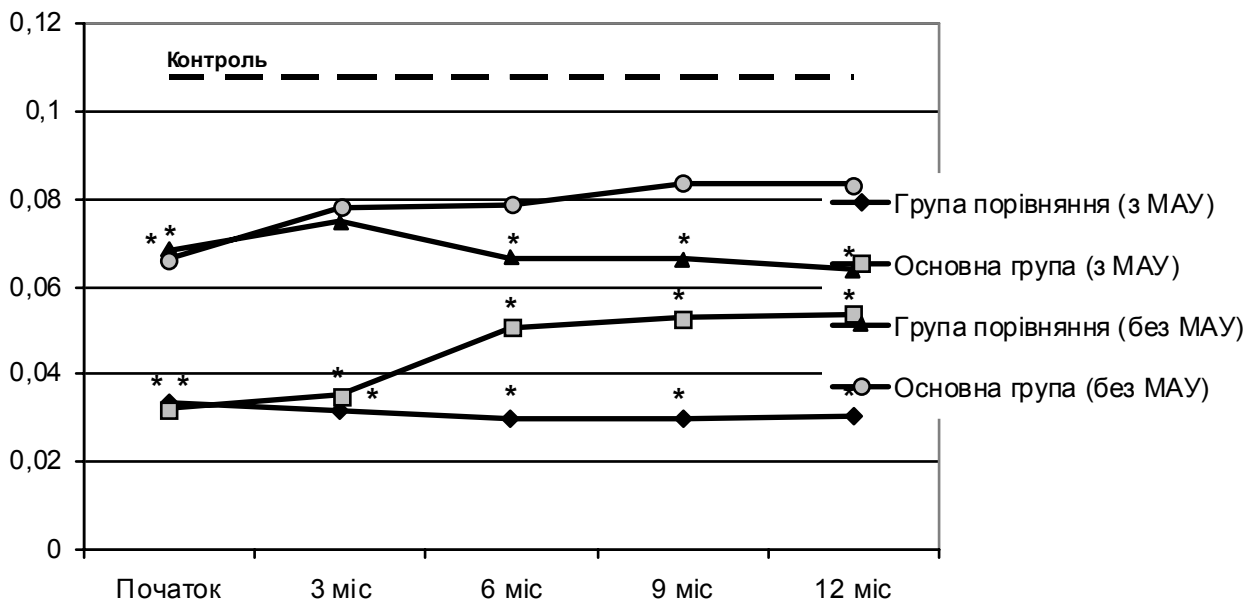


Рис. 5. Динаміка змін щільності упакування альфа-гранул тромбоцитів ( $\text{mkm}^3/\text{mkm}^3$ ) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі декомпенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Вивчення щільності упакування дельта-гранул тромбоцитів дозволило встановити наявність виразної залежності змін показника від наявності МАУ та від варіанту застосованої терапії. Зокрема, у пацієнтів без МАУ статистично вагомі зміни показника відзначалися лише у групі порівняння на останніх термінах спостереження та становили 33,1% (9 місяців) та 39,3% (12 місяців), вказуючи на посилення дегрануляції. Навпроти, у хворих основної групи жодних достовірних змін показника не відзначалося впродовж усього досліджуваного періоду, визначаючи наближення до контрольного рівня. У пацієнтів із наявною МАУ на початку лікування зміни показника у порівнянні з контрольним значенням становили 40,7% ( $p < 0,05$ ) (група порівняння) та 41,4% ( $p < 0,05$ ) (основна група). У подальшому динаміка змін показника суттєво відрізнялася між досліджуваними групами.

Найбільш суттєві зміни щільності упакування мітохондрій тромбоцитів відзначалися у хворих на ЦД 2-го типу у фазі декомпенсації із наявною МАУ. На початку лікування у пацієнтів із МАУ достовірна різниця показника у порівнянні з контролем складала -54,9% та -54,6% у хворих групи порівняння та основної групи відповідно. В подальшому динаміка змін показника істотно відрізнялася в обох групах спостереження. Так, тенденція змін параметра основної групи пацієнтів характеризувалася зменшенням величини різниці показника відносно рівня контролю впродовж усього терміну лікування, що коливалася в межах від 46,7% ( $p < 0,05$ ) до 36,7% ( $p < 0,05$ ). Навпроти, у хворих групи порівняння відмічалася подальша редукція показника, який відрізнявся від контрольних значень набагато більшою мірою: на 58,0% ( $p < 0,05$ ), 63,3% ( $p < 0,05$ ) та 71,8% ( $p < 0,05$ ) через 6, 9 та 12 місяців лікування відповідно. У пацієнтів обох груп спо-

стереження без МАУ коливання вмісту мітохондрій були менш виразними та в групі порівняння майже не змінювались впродовж усього терміну дослідження, становлячи на початку та наприкінці лікування 25,3% ( $p < 0,05$ ) та 28,0% ( $p < 0,05$ ) відповідно. Вихідний рівень означеного параметра у пацієнтів, що застосовували лозартан, поступався контрольному на 27,0% ( $p < 0,05$ ). Вже через 3 місяці лікування відмічалася редукція означеної різниці, що відповідала 21,7% ( $p < 0,05$ ). На наступних термінах спостереження відмічалася помірне зростання вмісту мітохондрій, що наближалося до значень контрольної групи та через 12 місяців лікування достовірно поступалося йому на 17,2%.

#### Підсумок

У хворих на ЦД 2-го типу у фазі декомпенсації з АГ без МАУ відзначається значний ступінь порушень тромбоцитарного гемостазу, що виявляється у достовірному збільшенні відносного вмісту активованих тромбоцитів на 128,6-131,0% з підвищенням вмісту агрегованих і дегранульованих форм та появою численних тромбоцитів з дисбалансом альфа- і дельта-гранул у складі хромомера, а також редукцією мітохондрій на 25,3-28,0% ( $p < 0,05$ ). Залучення до терапевтичної тактики лозартану дозволяє зменшити ступінь ультраструктурних порушень тромбоцитів починаючи з 6-го місяця лікування. У пацієнтів з мікроальбумінурією відзначається різке 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 достовірним підвищенням агрегованих і де-

гранульованих форм. Застосування лозартану обмежує формування гігантських сферичних тромбоцитів з псевдоподіями і починаючи з 6-го місяця від початку лікування обумовлює суттєву редукцію гіперактивності тромбоцитів та їх ультраструктурних порушень.

**Перспективи подальших досліджень** пов'язані з порівняльним аналізом ультраструктурних змін тромбоцитарного гемостазу у хворих на ЦД 2-го типу у фазі субкомпенсації з АГ при корекції артеріального тиску лозартаном.

### Літературні джерела

Витковский Ю. А. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии / Ю. А. Витковский, Б. И. Кузник, А. В. Солпов // Медицинская иммунология. – 2006. – № 5. – С. 745-752.

Зимин Ю. В. Артериальная гипертензия 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. Бурячковская, 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.

Bhatt D. I. Scientific and therapeutic advances

in antiplatelet therapy / D. I. Bhatt, E. J. Topol // Nat. Rev. Drug. Discov. – 2003. – Vol. 1. – P. 15-28.

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.

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.

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. Ультраструктурные особенности тромбоцитов у больных сахарным диабетом 2-го типа в фазе декомпенсации с артериальной гипертензией в условиях коррекции артериального давления лозартаном.**

**Резюме.** Проведена количественная ультраструктурная оценка динамики изменений тромбоцитов у больных сахарным диабетом 2-го типа в фазе декомпенсации с артериальной гипертензией в условиях коррекции артериального давления лозартаном с учетом микроальбуминурии. Показано, что у больных с нормальбуминурией отмечается значительная степень нарушений тромбоцитарного гемостаза, что проявляется в достоверном увеличении относительного содержания активированных тромбоцитов с повышением содержания агрегированных и дегранулированных форм и появлением многочисленных тромбоцитов с дисбалансом альфа- и дельта-гранул, а также редукцией митохондрий. Включение в терапию лозартана позволяет снизить степень ультраструктурных нарушений тромбоцитов начиная с 6-го месяца лечения. У пациентов с микроальбуминурией отмечается резкое 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 достоверным повышением содержания агрегированных и дегранулированных форм. Применение лозартана ограничивает формирование гигантских сферических тромбоцитов с псевдоподиями и начиная с 6-го месяца от начала лечения обуславливает существенную редукцию гиперактивности тромбоцитов и их ультраструктурных нарушений.

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