

Влияние сопутствующего сахарного диабета 2 типа на количество циркулирующих прогениторных клеток у больных с ишемической кардиомиопатией

¹Кочегура Т.Н., ¹Акопян Ж.А., ¹Шаронов Г.В., ¹Ефименко А.Ю., ²Агеев Ф.Т., ²Овчинников А.Г., ²Жигунова Л.В., ²Лахова Е.Л., ²Кулев Б.Д., ³Соколова А.В., ³Шестакова М.В., ²Парфёнова Е.В.

¹Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва
(декан — академик РАН и РАМН В.А. Ткачук)

²ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва
(директор — академик РАН и РАМН Е.И. Чазов)

³ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор-академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Микро- и макроангиопатии, ассоциированные с сахарным диабетом (СД), лежат в основе развития наиболее серьезных осложнений этого заболевания. Важную роль в процессах репарации сосудистой стенки и неоваскуляризации ишемизированных тканей играют циркулирующие прогениторные клетки (ЦПК). Целью исследования было изучение влияния сопутствующего СД 2 типа (СД2) на количество ЦПК у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и постинфарктной сердечной недостаточностью (СН) (ишемической кардиомиопатией).

Материалы и методы. Количество ЦПК (CD34+ клеток) определяли методом проточной цитофлюориметрии у 47 больных ИБС, из которых у 14 человек ИБС сочеталась с СД2 (ИБС+СД2). 12 человек без ИБС и СД2 составили контрольную группу. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрацию N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), иммунореактивного инсулина (ИРИ) и C-пептида.

Результаты. Количество ЦПК в периферической крови больных с ишемической кардиомиопатией без СД2 было на 33,4% больше по сравнению с контрольной группой. При сочетании ишемической кардиомиопатии с СД2 количество ЦПК зависело от степени компенсации диабета. Наиболее выраженное снижение количества циркулирующих CD34+ клеток отмечалось у лиц с декомпенсированным диабетом ($HbA_{1c}=9,5\pm 1,8\%$), тогда как в подгруппе больных с компенсированным/субкомпенсированным диабетом ($HbA_{1c}=6,8\pm 0,3\%$) наблюдалось значимое повышение ЦПК как по сравнению с контролем, так и по сравнению с больными с ишемической кардиомиопатией без СД2 (в среднем на 46,5% ($p=0,006$) и 40,0% ($p=0,02$) соответственно).

Заключение. В периферической крови больных с ишемической кардиомиопатией, сочетающейся с СД2, количество ЦПК зависит от компенсации диабета. При ИБС в сочетании с декомпенсированным диабетом ($HbA_{1c}=9,5\pm 1,8\%$) наблюдается наиболее выраженное снижение количества циркулирующих CD34+ клеток. Количество ЦПК клеток в периферической крови больных ИБС в сочетании с СД2 тем меньше, чем выше уровень глюкозы. В группе контроля и ИБС без СД2 количество ЦПК тем больше, чем больше уровень ИРИ и C-пептида.

Ключевые слова: циркулирующие прогениторные клетки, сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца

The influence of concomitant type 2 diabetes mellitus on the number of circulating progenitor cells in patients with ischemic cardiomyopathy

¹Kochegura T.N., ¹Akopyan Zh.A., ¹Sharonov G.V., ¹Efimenko A.Yu., ²Ageev F.T., ²Ovchinnikov A.G., ²Zhigunova L.V., ²Lakhova E.L., ²Kulev B.D., ³Sokolova A.V., ³Shestakova M.V., ²Parfenova E.V.

¹M.V.Lomonosov Moscow State University, Moscow

²Russian Cardiological Research and Production Complex, Moscow

³Endocrinological Research Centre, Moscow

Aim. To study effect of concomitant type 2 diabetes mellitus on the number of circulating progenitor cells (CPC) in patients with coronary heart disease (CHD) and postinfarction heart failure (ischemic cardiomyopathy).

Methods. The number of CPC (CD34+ cells) was determined by flow cytometry in 47 patients with CHD including 14 with CHD + DM2; 12 patients without CHD and DM2 made up the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure N-terminal precursor of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), immunoreactive insulin (IRI) and C-peptide levels.

Results. The number of CPC in patients with ischemic cardiomyopathy without DM2 was 33.4% greater than in controls. In patients with cardiomyopathy and DM2 the number of CPC depended on the quality of diabetes compensation. It was lowest in case of decompensated DM2 ($HbA_{1c}=9.5\pm 1.8\%$). In patients with compensated/subcompensated DM2 ($HbA_{1c}=6.8\pm 0.3\%$) it was significantly higher than in controls and patients with ischemic cardiomyopathy without DM2 (mean 46.5 ($p=0.006$) and 40.0% ($p=0.02$) respectively).

Conclusion. The number of CPC in peripheral blood of patients with ischemic cardiomyopathy and DM2 correlated with the level of DM compensation. It was lowest in patients with decompensated DM2 and exceeded the normal number in patients with CHD without DM2. The number of CPC inversely correlated with blood glucose level. Positive correlation of CPC number with IRI and C-peptide levels was documented in control subjects and patients with CHD without DM2.

Key words: circulating progenitor cells, type 2 diabetes, coronary heart disease

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что постинфарктная сердечная недостаточность (СН) (ишемическая кардиомиопатия) до сих пор остается одним из самых тяжелых, трудно поддающихся лечению и прогностически неблагоприятных осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Однако проблемы многократно возрастают при сочетании сердечной недостаточности с другими патологиями, среди которых особое место занимает сахарный диабет 2 типа (СД2) [3–5].

Важным фактором в прогрессировании СН при сочетании с СД2 является хроническая гипергликемия, при этом ключевым моментом во взаимосвязи между двумя рассматриваемыми патологиями является нарушение чувствительности к инсулину, или инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия (ГИ) [3, 6]. Существующая патогенетическая концепция предполагает также ведущую роль хронической гиперактивации нейрогормональных систем, прежде всего симпато-адреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) как в патогенезе и прогрессировании СН, так и в развитии сосудистых осложнений при диабете [1, 5].

Среди множества патогенетических механизмов поражения сосудов при ИБС и СД2 ведущим, по-видимому, является дисфункция эндотелия (ДЭ). При этом ДЭ развивается как результат взаимодействия нескольких факторов, к которым относятся ИР и ГИ, гипергликемия в сочетании с дислипидемией. Длительное воздействие факторов риска вызывает повреждение и апоптоз эндотелиальных клеток [7–9], что приводит к нарушению продукции ими оксида азота (NO), и, как следствие, – к нарушению вазодилатирующей и антиагрегационной функции эндотелия и его возможности подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток, способствующую прогрессированию атеросклероза. Физиологическое функционирование эндотелия в значительной степени зависит от эффективности механизмов его восстановления после повреждения [10–12].

Исследования последнего десятилетия убедительно показали роль циркулирующих прогениторных клеток (ЦПК) в репарации поврежденного эндотелия и естественной реваскуляризации ишемизированных тканей [13–16]. Было установлено, что увеличение количества ЦПК может отражать наличие сосудистой патологии и служить биомаркером заболеваний сосудов, а уменьшение пула ЦПК, вероятно, приводит к нарушению адаптивного ангиогенеза при ишемии. Подтверждением этому являются данные ряда экспериментальных и клинических работ, свидетельствующие о неблагоприятном влиянии метаболических нарушений, как правило, сопутствующих СД2 (хронической гипергликемии, ИР, гиперлипидемии), на количественные и функциональные характеристики ЦПК [17–19]. Тем не менее, сегодня имеются лишь немногочисленные свидетельства того, что постинфарктная СН сопровождается изменением количества клеток-предшественников в периферической крови в зависимости от тяжести заболевания, и еще меньше работ, рассматривающих этот вопрос в сочетании с другими тяжелыми заболеваниями, в том числе с СД2 [20–22].

Следует отметить, что в настоящее время нет единого представления о фенотипе, который позволил бы надежно идентифицировать именно предшественников эндотелиальных клеток. В клинической практике для определения этой субпопуляции ЦПК наиболее часто используются такие наборы поверхностных маркеров, как CD133+/CD34+, CD133+/CD34+/VEGF-R2+, CD133+/VEGF-R2+, CD34+/VEGF-R2+ [23, 24, 25]. При этом, например, несколькими группами исследователей показано, что популяция CD45- VEGFR2+(KDR)CD34+ клеток является в основном предшественниками лейкоцитов, в частности моноцитов [26, 27]. Противоречивые представления относительно иммунофенотипа предшественников эндотелиальных клеток объясняются значительным перекрытием поверхностных маркеров между эндотелиальными и гемопоэтическими предшественниками, различиями в протоколах и особенностями анализа при

количественной оценке популяций ЦПК с помощью проточной цитофлуориметрии.

В рамках данного исследования мы провели количественный анализ суммарной популяции CD34+ клеток, включающей как гемопоэтические клетки-предшественники, так и предшественники эндотелиальных клеток. В ходе цитометрического анализа среди суммарной CD34+ популяции обнаруживаются клетки с отсутствием экспрессии CD45 (CD45-), сравнительно низким уровнем CD45 (относительно зрелых лейкоцитов, CD45-Dim) и высоким уровнем экспрессии CD45. Клетки с высоким уровнем экспрессии CD45 достаточно хорошо отличимы от клеток с низким уровнем или отсутствием экспрессии, однако последние две субпопуляции часто не различимы. В связи с этим для анализа мы использовали объединенную популяцию из CD34+ CD45- и CD34+ CD45-dim клеток (рис. 1).

Суммарная популяция CD34+ клеток включает стволовые кроветворные клетки (СКК) и практически все определяемые *in vitro* гемопоэтические колониобразующие клетки, а также ранние предшественники Т и В-лимфоцитов. Она составляет 1–5% от популяции ядродержащих клеточных элементов костного мозга и представлена клетками, имеющими цитоморфологические признаки бластов и малых лимфоцитов. Антиген CD34 представляет собой высокогликозилированный трансмембранный белок типа I (сиаломуцин). Он экспрессируется на СКК, ранних кроветворных клетках-предшественниках, эндотелиальных клетках сосудов, эмбриональных фибробластах, некоторых клетках нервной ткани. Функция антигена CD34 окончательно не выяснена; имеются предположения, что он играет важную роль в гемопоэзе и может принимать участие во взаимодействии стромальных и кроветворных клеток. В настоящее время антиген CD34 признан одним из важнейших маркеров мультипотентных гемопоэтических стволовых клеток и широко используется для выявления, обогащения и очистки стволовых клеток и гемопоэтических клеток-предшественников костного мозга человека. Линейная коммитация клеток-предшественников сопровождается снижением уровня экспрессии антигена CD34. На поверхностных мембранах зрелых клеток костного мозга и периферической крови этот антиген не обнаруживается [24].

Данные ряда экспериментальных и клинических работ свидетельствуют о способности общей популяции CD34+ клеток в определенных условиях *in vitro* дифференцироваться в эндоте-

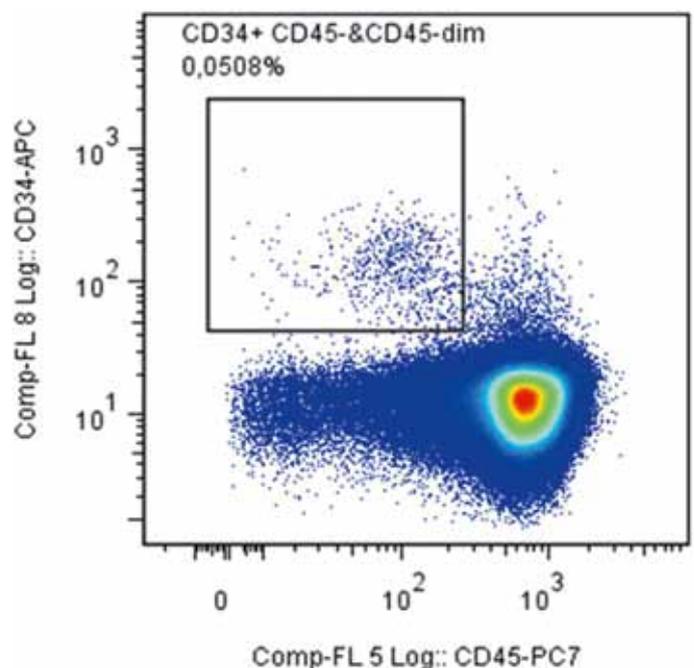


Рис. 1. Идентификация суммарной фракции CD34+ клеток

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатели	Контроль (1)	СН (2)	СН±СД (3)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Всего, n=47	12	21	14			
Возраст, годы	53,9±9,3	59,5±7,1	62,8±5,0	0,07	0,012	0,21
Мужской пол, n (%)	11 (92)	21 (100)	10 (71)	0,77	0,40	0,03
Индекс массы тела, кг/м ²	28,4±3,4	30,5±4,0	33,2±2,3	0,001	<0,0001	<0,0001
Артериальная гипертензия, n (%)	5 (41,7)	15 (71,4)	10 (71,4)	0,18	0,25	0,70
Анамнез ИБС, лет	-	7,4±5,3	6,1±4,9	-	-	0,43
Первичный инфаркт миокарда, n (%)	-	21 (100)	14 (100)	-	-	-
Длительность СН, лет	-	3,2±2,5	3,7±2,9	-	-	0,57
II ФК NYHA, n (%)	-	18(85,7)	7 (50)	-	-	0,05
III ФК NYHA, n (%)	-	3(14,3)	7 (50)	-	-	0,05
Фракция выброса, %	62±0,06	37±0,01	38±0,05	<0,0001	<0,0001	>0,05
КДО, мл	91,5±21,4	139,1±31,2	152,2±36,3	0,0006	0,0002	>0,05
ЛП, мм	38,6±2,8	43,9±3,7	48,6±5,2	0,001	<0,0001	0,01
ЛП макс. объем, мл	52,1±11,9	65±18,9	81±22,1	0,001	0,001	0,05
Соотношение E/A		0,8±0,4	1,5±1,0			<0,01
Соотношение E/e'		8,9±3,3	13,9±4,6			<0,001
6-минутный тест ходьбы, м	-	398±43,6	242±60,4	-	-	<0,0001
NT-proBNP, пг/мл	69,6±80,9	383,8±374,7	1366,5±1398,1	0,0001	0,0001	0,007
Глюкоза плазмы, ммоль/л	5,2±0,52	5,5±0,76	10,2±4,6	0,32	0,001	<0,001
HbA _{1c} , %	-	6,0±0,39	8,2±2,0	-	-	<0,0001
ИРИ, мкЕд/мл	10,8±6,2	13,9±6,7	-	0,19	-	-
С-пептид, нг/мл	2,5±0,9	3,2±0,9	-	0,04	-	-
ОХС, ммоль/л	5,6±0,9	4,5±1,4	4,5±1,4	0,05	0,06	0,95
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,8±0,78	2,8±1,4	2,5±0,9	0,05	0,002	0,50
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,22	1,1±0,19	0,9±0,12	0,93	0,01	0,003
ТГ, ммоль/л	1,4±0,5	1,3±0,5	2,2±1,9	0,56	0,22	0,04
ПЗВД, %	5,8±2,6	5,5±2,4	6,2±2,7	0,75	0,56	0,71

Данные представлены в виде: среднее ± стандартное отклонение (M±SD); СН – сердечная недостаточность; КДО – конечно-диастолический объем; ЛП – левое предсердие; E/A – соотношение максимальной скорости раннего и позднего диастолического наполнения; E/e' – соотношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка и максимальной скорости подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ИРИ – иммунореактивный инсулин; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; ПЗВД – поток-зависимая вазодилатация

лиоциты и принимать участие в репарации поврежденного эндотелия и миокарда [23, 28].

Принимая во внимание представления о роли ЦПК в репарации сосудистой стенки и неоваскуляризации, мы предположили, что наличие сопутствующего СД2 может оказывать влияние на количество ЦПК в периферической крови больных ИБС и таким образом усугублять сосудистую патологию.

С целью изучения влияния сопутствующего СД2 у больных ИБС с постинфарктной СН на число ЦПК решались следующие задачи:

- определить количество ЦПК периферической крови у больных ИБС с СН в сочетании с СД2;
- сопоставить количество ЦПК с уровнем гликированного гемоглобина, глюкозы плазмы, ИРИ и С-пептида сыворотки крови.

Материалы и методы

В исследование было включено 47 человек в возрасте от 42 до 73 лет (43 мужчины и 4 женщины в периоде менопаузы); средний возраст больных в целом по выборке составлял 59,0±7,6 лет. Все участники исследования были разделены на 3 группы: 12 человек вошли в контрольную группу; 21 пациент – в группу с ИБС и постинфарктной СН и 14 больных – в группу с постинфарктной

СН, сочетанной с СД2 (ИБС+СД2). Средняя длительность СД2 в целом по группе составляла 7,3±5,7 лет. Из 14 больных с ИБС+СД2 на момент включения в исследование 7 человек находились в стадии компенсации и субкомпенсации (HbA_{1c}=6,8±0,3%), течение диабета средней степени тяжести; 7 человек находились в стадии декомпенсации (HbA_{1c}=9,5±1,8%), течение диабета средней и тяжелой степени тяжести. Степень компенсации и тяжесть диабета определяли в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [29]. Основные клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1, а в таблице 2 – базовая медикаментозная терапия.

Всем группам исследуемых проводились стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследования, а также специальное обследование, заключающееся в определении количества циркулирующих предшественников суммарной фракции CD34+ клеток методом проточной цитофлуориметрии на клеточном сортере Mo Flo (Dakocytometry); оценка поток-зависимой вазодилатации в пробе с реактивной гиперемией на ультразвуковом аппарате «EnVisor HD» производства «Philips» (США), по протоколу D.S. Celermajer [30]; определение сывороточного уровня NT-proBNP, С-пептида и ИРИ методом ИФА с помощью набора реактивов фирмы Elecsys and cobas analyzers на приборе Roche Achi Elecsys 2010. Референсные значения для инсулина и С-пептида составляли 2,6–24,9 μU/ml и 1,1–4,4 ng/ml соответственно.

Таблица 2

Медикаментозная терапия при включении в исследование

Вид терапии	Контроль (1)	СН (2)	СН+СД (3)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Всего, n=47	12	21	14			
иАПФ, n (%)	5 (41,6)	18 (85,7)	14(100)	0,02	0,003	0,38
β-блокаторы, n (%)	-	16 (76,2)	14(100)	-	-	0,13
Диуретики, n (%)	-	10 (47,6)	8(57,1)	-	-	0,8
Статины, n (%)	3 (25)	14(66,6)	10 (71,4)	0,03	0,1	0,7
Акарбоза, n (%)	-	-	1(7,1)	-	-	-
Глимеперид, n (%)	-	-	2(14,3)	-	-	-
Глибенкламид, n (%)	-	-	4(28,6)	-	-	-
Гликлазид, n (%)	-	-	4(28,6)	-	-	-
Метформин, n (%)	-	-	12(85,7)	-	-	-
Инсулин, n (%)	-	-	2(14,3)	-	-	-

1-иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

Критерии исключения были общепринятыми для подобного исследования: острые и хронические воспалительные заболевания; онкологические, системные заболевания; тяжелая анемия и другие гематологические заболевания; алкоголизм, хроническая почечная недостаточность; пороки сердца, заболевания миокарда, инфаркт миокарда в предыдущие 3 месяца; инсульт, оперативные вмешательства (в том числе и малоинвазивные процедуры) менее 6 месяцев назад; рефрактерная артериальная гипертензия (АД > 180/100 мм рт.ст. на фоне комплексной гипотензивной терапии).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Данные представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение (SD). Для определения значимости различий между независимыми группами использовали непарный t-критерий Стьюдента при нормальном распределении и непараметрический тест Манна-Уитни в случае ненормального распределения. Для нахождения корреляции между количеством клеток и клиническими характеристиками при нормальном распределении данных использовался коэффициент Пирсона, а при ненормальном распределении – коэффициент Спирмена. Во всех случаях нормальность распределения проверялась критерием Колмогорова-Смирнова. Для сравнения групп по номинативным признакам использовали точный критерий Фишера (двухсторонний) и критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных производилась при помощи программных пакетов «Microsoft Excel» и «Statistica 6.0» [31].

Результаты и их обсуждение

Количество циркулирующих предшественников из расчета суммарной фракции CD34+ клеток на миллион лейкоцитов в группе больных ИБС с постинфарктной СН без СД2 в среднем на 33,4% превышало их число в контрольной группе (577,3 \pm 157,5 и 432,9 \pm 103,7 соответственно, $p=0,049$).

В группе больных ИБС с СН в сочетании с СД2 (ИБС+СД2) по количеству ЦПК была обнаружена выраженная вариабельность, анализ которой позволил выявить взаимосвязь числа ЦПК со степенью компенсации СД2.

Больные с ИБС+СД2 были подразделены на 2 подгруппы: подгруппа, в которой уровень HbA_{1c} составлял 6,8 \pm 0,3%, уровень глюкозы плазмы натощак составлял 6,9 \pm 1,7 ммоль/л, что соответствует стадии компенсации и субкомпенсации диабета (ИБС+СД2 комп./субкомп.). Вторая подгруппа больных ИБС – с деком-

пенсированным СД2 (ИБС+СД2 декомп.); уровень HbA_{1c} – 9,5 \pm 1,8%, уровень глюкозы плазмы натощак – 13,3 \pm 4,1 ммоль/л. Достоверность различий между подгруппами по уровню HbA_{1c} и глюкозы плазмы натощак составляла $p=0,008$ и $p=0,001$ соответственно. Оказалось, что количество CD34+ клеток в подгруппе ИБС+СД2 комп./субкомп. (HbA_{1c}=6,8 \pm 0,3%) более чем в 2,5 раза превышало их число по сравнению с подгруппой ИБС+СД2 декомп. (HbA_{1c}=9,5 \pm 1,8%) – 808,2 \pm 105,1 и 305,7 \pm 90,9 клеток соответственно, $p=0,003$.

При этом количество ЦПК у больных с ИБС+СД комп./субкомп. (HbA_{1c}=6,8 \pm 0,3%) в среднем на 40,0% превосходило их количество в группе больных ИБС без СД2 (808,2 \pm 105,1 и 577,3 \pm 157,5 клеток соответственно, $p=0,02$). Вместе с тем, количество CD34+ клеток при ИБС+СД2 декомп. (HbA_{1c}=9,5 \pm 1,8%) оказалось сниженным на 47,0% по сравнению с ИБС без СД2 (305,7 \pm 90,9 и 577,3 \pm 157,5 клеток соответственно, $p=0,0003$).

В группе контроля количество ЦПК было на 46,5% меньше, чем в группе с ИБС+СД2 комп./субкомп. (HbA_{1c}=6,8 \pm 0,3%) (432,9 \pm 103,7 и 808,2 \pm 105,1 клеток соответственно, $p=0,006$) и больше на 41,6%, по сравнению с ИБС в сочетании с декомпенсированным диабетом (HbA_{1c}=9,5 \pm 1,8%) (432,9 \pm 103,7 и 305,7 \pm 90,9 клеток соответственно, $p=0,05$). При этом в группе ИБС+СД2 декомп. количество ЦПК в циркуляции было достоверно ниже (на 25%), чем в контрольной группе ($p=0,05$) (рис. 2).

Повышение числа ЦПК в крови больных с ИБС без СД2 и в группе больных с ИБС+СД2 комп./субкомп. (HbA_{1c}=6,8 \pm 0,3%) по сравнению с контрольной группой, с одной стороны, может объясняться специфическим нейрогуморальным фоном, который формируется при сочетании двух различных по этиологии и патогенезу заболеваний и в то же время имеющих общие патофизиологические феномены (ИР и ГИ, дисфункция эндотелия, активация ренин-ангиотензиновой системы, гиперсимпатикотония). С другой – компенсаторной реакцией костного мозга в ответ на ишемию миокарда, и, возможно, общую гипоксию, которая стимулирует мобилизацию ЦПК из костного мозга. Отметим, что эти больные на момент включения в исследование в 70–80% случаев имели среднетяжелую форму сердечной недостаточности (II ФК NYHA). Схожие результаты были получены M. Nonaka-Sarukawa с соавт., которые обнаружили повышение числа ЦПК в среднем на 30% в группе больных с ишемической кардиомиопатией (I-II ФК NYHA) относительно контроля и снижение их числа на 31,3% в группе больных с более тяжелыми формами СН (III-IV ФК NYHA). Авторы отмечали повышение числа ЦПК в периферической крови при улучшении клинического статуса больных и корреляцию клеток CD 34+ с уровнем NT-proBNP [32].

В работе W. Churdchomjan с соавт. было продемонстрировано, что у больных с компенсированным СД2 (HbA_{1c}=6,2 \pm 0,5%) коли-

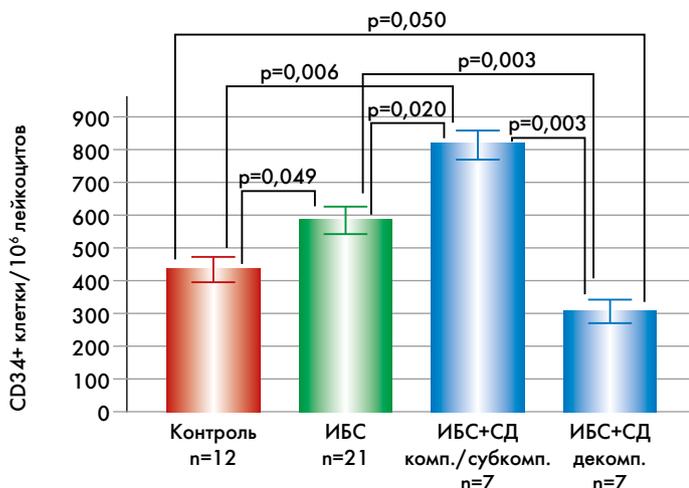


Рис. 2. Количество суммарной фракции CD34+ клеток при ишемической кардиомиопатии и сопутствующем СД2

чество CD34+/VEGFR2+ клеток было в 2,8 раза больше, чем при декомпенсированном СД2 ($HbA_{1c}=9,2\pm 1,4\%$) и меньше в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой [33]. В нашей работе повышение количества ЦПК в крови больных ИБС+СД2 комп./субкомп. ($HbA_{1c}=6,8\pm 0,3\%$) по сравнению с контрольной группой, возможно, обусловлено присутствием в группе контроля лиц с артериальной гипертензией и сопутствующей ей дисфункцией эндотелия, что в целом могло повлиять на некоторое снижение ЦПК. Литературные данные свидетельствуют, что несмотря на количественное преобладание ЦПК в крови больных с комп./субкомп. СД2, функциональные способности клеток-предшественников, изолированных от больных с диабетом, нарушены [17, 19, 20].

Среди возможных механизмов снижения количества суммарной фракции CD34+ клеток в крови больных ИБС+СД2 декомп. обсуждаются: нарушение процессов мобилизации клеток-предшественников из костного мозга [34], повышенное «потребление» этих клеток в зонах ишемии, повреждения эндотелия [35, 36], непосредственное повреждение самих ЦПК при воздействии различных факторов риска [37, 38], наконец, возможно сочетанное действие перечисленных выше механизмов.

Следует отметить, что среди 21 больного ИБС с СН без СД2 у 9 человек была выявлена гипергликемия натощак, средний уровень глюкозы плазмы натощак – $6,1\pm 0,6$ ммоль/л, $HbA_{1c}=6,2\pm 0,4\%$. При проведении больным перорального глюкозотолерантного теста проба оказалась отрицательной; эти больные составили подгруппу с гипергликемией (ГГ) натощак (ИБС+ГГ). 12 больных с нормальным уровнем глюкозы натощак (средний уровень глюкозы составлял $4,9\pm 0,4$ ммоль/л, $HbA_{1c}=5,9\pm 0,2\%$) вошли в подгруппу нормогликемии (НГ) (ИБС+НГ). Достоверность различий по уровню глюкозы и HbA_{1c} между больными составляла $p=0,001$ и $p=0,11$ соответственно. Количество ЦПК в подгруппе больных ИБС+НГ натощак по сравнению с контрольной группой оказалось больше, однако различия были не достоверными ($646,5\pm 294,1$ и $432,9\pm 103,7$ клеток соответственно). Количество клеток CD34+ в подгруппе ИБС+ГГ по сравнению подгруппой ИБС+НГ было меньше ($476,2\pm 70,8$ и $646,5\pm 294,1$ клеток соответственно) и практически не отличалось от контрольной группы – $476,2\pm 70,8$ и $432,9\pm 103,7$ клеток соответственно. Различия также носили недостоверный характер. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий по количеству ЦПК у больных ИБС в подгруппе с нарушением углеводного обмена (НУО) по типу гипергликемии натощак (ИБС+ГГ) такие больные нуждаются в динамическом гликемическом контроле, поскольку данная форма НУО является независимым фактором, значительно отягощающим течение ИБС.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что гипергликемия может являться одним из факторов, способствующих

снижению числа ЦПК. Уровень глюкозы плазмы натощак у больных с ИБС+СД2 был достоверно выше, чем в контрольной группе и у больных с ИБС без СД2 (табл. 1). Анализ выборки в целом позволил выявить обратную слабую достоверную связь числа ЦПК с уровнем глюкозы ($r=-0,35$, $p=0,02$), при этом в группе больных ИБС+СД2 эта отрицательная корреляционная связь была более сильной ($r=-0,66$, $p=0,01$) (рис. 3). Связь количества ЦПК и уровня HbA_{1c} в этой же группе носила характер тенденции ($r=-0,41$, $p=0,14$), однако не исключено, что при увеличении выборки взаимосвязь может стать более значимой.

По данным N. Krangel с соавт., длительная инкубация клеток-предшественников в среде с высокой концентрацией глюкозы приводит к дозозависимому снижению их количества и пролиферативной активности, ускорению старения, нарушению миграции и способности к образованию капилляроподобных трубочек. Негативное действие повышенной концентрации глюкозы на предшественников эндотелиальных клеток связано с подавлением синтеза NO. При этом отрицательное влияние повышенного уровня глюкозы нивелируется при инкубации этих клеток с донором оксида азота – нитропруссидом натрия и усугубляется при добавлении ингибиторов eNOS [38].

Как отмечалось ранее, данные ряда авторов также свидетельствуют о негативном влиянии СД2 на количество ЦПК. Так, по мнению G. Fadini с соавт., резкие колебания уровня глюкозы крови оказывают влияние на количество ЦПК, при этом низкий уровень клеток в периферическом кровотоке объясняется непродолжительностью периода их жизни в крови больных с диабетом. Этой же группой ученых было выявлено снижение как CD34+ (на 33,0%), так и CD34+/VEGF-R2+ (на 40,0%) клеток у больных с СД2 ($HbA_{1c}>7,5\%$) по сравнению с контролем (здоровыми донорами). Кроме того, была обнаружена обратная корреляция между числом CD34+/VEGF-R2+ и уровнем глюкозы крови [39–41]. Те же авторы опубликовали данные не только о снижении числа ЦПК, но и нарушении функции ональных способностей культивированных клеток-предшественников эндотелия при СД2 [42]. Их выводы согласуются с результатами, полученными O. Terreg с соавт., которые наблюдали снижение пролиферации, адгезии и способности участвовать в тубулообразовании *in vitro* эндотелиальных клеток-предшественников, полученных от больных СД2 [42]. Показано, что в основе этих нарушений лежит повышение оксидативного стресса, снижение уровней VEGF-R2 и SDF-1, а также ухудшение биодоступности NO [36, 43, 44, 45, 46]. Авторы независимо друг от друга пришли к выводу, что низкий уровень CD34+ и CD34+/VEGF-R2+ клеток в крови и нарушение их функциональных способностей при СД2 могут оказаться важным патофизиологическим механизмом раннего развития атеросклероза и сосудистых осложнений у больных с этим заболеванием.

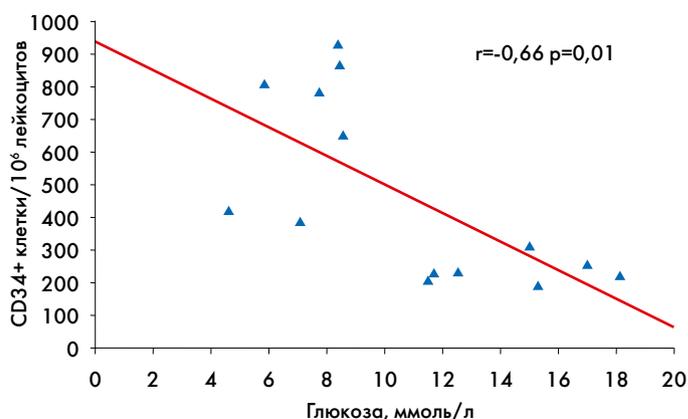


Рис. 3. Взаимосвязь количества CD34+ клеток с уровнем глюкозы крови, $n=14$

Известно, что на чувствительность тканей к инсулину оказывают влияние различные факторы, в том числе пожилой возраст, наличие избыточной массы тела и характер распределения жировой ткани, наличие гипертензии, дислипидемии, физическое состояние, многие заболевания сердечно-сосудистой системы, включая СД2 и ИБС. При этом повышенный уровень инсулина способствует не только дисфункции эндотелия, но и является мощным фактором, стимулирующим клеточную пролиферацию, способствует раннему развитию и прогрессированию атеросклероза у больных с данными патологиями [47, 48].

В физиологических условиях инсулин является прежде всего метаболическим гормоном, но в определенных условиях (как правило, сопровождающихся гипоксией тканей) инсулин проявляет митогенные свойства, способствует высвобождению инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) и многих других факторов роста и цитокинов, стимулирует мобилизацию прогениторных клеток из костного мозга или тканевых депо, индуцирует пролиферативные процессы в стенках сосудов [49–52].

В исследованиях *in vitro* при культивировании суммарной популяции CD34+ клеток в условиях гиперинсулинемии (3 μ M) первоначально увеличивается число этих клеток в культуре, но по мере культивирования наблюдается снижение общего числа клеток и появление клеток, фенотипически напоминающих гладкомышечные клетки, фибробласты и моноциты. Авторы полагают, что изменение пролиферативного и дифференцировочного потенциала CD34+ клеток в условиях гиперинсулинемии может объяснять ранний атерогенез у больных диабетом [53, 54].

Учитывая вышесказанное, мы предположили, что уровень ИРИ в крови может оказывать влияние на количество ЦПК. В данной работе мы оценивали концентрацию ИРИ и С-пептида в группе контроля и в группе больных ИБС без СД2. У больных ИБС в сочетании с верифицированным СД2 оценка уровня ИРИ и С-пептида является нецелесообразной, поскольку все больные находились на сахароснижающей терапии, которая модулирует функцию панкреатического аппарата поджелудочной железы и, соответственно, секрецию инсулина.

Оказалось, что по уровню ИРИ группа контроля и группа больных ИБС без СД2 статистически значимо не отличались между собой. При этом концентрация С-пептида в крови больных с ИБС без СД2 была достоверно выше по сравнению с группой контроля (табл. 1). Отмечено, что чем больше был уровень ИРИ в контрольной группе и у больных с ИБС без СД2, тем большим было количество циркулирующих CD34+клеток (рис. 4). При этом как в контрольной группе, так и у больных с ИБС без СД2 количество ЦПК положительно достоверно коррелировало с уровнем С-пептида ($r=0,85$, $p=0,004$ и $r=0,57$, $p=0,006$ соответственно). Возможно, подобные взаимоотношения объясняются стимулирующим эффектом ИРИ и С-пептида на процесс мобилизации ЦПК из костного мозга. Так, в работе Р. Humpert с соавт. показано, что адекватная инсулинотерапия в течение 5 недель у декомпенсированных больных с СД2 ($HbA_{1c}=10,6\pm 1,6\%$) способствует увеличению в периферической крови количества CD34+CD133+ клеток. Авторы продемонстрировали, что подобный эффект опосредован стимулирующим влиянием инсулина на экспрессию в периферических тканях и костном мозге SDF-1 — одного из ключевых факторов, участвующих в мобилизации ЦПК из костно-мозговой ниши [54].

Общепризнано, что СД2 значительно усугубляет течение ИБС и СН. При исследовании концентрации одного из маркеров СН — NT-proBNP, оказалось, что в группе больных ИБС+СД2 уровень pro-BNP превышал этот же показатель более чем в 3,5 раза по сравнению с больными ИБС с СН, но без СД2. Следует отметить, что в группе больных ИБС+СД2 было выявлено более выраженное ремоделирование левого предсердия и присутствие гемодинамически значимой диастолической дисфункции левого желудочка, у половины больных диагностирован III ФК NYHA (табл. 1), возможно, этим объясняется повышение

NT-proBNP в группе ИБС+СД2. Схожие результаты были получены в работе I. Horst с соавт., которые обнаружили повышение концентрации NT-proBNP у пациентов с СН в сочетании с СД2 в среднем на 35,4% по сравнению с больными СН без диабета. При этом авторы отмечают, что 63,0% больных ИБС с диабетом и 50,0% больных ИБС без диабета умерли в течение 5 лет наблюдения [55]. По данным Magnusson et al., у больных СД2 без клинических и эхо-кардиографических признаков дисфункции левого желудочка показано увеличение уровня NT-proBNP в среднем на 20,0% по сравнению с лицами контрольной группы [56]. В большинстве случаев авторы склоняются к мнению, что повышение NT-proBNP при ИБС в сочетании с СД2 отражает выраженность диастолической дисфункции и неблагоприятный прогноз как у больных ИБС в сочетании с СД2, так и у больных с СД2 без ИБС [57]. Взаимосвязи между числом ЦПК и уровнем pro-BNP ни в одной из групп выявлено не было.

Поскольку дисфункция эндотелия характерна для ИБС и усугубляется при ее сочетании с метаболическими нарушениями, и в частности с СД2, было проведено исследование одного из важнейших показателей дисфункции эндотелия — поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД). Оказалось, что достоверных различий между исследуемыми группами выявлено не было (табл. 1) и корреляции ПЗВД с количеством ЦПК не обнаружено. Отсутствие различий, возможно, связано с тем, что ПЗВД отражает главным образом вазомоторную функцию сосуда, а не его структурную составляющую, которая, вероятно, больше нарушена при СД. Поскольку все больные находились на комплексной терапии, отсутствие выраженных нарушений вазомоторной функции могло быть обусловлено эффектом терапии, включающей иАПФ, статины, а у больных с СД дополнительно — метформин. Хорошо известно, что эти препараты обладают протективным эффектом в отношении эндотелия, главным образом за счет потенцирования синтеза NO [58, 59]. Вероятно синергичное ангиопротективное действие препаратов указанных классов: иАПФ усиливают образование в клетках антиоксидантных ферментов, а статины снижают выраженность окислительного стресса. Отмечено, что улучшение функционального состояния сосудистого эндотелия на фоне терапии коррелирует со степенью снижения окислительного стресса [60, 61]. Возможно, исследование структурных показателей (например, толщины интимы/медии) позволило бы выявить различия между группами.

Были обнаружены корреляции ПЗВД с ИРИ и С-пептидом. Так, в группе контроля были выявлены положительные корреляции ($r=0,71$, $p=0,02$ и $r=0,76$, $p=0,04$ соответственно), свидетельствующие о том, что, чем выше уровень ИРИ и С-пептида, тем эффективнее вазодилатация. В то время как у больных ИБС с СН без СД2 связь была отрицательной ($r=-0,54$, $p=0,01$ и $r=-0,59$, $p=0,005$ соответственно) — чем выше уровень ИРИ и С-пептида, тем меньше способность сосуда к дилатации.

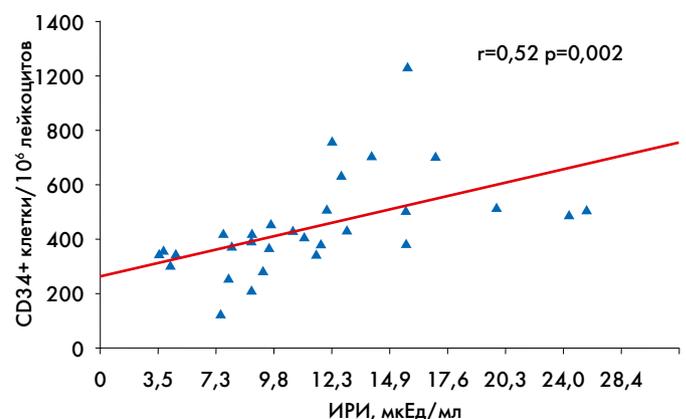


Рис. 4. Взаимосвязь количества CD34+ клеток с уровнем иммунореактивного инсулина, $n=33$

Описано несколько механизмов влияния инсулина на функцию эндотелия [62, 63, 64]. Инсулин активирует фосфатидилинозитол-3-киназу в эндотелиальных клетках, что приводит к стимуляции экспрессии eNOS, высвобождению NO эндотелием и инсулинозависимой вазодилатации, лежащей в основе сосудистого протективного эффекта инсулина [65]. При ИР показано уменьшение инсулиноопосредованной и нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации [66]. С другой стороны, инсулин может содействовать повреждающим сосудистым эффектам через митоген-активируемые протеинкиназы и активацию экспрессии различных факторов роста, что ведет к пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, способствующих процессам патологического сосудистого ремоделирования и прогрессированию атеросклероза [67–70].

Заключение

Полученные результаты показывают, что количество ЦПК в периферической крови больных ИБС, осложненной постинфарктной СН (ишемической кардиомиопатией), но без сопутствующего СД2 повышено по сравнению с контрольной группой (лицами без ИБС, СН и СД2). Такое повышение может быть обусловлено повышенной мобилизацией ЦПК из костного мозга в ответ на ишемию и гипоксию, обусловленные ИБС и СН. При сочетании ишемической кардиомиопатии с СД2 количе-

ство ЦПК зависит от степени компенсации диабета. Так, в подгруппе больных с ИБС+СД2 комп./субкомп. ($HbA_{1c}=6,8\pm 0,3\%$) наблюдается повышение ЦПК как по сравнению с контролем, так и по сравнению с ишемической кардиомиопатией без СД2. В то время как у больных с ИБС+СД2 декомп. ($HbA_{1c}=9,5\pm 1,8\%$) отмечено наиболее выраженное снижение количества циркулирующих CD34+ клеток.

Изучение и понимание механизмов, посредством которых СД2 может влиять на количество и функциональное состояние клеток предшественников, важно для разработки эффективных методов диагностики и коррекции микро- и макроангиопатий. Разработка подходов к увеличению количества этих клеток и/или изменение (улучшение) ряда их характеристик представляется крайне привлекательным терапевтическим инструментом [71, 72]. В настоящее время во всем мире производятся попытки использования аутологичных прогениторных клеток в терапевтических целях, как для неоваскуляризации, так и для лечения СН [73, 74]. Безусловный интерес вызывает изучение функциональных характеристик ЦПК, полученных от больных с СН и СД.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального агентства по науке и инновациям в рамках Федеральной целевой научно-технической программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007–2012 годы» (Государственный контракт 02.527.11.0007 от 30 апреля 2009 года).

Литература

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. М.: Изд. ГЭОТАР-Медиа. – 2006. – С. 428.
- Национальные клинические рекомендации ВНОК. – 2008. – 62 с.
- American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease // *Circulation*. – 1999. – 100. – P. 1132–1133.
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремникова В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. М. – 2005. – С. 304–414.
- Дедов И.И., Александров А.А. Диабетическое сердце: Causa Magna // *Сердце*. – 2004. – № 1. – С. 5–8.
- Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю. Эндокринология. СПб. – 2004. – С. 398.
- Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // *Сердечная недостаточность*. – 2003. – № 4. – С. 22.
- Hink U., Li H., Mollnau H. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus // *Circ. Res.* – 2000 – (88). – E14–E22.
- Durand E., Scazec A., Lafont A. In vivo induction of endothelial apoptosis leads to vessel thrombosis and endothelial denudation // *Circulation*. – 2004. – № 109. – P. 2503–2506.
- Hill J., Zalos G., Halcox J.P. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – № 348. – P. 593–600.
- Wassmann S., Werner N., Czech T., Nickenig G. Improvement of endothelial function by systemic transfusion of vascular progenitor cells // *Circ. Res.* – 2006. – № 99. – P. 74–83.
- Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial Function and Dysfunction: Testing and Clinical Relevance // *Circulation*. – 2007 (115). – P. 1285–1295.
- Asahara T., Murohara T., Sullivan A. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis // *Science*. – 1997. – № 275. – P. 964–967.
- Shi Q., Rafii S., Hong-De Wu M. Evidence for circulating bone marrow derived endothelial cells // *Blood*. – 1998. – № 92. – P. 362–367.
- Urbich C., Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology // *Circ. Res.* – 2004. – P. 343–353.
- Schatteman G.C., Hanlon H.D., Jiao C. Blood-derived angioblasts accelerate blood-flow restoration in diabetic mice // *J. Clin. Invest.* – 2000. – № 106. – P. 571–578.
- Vasa M., Fichtlscherer S., Aicher A. 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.
- 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. 1584–1595.
- Chen Y.-H., Lin S.-J., Lin F.-Y. 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.
- Dimmeler S., Zeiher A.M. Vascular repair by circulating endothelial progenitor cells: the missing link in atherosclerosis? // *J. Mol. Med.* – 2004. – № 82. – P. 671–677.
- Michowitz Y., Goldstein E., Wexler D., Sheps D., Keren G., George J. Circulating endothelial progenitor cells and clinical outcome in patients with congestive heart failure // *Heart*. – 2007. – № 93(9). – P. 1046–1050.
- Valgimigli M., Rigolin G.M., Matteo Della Porta A.F., Soukhomovskaia O., Malagutti P., Bugli A.M., Bragotti L.Z., Francolini G., Mauro E., Castoldi G., Ferrari R. CD34+ and Endothelial Progenitor Cells in Patients With Various Degrees of Congestive Heart Failure // *Circulation*. – 2004. – № 110. – P. 1209–1212.
- Asahara T., Masuda H., Takahashi T. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization // *Circ Res.* – 1999. – № 85. – P. 221–228.
- Fisher J.C. Endothelial Progenitor Cells / Cellular Diagnostics. Basics, Methods and Clinical Applications of Flow Cytometry // Basel, Karger. – 2009. – P. 305–316.
- Yoder M.C., Mead L.E., Prater D., Krier Theresa R., Mroueh Karim N., Li F., Krasich R., Temm Constance J., Prchal Josef T., Ingram David A. Redefining endothelial progenitor cells via clonal analysis and hematopoietic stem/progenitor cell principals // *Blood*. – 2007. – № 109. – P. 1801–1809.
- Pujol B.F., Lucibello F.C., Gehling U.M. Endothelial-like cells derived from human CD14 positive monocytes // *Differentiation*. – 2000. – № 65. – P. 287–300.
- Rookmaaker M.B., Vergeer M., van Zonneveld A.J., Rabelink T.J., Verhaar M.C. Endothelial progenitor cells: mainly derived from the monocyte/macrophage-containing CD34- mononuclear cell population and only in part from the hematopoietic stem cell-containing CD34+ mononuclear cell population // *Circulation*. – 2003. – № 108. – e150.
- Zampetaki A., Kirton J.P., Xu Q. Vascular repair by endothelial progenitor cells // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – № 78. – P. 413–421.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Четвертый выпуск / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – Москва, 2009. – С. 103.
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet*. – 1992. – № 7(340). – P. 1111–1115.
- Халафян А.А. Статистический анализ данных «STATISTICA 6» / Москва. – Изд. Бином. – 2008. – С. 503.
- Nonaka-Sarukawa M., Yamamoto K., Aoki H., Nishimura Y., Tomizawa T., Ichida M., Eizawa T., Muroi K., Ikeda U., Shimada K. Circulating endothelial progenitor cells in congestive heart failure // *Int. J. Cardiology*. – 2007. – № 119. – P. 344–348.
- Churdchomjan W., Kheolamai P., Manochantr S., Tapanadechopone P., Tantrawatpan C., U-pratya Y., Issaragrisil S. Comparison of endothelial progenitor cell function in type 2 diabetes with good and poor glycemic control // *BMC Endocrine Disorders*. – 2010. – Vol. 10(5). – P. 1–10.
- 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.

35. Noronha B.T., Li J.M., Wheatcroft S.B., Shah A.M., Kearney M.T. Inducible nitric oxide synthase has divergent effects on vascular and metabolic function in obesity // *Diabetes*. – 2005. – 54. – P. 1082–1089.
36. Hristov M., Erl W., Weber P.C. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – № 23. – P. 1185–1189.
37. Oikawa A., Spinetti G., Graiani G. 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. – P. 462.
38. Krankel N., Adams V., Linke A. Hyperglycemia reduces survival and impairs function of circulating blood-derived progenitor cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – № 25. – P. 698–703.
39. Fadini G.P., Sartore S., Schiavon M. Diabetes impairs progenitor cell mobilization after hindlimb ischaemia-reperfusion injury in rats // *Diabetologia*. – 2006. – № 49. – P. 3075–3084.
40. Fadini G.P., Miorin M., Facco M. Circulating endothelial progenitor cells are reduced in peripheral vascular complications of type 2 diabetes mellitus // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – № 45. – P. 1449–1457.
41. Fadini G.P., de Kreutzenberg S.V., Coracina A. Circulating CD34+ cells, metabolic syndrome, and cardiovascular risk // *Eur. Heart J.* – 2006. – № 27. – P. 2247–2255.
42. Tepper O.M., Galiano R.D., Capla J.M. Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures // *Circulation*. – 2002. – 106. – P. 2781–2786.
43. Andreou I., Tousoulis D., Tentolouris C., Antoniadou C., Stefanadis C. Potential role of endothelial progenitor cells in the pathophysiology of heart failure: clinical implications and perspectives // *Atherosclerosis*. – 2006. – № 189. – P. 247–254.
44. Ingram D.A., Lien I.Z., Mead L.E., Estes M., Prater D.N., Derr-Yellin E., DiMeglio L.A., Haneline L.S. In vitro hyperglycemia or a diabetic intrauterine environment reduces neonatal endothelial colony-forming cell numbers and function // *Diabetes*. – 2008. – № 57. – P. 724–731.
45. Du X.L., Edelstein D., Dimmeler S., Ju Q., Sui C., Brownlee M. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site // *J. Clin. Invest.* – 2001. – № 108. – P. 1341–1348.
46. Avogaro A., Fadini G.P., Gallo A., Pagnin E., de Kreutzenberg S. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2006. – 16 (suppl. 1). – P. 39–45.
47. Ebrahimian T.G., Heymes C., You D. 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.
48. Lazzeri C., Sori A., Chiofalo M. Prognostic role of insulin resistance as assessed by homeostatic model assessment index in the acute phase of myocardial infarction in nondiabetic patients submitted to percutaneous coronary intervention // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2009. – № 26. – P. 856–862.
49. Despres J.P., Lamerce B., Mauriege P. Hyperinsulinemia as an independent risk factor of ischemic disease // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – № 334. – P. 952–957.
50. Muniyappa R., Lee S., Chen H., Quon M.J. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2008. – № 294. – P. 15–26.
51. Квиткова Л.В., Еленская Т.С., Благовещенская О.П. Инсулинорезистентность и факторы, ее определяющие // *Сибирский медицинский журнал*. – 2008. – № 5. – С. 12–16.
52. Baron A.D. Insulin resistance and vascular function // *J. Diabetes Complications*. – 2002. – № 16 (1). – P. 92–102.
53. Clarc M.G., Wallis M.G., Barrett E.J. Blood flow and muscle metabolism: a focus on insulin action // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2003. – № 284. – P. 241–258.
54. Humpert P.M., Neuwirth R., Battista M.J. SDF-1 genotype influences insulin-dependent mobilization of adult progenitor cells in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2005. – № 28. – P. 934–936.
55. Van der Horst I.C.C., de Boer R.A., Hillege H.L., Boomsma F., Voors A.A., van Veldhuisen D.J. Neurohormonal profile of patients with heart failure and diabetes // *Neth. Heart J.* – 2010. – № 18(4). – P. 190–196.
56. Magnusson M., Melander O., Israelsson B.O., Grubba A., Groop L., Jovinge S. Elevated Plasma Levels of Nt-proBNP in Patients With Type 2 Diabetes Without Overt Cardiovascular Disease // *Diabetes Care*. – 2004. – (27). – P. 1929–1935.
57. Hejmdal A., Boesgaard S., Lindholm M.G., Goetze J.P. B-type natriuretic peptide and its molecular precursor in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock // *J. Card Fail.* – 2007. – № 13. – P. 184–188.
58. Vasa M., Fichtlscherer S., Adler K., Aicher A., Martin H., Zeiher A.M., Dimmeler S. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease // *Circulation*. – 2001. – № 103. – P. 2885–2890.
59. O'Driscoll G., Green D., Taylor R.R. "Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month" // *Circulation*. – 1997. – № 95. – P. 1126–1131.
60. Ryan K.E., McCance D.R., Powell L. Fenofibrate and pioglitazone improve endothelial function and reduce arterial stiffness in obese glucose tolerant men // *Atherosclerosis*. – 2007. – 194. – P. 123–130.
61. Pepine C.J. Improved endothelial function with angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – № Vol. 79, №5A. – P. 29–32.
62. Hsueh W.A., Lyon C.J., Quinones M.J. Insulin resistance and the endothelium // *Am. J. Med.* – 2004. – № 117. – P. 109–117.
63. Zeng G., Nystrom F.H., Ravichandran L.V. Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells // *Circulation*. – 2000. – № 101. – P. 1539–1545.
64. Wheatcroft S.B., Williams I.L., Shah A.M., Kearney M.T. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function // *Diabet Med*. – 2003. – № 20. – P. 255–268.
65. Kim J., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms // *Circulation*. – 2006. – № 113. – P. 888–904.
66. Yki-Jarvinen H., Utriainen T. Insulin-induced vasodilatation: physiology or pharmacology? // *Diabetologia*. – 1998. – № 41. – P. 369–379.
67. Seeger F.H., Haendeler J., Walter D.H. p38 Mitogen-activated protein kinase downregulates endothelial progenitor cells // *Circulation*. – 2005. – № 111. – P. 1184–1191.
68. Nilsson P., Nilsson J.A., Hedblad B. Hyperinsulinaemia as longterm predictor of death and ischaemic heart disease in nondiabetic men: The Malmo Preventive Project // *J. Intern. Med.* – 2003. – № 253. – P. 136–145.
69. Martin B.C., Warram J.H., Krolewski A.S. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study // *Lancet*. – 1992. – № 340. – P. 925–929.
70. Tilg H., Moschen A.R. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance // *Mol. Med.* – 2008. – № 14. – P. 222–231.
71. Springer M.L. A balancing act: therapeutic approaches for the modulation of angiogenesis // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. – 2006. – № 7(3). – P. 243–250.
72. Choi J.H., Hur J., Yoon C.H. Augmentation of therapeutic angiogenesis using genetically modified human endothelial progenitor cells with altered glycogen synthase kinase-3beta activity // *J. Biol. Chem.* – 2004. – 279(47). – P. 4943–4948.
73. Serruys P.W., Aoki J. Therapeutic options for patients with chronic myocardial ischemia // *Eur. Heart J. Suppl.* – 2004. – № 6, Suppl. E. – P. E2–E11.
74. Germani A., Di Campi C., Pompilio G. Regenerative therapy in peripheral artery disease // *Cardiovasc. Ther.* – 2009. – № 27(4). – P. 289–304.

Кочегура Татьяна Николаевна

К.м.н., н.с., факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

E-mail: t_kochegur@mail.ru

Акопян Жанна Алексеевна
Шаронов Георгий Владимирович
Ефименко Анастасия Юрьевна
Агеев Фаиль Таипович

н.с., факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва
к.ф.н., научный сотрудник, факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва
аспирант факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва
д.м.н., проф., руководитель научно-диспансерного отдела ИКК им. А.Л. Мясникова, ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

Овчинников Артем Германович

к.м.н., с.н.с. научно-диспансерного отдела ИКК им. А.Л. Мясникова, ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

Жигунова Людмила Витальевна

врач-кардиолог научно-диспансерного отделения ИКК им. А.Л. Мясникова, ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

Лахова Елена Леонидовна

врач-кардиолог научно-диспансерного отделения ИКК им. А.Л. Мясникова, ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

Кулев Борис Дмитриевич

к.м.н., научный сотрудник научно-диспансерного отдела ИКК им. А.Л. Мясникова, ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

Шестакова Марина Владимировна

д.м.н., проф., директор Института диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Соколова Ангелина Владимировна

аспирант Института диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, г. Москва

Парфенова Елена Викторовна

д.м.н., проф., ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва