

УДК:617.735–002–02:616.379–008.64:616.155.2

Функціональний стан тромбоцитів у хворих на цукровий діабет II типу при відсутності діабетичних змін на очному дні

А. С. Гудзь¹, д-р мед. наук, С. Ю. Могілевський², д-р мед. наук, проф., М. Л. Максимців¹, асистент

¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького % Львів (Україна)

² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика; Київ (Україна)

E-mail: sergey.mogilevskyy@gmail.com

Резюме. Пошук інформативних індикаторів розвитку діабетичної ретинопатії (ДР) є актуальною проблемою офтальмології, вирішення якої може бути пов'язано з вивченням можливих причин порушення мікроциркуляції оболонок ока.

Мета — дослідити функціональний стан тромбоцитів у хворих на цукровий діабет (ЦД) II типу при відсутності діабетичних змін на очному дні.

Матеріал і методи. Дослідження включало 38 хворих (38 очей) з ЦД II типу без клінічно видимих змін на очному дні. Офтальмологічне обстеження проводилось до початку лікування і включало: збір анамнезу, візометрію, пневмотонометрію, кераторефрактометрію, біомікроскопію переднього відрізка, біомікроретиноскопію за допомогою ширококутної лінзи, оптичну когерентну томографію сітківки, ретинальну фотографію. Тромбоцити (Тц) виділяли шляхом центрифугування із цитратної периферичної крові пацієнтів. Для активації Тц використовували агоністи, що залучені у фізіологічний контроль гемостазу: аденозиндіфосфат (АДФ; 5 мкМ), адреналін (5 мкМ), ангіотензин-2 (2 мкМ), фактор активації тромбоцитів (ФАТ; 150 мкМ) і колаген (2 мг/мл). Оцінку агрегації Тц проводили спектрофотометричним методом на агрегометрі Chrono-Log (США).

Результати. Тромбоцити характеризувалися індивідуальною функціональною активністю GP VI-рецепторів і α_2 -адренорецепторів, АТ₁-пуринових рецепторів (P2Y₁₂, P2Y₁-рецепторів) і ФАТ-рецепторів Тц. Домінуючим типом реакції рецепторів Тц на агоністи була гіперреактивність. Для кожного типу рецепторів є характерним свій діапазон величини агрегації Тц, в якому розташовуються результати дослідження агрегації найбільшої долі досліджених пацієнтів. Для колагену — це 80–90 %, адреналіну — 75–80 %, ангіотензину-2 — 70–80 %, для АДФ і ФАТ однаковий — 60–65 %. При збереженні гіперреактивності тромбоцитів у відношенні одного або декількох агоністів у пацієнтів зберігається ризик тромбогенезу і порушень мікроциркуляції ока.

Заключення. Аналіз реактивності Тц дозволяє сформулювати уявлення про кластери функціональної активності рецепторів Тц, які можуть підтримувати проагрегатний статус Тц і викликати порушення мікроциркуляції в оболонках ока. Подальше дослідження *in vitro* тромбоцитів може бути перспективним для аналізу розвитку і прогресування ДР.

Ключові слова: цукровий діабет II типу, функціональний стан тромбоцитів, діабетична ретинопатія

Актуальність. В даний час цукровий діабет (ЦД) і діабетичні судинні ускладнення продовжують суттєво впливати на медико-демографічні показники, що пов'язано з ранньою інвалідизацією і передчасною смертністю населення у працездатному віці [9]. Для змін, що розвиваються в організмі пацієнта при ЦД, характерним є порушенням метаболізму речовин в ендотеліоцитах та нейронах, що супроводжується патологією різноманітних тканин і органів. Одним з найчастіших судинних ускладнень ЦД є діабетична ретинопатія (ДР), яка може стати однією з причин стійкої втрати зорових функцій. У зв'язку з цим, раннє виявлення патології сітківки ока можна вважати важливим етапом вторинної профілактики

ДР. Діабетична ангіопатія навіть на ранніх, субклінічних етапах супроводжується морфологічними змінами на очному дні. Водночас, при клініколабораторних методах дослідження ці зміни виявляються лише тоді, коли вони носять маніфестний характер, тобто проявляються у вигляді геморагій, тромбозу судин сітківки, набряку, «м'яких» та «твердих» ексудатів та неоваскуляризації. У зв'язку з цим, акцент у пошуку інформативних індикаторів розвитку ускладнень ЦД, в тому числі діабетичної ангіопатії, повинен бути спрямований на вивчення

можливих причин порушення мікроциркуляції. Відомо, що ЦД II типу супроводжується ендотеліальною дисфункцією і порушенням тромбоцитарної ланки гемостазу [6]. Оскільки проагрегантний стан тромбоцитів (Тц) є предиктором мікроциркуляторних порушень, то, відповідно, можливим видається припущення, що аналіз агрегації тромбоцитів (АТц) у пацієнтів з ЦД II типу дозволить наблизитися до встановлення інформативних індикаторів ризику розвитку і прогресування ДР. На даний момент реальним шляхом вирішення існуючої проблеми є дослідження патогенезу мікроциркуляторних порушень, зокрема дисфункції тромбоцитарної ланки гемостазу.

Мета дослідження — вивчити функціональний стан тромбоцитів у хворих із ЦД II типу при відсутності діабетичних змін на очному дні.

Матеріал и методи

Дослідження включає 38 хворих (38 очей) з ЦД II типу без клінічно видимих змін на очному дні. Критеріями виключення були: наявність вікової макулярної дегенерації, клінічно значимі помутніння оптичних середовищ ока, хірургічні і лазерні втручання на очах протягом останніх 6 місяців, неоваскулярна глаукома, дегенеративна міопія, амбліопія, рефракційні операції в анамнезі, інтравітреальні ін'єкції лікарських препаратів. До дослідження також не включали хворих із перенесеним інфарктом міокарда, інсультом, обструктивним захворюванням легень, нирковою недостатністю, онкологічними захворюваннями. Всі хворі, перед початком дослідження, оглядалися ендокринологом та нефрологом. Офтальмологічне обстеження включало збір анамнезу, візометрію за допомогою комп'ютеризованого фороптера (Refractor RT-5100, Nidek, Japan) та проектора оптичних знаків (CP-770, Nidek, Japan), пневмотонометрію (NT-530, Nidek, Japan), статичну периметрію на периметрії Humphrey, Carl Zeiss (Німеччина), кераторефрактометрію (ARK-1000 OPD-Scan II, Nidek, Japan), біомікроскопію переднього відрізка (щілинна лампа Haag-Streit BQ 900, Swiss), гоніоскопію та офтальмоскопію за допомогою контактних та безконтактних лінз (Volk Optical, USA), оптичну когерентну томографію (Optovue RTVue, Optovue, USA), фотографування очного дна в 7 ділянках згідно протоколів дослідження ETDRS та флуоресцентну ангіографію на фундус камері Topcon TRC NW7 SF (Японія). Діагноз встановлювали згідно із градацією вираженості діабетичної ретинопатії за шкалою ETDRS: у всіх пацієнтів була стадія ДР0 (відсутність офтальмоскопічно видимих діабетичних ушкоджень).

Група контролю включала 10 здорових осіб, що проходили діагностичне обстеження і не мали клініко-лабораторних ознак цереброваскулярної та кардіальної патології. Контрольна група була зіставна за віком із хворими на ЦД II типу із діабетичною ретинопатією без змін на очному дні.

Тромбоцити виділяли шляхом центрифугування із цитратної периферичної крові пацієнтів. Тромбоцити хворих використовували для оцінки функціональної активності рецепторів. Використовували агоністи, що залучені у фізіологічний контроль гемостазу: АДФ (5 мкМ) — забезпечує аутокринну стимуляцію тромбоцитів, накопичується в щільних гранулах Тц і підтримує проагрегантний статус Тц; адреналін (5 мкМ) — системний чинник, рівень якого зростає за умов стрес-реакції внаслідок активації симпто-

адреналової системи; ангіотензин-2 (2 мкМ) — системний чинник, рівень якого зростає внаслідок активації ренін-ангіотензинової системи; фактор активації тромбоцитів (ФАТ, 150 мкМ) — паракринний медіатор, що забезпечує стимуляцію Тц, а також взаємодію лейкоцитів і Тц у реалізації запалення; колаген (2 мг/мл) — системний чинник, який відбиває вплив концентрації розчиненого колагену в крові та/чи експресії колагену базальної мембрани судин на тромбоцитарну ланку гемостазу [1]. Агоністи (Sigma, США) використовували в ефективній концентрації (EC50), що викликає у здорових осіб (10 донорів) АТц на рівні 50 ± 5 %. Оцінку АТц проводили спектрофотометричним методом на агрегометрії Chrono-Log (США).

При проведенні аналізу використовували статистичний пакет Medstat. Точкова оцінка величин, що підлягали аналізу, проводилася шляхом розрахунку середнього арифметичного ознаки (M) та відповідної стандартної похибки (m). При аналізі міжгрупових розбіжностей у випадку двох груп застосовували критерій Стьюдента (у випадку нормального закону розподілу, та кількісних характеристик), критерій Вілкоксона (у випадку відмінності закону розподілу від нормального, та кількісних характеристик). У всіх випадках відмінність вважалася статистично значущою при рівні значущості $p < 0,05$. Для виявлення зв'язку між ознаками застосовували методи кореляційного аналізу: розраховували коефіцієнт кореляції Пірсона R (у випадку нормального закону розподілу), або показник рангової кореляції Спірмена (у випадку відмінності закону розподілу від нормального).

Результати та їх обговорення

За результатами клініко-інструментального обстеження ДР без змін на очному дні визначена у 38 пацієнтів, середній вік — $67,9 \pm 1,5$ рік. Найбільша кількість хворих — 24 (63,2 %) знаходились у віковому діапазоні 65–80 років, отже розвиток ДР відбувається на фоні старіння пацієнтів, що може бути пов'язано з ризиком атеросклеротичного ураження церебральних артерій. До основної групи увійшли 11 (28,9 %) чоловіків, середній вік яких становив $68,9 \pm 2,3$ роки (95 % ДІ 61–76 роки) і 27 (71,1 %) жінок віком $67,3 \pm 1,4$ років (95 % ДІ 63–74 роки); гендерна різниця віку не є статистично значущою ($p = 0,572$). Причому найбільша кількість чоловіків — 5 пацієнтів (45,4 %) знаходились у віковій категорії 75–80 років, а найбільша кількість жінок — 20 (74,1 %) у діапазоні 65–75 років.

Вважається, що подальший розвиток діабетичної ретинопатії пов'язаний із порушенням мікроциркуляції в сітківці ока внаслідок підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів. З метою перевірки цього припущення необхідно було відповісти на ключове питання: чи змінюється реактивність тромбоцитів у пацієнтів із ЦД за умови відсутності змін на очному дні у порівнянні із здоровими особами?

Проведене дослідження показало, що у порівнянні з контролем мала місце гіперреактивність Тц стосовно всіх досліджених агоністів (табл.). Причому реакція Тц на колаген перевищувала таку в контрольній групі на 56,2 % ($p < 0,001$), а стосовно адреналіну — на 57,4 %, ангіотензину-2 (Ан-2) на 32 %, АДФ і ФАТ відповідно на 15,7 % і 21,2 %

Таблиця 1. Міжгрупові розбіжності індукованої агрегації тромбоцитів

Індуктор агрегації	Контроль (здорові індивіди)		Основна група (хворі із ЦД без змін на очному дні)	
	M±m	Ді	M±m	Ді
Колаген (2,0 мг/мл)	52,5±1,0	49,-55,0	82,0±2,9***	78–86
Адреналін (5,0 мкМ)	47,0±1,3	46,0–52,0	74,0±2,1***	70–77
Ан-2 (2,0 мкМ)	50,0±0,9	47,0–51,0	66,0±2,1***	59–70
АДФ (5,0 мкМ)	51,0±1,1	48,2–52,0	59,0±1,3***	57–60
ФАТ (150,0 мкМ)	49,5±0,9	46,0–52,0	60,0±1,4***	59–61

Примітка. *** — значущість міжгрупових розбіжностей на рівні $p < 0,001$.

($p < 0,001$). Таким чином, у хворих з ЦД без змін на очному дні виявлені особливості реакції Тц на гуморальні агоністи, які відбивають роль етіопатогенетичних чинників (активацію сімпато-адреналової та ренин-ангіотензинової систем, розвиток запалення і експозицію колагену базальної мембрани судин, зростання аутокринної стимуляції Тц) в індукції тромбогенезу.

Необхідно підкреслити, що саме колаген є ведучим індуктором АТц; підтвердженням цього можуть бути значення агрегації, що увійшли до I і III квартилей, відповідно, 77 % і 87 %. Ефект інших агоністів виражений значно менше. Так, реакція Тц на адреналін і ангіотензин-2 по відношенню до АТц індукованої ЕС₅₀ колагену становила відповідно, 90,2 % і 80,5 %, а АДФ і ФАТ відповідно, 72 % і 73,2 % ($p < 0,001$). Виявлений феномен демонструє підвищену реакцію GPVI-рецепторів до колагену, тобто, колаген-реактивний стан Тц і, що важливо, цей стан може бути верифікованим в тесті *in vitro*.

Аналіз реакції Тц на різні агоністи дозволяє оцінити функціональну сполученість різних ланок внутрішньоклітинних сигнальних систем, які забезпечують агрегацію. Так, якщо співставити кореляційні зв'язки адреналін-індукованої АТц із ФАТ- і ангіотензин-2-індукованою АТц (відповідно $r = 0,734$ і $r = 0,900$ ($p < 0,001$), то, ймовірно, що функціонування загальної ланки сигналізації, розташованої нижче Gi- і Gq-білків, є ефективною при активації $\alpha 2$ -адренорецепторів, ФАТ-рецепторів і АТ₁-рецепторів. Можна припустити, що при спільній дії адреналіну із ФАТ і/чи ангіотензин-2 буде зростати проагрегантна активність Тц. Наявність статистично значущої кореляції між Ан-2-індукованою АТц, та АТц при дії АДФ і ФАТ, відповідно $r = 0,557$ ($p = 0,003$), $r = 0,604$ ($p < 0,001$) і $r = 0,607$ ($P = 0,001$) свідчить про те, що АТ₁-рецептор може взаємодіяти в регуляції функції Тц як із пуриновими, так і ФАТ-рецепторами. Даний механізм активації Тц стає можливим за умови ефективного функціонування загальної ланки сигнальної системи для відповідних агоністів, яка спряжена із шляхом, розташованим нижче Gq-білку. Не менш важливою є статистично значуща кореляція між АТ-індукованою АДФ — з одного

боку, та адреналіном, ФАТ і колагеном- з іншого, відповідно $r = 0,643$, $r = 0,745$ і $r = 0,617$ ($p < 0,001$). Такий зв'язок проагрегантних ефектів агоністів може відбивати можливість взаємодії пуринових рецепторів із $\alpha 2$ -адренорецептором, ФАТ-рецептором і GP VI-рецептором до колагену завдяки підтриманню активності фосфоліпази C, яка є загальною ланкою для роботи Gi-, Gq-білків і тирозинових кіназ сигнальних систем активації Тц.

Таким чином, у пацієнтів із ЦД без змін на очному дні тромбоцити характеризуються індивідуальною функціональною активністю GP VI-рецепторів і $\alpha 2$ -адренорецепторів, АТ₁-пуринових рецепторів (P2Y₁₂ P2Y₁-рецепторів) і ФАТ-рецепторів Тц. Домінуючим типом реакції рецепторів Тц на агоністи є гіперреактивність. Для кожного типу рецепторів є характерним свій діапазон АТц, в якому розташовуються результати дослідження агрегації найбільшій долі досліджених пацієнтів, для колагену це: 80–90 %, адреналіну 75–80 %, ангіотензину-2 70–80 %, АДФ 60–65 % і ФАТ 60–65 %. При збереженні гіперреактивності тромбоцитів у відношенні одного або декількох агоністів у пацієнтів зберігається ризик тромбогенезу і порушень мікроциркуляції ока.

Оскільки мікроциркуляторні зміни пов'язані із тромбогенезом і супроводжуються ішемією і геморагіями сітківки, порушенням гемо-ретинального бар'єру [3], то представляється перспективним дослідження Тц для оцінки ступеня порушень мікроциркуляції і розвитку ДР. Так, P. Kubisz із співавт. (2015) доводять, що Тц приймають участь у патогенезі діабетичної мікроангіопатії і це пов'язано із їх підвищеною активністю [4]. А отже, предиктори ендотеліальної дисфункції і тромбоцитарних розладів можуть поліпшити скринінг осіб, що відносяться до групи ризику ДР, і забезпечити ранню діагностику і оцінку ефективності лікування, а також ефективну профілактику ускладнень ЦД II. Результати дослідження T. Yilmaz та A. Yilmaz (2016) вказують на зв'язок між морфометричними показниками Тц (середній об'єм тромбоциту, діаметр, індекс великих Тц, чисельність Тц) і стадією ДР [10]. Відтак, автори приходять до висновку, що індикатори морфо-функціонального стану Тц можуть бути корисним прогностичним маркером ДР у пацієнтів з

ЦД. Підтвердження цього висновку можна знайти у P. Soma із співавт. (2016), які виявили значну активацію Тц у пацієнтів із ЦД на основі дослідження маркерів CD62P-PE і CD63-PE [5]. Відповідно, виникає запитання, чи дійсно тромбоцити можуть бути перспективною моделлю дослідження ДР?

По-перше, доведено що ЦД пов'язаний з високою реактивністю Тц. Причому середній об'єм і розподіл ширини Тц (PDW), та співвідношення тромбоцитів і лімфоцитів (P/L) у хворих з ЦД II типу були вищими ніж у здорових пацієнтів, хоча не спостерігалось різниці між показниками Тц у хворих на ЦД II типу з ДР та без такої [2]. Також дослідження X. Miao із співавт. (2016) підтверджують, що ЦД II типу пов'язаний із гіперреактивністю Тц [8]. Логічним було дослідити, чи може дисфункція тромбоцитів впливати на розвиток кровоносних судин у пацієнтів за умов ЦД? Автори довели, що активація тромбоцитів високими дозами агоністу тромбінового рецептору (PAR1-AP) призводить до підвищення секреції регуляторів ангиогенезу при ЦД II типу. Таким чином, для ЦД є характерною гіперреактивність Тц, що було продемонстровано і в наших дослідженнях *in vitro*. Що стосується пошуку інформативних і специфічних показників морфофункціонального стану Тц, демонструючих розвиток ДР, то такий підхід здається вельми актуальним і вимагає продовження відповідних досліджень. По-друге, і це пояснює невдачі пошуку взаємозв'язку функціонального стану Тц за умов прогресування

ЦД, наявність у пацієнтів високої індивідуальної реактивності Тц. На це звертають увагу A. Kapłon-Cieślicka із співавт. (2013). Автори спробували оцінити варіабельність реактивності Тц у пацієнтів з ЦД II при пероральному застосуванні протидіабетичних препаратів і терапії ацетилсаліциловою кислотою. Виявлено низький рівень співставлення між різними тестами оцінки функції тромбоцитів [7]. Зокрема значення ≥ 550 одиниць при реакції з аспірином (VerifyNow) було виявлено у 14,0 % хворих, тоді як колаген-адреналіновий час припинення (CEPI-CT) — у 32,8 % хворих. Отже, пацієнти з ЦД II типу характеризуються великою мінливістю реактивності Тц, з невисоким співпадінням результатів між різними методами дослідження. Причини цієї проблеми потрібно шукати в індивідуальній реактивності організму пацієнтів, відзеркаленням чого є різноманітна функціональна активність досліджених GPVI- рецепторів і $\alpha 2$ -адренорецепторів, AT_1 - і ФАТ-рецепторів, пуринових рецепторів (P2Y₁₂, P2Y₁-рецепторів) у пацієнтів із ЦД без змін на очному дні.

Заключення. Таким чином, аналіз функціональної активності рецепторів тромбоцитів дозволить сформулювати уявлення про кластери функціональної активності рецепторів Тц, які можуть підтримувати проагрегатний статус Тц і викликати порушення мікроциркуляції в оболонках ока, а отже — прогресування ДР. Таким чином, дослідження *in vitro* тромбоцитів може бути перспективним в контексті аналізу розвитку і прогресування ДР.

Література

1. Akdoğan M. The association of hematologic inflammatory markers with atherogenic index in type 2 diabetic retinopathy patients / M. Akdoğan, Y. Ustundag-Budak, K. Huysal // Clin. Ophthalmol. — 2016. — Vol. 10. — P. 1797–1801.
2. Blum A. Vascular responsiveness in type 2 diabetes mellitus (T2DM) / A. Blum, D. Socea, R. Sirchan // QJM. — 2016. — режим доступу : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27289111>.
3. Endothelial and platelet markers in diabetes mellitus type 2 / P. Kubisz, L. Stančiaková, J. Staško [et al.] // World J. Diabetes. — 2015. — Vol. 6 (3). — P. 423–431.
4. Flow cytometric analysis of platelets type 2 diabetes mellitus reveals 'angry' platelets. / P. Soma, A. C. Swanepoel, J. N. Plooy [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. — 2016. — Vol. 15. — P. 52.
5. Increased circulating resistin is associated with insulin resistance, oxidative stress and platelet activation in type 2 diabetes mellitus / F. Santilli, R. Liani, Di Fulvio P. [et al.] // Thromb. Haemost. — 2016. — Vol. 116 (6). — режим доступу : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27709225>.
6. Predictors of high platelet reactivity during aspirin treatment in patients with type 2 diabetes / A. Kapłon-Cieślicka, M. Rosiak, M. Postuła [et al.] // Kardiol. Pol. — 2013. — Vol. 71 (9). — P. 893–902.
7. Unaltered angiogenesis-regulating activities of platelets in mild type 2 diabetes mellitus despite a marked platelet hyperreactivity / X. Miao, W. Zhang, Z. Huang [et al.] // PLoS One. — 2016. — Vol. 11 (9). — режим доступу : e0162405. doi: 10.1371/journal.pone.0162405.
8. Yan Z. P. Risk factors for diabetic retinopathy in northern Chinese patients with type 2 diabetes mellitus / Z. P. Yan, J. X. Ma // Int. J. Ophthalmol. — 2016. — Vol. 9 (8). — P. 1194–1199.
9. Yilmaz T. Relationship between altered platelet morphological parameters and retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus / T. Yilmaz, A. Yilmaz // J. Ophthalmol. — 2016. — режим доступу : <https://www.hindawi.com/journals/joph/2016/9213623/>.

Функциональное состояние тромбоцитов у больных сахарным диабетом II типа при отсутствии диабетических изменений на глазном дне

А. С. Гудзь, С. Ю. Могилевский, М. Л. Максимцев

Львовский национальный медицинский университет им. Данилы Галицкого Львов (Украина);
Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П. Л. Шупика; Киев (Украина)

Поиск информативных индикаторов развития диабетической ретинопатии (ДР) является актуальной проблемой офтальмологии, решение которой может быть связано с изучением возможных причин нарушения микроциркуляции оболочек глаза.

Цель исследования — изучить функциональное состояние тромбоцитов у больных сахарным диабетом (СД) II типа и отсутствием диабетических изменений на глазном дне.

Материалы и методы. Исследование включало 38 больных (38 глаз) с СД II типа без клинически видимых изменений на глазном дне. Офтальмологическое обследование проводилось до начала лечения и включало сбор анамнеза, визометрию, пневмотонометрию, кераторефрактометрию, биомикроскопию переднего отдела глаза, биомикроретиноскопию с помощью широкоугольной линзы, оптическую когерентную томографию, ретинальную фотографию. Тромбоциты (Тц) выделяли путём центрифугирования из цитратной периферической крови пациентов. Для активации Тц использовали агонисты, участвующие в контроле гемостаза: аденозиндифосфат (АДФ; 5 мкм), адреналин (5 мкм), ангиотензин-2 (2 мкм), фактор активации тромбоцитов (ФАТ; 150 мкм) и коллаген (2 мг/мл). Оценку агрегации Тц проводили

спектрофотометрическим методом на агрегометре Chrono-Log (США).

Результаты. Тромбоциты характеризовались индивидуальной функциональной активностью GP VI-рецепторов и α_2 -адренорецепторов, AT_1 -пуриновых рецепторов ($P2Y_{12}$, $P2Y_1$ -рецепторов) и ФАТ-рецепторов Тц. Доминирующим типом реакции рецепторов Тц на агонисты была гиперреактивность. Для каждого типа рецепторов характерен свой диапазон агрегации Тц, в котором располагаются результаты исследования агрегации большей части исследованных пациентов. Для коллагена — это 80–90 %, адреналина — 75–80 %, ангиотензина-2 — 70–80 %, АДФ и ФАТ — 60–65 %. При сохранении гиперреактивности тромбоцитов в отношении одного или нескольких агонистов у пациентов сохраняется риск тромбогенеза и нарушений микроциркуляции глаза.

Заключение. Анализ реактивности Тц позволяет сформировать представление о кластерах функциональной активности рецепторов Тц, которые могут поддерживать проагрегатный статус Тц и вызывать нарушение микроциркуляции в оболочках глаза. Дальнейшее исследование *in vitro* тромбоцитов может быть перспективным для анализа развития и прогрессирования ДР.

Ключевые слова: сахарный диабет II типа, функциональное состояние тромбоцитов, диабетическая ретинопатия

Поступила 02.12.2016