

Циркулирующие предшественники эндотелиальных клеток при нарушенном углеводном обмене у больных ишемической болезнью сердца

¹Руда М.М., ¹Арефьева Т.И., ²Соколова А.В., ²Шестакова М.В., ¹Карпов Ю.А., ¹Парфенова Е.В.

¹ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва
(директор — академик РАН и РАМН Е.И. Чазов)

²ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Цель. По современным представлениям, циркулирующие предшественники эндотелиальных клеток (ПЭК) играют важную роль в восстановлении поврежденного сосудистого эндотелия и миокарда, а также в неоваскуляризации ишемизированных тканей. Целью исследования было изучить влияние нарушенного углеводного обмена (НУО) на количество циркулирующих предшественников эндотелиальных клеток у больных с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС).

Материалы и методы. Количество ПЭК методом поточной цитофлуориметрии, концентрацию инсулина и С-пептида методом ИФА определяли у 78 больных 40–69 лет (средний возраст $55,5 \pm 0,9$ лет). 17 лиц без ИБС и без НУО вошли в группу контроля, 33 пациента — в группу стабильной стенокардии (СС) (из них 48% — с НУО) и 28 — в группу острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбнST) (из них 39% с НУО).

Результаты. Количество ПЭК оказалось снижено у обеих групп больных ИБС в сравнении с этим показателем у группы контроля: на 23% — при СС ($p < 0,05$) и на 43% — при ОКСбнST ($p < 0,001$). Более того, у больных с ОКСбнST количество ПЭК было на 26% ниже, чем в группе СС ($p < 0,05$). У больных СС с НУО отмечалось достоверное снижение ПЭК по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) и тенденция к снижению по сравнению с той же группой без нарушения углеводного обмена ($p = \text{нд}$). Значимых различий в числе этих клеток у больных с ОКСбнST в зависимости от наличия или отсутствия НУО не найдено. Отмечена отрицательная корреляция между количеством ПЭК и уровнем глюкозы крови во всей выборке ($r = -0,23$, $p = 0,04$); числом ПЭК и уровнем инсулина у больных СС ($r = -0,48$, $p = 0,01$).

Заключение. В периферической крови больных ИБС количество ПЭК снижено, причем наименьшее их число определяется у больных с ОКСбнST. При СС наиболее выраженное снижение количества циркулирующих CD34+ клеток наблюдается у лиц с НУО, тогда как в группе ОКСбнST значимого влияния НУО на количество ПЭК не выявлено. Тем не менее чем выше уровень глюкозы в крови, тем меньше количество циркулирующих CD34+ клеток в крови.

Ключевые слова: циркулирующие предшественники эндотелиальных клеток, нарушенный углеводный обмен, ишемическая болезнь сердца

Circulating precursors of endothelial cells in patients with CHD and disturbed carbohydrate metabolism

¹Ruda M.M., ¹Arefieva T.I., ²Sokolova A.V., ²Shestakova M.V., ¹Karpov Yu.A., ¹Parfenova E.V.

¹Russian Cardiological Research and Production Complex, Moscow

²Endocrinological Research Centre, Moscow

Aim. Circulating precursors of endothelial cells (PEC) play an important role in regeneration of damaged vascular endothelium and myocardium and neovascularization of ischemic tissues. The aim of this work was to study effect of disturbed carbohydrate metabolism (DCM) on the number of PEC in patients with different forms of CHD.

Materials and methods. The number of PEC was determined by flow cytometry, insulin and C-peptide levels by IFA in 78 patients aged 40–69 (mean 55.5 ± 0.9) years. Control groups comprised 17 subjects without CHD and DCM, 33 patients were allocated to the stable angina (SA) group (48% with DCM), 28 suffered acute coronary syndrome without segment ST elevation (ACS-ST) (39% had DCM).

Results. The number of PEC was reduced in all CHD patients, by 23% in the SA group ($p < 0.05$) and by 43% in the ACS-ST group ($p < 0.001$). The number of PEC in patients of the latter group was 26% smaller than in the SA group ($p < 0.05$). Patients with SA and DCM showed a significant decrease in PEC compared with controls ($p < 0.05$) and tendency (insignificant) toward decrease compared with SA patients without DCM. The presence or absence of DCM in the ACS-ST group did not influence the number of PEC. The number of PEC negatively correlated with blood glucose level ($r = -0.23$, $p = 0.04$) and insulin concentration in SA patients ($r = -0.48$, $p = 0.01$).

Conclusion. The number of PEC in peripheral blood of patients with CHD is reduced; the decrease is especially pronounced in patients with ACS-ST. SA is associated with the most significant decrease in circulating CD34+ cells in the presence of DCM whereas DCM has no marked effect on the number of PEC in ACS-ST patients. The higher the blood glucose level the smaller the number of circulating CD34+ cells.

Key words: circulating precursors of endothelial cells, disturbed carbohydrate metabolism, coronary heart disease

Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующую позицию в общей смертности как в развитых странах, так и в России. Около половины случаев смертельных исходов от всех сердечно-сосудистых причин приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) [1, 2]. Атеросклероз — прогрессирующее заболевание с участием множества патофизиологических механизмов, приводящее к различным сердечно-сосудистым осложнениям. Одним из основных патофизиологических механизмов развития и самой

ранней стадией атеросклероза, лежащей в основе сердечно-сосудистых осложнений и значительно ухудшающей прогноз, является дисфункция сосудистого эндотелия [3, 4], которая особенно выражена при наличии сопутствующего сахарного диабета (СД) [5–7].

Одной из основных причин эндотелиальной дисфункции на молекулярном уровне является нарушение локальной продукции оксида азота (NO), отвечающего за вазодилатацию, ингибирующего адгезию и агрегацию тромбоцитов, предот-

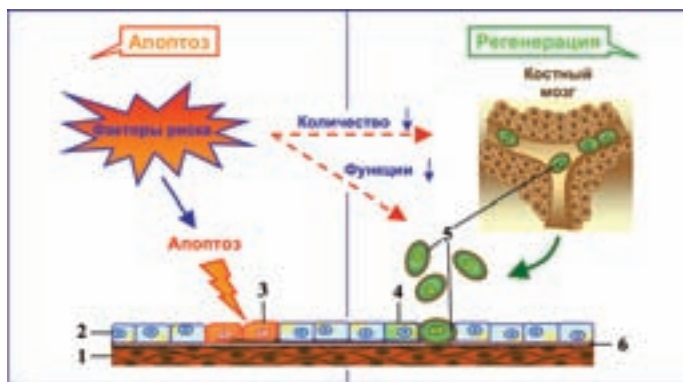


Рис. 1. Участие ПЭК в поддержании баланса между повреждением эндотелия и его регенерацией

Обозначения:

1 – гладкомышечные клетки; 2 – зрелый эндотелий; 3 – поврежденные факторами риска эндотелиоциты; 4 – созревающие ПЭК; 5 – предшественники эндотелиальных клеток; 6 – внеклеточный матрикс

вращающего миграцию и пролиферацию клеток, разрастание атеросклеротической бляшки. На клеточном уровне эндотелиальная дисфункция связана с повреждением и ускоренным апоптозом эндотелиоцитов [8, 9], что происходит при длительном или повторяющемся воздействии сердечно-сосудистых факторов риска. Целостность эндотелиальной выстилки сосуда зависит не только от степени повреждения ее различными факторами риска, но и от эффективности ее восстановления, что необходимо для поддержания функционирования эндотелия и предупреждения осложнений [10, 11].

По современным представлениям, в процессах репарации поврежденного сосуда эндотелия (рис. 1) и неоваскуляризации ишемизированных тканей важную роль играют циркулирующие предшественники эндотелиальных клеток (ПЭК) [12–14]. Эти клетки характеризуются экспрессией ряда специфичных для предшественников (CD34, CD133) и зрелого эндотелия (VEGF-R2 (рецепторы 2 типа к фактору роста эндотелия сосудов – VEGF), эндотелиальная NO-синтаза, фактор фон Виллебранда (vWF) и др.) поверхностных клеточных маркеров [12, 15].

Важно обратить внимание на то, что понятие «предшественники эндотелиальных клеток» является собирательным. Многие авторы к ПЭК относят разные субпопуляции клеток-предшественников, в основном коэкспрессирующие в различных сочетаниях указанные выше три маркера: CD133+/CD34+, CD133+/CD34+/VEGF-R2+, CD133+/VEGF-R2+, CD34+/VEGF-R2+. Такое разнообразие фенотипов предшественников, входящих в понятие «ПЭК», по-видимому, обусловлено тем, что точный и / или единственный фенотип клеток-предшественников, способных дифференцироваться именно в эндотелиальные клетки, до сих пор не определен. Тем не менее чаще всего к предшественникам именно эндотелиальных клеток относят CD34+/VEGF-R2+ клетки. Кроме того, возможно, что какой-то процент клеток каждого из перечисленных выше пулов способен дифференцироваться в клетки с эндотелиальным фенотипом или, что наиболее вероятно, указанные фенотипы клеток-предшественников отражают различные стадии дифференцировки ПЭК [16]. Так, в эндотелиальные клетки могут дифференцироваться как менее зрелые предшественники (несущие на своей поверхности CD133 и / или CD34 и не несущие VEGF-R2), так и более зрелые ПЭК. Подтверждением этому являются данные ряда экспериментальных и клинических работ, свидетельствующие о способности, например, общей популяции CD34+ клеток в определенных условиях *in vitro* дифференцироваться в эндотелиоциты и о роли этих клеток в репарации поврежденного эндотелия и миокарда [17, 18]. Ниже мы не всегда будем уточнять конкретный фенотип клеток-предшественников, а будем использовать принятый термин «предшественники эндотелиальных клеток».

Помимо периферической крови [19–21], ПЭК могут быть получены из костного мозга [22] и пуповинной крови [23, 24]. В основном ПЭК происходят из популяции гематopoэтических (CD34+) стволовых клеток, однако они были обнаружены и при дифференцировке мезенхимальных (CD34–) клеток костного мозга [15].

По-видимому, костный мозг – основная структура, способная высвобождать клетки-предшественники, которые в последующем могут дифференцироваться в ПЭК. Однако в ряде работ было отмечено, что значительная доля ПЭК в циркулирующей крови представляет собой предшественники не костномозгового происхождения. Так, например, селезенка является органом, содержащим большой пул ПЭК. Изолированные из нее предшественники *in vitro* демонстрируют характеристики эндотелиальных клеток и способны формировать трубочки [18]. Есть данные, что печень [25] и жировая ткань [26, 27] содержат некоторое количество стволовых клеток, способных *in vitro* дифференцироваться в эндотелиальные.

Под воздействием ряда цитокинов и факторов роста происходит мобилизация и высвобождение клеток-предшественников из депо, их направленная миграция и встраивание в зоны ишемии или сосудистого повреждения [15, 28]. Эти процессы объединили в понятие «хоуминг» (homing). Предполагается, что «хоуминг» представляет собой последовательность хорошо скоординированных этапов привлечения ПЭК в поврежденную сосудистую стенку и зоны ишемии, включающих хемотаксис, адгезию и трансэндотелиальную миграцию, после чего происходит дифференцировка ПЭК в зрелые эндотелиальные клетки.

Воздействие сердечно-сосудистых факторов риска, приводящих к дисфункции и апоптозу зрелого эндотелия [9], путем механического (например, артериальная гипертония) и метаболического (СД, гиперлипидемия и другие обменные нарушения) повреждения стенок сосудов, отрицательно влияет и на ПЭК. Небольшие клинические исследования показали, что количество и функциональные способности циркулирующих предшественников обратно коррелируют с различными факторами риска [10, 29].

Так, СД2 обладает повреждающим действием на сами ПЭК, а также негативно влияет на их мобилизацию из «костномозговой ниши» [30]. У больных СД уровень гликозилированного гемоглобина обратно коррелирует с числом ПЭК, которые, к тому же характеризуются нарушенной пролиферацией и адгезией, слабым ангиогенным потенциалом *in vitro* [31]. В зависимости от времени появления в процессе культивирования *in vitro* выделяют два типа ПЭК: «ранние» и «поздние». «Ранние» ПЭК представляют собой гетерогенную клеточную популяцию, включающую несколько клонов, способных дифференцироваться в «поздние». Общими для обоих типов являются фенотипические признаки, характерные для эндотелия [32]. Длительная инкубация клеток-предшественников в среде с высокой концентрацией глюкозы приводит к дозозависимому снижению количества и пролиферативной активности как «ранних», так и «поздних» ПЭК, ускорению старения, нарушению миграции и способности к образованию трубочек «поздними» ПЭК. Негативное действие повышенной концентрации глюкозы на ПЭК связано с подавлением синтеза NO; глюкоза снижает активность eNOS и концентрацию NO в обоих типах ПЭК. Отрицательное влияние повышенного уровня глюкозы нивелируется при инкубации ПЭК с донатором оксида азота – нитропруссидом натрия, и усугубляется при добавлении ингибиторов eNOS [31, 33, 34].

Известно, что у больных СД реэндартализация после баллонной ангиопластики замедлена. И с соавт. на мышах было показано, что это происходит по причине функциональной несостоятельности ПЭК при СД. При этом различий в степени экспрессии VEGF найдено не было, в то время как экспрессия eNOS была достоверно снижена в сравнении с мышами дикого типа [35].

Большой интерес представляет не только изучение количества и функциональных характеристик ПЭК при сочетании ИБС с сопутствующим СД2, но и с СД1, повышающего риск развития сердечно-сосудистых осложнений в четыре раза [36]. Различия в патогенезе, клиническом течении и терапии этих двух заболеваний, наконец, характерные возрастные отличия не могут не сказаться не только на клиническом течении ИБС, но и на функциональных характеристиках ПЭК. Так, например, острая гипогликемия, чаще встречающаяся при инсулинотерапии, увеличивает экспрессию VEGF – одного из мощнейших стимуляторов ангиогенеза и выброса ПЭК в кровотоке [37]. Однако этот факт не дает оснований считать, что у пациентов с СД1 количество ПЭК больше по сравнению с больными СД2. Кроме того, гипергликемия тоже повышает экспрессию VEGF и рецепторов 2-го типа к нему (VEGF-R2). Поэтому необходимо изучение механизмов воздействия на ПЭК как гипо-, так и гипергликемии. По данным Sibal с соавт. [36], у молодых людей с СД1 при УЗИ отмечалось нарушение функции эндотелия, а количество различных фракций (CD34+, CD133+) циркулирующих предшественников, подсчитанное с помощью поточной цитофлуориметрии, было достоверно меньше по сравнению с группой здоровых лиц. В другом исследовании у больных с СД1 авторы наблюдали значимое снижение числа ПЭК в культуре, а также уменьшение их способности к формированию трубочек по сравнению с контрольной группой. Число ПЭК в культуре отрицательно коррелировало с концентрацией гликозилированного гемоглобина этих больных [38].

Инсулин оказывает прямое атерогенное действие: активизирует процессы коагуляции, снижает фибринолиз, стимулирует синтез липидов в стенках сосудов, пролиферацию фибробластов. По данным 23-летнего наблюдения Balkau с соавт. (Paris Prospective Study), в которое вошло 6 537 лиц с гиперинсулинемией (последняя является независимым фактором риска развития ИБС у лиц, не имеющих СД2, и рассматривается как косвенный маркер инсулинорезистентности) [39]. В исследовании IRAS (Insulin Resistans Atherosclerosis Study) была показана прямая зависимость между степенью инсулинорези-

стентности и атерогенностью липидного спектра, абдоминальным ожирением, активацией системы коагуляции, толщиной стенки сонной артерии как у лиц без СД, так и у пациентов с СД2 [40]. В то же время физиологическая роль С-пептида до конца не ясна. В ряде работ продемонстрированы его вазодилатирующий эффект [41] и способность замедлять нефро-[42] и нейропатию [43] у больных с СД1.

Рядом исследований была показана четкая связь между повышением количества циркулирующих ПЭК и снижением риска сердечно-сосудистых событий [44, 45], что подчеркивает сосудопротективное действие ПЭК. При обследовании клинически здоровых молодых лиц с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, также как и при СД, определяется достоверное снижение ПЭК в кровотоке, что коррелирует с показателями эндотелиальной функции [46]. Не исключено, что исходно сниженное количество этих вазопротективных клеток в крови является независимым фактором риска раннего развития атеросклероза и его осложнений у больных СД. Восстановление эндотелиального слоя с помощью ПЭК может представлять новый подход к профилактике развития атеросклероза у больных СД [16].

Гиподинамия и ожирение – частые спутники инсулинорезистентности и СД – связаны с повышением оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункцией и атеросклерозом, что продемонстрировано в экспериментальных моделях [47]. У мышей, регулярно бегающих в беговом колесе, количество циркулирующих ПЭК достоверно выше, чем у тех, которым был навязан неподвижный образ жизни [48]. Достоверное повышение уровня ПЭК было обнаружено у больных ИБС, возвращавшихся к стандартной физической активности в рамках реабилитационной программы [48]; у больных ИБС [49] и у здоровых индивидуумов, тренирующихся 30 минут в день и более [50].

Исходя из роли ПЭК в реэндотелизации и неоваскуляризации мы предположили, что их количество в периферической крови может зависеть от тяжести клинического течения ИБС, наличия сопутствующего НУО, и соответственно характеризовать эти состояния.

Таблица 1

Клинические характеристики сравниваемых групп при включении в исследование

	Контроль (1)	СС (2)	ОКСбнСТ (3)	P1-2	P1-3	P2-3
n	17	33	28			
Мужской пол, n (%)	15(88)	23(70)	18(71)	=0,13	=0,17	=0,55
Возраст, годы, M±m	50,5±1,6*	58,1±1,3	55,4±1,5	=0,002	=0,055	=0,22
Курение, n (%)	7(41)	12(38)	17(61)	=0,52	=0,17	=0,06
Артериальная гипертензия, n (%)	12(69)	30(91)	26(92)	=0,063	=0,049	=0,99
Гиперлипидемия ¹ , n (%)	7(41)	26(79)	23(82)	=0,012	=0,008	=1,00
Нарушение углеводного обмена, n (%)	-	16(48)	11(39)	-	-	=0,61
Индекс массы тела, кг/м ² , M±m	29,4±1,1	27,8±0,6	28,1±0,7	=0,064	=0,16	=0,47
САД ² , мм рт.ст., M±m	124±4	126±3	130±3	=0,54	=0,11	=0,18
ОХС, ммоль/л, M±m	5,2±0,2	5,9±0,3	6,3±0,3	=0,11	=0,012	=0,31
ХС ЛПНП ³ , ммоль/л, M±m	3,1±0,3	3,4±0,3	4,2±0,2	=0,47	=0,02	=0,046
ХС ЛПВП ⁴ , ммоль/л, M±m	1,1±0,1	1,1±0,1	1,2±0,1	=0,79	=0,56	=0,71
ТГ, ммоль/л, M±m	1,7±0,3	2,5±0,4	1,9±0,1	=0,048	=0,19	=0,34
Глюкоза, ммоль/л, M±m	5,2±0,1	6,0±0,2	6,1±0,4	=0,006	=0,07	=0,37
Инсулин, мкЕд/мл, M±m	7,0±1,6	8,4±0,7	13,3±2,2	=0,33	=0,17	=0,42
С-пептид, нг/мл, M±m	1,8±0,3	1,7±0,2	3,8±0,6	=0,66	<0,001	<0,0001
Мочевая кислота, мкмоль/л, M±m	360±25	340±11	329±14	=0,42	=0,25	=0,68

1 – при уровне общего холестерина (ОХС) >5,2 ммоль/л и / или триглицеридов (ТГ) >2,3 ммоль/л; 2 – САД – систолическое артериальное давление; 3 – ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; 4 – ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

Таблица 2

Терапия при включении в исследование

Вид терапии	Контроль (1)	СС (2)	ОКС6нST (3)	P1-2	P1-3	P2-3
n	17	33	28			
β-блокаторы, n (%)	7(41)	32(97)	25(89)	<0,0001	0,002	0,37
Антагонисты кальция, n (%)	1(6)	16(48)	0(0)	0,002	0,44	<0,0001
Гепарин ¹ , n (%)	0(0)	0(0)	21(75)	-	<0,0001	<0,0001
Аспирин, n (%)	7(41)	29(88)	26(93)	0,002	0,001	0,48
Клопидогрель, n (%)	2(12)	10(30)	24(86)	0,11	<0,0001	<0,0001
иАПФ ² , n (%)	4(23)	22(67)	17(61)	0,003	0,015	0,43
Статины, n (%)	3(17)	20(61)	9(32)	0,003	0,24	0,021
Нитраты, n (%)	0(0)	22(67)	14(50)	<0,0001	0,001	0,072

1 – нефракционированный или низкомолекулярные гепарины; 2 – иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

С целью изучения влияния нарушенного углеводного обмена на число ПЭК у больных с различными формами ИБС мы поставили следующие задачи:

- 1) определить количество циркулирующих клеток-предшественников в периферической крови больных с различными формами ИБС;
- 2) исследовать число ПЭК у больных ИБС при сопутствующих нарушениях углеводного обмена;
- 3) сопоставить количество этих клеток с уровнем глюкозы крови, инсулина и С-пептида.

Материалы и методы

В исследование было включено 78 человек в возрасте от 40 до 69 лет (58 мужчин и 20 женщин в периоде менопаузы (продолжительностью более одного года), средний возраст – 55 ± 1 лет). Все участники исследования были разделены на три группы: 17 лиц без ИБС и без НУО вошли в группу контроля; 33 пациента – в группу стабильной стенокардии (СС) и 28 больных – в группу острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКС). Последних включали в исследование в первые 24 часа от момента развития симптомов. 48% больных со СС и 39% больных с ОКС страдали какой-либо из ниже перечисленных форм нарушения углеводного обмена: гипергликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе или СД2. Основные клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1, а в таблице 2 – основные классы препаратов, которые они получали.

Из 27 больных, страдавших какой-либо формой НУО, пятеро получали противодиабетическую терапию (три человека – пероральную, двое – одновременно пероральную и инсулино-терапию).

Всем группам исследуемых проводилось стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, а также специальное обследование, заключающееся в подсчете количества циркулирующих предшественников суммарной фракции CD34+ клеток методом поточной цитофлуориметрии на приборе FACSCalibur (Becton Dickinson, США). У 11 лиц из группы контроля и у 27 человек в каждой из двух групп больных определяли уровень инсулина и С-пептида в сыворотке крови методом ИФА с помощью набора фирмы Siemens (США) на приборе Immulite 1000 (Diagnostic Products Corporation, США) в лаборатории клинической иммунологии (руководитель – профессор В.П. Масенко). Референсные значения: 6,0–27,0 мкЕд/мл и 0,9–4,0 нг/мл соответственно.

Критерии исключения были общепринятыми для подобного исследования: острые и хронические воспалительные заболевания, онкологические, системные заболевания; заболевания эн-

докринной системы (за исключением нарушений углеводного обмена (НУО); анемия (гемоглобин <10 г/дл) и другие гематологические заболевания, алкоголизм, хроническая почечная недостаточность, пороки сердца, заболевания миокарда; ИМ, инсульт, оперативные вмешательства (в том числе и малоинвазивные процедуры) менее шести месяцев назад; рефрактерная АГ (АД>180/100 мм рт.ст. на фоне комплексной гипотензивной терапии) и др.

Статистический анализ. Данные представлены в виде: среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Учитывая небольшие объемы выборок, для более корректной оценки полученных результатов весь анализ проводили, используя непараметрические методы: для попарного сравнения применяли U-тест Манна-Уитни, для множественного – тест Краскела-Уоллиса. Взаимосвязь между показателями оценивали с помощью корреляционного анализа методом Спирмена. Для сравнения групп по номинальным признакам использовали точный критерий Фишера (двухсторонний) и критерий χ^2 . Статистически значимым считали различие при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных производили при помощи программного пакета Statistica 6.

Результаты и их обсуждение

Количество циркулирующих предшественников суммарной фракции CD34+ клеток из расчета на миллион лейкоцитов оказалось статистически значимо снижено в обеих группах ИБС: у больных с ОКС – на 43% (166 ± 12 и 291 ± 29 соответственно, $p < 0,001$), а у больных с СС – на 23% (224 ± 18 и 291 ± 29 соответственно, $p < 0,05$) по сравнению с их числом в контрольной

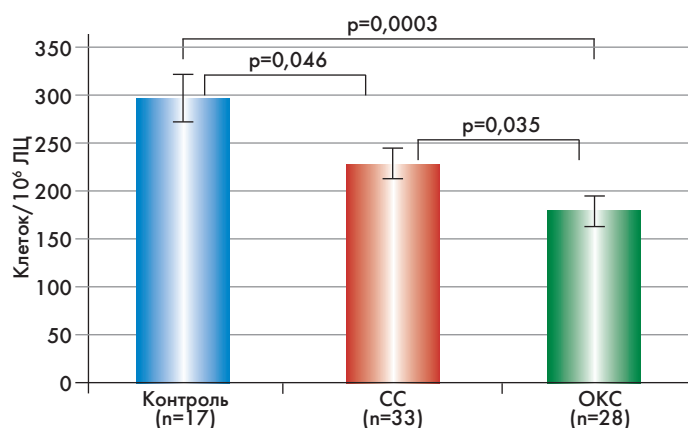


Рис. 2. Количество клеток суммарной фракции CD34+ у больных с различными формами ИБС

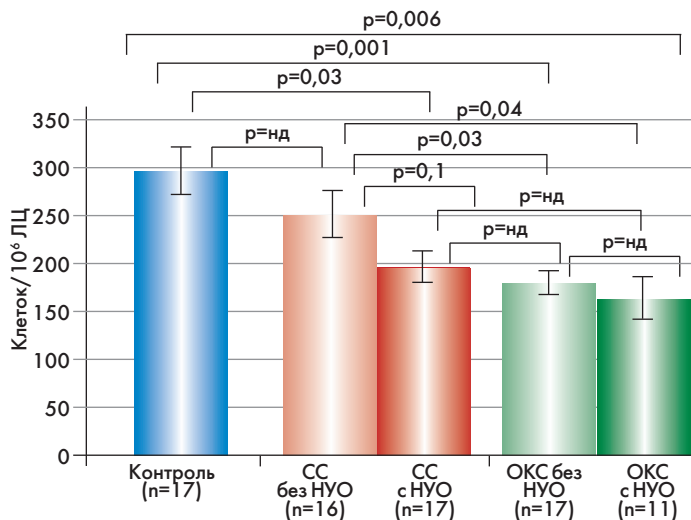


Рис. 3. Количество CD34+ клеток при нарушенном углеводном обмене (НУО)

группе. Более того, у больных с ОКС этот показатель был на четверть ниже по сравнению с больными стабильной стенокардией (166 ± 12 и 224 ± 18 соответственно, $p < 0,05$) (рис. 2).

Можно предположить следующие механизмы снижения числа ПЭК в крови: нарушение процессов мобилизации клеток-предшественников из костного мозга [51]; повышенное «потребление» этих клеток в зонах ишемии, повреждения эндотелия [52]; непосредственное повреждение самих ПЭК воздействием различных факторов риска [10]; наконец, возможно какое-либо сочетание перечисленных выше механизмов.

Полученные данные, свидетельствующие об уменьшении числа циркулирующих ПЭК при стабильной ИБС и ОКСбпСТ, совпадают с результатами большинства других исследований [29, 44, 45, 53–55]. Более того, в некоторых работах было обнаружено, что низкий уровень циркулирующих ПЭК является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [44]. Таким образом, можно предположить, что чем тяжелее клиническая форма ИБС, тем меньше ПЭК в крови. Исключением из этого «правила» является крупноочаговый ИМ. Так, рядом авторов было показано, что уровень ПЭК при нем повышается в несколько раз [56–59]. По-видимому, важную роль в увеличении числа ПЭК у больных с этой патологией играет воспаление в перинфарктной зоне, а также сопутствующий некрозу миокарда значительный выброс в кровотоки различных цитокинов и факторов роста.

СД2 и другие формы нарушения углеводного обмена являются независимым предиктором и фактором, значительно отягощающим течение ИБС. Несмотря на наличие в литературе сведений о негативном влиянии СД на количественные и функциональные характеристики ПЭК [31, 38, 60], четких данных об этом показателе у больных с СД при различных формах ИБС мы не нашли. Поэтому одной из основных задач нашего исследования было оценить влияние нарушенного углеводного обмена на количество клеток-предшественников в циркулирующей крови больных со СС и ОКСбпСТ. В связи с небольшим объемом выборки оценка при разделении на подгруппы – СД2, нарушенная толерантность к глюкозе и гипергликемия натощак – была затруднена. Поэтому мы анализировали суммарный вклад всех видов нарушенного углеводного обмена. В соответствии с этим каждая из двух групп пациентов была подразделена на подгруппы: без нарушения углеводного обмена и с его наличием.

Оказалось, что у больных с СС количество CD34+ клеток в подгруппе с НУО достоверно снижено по сравнению с контролем (190 ± 18 и 291 ± 29 клеток/106 ЛЦ соответственно, $p = 0,03$) и имеет тенденцию к снижению по сравнению с этим показателем у больных из той же группы, но без НУО (190 ± 18

и 255 ± 29 клеток/106 ЛЦ соответственно, $p = 0,1$) (рис. 3). При этом подгруппа без нарушений углеводного обмена по уровню CD34+ клеток значимо не отличалась от группы контроля (255 ± 29 и 291 ± 29 клеток/106 ЛЦ соответственно, $p = 0,38$), а подгруппа с НУО – от обеих подгрупп ОКС. Таким образом, снижение числа CD34+ клеток в группе СС относительно контроля происходило в основном за счет подгруппы с НУО. По-видимому, при стабильном течении ИБС нарушенный углеводный обмен является одним из наиболее значимых факторов, уменьшающих количество клеток-предшественников в циркуляции, наряду с хронической ишемией и постоянным идущим повреждением сосудистой стенки.

В то же время у больных с ОКС значимых различий в подгруппах с отсутствием (171 ± 15 клеток/106 ЛЦ) и наличием сопутствующего НУО (158 ± 22 клеток/106 ЛЦ) не обнаружено. Обе подгруппы достоверно отличались от группы контроля, а также от подгруппы СС без НУО (255 ± 29 клеток/106 ЛЦ). Возможно, что при ОКС острая ишемия миокарда и наличие выраженного повреждения сосудистой стенки приводят к настолько значительной аккумуляции клеток-предшественников в соответствующих зонах, что вклад НУО в снижение количества CD34+ клеток в крови нивелируется.

Интересно, что уровень CD34+ клеток у больных СС с НУО практически не отличался от этого показателя в обеих подгруппах с ОКС. Исходя из предположения о том, что количество CD34+ клеток в крови может отражать тяжесть течения ИБС, а следовательно, и прогноз (последнее было подтверждено в работах других авторов [29, 44, 45]), такой уровень CD34+ клеток у больных СС с НУО как бы «приближает» их по этим показателям к лицам с ОКС. Возможно, уменьшение количества циркулирующих клеток-предшественников – одна из причин того, что больные с СД без ИМ в анамнезе и больные ИБС, уже перенесшие ИМ, имеют одинаковый риск развития ИМ [61].

Уровень глюкозы венозной крови у больных со СС был достоверно выше, а у больных с ОКС имел тенденцию к увеличению по сравнению с этим показателем у лиц из группы контроля (табл. 1). При анализе всей выборки нами была выявлена слабая, но достоверная обратная корреляция между уровнем глюкозы венозной крови и количеством CD34+ клеток ($r = -0,23$, $p = 0,04$) (рис. 4), что еще раз подчеркивает негативное влияние НУО на число этих клеток в крови и свидетельствует о существовании связи между CD34+ клетками и НУО, даже когда очевидного снижения их уровня при НУО (группа ОКС (рис. 3)) не происходит.

Кроме того, следует учитывать, что не все больные с НУО страдали СД: 62% ($n = 10$) больных с НУО из группы СС и 45% ($n = 5$) больных с НУО из группы ОКС. У остальных больных с НУО отмечались более легкие формы нарушения этого вида обмена. При этом у большинства больных с СД он находился в стадии компенсации или субкомпенсации, и либо не требовал

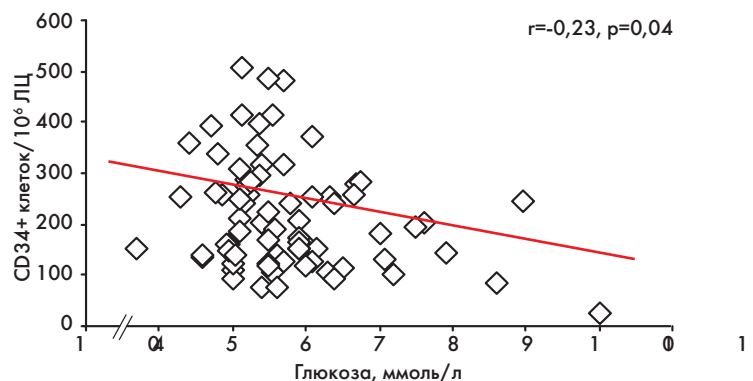


Рис. 4. Взаимосвязь количества CD34+ клеток с уровнем глюкозы крови ($n = 78$)

Таблица 3

Корреляция количества CD34+ клеток с инсулином и С-пептидом

	ПЭК / инсулин		ПЭК / С-пептид	
	r	p	r	p
Все группы (n=65)	-0,10	0,42	-0,04	0,76
Контроль (n=11)	0,48	0,14	0,39	0,23
СС (n=27)	-0,48	0,01	0,06	0,75
ОКСбпСТ (n=27)	0,10	0,61	0,37	0,06

назначения соответствующих лекарственных препаратов, либо больные получали адекватную противодиабетическую терапию. Возможно, при увеличении числа наблюдений и / или включении в исследование больных с тяжелым, декомпенсированным СД его негативное влияние на число ПЭК в крови было бы еще более заметным.

Как отмечалось ранее, данные других авторов также свидетельствуют о негативном влиянии нарушений углеводного обмена на количество клеток-предшественников. Так, Fadini с соавт. было выявлено снижение как CD34+ (на 33%), так и CD34+/VEGF-R2+ (на 40%) клеток у больных с СД2 по сравнению с контролем. Кроме того, ими была обнаружена обратная корреляция между числом CD34+/VEGF-R2+ и уровнем глюкозы крови [60]. Годом позже (2006 г.) те же авторы опубликовали данные не только по снижению числа циркулирующих, но и по нарушению функциональных способностей культивированных ПЭК при СД2 [62], которые подтверждали результаты (снижение пролиферации, адгезии и способности участвовать в тубулообразовании *in vitro*), описанные еще в 2002 г. Террег с соавт. [31]. В основе этих нарушений лежат повышенный оксидативный стресс [63], снижение уровня VEGF-R2 и SDF-1 [64], а также биодоступности NO [65, 66]. Большинство упомянутых авторов независимо друг от друга пришли к выводу, что низкий уровень CD34+ и CD34+/VEGF-R2+ клеток в крови и нарушение их функциональных способностей при СД могут оказаться важным патофизиологическим механизмом раннего развития атеросклероза и сосудистых осложнений у больных с этим заболеванием.

Учитывая, что инсулинорезистентность является неотъемлемой частью СД2 и состояний, предшествующих ему, инсулин оказывает прямое атерогенное действие, а гиперинсулинемия является независимым фактором риска развития ИБС у лиц, не имеющих СД2 [39], мы определяли уровни инсулина и С-пептида в сыворотке крови. Оказалось, что по уровню инсулина три группы не отличаются между собой, в то время как концентрация С-пептида достоверно выше в крови больных с ОКС как в сравнении с группой контроля, так и с группой СС (табл. 1).

При этом у больных со СС количество циркулирующих CD34+ клеток в крови было тем меньше, чем выше был уровень инсулина (табл. 3). Возможно, что снижение ПЭК обусловлено как непосредственным влиянием инсулина, так и негативным действием гипергликемии, которой гиперинсулинемия сопутствует. Схожие данные, но у клинически здоровых молодых лиц с инсулинорезистентностью, были получены Murphy с соавт. Они обнаружили достоверное снижение числа ПЭК у этих лиц, которое к тому же коррелировало с выраженностью эндотели-

альной дисфункции [46]. Нами не было найдено работ, в которых бы соотносили число ПЭК с уровнем С-пептида.

Наличие и степень ожирения определяли по общепринятой классификации в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) [67]. По ИМТ три группы исследуемых статистически значимо не отличались между собой (табл. 1). При разделении каждой из групп обследованных и всех групп в целом на лиц с а) условно нормальной массой тела (нормальная и избыточная масса тела) и б) ожирением (ожирение I, II и III степени) — при этом пограничное значение ИМТ = 30 кг/м², или а) нормальной (только нормальная масса тела) и б) повышенной (избыточная масса тела, ожирение I, II и III степени) массой тела — в таком случае пограничное значение ИМТ = 25 кг/м² — достоверных различий в количестве клеток обеих субпопуляций предшественников ни в одной из групп, а также во всей выборке не обнаружено. Корреляции между числом клеток-предшественников и ИМТ или степенью ожирения также не выявлено.

По данным других авторов, при ожирении количество циркулирующих клеток-предшественников снижено [68, 69]. Недавно опубликованы результаты исследования Muller-Ehmsen с соавт., которые изучали различные популяции циркулирующих предшественников у 150 лиц с ИМТ от 21 до 53 кг/м², среди которых 86 исследуемых с избыточной массой тела проходили полугодовую программу по снижению веса, включавшую диету и физические нагрузки. При ожирении количество циркулирующих клеток-предшественников оказалось значимо снижено. Соблюдение диеты и потеря веса приводили к достоверному увеличению числа клеток-предшественников через шесть месяцев [69], а многофакторный анализ показал, что ИМТ является более значимым предиктором снижения CD34+ клеток, чем курение, уровни АД, ХС-ЛПНП, ТГ и глюкозы [69].

Заключение

Таким образом, в нашей работе было определено, что в периферической крови больных ИБС количество ПЭК снижено, причем наименьшее их число отмечается у больных с ОКСбпСТ. При СС наиболее выраженное снижение количества циркулирующих CD34+ клеток наблюдается у лиц с НУО, тогда как в группе ОКСбпСТ значимого влияния НУО на количество ПЭК не выявлено. Было показано, что количество CD34+ клеток в периферической крови тем меньше, чем выше уровень глюкозы у больных во всей выборке.

Понимание механизмов, посредством которых СД2 и другие формы нарушения углеводного обмена могут влиять на количество и функциональное состояние клеток-предшественников, важно для разработки эффективных методов коррекции эндотелиальной дисфункции и стимуляции неоваскуляризации у этих больных. Увеличение количества этих клеток и / или изменение ряда их характеристик представляется крайне привлекательным терапевтическим инструментом [15]. В настоящее время во всем мире производятся попытки использования ПЭК в терапевтических целях [70–76]. В дальнейшем в своей работе мы планируем изучение их функциональных характеристик и попытки применения ПЭК в качестве терапевтического агента.

Литература

1. The world health report 1999 – Making a difference // World Health Organization. — Geneva, 1999. — P. 13–19.
2. Национальные клинические рекомендации ВНОК // 2008. — С. 62.
3. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance // Circulation. — 2007. — 115. — P. 1285–1295.
4. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. — 2003. — 4. — С. 22.
5. Laight D.W., Carrier M.J., Anggard E.E. Antioxidants, diabetes and endothelial dysfunction // Cardiovascular Research. — 2000. — 47. — P. 457–464.

6. Calles-Escandon J., Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective // *Endocrine Reviews*. – 2001. – 22. – P. 36–52.
7. Stehouwer C.D.A., Lambert J., Donker A.J.M., van Hinsbergh V.W.M. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy // *Cardiovascular Research*. – 1997. – 34. – P. 55–68.
8. Choy J.C., Granville D.J., Hunt D.W., McManus B.M. Endothelial cell apoptosis: biochemical characteristics and potential implications for atherosclerosis. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2001. – 33. – P. 1673–1690.
9. Durand E., Scoazec A., Lafont A. et al. In vivo induction of endothelial apoptosis leads to vessel thrombosis and endothelial denudation. // *Circulation*. – 2004. – 109. – P. 2503–2506.
10. Hill J., Zalos G., Halcox J.P.J. et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – 348. – P. 593–600.
11. Wassmann S., Werner N., Czech T., Nienke G. Improvement of endothelial function by systemic transfusion of vascular progenitor cells // *Circ. Res.* – 2006. – 99. – P. E74.
12. Asahara T., Murohara T., Sullivan A. et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis // *Science*. – 1997. – 275. – P. 964–966.
13. Asahara T., Masuda H., Takahashi T. et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization // *Circ. Res.* – 1999. – 85. – P. 221–228.
14. Shi Q., Rafii S., Hong-De Wu M. et al. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells // *Blood*. – 1998. – 92. – P. 362–367.
15. Urbich C., Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology // *Circ. Res.* – 2004. – P. 343–353.
16. Werner N., Nienke G. Influence of cardiovascular risk factors on endothelial progenitor cells: limitations for therapy? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – 26. – P. 257–266.
17. Hirschi K.K., Ingram D.A., Yoder M.C. Assessing identity, phenotype, and fate of endothelial progenitor cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – 28. – P. 1548–1595.
18. Zampetaki A., Kirton J.P., Xu Q. Vascular repair by endothelial progenitor cells // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – 78. – P. 413–421.
19. Lin Y., Weisdorf D.J., Solovey A., Heibel R.P. Origins of circulating endothelial cells and endothelial outgrowth from blood // *J. Clin. Invest.* – 2000. – 105. – P. 71–77.
20. Peichev M., Naiyer A.J., Pereira D. et al. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors // *Blood*. – 2000. – 95. – P. 952–958.
21. Reyes M., Dudek A., Jahagirdar B. et al. Origin of endothelial progenitors in human postnatal bone marrow // *J. Clin. Invest.* – 2002. – 109. – P. 337–346.
22. Murohara T., Ikeda H., Duan J. et al. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization // *J. Clin. Invest.* – 2000. – 105. – P. 1527–1536.
23. Werner N., Bohm M. Vascular progenitor cells and atherosclerosis // *E-Journal of Cardiology Practice*. – 2004. – P. 2.
24. Yang C., Zhang Z.H., Li Z.J. et al. Enhancement of neovascularization with cord blood CD133+ cell-derived endothelial progenitor cell transplantation // *Thromb. Haemost.* – 2004. – 91(6). – P. 1202–1212.
25. Aicher A., Rentsch M., Sasaki K. et al. Nonbone marrow-derived circulating progenitor cells contribute to postnatal neovascularization following tissue ischemia // *Circ. Res.* – 2007. – 100. – P. 581–589.
26. Miranville A., Heeschen C., Sengenès C. et al. Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissue-derived stem cells // *Circulation*. – 2004. – 110. – P. 349–355.
27. Sengenès C., Miranville A., Maumus M. et al. Chemotaxis and differentiation of human adipose tissue cd34+/CD31- progenitor cells: role of stromal derived factor-1 released by adipose tissue capillary endothelial cells // *Stem. Cells*. – 2007. – 25. – P. 2269–2276.
28. Aicher A., Zeiher A.M., Dimmeler S. Mobilizing endothelial progenitor cells // *Hypertension*. – 2005. – 45. – P. 321–325.
29. Vasa M., Fichtlscherer S., Aicher A. et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease // *Circ. Res.* – 2001. – 89. – P. E1–E7.
30. Oikawa A., Spinetti G., Graiani G. et al. Diabetes alters the bone marrow vascular niche and impairs the transendothelial trafficking of bone marrow-derived progenitor cells // *Circulation*. – 2007. – 116 (16) Suppl. II. – P. 11–78, abstract 462.
31. Tepper O.M., Galiano R.D., Capla J.M. et al. Human endothelial progenitor cells from type 2 diabetes exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures // *Circulation*. – 2002. – 106. – P. 2781–2786.
32. Hur J., Yoon C.-H., Kim H.-S. et al. Characterization of two types of endothelial progenitor cells and their different contributions to neovascularogenesis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – 24. – P. 288–293.
33. Chen Y.-H., Lin S.-J., Lin F.-Y. et al. High glucose impairs early and late endothelial progenitor cells by modifying nitric oxide-related but not oxidative stress-mediated mechanisms // *Diabetes*. – 2007. – 56. – P. 1559–1568.
34. Krankel N., Adams V., Linke A. et al. Hyperglycemia reduces survival and impairs function of circulating blood-derived progenitor cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005; 25: P. 698–703.
35. Li M., Takenaka H., Yoon Y. Delayed reendothelialization in diabetes mediated by malfunctioning bone marrow-derived endothelial progenitor cells // *Circulation*. 2004. 110 (17) Suppl.: III-79, abstract 369.
36. Sibal L., Aldibbat A., Home Ph.D. et al. Endothelial dysfunction and circulating endothelial progenitor cells in young people with type 1 diabetes // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – 49 (9) Suppl. A. – P. 241A, abstract 1025–117.
37. Felmeden D.C., Blann A.D., Lip G.Y.H. Angiogenesis: basic pathophysiology and implications for disease // *Eur. Heart J.* – 2003. – 24; 7. – P. 586–603.
38. Loomans C.J.M., de Koning E.J.P., Staal F.J.T. et al. Endothelial progenitor cell dysfunction. A novel concept in the pathogenesis of vascular complications of type 1 diabetes // *Diabetes*. – 2004. – 53. – P. 195–199.
39. Balkau B., Eschwege E. Insulin resistance: an independent risk factor for cardiovascular disease? // *Diabetes Obes. Metab.* – 1999. – 1. – P. S23–S31.
40. Novoa F., Boronat M., Saavedra P. et al. Differences in cardiovascular risk factors, insulin resistance, and insulin secretion in individuals with normal glucose tolerance and in subjects with impaired glucose regulation // *Diabetes Care*. – 2005. – 28. – P. 2388–2393.
41. Johansson B.-L., Wahren J., Pernow J. C-peptide increases forearm blood flow in patients with type 1 diabetes via a nitric oxide-dependent mechanism // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2003. – 285. – P. E864–E870.
42. Johansson B.-L., Kernell A., Sjöberg S., Wahren J. Influence of combined C-peptide and insulin administration on renal function and metabolic control in diabetes type 1 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993. – 77. – P. 976–981.
43. Johansson B.-L., Borg K., Fernqvist-Forbes E. et al. Beneficial effects of C-peptide on incipient nephropathy and neuropathy in patients with type 1 diabetes – a three-month study // *Diabetic. Med.* – 2000. – 17. – P. 181–189.
44. Schmidt-Lucke C., Rossig L., Fichtlscherer S. et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair // *Circulation*. – 2005. – 111. – P. 2981–2987.
45. Werner N., Schiegl T., Ahlers P. et al. The balance between endothelial cell apoptosis and endothelial cell regeneration predicts the degree of coronary artery disease // *Circulation*. – 2005. – 112 (Suppl. II). – P. 11–140, abstract 761.
46. Murphy C., Kanaganayagam G.S., Jiang B. et al. Vascular dysfunction and reduced circulating endothelial progenitor cells in young healthy UK south Asian men // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – 27. – P. 936.
47. Laufs U., Wassman S., Czech T. et al. Physical inactivity increases oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – 25. – P. 809–814.
48. Laufs U., Werner N., Link A. et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis // *Circulation*. – 2004. – 109. – P. 220–226.
49. Sandri M., Adams V., Gielen S. et al. Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3 randomized studies // *Circulation*. – 2005. – 111. – P. 3391–3399.
50. Laufs U., Urhausen A., Werner N. et al. Running exercise of different duration and intensity: effect on endothelial progenitor cells in healthy subjects // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2005. – 12. – P. 407–414.
51. Iwami Y., Masuda H., Asahara T. Endothelial progenitor cells: past, state of the art, and future // *J. Cell. Mol. Med.* – 2004. – 8. – P. 488–497.
52. Hristov M., Erl W., Weber P.C. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – 23. – P. 1185–1189.
53. Chen M.-C., Chen C.-J., Yang C.-H. et al. Relationship of the percentage of circulating endothelial progenitor cell to the severity of coronary artery disease // *Heart Vessels*. – 2008. – 23. – P. 47–52.
54. Eizawa T., Ikeda U., Murakami Y. et al. Decrease in circulating endothelial progenitor cells in patients with stable coronary artery disease // *Heart*. – 2004. – 90. – P. 685–686.
55. Powell T.M., Paul J.D., Hill J.M. et al. Granulocyte-colony stimulating factor mobilizes and activates endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – 25. – P. 296–301.
56. Massa M., Rosti V., Ferrario M. et al. Increased circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in the early phase of acute myocardial infarction // *Blood*. – 2005. – 105. – P. 199–206.
57. Numaguchi Y., Sone T., Okumura K. et al. The impact of capability of circulating progenitor cell to differentiate on myocardial salvage in patients with primary acute myocardial infarction // *Circulation*. – 2006. – 114 [suppl. I]. – P. 1114–1119.

58. Paczkowska E., Larysz B., Rzeuski R. et al. Human hematopoietic stem progenitor-enriched CD34+ cells are mobilized into peripheral blood during stress related to ischemic stroke or acute myocardial infarction // *Eur. J. Haematol.* – 2005. – 75. – P. 461–467.
59. Shintani S., Murohara T., Ikeda H. et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction // *Circulation.* – 2001. – 103. – P. 2776–2779.
60. Fadini G.P., Miorin M., Facco M. et al. Circulating endothelial progenitor cells are reduced in peripheral vascular complications of type 2 diabetes mellitus // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. 45. – P. 1449–1457.
61. Haffner S.M., Lehto S., Ronnema T. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – 339. – P. 229–234.
62. Fadini G.P., Sartore S., Albiero M. et al. Number and function of endothelial progenitor cells as a marker of severity for diabetic vasculopathy // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – 3Д, 26. – P. 2140–2146.
63. Ebrahimian T.G., Heymes C., You D. et al. NADPH oxidase-derived overproduction of reactive oxygen species impairs postischemic neovascularization in mice with type 1 diabetes // *Am. J. Pathol.* – 2006. – 169. – P. 719–728.
64. Humpert P.M., Neuwirth R., Battista M.J. et al. SDF-1 genotype influences insulin-dependent mobilization of adult progenitor cells in type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2005. – 28. – P. 934–936.
65. Avogaro A., Fadini G.P., Gallo A. et al. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2006. – 16, (Suppl. 1). – P. S39–S45.
66. Thum T., Fraccarollo D., Schultheiss M. et al. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling impairs endothelial progenitor cell mobilization and function // *Diabetes.* – 2007. – 56. – P. 666–674.
67. Workshop on obesity prevention and strategies in the Pacific. Report // *World Health Organization.* – 2000. – P. 13.
68. Fadini G.P., de Kreutzenberg S.V., Coracina A. et al. Circulating CD34+ cells, metabolic syndrome, and cardiovascular risk // *Eur. Heart. J.* – 2006. – 27. – P. 2247–2255.
69. Muller-Ehmsen J., Braun D., Schneider T. et al. Decreased number of circulating progenitor cells in obesity: beneficial effects of weight reduction // *Eur. Heart. J.* – 2008. – 29. – P. 1560–1568.
70. Dzau V.J., Gnechchi M., Pachori A.S. et al. Therapeutic potential of endothelial progenitor cells in cardiovascular disease // *Hypertension.* – 2005. – 46. – P. 7–18.
71. Ince H., Petzsch M., Kleine H.D. et al. Prevention of left ventricular remodeling with Granulocyte Colony-Stimulating Factor after acute myocardial infarction: Final 1-year results of the Front-Integrated Revascularization and Stem Cell Liberation in Evolving Acute Myocardial Infarction by Granulocyte Colony-Stimulating Factor (FIRSTLINE-AMI) trial // *Circulation.* – 2005. – 112 (Suppl. I). – P. i73–i80.
72. Kang H.J., Kim H.S., Zhang S.Y. et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem cells mobilized with Granulocyte Colony-Stimulating Factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomized clinical trial // *Lancet.* – 2004. – 363. – P. 751–756.
73. Kong D., Melo L.G., Gnechchi M. et al. Cytokine-induced mobilization of circulating endothelial progenitor cells enhances repair of injured arteries // *Circulation.* – 2004. – 110. – P. 2039–2046.
74. Kong D., Melo L.G., Mangi A.A. et al. Enhanced inhibition of neointimal hyperplasia by genetically engineered endothelial progenitor cells // *Circulation.* – 2004. – 109. – P. 1769–1775.
75. Schwartz Y., Kornowski R. Progenitor and embryonic stem cell transplantation for myocardial angiogenesis and functional restoration // *Eur. Heart. J.* – 2003. – 24. – P. 404–411.
76. Serruys P.W., Aoki J. Therapeutic options for patients with chronic myocardial ischemia // *Eur. Heart. J. Suppl.* – 2004. – 6, Suppl E. – P. E2–E11.

Руда Мария Михайловна

Арефьева Татьяна Игоревна
Соколова Ангелина Валерьевна
Шестакова Марина Владимировна
Карпов Юрий Александрович
Парфенова Елена Викторовна

К.М.Н., М.К.С., отдел ангиологии, НИИ кардиологии им. А.А. Мясникова, Москва

E-mail: rudamaria@mail.ru

К.Б.Н., ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва
аспирант Института диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
д.м.н., профессор, директор Института диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
д.м.н., профессор, директор Института клинической кардиологии им. А.А. Мясникова, ФГУ РКНПК, Москва
д.м.н., профессор, ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва



Доказанная защита Ваших пациентов с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений¹

Пациентам с:

- с сахарным диабетом
- с периферическим атеросклерозом¹

МИКАРДИС®
ТЕЛМИСАРАН



**Максимальная защита органов-мишеней,
контроль АД в течение 24 часов**

Программа ONTARGET: крупнейшее глобальное исследование с сартаном на «конечные точки» (более 30 000 пациентов, 5,5 лет)¹

Информация по медицинскому применению препарата Микардис®. Торговое название: Микардис® (Micardis®). Регистрационный номер: П №015387/01 от 22.10.08 г. Международное непатентованное название: Телмисартан (Telmisartan). Лекарственная форма: таблетки. Состав: в одной таблетке содержится 40 мг или 80 мг телмисартана. Показания к применению: артериальная гипертензия. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или к любому другому компоненту препарата, непереносимость фруктозы, беременность и период лактации, обструкция желчевыводящих путей, тяжелые нарушения функции печени.

Из-за отсутствия данных не применять у детей и подростков. Взаимодействия: Микардис® может усиливать гипотензивный эффект других антигипертензивных препаратов. Другие клинически значимые взаимодействия не установлены. Микардис® противопоказан к применению во время беременности. Противопоказано применение Микардиса во время грудного вскармливания, так как неизвестно, выделяется ли препарат с молоком матери. Дозировка и назначение: Взрослые. Рекомендуемая доза Микардиса - 40 мг один раз в день. В случаях, когда оптимальное снижение артериального давления не достигается, дозу Микардиса можно увеличить до 80 мг в день ("см. Раздел "Способ применения и дозы"). Пожилые. Препарат назначается в обычной дозе. Побочное действие: головная боль, головокружение, утомляемость, бессонница, тревожность, депрессия, судороги, инфекции верхних дыхательных путей (в т.ч. фарингит, синусит, бронхит), кашель,

выраженное снижение артериального давления, брадикардия, тахикардия, боль в груди, тошнота, диспепсия, диарея, абдоминальные боли, повышение активности «печеночных» трансаминаз, миалгия, артралгия, боль в пояснице, симптомы подобные тендиниту, периферические отеки, инфекции мочевыводящей системы, гиперкреатинемия, кожная сыпь и др. Форма выпуска: таблетки по 40 и 80 мг. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 30°C и в защищенном от влаги месте. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 4 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту врача. Микардис Плюс® (MicardisPlus®). Рег. номер П №015915/01 от 22.07.2009 г. (телмисартан + гидрохлоротиазид). Подробную информацию о препаратах см. в инструкции по медицинскому применению. References: 1. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358:1547-1559.



Московское представительство
Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ
119049 Москва, Донская ул., 29/9, стр. 1
Телефон (495) 411-7801