

Н.О.Перцева
Т.С.Турлюн

Дніпропетровська державна
медична академія

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, порушення гемостазу, морфологія тромбоцитів, міжклітинні взаємодії.

Надійшла: 12.04.2011
Прийнята: 05.06.2011

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2011.2.5-18>
УДК 616.155.1-008.64:616.1-06

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ ПРИ УШКОДЖЕННІ ТРОМБОЦИТАРНО-СУДИННОЇ ЛАНКИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

Резюме. Аналітичний огляд сучасних експериментальних і клінічних даних присвячений аналізу ультраструктурних змін тромбоцитів і їх взаємодії з іншими клітинами в умовах ушкодження гемостазу при розвитку цукрового діабету 2-го типу та його ускладнень. Значна увага зосереджена на визначенні взаємозв'язку між морфологічними змінами тромбоцитів і реалізацією цих змін у функціональних та клінічних проявах. Показано, що 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 цих питань 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

Морфологія. – 2011. – Т. V, № 2. – С. 5-18.
© Н.О.Перцева, Т.С.Турлюн, 2011

Pertseva N.O., Turlyun T.S. Clinical and morphological parallels in conditions of impaired platelet-vascular hemostasis in patients with type 2 diabetes.

Summary.

Current experimental and clinical data was analyzed to evaluate the ultrastructural changes of platelets and their interaction with other cells in conditions of impaired hemostasis during the type 2 diabetes development and following complications. Special attention was paid to determine the correlations between the revealed morphological changes of platelets and the functional and clinical data. We show that ultrastructural studies to reveal the morphological signs of platelets abilities to activate, as well as studies of their structural and functional changes in the conditions of hyperglycemia, and the features of their interaction with the blood cells and endothelial cells are among the most important questions in the field. Addressing these issues will contribute to the understanding of the important mechanisms of pathogenesis, as well as to explain the cascade of clinically relevant lesions, which not only complicate the course of the disease, but also determine its outcome.

Key words: type 2 diabetes, hemostatic disorders, platelete morphology, intercellular interactions.

Зростання захворюваності, тяжкі інвалідизуючі наслідки хвороби та висока летальність призвели до того, що цукровий діабет увійшов до тріади хвороб, які є найчастішою причиною інвалідизації й смертності (атеросклероз, рак, цукровий діабет). У структурі ендокринних захворювань цукровий діабет займає близько 60-70%. На сьогодні у світі налічується близько 250 мільйонів хворих на діабет, в Україні – більше 1 мільйона. При цьому майже 90 % хворих припадає на осіб з цукровим діабетом 2-го типу.

Численними фундаментальними та клінічними дослідженнями доведено, що структурні зміни, які лежать в основі ушкодження судин різних калібрів, при цукровому діабеті формуються на 8–10 років раніше, ніж у хворих з сер-

цево-судинною патологією без діабету. Гіперкоагуляція і ушкодження системи фібринолізу у поєднанні з гіперактивацією тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на цукровий діабет призводять до широкого спектру глікемічних та ліпідних порушень з проявами ушкоджень судин, до формування артеріальної гіпертонії та багатьох ускладнень. При цьому механізми розвитку ендотеліальної дисфункції при цукровому діабеті вивчені недостатньо, не висвітлені питання щодо впливу гіперглікемії на структурні характеристики тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу у хворих на цукровий діабет 2-го типу. 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.

Всебічна характеристика тромбоцитів за допомогою світлооптичної та електронної мікроскопії є одним з важливих підходів до вирішення багатьох із поставлених питань.

Насьогодні відомо, що із загальної кількості тромбоцитів 70% циркулюють в загальному об'ємі крові, а 30% – перебувають у депонованому стані. Життєвий цикл тромбоцитів становить близько 10 днів, потім вони утилізуються ретикулоендотеліальними клітинами печінки та селезінки. Середній нормальний об'єм тромбоцитів є тригером в процесі тромбопоезу, а оскільки молоді тромбоцити мають більший середній нормальний об'єм, то це може бути і зв'язано з деякими специфічними порушеннями функції тромбоцитів (Martin J. et al., 1982). Внесок тромбоцитів у процес гемостазу полягає в утворенні первинного тромбу, секреції речовин, необхідних для подальшого залучення тромбоцитів, надання відповідного поля для подальшого процесу коагуляції, виробленні промоторів загоєння ендотелію і структури судини. Порушення кожного з означених процесів викликає порушення функції тромбоцитів, які при розвитку різних патологічних станів можуть стати патогенетичною ланкою формування багатьох ускладнень (Martin J. et al., 1983; Mathur A. et al., 2004).

За даними електронної мікроскопії, внутрішня структура тромбоцита складається з 4 зон – периферійної, золево-гелевої, зони органел і мембранної.

Периферійна зона складається із зовнішніх мембран та асоційованих з ними структур. Тромбоцити мають з'єднуючу із зовнішнім середовищем систему каналів, яка має назву відкрита каналцева система (ВКС). Стінки каналців відкриваються в цю зону. Через ВКС до тромбоцита надходять елементи плазми крові і виділяються продукти, що генеруються власне тромбоцитом (Zucker-Franklin D., 1981). Виділення тромбоцитарних продуктів через ВКС в результаті активації тромбоцита називається «реакцією виділення або вивільнення». Мембрана тромбоцита багата глікопротеїнами, які є рецепторами для компонентів цієї тригерної системи активації тромбоцита і субстратами для адгезії і агрегації тромбоцитів. У периферійній зоні також знаходяться фосфоліпіди мембрани, які є важливим компонентом у процесі коагуляції, тому що вони є матрицею для коагуляції протеїнів. Фосфоліпіди також є ініціюючим субстратом тромбоцитарних ферментів, продукуючих тромбоксан А₂, який є важливим продуктом в процесі активації тромбоцитів і потужним тромбоцитарним кофактором, що викликає агрегацію тромбоцитів. Тромбоцитарна мембрана також переводить сигнали з поверхні клітини у внутрішні хімічні сигнали.

Загалом, завдяки ВКС відбувається обмін речовин між внутрішньоклітинним і навколишнім середовищем, також виконується захоплення вірусів, бактерій і сторонніх часток (Escolar G., White J., 1991; White J., 2006).

Золево-гелева зона розташована всередині периферійної зони і бере участь у формуванні клітинного скелета тромбоцита. Клітинний скелет в свою чергу обумовлює дископодібну форму тромбоцита, яка після активації дозволяє розширюватися псевдоподіям і вивільняти вміст гранул. Вони містять від 30% до 50% загального тромбоцитарного білка.

Зона органел складається з зерен і клітинних компонентів – лізосом, мітохондрій і т.і. Ці органели беруть участь у процесі обміну речовин клітини, зберігання ферментів та інших необхідних для функціонування клітини речовин. У ній містяться два відділи аденозних нуклеотидів – резервуар твердих зерен і метаболічний (цитоплазматичний) резервуар. У даній зоні містяться альфа- і тверді зерна. Тверді зерна містять неметаболічний аденозинтрифосфат (АТФ) і аденозиндифосфат (АДФ), серотонін і кальцій. Альфа-зерна містять адгезивні білки – фібриноген, фактор Віллебранда, тромбоспондин і вітронектин. Також вони містять речовини, які сприяють росту клітини: клітинний гормон росту, тромбоцитарний фактор IV і трансформуючий гормон росту. Фактори коагуляції, в тому числі кініноген високої молекулярної маси, фактор XI і активатор плазміногену інгібітор-1 також присутні у складі альфа-зерен.

Четверта зона – система мембран, яка включає тверду систему, що складається з мембранних трубочок. Тут концентрується кальцій, необхідний для контрактильних процесів трансформації тромбоциту. Також тут знаходиться гормональна система для синтезу простагландинів. Двошарова фосфоліпідна мембрана тромбоцитів, з великою кількістю включених до неї інтегральних глікопротеїнів і білків, слугує бар'єром, який опосередковує взаємодію клітин із зовнішнім середовищем та запуском початкових етапів активації. З'єднання лігандів з рецепторами ініціює певну послідовність змін, яка через низку реакцій в цитоплазмі передається до ефекторних структур, що реалізують функціональні реакції клітини (Clemetson K., 1995).

Неоднорідність циркулюючих тромбоцитів периферичної крові була виявлена ще на початку минулого століття. Спочатку розглядалися тільки морфологічні і кількісні зміни, що часто варіюють при різних патологічних станах. Але в подальшому було показано, що відмінності спостерігаються не тільки в їх кількості, морфології, віці, щільності, обсязі, а й у функціональній активності, вмісті білків, глікогену, ферментів і рецепторів, що дозволило говорити про гетерогенність пулу тромбоцитів (Karpatkin S., Khan Q.,

1978).

Основна частина циркулюючих інтактних тромбоцитів у нормі має характерну дискоидну форму із середнім діаметром $3,1 \pm 0,3$ мкм, товщиною $1,0 \pm 0,2$ мкм і середнім об'ємом до 10 фл (White J., 1987).

Масспектротричний аналіз показав, що в тромбоцитах міститься більше 700 білків, з яких на сьогоднішній день ідентифіковані тільки близько 200 (Corringer J. et al., 2004). Більшість з них зберігається в щільних тільцях та лізосомах. Вони надходять туди як під час мегакаріоцитопоезу, так і шляхом включення з плазми. Тромбоцити, будучи секреторними клітинами, після стимуляції вивільняють велику кількість активних субстанцій, виконують таким шляхом транспортну функцію і регулюють багато процесів в організмі, у тому числі і мегакаріоцитопоез.

Поверхня інтактних дискоцитів гладка, з численними невеликими ($0,2-0,3$ мкм) поглибленнями, які слугують місцями з'єднання цитоплазматичної мембрани і каналців ВКС. При активації відбувається швидко (займає менше секунди) зміна форми пластинок з дискоидної, яка характерна для їх циркуляції в кровообігу здорового організму, в сферичну. На різних етапах цього процесу можуть з'являтися перехідні форми. Спершу виникають дискоидні зі зміненою поверхнею – від гладкої до складчастої, з поодинокими або множинними псевдоподіями різної довжини. Надалі тромбоцити змінюють свою форму з дискоидної на сферичну. На ній можуть з'являтися різні вирости, починаючи з горбків і закінчуючи псевдоподіями. За їх кількістю пропонувалося судити про ступінь активації (Corash L., 1990).

Тривалий час перехід з дискоидної у сферичну форму розглядався в якості однієї з причин гетерогенності тромбоцитарного пулу. Саме на основі такого погляду були створені класифікації тромбоцитів за формою, розміром і щільністю, які довгий час застосовувалися для визначення ризику тромботичних ускладнень у хворих (Кассирский И.А., Алексеев Г.А., 1970). Окрім дископодібних і активованих сферичних, були виявлені й інші за формою тромбоцити, які R.Allen з колегами (1979) відносили до атипових або артефактних. Але надалі з'явилися неспростовні дані, що такі форми з'являються в результаті їх утворення при мегакаріоцитопоезі (Kosaki G., 2005).

Положення про те, що «гіганти кісткового мозку породжують карликів крові», сформульовано більше 100 років тому, але тільки в останні два десятиліття отримано підтвердження початкової продукції ними різних за формою тромбоцитів (Gladwin A., Martin J., 1990; Hartwig J., Italiano J., 2003). У процесі дозрівання мегакаріоцит проходить три стадії: мегакаріобласт, промегакаріоцит і мегакаріоцит. Кількісно співвід-

ношення цих груп виражається як $1,0:1,2:4,1$. Загальний транзитний час дозрівання в умовах культури складає 60 годин, відповідно для мегакаріобластів – 11, промегакаріоцитів – 15 і мегакаріоцитів – 34 годин. У нормі мегакаріоцити рідко залишають кістковий мозок і там продукують кров'яні пластинки, які потрапляють в кровообіг. Але поодинокі мегакаріоцити можуть виходити у кровоносне русло і потім, потрапляючи в капіляри альвеол легенів, призводять там до тромбозу. В умовах патології (гострі інфекції, гепатит, крововтрата, онкологічні захворювання) у десятки разів зростає кількість циркулюючих мегакаріоцитів в крові. Вони можуть бути причиною розвитку порушень мозкового кровообігу та легеневої тромбоемболії (Bowles B. et al., 2001; van Dijk D. et al., 2002; Mark D., Newman M., 2002).

Можливі наступні шляхи утворення тромбоцитів із мегакаріоцитів: 1) утворення демаркаційних мембран в цитоплазмі мегакаріоцитів з одномоментним викидом тромбоцитів, що носить вибуховий характер, 2) утворення ендоплазматичних пухирців, що містять пластинки, з подальшим їх відокремленням від материнської клітини, 3) інвагінація мембрани з подальшим відокремленням тромбоцитів у вигляді бус, 4) появи на поверхні волосків і подальше утворення з цитоплазми псевдоподій. Мегакаріоцитопоез з циркулюючих клітин в основному відбувається за четвертим типом. У результаті цього народжуються незрілі форми тромбоцитів, які були названі протромбоцитами. Надалі вже в кровообігу вони поділяються на тромбоцити дискоидної форми.

Ультраструктура поверхні мембран клітин мегакаріоцитарного ряду визначає, на якій стадії дозрівання знаходяться клітини. Більш раннім стадіям дозрівання відповідає гладка, позбавлена виростів цитоплазматична мембрана. Далі відбувається поява видовжених виростів різного розміру, що, вірогідно, пов'язано з початковою стадією утворення протромбоцитів. По мірі дозрівання мембрана стає нерівною і набуває складчастої конфігурації. На ній з'являються пухирці і за допомогою електронного мікроскопа часто спостерігаються з'єднані з материнською клітиною тромбоцити (Вашкинель В.К., Петров М.Н., 1982).

У даний час виділяють три форми тромбоцитів, поява яких у крові залежить від стану мегакаріоцитів і в першу чергу від їх плідності. Це дискоидні тромбоцити, характерні для крові здорових осіб, що народжені зрілими мегакаріоцитами з плідності $16n$ і $32n$. Подовжені біполярні протромбоцити, які швидко надходять у кров при необхідності відновлення пулу тромбоцитів при тромбоцитопенії, що утворилися з мегакаріоцитів, які знаходяться на ранніх стадіях дозрівання і мають низьку плідність ($4n$, $8n$ і $16n$).

Великі сферичні («ретикулярні») тромбоцити розміром 4-5 мкм, які мають шаруватий виріст або множинні утворення на мембрані і високий вміст мРНК, з'являються з мегакаріоцитів з плідністю вище 64п при патологічних станах, не пов'язаних з генетичними порушеннями. Крім цих трьох типів кров'яних пластинок, що залежать від мегакаріоцитопоеза, виділяють четверту субпопуляцію – сферичні тромбоцити розміром 1-2 мкм з гладкою поверхнею або різним числом псевдоподій. За винятком рідкісних патологій, їх поява в крові не пов'язана з мегакаріоцитопоезом, а відбувається за рахунок активації кров'яних пластинок та зміни їх форми з дисковидної у сферичну.

У серії клініко-експериментальних робіт російських дослідників було проведено з'ясування взаємозв'язку між морфологічною гетерогенністю тромбоцитів, їх функціональними властивостями та участю різних субпопуляцій у гемостазі й тромбозі (Dovlatova N. et al., 2003; Сироткина О.В. и соавт., 2007; Bourgiachkovskaia L.I. et al., 2007). Було показано, зокрема, що принципові відмінності в морфології та функціональній активності тромбоцитів закладаються на етапі мегакаріоцитопоезу, і більшість властивостей, які характерні для цих формених елементів, надані їм у момент формування. Автори почали спробу вивчення природи виникнення в крові різних субпопуляцій тромбоцитів, не пов'язаних з їх переходом з дископодібної в малі сферичні активовані форми (C₁). Раніше були відомі три шляхи мегакаріоцитопоезу, але до кінця 80-х років минулого століття з'явилися свідчення про четвертий шлях утворення тромбоцитів, коли з мегакаріоцитів виходять незрілі довгі фрагменти, названі протромбоцитами. У цей же час з'ясувалось, що підвищення плідності мегакаріоцитів призводить до посилення синтезу й нагромадження в них більшої кількості специфічних для тромбоцитів білків, які потім передаються сформованим ними тромбоцитам. У результаті з'являються великі, що одержали при народженні підвищену кількість різних білків, тромбоцити субпопуляції C₂ (великі сферичні, або «ретикулярні») тромбоцити). Із цього часу стали зважати на морфологічну гетерогенність тромбоцитів як на явище, що впливає на функціональний стан пулу тромбоцитів і на їх участь у тромбоутворенні (Бурячковская Л.И. и соавт., 2007).

Донедавна практично не було даних про функціональний стан протромбоцитів і досить обмеженими залишалися знання про поведінку C₂-тромбоцитів. З'ясувалося, що перетворення протромбоцитів відбувається і в нормі. У крові присутні протромбоцити різної довжини, які іноді досягають значного розміру. Здебільшого циркулюють короткі форми, що перебувають на різних стадіях відщеплення від них дископодібних тромбоцитів. На думку авторів, після виходу в кров

протромбоцити депонуються в селезінці, де, очевидно, відбувається їх остаточне дозрівання, а потім повторне надходження у циркуляцію вже у функціонально активному вигляді. Було показано, що самі по собі вони функціонально інертні й не здатні до здійснення ними повною мірою основних функцій – адгезії, агрегації й реакції звільнення. Це утруднює їх участь як у процесі нормального гемостазу, так і в транспорті речовин. Але, будучи молодими клітинами, вони містять усі необхідні для життєдіяльності білки, які передаються дисковидним тромбоцитам, що відокремились від них, вже функціонально активним. Дослідники припустили, що інтенсивне включення такого шляху поєзу в умовах тромбоцитопенії, з одного боку, може бути пов'язане з необхідністю швидкого поповнення втраченого пулу тромбоцитів, а з іншого – скорочення одночасного викиду пластинок з гемостатичним потенціалом. Особливо важливо це в умовах підвищеного вмісту в крові агоністів тромбоцитів, що спостерігається при стресі або запаленні. Так організм захищається від підвищення гемостатичної реактивності тромбоцитів. Хоча можуть бути ситуації, при яких на тлі підвищення споживання тромбоцитів і тромбоцитопенії, в крові переважають протромбоцити. Так що поява протромбоцитів у крові – це і фізіологічний процес, і захисна реакція, але в ряді випадків може привести до катастрофічних наслідків (Dovlatova N. et al., 2003).

Інша ситуація пов'язана з появою в циркуляції субпопуляції «ретикулярних» тромбоцитів. Так як їх продукція в результаті тромбоцитопоезу рідко відбувається в здоровому організмі й пов'язана з різними патологічними ситуаціями, поява в крові C₂-популяції може свідчити про розвиток загрозливої патології. Крім того, висока функціональна активність таких тромбоцитів і їх агресивність у відношенні агрегатоутворення роблять важливим проведення контролю їх появи в крові пацієнтів. Проведені авторами фундаментальні дослідження роблять простим і доступним підхід до оцінки й розуміння внеску тромбоцитів різних субпопуляцій у процес тромбоутворення та виникнення ризику тромбозів і геморагій у пацієнтів різних груп.

З погляду морфологічного аналізу є досить важливим, що ультраструктура протромбоцитів значно відрізняється від структури дископодібних форм. На дистальних кінцях протромбоцитів концентруються пучки мікротрубочок, які відрізняються щільним упакуванням і сприяють утриманню витягнутої біполярної форми. У дископодібних форм мікротрубочки розташовуються по внутрішньому периметру мембрани: при активації вони розсіюються хаотично по цитоплазмі й внаслідок цього відбувається зміна форми та перехід з дископодібних у малі сферичні активовані форми. У протромбоцитах, що діляться, мікротрубочки більш виражені в сформо-

ваній, але ще не відокремленій ділянці, яка надає початок дископодібній формі. Зрозуміло, що саме таке розташування мікротрубочок сприяє як підтримці форми й формуванню перетяжок на кінцях протромбоцитів, так і відокремленню нових дископодібних тромбоцитів (Бурячкова Л.И. и соавт., 2007).

Крім різниці у формі, найважливішою відмінністю протромбоцитів є величина щільних гранул і їх кількість. Для біполярних протромбоцитів (розміром до 4 мкм) характерно майже дворазове зниження кількості гранул і збільшення їх розміру. На думку авторів, такі відмінності в морфологічній картині можуть свідчити про функціональну активність тромбоцитів. Створюючи метаболічний стрес, тобто умови, коли значно підвищується викид у кровообіг протромбоцитів, з'являється можливість дослідження функціональної активності цих форм і оцінки внеску даної субпопуляції в загальний стан усього пулу.

При визначенні здатності протромбоцитів утворювати лейкоцитарно-тромбоцитарні агрегати з'ясувалось, що вони не приймають участь в запальних реакціях. У цілому, аналіз даних про нездатність протромбоцитів до адгезії й агрегації, взаємодії з лейкоцитами, а також зниженої реакції звільнення дозволив зробити висновок про їх інертність. Навпаки, великі сферичні «ретиккулярні» форми – найбільш активна субпопуляція тромбоцитів. Для них характерна розвинена відкрита система каналців, збільшена площа мембрани за рахунок великої кількості інвагінацій, знижена кількість внутрішньоклітинних гранул, збільшений об'єм, схильність до агрегації (Bouryachkovskaia L., 2004; 2007).

Електронна мікроскопія тромбоцитів дозволила виявити дуже широкий спектр змін при різних патологічних станах. Зокрема, у хворих на тромбастенію виявлене погане прилипання тромбоцитів до мембран, зниження або повна відсутність утворення псевдоподій і розпластування гіаломеру. Методом тонких зрізів виявлені ультраструктурні порушення, що виражаються в підвищенні числа жирових включень, вакуолізації альфа-гранул, збільшенні розмірів мітохондрій, а іноді й гіалоплазми. При додаванні АДФ, органели тромбоцитів збираються в центрі клітини. Під дією колагену збільшується ендоплазматична мікроканалікулярна система, яка утворює міцели, зростають розміри щільних тілець. Автори підкреслюють, що подальше дослідження при тромбастеніях повинне бути зосереджене на вивченні мембран тромбоцитів і уточненні їх будови, що дозволить проводити аналіз на молекулярному рівні (Mathur A. et al., 2004).

За допомогою електронного мікроскопу у хворих на ідіопатичні тромбастенії виявляється значне число «гігантських» кров'яних пластинок (відсутність феномена «подразнення» тромбоци-

та), значна їх вакуолізація, відсутність псевдоподій, а в ряді випадків добре помітного контурованого гіаломеру. Також були виявлені характерні зміни пластинок, що полягають у частковому або повному руйнуванні хромомера, що пов'язане з порушенням тромбопластиноутворення. Як показали експериментальні дослідження, грануломер тромбоцитів містить попередник тромбопластину (Martin J. et al., 1983; Mathur A. et al., 2001).

Поряд із нормальними тромбоцитами у формі подразнення, з добре вираженим гіаломером і хромомером, від якого відходять псевдоподії, виявлені гігантські форми клітин, що перебувають у стані спокою, позбавлені псевдоподій, що є свідченням їх функціональної неповноцінності. У ряді випадків хромомер пластинок представляв пухку детритну масу із зернами різної щільності, величини та форми. Так виглядав хромомер в округлих, сильно вакуолізованих пластинках. При ультраструктурному дослідженні хромомер (грануломер) цих пластинок являв собою пухку детритну масу із зернами різної щільності, величини й форми. Іноді можна було бачити тромбоцити як у формі подразнення, з псевдоподіями що відходять від них, так і спочиваючи форми, позбавлені псевдоподій. Щільний, непроникний для електронів грануломер таких пластинок був оточений вузьким паском гіаломера. Грануломер їх був зруйнований і вакуолізований.

Процес трансформації активованих тромбоцитів у стійкий тромб є єдиним процесом, який можна розділити на чотири етапи: адгезію, агрегацію, ущільнення і секрецію. В інертному вигляді тромбоцити не злипаються зі стінкою судини. При пошкодженні судинної стінки відбувається викид субендотеліальних продуктів, таких як колаген. Тромбоцити адгезуються з колагеном і формують гемостатично ефективний тромб. Ця взаємодія може бути ініційована фактором Віллебранда, який має тромбоцитарний рецептор Іb-ІХ. Залучення більшого числа клітин відбувається при тромбоцито-тромбоцитарному контакті, який в основному ініціюється через фібриногеновий рецептор GPIIb-IIIa. Адгезивний процес за схемами тромбоцит-тромбоцит і тромбоцит-колаген може відбуватися без стиснення і зміни форми клітини (Mathur A. et al., 2001).

Стиснення тромбоцитів під час і після активації зумовлює складність їх форми і негативний заряд компонентів мембрани. Воно призводить до секреції вмісту гранул, перетворюючи нещільно з'єднане скупчення тромбоцитів в однорідну масу. Секреція вмісту гранул викликається сигналом, що пройшов крізь мембрану тромбоцита, з подальшим притоком і вивільненням кальцію. Це відбувається без перебудови хімічних субстанцій, що містяться в тромбоциті, що може свідчити про пошкодження тромбоциту. Вміст

гранул має високу концентрацію всередині тромбу і знаходиться близько до поверхні первинного тромбу, що обумовлює нормальний процес коагуляції на поверхні тромбоцита. Це є основою для початку формування фібринового згустку – фази вторинного гемостазу.

При порушенні цілісності ендотелію судини експозиція колагену базальної мембрани стимулює дуже швидко адгезію тромбоцитів і, одночасно, їх агрегацію для закриття дефекту. Слідом за початковою фазою адгезії відбувається трансформація тромбоцитів, що призводить до утворення тромбоцитарної пробки, з якої вивільняються білки, ферменти, вазоактивні та інші пептиди, що сприяють подальшій агрегації тромбоцитів.

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. Крім найбільш вивченої участі тромбоцитів у гемостазі, вони відіграють важливу роль в імунних процесах і запаленні (Weyrich A., Zimmerman G., 2004; Gawaz M., Langer H. et al., 2005). Активовані тромбоцити здатні вступати у взаємодію з лейкоцитами, формуючи лейкоцитарно-тромбоцитарні агрегати. Утворення агрегатів відбувається на ранніх стадіях розвитку запального процесу як наслідок активації тромбоцитів під дією прозапальних медіаторів, у тому числі цитокінів, і відіграє важливу роль в патогенезі запалення.

Прозапальні медіатори, що звільняються в основному активованими моноцитами і макрофагами, в першу чергу діють на ендотелій судин. У його клітинах синтезуються молекули адгезії, що роблять поверхню ендотелію «липкою» - клітини отримують прозапальний і прокоагулянтний фенотип. Слідом за цим відбувається активація тромбоцитів – ключової ланки не тільки гемостазу і тромбозу, а й запальної та імунної відповіді. У результаті цього запускається каскад реакцій. З одного боку, підвищується здатність тромбоцитів до адгезії, агрегації та звільнення з них ряду прокоагулянтних і прозапальних речовин, у тому числі і цитокінів, що стимулюють активний рух різних типів лейкоцитів до вогнища запалення. З іншого боку, взаємодія тромбоцитів із лейкоцитами призводить до внутрішньої перебудови останніх і викиду з них прокоагулянтних чинників (зокрема тканинного фактора), що провокує реакцію згортання крові. Як наслідок ризик тромботичних ускладнень зростає. Крім того, збільшується синтез і секреція цитокінів моноцитами, посилюється їх прикріплення і пересування всередину судинної стінки, пригнічується апоптоз, в результаті чого вони продовжують жити і підтримувати в крові висо-

кий рівень цитокінів (Strukova S., 2006).

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 β і RANTES (Regulated upon Activation Normally T-cell expressed and Secreted) - регулятор активації процесів експресії і секреції нормальних Т-лімфоцитів. Тромбоцити є без'ядерними елементами і їхній генетичний апарат складається переважно з матричної РНК, що кодує в основному запальні білки (попередник інтерлейкіна-1В, різні каспази, остеонектин, убіхтін, віментин, тканинний інгібітор матричної металопротеїнази I типу та інші медіатори апоптозу, адгезії клітин, запалення і тромбозу), які можуть синтезуватися в достатніх кількостях при активації згортання крові.

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 взаємодії 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 регулюванні цих реакцій центральна роль належить міжклітинним взаємодіям в сигнальній системі рецептора CD40 і його ліганду - CD40L (Schonbeck U., Libby P., 2001). Рецептор CD40 є мембранним фосфопротеїном з молекулярною масою 48 кДа. За структурою він гомологічний рецептору для фактора некрозу пухлини, проте в рецепторі CD40 відсутній домен, відповідальний за запуск в клітинах процесів апоптозу.

До недавнього часу вважалося, що система CD40/CD40L забезпечує виключно процеси кооперації Т- і В-лімфоцитів. Показано, що передача сигналу з Т-лімфоцита на В-лімфоцит за допомогою медіатора CD40 індукує ряд важливих імунних реакцій гуморального типу: проліферацію і диференціювання В-клітин, синтез певних класів імуноглобулінів, розвиток клітин пам'яті та ін. (Grewal I.S., Flavell R.A., 1998; Kooten C., Vanchereau J., 2003). Нещодавно стало відомо, що рецептор CD40 експресується не лише на В-лімфоцитах, але і на мембранах інших типів клітин, включаючи макрофаги, гранулоцити, клітини ендотелію і гладкої мускулатури, запускаючи в них процеси, необхідні для здійснення запальної реакції (Schonbeck U., Libby P., 2001). Джерелами ліганду для активації рецептора CD40

можуть слугувати різні клітини, що беруть участь в процесах запалення – Т- і В-лімфоцити, нейтрофіли, тучні клітини, клітини ендотелію, а також тромбоцити. При цьому понад 90% циркулюючого в кровообігу CD40L має тромбоцитарне походження (Henn V. et al., 2004).

Очевидно, що підвищення рівня CD40L, одним з важливих джерел якого в організмі є тромбоцити, не лише свідчить про посилення запальної реакції, але і відображає активацію тромбоцитарної ланки гемостазу. Це припущення підтверджується позитивною кореляцією між вмістом CD40L і такими маркерами функціональної активності тромбоцитів, як Р-селектин і кількість циркулюючих лейкоцитарно-тромбоцитарних агрегатів у периферичній крові (Heeschen C., Dimmeler S., 2003).

Зокрема, у дослідженні Z.Xiao і P.Theroux (2003) було показано, що клопидогрел пригніблює утворення тромбоцитарно-лейкоцитарних агрегатів за рахунок пригнічення експресії адгезивних білків (Р-селектину і CD40L), а також зменшення АДФ-індукованої активації ІІb/ІІа рецепторів тромбоцитів. Пригнічення експресії Р-селектину під дією клопидогрела, що виявляється зменшенням кількості циркулюючих тромбоцитарно-лейкоцитарних агрегатів, відмічено також в роботі U.Klinkhardt з колегами (2002).

Очевидно, що міжклітинні взаємодії в реалізації потенціалу тромбоцитів відіграють центральну роль, а одним з провідних учасників означених взаємодій є ендотеліоцит. Бар'єрна роль ендотелію визначає його головну роль в організмі людини: підтримання гомеостазу шляхом регуляції рівноважного стану протилежних процесів – тонуусу судин (вазодилатація/вазоконстрикція), анатомічної будови судин (синтез/інгібіція факторів проліферації), гемостазу (синтез та інгібіція факторів фібринолізу і агрегації тромбоцитів), місцевого запалення (утворення про- і протизапальних факторів) (Vane J.R. et al., 1990; Lusher T.F. et al., 1997).

Необхідно зауважити, що кожна з чотирьох функцій ендотелію безпосередньо чи опосередковано пов'язана з розвитком і прогресуванням патологічного стану та його ускладнень (Falk E. et al., 1995). Зокрема, дослідження показали, що надриви бляшок, які призводять до інфаркту міокарда, не завжди відбуваються в зоні максимального стенозування коронарної артерії, а навпаки часто трапляються в місцях невеликих звужень - менше 50% за даними ангиографії (Giroud D. et al., 1992).

Сучасні уявлення про патогенетичний розвиток ендотеліальної дисфункції носять фрагментарний характер і стосуються впливу окремих факторів: гіперхолестеринемія, гіперглікемія, висока напруга гемодинамічного зсуву. Крім того, відсутнє чітке уявлення про поєднаний вплив метаболічних і гемодинамічних факторів

на функціональний стан ендотелію при цукровому діабеті 2-го типу в поєднанні з артеріальною гіпертонією.

Механізми патогенезу судинних порушень у хворих на цукровий діабет з артеріальною гіпертензією можуть бути представлені наступним чином: 1) збільшення адгезії і агрегації тромбоцитів; 2) аномалії системи згортання крові; 3) патологія ліпопротеїдів; 4) ендотеліальна дисфункція; 5) інсуліноподібний фактор росту-1 і судинна скоротливість; 6) вплив гіперглікемії на судинні аномалії при цукровому діабеті та артеріальною гіпертонією (Epstein M., 1997).

Цукровий діабет супроводжується порушеннями вуглеводного, ліпідного й білкового обміну, що призводить до формування ряду ускладнень, зокрема, інтенсифікації процесів згортання крові при одночасному пригніченні механізмів фібринолізу. Посилення коагуляції крові обумовлене збільшенням кількості фібриногену, фактора Віллебранда, збільшенням в'язкості крові та активації тромбоцитів. Кров'яним пластинкам належить одна із провідних ролей у патогенезі пізніх діабетичних ускладнень. Підтвердження гіпотези про первинність порушень функціонального стану ендотеліоцитів у патогенезі ангиопатій в умовах цього захворювання стало поштовхом до дослідження молекулярних механізмів активації тромбоцитів, опосередкованих оксидом азоту, продуктами вільнорадикального окиснення та змінами в процесах сигналізації під дією індукторів агрегації. Показано, що підвищена агрегаційна здатність кров'яних пластинок при цукровому діабеті є наслідком дії різних факторів. Так, зниження активності аденілатциклази, яке спостерігається при високій активності фосфоліпази А₂, індукує перетворення арахідонової кислоти по циклооксигеназному шляху з утворенням тромбоксану А₂ – надзвичайно потужного індуктора агрегації. Пригнічення активності основних ферментів антиоксидантного захисту і пов'язана із цим інтенсифікація процесів перекисного окиснення ліпідів призводить до зниження пластичності плазматичної мембрани (Сибірна Н.О. та співавт., 2003).

Ріст рівня гліколізування рецепторів на поверхні тромбоцитів, інтенсифікація обміну фосфоінозитидів, зміна активності NO-синтази, підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію викликають активацію сигнальних мереж, що забезпечують реалізацію біологічних відповідей, включаючи зміни в архітектоніці цитоскелету, адгезії та метаболізму клітин. Провідна роль у перебудові актинового цитоскелету належить сигнальним шляхам, залежним від низькомолекулярних G-білків і фосфатиділінозит-3-кінази (Сибірна Н.О. та співавт., 2004).

У пацієнтів з цукровим діабетом багато в чому подібні порушення гемодинаміки в судинах нирок і системного кровообігу (Zatz R., Brenner

В.М., 1986). Показана спільність функціональних і морфологічних змін в мікроциркуляції сітківки і ниркових клубочків. Поява альбумінурії у хворих на цукровий діабет свідчить про розвиток не тільки нефропатії, а й проліферативної ретинопатії (Vigstrup J., Mogensen С.Е., 1985). Аналогічно змінам у клубочковому апараті, мікроциркуляторні зміни в сітківці наступають за кілька років до розвитку ретинопатії. Аналогічна гіперперфузія спостерігається в капілярах шкіри і підшкірно-жирової клітковини передпліччя у хворих на цукровий діабет. Порушення ауторегуляції периферичного капілярного кровообігу відповідають мікроциркуляторному ураженню клубочкового апарату (Paris J. et al., 1983). Транскапілярний вихід альбуміну (ТВА) опосередковано відображає перехід альбуміну з плазми крові в нирки та інші тканини і розглядається в якості маркера пошкодження судин мікроциркуляторного русла. Виявлено підвищення ТВА у пацієнтів з розвинутою нефропатією і у хворих без АГ, але з мікроальбумінурією. На рівень ТВА впливають різні фактори. Так, істотні коливання глікемії в короткий час сприяють збільшенню судинної проникності у хворих на цукровий діабет. Наявність артеріальної гіпертензії при есенціальній гіпертонії викликає підвищення ТВА, причому між цими показниками відзначається пряма кореляційна залежність. У випадках істотної артеріальної гіпертонії (есенціальної або при цукровому діабеті) підвищення ТВА більшою мірою відображає гемодинамічні порушення в мікроциркуляторному руслі, ніж ушкодження фільтраційної здатності нирок (Noorgaard H., 1996).

На підставі цих даних теорія генералізованої гіперперфузії розглядається в якості основи патогенезу ускладнень цукрового діабету у вигляді мікроангіопатії сітківки, ниркових клубочків і периферичного судинного русла. Віддаленим наслідком значної гіперглікемії є збільшення об'єму позаклітинної рідини, що веде до зниження вмісту реніну і збільшення вмісту натрій-уретичного пептиду в плазмі крові, які в сукупності зі зміненим рівнем інших вазоактивних гормонів призводять до генералізації спостережуваної вазодилатації. Генералізована вазодилатація викликає потовщення базальної мембрани у всіх капілярах і підвищення капілярного тиску в нирках і сітківці ока (Anderson T.J., Elstein E., 2000).

Адгезія тромбоцитів та їх агрегація істотно збільшені як у хворих на цукровий діабет, так і при артеріальній гіпертонії (Standley P.R. et al., 1993; Sowers J.R., Sowers P.S., 1994). Механізми, відповідальні за агрегацію тромбоцитів при обох захворюваннях, достатньою мірою взаємопов'язані. Ймовірно, при цих захворюваннях певну роль відіграє внутрішньоклітинний метаболізм дивалентних катіонів. На ранніх стадіях активації тромбоцитів велике значення надається внут-

рішньоклітинним іонам кальцію і магнію (Орлов С.Н. и соавт., 1989; Standley P.R. et al., 1991; Nadler J.L. et al., 1992). Агрегація тромбоцитів пов'язана з необхідним для ініціації цього процесу зростанням вмісту внутрішньоклітинного кальцію. Збільшення вмісту внутрішньоклітинного магнію *in vitro* інгібує агрегацію тромбоцитів (Spallone V. et al., 1994). У значному числі досліджень, виконаних при гіпертонічній хворобі та цукровому діабеті, виявлено збільшення вмісту кальцію і зниження концентрації магнію в тромбоцитах (Erne P., Bolli P., 1984).

Таким чином, порушення балансу внутрішньоклітинного вмісту дивалентних катіонів може відігравати роль у збільшенні агрегації тромбоцитів у хворих на цукровий діабет і АГ.

Тромбоцитарні аномалії у хворих на цукровий діабет і артеріальну гіпертонію 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 простаноїдів; 6) пригнічення вироблення тромбоцитами простацикліну та інших судинорозширювальних простаноїдів; 7) порушення гомеостазу дивалентних катіонів у тромбоцитах; 8) активація неферментного гліколізу тромбоцитарних білків, включаючи глікопротеїни ІІВ та ІІІА (Erpstein M., 1997).

У хворих на цукровий діабет 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 цукровий діабет призводять до АГ, глікемічних і ліпідемічних порушень з проявами ушкоджень судин (Carmassi F. et al., 1992). Так, у хворих на цукровий діабет, особливо при пошкодженні ендотеліальних клітин, мікро- і макросудинних порушеннях і при незадовільній гіпоглікемічній терапії спостерігається зростання активності ряду компонентів системи згортання крові, включаючи фактор Віллебранда, який виробляється ендотелієм. Показано, що висока концентрація компонентів VIII фактора призводить до гіперглікемії, збільшення швидкості утворення тромбіну і до зростання оклюзуючих уражень судин у хворих на цукровий діабет (Pasi K.J. et al., 1990).

Збільшення зв'язування фібриногену і агрегація тромбоцитів у хворих на цукровий діабет у відповідь на вплив АДФ або колагену опосередковуються через збільшення утворення простагландину H₂, тромбоксану A₂ або їх обох (Davì G., Catalano I., 1990). Багатьма авторами показано, що збільшення продукції тромбоксану може бути скоріше пов'язане з високими концентраціями в крові глюкози і ліпідів (або їх обох), ніж із

збільшенням взаємодії тромбоцитів і стінки кровоносних судин (Mustard J.F., Packham M.A., 1984). Однак обґрунтованість цих досліджень *in vitro* пізніше була піддана сумніву роботами *in vivo*. При визначенні екскреції з сечею більшості ферментних метаболітів тромбоксану В не вдалося виявити статистично значущих відмінностей у хворих на діабет з ретинопатією або без неї і в контрольній групі (Alessandrini P. et al., 1988).

Ліпопротеїдні порушення і патологія системи згортання, що викликають інсулінорезистентність і артеріальну гіпертонію при цукровому діабеті 2-го типу, можуть бути представлені таким чином: 1) збільшення вмісту в плазмі крові ліпопротеїдів дуже низької щільності, ліпопротеїдів низької щільності і ліпопротеїну; 2) зменшення вмісту ліпопротеїдів високої щільності; 3) збільшення вмісту тригліцеридів у плазмі крові; 4) активація окислення ліпопротеїдів; 5) активація гліколізу ліпопротеїдів; 6) підвищення вмісту продуктів ліпопротеїдів низької щільності; 7) пригнічення активності ліпази ліпопротеїдів; 8) зростання фібриногену та інгібітора плазміногенного активатору-1; 9) зменшення вмісту плазміногенного активатора і фібринолітичної активності; 10) зниження вмісту ангіотензину III, рівнів протеїнів С і S. (Modan M. et al., 1988; Zavaroni I. et al., 1989).

При цукровому діабеті та артеріальній гіпертонії розвивається цілий ряд морфологічних і функціональних порушень з боку судинного ендотелію, які включають збільшення вмісту фактора Віллебранда в плазмі крові; підвищення експресії, синтезу і вмісту в плазмі ендотеліну-1; обмеження утворення простагліцину; зменшення утворення ендотелій-залежного NO і зниження чутливості до нього; ушкодження фібринолітичної активності; порушення деградації плазміну глікозильованим фібрином; збільшення ендотеліальною клітиною поверхні тромбомодуліну; збільшення ендотеліоцитарної прокоагулянтної активності.

Наявність гіперглікемії, можливо, залежить від функції ендотелію (Cagliero E. et al., 1991). На ізольованих сегментах судин, отриманих у тварин із цукровим діабетом, показано порушення ендотелій-залежного розслаблення, яке можна було викликати й інкубацією нормальних судин при високій концентрації глюкози (Kubes P. et al., 1991). Гіперглікемія активує в ендотеліальних клітинах протеїназу С, що може викликати збільшення вироблення судинозвужувальних простагландинів, ендотеліну і ангіотензинперетворювального ферменту, які володіють безпосередньо або опосередкованою пошкоджуючою дією на судинорухову реактивність (Testamiam B. et al., 1991; Phillips G.B. et al., 1993). Більше того, гіперглікемія порушує продукцію матриксу ендотеліальними клітинами, що може вести до збільшення товщини базальної мембрани. Гіпер-

глікемія збільшує синтез ендотеліальними клітинами колагену IV типу та фібронектину зі збільшенням активності ферментів, залучених у синтез колагену (Cagliero E., Roth T., 1991). Гіперглікемія також затримує реплікацію і викликає зростання загиблих ендотеліальних клітин, можливо, внаслідок збільшення окислення і гліколізу (Phillips G.B. et al., 1993).

Існує гіпотеза, що ендотеліальна дисфункція при діабеті пов'язана зі збільшенням активності протеїнази С в судинному ендотелії, що призводить до збільшення тону судин і розвитку атеросклерозу (Inoguchi T. et al., 1990).

Важливу роль у патогенезі діабетичних ангіопатій відіграють зміни системи гемостазу та порушення реологічних функцій (ендотелію судин, тромбоцитів, фібринолізу та гемокоагуляції). Виразні гемореологічні дефекти визначаються вже на ранніх стадіях діабетичної ангіопатії та характеризуються підвищенням в'язкості крові, плазми та агрегаційної здатності еритроцитів і тромбоцитів, а також фібринолітичної активності плазми. За даними морфологічних досліджень, у першу чергу визначаються порушення структури та функції еритроцитів. Гіперглікемія та супутні зміни метаболізму при цукровому діабеті викликають аномалії як внутрішньоеритроцитарних, так і мембранних обмінних процесів. При цьому еритроцити здобувають кулясту форму, зменшується їхня здатність до деформації, що призводить до зниження швидкості кровообігу та пошкодження ендотелію. Адсорбція на поверхні еритроцитів плазмових білків, фібриногену, фібрину та інших макромолекул призводить до зменшення негативного мембранного заряду, наслідком чого є посилення адгезії й агрегації еритроцитів з утворенням агрегатів високої міцності (Токмакова А.Ю. и др., 2002).

По наявним на сьогоднішній день даним, можна припустити, що порушення функції тромбоцитів можуть формуватися як в результаті розвитку ускладнень цукрового діабету, так і бути проявом супутнього серцево-судинного захворювання. Головним інгібітором системи коагуляції є антитромбін III (АТ III). Активність АТ III є глюкозозалежною як *in vivo*, так і *in vitro*. Припускають, що глікування АТ III, що втрачає при цьому свою тромбін-інгібуючу активність, призводить до посилення утворення фібрину в тканинах хворих на цукровий діабет. У такий спосіб гіперглікемія, змінюючи функціональний стан деяких білків, збільшує важливість підвищеного рівня глікемії в розвитку пізніх ускладнень цукрового діабету.

Фібриноліз і його головний фактор плазміну відносяться до механізмів запобігання тромбоутворення. Утворення й активація плазміну регулюється, в основному, двома агентами судинного ендотелію – тканинним інгібітором плазміногену

(t-PA) і головним інгібітором t-PA - інгібітором I типу активатора плазміногена (PAI-1). У місці утворення фібрину t-PA перетворює неактивний плазміноген у плазмін. Передбачається, що відкладення невеликих кількостей фібрину на ендотелії та його розчинення перебуває в прямій залежності від динамічної рівноваги між процесом коагуляції й фібринолізом. Порушення останнього характеризується зниженням активності t-PA й підвищенням рівня й активності PAI-1. Нещодавні дослідження показали, що концентрація t-PA (асоційована з високим рівнем PAI-1 і низьким базальним рівнем активності t-PA) підвищена в доклінічній стадії атеросклерозу та у такий спосіб може служити маркером майбутнього коронарного або цереброваскулярного порушення кровообігу (Токмакова А.Ю. и др., 2002).

Також у хворих на цукровий діабет виявляють істотні порушення в клітинному імунитеті, що часто носять прямо протилежний характер. Так, у хворих на цукровий діабет 2-го типу, у порівнянні з пацієнтами, що страждають цукровим діабетом 1-го типу, число лейкоцитів збільшене, але зменшений абсолютний і відносний вміст лімфоцитів, у тому числі загальних Т-клітин (CD3+), Т-хелперів (CD4+), цитотоксичних лімфоцитів (CD8+), активних Т-клітин (CD3+HLA – DR) і В-лімфоцитів (CD3 – CD19+). Крім того, у хворих на цукровий діабет 2-го типу, у порівнянні з людьми, що страждають цукровим діабетом 1-го типу, меншою мірою підвищене співвідношення CD4+/CD8+. Разом з тим, підвищення індексу CD3+/CD4+ і наявність аутоантитіл до тканин підшлункової залози у хворих на цукровий діабет 2-го типу дозволяє вважати, що й у них аутоімунної агресії в патогенезі захворювання належить істотна роль. Спонтанна агрегація тромбоцитів у хворих на цукровий діабет 1-го типу в порівнянні з цукровим діабетом 2-го типу виражена більшою мірою. Однак у хворих на цукровий діабет 1-го типу превалює вторинна гіпоагрегація кров'яних пластинок на АДФ, адреналін і колаген, тоді як при цукровому діабеті 2-го типу агрегація на ці агенти посилена. Агрегація на ристоміцин при цукровому діабеті обох типів підвищена. При цукровому діабеті, незалежно від типу, спостерігається посилення постійного внутрішньосудинного згортання крові аж до розвитку хронічного ДВС-синдрому. Тим часом, у хворих на цукровий діабет 2-го типу більшою мірою збережені компенсаторні реакції, що виявляється більш високим вмістом протеїну С, а також помірним збільшенням Д-дімеру (Витковский Ю.А. и соавт., 2009)..

При захворюваннях серцево-судинної системи, що виникають на тлі атеросклерозу, розвивається ендотеліальна дисфункція, що характеризується порушенням усіх регуляторних функцій судинної стінки. При ендотеліальній дисфункції

знижується вироблення NO, активується синтез і секреція ендотеліна-1, збільшується концентрація фактора Віллебранда та інгібітора активатора плазміногена-1, а також активуються процеси перекисного окиснення ліпідів, що сприяє посиленню синтезу С-протеїну, що збільшує ендотеліальну дисфункцію. Установлено, що протеїн С, адсорбуючись на ендотелії, виявляє прямий інгібуючий вплив на стінку судини і, як підсумок, це призводить до зменшення біодоступності NO (Ройтман Е.В. и соавт., 2009).

Не підлягає сумніву, що в загальному кровообігу тромбоцити вступають у контакт із циркулюючими лейкоцитами. За допомогою тромбоцитів лейкоцити адгезуються на поверхні активованого ендотелію або прикріплюються до білка екстрацелюлярного матриксу. При цьому активовані кров'яні пластинки продовжують прилипати до лейкоцитів і лейкоцитарно-тромбоцитарних агрегатів, що призводить до подальшого росту клітинного скупчення на поверхні судинної стінки. В останні роки показано, що в циркуляції відбувається постійне утворення агрегатів із тромбоцитів, еритроцитів, лейкоцитів, а також конгломератів, що виникають завдяки взаємодії окремих клітин крові між собою (Ройтман Е.В. и соавт., 2009).

У цілому, у хворих на цукровий діабет 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 нагрощення 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 (Витковский Ю.А. и соавт., 2006).

Разом з тим, ці процеси при багатьох серцево-судинних захворюваннях і при цукровому діабеті практично не вивчені. Більше того, дотепер залишається невідомим, наскільки взаємозалежні між собою розлади судинно-тромбоцитарного гомеостазу, згортання крові та фібринолізу з вмістом білків гострої фази запалення, рівнем про- та протизапальних цитокінів і процесами лейкоцитарно-еритроцитарної та лімфоцитарно-тромбоцитарної адгезії.

Таким чином, 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 за-

хворювання, але нерідко визначають його результат.

Літературні джерела

Вашкинель В. К. Ультраструктура и функция тромбоцитов человека / В. К. Вашкинель, М. Н. Петров. – Ленинград: Наука, 1982. – 86 с.

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

Влияние интерлейкинов 1b, 2, 10 и 16 на взаимодействие лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов с экстрацеллюлярным матриксом / Ю. А. Витковский, Б. И. Кузник, А. В. Солпов [и др.] // Иммунология. – 2006. – № 4. – С. 141—143.

Влияние эритроцитов и лейкоцитов на чувствительность тромбоцитов к антиагрегантной терапии / Л. И. Бурячковская, И. А. Учитель, А. Б. Сумароков [и соавт.] // Научно-практический журнал Клинико-лабораторный Консилиум. – 2007. – №16. – С. 64.

Вплив вортманіну на ультратонку структуру тромбоцитів у нормі та за умов цукрового діабету I типу / Н. О. Сибірна, О. І. Вовк, О. Р. Кулачковський, І. В. Горбачевська // Експ. та клін. фіз. і біох. – 2004. – № 2 (26). – С. 121-124.

Джонссен Д. Гипертензия и диабет / Д. Джонссен, Ф. Деркс // Диабетология. – 1995. – № 2. – С. 4-6.

Зайчик А. Ш. Показатели тромбоцитарной активности и эндотелиальной дисфункции у детей с ИЗСД / А. Ш. Зайчик, Н. А. Ница // Клиническая патофизиология. – 2006. – № 1. – С. 75-76.

Зимин Ю. В. Артериальная гипертония при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор) / Ю. В. Зимин // Тер. архив. – 1999. – № 10. – С. 15-20.

Кассирский И. А. Клиническая гематология / И. А. Кассирский, Г. А. Алексеев. – М.: Медицина, 1970. – 780 с.

Козинец Г. И. Исследования системы крови в клинической практике / Г. И. Козинец, В. А. Макаров. – Х.: Триада, 1997. – 313 с.

Медведев И. Н. Влияние верошпирона на нарушения агрегации тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с абдоминальным ожирением / И. Н. Медведев, Т. Ю. Носова // Рос. кардиол. журн. – 2007. – Т. 68, № 6. – С. 55-58.

Медведев И. Н. Влияние гипотиозида и индапамида на агрегацию тромбоцитов у больных артериальной гипертонией с абдоминальным ожирением / И. Н. Медведев, Т. Ю. Носова // Вестн. РУДН. – 2007. – № 6. – С. 171-175.

Ница Н. А. Маркеры эндотелиальной дис-

функции и активации тромбоцитов при ИЗСД у детей / Н. А. Ница // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 81-85.

Ница Н. А. Тромбоцитарный гемостаз у детей с ИЗСД / Н. А. Ница // Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. Сер. 11. Медицина. – 2008. – № 1. – С. 134-137.

Ослопов В. Н. Взаимосвязь артериальной гипертонии и сахарного диабета с позиций нарушения транспорта ионов через мембрану клетки / В. Н. Ослопов, В. В. Талантов, Э. Н. Хасанов // Акт. вопросы клинич. диабетологии [Научн. Труды]. – Казань, 1994. – Т.3. – С. 22-27.

Полифункциональность тромбоцитов, их активация и возможности ее оценки / Л. И. Бурячковская, И. А. Учитель, А. Б. Сумароков [и соавт.] // Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2007. – Т. 8, № 2. – С. 43-50.

Сибірна Н. Роль фосфатидилінозит-3-кінази та індукційної NO-синтази у регуляції морфофункціонального стану тромбоцитів у разі інсулінозалежного цукрового діабету / Н. Сибірна, О. Вовк, Л. Дробот // Вісник Львів. ун-ту. Серія біол. – 2003. – Вип.34. – С. 52-56.

Токмакова А. Ю. Антикоагулянты в терапии диабетической макроангиопатии / А. Ю. Токмакова, Д. Н. Староверова, М. Б. Анциферов // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 4, № 10. – С. 20-23.

Ультраструктура тромбоцитов и дисфункция NO-системы у больных с ревматоидным артритом / В. Н. Коваленко, А. С. Гавриш, Н. М. Гулая [и соавт.] // Укр. мед. часопис. – 2001. – № 3. – С. 35-39.

Участие гликопротеина ПВ-IIIА в спонтанной агрегации тромбоцитов / О.В. Сироткина, А.М. Заботина, Е.Б. Тараскина [и соавт.] // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2007. – Т. 143, № 4. – С. 398-401.

Шестакова М. В. Артериальная гипертония и сахарный диабет: механизмы развития и тактика лечения / М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 1999. – № 3. – С. 19-23.

Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1b-synthesis / S. Lindemann, O. Klot, V. Jaret [et al.] // J. Cell Biol. – 2001. – Vol. 154. – P. 485-90.

Anderson S. Experimental diabetes and hypertensive vascular disease / S. Anderson, B. M. Brenner // In: Hypertension Pathophysiology, Diagnosis and Management. Ed. by Laragh J.H., Brenner B.M.

- New York: Raven Press, 1990. – P. 1677-1687.
- Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease / G. J. Mancini, G. C. Henry, C. Macayac [et al.] // *The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) study*. – *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 258-265.
- Assays of megakaryocyte development: surface antigen expression, ploidy, and size / A. Mathur, Y. Hong, G. Wang, J. Erusalimsky // *Methods Mol. Biol.* – 2004. – Vol. 272. – P. 309-322.
- Barkis G. L. Pathogenesis of hypertension in diabetes / G. L. Barkis // *Diabetes Rev.* – 1995. – Vol. 3. – P. 460-476.
- 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.
- Boehlen F. Platelet chemokines and their receptors: what is their relevance to platelet storage and transfusion practice / F. Boehlen, K. Clemetson // *Transfusion Medicine*. – 2001. – Vol. 11, № 6. – P. 403-417.
- Bowles B. Coronary artery bypass performed without the use of cardiopulmonary bypass is associated with reduced cerebral microemboli and improved clinical results / B. Bowles, J. Lee, C. Dang // *Chest*. – 2001. – Vol. 119. – P. 25-30.
- Characteristics and mechanisms of high-glucose-induced overexpression of basement membrane components in cultured human endothelial cells / E. Cagliero, T. Roth, S. Roy [et al.] // *Diabetes*. – 1991. – Vol. 40. – P. 102-110.
- Clark L. B. CD40 and its ligand / L. B. Clark, T. M. Foy, R. J. Noelle // *Adv. Immunol.* – 1996. – № 63. – P. 43-78.
- 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.
- Comparative study of ACE-Inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow mediated vasodilatation in patients with coronary disease (BANFF Study) / T. J. Anderson, E. Elstein, H. Haber [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 60-66.
- Corash L. Platelet density, heterogeneity and platelet ageing / L. Corash // *Platelet Heterogeneity. Biology and Pathology*. – Amsterdam, 1990. – P. 1-24.
- Correlation of platelet calcium with blood pressure: effect antihypertensive therapy / P. Erne, P. Bolli, E. Burgisser [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1984. – Vol. 310. – P. 1084-1088.
- Davi G. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus / G. Davi // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 322. – P. 1769-1774.
- Dzau V. J. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure / V. J. Dzau // *Arch. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 153. – P. 937-942.
- Endothelium-dependent effects of converting enzyme inhibitors / P. M. Vanhoutte, C. M. Boulanger [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 22, Suppl. 5. – P. 10-16.
- Epstein M. Diabetes and hypertension: the bad companions / M. Epstein // *J. of Hypertension*. – 1997. – Vol. 15, Suppl. 2. – P. 55-62.
- Escolar G. The platelet open canalicular system: a final common pathway / G. Escolar, J. White // *Blood Cells*. – 1991. – Vol. 17, № 3. – P. 467-485.
- Evidence that intracellular free magnesium deficiency plays a key role in increased platelet reactivity in type II diabetes mellitus / J. L. Nadler, S. Malayan, H. Luong [et al.] // *Diabetes Care*. – 1992. – Vol. 15. – P. 835-841.
- Falk E. Coronary plaque disruption / E. Falk, P. K. Shah, V. Fuster // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 657-671.
- Generation of trombin activity in relation to factor VIII: concentrations and vascular complications in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus / S. H. Ibbotson, D. Wairnsley, J. A. Davis [et al.] // *Diabetologia*. – 1992. – Vol. 35. – P. 863-867.
- Grewal I. S. CD40 and CD154 in cell-mediated immunity / I. S. Grewal, R. A. Flavell // *Annu. Rev. Immunol.* – 1998. – Vol. 1. – P. 111-135.
- Haemostasis in Fish – an evolutionary perspective / A. Rowley, D. Hill, C. Ray, R. Mumro // *Thromb Haemost.* – 1997. – Vol. 77, № 2. – P. 227-233.
- Hamson D. G. Endothelial function and oxidant stress / Hamson D. G. // *Clin. Cardiol.* – 1997. – Vol. 20. – P. 11-17.
- Hartwig J. The platelet: form and function / J. Hartwig // *Semin Hematol.* – 2006. – Vol. 43, Suppl. II. – P. 94-100.
- Human platelet calcium measurements: methodological considerations and comparisons with calcium mobilisation in vascular smooth muscle cells / P. R. Standley, S. Gangasani, R. Prakash [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 1991. – Vol. 4. – P. 546-549.
- Hyperinsulinemia is characterized by jointly disturbed plasma VLDL, LDL, and HDL levels / M. Modan, H. Halkin, A. Lusky [et al.] // *Arteriosclerosis*. – 1988. – Vol. 8. – P. 227-236.
- Hyperinsulinemia, insulin resistance, and hyperglykemia: contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis / J. R. Sowers, P. R. Standley, J. L. Ram [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 1993. – Vol. 6. – P. 260-270.
- Identification of mRNA for PDGF b-chain in human megakaryocytes isolated using a novel immunomagnetic separation method / A. Gladwin, M. Carrier, J. Beesley [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 1990. – Vol. 76. – P. 333-339.
- Increased platelet cytosolic calcium responses to low density lipoprotein in type II diabetes with and without hypertension / P. R. Standley, S. Ali, C. Bapna [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 1993. – Vol. 6. –

P. 938-943.

Increased platelet reactivity and circulating monocyte-platelet aggregates in patients with stable coronary artery disease / M. I. Furman, M. Lety, I. Polk [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 31. – P. 352-358.

Inoguchi T. Insulin's effect on protein kinase C and diacylglycerol induced by diabetes and glucose in vascular tissues / T. Inoguchi, P. Xia, M. Kunisaki [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 267. – P. 369-379.

Karpatkin S., Amorosi E. Platelet heterogeneity (Letter) / S. Karpatkin, E. Amorosi // *Br. J. Haematol.* – 1977. – Vol. 35. – P. 681-684.

Klinkhardt U. Clopidogrel, but not abciximab, reduces platelet leukocyte conjugates and P-selectin expression in a human ex vivo in vitro model / U. Klinkhardt, J. Graff, S. Harder // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2002. – № 71. – P. 176-8.

Koivisto V. A. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM. Complication Study Group / V. A. Koivisto // *Diabetes Care.* – 1996. – Vol. 19, № 7. – P. 689-697.

Kolpakov V. Nitric oxide-generating compounds inhibit total protein and collagen synthesis in cultured vascular smooth cells / V. Kolpakov, D. Gordon, T. J. Kulik // *Circ. Res.* – 1995. – Vol. 76. – P. 305-309.

Kosaki G. In Vivo Platelet Production from Mature Megakaryocytes: Does Platelet Release Occur via Proplatelets? / G. Kosaki // *Int. J. Hematol.* – 2005 – Vol. 81, № 3. – P. 208-219.

Kubes P. Nitric oxide: An endogenous modulator of leukocyte adhesion / P. Kubes, M. Suzuki, D. N. Granger // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991. – Vol. 88. – P. 4651-4655.

Lasher T. F. Angiotensin, ACE-inhibitors and endothelial control of vasomotor tone / T. F. Lasher // *Basic Research. Cardiol.* – 1993. – Vol. 88. – P. 15-24.

Leukocyte-platelet aggregates as a marker of inflammation / L. Bouriachkovskaia, I. Uchitel, N. Dovlatova [et al.] // *Platelets.* – 2004. – Vol. 16, № 8. – P. 483-484.

Leukocyte-platelet interaction: modulation by lipids different density and inhibition by high dose of catecholamines / N. Dovlatova, L. Bouriachkovskaia, I. Uchitel [et al.] // *J. Thrombosis Haemostasis.* – 2003. – Vol. 1, Suppl 1. – P. 193-195.

Lusher T. F. Biology of the endothelium / T. F. Lusher, M. Barton // *Clin. Cardiol.* – 1997. – Vol. 10, Suppl. 11). – P. 3-10.

Mark D. Protecting the brain in coronary artery bypass graft surgery / D. Mark, M. Newman // *JAMA.* – Vol. 287, № 11. – 2002. – P. 1623-1629.

Mayer B. In search of a function for tetrahydrobiopterin in the biosynthesis of nitric oxide / B. Mayer, E. R. Werner // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* – 1995. – Vol. 351. – P. 453-463.

Measurement of the density of human platelets and its relationship to volume / J. Martin, T. Shaw, J. Heggie, D. Penington // *Br. J. Haematol.* – 1983. – Vol. 54. – P. 337-352.

Megakaryocyte differentiation is accompanied by a reduction in cell migratory potential / A. Mathur, Y. Hong, J. Martin, J. Erusalimsky // *Br. J. Haematol.* – 2001. – Vol. 12, № 2. – P. 459-465.

Mustard J. F. Platelets and diabetes mellitus / J. F. Mustard, M. A. Packham // *N. Engl. J. Med.* – 1984. – Vol. 311. – P. 665-667.

Noorgaard H. Hypertension in insulin-dependent diabetes / H. Noorgaard // *Dan. Med. Bull.* – 1996. – Vol. 43. – P. 21-38.

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.

Platelet activation in patients after an acute coronary syndrome: results from the TIMI-12 trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction / K. A. Ault, O. Llyn, K. Nick [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – № 33. – P. 634-639.

Prasad A. Coronary endothelial dysfunction in humans improves with angiotensin converting enzyme inhibition / A. Prasad, S. Husain // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94, Suppl. I. – P. 51-61.

Qualitative and quantitative abnormalities of von Willebrand antigen in patients with diabetes mellitus / K. J. Pasi, M. S. Enayat, P. M. Horrocks [et al.] // *Thromb. Res.* – 1990. – Vol. 59. – P. 581-591.

Regulatory functions of the vascular endothelium / J. R. Vane, E. E. Anggard, B. M. [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 1990. – № 323. – P. 27-36.

Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography / D. Giroud, J. M. Li, P. Urban [et al.] // *Amer. J. Cardiol.* – 1992. – P. 729-732.

Relationship between autonomic neuropathy, 24-h blood pressure profile and nephropathy in normotensive IDDM patients / V. Spallone, S. Gambardella, M. R. Maiello [et al.] // *Diab. Care.* – 1994. – Vol. 17. – P. 578-584.

Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance / I. Zavaroni, E. Bonora, M. Pagliara [et al.] // *N. Engl.* – 1989. – Vol. 320. – P. 702-706.

Schneider W. Megakaryocytes: origin of bleeding and thrombotic disorders / W. Schneider, N. Gatterman // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. 16-20.

Schonbeck U. CD40 Signaling and Plaque Instability / U. Schonbeck, P. Libby // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 89. – P. 1092-1103.

Schonbeck U. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad / U. Schonbeck, P. Libby // *Cell*

Mol. Life Sci. – 2001. – № 58. – P. 4-43.

Sex hormones and gemostatic risk factors for coronary heart disease in men with hypertension / G. B. Phillips, T.-Y. Jing, L. M. Resnick [et al.] // J. Hypertens. – 1993. – Vol. 11. – P. 699-702.

Shivdasani R. Transcription factor NF-E2 is required for platelet formation independent of the actions of thrombopoietin / R. Shivdasani, M. Rosenblatt // Cell. – 1995. – Vol. 81. – P. 695-704.

Soluble CD40 Ligand in Acute Coronary Syndromes / C. Heeschen, S. Dimmeler, C. W. Hamm [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. - № 348. – P. 1104-1111.

Sowers J. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease, and nephropathy: an update / J. Sowers, M. Epstein // Hypertension. – 1995. – Vol. 26. – P. 869-879.

Sowers J. R. Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in development of hypertension and atherosclerosis / J. R. Sowers, P. S. Sowers, J. D. Peuler // J. Lab. Clin. Med. – 1994. – Vol. 23. – P. 647-652.

Strukova S. Blood coagulation-dependent inflammation. Coagulation-dependent inflammation and inflammation-dependent thrombosis / S. Strukova // Frontiers in Bioscience. – 2006. - №. 11. – P. 59-80.

Testamariam B. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. / B. Testamariam, M. L. Brown, R. A. Cohen // J. Clin. Invest. – 1991. – Vol. 87. – P. 1643-1648.

The relationship between platelet and megakaryocyte volumes / J. Martin, E. Trowbridge, G. Salmon, D. Slater // Thromb. Res. – 1982. – Vol. 28. – P. 447-459.

The role of anticoagulation in the measurement of platelet volumes / C. Thompson, D. Diaz, P. Quinn [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 1983. – Vol. 80. – P. 327-332.

Transformation and motility of human platelets / R. Allen, L. Zacharki, S. Widirsky, R. Rosenstein [et al.] // J. Cell Biology. – 1979. – Vol. 83. – P. 126-142.

Vallence P. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man / P. Vallence, J. Collier, S. Moncada // Lancet. – 1989. - № 2. – P. 997-999.

Van Dijk D. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial / D. van Dijk, E. Jansen, R. Hijman // JAMA. – 2002. – Vol. 287. – P. 1405-1412.

Van Kooten C., Banchereau J. CD40-CD40 ligand: a multifunctional receptor-ligand pair / C. van Kooten, J. Banchereau // Adv. Immunol. – 1996. – Vol. 61. – P. 71-77.

Vanhoutte P. M. Vascular endothelium: vasoactive mediators / P. M. Vanhoutte, J. V. Mombouli // Prog. Cardiovasc. Dis. – 1996. – Vol. 39. – P. 229-238.

Vigstrup J. Proliferative diabetic retinopathy: at risk patients identified by early detection of microalbuminuria / J. Vigstrup, C. E. Mogensen // Acta Ophthalmol. – 1985. – Vol. 63. – P. 530-534.

Weyrich A. Platelets: signaling cells in the immune continuum / A. Weyrich, G. Zimmerman // Trends in Immunology. – 2004. – Vol. 25, № 9. – P. 489-495.

White J. An overview of platelet structural physiology / J. White // Scanning Microsc. – 1987. – Vol. 1, № 4. – P. 1677-1700.

Xiao Z. Clopidogrel Inhibits Platelet-Leukocyte Interactions and Thrombin Receptor Agonist Peptide-Induced Platelet Activation in Patients With an Acute Coronary Syndrome / Z. Xiao, P. Theroux // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. - № 43. – P. 1982-1988.

Zatz R. Pathogenesis of diabetic microangiopathy: the hemodynamic view / R. Zatz // Am. J. Med. – 1986. – Vol. 80. – P. 443-453.

Перцева Н.О., Турлюн Т.С. Клинико-морфологические параллели при повреждении тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Резюме. Аналитический обзор современных экспериментальных и клинических данных посвящен анализу ультраструктурных изменений тромбоцитов и их взаимодействию с другими клетками в условиях повреждения гемостаза при развитии сахарного диабета 2-го типа и его осложнений. Значительное внимание сосредоточено на определении взаимосвязи между морфологическими изменениями тромбоцитов и реализацией этих изменений в функциональных и клинических проявлениях. Показано, что исследование ультраструктурных морфологических признаков способности тромбоцитов к активации на внутриклеточном уровне, их структурных и функциональных изменений в условиях гипергликемии, особенностей взаимодействия с форменными элементами крови и эндотелиоцитами является комплексом актуальных вопросов. Решение этих вопросов будет способствовать пониманию важных механизмов патогенеза и каскада клинически значимых повреждений, которые не только осложняют течение заболевания, но нередко и определяют его итог.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, нарушения гемостаза, морфология тромбоцитов, межклеточные взаимодействия.