

**Н.О.Перцева**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

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

Надійшла: 12.07.2012

Прийнята: 27.08.2012

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2012.3.43-50>

УДК 616.155.1-008.64:616.1-06

## **ДИНАМІКА УЛЬТРАСТРУКТУРНИХ ЗМІН ТРОМБОЦИТІВ ПРИ КОРЕКЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ЛОЗАРТАНОМ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ У ФАЗІ СУБКОМПЕНСАЦІЇ**

**Резюме.** Проведено кількісну оцінку динаміки ультраструктурних змін тромбоцитів у хворих на цукровий діабет 2-го типу у фазі субкомпенсації з артеріальною гіпертонією при корекції артеріального тиску лозартаном з урахуванням мікроальбумінурії. Показано, що у хворих без нефропатичних ускладнень спостерігається ушкодження тромбоцитарного гемостазу, що виявляється у достовірному збільшенні відносного вмісту активованих тромбоцитів на фоні їх суттєвої агрегації, значного дисбалансу гранул і ушкодження мітохондріального апарата. 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 їх гетероморфності із підвищенням вмісту агрегованих і дегранульованих форм. Застосування лозартану обмежує розвиток ультраструктурних ушкоджень і обумовлює суттєву редукцію дегрануляції тромбоцитів.

**Морфологія.** – 2012. – Т. VI, № 3. – С. 43-50.

© Н.О.Перцева, 2012

**Pertseva N.O. Dynamics of platelet ultrastructural changes under correction of arterial blood pressure with losartan in patients with diabetes mellitus in a subcompensation.**

**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 subcompensation phase with arterial hypertension under correction of arterial blood pressure with losartan and with considering of microalbuminuria. It is shown that in the patients without the renal complications observed a damage of thrombocyte hemostasis, as a result of this is a significant increase in the relative amount of activated platelets with rising of content degranulated forms with an imbalance of granules and reduction of the mitochondrial apparatus. 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 heteromorphic pool with a higher content of degranulated and aggregated forms. Losartan usage limits the enlargement of ultrastructural disorders and leads to significant reduction of platelet degranulation.

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

### **Вступ**

У хворих на цукровий діабет (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). Зокрема, що у хворих на ЦД 2-го типу з недостатнім глікемічним контролем значно зростає рівень

активації тромбоцитів, причому покращення контролю у таких пацієнтів супроводжується зниженням ступеня гіперактивності тромбоцитів, що в свою чергу сприяє обмеженню участі ушкоджень тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу в розвитку серцево-судинних ускладнень (Demirtunc R. et al., 2009).

Активация тромбоцитів призводить до зміни їх форми з дисків, що знаходяться у циркулюю-

чій 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 (Bourgiachkovskaia L. et al., 2004; Weyrich A., Zimmerman G., 2004).

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).

У морфологічних дослідженнях було доведено, що ступінь ультраструктурних порушень тромбоцитів у хворих на ЦД 2-го типу у різних стадіях нефропатії та ретинопатії корелює з тяжкістю ускладнень (Kim S.W. et al., 1995). На думку авторів, ультраструктурне вивчення тромбоцитів є важливим діагностичним і прогностичним інструментом для оцінки характеру ускладнень, пов'язаних з діабетом.

При цьому 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.

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

#### **Матеріали та методи**

Електронномікроскопічне дослідження тромбоцитів проводили у 20 хворих на ЦД 2-го типу у фазі субкомпенсації 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 тiazидоподібних 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 ("SPI", 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 ("SELM", Україна).

Зрізи контрастували 2%-ним розчином уранілацетату 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 ПЭМ-100-01 ("SELM", 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

Ультраструктурне дослідження відносного вмісту неактивованих тромбоцитів у хворих на ЦД 2-го типу у фазі субкомпенсації виявило наявність достовірних змін показника в усіх досліджуваних групах (рис. 1). Зокрема, на початку

спостереження ступінь редукції параметра у пацієнтів із наявною МАУ становив у групі порівняння -53,9% ( $p < 0,05$ ), в основній групі - -51,9% ( $p < 0,05$ ) у співставленні з групою контролю. Зміни показника у хворих без МАУ на початку лікування були дещо меншими, проте також були статистично вагомими по відношенню до контролю.

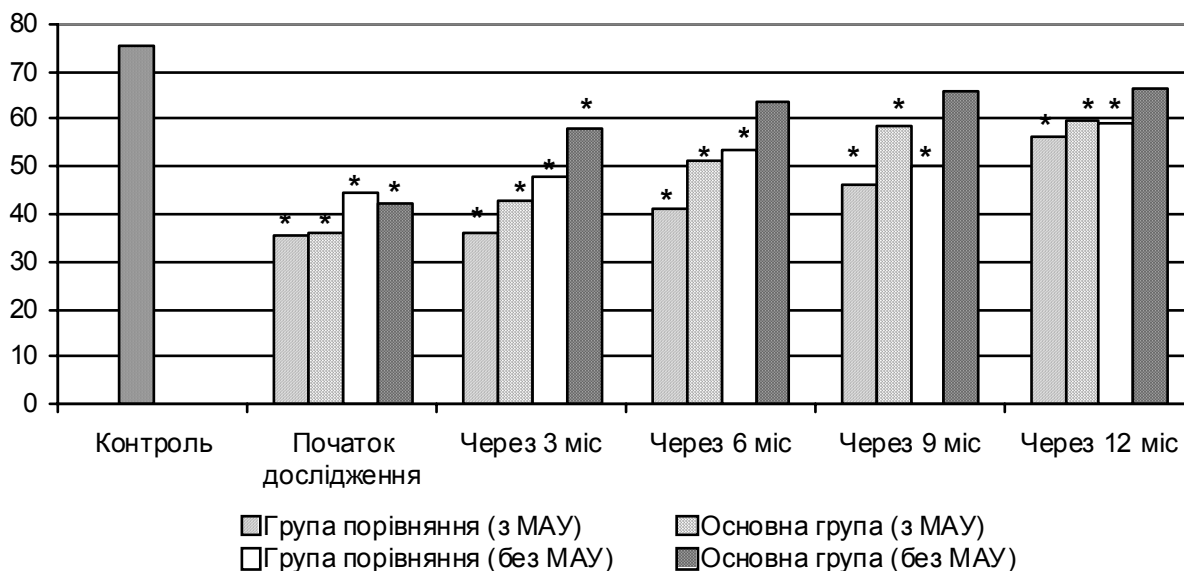


Рис. 1. Динаміка змін відносного вмісту неактивованих тромбоцитів (%) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі субкомпенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Через 3 місяці від початку спостережень відхилення вмісту неактивованих тромбоцитів від контрольних значень залишалося достовірним та становило у хворих групи порівняння із діагностованою МАУ -51,9% та -43,6% в основній групі. В подальшому відзначалося зменшення різниці досліджуваного показника, а у хворих основної групи без нефропатичних ускладнень з 6-го місяця вона втрачала свою статистичну вагомість. Наприкінці 1 року спостереження достовірні зміни показника відповідно до контролю у пацієнтів із МАУ склали 25,6% у хворих групи порівняння, 20,1% в основній групі та 21,5% в групі порівняння без наявної МАУ.

Вивчення динаміки змін відносного вмісту агрегованих тромбоцитів у хворих із наявною МАУ на початку лікування дозволило встановити триразове збільшення показника у порівнянні із контролем (рис. 2). Надалі серед пацієнтів із МАУ, у яких застосовували лозартан, відзначалося ефективне зменшення рівня досліджуваного параметра на 45,8% ( $p < 0,05$ ), 52,5% ( $p < 0,05$ ) та 49,4% ( $p < 0,05$ ) через 3, 6 та 9 місяців лікування у порівнянні з початковими його значеннями та через рік проведеної терапії величина показника перевищувала контрольні значення на 67,4% ( $p < 0,05$ ), відрізняючись від вихідних на 44,2%

( $p < 0,05$ ).

Навпроти, динаміка змін параметра у хворих групи порівняння з наявною МАУ характеризувалася менш виразними коливаннями показника, залишаючись достовірно високою протягом всього терміну спостереження, удвічі перевищуючи контрольні значення через 9 та 12 місяців від початку лікування.

У пацієнтів основної групи та групи порівняння з нормальбумінурією вміст агрегованих тромбоцитів на початку спостереження перевищував контрольні значення на 72,1% ( $p < 0,05$ ) та 75,0% ( $p < 0,05$ ) відповідно. В подальшому у хворих групи порівняння без МАУ коливання показника у порівнянні з початковим рівнем не набувало достовірної різниці та через рік лікування було вищим за контрольні значення на 60,3% ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів основної групи без МАУ через 3 місяці застосування лозартану величина параметра переважала над рівнем контролю на 60,3% ( $p < 0,05$ ), а через 6 місяців терапії та до кінця терміну спостереження достовірно не відрізнялася від значення групи контролю.

Аналіз відносного вмісту дегранульованих тромбоцитів дозволив встановити залежність ступеня змін показника від наявності нефропатичних ускладнень у хворих обох груп спостере-

ження (рис. 3). Так, у пацієнтів основної групи неускладненого перебігу різниця досліджуваного параметра не була достовірною впродовж усього терміну вивчення. Зміни показника у хворих

групи порівняння без МАУ набували статистичної вагомості через 6 місяців лікування (87,1%;  $p < 0,05$ ), а наприкінці дослідження параметр відзнявся від групи контролю на 78,3% ( $p < 0,05$ ).

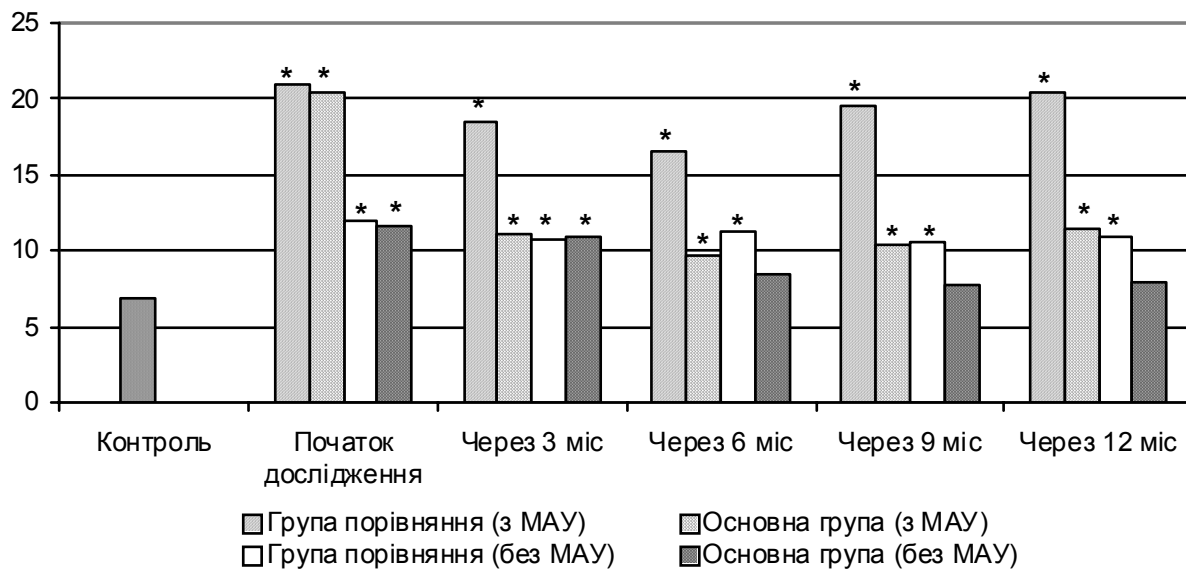


Рис. 2. Динаміка змін відносного вмісту агрегованих тромбоцитів (%) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі субкомпенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

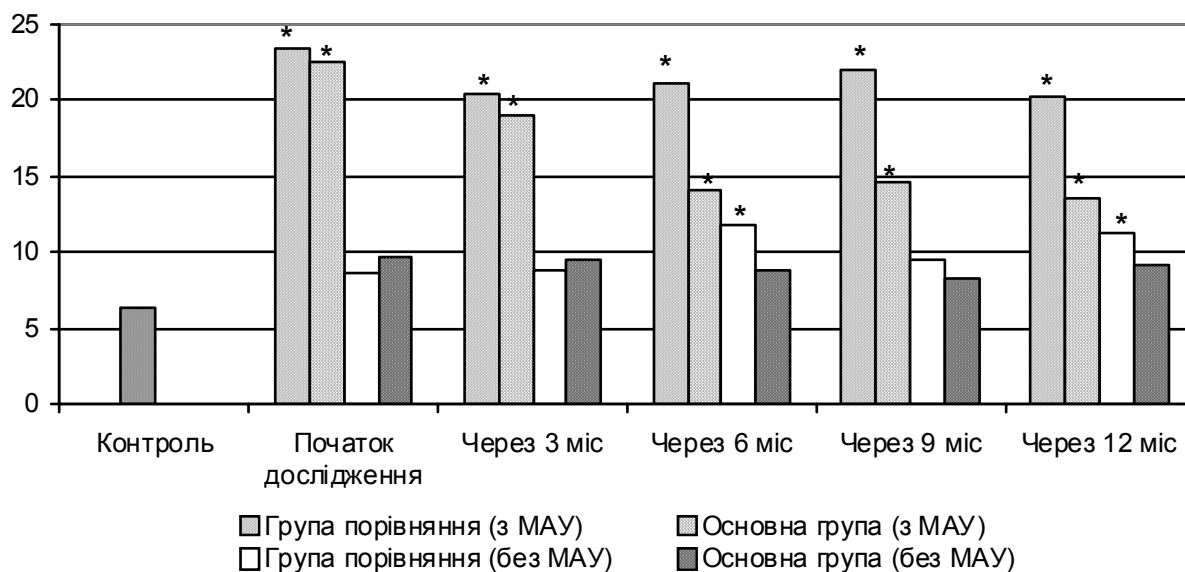


Рис. 3. Динаміка змін відносного вмісту дегранульованих тромбоцитів (%) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі субкомпенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Навпроти, наявність у хворих на ЦД МАУ супроводжувалась різким переважанням рівня дегранульованих форм над контрольними значеннями, що становило 271,4% ( $p < 0,05$ ) у групі порівняння та 257,9% в основній групі. У наступні терміни спостереження у хворих із стандартною схемою лікування відзначалося поступове зниження величини параметра по відношенню до вихідних значень, що через 12 місяців терапії

перевищувало рівень контролю на 221,9% ( $p < 0,05$ ). В свою чергу, у пацієнтів основної групи з МАУ відмічалось суттєве зменшення вмісту дегранульованих тромбоцитів, що набувало найбільш вагомості у порівнянні з початковим рівнем різниці через 6, 9 і 12 місяців та становило 37,3% ( $p < 0,05$ ), 35,6% ( $p < 0,05$ ) та 67,2% ( $p < 0,05$ ) відповідно.

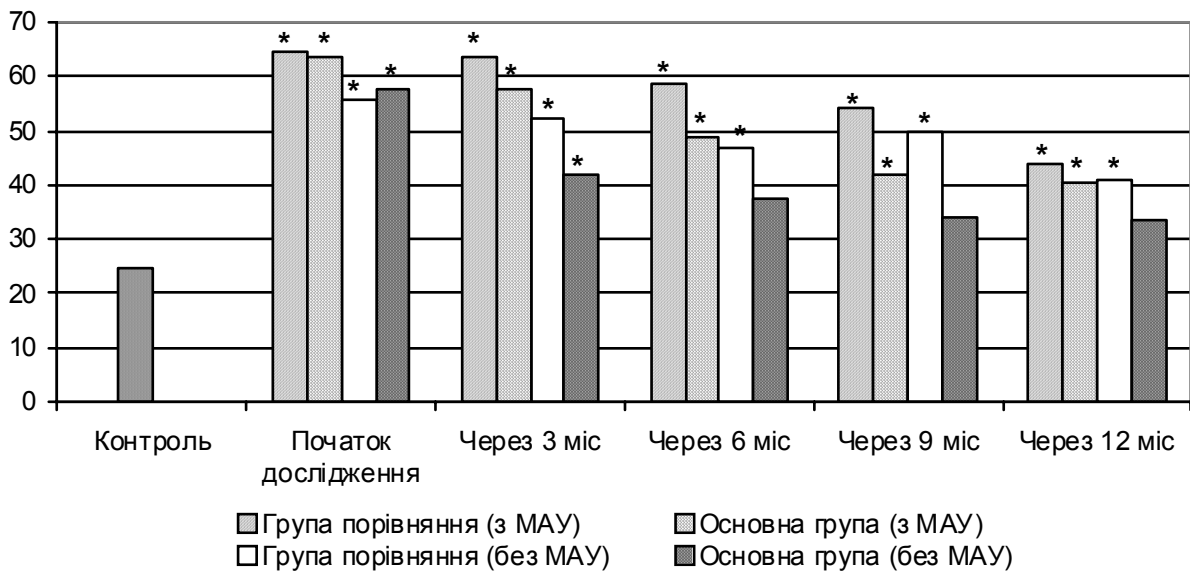


Рис. 4. Динаміка змін відносного вмісту активованих тромбоцитів (%) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі субкомпенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Дослідження змін відносного вмісту активованих тромбоцитів характеризувалося підвищенням кількості відносного вмісту активованих тромбоцитів у хворих на ЦД у фазі субкомпенсації на 164,1% ( $p < 0,05$ ) та 160,0% у пацієнтів основної групи та групи порівняння із МАУ та на 126,9% ( $p < 0,05$ ) та 135,9% ( $p < 0,05$ ) у відповідних групах без наявної МАУ (рис. 4). Через 3 та 6 місяців лікування хворих із МАУ за стандартною

схемою відзначалося поступове зниження величини показника, різниця якого з контролем залишалася достовірною (160,0% та 140,0% відповідно). В наступні терміни дослідження означена динаміка зберігалася: наприкінці спостереження рівень активованих тромбоцитів був нижчим за початкові значення на 32,3% ( $p < 0,05$ ) та перевищував величину контролю на 78,7% ( $p < 0,05$ ).

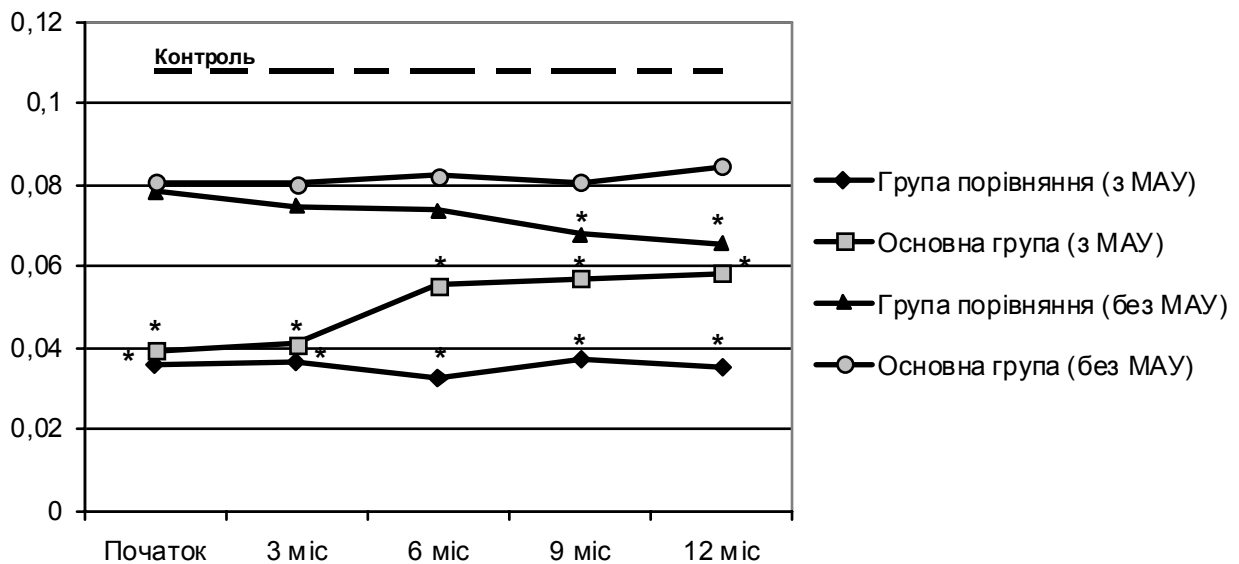


Рис. 5. Динаміка змін щільності упакування альфа-гранул тромбоцитів ( $\text{mkm}^3/\text{mkm}^3$ ) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі субкомпенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Більш стрімкими та статистично вагомими були зміни показника в основній групі пацієнтів із МАУ, в якій відзначалося поступове зниження вихідного рівня досліджуваного параметра. Зокрема, через 9 та 12 місяців від початку застосу-

вання лозартану зміни показника по відношенню до початкових значень склали 34,5% ( $p < 0,05$ ) та 36,7% ( $p < 0,05$ ), залишаючись достовірно вищими за рівень контролю. В основній групі з нормальбумінурією достовірні зміни параметра

зберігалися до 6-го місяця лікування та надалі втрачали статистичну значимість. У пацієнтів групи порівняння без МАУ вміст активованих форм поступово знижувався, через 12 місяців лікування він був вищим за показники контрольної групи на 66,1% ( $p < 0,05$ ).

При вивченні щільності упакування альфа-гранул тромбоцитів була встановлена залежність ступеня змін показника від наявності МАУ у пацієнтів (рис. 5.). Так, у хворих групи порівняння без МАУ достовірні відрізнення параметру визначалася через 9 та 12 місяців лікування та становила -37,0% ( $p < 0,05$ ) та -39,2% у порівнянні із контролем. В основній групі пацієнтів з нормальбумінурією не спостерігалось жодних достовірних змін показника протягом року від початку лікування.

У пацієнтів із МАУ, що отримували лікування за стандартною схемою, вміст альфа-гранул по відношенню до контрольних значень був достовірно меншим як на початку лікування (на 66,7%), так і наприкінці терміну спостереження (на 67,4%), майже не змінюючи своєї величини протягом року. Іншою була динаміка змін вмісту альфа-гранул при застосуванні лозартану у випадку наявності МАУ. Зокрема, відзначалася поступова редукція його різниці у по-

рівнянні із контролем, що на початку дослідження складала 63,5% ( $p < 0,05$ ), через 6 місяців – 48,9% ( $p < 0,05$ ) та через 12 місяців терапії – 45,8% ( $p < 0,05$ ).

Зміни щільності упакування дельта-гранул тромбоцитів також залежали від характеру нефропатичних ускладнень (рис. 6). Впродовж усього терміну лікування хворих з нормальбумінурією достовірні зміни показника виявлялися лише в групі порівняння через 12 місяців лікування та складала -31,9% по відношенню до контрольних значень. За наявності МАУ у пацієнтів групи порівняння початковий рівень показника був меншим за контрольний рівень на 37,5% ( $p < 0,05$ ). Протягом дослідження відмічалось істотне зменшення вмісту дельтагранул, що проявлялося у зростанні різниці означеного параметра у порівнянні із контрольним рівнем, яка досягала 44,7% ( $p < 0,05$ ) та 51,5% ( $p < 0,05$ ) через 9 та 12 місяців відповідно. При застосування лозартану у пацієнтів із МАУ достовірні зміни щільності упакування дельта гранул відзначалися на початку дослідження; через 3 та 6 місяців рівень параметр на 33,0% та 34,3% поступався контролю, а з 9-го місяця спостереження статистично вагомо не відрізнявся від контрольних значень.

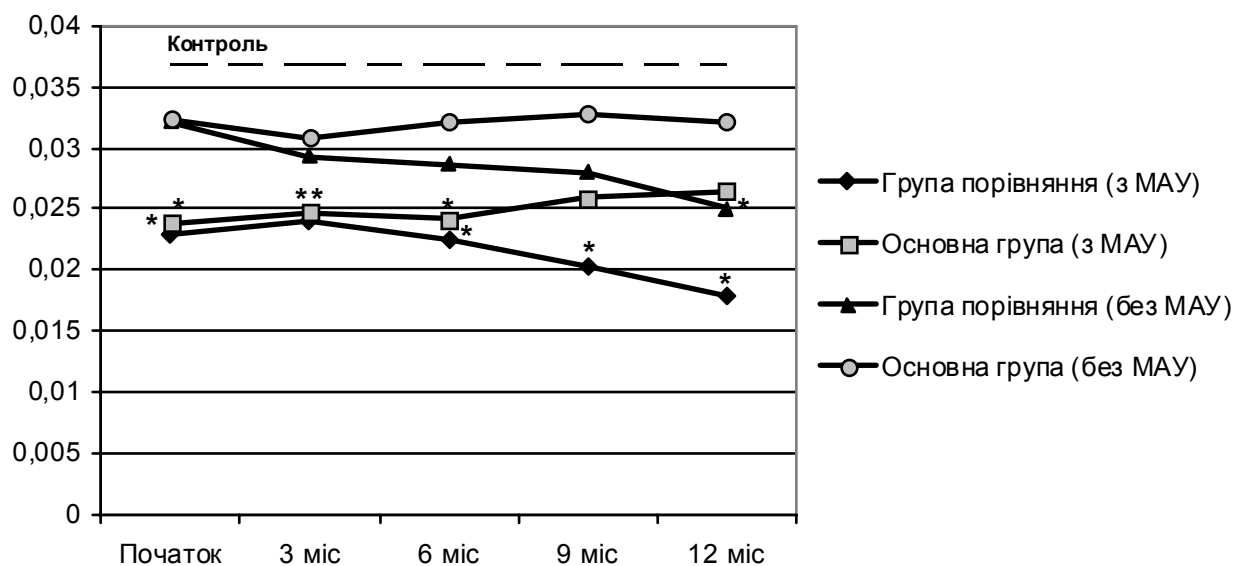


Рис. 6. Динаміка змін щільності упакування дельта-гранул тромбоцитів ( $\text{мкм}^3/\text{мкм}^3$ ) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі субкомпенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

У хворих на ЦД 2-го типу у фазі субкомпенсації достовірні зміни чисельної щільності лямбда-гранул не виявлялися у хворих обох груп спостереження із наявною МАУ (рис. 7). При аналізі крові хворих групи порівняння, перебіг захворювання яких протікав без МАУ, рівень показника не набував достовірної різниці по відношенню до значень контролю ані на початку дослідження,

ані через 3 місяці лікування. Лише через 6 місяців ступінь редукції параметра досягав статистичної вагомості та становив 47,3% ( $p < 0,05$ ), через 9 місяців різниця складала 45,4% ( $p < 0,05$ ) та наприкінці дослідження – 61,3% ( $p < 0,05$ ). Жодних статистично вагомих коливань параметра в основній групі хворих без МАУ виявлено не було впродовж усього терміну спостереження.

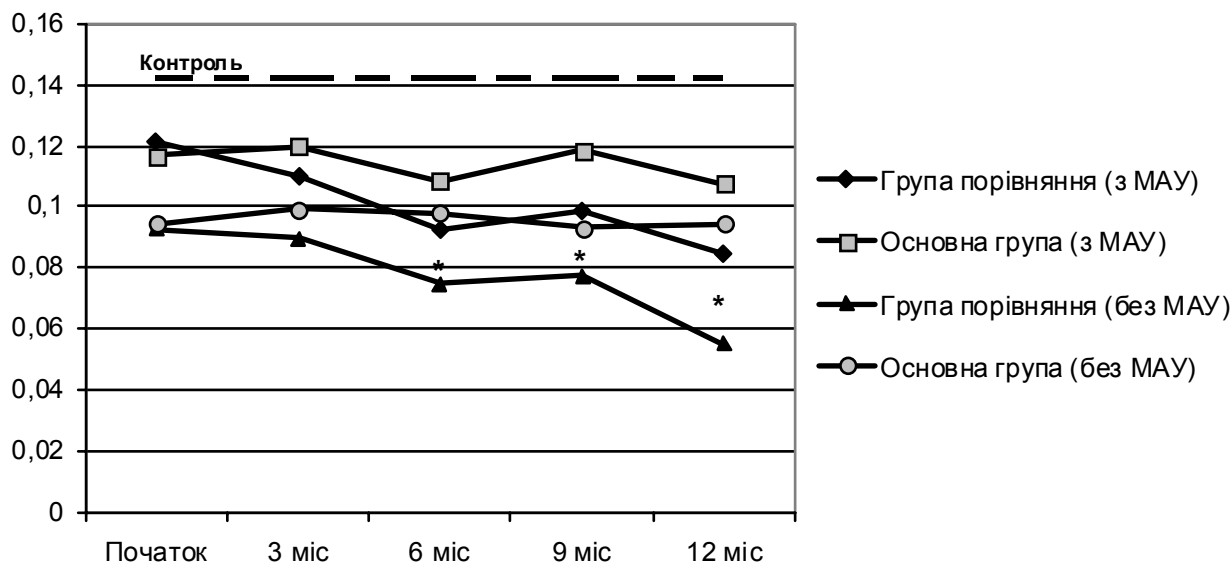


Рис. 7. Динаміка змін чисельної щільності лямбда-гранул тромбоцитів ( $\text{mkm}^{-2}$ ) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі субкомпенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

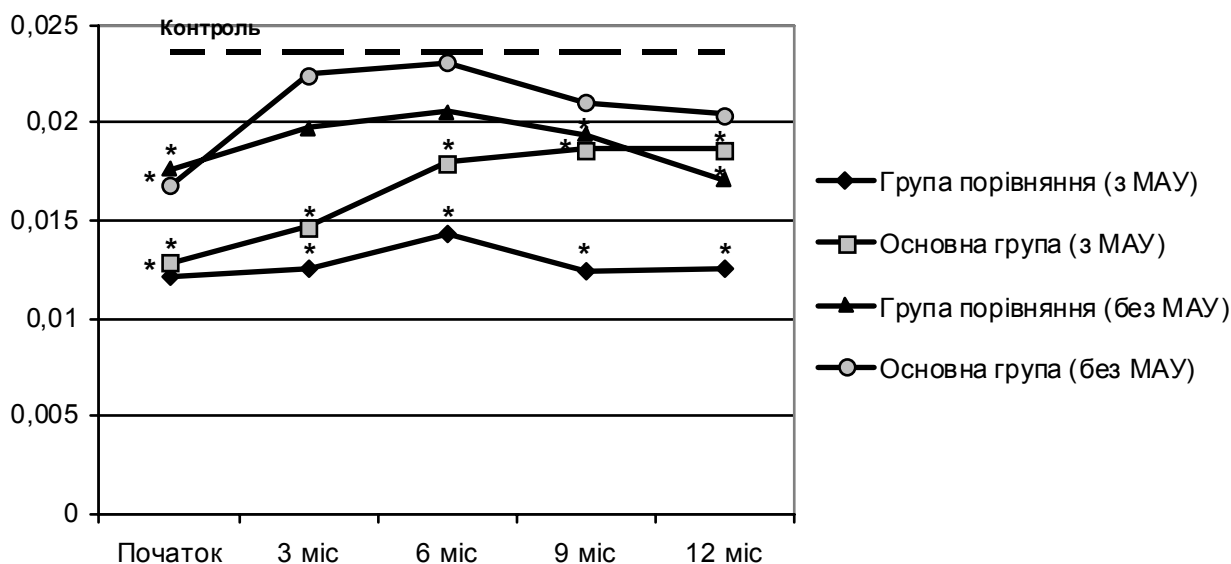


Рис. 8. Динаміка змін щільності упакування мітохондрій тромбоцитів ( $\text{mkm}^3/\text{mkm}^3$ ) у хворих на ЦД 2-го типу у фазі субкомпенсації. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Під час ультрамікроскопічного вивчення щільності упакування мітохондрій тромбоцитів відмічалось переважання початкових значень показника над рівнем контролю в усіх групах спостереження (рис. 8). Так, у хворих основної групи без МАУ різниця складала 28,7% ( $p < 0,05$ ) та в подальшому не набувала статистичної вагомості впродовж усього терміну дослідження. У пацієнтів групи порівняння без супутніх ускладнень зміни параметра на початку лікування сягали 25,3% ( $p < 0,05$ ), через 3 та 6 місяців втрачали свою достовірність, а починаючи з 9 місяця знову набували значущості поступаючи рівню контролю на 17,7% ( $p < 0,05$ ) та на 27,6% ( $p < 0,05$ ) наприкінці дослідження. У хворих із МАУ на початку спостереження значення показника були

нижчими за контрольні на 48,3% ( $p < 0,05$ ) у групі порівняння та на 45,7% ( $p < 0,05$ ) в основній групі. В подальшому у пацієнтів групи порівняння відзначалось незначне коливання величини досліджуваного параметру, який через 9 та 12 місяців від початку лікування поступався величині контролю на 47,6% ( $p < 0,05$ ) та 46,9% ( $p < 0,05$ ) відповідно. В свою чергу, пацієнти, які отримували лозартан, відповідали на антигіпертензивну терапію поступовим зменшенням відхилень від норми, складаючи -20,8% ( $p < 0,05$ ) через 12 місяців лікування.

#### Підсумок

У хворих на ЦД 2-го типу у фазі субкомпенсації з АГ без нефропатичних ускладнень спостерігається ушкодження тромбоцитарного ге-

мостаза, що виявляється у достовірному збільшенні відносного вмісту активованих тромбоцитів на 126,9-135,9% на фоні їх суттєвої агрегації, значного дисбалансу гранул і ушкодження мітохондріального апарата. Застосування стандартної антигіпертензивної терапії супроводжується певним погіршенням вивчених морфологічних параметрів тромбоцитів. 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 переважно за гіаліновим типом. Стандартна лікувальна тактика впродовж року супроводжується зростанням ступеня гіперактивації, агрегації і дегрануляції тромбоцитів. Застосування лозартану обмежує розвиток ультраструктурних ушкоджень і обумовлює суттєву редукцію дегрануляції тромбоцитів.

**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 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. 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.

Adhered platelet morphology in diabetes mellitus / S. W. Kim, G. H. Ryu, I. Lee [et al.] // Diabetes Metab. – 1995. – Vol. 21, № 1. – P. 50-53.

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.

The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus / R. Demirtunc, D. Duman, M. Basar [et al.] // J. Diabetes Complications. – 2009. Vol. 23, № 2. – P. 89-94.

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. Динамика ультраструктурных изменений тромбоцитов коррекции артериального давления лозартаном у больных сахарным диабетом 2-го типа в фазе субкомпенсации.**

**Резюме.** Проведена количественная оценка динамики ультраструктурных изменений тромбоцитов у больных сахарным диабетом 2-го типа в фазе субкомпенсации с артериальной гипертонией при коррекции артериального давления лозартаном с учетом микроальбуминурии. Показано, что у больных без нефропатических осложнений наблюдается повреждение тромбоцитарного гемостаза, что проявляется в достоверном увеличении относительного содержания активированных тромбоцитов на фоне их существенной агрегации, значительного дисбаланса гранул и повреждения митохондриального аппарата. Включение в терапевтическую тактику лозартана позволяет уменьшить 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 их гетероморфности с повышением содержания агрегированных и дегранулированных форм. Применение лозартана ограничивает развитие ультраструктурных нарушений и обуславливает существенную редукцию дегрануляции тромбоцитов.

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