

Изучение количества циркулирующих прогениторных клеток эндотелия у больных сахарным диабетом 1 типа

Соколова А.В.¹, Кочегура Т.Н.², Парфёнова Е.В.³, Шестакова М.В.^{1,4}

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН И.И. Дедов)

²ГБОУ ВПО МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва
(ректор — академик РАН В.А. Садовничий)

³ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва
(директор — академик РАН Е.И. Чазов)

⁴ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва
(ректор — член-корр. РАН П.В. Глыбочко)

По современным представлениям, циркулирующие прогениторные клетки (ЦПК) играют важную роль в восстановлении поврежденного сосудистого эндотелия.

Цель. Целью исследования было изучить влияние сахарного диабета 1 типа (СД1) на количество различных линий ЦПК.

Материалы и методы. Количество различных линий ЦПК определяли методом проточной цитофлуориметрии у 45 больных СД1 (средний возраст 26,6±6,5 лет) с различной длительностью заболевания и 14 здоровых добровольцев.

Результаты. Количество ЦПК в периферической крови больных СД1 было достоверно снижено в сравнении со здоровыми добровольцами и имело достоверную обратную корреляционную зависимость с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Заключение. В периферической крови больных СД1 количество ЦПК зависело от степени компенсации диабета. Так, количество ЦПК суммарной фракции Lin⁺CD34⁺ в группе больных СД1 оказалось статистически значимо снижено на 42% ($p=0,006$), клеток Lin⁺CD34⁺c-Kit⁺ — на 42% ($p=0,007$); клеток Lin⁺CD34⁺c-Kit⁺ — на 41% ($p=0,022$). Чем выше был уровень HbA_{1c}, тем меньше было количество ЦПК в периферической крови у больных СД1.

Ключевые слова: циркулирующие прогениторные клетки; сахарный диабет 1 типа; дисфункция эндотелия

Examination number of circulating progenitor endothelial cells in patients with type 1 diabetes mellitus

Sokolova A.V.¹, Kochegura T.N.², Parfyonova E.V.³, Shestakova M.V.^{1,4}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

³Cardiology Research Complex, Moscow, Russian Federation

⁴Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Aim. Circulating progenitor endothelial cells (CPCs) play an important role in the regeneration of damaged vascular endothelium. We aimed to study the effect of type 1 diabetes mellitus (DM) on the number of different lines of CPCs.

Methods. The number of different lines of CPCs was evaluated by flow cytometry in 45 patients with type 1 DM (mean age: 26,6±6,5 years) of different duration and 14 healthy volunteers.

Results: The number of CPCs in the peripheral blood flow of patients with type 1 DM was significantly reduced compared with that in healthy volunteers and had a reliable inverse correlation with glycated haemoglobin (HbA_{1c}).

Conclusions: The number of CPCs in the peripheral blood flow of patients with type 1 DM depended on the level of DM compensation. Of the different lines of CPCs, Lin⁺CD34⁺ cells were significantly reduced by 42% ($p=0,006$), Lin⁺CD34⁺c-Kit⁺ cells by 42% ($p=0,007$) and Lin⁺CD34⁺c-Kit⁺ cells by 41% ($p=0,022$). Thus, the number of CPCs in the peripheral blood of patients with type 1 DM is reduced with higher levels of HbA_{1c}.

Key words: circulating progenitor cells; diabetes mellitus 1 type; disfunction of endothelium

DOI: 10.14341/DM2015351-56

Сахарный диабет (СД) — одно из наиболее распространенных, высокостратных, инвалидизирующих хронических заболеваний. Несмотря на большое количество клинических исследований, убе-

дительно доказавших взаимосвязь диабета и сердечно-сосудистых осложнений (UKPDS — United Kingdom Prospective Diabetes Study, DECODE — Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe,

ARIC – Atherosclerosis Risk in Communities Study, ADVANCE – Action in Diabetes and Vascular Disease-Preterax and DiamicroN MR Controlled Evaluation), клеточные механизмы развития ангиопатий у больных диабетом изучены еще недостаточно.

Известно, что в основе сосудистых осложнений при диабете лежит дисфункция эндотелия (ДЭ). На клеточном уровне ДЭ связана с повреждением и ускоренным апоптозом эндотелиоцитов. Предполагается, что воздействие ряда цитокинов и факторов роста приводит к мобилизации и высвобождению циркулирующих прогениторных клеток (ЦПК) эндотелия из костного мозга. Попадая в кровоток, они мигрируют к местам повреждения сосудов и ишемии тканей, частично включаются в область дефекта эндотелия сосудистой стенки, частично участвуют в формировании новых сосудов (ангиогенезе).

Впервые популяция предшественников (прогениторных) эндотелиальных клеток была изолирована из циркулирующей моноклеарной фракции и характеризовалась низкой экспрессией или полным отсутствием на своей поверхности общего лейкоцитарного антигена CD45 и наличием антигена CD34, специфичного для предшественников [1].

В настоящее время антиген CD34 признан одним из важных маркеров мультипотентных гемопоэтических клеток [2]. Другой маркер – с-Kit – регулирует пролиферацию, дифференцировку и миграцию гемопоэтических клеток, в связи с чем он долгое время считался маркером только гемопоэтических стволовых клеток костного мозга. В костном мозге около 1–5% всех клеток экспрессируют с-Kit, а из фракции CD34-позитивных клеток костного мозга с-Kit экспрессируют около 70% клеток. Максимальный уровень экспрессии с-Kit приходится на прогениторные клетки эритроцитарного, мегакариоцитарного, гранулоцитарного и лимфоидного направления. Клетки периферической крови в основном не несут с-Kit, однако его экспрессия может обнаруживаться на клетках малочисленной популяции циркулирующих CD34-позитивных клеток костного мозга. Данных о количественном содержании циркулирующих с-Kit⁺ прогениторных клеток у больных СД 1 типа (СД1) не так много, чаще исследователи анализировали суммарную фракцию CD34-позитивных клеток.

Противоречивые представления относительно иммунофенотипа ЦПК объясняются значительным перекрыванием поверхностных маркеров между эндотелиальными и гемопоэтическими предшественниками, различиями в протоколах и особенностях анализа при количественной оценке популяций ЦПК с помощью проточной цитофлуориметрии. Поэтому в дальнейшем мы будем использовать термин ЦПК – циркулирующие прогениторные клетки.

Большинство ранее проведенных клинических исследований, посвященных оценке количества ЦПК, проводилось у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и сопутствующим нарушением углеводного обмена, включая СД 2 типа (СД2) [3, 4]. Больные

СД1 в отличие от больных СД2 имеют более молодой возраст и минимальное количество факторов риска ССЗ, которые могли бы повлиять на уровень ЦПК. Поэтому изучение механизмов развития ангиопатий при СД1 с участием ЦПК представляется более оправданным.

Цель и задачи

Целью исследования явилось изучение количества ЦПК у больных СД1 в зависимости от качества контроля углеводного обмена и длительности заболевания.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

- определить в периферической крови больных СД1 и здоровых добровольцев количество прогениторных клеток следующих циркулирующих популяций: Lin⁺CD34⁺; Lin⁺c-Kit⁺; Lin⁺CD34⁺c-Kit⁺; Lin⁺CD34⁺c-Kit⁺; Lin⁺CD34⁺c-Kit⁺;
- сопоставить количество ЦПК вышеуказанных популяций с уровнем глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и длительности СД1;
- сопоставить уровень апоптоза ЦПК у больных СД1 и здоровых добровольцев.

Материалы и методы

В исследование было включено 45 больных СД1 и 14 здоровых добровольцев, сопоставимых с больными по возрасту и полу.

Критериями исключения были: СД2, состояние кетоацидоза, острые и хронические воспалительные заболевания, онкологические и системные заболевания, тяжелая анемия и другие гематологические заболевания, алкоголизм, пороки сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, инсульт, оперативные вмешательства (в том числе и малоинвазивные процедуры) менее 6 месяцев назад, рефрактерная артериальная гипертензия (АД > 180/100 мм рт. ст. на фоне гипотензивной терапии), ожирение, синдром диабетической стопы, диабетическая макроангиопатия, терминальная почечная недостаточность, диализ.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был утвержден на заседании локального этического комитета ФГБУ ЭНЦ МЗ России от 19 января 2009 г. (протокол №1).

У больных СД1 средний возраст составлял 26,6±6,5 лет, средняя длительность диабета – 13,3±7,5 лет, средний уровень HbA_{1c} – 8,4±2,0%. На момент включения в исследование у 11 человек (24%) определялась микроальбуминурия и у 1-го – протеинурия. Согласно международной классификации хронической болезни почек (ХБП), у 7 человек определялась ХБП 1-й стадии, у 4 – ХБП 2-й стадии и у 1-го – ХБП 3-й стадии. У 10 пациентов (22%) была выявлена диабетическая ретинопатия (из них у 7 была выполнена лазерная коагуляция сетчатки); 12 человек (27%) страдали хронической сердечной недостаточностью (ХСН) по диастоличес-

Таблица 1

Клиническая характеристика групп, включенных в исследование. Данные представлены как ($M \pm m$ (δ))

Показатели	Здоровые добровольцы	Больные СД1
Всего, n=59	14	45
Возраст, годы	26,4 $\pm$ 3,3	26,6 $\pm$ 6,5
Мужской пол, n (%)	5 (36)	20 (44)
Длительность СД1, годы	-	13,3 $\pm$ 7,5
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	4,5 $\pm$ 0,6	7,5 $\pm$ 2,4
HbA _{1c} , %	4,7 $\pm$ 0,7	8,4 $\pm$ 2,0
Артериальная гипертензия, n (%)	-	19 (42)
СКФ (MDRD мл/мин/1,73 м ²)	98,0 $\pm$ 7,9	105,9 $\pm$ 24,2
ОХС, ммоль/л	4,3 $\pm$ 0,7	4,8 $\pm$ 1,4
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,0 $\pm$ 0,5	2,6 $\pm$ 1,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,9 $\pm$ 0,5	1,7 $\pm$ 0,6
ТГ, ммоль/л	1,0 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,8
Гемоглобин, г/л	133,0 $\pm$ 7,8	139,7 $\pm$ 13,5
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,9 $\pm$ 0,7	6,7 $\pm$ 1,6
Физические нагрузки, n (%)	7 (50)	24 (53)

Примечание: ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

скому типу. Артериальная гипертензия была выявлена у 19 больных (42%). Гипотензивная терапия проводилась ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

Основные клинические характеристики обследуемых групп представлены в таблице 1.

Всем участникам исследования проводилось стандартное клиничко-лабораторное обследование, включавшее общий анализ крови, биохимический анализ крови, определение HbA_{1c}. Содержание HbA_{1c} методом жидкостной хроматографии на анализаторе Sapphire 400 (Niigata Mechatronics, Япония) проводилось по стандартной методике производителя. Инструментальное обследование включало ЭКГ, Эхо-КГ, нагрузочные пробы для исключения ИБС. Стадия ХБП определялась по скорости клубочковой фильтрации (СКФ). СКФ (мл/мин/1,73 м²) рассчитывалась по формуле MDRD [5].

Количество ЦПК и процент апоптотических ЦПК определяли методом проточной цитофлуориметрии на клеточном сортере MoFlo (DakoCytomation, США). Мононуклеарные лейкоциты выделяли центрифугированием в растворе Фиколла (Панэко, Россия). 2–5 $\times$ 10⁶ клеток инкубировали с флуоресцентно-меченными антителами Lin (BD Biosciences, США), CD34-APC (DAKO, Дания) и c-Kit-PE (DAKO) в течение часа. Для анализа апоптоза 1 $\times$ 10⁶ клеток окра-

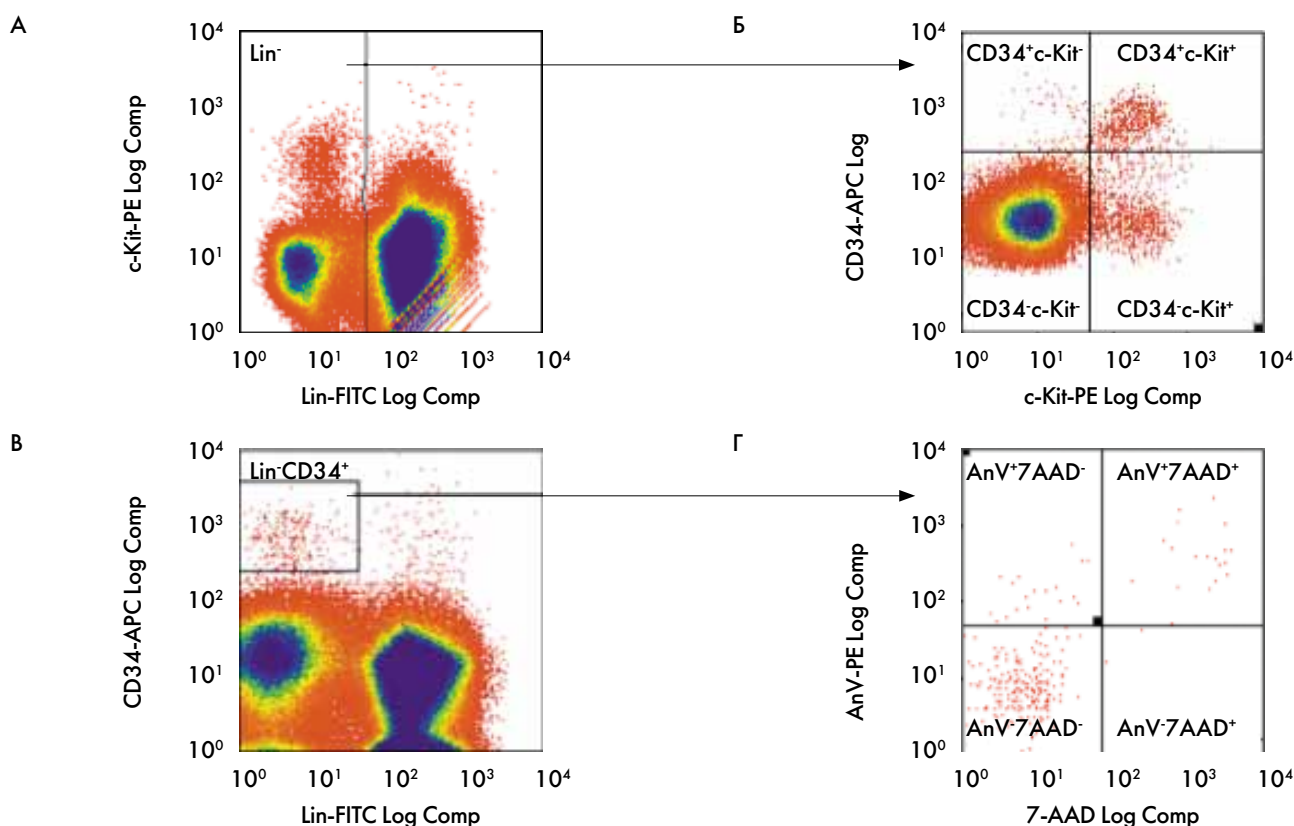


Рис. 1. Анализ субпопуляций ЦПК методом проточной цитофлуориметрии.

А. Выделение областей лейкоцитов, не несущих линейных маркеров лейкоцитов (Lin⁻).

Б. Анализ Lin-клеток в соответствии с экспрессией маркеров c-Kit (ось абсцисс) и CD34 (ось ординат). Отмечены области, экспрессирующие один или оба этих маркера: Lin⁻CD34⁺c-Kit⁻, Lin⁻CD34⁺c-Kit⁺ и Lin⁻CD34⁺c-Kit⁺.

В. Выделение области Lin⁻CD34⁺ клеток.

Г. Анализ Lin⁻CD34⁺ клеток в соответствии с экспрессией маркера мертвых клеток (7-AAD, ось абсцисс) и апоптотических клеток (AnV, ось ординат). Область апоптотических клеток отмечена как AnV⁺7AAD⁻.

Таблица 2

Количество ЦПК в периферической крови пациентов, включенных в исследование. Данные представлены как ($M \pm m$ (δ))

Популяции ЦПК (клеток/млн/лейкоцитов)	Здоровые добровольцы	Больные СД1	Ниже в группе больных, %	Достоверность различий, p
Lin ⁺ CD34 ⁺	74,1 $\pm$ 58,5	43,1 $\pm$ 23,7	↓42	0,006
Lin ⁺ c-Kit ⁺	203,2 $\pm$ 96,9	165,2 $\pm$ 80,5	↓19	0,178
Lin ⁺ CD34 ⁺ c-Kit ⁺	34,3 $\pm$ 30,4	19,8 $\pm$ 10,4	↓42	0,007
Lin ⁺ CD34 ⁺ c-Kit ⁺	163,4 $\pm$ 11,0	141,8 $\pm$ 78,4	НД	0,460
Lin ⁺ CD34 ⁺ c-Kit ⁺	39,8 $\pm$ 35,1	23,3 $\pm$ 16,3	↓41	0,022

шивали аналогично, но без использования c-Kit⁺PE, и после отмывки клетки дополнительно окрашивали 15 мин Аннексином V-PE (AnV-PE) (BD) и 7-AAD (BD) в буфере для AnV (BD). После окраски клетки отмывали, ресуспендировали в 500 мкл фосфатно-солевого буфера и анализировали. В результате анализа выделяли область клеток, не несущих линейных маркеров лейкоцитов (Lin⁺, рис. 1А). Среди этих клеток выделяли три субпопуляции: Lin⁺CD34⁺c-Kit⁺, Lin⁺CD34⁺c-Kit⁺ и Lin⁺CD34⁺c-Kit⁺ (рис. 1Б) и подсчитывали процент клеток каждой субпопуляции относительно всех мононуклеарных лейкоцитов. Процент Lin⁺CD34⁺ и Lin⁺c-Kit⁺ вычисляли как сумму двух из этих субпопуляций. Процент апоптотических клеток определяли для популяции Lin⁺CD34⁺ лейкоцитов (рис. 1В). При этом апоптотические клетки идентифицировали как клетки, окрашенные AnV-PE и не содержащие 7-AAD (AnV⁺7AAD⁺, рис. 1Г)

Все больные на момент госпитализации находились на режиме базис-болюсной инсулинотерапии аналогами человеческих инсулинов.

Статистический анализ данных

Регистрация данных, их редактирование и статистический анализ осуществлялись в пакете Microsoft Office и в системе анализа данных и извлечения информации Statistical Analysis System (SAS). Описательные числовые характеристики исследуемых переменных: средние, частоты, стандартные отклонения и стандартные ошибки рассчитывались с помощью процедур PROC SUMMARY, PROC UNIVARIATE, PROC FREQ. Обобщенный дисперсионно-ковариационный анализ с помощью процедуры PROC GLM использовался для оценки влияния непрерывных: возраст, уровень глюкозы, уровень HbA_{1c}, длительность диабета; или двоичных: пол, наличие СД1-показателей (категорий) на количество клеток Lin⁺CD34⁺, Lin⁺c-Kit⁺, Lin⁺CD34⁺c-Kit⁺, Lin⁺CD34⁺c-Kit⁺ и Lin⁺CD34⁺c-Kit⁺ и процент апоптоза. Использовались стандартные критерии значимости: χ^2 -квадрат, t-тест Стьюдента (двухвыборочный и парный) и критерий Фишера (F) F-тест дисперсионного анализа. Вычислялись частные корреляции по Спирмену между блоками переменных при фиксировании третьих переменных (пол, возраст, ИМТ). Для выявления независимых взаимосвязей между параметрами использовались многомерные регрессионные уравнения и множественный линейный регрессионный анализ. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Количество ЦПК у больных СД1

Количество ЦПК исследуемых популяций у здоровых добровольцев и больных СД1 представлено в табл. 2.

Как следует из табл. 2, в целом вся группа больных СД1 характеризовалась сниженным количеством ЦПК по сравнению с группой контроля. Так, количество ЦПК суммарной фракции Lin⁺CD34⁺ в группе больных СД1 оказалось статистически значимо снижено на 42%, клеток Lin⁺c-Kit⁺ – на 19%; клеток Lin⁺CD34⁺c-Kit⁺ – на 42%; клеток Lin⁺CD34⁺c-Kit⁺ – на 41%. По количеству клеток Lin⁺CD34⁺c-Kit⁺ достоверных различий не было выявлено.

Схожие данные были получены в работе Palombo et al. (2011), в которой у больных СД1 (HbA_{1c}=7,7 $\pm$ 1,1%) в сравнении с группой контроля продемонстрировано снижение популяции ЦПК CD34⁺ на 34,5% [6]. Авторы также обнаружили обратную корреляционную взаимосвязь ЦПК с толщиной комплекса интима-медиа ($r = -0,31$, $p < 0,05$), объясняя это повышенным привлечением прогениторных клеток в атеросклеротические зоны.

В работе Głowińska-Olszewska et al. (2013) с участием 52 больных СД1 (HbA_{1c}=8,5 $\pm$ 1,4%) авторы не обнаружили различий по количеству клеток суммарной фракции CD34⁺-клеток в сравнении со здоровыми, но выявили снижение ЦПК популяции CD34⁺CD144⁺(VE-cadherin⁺) у больных СД1 в сравнении со здоровыми лицами и продемонстрировали взаимосвязь этой популяции с поток-зависимой вазодилатацией ($r = -0,31$, $p = 0,03$) [7].

Среди возможных механизмов снижения ЦПК обсуждаются нарушение процессов мобилизации прогениторных клеток из костного мозга [8], повышенное «потребление» этих клеток в зонах ишемии, повреждения эндотелия, нарушение функциональных характеристик ЦПК при воздействии гипергликемии, увеличенный апоптоз ЦПК [2]. Кроме этого, отдельно дискутируется нарушение мобилизации ЦПК из костного мозга, обусловленной специфическим типом костномозговой нейропатии [9]. Предполагают, что диабет приводит также к костномозговой микроангиопатии с морфологическими особенностями, подобными другим типичным диабетическим микрососудистым осложнениям, включая утолщение базальной мембраны, капиллярное разрежение и повышенный апоптоз эндотелиоцитов и прогениторных клеток сосудов [10].

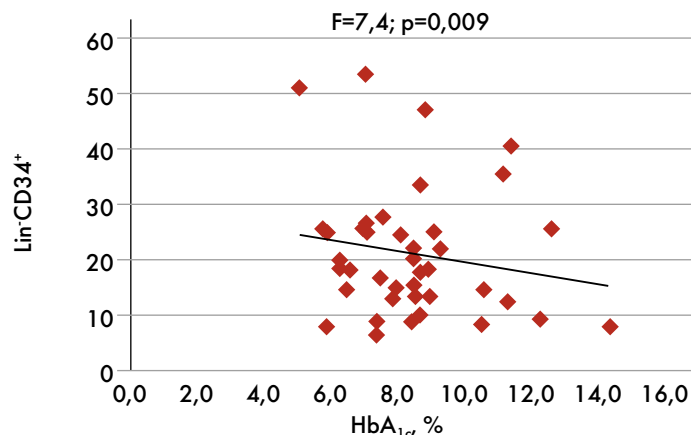


Рис. 2. Взаимосвязь относительного количества Lin-CD34⁺ клеток с уровнем HbA_{1c}, n=45.

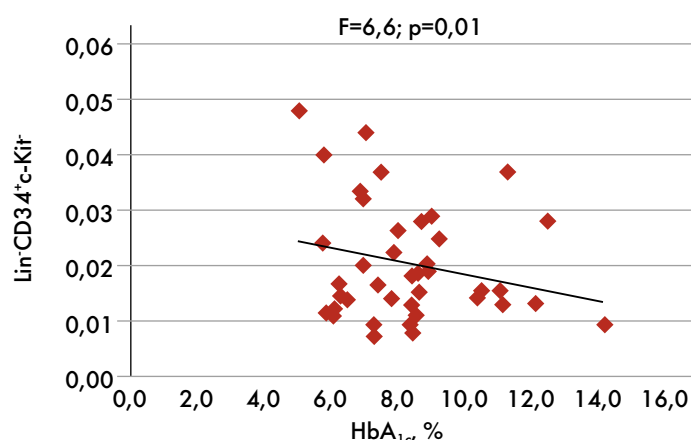


Рис. 3. Взаимосвязь относительного количества Lin-CD34⁺c-Kit⁻ клеток с уровнем HbA_{1c}, n=45.

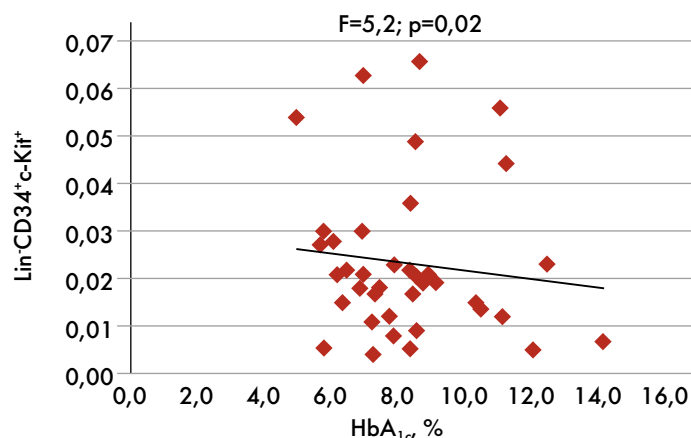


Рис. 4. Взаимосвязь относительного количества Lin-CD34⁺c-Kit⁺ клеток с уровнем HbA_{1c}, n=45.

Взаимосвязь качества контроля углеводного обмена и количества ЦПК у больных СД1

Известно, что гипергликемия является основным фактором, повреждающим стенку сосудов у больных диабетом. При проведении корреляционного анализа мы не обнаружили взаимосвязи между количеством ЦПК и уровнем глюкозы плазмы натощак. Однако была выявлена статистически значимая отрицательная корреляционная зависимость между количеством ЦПК и уровнем HbA_{1c}: для суммарной фракции Lin-CD34⁺ клеток ($F=7,4$, $p=0,009$),

для популяции Lin-CD34⁺c-Kit⁻ клеток ($F=6,6$, $p=0,01$), для клеток Lin-CD34⁺c-Kit⁺ ($F=5,2$, $p=0,02$) (рис. 2, 3, 4).

Полученные результаты согласуются с данными других авторов, в которых также была продемонстрирована взаимосвязь количества ЦПК с неудовлетворительным контролем углеводного обмена у больных диабетом [3, 4].

Обнаруженная нами отрицательная взаимосвязь количества ЦПК и уровня HbA_{1c}, а также данные литературы подтверждают высокую значимость контроля гликемии как важнейшего фактора профилактики микро- и макрососудистых осложнений у больных диабетом как 1, так и 2 типов [6, 11].

Длительность СД1 и количество ЦПК

По некоторым сведениям, длительность СД ассоциируется со снижением количества ЦПК. Большинство авторов склоняются к мнению, что снижение числа прогениторных клеток у больных с длительным анамнезом СД обусловлено длительным окислительным стрессом, вследствие хронической гипергликемии. Обсуждаются нарушение локальной продукции оксида азота (NO), избыточная генерация эндотелий-зависимого супероксида, инактивирующего синтезированные молекулы NO и стимулирующего окисление липопротеидов низкой плотности, а также способствующего повреждению мембран эндотелиоцитов пероксинитритом и гидроксильными радикалами [12].

В нашем исследовании при распределении больных по длительности диабета на группы от 0 до 5 лет, от 6 до 10 лет и более 10 лет статистически значимых различий выявлено не было.

Апоптоз ЦПК

Установлено, что апоптозные тельца эндотелиоцитов оказывают дозозависимую стимуляцию пролиферации эндотелиальных прогениторных клеток. Есть предположение, что продукты апоптоза являются физиологическими «манками» для циркулирующих прогениторных клеток, стимулируют их пролиферацию и мобилизацию из костного мозга в кровь. При этом сведения о взаимосвязи нарушений углеводного обмена у больных диабетом и уровня апоптоза ЦПК немногочисленны и неоднозначны. В исследовании Loomans C.J. et al. (2004) авторы не обнаружили отличий по уровню апоптоза культивируемых ЦПК у здоровых и больных СД1 [13]. В отдельных исследованиях кроме снижения ЦПК (CD34⁺/CD133⁺/KDR⁺) у больных СД2 в сравнении с больными без СД2 было продемонстрировано увеличение циркулирующих ранних апоптотических прогениторных клеток (CD34⁺/7AAD⁺/AnnexinV⁺). В нашей работе мы не обнаружили статистически значимых различий по уровню апоптоза среди всех Lin-CD34⁺ ЦПК в сравниваемых группах. Взаимосвязи уровня апоптоза ЦПК с параметрами углеводного обмена выявлено не было.

Выводы

1. Количество ЦПК в периферической крови больных СД1 было достоверно снижено в сравнении со здоровыми добровольцами.

2. Количество ЦПК имело достоверную обратную корреляционную зависимость с уровнем HbA_{1c} , что свидетельствовало о значимой роли гипергликемии в нарушении формирования прогениторных клеток эндотелия сосудов, необходимых для репарации сосудов.

3. Длительность СД1 не влияла на количество ЦПК.

4. Уровень апоптоза ЦПК в сравниваемых группах больных СД1 и здоровых добровольцев не отличался.

Таким образом, выявленное в нашей работе снижение количества ЦПК эндотелия у больных СД1, имеющее взаимосвязь не столько с длительностью заболевания, сколько с качеством метаболического контроля, позволяет предположить наличие глюкозозависимого нарушения механизмов репарации эндотелия сосудов. Этот процесс, безусловно, усугубляет прогрессирование сосудистых осложнений диабета, наряду с другими извест-

ными механизмами глюкозотоксичности по отношению к стенке сосудов.

Информация о финансировании работы и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведением исследования и публикацией данной статьи.

Настоящее исследование проведено в рамках научной работы по платформе «Эндокринология».

Благодарности

Авторы выражают благодарность Шаронову Г.В. (ФФМ МГУ имени М.В.Ломоносова) за выполнение протокола проточной цитофлуориметрии.

Список литературы

- Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997;275(5302):964-966. doi: 10.1126/science.275.5302.964
- Fadini GP, Boscaro E, de Kreutzenberg S, et al. Time Course and Mechanisms of Circulating Progenitor Cell Reduction in the Natural History of Type 2 Diabetes. *Diabetes care*. 2010;33(5):1097-1102. doi: 10.2337/dc09-1999
- Руда М.М., Арефьева Т.И., Соколова А.В., и др. Циркулирующие предшественники эндотелиальных клеток при нарушенном углеводном обмене у больных ишемической болезнью сердца. // Сахарный диабет. – 2010. – Т. 13. – №1 – С. 13-20. [Ruda MM, Aref'eva TI, Sokolova AV, et al. Circulating precursors of endothelial cells in patients with CHD and disturbed carbohydrate metabolism. *Diabetes mellitus*. 2010;13(1):13-20.] doi: 10.14341/2072-0351-6011
- Кочегура Т.Н., Акопян Ж.А., Шаронов Г.В., и др. Влияние сопутствующего сахарного диабета 2 типа на количество циркулирующих прогениторных клеток у больных с ишемической кардиомиопатией. // Сахарный диабет. – 2011. – Т. 14. – №3 – С. 36-43. [Kochegura TN, Akopyan ZA, Sharonov GV, et al. The influence of concomitant type 2 diabetes mellitus on the number of circulating progenitor cells in patients with ischemic cardiomyopathy. *Diabetes mellitus*. 2011;14(3):36-43.] doi: 10.14341/2072-0351-6222
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – №1 (Спецвыпуск). – С. 1-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1S):1-112.] doi: 10.14341/DM20151S1-112
- Palombo C, Kozakova M, Morizzo C, et al. Circulating endothelial progenitor cells and large artery structure and function in young subjects with uncomplicated Type 1 Diabetes. *Cardiovascular diabetology*. 2011;10:88-88. doi: 10.1186/1475-2840-10-88
- Głowińska-Olszewska B, Moniuszko M, Hryniewicz A, et al. Relationship between circulating endothelial progenitor cells and endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes: a novel paradigm of early atherosclerosis in high-risk young patients. *European Journal of Endocrinology*. 2013;168(2):153-161. doi: 10.1530/eje-12-0857
- Fadini GP, Albiero M, Vigili de Kreutzenberg S, et al. Diabetes Impairs Stem Cell and Proangiogenic Cell Mobilization in Humans. *Diabetes care*. 2013;36(4):943-949. doi: 10.2337/dc12-1084
- Busik JV, Tikhonenko M, Bhatwadekar A, et al. Diabetic retinopathy is associated with bone marrow neuropathy and a depressed peripheral clock. *The Journal of Experimental Medicine*. 2009;206(13):2897-2906. doi: 10.1084/jem.20090889
- Oikawa A, Siragusa M, Quaini F, et al. Diabetes mellitus induces bone marrow microangiopathy. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010;30(3):498-508. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.200154
- Churdchomjan W, Kheolamai P, Manochantr S, et al. Comparison of endothelial progenitor cell function in type 2 diabetes with good and poor glycemic control. *BMC Endocrine Disorders*. 2010;10:5-5. doi: 10.1186/1472-6823-10-5
- Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, et al. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the AKT site. *Journal of Clinical Investigation*. 2001;108(9):1341-1348. doi: 10.1172/JCI11235
- Loomans CJM, de Koning EJP, Staal FJT, et al. Endothelial Progenitor Cell Dysfunction: A Novel Concept in the Pathogenesis of Vascular Complications of Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2004;53(1):195-199. doi: 10.2337/diabetes.53.1.195

Соколова Ангелина Валерьевна

аспирант Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

Email: Angelina-sokolov@bk.ru

Шестакова Марина Владимировна

член-корр. РАН, директор Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва; проф., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Кочегура Татьяна Николаевна

к.м.н., медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В.Ломоносова, Москва, Российская Федерация

Парфенова Елена Викторовна

д.м.н., проф., ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва, Российская Федерация