

Изучение цГМФ- и цАМФ-зависимых сигнальных систем в инсулинопосредованной агрегации тромбоцитов у пациентов с сердечной недостаточностью и метаболическими нарушениями

Огуркова О.Н., Сулова Т.Е., Ситожевский А.В., Кошельская О.А.

Research of cGMP- and cAMP-dependent intracellular signaling systems in the insulin-mediated regulation of platelets aggregation activity in patients with heart failure and metabolic disturbances

Ogurkova O.N., Suslova T.Ye., Sitoshevsky A.V., Koshelskaya O.A.

НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск

© Огуркова О.Н., Сулова Т.Е., Ситожевский А.В., Кошельская О.А.

Представлены данные исследования цГМФ- и цАМФ-зависимых внутриклеточных сигнальных систем в инсулинопосредованной регуляции агрегационной активности тромбоцитов у 25 пациентов с сердечной недостаточностью и метаболическими нарушениями (сахарный диабет 2-го типа), в контрольную группу было включено 15 здоровых добровольцев. Для оценки цАМФ- и цГМФ-зависимых внутриклеточных сигнальных систем в реализации антиагрегационного эффекта инсулина использовали 3-изобутил-1-метил-ксантин (ИБМХ) — ингибитор фосфодиэстеразы V и IV, форсколин — стимулятор аденилатциклазы, запринаст — специфический ингибитор фосфодиэстеразы V. Наиболее выраженный эффект на снижение агрегации изолированных тромбоцитов оказали модификаторы системы аденилатциклазы — цАМФ — ИБМХ и форсколин.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечная недостаточность, тромбоциты, агрегация, вторичные мессенджеры.

Data of the study of cGMP- and cAMP-dependent intracellular signaling systems in the insulin-mediated regulation of the platelet aggregation activity in 25 patients with DM2 and heart failure are presented. 15 healthy volunteers were recruited as a control group. To estimate cAMP- and cGMP-dependent intracellular signaling systems in the realization of insulin antiaggregational effect we used 3-isobutyl-1-methyl-xanthine — inhibitor of the phosphodiesterase V and IV, forskolin — stimulator of adenylate cyclase, zaprinast — specific inhibitor of the phosphodiesterase V. Modifiers of the adenylate cyclase/cAMP system — IBMX and forskolin — had the most prominent effect on the reduction of the aggregation of the isolated platelets.

Key words: diabetes mellitus, heart failure, platelets, aggregation, secondary messengers.

УДК 616.12-008.46-098:616.155.2:576.35

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД-2) сопровождается активацией коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза, что существенно ускоряет развитие сердечно-сосудистых осложнений при этой патологии. Известно, что поражение миокарда в случае ассоциации хронической сердечной недостаточности с СД-2 сопровождается не только нарушением согласованности процессов сокращения и расслабления сердечной мышцы, приводящим к снижению насосной функции сердца, глубоки-

ми нарушениями энергетического метаболизма, но и изменением сосудов сердца в виде микро- и макроангиопатий и нарушением микроциркуляции.

Активация тромбоцитов может играть существенную роль в прогрессировании сердечной недостаточности вследствие образования микротромбов в микрососудистом русле миокарда [3, 6]. Несмотря на определенные достижения в области изучения патогенеза, клиники и лечения, сердечная недостаточность по-прежнему остается самым распространенным, тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнени-

ем всех заболеваний сердечно-сосудистой системы. Как известно, адгезия и агрегация тромбоцитов являются начальными этапами образования тромбоцитарного агрегата. Одновременно с адгезией тромбоцитов под действием внешних стимулов, таких, например, как коллаген, тромбин и адреналин, для которых на мембранах тромбоцитов имеются специфические рецепторы, происходит их агрегация. Другими активаторами тромбоцитов являются аденозиндифосфат (АДФ), тромбоксан А2 и серотонин, которые высвобождаются из самих тромбоцитов и для которых также существуют специфические рецепторы. Результаты ряда работ свидетельствуют о повышенной чувствительности тромбоцитов больных с сахарным диабетом 2-го типа и сердечной недостаточности к различным индукторам агрегации, включая АДФ, тромбин и коллаген [5, 9]. Активирование тромбоцитов — очень важный этап гемостатического процесса, так как он лежит в основе не только нормального гемостаза, но и патологического образования тромбов. Инсулинорезистентность является важным звеном патогенеза сахарного диабета 2-го типа. Она тесно связана с сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, протромботический статус, вносящими существенный вклад в развитие ишемической болезни сердца при сахарном диабете [6, 11].

Известно, что тромбоциты, как и многие другие клетки, являются объектом действия инсулина. Тромбоциты содержат рецепторы к инсулину, который у здоровых людей снижает чувствительность тромбоцитов к таким индукторам агрегации, как АДФ, коллаген, тромбоцитарноактивирующий фактор. Установлено, что реализация антиагрегационных эффектов инсулина может осуществляться с помощью различных внутриклеточных механизмов. Главные эффекты инсулина на тромбоциты заключаются в ингибировании Ca^{2+} -выхода, особенно из внутриклеточных депо в цитозоль- с последующим снижением агонистстимулированной агрегации и сосудистым сокращением [2, 10, 16].

Согласно данным литературы, человеческие тромбоциты, инкубированные с физиологическими концентрациями инсулина в течение 3—20 мин, отвечали снижением агрегации на агонисты: АДФ, адреналин, коллаген. Также инсулин снижает ангиотензин II и тромбининдуцированную агрегацию тромбоцитов. Действие инсулина на тромбоциты заключается в NO-

опосредованном увеличении циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), снижении Ca^{2+} -тока, вызываемого Ca^{2+} -мобилизующими агентами, снижении агонистстимулируемой агрегации, увеличении связывания антиагрегационных простагландинов с тромбоцитами, снижению связывания катехоламинов с тромбоцитами со снижением адреналин-индуцированной агрегации. Снижение количества и чувствительности рецепторов к инсулину на тромбоцитах больных СД-2 предположительно может быть причиной гиперактивации тромбоцитов. С другой стороны, снижение чувствительности тромбоцитов к инсулину может обуславливаться нарушением внутриклеточной передачи сигнала инсулином системой вторичных мессенджеров [7, 15].

Между тем недостаточно изучена роль нарушения внутриклеточной передачи сигнала инсулином системой вторичных мессенджеров в механизмах изменения агрегационной активности тромбоцитов при сочетании сахарного диабета 2-го типа и сердечной недостаточности. В связи с этим целью работы — исследование оценки состояния цГМФ- и цАМФ-зависимых внутриклеточных сигнальных систем в инсулиноопосредованной регуляции агрегационной активности тромбоцитов пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) и сердечной недостаточностью.

Материал и методы

В исследование были включены 25 пациентов с сердечной недостаточностью и метаболическими нарушениями, в контрольную группу вошли 15 здоровых добровольцев, группы пациентов и здоровых добровольцев были сопоставимы по возрасту (55 ± 5 лет). Для верификации диагноза всем пациентам проводили комплексное клиничко-инструментальное и лабораторное обследование. В исследование включались больные СД-2 легкого течения и средней степени тяжести. Диагноз «сахарный диабет 2-го типа» у всех пациентов был установлен в соответствии с критериями современной классификации сахарного диабета (Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2002) и методических рекомендаций федеральной программы «Сахарный диабет» (2002). Тяжесть диабета устанавливалась в соответствии с методическими рекомендациями фе-

деральной программы «Сахарный диабет» (2002) с учетом наличия микро- и макрососудистой патологии, а также ассоциированных заболеваний. У всех включенных в исследование пациентов были диагностированы клинические признаки сердечной недостаточности I—II функционального класса (NYHA). Диагноз «хроническая сердечная недостаточность» (ХСН) устанавливался с учетом Национальных рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН 2002 г. (второй пересмотр) с использованием критериев Нью-Йоркской ассоциации сердца (функциональные классы — ФК NYHA).

Для выделения тромбоцитов использовали периферическую венозную кровь, забранную из локтевой вены утром натощак в пластиковые пробирки, содержащие антикоагулянт (цитрат натрия 3,8%), в соотношении 1 часть антикоагулянта на 9 частей крови. Кровь тщательно перемешивали с антикоагулянтом путем плавного покачивания. Для получения обогащенной тромбоцитами плазмы забранную кровь подвергали центрифугированию при 1 500 об/мин в течение 7 мин. Отбирали надосадочный слой — богатую тромбоцитами плазму. В полученную плазму добавляли простагландин E₁ и гепарин в конечной концентрации 1 мкмоль и 6,4 ЕД/мл соответственно, плазму инкубировали 15 мин при температуре 37 °С, затем центрифугировали 15 мин при 3 000 об/мин. Надосадок сливали, суспензию тромбоцитов отмывали в свежеприготовленном буфере, содержащем 136,8 ммоль NaCl, 2,8 ммоль KCl, 11,9 ммоль NaHCO₃, 1,1 ммоль MgCl₂, 0,33 ммоль NaH₂PO₄, 1 ммоль CaCl₂, 11,2 ммоль глюкозы, 3,5 мг в 1 мл БСА, 1 мкмоль простагландина E₁, 6,4 ЕД/мл гепарина и 0,5 ЕД/мл апиразы, pH 7,4, затем клетки еще раз отмывали в том же буфере, но не содержащем простагландина E₁, гепарина и апиразы [1, 8]. Количество тромбоцитов в суспензии подсчитывали на гематологическом анализаторе Micros, США. Конечная концентрация тромбоцитов в суспензии, использованной для изучения агрегации, составляла 100 · 10⁶ клеток в 1 мл буфера.

Агрегационную активность изолированных тромбоцитов исследовали с помощью метода Г. Борна (1962) в модификации З.А. Габасова (1989) на двухканальном лазерном анализаторе 220 LA («НПФ Биола», Россия) [1]. Изолированные тромбоциты инкубировали с инсулином человека (10⁻⁹ моль) (Sigma, США) в течение 60 мин. Для оценки цАМФ- и цГМФ-

зависимых внутриклеточных сигнальных систем в реализации антиагрегационного эффекта инсулина использовали 3-изобутил-1-метил-ксантин — ингибитор фосфодиэстеразы V и IV в концентрации 0,5 ммоль, форсколин — стимулятор аденилатциклазы в концентрации 10⁻⁵ моль, запринаст — специфический ингибитор фосфодиэстеразы V в концентрации 100 мкмоль/л. Для индукции агрегации использовали коллаген в конечной концентрации 2 мг/мл. Оценивали следующие параметры агрегации: степень и скорость агрегации по кривой светопропускания и по кривой среднего размера агрегатов.

Достоверность различий оценивали с помощью непараметрических методов Манна—Уитни и Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

В проведенном исследовании обнаружено, что изолированные тромбоциты пациентов с сердечной недостаточностью и СД-2 и здоровых добровольцев, инкубированные с инсулином в физиологической концентрации 10⁻⁹ моль, отвечали снижением степени и скорости коллагениндуцированной агрегационной активности клеток по кривым среднего размера агрегатов и светопропускания (табл. 1—3). Тромбоциты, как и многие другие клетки, являются объектом действия инсулина. Известно, что тромбоциты содержат рецепторы к инсулину, который у здоровых людей снижает чувствительность тромбоцитов к индукторам агрегации (АДФ, коллаген, тромбоцитактивирующий фактор). Полученные данные позволяют сделать заключение, что инсулин снижает коллагениндуцированную агрегационную активность тромбоцитов у больных с сердечной недостаточностью и метаболическими нарушениями. Установлено, что реализация антиагрегационных эффектов инсулина может осуществляться с помощью различных внутриклеточных механизмов [4, 8, 12, 14]. Один из таких механизмов предположительно опосредован циклическими нуклеотидами. В проведенном исследовании для оценки участия цГМФ- и цАМФ-зависимых внутриклеточных сигнальных систем к изолированным тромбоцитам, инкубированным с инсулином, добавляли неспецифический блокатор цГМФ- и цАМФ-зависимых фосфодиэстераз IV и V — 3-изобутил-1-метил-ксантин (IBMX), а также специфический блокатор цГМФ-

зависимой фосфодиэстеразы V — запринаст. Клетки инкубировали с указанными модификаторами в течение 3 мин. В проведенных экспериментах действие ингибиторов фосфодиэстераз (ФДЭ) приводило к увеличению внутриклеточной концентрации циклических нуклеотидов.

Добавление IBMX и запринаста к изолированным тромбоцитам приводит к значительному снижению коллагениндуцированной агрегации клеток как в группе пациентов, так и в группе здоровых добровольцев (табл. 1 и 2).

Таблица 1

Параметры коллагениндуцированной агрегации изолированных тромбоцитов при добавлении в реакционную среду инсулина и 3-изобутил-1-метил-ксантина у пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом и здоровых добровольцев

| Параметр | Пациенты | | | | Здоровые добровольцы | | | |
|---|------------|-------------|--------------|--------------|----------------------|-------------|--------------|--------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Степень агрегации по кривой среднего размера агрегатов, отн. ед. | 5,7 ± 0,5 | 4,7 ± 0,6* | 1,30 ± 0,01* | 1,22 ± 0,01* | 5,4 ± 1,4 | 4,8 ± 1,0* | 1,30 ± 0,03* | 1,33 ± 0,29* |
| Степень агрегации по кривой свето-пропускания, % | 42,8 ± 4,6 | 39,6 ± 4,4* | 7,80 ± 1,02* | 1,57 ± 0,66* | 47,7 ± 5,5 | 36,4 ± 5,2* | 8,20 ± 1,22* | 0,16 ± 0,01* |
| Скорость агрегации по кривой среднего размера агрегатов, отн. ед./мин | 13,7 ± 1,7 | 11,3 ± 1,8* | 0,48 ± 0,01* | 0,40 ± 0,01* | 12,8 ± 3,7 | 8,0 ± 1,0* | 0,58 ± 0,01* | 0,57 ± 0,02* |
| Скорость агрегации по кривой свето-пропускания, %/мин | 36,4 ± 5,2 | 32,8 ± 5,1* | 2,21 ± 0,24* | 4,95 ± 1,92* | 39,9 ± 7,7 | 22,8 ± 5,0* | 2,85 ± 0,14* | 5,51 ± 0,48* |

Примечание. 1 — коллаген, 2 нг/мл; 2 — коллаген и инсулин, 10^{-9} моль; 3 — коллаген и IBMX, 0,5 ммоль; 4 — коллаген и инсулин, 10^{-9} моль, и IBMX, 0,5 ммоль.

* Здесь и в табл. 2 $p \leq 0,05$ по сравнению с экспериментом без модификаторов.

Таблица 2

Параметры коллагениндуцированной агрегации изолированных тромбоцитов при добавлении в реакционную среду инсулина и запринаста у пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом и здоровых добровольцев

| Параметр | Пациенты | | | | Здоровые добровольцы | | | |
|---|------------|-------------|-------------|-------------|----------------------|-------------|-------------|-------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Степень агрегации по кривой среднего размера агрегатов, отн. ед. | 5,7 ± 0,5 | 4,7 ± 0,6* | 4,9 ± 0,9 | 4,5 ± 0,9* | 5,4 ± 1,4 | 4,8 ± 1,0 | 4,9 ± 0,8 | 3,0 ± 1,0* |
| Степень агрегации по кривой свето-пропускания, % | 42,8 ± 4,6 | 39,6 ± 4,4* | 25,2 ± 4,2* | 24,5 ± 7,0* | 47,7 ± 5,5 | 36,4 ± 5,2* | 24,1 ± 3,2* | 14,0 ± 2,0* |
| Скорость агрегации по кривой среднего размера агрегатов, отн. ед./мин | 13,7 ± 1,7 | 11,3 ± 1,8* | 11,6 ± 3,4* | 9,5 ± 3,3* | 12,8 ± 3,7 | 8,0 ± 1,0* | 10,7 ± 2,4* | 4,6 ± 1,9* |
| Скорость агрегации по кривой свето-пропускания, %/мин | 36,4 ± 5,2 | 32,8 ± 5,1* | 19,7 ± 3,5* | 20,6 ± 5,4* | 39,9 ± 7,7 | 22,8 ± 5,0* | 20,1 ± 2,5* | 17,5 ± 2,7* |

Примечание. 1 — коллаген, 2 нг/мл; 2 — коллаген и инсулин, 10^{-9} моль; 3 — коллаген и запринаст, 100 ммоль/л; 4 — коллаген и инсулин, 10^{-9} моль, и запринаст, 100 ммоль/л.

В присутствии неспецифического ингибитора фосфодиэстераз IV и V — IBMX отмечено более сильное подавление агрегации тромбоцитов, чем при добавлении запринаста, селективного ингибитора ФДЭ V, инактивирующей цГМФ. Это подтверждает участие в агрегации тромбоцитов как цГМФ-, так и цАМФ-зависимых механизмов. Добавление ингибиторов ФДЭ к тромбоцитам, преинкубированных с инсулином в физиологической концентрации 10^{-9} моль, приводит к еще более выраженному снижению коллагениндуцированной агрегации тромбоцитов как

в группе пациентов, так и в группе здоровых добровольцев.

Главные эффекты инсулина на тромбоциты заключаются в ингибировании Ca^{2+} -выхода, особенно из внутриклеточных депо в цитозоль, с последующим снижением агонистстимулированной агрегации [8]. Известно также, что действие инсулина на клетки может быть опосредовано оксидом азота, который связывается со специфическими рецепторными сайтами гема растворимой цитоплазматической гуанилатциклазы, что приводит к увеличению цГМФ и снижению агрегации в тромбоцитах, расслаблению гладкомы-

сечных клеток [13, 14]. Вероятно, обнаруженное усиление антиагрегационного эффекта может быть связано с действием ингибиторов фосфодиэстераз и опосредовано оксидом азота. В экспериментах с использованием стимулятора аденилатциклазы — форсколина — обнаружено значительное снижение агрегации изолированных тромбоцитов по кривым светопропускания и среднего размера агрегатов как в группе пациентов,

так и в группе здоровых добровольцев (табл. 3). Вероятно, увеличение уровня внутриклеточного цАМФ приводит к ингибированию фосфолипазы С, снижению образования инозитолтрифосфата и диацилглицерола, снижению выхода Ca^{2+} из внутриклеточного депо, снижению активации тромбоцитов, что в итоге вызывает выраженное снижение агрегации тромбоцитов.

Таблица 3

Параметры коллагениндуцированной агрегации изолированных тромбоцитов при добавлении в реакционную среду инсулина и форсколина у пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом и здоровых добровольцев

| Параметр | Пациенты | | | | Здоровые добровольцы | | | |
|---|------------|-------------|-------------|-------------|----------------------|-------------|------------|--------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Степень агрегации по кривой среднего размера агрегатов, отн. ед. | 5,7 ± 0,5 | 4,7 ± 0,6* | 1,7 ± 0,1* | 1,7 ± 0,1* | 5,4 ± 1,4 | 4,8 ± 1,0 | 1,4 ± 0,0* | 1,30 ± 0,01* |
| Степень агрегации по кривой светопропускания, % | 42,8 ± 4,6 | 39,6 ± 4,4* | 5,4 ± 0,8* | 6,3 ± 0,8* | 47,7 ± 5,5 | 36,4 ± 5,2* | 0,8 ± 0,0* | 0,80 ± 0,01* |
| Скорость агрегации по кривой среднего размера агрегатов, отн. ед./мин | 13,7 ± 1,7 | 11,3 ± 1,8* | 1,5 ± 0,1* | 1,5 ± 0,1* | 12,8 ± 3,7 | 8,0 ± 1,0* | 0,8 ± 0,0* | 0,90 ± 0,01* |
| Скорость агрегации по кривой светопропускания, %/мин | 36,4 ± 5,2 | 32,8 ± 5,1* | 18,8 ± 2,2* | 20,4 ± 1,7* | 39,9 ± 7,7 | 22,8 ± 5,0* | 2,8 ± 0,0* | 3,01 ± 0,10* |

Примечание. 1 — коллаген, 2 нг/мл; 2 — коллаген и инсулин, 10^{-9} моль; 3 — коллаген и форсколин, 10^{-5} моль; 4 — коллаген и инсулин, 10^{-9} моль, и форсколин, 10^{-5} моль.

* $p \leq 0,05$ по сравнению с экспериментом коллагениндуцированной агрегации без модификаторов.

Совместное влияние инсулина и модификаторов системы цАМФ на агрегацию тромбоцитов показало, что степень и скорость коллагениндуцированной агрегационной активности клеток по кривым среднего размера агрегатов и светопропускания существенно снижалась как в группе пациентов, так и в группе здоровых добровольцев. Наиболее выраженный эффект на снижение агрегации изолированных тромбоцитов оказали модификаторы системы аденилатциклазы — цАМФ IBMX и форсколин.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать заключение, что более выраженное снижение коллагениндуцированной агрегации наблюдается при совместном добавлении инсулина и ингибиторов фосфодиэстераз в среде инкубации, что свидетельствует в пользу синергизма действия индукторов. Отсутствие различий в параметрах агрегации изолированных тромбоцитов между группой пациентов и здоровых добровольцев может свидетельствовать о том, что метаболические нарушения не привели к нарушению

функционирования системы аденилатциклазы — цАМФ и цГМФ в тромбоцитах пациентов при сердечной недостаточности и метаболических нарушениях.

Статья подготовлена по материалам исследований, финансируемых Министерством образования и науки в рамках ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007—2012 гг.»

(ГК № 02.527.11.0007) и гранта седьмой рамочной программы ЕС (№ 241558).

Литература

1. Габбасов З.А., Попов Е.Г., Гаврилов И.Ю. // Лабораторное дело. 1989. № 10. С.15—18.
2. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. СПб., 2000. 227 с.
3. Banga J.D., Sixma J.J. Diabetes mellitus, vascular disease and thrombosis // Clin. Haematol. 2001. V. 15, № 2. P. 465—492.
4. Bedard S., B. Marcotte Insulin inhibition iNOS in the skeletal muscle cell // Diabetologia. 2008. V. 12. P. 125—129.

5. *Betteridge D.J., El Tahir K.E., Reckless J.P., Williams K.I.* Platelets from diabetic subjects show diminished sensitivity to prostacyclin // *Eur. J. Clin. Invest.* 1992. V. 12. P. 95—398.
6. *DeFronzo R.A., Ferranini E.* Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease // *Diabetes Care.* 2001. V. 14. P. 173—194.
7. *Dode-Boger S.M., Boger R.H., Galland A., Frolich J.C.* Differential inhibition of human platelet aggregation and thromboxane A₂ formation by L-arginine *in vivo* and *in vitro* // *Naunyn-Schmiedeberg archives of pharmacology.* 1998. V. 357, № 4. P. 143—150.
8. *Gresele P., Page C., Fuster V. et al.* Platelets. Cambridge, United Kingdom: Cambridge Academy Press. 2002.
9. *Harrison H.E., Reece A.H., Johnson M.* Effect of insulin treatment on prostacyclin in experimental diabetes // *Diabetologia.* 1980. V. 18. P. 65—68.
10. *Inada H., Shindo H., Tawata M., Onaya T.* cAMP regulates nitric oxide production and ouabain sensitive Na⁺, K⁺-ATPase activity in SH-SY5Y human neuroblastoma cells // *Diabetologia.* 2008. V. 41, № 3. P. 1451—1458.
11. *Kutti J., Wadenvik H., Henestam B., Stenstrom G.* Evaluation of platelet reactivity in diabetes mellitus // *Acta Med. Scand.* 1986. V. 219. P. 195—199.
12. *Rupprecht H.-J.* Adenosine diphosphate receptor antagonists: from pharmacology to clinical practice // *Europ. Heart J.* 2000. V. 2, № E. P. 1—5.
13. *Saltiel A.R., Kahn C.R.* Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism // *Nature.* 2001. V. 414. P. 799—806.
14. *Serebruany V.L., McKenzie M.E., Meister A.F. et al.* Failure of Platelet Parameters and Biomarkers to Correlate Platelet Function to Severity and Etiology of Heart Failure in Patients Enrolled in the EPCOT Trial // *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002. V. 32. P. 8—15.
15. *Trovati M., Anfossi G., Cavalot F. et al.* Insulin directly reduces platelet sensitivity to aggregating agents. *Studies in vitro* and *in vivo* // *Diabetes.* 2001. V. 37, № 6. P. 780—786.
16. *Udvardy M., Pfliegler G., Rak K.* Platelet insulin receptor determination in noninsulin dependent diabetes mellitus // *Experientia.* 2000. V. 41. P. 422—423.

Поступила в редакцию 21.02.2012 г.

Утверждена к печати 30.05.2012 г.

Сведения об авторах

- О.Н. Огуркова** — канд. мед. наук, науч. сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).
- Т.Е. Сулова** — канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).
- А.В. Ситожевский** — канд. мед. наук, науч. сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).
- О.А. Кошельская** — д-р мед. наук, профессор, вед. научный сотрудник отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

Для корреспонденции

Огуркова Оксана Николаевна, тел. (3822) 55-83-85, факс (3822) 55-50-57; e-mail: oon@cardio.tsu.ru