

Т.О. Перцева
І.В. Твердохліб
Д.І. Чуб

ДЗ «Дніпропетровська
медична академія МОЗ
України»

Надійшла: 12.11.2018

Прийнята: 08.12.2018

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.4.64-72>

УДК 616.379-008.64:616.61-039.36-036-071+53.047+616.151.5

КІЛЬКІСНА МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕ- РИСТИКА ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОС- ТАЗУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТА 2 ТИПУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ШВИДКО- СТІ КЛУБОЧКОВОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ

Pertseva T.O. , Tverdokhlib I.V. , Chub D.I. ✉ Quantitative morphological characteristics of platelet hemostasis in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus depending on the glomerular filtration rate. SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro, Ukraine

ABSTRACT. Background. The use of only a complex of clinical and laboratory parameters characterizing the state of the kidneys and a lipid profile profile with anamnestic data to determine the initial manifestations of functional renal insufficiency is not sufficient. This necessitates the search for new, more informative markers for the risk of development and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus patients, which may be endothelial dysfunction markers and morphological parameters of thrombocyte hemostasis. **Objective.** The purpose of the study is to analyze the quantitative parameters of platelet hemostasis in patients with diabetes mellitus type 1 and type 2, depending on the velocity of glomerular filtration rate. **Methods.** Transmission electron microscopy and phase contrast microscopy quantitatively assessed the state of platelet hemostasis in the blood of 66 patients with type 1 diabetes mellitus and 58 patients with type 2 diabetes mellitus, depending on the velocity of glomerular filtration rate. **Results.** Quantitative characterization of the morphological features of platelet hemostasis revealed early signs of damage to the platelet structure, which occur at normal levels of glomerular filtration rate in patients with diabetes mellitus type 1 and type 2. Increased degranulation of alpha-granules and the growth of circulating platelet aggregates in the setting of significant activation of thrombocytes in the hyaline type are the most sensitive signs of hemostasis disorder in patients without clinical signs of diabetic kidney disease. The degree of pathomorphological changes in platelet count in patients with type 2 diabetes mellitus is higher than that of type 1 diabetes mellitus. With the progression of diabetic nephropathy, there is a significant deepening of platelet hemostasis disorders with the involvement of ultrastructural lesions of erythrocytes and leukocytes, massive platelet degranulation, the formation of numerous complex platelets, consolidation of correlations between the greater part of morphological parameters characterizing the hemostatic profile in patients with diabetes mellitus 1 and 2 type. **Conclusion.** Morphological changes in platelet hemostasis in patients with diabetes mellitus occur to the clinical manifestations of diabetic kidney disease and clearly correlate with the profundity of diabetic nephropathy at the stages of its development.


Key words: type 1 and 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, platelet hemostasis, platelet activation, platelet aggregates, ultrastructural changes.

Citation:

Pertseva TO, Tverdokhlib IV, Chub DI. [Quantitative morphological characteristics of platelet hemostasis in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus depending on the glomerular filtration rate]. Morphologia. 2018;12(4):64-72. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.4.64-72>

 Pertseva T.O. 0000-0002-5828-6270

 Tverdokhlib I.V. 0000-0002-8672-3773

✉ borisovadi@ukr.net

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», «Morphologia»

Вступ

Поряд із серцево-судинною патологією й онкологічними захворюваннями цукровий діабет (ЦД) являє собою популяційну загрозу, що веде до ранньої інвалідизації і збільшення летальності, основною причиною яких є пізні судинні ускладнення, в першу чергу діабетична нефропа-

тія з розвитком хронічної ниркової недостатності [1, 2]. Характерний перебіг діабетичної хвороби нирок у хворих на ЦД полягає в поступовому наростанні альбумінурії і зниженні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), які використовуються в якості критеріїв при визначенні стадій хронічної ниркової недостатності [3]. Незадові-

льні результати лікування пацієнтів з діабетичною нефропатією пов'язані з тривалим безсимптомним перебігом та пізньою діагностикою, тому своєчасний моніторинг функції нирок має вирішальне значення у хворих на ЦД для визначення початкових проявів ушкодження функції нирок [4].

Протягом останніх років визначено характер змін і структуру взаємозв'язків між маркерами ендотеліальної дисфункції і морфологічними ознаками ушкодження тромбоцитарної ланки гемостазу в залежності від ступеня компенсації глікемії з урахуванням рівня альбумінурії у хворих на ЦД 2 типу [5, 6]. Встановлено, що морфологічні ознаки порушення судинно-тромбоцитарного гемостазу є найбільш ранніми та інформативними для діагностики ушкодження ендотеліальної функції у хворих на ЦД 2 типу. При цьому морфологічним субстратом порушень тромбоцитарного гемостазу у хворих на ЦД 2 типу є комплекс ультраструктурних змін клітин крові, а саме: внутрішньосудинна гіперактивація тромбоцитів, дисбаланс вмісту всіх типів їх гранул, трансформація поверхневої цитоархітектоники еритроцитів та утворення різних за складом і розмірами тромбоцитарних агрегатів. Даний комплекс виявляється у всіх пацієнтів і є раннім предиктором розвитку судинних ускладнень ЦД [7-9].

Показано, що ступінь альтерації тромбоцитарного гемостазу залежить від якості глікемічного контролю та від глибини ушкодження функції нирок. Зокрема, у пацієнтів з альбумінурією відзначається ушкодження тромбоцитарного гемостазу за рахунок значущого зростання вмісту активованих, дегранульованих і агрегованих тромбоцитів і розвитку гіперактивації тромбоцитів за гіаліновим типом. У хворих з субоптимальним і поганим глікемічним контролем виявляються порушення фізіологічного патерну тромбоцитарного гемостазу, а також редукція мітохондрій. За цих умов відбувається розвиток надмірної внутрішньосудинної гіперактивації тромбоцитів, підвищення кількості зворотно і незворотно трансформованих еритроцитів, збільшення рівня агрегатоутворення, в тому числі поява складних тромбоцитарно-лейкоцитарних агрегатів [10-13].

Вивчення взаємозв'язку між комплексом клініко-лабораторних параметрів, що характеризують функцію нирок та ліпідемічний профіль у хворих на ЦД 1 типу [14], показало, що на сучасному рівні клінічної медицини ця проблема потребує нових діагностичних підходів. Використання лише комплексу клініко-лабораторних параметрів, що характеризують стан нирок та ліпідемічний профіль з анамнестичними даними для визначення початкових проявів функціональної неспроможності нирок, не є достатнім. Це обумовлює необхідність пошуку нових, більш

інформативних маркерів ризику розвитку та прогресування діабетичної нефропатії у хворих на ЦД 1 типу, якими можуть стати маркери ендотеліальної дисфункції та морфологічні показники стану тромбоцитарного гемостазу.

Мета

Мета дослідження полягає в аналізі кількісних показників тромбоцитарного гемостазу у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу в залежності від швидкості клубочкової фільтрації.

Матеріали та методи

Дослідження проводили на базі ендокринологічного відділення ВСП «Клініка медичної академії», м. Дніпро, 2016-2017 рр. Включено 124 хворих на ЦД. Із них на ЦД 1 типу - 66 хворих; на ЦД 2 типу - 58 хворих. Середній вік хворих $33 \pm 5,6$ років; жінок - 68 і чоловіків - 56. Тривалість ЦД в середньому $12 \pm 6,3$ років. Хворі були розподілені в залежності від ШКФ. Першу групу склали 40 хворих показником ШКФ $90 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$ та вище; другу групу - 45 хворих із ШКФ від 89 до $60 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$; третю групу - 40 хворих із ШКФ від 59 до $45 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$. Кожна група розподілялась на підгрупи в залежності від типу ЦД. ШКФ розраховували за формулою СКД-ЕРІ. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб, які істотного не відрізнялися за віково-статевими характеристиками від 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 перенесли у префіксаційний розчин (у співвідношенні 1:5), який містив 0,1%-ний розчин глутарового альдегіду ("SP1", США) у 0,1M фосфатному буфері (рН 7,4) при кімнатній температурі. Через 30 хвилин суспензію центрифугували при 3000 об/хвил протягом 10 хвилин. Осад із тромбоцитами використовували для виготовлення суспензії для подальшого дослідження у відповідності з рекомендаціями C.L.Sawatzke, C.Solomons [15]. Зразки протягом 2 годин фіксували при $+2^\circ\text{C}$ в 3%-ному розчині глутарового альдегіду, виготовленому на 0,2M фосфатному буфері (рН 7,4). Матеріал перенесли для постфіксації в 1%-ний забуферений (рН 7,4) розчин тетроксиду осмію ("SP1", США) на 1 годину. Зневоднювали зразки за допомогою пропіленоксиду в розчинах зростаючої концентрації. Для виготовлення епоксидних блоків використовували композицію епон-аралдіт. Зрізи контрастували за Рейнольдсом при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Дослідження проводили за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 ("SELM1", Україна) при напрузі прискорення 65-90 кВ і первинних збільшеннях від 2000 до 20000. У цілому, електронномікроскопічне дослідження проводили за стандартною схемою

[16, 17].

Для кількісної оцінки ультраструктурних змін визначали відносний вміст неактивованих, агрегованих, дегранульованих і активованих тромбоцитів, щільність упакування альфа-гранул, дельта-гранул і мітохондрій, а також чисельну щільність лямбда-гранул у складі грануломера тромбоцитів, відносний вміст нормальних, зворотно і незворотно трансформованих еритроцитів з урахуванням принципів роботи з цифровими зображеннями [18].

Вивчення поверхневої цитоархітектоніки формених елементів крові і агрегації проводили у венозній крові за допомогою мікроскопа Люмам И-2 («ЛЮМО», Росія) у режимі фазового контрасту при використанні пристрою КФ-5 («ЛЮМО», Росія). Кількісну оцінку внутрішньосудинної активації тромбоцитів проводили візуально через підрахунок відносного вмісту дискоцитів, біполярних тромбоцитів, сумарного вмісту активних форм (дискоехіноцитів, сфероцитів, сфероехіноцитів), а також кількості малих, середніх та великих тромбоцитарних агрегатів. Морфологічне типування формених елементів крові здійснювали за рекомендаціями [19].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою Microsoft Excel (Office Home

Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) з програмною надбудовою AtteStat та програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний номер AGAR909E415822FA). Оцінку відповідності статистичного розподілення квантифікованих величин нормальному проводили за допомогою визначення коефіцієнтів ексцесу та асиметрії з використанням відповідних таблиць [20]. Дослідження проводили у відповідності з етичними принципами Гельсінської Декларації з дозволу комісії з біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Результати та їх обговорення

За допомогою кількісної трансмісійної електронної та фазово-контрастної мікроскопії у хворих на ЦД 1 типу з рівнем ШКФ 90 мл/хв/1,73 м² та вище було виявлено значну активацію тромбоцитарної ланки гемостазу (табл. 1). Зокрема, частка активованих тромбоцитів у даній групі хворих перевищувала рівень контрольної групи на 80,2 % (p < 0,01). Значно підвищеним відносно нормальних величин виявлявся рівень агрегованих і дегранульованих форм – на 88,1 % (p < 0,01) і 60,1 % (p < 0,01) відповідно. За рахунок цього вміст неактивованих тромбоцитів крові пацієнтів з ЦД 1 типу поступався контрольному показнику на 24,9 % (p < 0,05).

Таблиця 1
Стан морфологічних параметрів крові у контрольній групі та у хворих на ЦД 1 і 2 типу з рівнем ШКФ 90 мл/хв/1,73 м² та вище, M ± m

Параметри	Група контролю	ЦД 1 типу	ЦД 2 типу
Неактивовані тромбоцити (%)	76,3 ± 6,3	57,3 ± 4,2*	47,1 ± 4,7*
Агреговані тромбоцити (%)	5,9 ± 0,78	11,1 ± 2,7*	13,6 ± 2,4**
Дегранульовані форми (%)	6,5 ± 0,8	10,4 ± 3,4*	16,7 ± 2,8**
Активовані тромбоцити (%)	23,7 ± 2,1	42,7 ± 7,2*	52,9 ± 5,2**
Альфа-гранули (мкм ³ /мкм ³)	0,112 ± 0,023	0,074 ± 0,024*	0,069 ± 0,021*
Дельта-гранули (мкм ³ /мкм ³)	0,041 ± 0,008	0,032 ± 0,017	0,034 ± 0,018
Лямбда-гранули (мкм ²)	0,140 ± 0,023	0,126 ± 0,026	0,112 ± 0,022
Мітохондрії (мкм ³ /мкм ³)	0,027 ± 0,005	0,022 ± 0,005	0,011 ± 0,007**
Дискоцити (%)	84,5 ± 2,7	78,2 ± 3,6	64,1 ± 4,0*
Дискоехіноцити (%)	11,3 ± 1,5	14,2 ± 3,7	24,6 ± 3,5**
Сфероцити (%)	3,05 ± 0,43	3,76 ± 1,24	5,91 ± 1,13*
Сфероехіноцити (%)	1,58 ± 0,23	2,06 ± 0,48	2,78 ± 0,61*
Біполярні тромбоцити (%)	0,51 ± 0,08	0,82 ± 0,23	0,85 ± 0,16
Активні тромбоцити (%)	16,8 ± 2,1	27,4 ± 4,8*	33,9 ± 3,7*
Малі тромбоцитарні агрегати	3,21 ± 0,51	5,82 ± 1,27*	6,32 ± 1,44*
Великі тромбоагрегати	0,15 ± 0,02	0,22 ± 0,04	0,21 ± 0,04
Нормальні еритроцити (%)	88,3 ± 1,1	86,4 ± 2,3	82,7 ± 3,1
Зворотно змінені (%)	9,1 ± 0,7	11,1 ± 0,8	12,9 ± 0,9
Незворотно змінені (%)	2,6 ± 0,2	2,5 ± 0,2	4,4 ± 0,3*

Примітки: * – значуща відмінність від групи контролю (p < 0,05); ** – значуща відмінність від групи контролю (p < 0,01).

Визначення складу грануломера тромбоцитів виявило незначний ступінь дисбалансу гранул. Лише вміст альфа-гранул поступався контрольній величині на 33,9 % (p < 0,05), у той час

як інші складові грануломера не змінювались відносно нормальних значень. За даними фазово-контрастної мікроскопії форма тромбоцитів у крові хворих на ЦД 1 типу з нормальним рівнем

ШКФ не відрізнялась суттєво від такої в контрольній групі. Навпроти, частка активних тромбоцитів була підвищеною на 63,1 % ($p < 0,01$) у порівнянні контрольним значенням. Також на 81,3 % ($p < 0,01$) зростав вміст малих циркулюючих тромбоцитарних агрегатів, у той час як середні та великі за розмірами агрегати майже не виявлялися. Кількісні характеристики нормальних і трансформованих еритроцитів статистично не відрізнялися від групи контролю.

Кореляційний аналіз у групі хворих на ЦД 1 типу з нормальним рівнем ШКФ виявив існування суттєвих зворотних зв'язків вмісту неактивних тромбоцитів з часткою дегранульованих ($r = -0,61$; $p < 0,05$) і агрегованих форм ($r = 0,69$; $p < 0,05$). Щільність упакування альфа-гранул встановлювала кореляційні зв'язки помірної сили з параметрами внутрішньосудинної активації тромбоцитів ($r = 0,56-0,68$; $p < 0,05$), а також з концентрацією малих тромбоцитарних агрегатів ($r = -0,71$; $p < 0,01$).

У хворих на ЦД 2 типу з рівнем ШКФ 90 мл/хв/1,73 м² та вище спостерігалось суттєве зменшення частки неактивних тромбоцитів (на 38,3 %; $p < 0,05$) з відповідним збільшенням вмісту активних форм (на 123,2 %; $p < 0,01$) відносно контрольних значень. Рівень агрегованих тромбоцитів був підвищеним у 2,32 разів ($p < 0,01$), дегранульованих – у 2,69 разів ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою. Щільність упакування альфа-гранул зменшувалась на 38,4 % ($p < 0,05$), вміст дельта- та лямбда-гранул суттєво не відрізнявся від контрольного рівня. Помітно зниженням виявився вміст тромбоцитарних мітохондрій – на 59,3 % ($p < 0,01$) у порівнянні з контролем. За формою у крові хворих на ЦД 2 типу переважали нормальні дискоцити, хоча їх концентрація поступалася контрольній групі на 24,1 % ($p < 0,05$). При цьому статистично вагомо підвищувався вміст патологічних форм тромбоцитів: дискоехіноцитів – на 117,7 %, сфероцитів – на 93,8 %, сфероехіноцитів – на 75,9 % ($p < 0,01$).

Загалом, удвічі зростав рівень активних форм у порівнянні з контрольною групою. Також удвічі перевищував норму вміст малих циркулюючих тромбоцитарних агрегатів. Кількість середніх і великих агрегатів залишалася на нормальному рівні. Характерним для даної групи пацієнтів був підвищений рівень незворотно змінених еритроцитів, який перевищував контрольний показник на 69,7 % ($p < 0,01$).

За даними кореляційного аналізу, у хворих на ЦД 2 типу з нормальним рівнем ШКФ найбільш сильні зворотні кореляції встановлювали між вмістом неактивних і агрегованих тромбоцитів ($r = -0,64$; $p < 0,05$), щільністю упакування альфа-гранул і вмістом агрегованих ($r = -0,70$; $p < 0,01$), дегранульованих ($r = -0,74$; $p < 0,01$) і активних тромбоцитів ($r = -0,67$; $p <$

0,05). Вміст альфа-гранул помірно корелював з концентрацією неактивних тромбоцитів ($r = -0,59$; $p < 0,05$), вміст дельта-гранул – з рівнем дегранульованих клітин ($r = -0,62$; $p < 0,05$). Також виявлялася суттєва пряма кореляція між вмістом альфа-гранул і лямбда-гранул ($r = -0,77$; $p < 0,01$), альфа-гранул і мітохондрій ($r = -0,65$; $p < 0,05$).

У хворих на ЦД 1 типу з рівнем ШКФ 89-60 мл/хв/1,73 м² спостерігалось статистично значуще зменшення концентрації неактивних тромбоцитів на 41,3 % ($p < 0,05$) у зв'язку зі збільшенням вмісту агрегованих і дегранульованих форм на 133,9 % ($p < 0,01$) і 89,2 % ($p < 0,01$) відповідно. У цілому частка активних тромбоцитів на 132,9 % ($p < 0,01$) перевищувала контрольні значення. У складі грануломера тромбоцитів спостерігалось помірне зменшення щільності упакування альфа-гранул на 33,4 % ($p < 0,05$) і мітохондрій на 40,7 % ($p < 0,05$), проте інші компоненти грануломера не змінювались відносно нормальних показників (табл. 2).

Морфометрія за допомогою фазово-контрастної мікроскопії визначила зменшення частки нормальних дискоцитів (на 29,7 %; $p < 0,05$), що супроводжувалось істотним зростанням вмісту дискоехіноцитів (на 110,6 %; $p < 0,01$), сфероцитів (на 103,9 %; $p < 0,01$) і сфероехіноцитів (на 56,3 %; $p < 0,01$) у порівнянні з нормою. Загалом, концентрація активних тромбоцитів перевищувала контрольний рівень на 77,4 % ($p < 0,01$). Кількість малих тромбоцитарних агрегатів у 2,75 разів ($p < 0,01$) перевищувала показники контрольної групи, середніх та великих агрегатів – у 7,13 разів ($p < 0,01$). Вміст нормальних і зворотно змінених еритроцитів не відрізнявся істотно від нормальних значень, проте спостерігалось зростання незворотно змінених форм на 57,7 % ($p < 0,01$) у порівнянні з групою контролю.

На тлі тісних кореляційних зв'язків між вмістом активних, дегранульованих і агрегованих тромбоцитів на рівні від 0,69 до 0,84 ($p < 0,01$) щільність упакування альфа-гранул також чітко корелювала з характеристиками внутрішньосудинної активації тромбоцитів. Кореляційний аналіз виявив значущий зворотний зв'язок вмісту дельта-гранул кількістю агрегованих ($r = -0,58$; $p < 0,05$) і дегранульованих клітин ($r = -0,67$; $p < 0,05$), а також пряму кореляцію з вмістом альфа-гранул і лямбда-гранул тромбоцитів ($r = -0,64$ і $r = -0,73$ відповідно; $p < 0,05$), що свідчить про залучення механізмів утримування дельта-гранул у тромбоплазмі та підвищений рівень напруги гранулярного апарату тромбоцитів, що безпосередньо відповідає за реалізацію тромбоцитарного гемостазу.

У хворих на ЦД 2 типу з рівнем ШКФ 89-60 мл/хв/1,73 м² було виявлено значну активацію тромбоцитарної ланки гемостазу та ушкодження тинкторіальних властивостей еритроцитів (табл.

2). Зокрема, частка активованих тромбоцитів перевищувала рівень контрольної групи на 152,3 % ($p < 0,01$). Також різко підвищеним виявлявся рівень агрегованих і дегранульованих форм – до майже триразового переважання. За рахунок цього вміст неактивованих тромбоцитів крові пацієнтів даної групи поступався контрольному показнику на 87,2 % ($p < 0,01$). Визначення складу

грануломера тромбоцитів виявило помірний ступінь дисбалансу гранул. Зокрема, вміст альфа-гранул поступався контрольній величині на 47,3 % ($p < 0,05$), у той час як інші гранули не змінювались відносно нормальних значень. Характерним було різке зниження вмісту мітохондрій – у 2,25 разів.

Таблиця 2
Стан морфологічних параметрів крові у контрольній групі та у хворих на ЦД 1 і 2 типу з рівнем ШКФ 89-60 мл/хв/1,73 м², М ± m

Параметри	Група контролю	ЦД 1 типу	ЦД 2 типу
Неактивовані тромбоцити (%)	76,3 ± 6,3	44,8 ± 5,1*	40,2 ± 4,3*
Агреговані тромбоцити (%)	5,9 ± 0,78	13,8 ± 2,0**	18,4 ± 1,9**
Дегранульовані форми (%)	6,5 ± 0,8	12,3 ± 2,7*	17,8 ± 2,2**
Активовані тромбоцити (%)	23,7 ± 2,1	55,2 ± 6,9**	59,8 ± 7,6**
Альфа-гранули (мкм ³ /мкм ³)	0,112 ± 0,023	0,074 ± 0,012*	0,059 ± 0,009*
Дельта-гранули (мкм ³ /мкм ³)	0,041 ± 0,008	0,036 ± 0,011	0,031 ± 0,007
Лямбда-гранули (мкм ²)	0,140 ± 0,023	0,113 ± 0,028	0,097 ± 0,031
Мітохондрії (мкм ³ /мкм ³)	0,027 ± 0,005	0,016 ± 0,003*	0,012 ± 0,003**
Дискоцити (%)	84,5 ± 2,7	59,4 ± 4,5*	55,4 ± 6,1*
Дискоехіноцити (%)	11,3 ± 1,5	23,8 ± 2,1**	27,2 ± 2,7**
Сфероцити (%)	3,05 ± 0,43	6,22 ± 0,9**	7,05 ± 0,8**
Сфероехіноцити (%)	1,58 ± 0,23	2,47 ± 0,32*	2,55 ± 0,37*
Біполярні тромбоцити (%)	0,51 ± 0,08	0,69 ± 0,21	0,87 ± 0,18
Активні тромбоцити (%)	16,8 ± 2,1	29,8 ± 4,3*	40,4 ± 4,5**
Малі тромбоцитарні агрегати	3,21 ± 0,51	8,82 ± 1,16**	12,38 ± 1,39**
Великі тромбоагрегати	0,15 ± 0,02	1,07 ± 0,17**	2,51 ± 0,19**
Нормальні еритроцити (%)	88,3 ± 1,1	83,5 ± 2,4	61,1 ± 3,1*
Зворотно змінені (%)	9,1 ± 0,7	12,4 ± 0,7	22,5 ± 1,9**
Незворотно змінені (%)	2,6 ± 0,2	4,1 ± 0,3*	16,4 ± 1,2**

Примітки: * – значуща відмінність від групи контролю ($p < 0,05$); ** – значуща відмінність від групи контролю ($p < 0,01$).

За даними фазово-контрастної мікроскопії форма тромбоцитів у крові хворих на ЦД 2 типу з рівнем ШКФ 89-60 мл/хв/1,73 м² суттєво відрізнялась від такої в контрольній групі. Значно зменшувалась частка нормальних дискоцитів (на 34,4 %; $p < 0,05$) за рахунок різкого зростання вмісту дискоехіноцитів (на 140,7 %; $p < 0,01$), сфероцитів (на 131,1 %; $p < 0,01$) і сфероехіноцитів (на 61,4 %; $p < 0,01$). Частка активних тромбоцитів була підвищеною на 140,5 % ($p < 0,01$) у порівнянні контрольним значенням. Також у 3,91 разів зростав вміст малих циркулюючих тромбоцитарних агрегатів. На відміну від групи пацієнтів з нормальним рівнем ШКФ, у хворих з ШКФ 89-60 мл/хв/1,73 м² спостерігався різко підвищений вміст середніх і великих за розмірами тромбоцитарних агрегатів – у 16,7 разів у порівнянні з контрольною групою.

Кількісні характеристики нормальних і трансформованих еритроцитів свідчили про виразний патологічний пойкилоцитоз: концентрація нормоцитів на 30,8 % ($p < 0,05$) поступалася показникам групи контролю за рахунок різкого

зростання вмісту зворотно змінених еритроцитів (у 2,47 разів) і незворотно змінених форм (у 6,31 разів).

За допомогою кореляційного аналізу встановлено наявність значущих зв'язків високого рівня між більшістю ультраструктурних параметрів, що характеризують стан тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з ЦД 2 типу з рівнем ШКФ 89-60 мл/хв/1,73 м². Найбільш сильні зворотні кореляції встановлювались між вмістом неактивованих і агрегованих тромбоцитів ($r = -0,86$), щільністю упакування альфа-гранул і вмістом агрегованих ($r = -0,81$), дегранульованих ($r = -0,83$) і активованих тромбоцитів ($r = -0,78$), а також між вмістом дельта-гранул і рівнем дегранульованих клітин ($r = -0,85$). Прямі кореляції значно посилювались у таких парах: агреговані і дегранульовані тромбоцити ($r = 0,89$), агреговані й активовані клітини ($r = 0,91$), вміст альфа-гранул і неактивованих тромбоцитів ($r = 0,82$). На відміну від групи пацієнтів з нормальним рівнем ШКФ, у хворих на ЦД 1 типу з рівнем ШКФ 89-60 мл/хв/1,73 м² посилювалися або утворюва-

лися значущі кореляційні зв'язки вмісту тромбоцитарних лямбда-гранул і мітохондрій з більшістю показників внутрішньосудинної активації тромбоцитів.

У хворих на ЦД 1 типу з рівнем ШКФ 59-45 мл/хв/1,73 м² виявлено суттєве зменшення частки неактивованих тромбоцитів на 44,2 % (p < 0,05) відносно контрольних значень з відповідним збільшенням вмісту активованих форм на 162,4 % (p < 0,01). Рівень агрегованих тромбоцитів був підвищеним у 2,56 разів (p < 0,01), дегранульованих – у 2,11 разів (p < 0,01) порівняно з нормальними значеннями. Вивільнення гранул тромбоцитів призводило до зниження щільності упакування альфа-гранул на 32,1 % (p < 0,05), дельта-гранул – на 39,0 % (p < 0,05), лямбда-гранул – на 25,0 % (p < 0,05) відносно контрольного рівня. Помітно зниженим виявився вміст тромбоцитарних мітохондрій – на 40,7 % (p < 0,05) у порівнянні з контролем. За формою у збагаченій на тромбоцити фракції крові хворих на

ЦД 1 типу дещо переважали нормальні дискоцити, хоча їх концентрація поступалася контрольній групі на 36,0 % (p < 0,05). При цьому був статистично вагомо підвищеним вміст патологічних форм тромбоцитів: дискоехіноцитів – у 2,33 разів, сфероцитів – у 2,82 разів, сфероехіноцитів – у 1,70 разів. Загалом, майже удвічі зростав рівень активних форм у порівнянні з контрольною групою (табл. 3).

Вміст малих циркулюючих тромбоцитарних агрегатів перевищував норму у 3,08 разів. Кількість середніх і великих агрегатів різко зростала – у 19,1 разів відносно нормального рівня. Характерним для даної групи пацієнтів була знижена концентрація нормальних за формою еритроцитів (на 24,0 %; p < 0,05) за рахунок підвищеного вмісту зворотно змінених форм (на 101,4 %; p < 0,01) та різкого збільшення незворотно трансформованих еритроцитів (у 5,5 разів) у порівнянні з контрольними показниками.

Таблиця 3
Стан морфологічних параметрів крові у контрольній групі та у хворих на ЦД 1 і 2 типу з рівнем ШКФ 59-45 мл/хв/1,73 м², M ± m

Параметри	Група контролю	ЦД 1 типу	ЦД 2 типу
Неактивовані тромбоцити (%)	76,3 ± 6,3	42,6 ± 4,9*	37,8 ± 3,6*
Агреговані тромбоцити (%)	5,9 ± 0,78	15,1 ± 1,8**	17,8 ± 1,9**
Дегранульовані форми (%)	6,5 ± 0,8	13,7 ± 1,6**	21,3 ± 2,6**
Активовані тромбоцити (%)	23,7 ± 2,1	57,4 ± 6,9**	62,2 ± 5,4**
Альфа-гранули (мкм ³ /мкм ³)	0,112 ± 0,023	0,076 ± 0,010*	0,052 ± 0,007**
Дельта-гранули (мкм ³ /мкм ³)	0,041 ± 0,008	0,025 ± 0,006*	0,022 ± 0,003*
Лямбда-гранули (мкм ²)	0,140 ± 0,023	0,105 ± 0,018*	0,086 ± 0,010*
Мітохондрії (мкм ³ /мкм ³)	0,027 ± 0,005	0,016 ± 0,003*	0,012 ± 0,002**
Дискоцити (%)	84,5 ± 2,7	54,1 ± 6,1*	53,2 ± 3,1*
Дискоехіноцити (%)	11,3 ± 1,5	26,3 ± 2,3**	31,4 ± 2,9**
Сфероцити (%)	3,05 ± 0,43	8,61 ± 1,2**	10,08 ± 1,94**
Сфероехіноцити (%)	1,58 ± 0,23	2,69 ± 0,35**	3,12 ± 0,47**
Біполярні тромбоцити (%)	0,51 ± 0,08	0,73 ± 0,24	1,09 ± 0,15**
Активні тромбоцити (%)	16,8 ± 2,1	32,5 ± 4,7*	39,8 ± 4,2**
Малі тромбоцитарні агрегати	3,21 ± 0,51	9,90 ± 1,04**	13,92 ± 1,63**
Великі тромбоагрегати	0,15 ± 0,02	2,87 ± 0,36**	4,28 ± 0,50**
Нормальні еритроцити (%)	88,3 ± 1,1	67,1 ± 4,1*	49,1 ± 3,3*
Зворотно змінені (%)	9,1 ± 0,7	18,6 ± 1,5**	26,2 ± 2,8**
Незворотно змінені (%)	2,6 ± 0,2	14,3 ± 1,1**	23,9 ± 1,5**

Примітки: * – значуща відмінність від групи контролю (p < 0,05); ** – значуща відмінність від групи контролю (p < 0,01).

Кореляційний аналіз у групі хворих на ЦД 1 типу зі ШКФ 59-45 мл/хв/1,73 м² виявив існування суттєвих прямих зв'язків між вмістом активованих, дегранульованих і агрегованих тромбоцитів – на рівні від 0,76 до 0,89 (p < 0,01). Щільність упакування альфа-гранул зворотно і сильно корелювала з параметрами внутрішньосудинної активації тромбоцитів, а також з концентрацією тромбоцитарних агрегатів всіх розмірів. Вміст дельта-гранул зворотно корелював з

відносною кількістю агрегованих (r = -0,76; p < 0,01), дегранульованих (r = -0,72; p < 0,01) і активованих тромбоцитів (r = -0,63; p < 0,05), а також встановлював чітку пряму кореляцію з вмістом альфа-гранул (r = 0,63; p < 0,05) і лямбда-гранул тромбоцитів (r = 0,59; p < 0,05). Показник лізосомальної активності у хворих даного контингенту встановлював кореляцію помірної сили з параметрами внутрішньосудинної активації тромбоцитів, з вмістом інших типів тромбоцита-

рних гранул і рівнем малих циркулюючих агрегатів. Щільність упакування мітохондрій мала позитивний зв'язок з часткою неактивованих клітин ($r = 0,64$; $p < 0,05$), зворотний зв'язок – з вмістом дегранульованих тромбоцитів ($r = -0,67$; $p < 0,05$), що вказувало на ушкодження енергетичного апарату клітинної ланки гемостазу. Рівень агрегатоутворення малих гомогенних форм встановлював значущу кореляцію з більшістю досліджуваних морфологічних параметрів гемостазу. У хворих на ЦД 1 типу з рівнем ШКФ 59-45 мл/хв/1,73 м² агрегаційна активність у напрямку утворення середніх і великих агрегатів встановлювала пряму кореляцію з вмістом агрегованих ($r = 0,57$; $p < 0,05$) і активованих ($r = 0,61$; $p < 0,05$) тромбоцитів, а також зворотний зв'язок із щільністю упакування альфа-гранул ($r = -0,68$; $p < 0,05$).

У хворих на ЦД 2 типу з рівнем ШКФ 59-45 мл/хв/1,73 м² спостерігалось виразне зменшення концентрації неактивованих тромбоцитів на 50,5 % ($p < 0,05$) у зв'язку з різким збільшенням вмісту агрегованих і дегранульованих форм у 3,02 разів і 3,28 разів відповідно. Загалом, частка активованих тромбоцитів у 2,62 разів перевищувала контрольний рівень. У складі грануломера тромбоцитів внаслідок суттєвої дегрануляції спостерігалось значне зменшення щільності упакування всіх типів його ультраструктур: альфа-гранул – на 53,4 % ($p < 0,01$), дельта-гранул – на 46,3 % ($p < 0,05$), лізосом – на 38,6 % ($p < 0,05$), мітохондрій – на 55,6 % ($p < 0,01$) відносно нормальних показників. Фазово-контрастна морфометрія тромбоцитів визначила зменшення частки нормальних дискоцитів (на 37,0 %; $p < 0,05$), що супроводжувалось різким зростанням вмісту дискоехіноцитів (у 2,78 разів), сфероцитів (у 3,30 разів) і сфероехіноцитів (у 1,97 разів) у порівнянні з нормою. Концентрація активних тромбоцитів перевищувала контрольний рівень на 136,9 % ($p < 0,01$).

Кількість малих тромбоцитарних агрегатів у 4,34 разів перевищувала показники контрольної групи, середніх та великих агрегатів – у 28,5 разів. Вміст нормальних еритроцитів поступався показникам контрольної групи на 44,4 % ($p < 0,05$) за рахунок суттєвого зростання частки зворотно змінених еритроцитів у 2,88 разів і незворотно змінених форм у 9,19 разів у порівнянні з групою контролю.

У групі хворих на ЦД 2 типу зі ШКФ 59-45 мл/хв/1,73 м² спостерігалось існування сильних зворотних кореляційних зв'язків між часткою неактивованих і агрегованих тромбоцитів ($r = -0,92$), щільністю упакування альфа-гранул і вмістом агрегованих ($r = -0,86$), дегранульованих ($r = -0,88$) і активованих тромбоцитів ($r = -0,90$), вмістом дельта-гранул і рівнем дегранульованих

клітин ($r = -0,93$). На відміну від групи пацієнтів з нормальним рівнем ШКФ і з рівнем ШКФ 89-60 мл/хв/1,73 м² у даних хворих значно посилювалися значущі кореляційні зв'язки вмісту тромбоцитарних лямбда-гранул і мітохондрій з більшістю показників внутрішньосудинної активації тромбоцитів. Вміст малих тромбоцитарних агрегатів встановлював значущу кореляцію з більшістю досліджуваних морфологічних параметрів гемостазу, причому найбільш сильні зв'язки спостерігалися з вмістом агрегованих ($r = 0,91$; $p < 0,01$) і активованих ($r = 0,85$; $p < 0,01$) тромбоцитів, щільністю упакування альфа-гранул ($r = -0,85$; $p < 0,01$) і дельта-гранул ($r = -0,88$; $p < 0,01$). Вміст середніх і великих тромбоцитарних агрегатів також статистично значуще корелював з більшістю досліджуваних ультраструктурних параметрів тромбоцитів.

Підсумок

Кількісна характеристика морфологічних особливостей тромбоцитарного гемостазу виявила ранні прояви ушкодження структури тромбоцитів, які відбуваються за умов нормального рівня ШКФ у хворих на ЦД 1 і 2 типу. Підвищена дегрануляція альфа-гранул і зростання місту циркулюючих тромбоцитарних агрегатів на тлі суттєвої активації тромбоцитів за гіаліновим типом є найбільш чутливими ознаками порушення гемостазу у пацієнтів без клінічних ознак діабетичної хвороби нирок. Ступінь патоморфологічних змін тромбоцитів у хворих на ЦД 2 типу перевищує такий у групі хворих на ЦД 1 типу. З прогресуванням діабетичної нефропатії спостерігається суттєве поглиблення порушень тромбоцитарного гемостазу із залученням ультраструктурних ушкоджень еритроцитів і лейкоцитів, масивною дегрануляцією тромбоцитів, утворенням численних складних тромбоцитарних агрегатів, ущільненням кореляційних зв'язків між більшістю морфологічних параметрів, що характеризують гемостатичний профіль у хворих на ЦД 1 і 2 типу.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з аналізом взаємозв'язку між клініко-лабораторними та морфологічними критеріями, що визначають стан функції нирок, ендотеліальної функції та тромбоцитарного гемостазу у хворих на ЦД.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної теми «Особливості коморбідних станів при ендокринних захворюваннях» (номер державної реєстрації 0116U004964).

Літературні джерела References

1. Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 2015;6(13):1246–58. doi: 10.4239/wjd.v6.i13.1246.
2. Donnelly R, Emsly-Smith AM, Gardner ID, Morris AD. Vascular complications of diabetes. *BMJ*. 2000;3:1062-6.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international*. 2013;3:1–150.
4. Pretorius E, Mbotwe S, Kell DB. Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) reverses the amyloid state of fibrin seen in plasma of type 2 diabetics with cardiovascular co-morbidities. *Sci Rep*. 2017;7(1):9680. doi: 10.1038/s41598-017-09860-4.
5. Torimoto K, Okada Y, Mori H, Tanaka Y. Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;13:18-24.
6. Pertseva NO. [Ultrastructural features of platelets in the patients with diabetes mellitus type 2 in a decompensation with arterial hypertension under correction of arterial blood pressure with losartan]. *Morphologia*. 2012;6(2):43-9. Ukrainian.
7. Dzyak GV, Pertseva NO. [Quantitative morphological characteristics of intravascular platelet activity in patients with diabetes mellitus type 2 with arterial hypertension under losartan treatment]. *Morphologia*. 2012;6(4):39-52. Ukrainian.
8. Pertseva NO. [Dynamics of platelet ultrastructural changes under correction of arterial blood pressure with losartan in patients with diabetes mellitus in a subcompensation]. *Morphologia*. 2012;6(3):43-50. Ukrainian.
9. Morel A, Rywaniak J, Bijak M, Miller E, Niwald M, Saluk H. Flow cytometric analysis reveals the high levels of platelet activation parameters in circulation of multiple sclerosis patients. *J. Mol Cell Biochem*. 2017;430(1-2):69-80.
10. Tverdokhle IV, Pertseva NO, Turliun TS. [Dynamics of morphological changes of platelet granules in patients with hypertension and high cardiovascular risk in applying losartan potassium]. *Morphologia*. 2014;8(2):61-6. Ukrainian.
11. Pertseva NO, Tverdokhle IV. Tsukrovyy diabet 2 typu: endotelial'na funktsiya ta trombocytarnyy hemostaz [Type 2 diabetes mellitus: endothelial function and platelet hemostasis]. Kyiv : Doktor-media grup; 2016. 420 p. Ukrainian.
12. Soma P, Swanepoel AC, du Plooy JN, Mqoco T, Pretorius E. Flow cytometric analysis of platelets type 2 diabetes mellitus reveals angry platelets. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):52. doi: 10.1186/s12933-016-0373-x.
13. Soma P, Pretorius E. Interplay between ultrastructural findings and atherothrombotic complications in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:96. doi: 10.1186/s12933-015-0261-9.
14. Pertseva NO, Chub DI. [Early diagnosis of progressing of diabetic nephropathy in patients with diabetes 1 type using clinical and laboratory indicators]. *Urology*. 2018;22(1):54-61. Ukrainian.
15. Sawatzke CL, Solomons CC. Fixation and embedding of small volumes of platelets for transmission electron microscopy. *J Clin Pathol*. 1980;33(6):600-2.
16. Mironov AA, Komissarchik YuYa, Mironov VA. *Metodyi elektronnoy mikroskopii v biologii i meditsine: Metodicheskoe rukovodstvo*. [Electron microscopy methods in biology and medicine : Methodological Guide]. St. Petersburg: Science; 1994. 400 p. Russian.
17. Kuo J. *Electron microscopy: methods and protocols*. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc. 2007. 608 p.
18. Nikonenko A.G. *Vvedeniye v kolichestvennyu gistologiyu* [Introduction to quantitative histology]. Kyiv : Knyga-plus; 2013. 256 p. Russian.
19. Medvedev IV, Kumova TA. [Weakening aggregability platelets in hypertensive patients with metabolic syndrome on a background of losartan]. *Russ J Cardiol*. 2008;5:53-5. Russian.
20. Lakin GF. *Biometriya* [Biometrics: 4th ed.]. Moskva : Vysshaya shkola; 1990. 352 p. Russian.

Перцева Т.О., Твердохліб І.В., Чуб Д.І. Кількісна морфологічна характеристика тромбоцитарного гемостазу у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу в залежності від швидкості клубочкової фільтрації.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Використання лише комплексу клініко-лабораторних параметрів, що характеризують стан нирок та ліпідемічний профіль з анамнестичними даними для визначення початкових проявів функціональної неспроможності нирок, не є достатнім. Це обумовлює необхідність пошуку нових, більш інформативних маркерів ризику розвитку та прогресування діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 1 типу, якими можуть стати маркери ендотеліальної дисфункції та морфологічні показники стану тромбоцитарного гемостазу. **Мета** дослідження полягає в аналізі кількісних показників тромбоцитарного гемостазу у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу в залежності від швидкості клубочкової фільтрації. **Методи.** За допомогою трансмісійної електронної мікроскопії та фазово-контрастної

мікроскопії кількісно оцінено стан тромбоцитарного гемостазу в крові 66 хворих на цукровий діабет 1 типу та 58 хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від швидкості клубочкової фільтрації. **Результати.** Кількісна характеристика морфологічних особливостей тромбоцитарного гемостазу виявила ранні прояви uszkodження структури тромбоцитів, які відбуваються за умов нормального рівня швидкості клубочкової фільтрації у хворих на цукровий діабет 1 і 2 типу. Підвищена дегрануляція альфа-гранул і зростання вмісту циркулюючих тромбоцитарних агрегатів на тлі суттєвої активації тромбоцитів за гіаліновим типом є найбільш чутливими ознаками порушення гемостазу у пацієнтів без клінічних ознак діабетичної хвороби нирок. Ступінь патоморфологічних змін тромбоцитів у хворих на цукровий діабет 2 типу перевищує такий у групі хворих на цукровий діабет 1 типу. З прогресуванням діабетичної нефропатії спостерігається суттєве поглиблення порушень тромбоцитарного гемостазу із залученням ультраструктурних ушкоджень еритроцитів і лейкоцитів, масивною дегрануляцією тромбоцитів, утворенням численних складних тромбоцитарних агрегатів, ущільненням кореляційних зв'язків між більшістю морфологічних параметрів, що характеризують гемостатичний профіль у хворих на цукровий діабет 1 і 2 типу. **Підсумок.** Морфологічні зміни тромбоцитарного гемостазу у хворих на цукровий діабет відбуваються до клінічних проявів діабетичної хвороби нирок і чітко корелюють з глибиною діабетичної нефропатії на етапах її розвитку.

Ключові слова: цукровий діабет 1 і 2 типу, діабетична нефропатія, тромбоцитарний гемостаз, активація тромбоцитів, тромбоцитарні агрегати, ультраструктурні зміни.

Перцева Т.О., Твердохлеб И.В., Чуб Д.И. Количественная морфологическая характеристика тромбоцитарного гемостаза у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа в зависимости от скорости клубочковой фильтрации.

РЕФЕРАТ. Актуальность. Использование лишь комплекса клинико-лабораторных параметров, характеризующих состояние почек и липидемический профиль с анамнестическими данными для определения начальных проявлений функциональной несостоятельности почек, не является достаточным. Это обуславливает необходимость поиска новых, более информативных маркеров риска развития и прогрессирования диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа, которыми могут стать маркеры эндотелиальной дисфункции и морфологические показатели состояния тромбоцитарного гемостаза. **Цель** исследования заключается в анализе количественных показателей тромбоцитарного гемостаза у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа в зависимости от скорости клубочковой фильтрации. **Методы.** С помощью трансмиссионной электронной микроскопии и фазово-контрастной микроскопии количественно оценено состояние тромбоцитарного гемостаза в крови 66 больных сахарным диабетом 1 типа и 58 больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от скорости клубочковой фильтрации. **Результаты.** Количественная характеристика морфологических особенностей тромбоцитарного гемостаза выявила ранние проявления повреждения структуры тромбоцитов, которые осуществляются в условиях нормального уровня скорости клубочковой фильтрации у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. Повышенная дегрануляция альфа-гранул и нарастание содержания циркулирующих тромбоцитарных агрегатов на фоне существенной активации тромбоцитов по гиалиновому типу являются наиболее чувствительными признаками нарушения гемостаза у пациентов без клинических признаков диабетической болезни почек. Степень патоморфологических изменений тромбоцитов у больных сахарным диабетом 2 типа превышает таковой в группе больных сахарным диабетом 1 типа. С прогрессированием диабетической нефропатии наблюдается существенное углубление нарушений тромбоцитарного гемостаза с привлечением ультраструктурных повреждений эритроцитов и лейкоцитов, массивной дегрануляцией тромбоцитов, образованием многочисленных сложных тромбоцитарных агрегатов, уплотнением корреляционных связей между большинством морфологических параметров, характеризующих гемостатический профиль у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. **Заключение.** Морфологические изменения тромбоцитарного гемостаза у больных сахарным диабетом происходят еще до клинических проявлений диабетической болезни почек и четко коррелируют с глубиной диабетической нефропатии на этапах ее развития.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 и 2 типа, диабетическая нефропатия, тромбоцитарный гемостаз, активация тромбоцитов, тромбоцитарные агрегаты, ультраструктурные изменения.