

Эндотелиальные прогениторные клетки и сосудистый эндотелиальный фактор роста после рентгенэндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом 2 типа

© М.С. Мичурова¹, В.Ю. Калашников¹, О.М. Смирнова^{1,2}, С.А. Терехин¹, О.Н. Иванова¹, С.М. Степанова¹, А.В. Ильин¹, И.И. Дедов¹

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Цель. Изучить количество эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) и уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A) после рентгенэндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях и артериях нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Материалы и методы. Обследовано 68 пациентов со стабильной стенокардией напряжения 2–4 функционального класса (ФК) или критической ишемией нижних конечностей (КИНК), поступивших для проведения планового рентгенэндоваскулярного лечения. Пациентам было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или рентгенэндоваскулярное вмешательство на артериях нижних конечностей. Определение количества ЭПК (CD34+VEGFR2+CD45- и CD34+CD133+CD45-) и уровня VEGF-A проводилось за 1–2 дня до реваскуляризации и на 2–4-й день после вмешательства.

Результаты. Установлено, что после рентгенэндоваскулярного вмешательства у пациентов без нарушения углеводного обмена отмечалось статистически значимое повышение количества как CD34+VEGFR2+CD45-клеток ($p < 0,0001$), так и CD34+CD133+CD45-клеток ($p = 0,041$). У больных СД2 количество ЭПК до и после реваскуляризации статистически не отличалось. Выявлено достоверное повышение фактора мобилизации ЭПК (VEGF-A) после реваскуляризации в обеих группах. Установлена зависимость динамики ЭПК от степени компенсации углеводного обмена и длительности СД2. У пациентов с уровнем $HbA_{1c} < 8\%$ и длительностью СД2 менее 10 лет после вмешательства наблюдалось статистически значимое повышение CD34+VEGFR2+CD45-клеток ($p = 0,001$) и CD34+CD133+CD45-клеток ($p = 0,005$). В то время как у пациентов с уровнем $HbA_{1c} \geq 8\%$ и длительностью СД2 более 10 лет статистически значимого повышения клеток не отмечалось.

Заключение. У пациентов с СД2 количество циркулирующих ЭПК не повышалось после рентгенэндоваскулярных вмешательств по сравнению с лицами без СД2. Одними из факторов, влияющих на мобилизацию ЭПК у больных СД2, являлись неудовлетворительный контроль гликемии и длительность заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет; эндотелиальные прогениторные клетки; ишемическая болезнь сердца; критическая ишемия нижних конечностей; чрескожные коронарные вмешательства; реваскуляризация нижних конечностей

Endothelial progenitor cells and vascular endothelial growth factor after endovascular interventions in patients with type 2 diabetes

Marina S. Michurova¹, Viktor Y. Kalashnikov¹, Olga M. Smirnova^{1,2}, Sergey A. Terekhin¹, Olga N. Ivanova¹, Svetlana M. Stepanova¹, Alexander V. Ilin¹, Ivan I. Dedov¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To study the quantity of endothelial progenitor cells (EPCs) and levels of vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) after endovascular interventions on coronary and peripheral arteries.

Materials and methods. We observed 68 patients with stable angina pectoris and critical limb ischaemia, admitted for elective percutaneous coronary intervention and endovascular revascularisation of the lower extremity. The number of CD34+VEGFR2+CD45- and CD34+CD133+CD45- cells and levels of VEGF-A were determined before endovascular intervention and 2–4 days after the surgery.

Results. We found that in patients without diabetes, the levels of EPCs increased significantly after endovascular interventions (CD34+VEGFR2+CD45-cells, $p < 0.0001$; CD34+CD133+CD45-cells $p = 0.041$). The levels of EPCs in the peripheral blood of patients with T2DM before and after endovascular interventions did not significantly differ. The analysis of VEGF-A showed a statistically significant increase after intervention in both groups. In addition, in patients with an HbA_{1c} level of $< 8\%$ and duration of diabetes of < 10 years, the levels of EPCs significantly increased ($p = 0.001$ and 0.005 , respectively). In patients

with an HbA_{1c} level of $\geq 8\%$ and duration of diabetes of >10 years, the levels of EPCs before and after endovascular interventions did not significantly differ.

Conclusions. Patients with diabetes exhibited impaired EPC mobilisation after endovascular interventions. Poor glycaemic control and a long duration of diabetes are among the risk factors of EPC mobilisation.

Keywords: diabetes; endothelial progenitor cells; coronary heart disease; critical limb ischemia; percutaneous coronary intervention; lower extremity revascularization

Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующую позицию среди причин смерти и инвалидизации пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Известно, что у пациентов с СД наблюдается ускоренное развитие и агрессивное течение заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Несмотря на достигнутые успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний с помощью эндоваскулярных методик, у больных СД2 частота развития кардиоваскулярных событий и ампутаций нижних конечностей остается высокой [1, 2]. Известно, что при постановке стента происходит повреждение части эндотелия. Своевременная эндотелизация необходима для восстановления функциональной целостности сосудистой стенки. По современным представлениям, восстановление поврежденной части эндотелия связывают с циркулирующими эндотелиальными прогениторными клетками (ЭПК). Данные клетки представляют собой популяцию клеток костного мозга, способных дифференцироваться в зрелые эндотелиальные клетки и продуцировать проангиогенные факторы роста. В экспериментальных работах было показано, что ЭПК мигрируют в зону повреждения сосудистой стенки после баллонной ангиопластики и способствуют эндотелизации поврежденного сегмента [3]. Для определения этих клеток используется совместная экспрессия поверхностных маркеров CD34, CD133, VEGFR-2 (рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста-2), также известный как KDR (рецептор домена киназной вставки) [4]. Наиболее распространенным фенотипом ЭПК является популяция клеток, описываемая формулой CD34+VEGFR2+. Считается, что данные клетки более специфичны для клеток эндотелиальной линии и имеют больший потенциал в качестве биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний [5]. В виде дополнительного маркера используют CD133, который встречается на более ранних ЭПК и не встречается на зрелых клетках. Имеется ряд данных, свидетельствующих о том, что CD34+CD133+ клетки обладают более мощным регенеративным и ангиогенным потенциалом [6]. Кроме того, ЭПК характеризуются низким уровнем или отсутствием экспрессии общего лейкоцитарного антигена CD45 [4]. В контексте данного исследования для анализа мы определяли 2 субпопуляции ЭПК: CD34+VEGFR2+CD45- и CD34+CD133+CD45- клетки.

Количество ЭПК в периферической крови невелико. Однако при повреждении эндотелия или ишемии тканей происходит их многократное возрастание. Так, в ряде исследований показано, что после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) отмечается повыше-

ние ЭПК [7, 8]. Поступление клеток в зону повреждения представляет собой сложный скоординированный многоступенчатый процесс, включающий мобилизацию, целенаправленную миграцию, адгезию и дифференцировку клеток с участием факторов роста, хемокинов и молекул адгезии. Одним из основных факторов, регулирующих поступление ЭПК в зону повреждения, является сосудистый эндотелиальный фактор роста (Vascular endothelial growth factor, VEGF). В настоящее время описано несколько представителей семейства VEGF: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарный фактор роста (PlGF). VEGF-A был выделен первым и является наиболее важным и изученным представителем данного семейства, играющим ключевую роль в процессах ангиогенеза. Установлено, что VEGF активирует пролиферацию, дифференцировку, подавляет апоптоз ЭПК [9]. Биологическое действие этого фактора опосредуется путем связывания с тирозинкиназными рецепторами VEGFR-2, локализующимися на ЭПК и клетках эндотелия [10].

Установлено, что у больных СД снижено количество и нарушена функция ЭПК, что, в свою очередь, может быть предрасполагающим фактором для нарушения реэндотелизации поврежденного участка артерии [4, 11, 12]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению количества ЭПК у больных СД2, нет однозначного мнения об изменении количества ЭПК после эндоваскулярного вмешательства у данных больных.

Цель

Изучить количество ЭПК и концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A) до и после рентгенэндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях и артериях нижних конечностей у пациентов с СД2.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное проспективное исследование.

Критерии включения

Возраст 45–80 лет, пациенты со стабильной стенокардией напряжения 2–4 ФК или критической ишемией нижних конечностей (КИНК), поступившие для выполнения баллонной ангиопластики со стентированием коронарных артерий или артерий нижних конечностей.

Критерии исключения

Сахарный диабет не 2 типа; острый коронарный синдром в течение предыдущих 6 месяцев; эндоваскулярные вмешательства или острое нарушение мозгового кровообращения в течение предыдущих 6 месяцев; гемоглобин менее 90 г/л; злокачественные новообразования, гемобластозы; тиреотоксикоз; терминальная стадия почечной или печеночной недостаточности; аллергические реакции на йодсодержащие контрастные препараты.

Условия проведения и продолжительность исследования

Исследование проводилось в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России с 2014 по 2015 гг. Всем пациентам было выполнено стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Состояние углеводного обмена в группе больных СД2 оценивалось по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). У пациентов без СД2 скрининг на выявление нарушения углеводного обмена проводился по уровню HbA_{1c} и глюкозы плазмы натощак. Пациенты с СД2 были обследованы на наличие микрососудистых осложнений. В настоящее исследование в основном были включены пожилые пациенты с тяжелыми макрососудистыми осложнениями. Согласно существующим рекомендациям, для данных пациентов целевой уровень HbA_{1c} менее 8% [13].

Описание медицинского вмешательства

Пациентам проводился забор периферической венозной крови для определения количества ЭПК и уровня VEGF-A за 1–2 дня до рентгенэндоваскулярного вмешательства и на 2–4-й день после вмешательства.

Основной исход исследования

В рамках настоящего исследования проводилась оценка количества ЭПК и концентрации VEGF-A до и после рентгенэндоваскулярного вмешательства.

Методы регистрации исходов

Оценка циркулирующих ЭПК. Забор периферической венозной крови проводился в пробирки 4 мл Vacutainer (K3EDTA), окрашивание клеток выполняли не позже, чем через 2 ч после забора крови в двух аликвотах. Использовались панели моноклональных антител, конъюгированных с флуоресцентными красителями. Первая аликвота: FITC-меченый анти-CD34, PC5-меченый анти-CD45 и PE-меченый анти-CD133. Вторая аликвота: FITC-меченый анти-CD34, PC5-меченый анти-CD45 и PE-меченый анти-hVEGFR2/KDR. Окрашивание антителами полученных образцов крови проводили согласно протоколу, рекомендованному производителем. Лизис эритроцитов проводили в растворе Lysing Solution IOTest 3 (Beckmancoulter, Франция) в течение 10 минут при комнатной температуре. Суспензию клеток отмывали в фосфатно-солевом буфере. Цитофлуориметрический анализ проводили на приборе «FACS Calibur» (Becton Dickinson, США) с использованием

программного обеспечения «CellQuest». Анализировали 300–500 тысяч событий (клеток) для каждого образца.

Определение уровня VEGF-A

Образцы периферической венозной крови подвергались центрифугированию (2000 об/мин) и заморозке при -22°C . Исследование VEGF-A выполнено методом иммуноферментного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) на диагностическом наборе eBioscience.

Анализ в подгруппах

Все пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу были включены пациенты с СД2, во 2-ю группу — пациенты без нарушения углеводного обмена. Затем, для оценки динамики ЭПК в зависимости от качества контроля гликемии (уровня гликированного гемоглобина), пациенты с СД2 были разделены на 2 группы: группа 1 — с уровнем $HbA_{1c} < 8\%$, группа 2 — с уровнем $HbA_{1c} \geq 8\%$. В дальнейшем для анализа динамики ЭПК в зависимости от длительности заболевания пациенты 1-й группы были разделены на 2 группы. В группу 1 включены пациенты с длительностью СД2 до 10 лет, в группу 2 — с длительностью СД2 более 10 лет.

Этическая экспертиза

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» от 23 октября 2013 г. (протокол №11).

Статистический анализ

Для статистической обработки материала использовалась программа SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., США). Нормальность распределения проверялась критерием Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде медианы [25-й; 75-й процентиля]. Для описания качественных данных рассчитывали абсолютные (n) и относительные значения (%). Сравнение медиан независимых групп проводилось по Манну-Уитни, зависимых — по Уилкоксоу. Для анализа связей между категориальными переменными использовали критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты**Объекты (участники) исследования**

В исследование включено 68 пациентов (40 мужчин, средний возраст 67 [59; 74] лет). Группу 1 составили 39 пациентов с СД2, группу 2 — 29 пациентов без нарушения углеводного обмена (рис. 1).

Группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), показателям липидного обмена, функции почек, сердечно-сосудистым событиям (табл. 1). В первой группе преобладали женщины, во второй — мужчины (60,9% и 78,9% соответственно, $p = 0,003$). Курение отмечалось чаще у пациентов без нарушения



Рис. 1. Участники исследования.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов			
Показатель	CD2 (n=39)	Без CD2 (n=29)	P
Возраст, лет	67 [48;78]	67 [45;79]	0,862
Мужчины, n (%)	17 (43)	23 (79)	0,003
Курение, n (%)	11 (28)	20 (69)	0,002
Индекс массы тела, кг/м ² *	28,5 [27,3;33,3]	28,3 [27,1;31,0]	0,564
Гликированный гемоглобин, %	8,5 [7,0;9,3]	5,9 [5,7;6,0]	0,0001
Общий холестерин, ммоль/л*	4,3 [3,6;4,9]	4,07 [3,4;4,4]	0,217
ХС ЛПНП, ммоль/л*	2,4 [2,0;3,3]	2,27 [1,86;2,53]	0,192
Креатинин, мкмоль/л*	71,7 [64,9;87,2]	72,6 [63,4;86,8]	0,980
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ² *	87 [67,0;93,0]	87 [79,0;96,0]	0,309
Фракция выброса левого желудочка, %	55 [51;58]	56 [52;59]	0,571
Гипертоническая болезнь, n (%)	38 (97)	27 (93)	0,453
ИМ в анамнезе, n (%)	13 (33)	11 (37)	0,334
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	8 (20)	3 (10)	0,263
Реваскуляризация нижних конечностей в анамнезе, n (%)	5 (13)	5 (17)	0,731
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	5 (13)	5 (17)	0,446

Примечание: *указана медиана (Me [Q25; Q75]).

Таблица 2

Медикаментозная терапия			
Терапия	CD2 n=39	Без CD2 n=29	p
Статины, n (%)	33 (85)	27 (93)	0,451
Аспирин, n (%)	37 (95)	27 (93)	0,789
Клопидогрел, n (%)	30 (77)	22 (76)	0,919
иАПФ/АРА, n (%)	31 (79)	18 (62)	0,113
β-адреноблокаторы, n (%)	31 (79)	23 (79)	0,986
Антагонисты кальция, n (%)	10 (26)	8 (28)	0,857
ПССП	16 (41)	-	-
Инсулин и ПССП	7 (18)	-	-
Инсулинотерапия, n (%)	16 (41)	-	-

Таблица 3

Характеристика поражения коронарных артерий			
Параметр	CD2 n=18	Без CD2 n=18	p
1-сосудистое поражение, n (%)	2 (11)	7 (39)	0,268
2-сосудистое поражение, n (%)	4 (22)	3 (17)	
3-сосудистое поражение, n (%)	12 (67)	8 (44)	
Поражение ствола ЛКА, n (%)	4 (22)	6 (33)	

Таблица 4

Результаты стентирования коронарных артерий

Показатель	СД 2 (n=18)	Без СД2 (n=18)	p
Стентирование ствола левой коронарной артерии, n (%)	2 (11)	4 (22)	0,371
Стентирование передней межжелудочковой артерии, n (%)	11 (61)	10 (56)	0,725
Стентирование огибающей артерии, n (%)	5 (28)	4 (22)	0,989
Стентирование правой коронарной артерии, n (%)	5 (28)	5 (28)	0,979

Таблица 5

Результаты стентирования и баллонной ангиопластики артерий нижних конечностей

Показатель	СД 2 (n=21)	Без СД2 (n=11)	p
Стентирование подвздошных артерий, n (%)	2 (10)	1 (9,0)	0,967
Стентирование артерий нижних конечностей и ангиопластика артерий голени, n (%)	19 (90)	10 (91)	0,180

углеводного обмена по сравнению с больными СД2 (69% и 28,2% соответственно, $p=0,002$).

При поступлении большинство пациентов получали двойную антиагрегантную терапию и гиполипидемическую терапию (табл. 2). В группе пациентов с СД2 пероральную сахароснижающую терапию получали 16 пациентов (41%), интенсифицированную схему инсулинотерапии — 16 пациентов (41%). На комбинированной терапии инсулином и пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) находились 7 пациентов (17%).

Пациенты обеих групп были сопоставимы по тяжести поражения коронарных артерий (табл. 3). В то же время у пациентов с СД2 чаще регистрировалось многососудистое поражение коронарных артерий, однако ввиду малого числа наблюдений статистической значимости по данному признаку получено не было.

Стентирование коронарных артерий было выполнено 18 пациентам (46%) в группе СД2 и 18 пациентам (62%) во 2-й группе (табл. 4). Преимущественно выполнялось стентирование передней межжелудочковой артерии. Количество стентов на одного пациента в обеих группах составило 1–2. При стентировании всем пациентам в группе СД2 имплантировались стенты, выделяющие лекарство (СВЛ). В группе без СД2 15 пациентам имплантировались СВЛ, трем пациентам имплантировались голометаллические стенты. Непосредственный

ангиографический успех был достигнут во всех случаях.

Рентгенэндоваскулярное вмешательство на артериях нижних конечностей было выполнено 21 пациенту (53%) в 1-й группе и 11 (37%) — во 2-й группе. Пациенты обеих групп были сопоставимы по тяжести поражения артерий нижних конечностей. Преимущественно выполнялось стентирование поверхностной бедренной артерии. Большинству больных во время вмешательства выполнялась ангиопластика артерий голени (табл. 5). Количество стентов на одного пациента в 1-й и 2-й группе составило 1–2. В результате вмешательства во всех случаях был достигнут удовлетворительный ангиографический результат.

Основные результаты исследования

Анализ результатов исследования эндотелиальных прогениторных клеток, сосудистого эндотелиального фактора роста в исследуемых группах.

При анализе изменения количества клеток до и после вмешательства было выявлено, что в группе пациентов, не страдавших СД2, наблюдалось статистически значимое повышение ЭПК. В то время как у больных СД2 после проведения эндоваскулярных вмешательств количество ЭПК не повышалось. Анализ изменения концентрации VEGF-A показал статистически значимое повышение данного фактора в обеих группах (табл. 6).

Таблица 6

Количество ЭПК и уровень VEGF-A до и после эндоваскулярных вмешательств в исследуемых группах

ЭПК, % от лейкоцитов	СД2 (n=39)	Без СД2 (n=29)
CD34+VEGFR2+CD45- до эндоваскулярного вмешательства	0,012 [0,009;0,016]	0,010 [0,007;0,016]
CD34+VEGFR2+CD45- после эндоваскулярного вмешательства	0,014 [0,009;0,019]	0,016 [0,012;0,020]
	$p=0,092$	$p<0,0001$
CD34+CD133+CD45- до эндоваскулярного вмешательства	0,018 [0,013;0,023]	0,014 [0,011;0,020]
CD34+CD133+CD45- после эндоваскулярного вмешательства	0,021 [0,018;0,022]	0,022 [0,016;0,027]
	$p=0,068$	$p=0,041$
VEGF-A, пг/мл		
VEGF-A до эндоваскулярного вмешательства	410,2 [287,4;500,3]	409,7 [300,1;540,3]
VEGF-A после эндоваскулярного вмешательства	569,7 [330,4;723,5]	502,7 [314,5;660,1]
	$p=0,037$	$p=0,043$

Таблица 7

Характеристика пациентов с СД2			
Показатель	HbA _{1c} <8% Me [Q25; Q75]	HbA _{1c} ≥8% Me [Q25; Q75]	p
Количество, n	17	22	
Женщины, n (%)	9 (52,9)	13 (59)	0,751
Длительность СД2, лет	6 [2,5;12]	14,5 [12;20]	0,0001
Гликированный гемоглобин, ммоль/л	7 [6,35;7,35]	9,25 [8,7;10,1]	0,0001
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	87 [71;93]	83,5 [64,5;90,7]	0,312
Альбумин мочи в разовой порции, мг/л	16,5 [10,5;26,7]	22 [12,7;34,5]	0,454
Диабетическая ретинопатия, n (%)	3 (17,7)	13 (59)	0,022

Таблица 8

Количество ЭПК в зависимости от гликемического контроля (уровня HbA _{1c})		
ЭПК (% от лейкоцитов)	HbA _{1c} <8% (n=17)	HbA _{1c} ≥8% (n=22)
CD34+VEGFR2+CD45- до эндоваскулярного вмешательства	0,009 [0,008;0,013]	0,013 [0,008;0,013]
CD34+VEGFR2+CD45- после эндоваскулярного вмешательства	0,014 [0,011;0,018]	0,015 [0,011;0,018]
	p=0,001	p=0,498
CD34+CD133+CD45- до эндоваскулярного вмешательства	0,016 [0,014;0,021]	0,021 [0,012;0,024]
CD34+CD133+CD45- после эндоваскулярного вмешательства	0,021 [0,019;0,024]	0,022 [0,014;0,026]
	p=0,005	p=0,289
VEGF-A, пг/мл		
VEGF-A до эндоваскулярного вмешательства	410,2 [287,4;500,3]	409,7 [300,1;540,3]
VEGF-A после эндоваскулярного вмешательства	569,7 [330,4;723,5]	502,7 [314,5;660,1]
	p=0,037	p=0,043

Таблица 9

Изменение количества ЭПК в зависимости от длительности СД2		
ЭПК (% от лейкоцитов)	Длительность СД2 <10 лет (n=15)	Длительность СД2 ≥10 лет (n=24)
CD34+VEGFR2+CD45- до эндоваскулярного вмешательства	0,010 [0,007;0,013]	0,014 [0,014;0,021]
CD34+VEGFR2+CD45- после эндоваскулярного вмешательства	0,016 [0,011;0,018]	0,015 [0,014;0,021]
	p=0,001	p=0,811
CD34+CD133+CD45- до эндоваскулярного вмешательства	0,016 [0,014;0,021]	0,021 [0,012;0,018]
CD34+CD133+CD45- после эндоваскулярного вмешательства	0,021 [0,019;0,024]	0,022 [0,014;0,030]
	p=0,008	p=0,432

Дополнительные результаты исследования

Динамика ЭПК и качество контроля гликемии (уровня гликированного гемоглобина).

Пациенты с СД2 были разделены на 2 группы: группа 1 – с уровнем HbA_{1c} <8% (17 человек), группа 2 – с уровнем HbA_{1c} ≥8% (22 человека). Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, функции почек (табл. 7). У пациентов с HbA_{1c} ≥8% чаще диагностировалась диабетическая ретинопатия и отмечалась большая продолжительность заболевания.

При анализе изменения количества ЭПК после эндоваскулярного вмешательства у больных СД2 с уровнем HbA_{1c} <8% было получено статистически значимое повышение как CD34+VEGFR2+CD45-клеток, так и CD34+CD133+CD45-клеток. В то время как у пациентов с HbA_{1c} ≥8% достоверного повышения количества клеток не наблюдалось (табл. 8).

Изменение количества ЭПК и длительность СД2.

Больные СД2 были разделены на 2 группы в зависимости от длительности заболевания. В группу 1 с длительностью СД2 до 10 лет включено 15 человек,

в группу 2 с длительностью СД2 более 10 лет – 24. Обнаружено, что у больных с длительностью СД2 более 10 лет повышения количества клеток в ответ на вмешательство не наблюдалось. Вместе с тем, в группе 1 выявлено статистически значимое повышение клеток после вмешательства (табл. 9).

Обсуждение

В настоящем исследовании было показано, что у пациентов с СД2 не наблюдалось повышения циркулирующих ЭПК после рентгенэндоваскулярных вмешательств. Патологические процессы, инициируемые персистирующей гипергликемией, оказывают негативное влияние на все этапы жизни ЭПК. Оксидативный стресс, снижение биодоступности NO, воспаление нарушают мобилизацию, целенаправленную миграцию ЭПК в зону повреждения и ишемии. Кроме того, гипергликемия подавляет пролиферацию, дифференцировку и адгезию ЭПК [14, 15]. Вместе с тем, хроническая гипергликемия оказывает негативное влияние и на основной источник клеток – костный мозг

(КМ). В то же время нельзя исключить, что одним из механизмов нарушения мобилизации ЭПК является развитие микроангиопатии и автономной нейропатии КМ [16]. Данные механизмы объясняют неадекватную мобилизацию ЭПК из КМ в присутствии высокого уровня VEGF у пациентов с СД2. В одной из ранних работ в России [11] изучалось количество циркулирующих ЭПК у больных ИБС с нарушением углеводного обмена. Выявлено, что наиболее значимое снижение прогениторных клеток наблюдается у пациентов со стабильной стенокардией и сопутствующим нарушением углеводного обмена, обнаружена отрицательная корреляция между количеством ЭПК и уровнем глюкозы крови.

В отечественной литературе имеется ряд исследований, посвященных влиянию рентгенэндоваскулярных вмешательств на количество циркулирующих клеток-предшественников. Так, в работе Выборова О.Н. [17] показано, что у больных со стабильной стенокардией количество CD34+клеток в периферической крови снижалось через сутки после коронарной ангиопластики со стентированием, а на 3–5-й день наблюдалось восстановление количества клеток-предшественников. Однако в данном исследовании СД являлся критерием исключения. В другом исследовании, посвященном изучению количества ЭПК (CD34+133+ и CD34+KDR+ клеток) до и после выполнения реваскуляризации миокарда или нижних конечностей, напротив, наблюдалось увеличение количества ЭПК через 6 месяцев после коронарной или периферической реваскуляризации. Так, после коронарной ангиопластики наблюдалось увеличение количества ЭПК вдвое, после реваскуляризации нижних конечностей количество ЭПК повышалось на 35–36% [18]. Вместе с тем, в данной работе также не изучалась динамика ЭПК у больных СД2. На сегодняшний день имеется несколько клинических исследований, посвященных изучению мобилизации ЭПК у больных СД2. В исследовании Lin Ling и соавт. [19] оценивали динамику циркулирующих ЭПК и факторов, стимулирующих мобилизацию ЭПК (VEGF и хемокин стромальный фактор-1 (SDF-1 α)) у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ). В группе пациентов с СД2 отмечалось снижение мобилизации и снижение пикового повышения ЭПК по сравнению с пациентами без СД2, в то время как уровни VEGF и SDF-1 α плазмы крови были выше в группе пациентов с СД2. В группе пациентов, не страдающих СД2, уровень циркулирующих ЭПК был повышен в 1-й день ОИМ, с последующим пиком на 5-й день и снижением в последующий период. У пациентов с СД2 аналогичная картина наблюдалась в 1-й день с повышением уровня ЭПК в последующем, однако пик повышения был выявлен на 7-й день. Кроме того, у больных СД2 наблюдалось снижение пика по сравнению с группой без СД2. В следующем исследовании также установлено снижение исходного количества клеток, задержка пикового повышения клеток у пациентов с СД2 по сравнению с лицами без нарушения углеводного обмена [20]. Однако в данных работах изучали динамику ЭПК у пациентов с ОИМ. В то время как в наше исследование

были включены пациенты со стабильной стенокардией и КИНК, а пациенты с острым коронарным синдромом были исключены. В другом исследовании наблюдали динамику ЭПК при ОИМ в зависимости от интраоперационного контроля гликемии во время ЧКВ. Исследователи пришли к выводу, что интенсивный контроль гликемии во время проведения ЧКВ и в течение 24 ч после вмешательства повышает количество и способность ЭПК к дифференцировке, по сравнению с обычным контролем гликемии [21]. Полученные нами ранее результаты также показали нарушение мобилизации ЭПК после проведения эндоваскулярного лечения [22].

Кроме того, мы подтвердили предположение о влиянии длительно персистирующей гипергликемии (длительности заболевания) и неудовлетворительного гликемического контроля на мобилизацию ЭПК. В одном исследовании показана тесная взаимосвязь между гликемическим контролем и циркулирующими ЭПК: неудовлетворительный контроль гликемии ассоциировался с низким количеством циркулирующих ЭПК, в то время как при удовлетворительном контроле гликемии наблюдалось более высокое содержание количества циркулирующих ЭПК [23]. В исследовании Churdchomjan W. с соавт. продемонстрировано снижение количества циркулирующих ЭПК у больных СД2 с неудовлетворительным контролем гликемии (уровень HbA_{1c} >7,0%) по сравнению с пациентами с удовлетворительным контролем гликемии (уровень HbA_{1c} $\leq$ 7,0%) [24]. В двух последующих работах исследователи наблюдали динамику ЭПК в зависимости от интенсивности гликемического контроля у больных СД2. Показано, что интенсивный гликемический контроль в течение 3 месяцев повышает количество и функциональную активность ЭПК [25, 26]. Одним из факторов, который, вероятно, влияет на мобилизацию ЭПК, является длительность заболевания. В нашем исследовании выявлена ассоциация динамики ЭПК с длительностью СД2. У пациентов с длительностью заболевания более 10 лет выявлено нарушение мобилизации ЭПК в ответ на вмешательство. В опубликованном ранее исследовании было обнаружено, что у пациентов с длительностью СД2 более 20 лет отмечалось наиболее низкое количество ЭПК по сравнению с пациентами с длительностью заболевания от 0 до 19 лет [27]. Таким образом, можно предположить, что на процесс мобилизации прогениторных клеток влияет не только наличие СД2, но и качество контроля гликемии и длительность заболевания.

На количество ЭПК могут оказывать влияние следующие классические сердечно-сосудистые факторы риска: дислипидемия, курение, ожирение [29]. Ранее указывалось, что группы были сопоставимы по ИМТ и показателям липидного профиля, в то время как количество курящих лиц преобладало в группе больных без СД2. Анализ количества ЭПК до и после реваскуляризации, в зависимости от статуса курения, показал отсутствие достоверных различий. Согласно некоторым данным, на количество ЭПК оказывают влияние и гендерные различия. Было показано, что у женщин

количество и активность ЭПК выше, чем у мужчин [30]. В других же исследованиях не наблюдалось различий в количестве ЭПК между мужчинами и женщинами [31, 32]. Следует отметить, что женщины, включенные в данное исследование, находились в постменопаузе. Мы проанализировали динамику ЭПК в зависимости от пола, однако достоверных различий обнаружено не было.

Также изучалось влияние различных видов сахароснижающей терапии на количество ЭПК. В одном исследовании при добавлении инсулина гларгин или инсулина НПХ (нейтральный протамин Хагедорна) к имеющейся пероральной сахароснижающей терапии наблюдалось увеличение количества ЭПК [33]. В другом исследовании изучали влияние метформина и препарата сульфонилмочевины (гликлазида) на количество ЭПК у больных с впервые выявленным СД2. На фоне монотерапии метформином наблюдалось увеличение количества ЭПК, однако комбинированная терапия метформином с гликлазидом была более эффективной в отношении увеличения количества ЭПК и улучшения их функции [34]. В следующей работе изучали влияние на количество ЭПК препарата из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ИДПП-4) ситаглиптина. У пациентов на терапии ситаглиптином наблюдалось увеличение количества ЭПК вдвое по сравнению с пациентами, находившимися на терапии глимепиридом, при этом в обеих группах был достигнут удовлетворительный гликемический контроль [35]. Похожие данные были получены у пациентов на терапии линаглиптином (ИДПП-4) [36]. В нашем исследовании вид сахароснижающей терапии (инсулино-терапия или ПССП) не оказал достоверного влияния на количество ЭПК до и после эндоваскулярного вмешательства.

Ограничение исследования

Изученная нами выборка не является достаточно репрезентативной, поэтому полученные результаты

не могут быть экстраполированы на всю популяцию больных СД2. В данной работе не изучались функциональные характеристики ЭПК. Отсутствие стандартизированной методики определения количества ЭПК также могло повлиять на результаты исследования.

Заключение

У пациентов с СД2 количество циркулирующих ЭПК не повышалось после рентгенэндоваскулярных вмешательств по сравнению с лицами без СД2. Одними из факторов, влияющих на мобилизацию ЭПК у больных СД2, являлись неудовлетворительный контроль гликемии и длительность заболевания.

Дополнительная информация

Финансирование работы

Финансирование исследования проводилось в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ по теме НИР: «Молекулярно-генетические, биохимические и протеомные маркеры в прогнозировании развития сахарного диабета и его сосудистых осложнений, разработка перспективных методов лечения» NAAAA-A16-116011310006-2.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов, связанных с публикацией данной рукописи.

Участие авторов

Дедов И.И., Калашников В.Ю., Смирнова О.М. — концепция и дизайн исследования, редактирование и окончательное утверждение статьи; Иванова О.Н., Степанова С.М., Ильин А.В. — выполнение лабораторных исследований, проверка и правка текста рукописи; Терехин С.А. — проведение рентгенэндоваскулярных вмешательств, проверка и правка рукописи; Мичурова М.С. — сбор клинического материала, статистическая обработка результатов исследования, интерпретация результатов, написание текста рукописи.

Список литературы | References

1. Cassese S, Byrne RA, Tada T, et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart*. 2014;100(2):153-159. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304933
2. Spreen MI, Gremmels H, Teraa M, et al. Diabetes Is Associated With Decreased Limb Survival in Patients With Critical Limb Ischemia: Pooled Data From Two Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2058-2064. doi: 10.2337/dc16-0850
3. Xu RW, Zhang WJ, Zhang JB, et al. A Preliminary Study of the Therapeutic Role of Human Early Fetal Aorta-derived Endothelial Progenitor Cells in Inhibiting Carotid Artery Neointimal Hyperplasia. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(24):3357-3362. doi: 10.4103/0366-6999.171453
4. Fadini GP. A reappraisal of the role of circulating (progenitor) cells in the pathobiology of diabetic complications. *Diabetologia*. 2014;57(1):4-15. doi: 10.1007/s00125-013-3087-6
5. Van Craenenbroeck EM, Van Craenenbroeck AH, van Iersel S, et al. Quantification of circulating CD34+/KDR+/CD45dim endothelial progenitor cells: analytical considerations. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1688-1695. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.047
6. Schwartzberg S, Afek A, Charach G, et al. Comparative analysis of the predictive power of different endothelial progenitor cell phenotypes on cardiovascular outcome. *World J Cardiol*. 2010;2(9):299-304. doi: 10.4330/wjc.v2.i9.299
7. Gao M, Yao Q, Liu Y, et al. Association between mobilization of circulating endothelial progenitor cells and time or degree of injury from angioplasty in patients with exertional angina: A prospective study. *Exp Ther Med*. 2015;10(2):809-815. doi: 10.3892/etm.2015.2571
8. Caiado F, Dias S. Endothelial progenitor cells and integrins: adhesive needs. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012;5:4. doi: 10.1186/1755-1536-5-4
9. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(6):789-791. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179663
10. Yiu KH, Tse HF. Specific role of impaired glucose metabolism and diabetes mellitus in endothelial progenitor cell characteristics and function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(6):1136-1143. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.302192
11. Руда М.М., Арефьева Т.И., Соколова А.В., и др. Циркулирующие предшественники эндотелиальных клеток при нарушении 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. (in Russ)]. doi: 10.14341/2072-0351-6011
12. 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. — №1S — С. 1-112. [Dedov II, Shestakova MV,

- Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Sheshtakova M.V. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1S):1-112. (in Russ)] doi: 10.14341/DM20151S1-112
13. Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Влияние гипергликемии на ангиогенные свойства эндотелиальных и прогениторных клеток сосудов. // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2012. – Т. 67. – №1. – С. 38-44. [Parfenova EV, Tkachuk VA. Hyperglycemia impact on angiogenic properties of endothelial and progenitor vascular cells. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;67(1):38-44. (In Russ.)] doi:10.15690/vramn.v67i1.108
14. Кочегура Т.Н., Аюбян 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, Ayubyan 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. (in Russ)] doi: 10.14341/2072-0351-6222
15. Fadini GP, Ferraro F, Quaini F, et al. Concise review: diabetes, the bone marrow niche, and impaired vascular regeneration. *Stem Cells Transl Med*. 2014;3(8):949-957. doi: 10.5966/sctm.2014-0052
16. Выборов О.Н., Арефьева Т.И., Калинина Н.И., и др. Количество циркулирующих клеток предшественников эндотелия у пациентов со стабильной стенокардией напряжения и пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. // *Терапевтический архив*. – 2007. – Т. 79. – №11. – С. 67-69 [Vyborov ON, Aref'yeva TI, Kalinina NI, et al. Kolichestvo tsirkuliruyushchikh kletok predshestvennikov endoteliya u patsiyentov so stabil'noy stenokardiyey napryazheniya i patsiyentov s ostrym koronarnym sindromom bez pod'yema segmenta ST. *Terapevicheskiy arkhiv*. 2007;79(11):67-69. (In Russ.)]
17. Талицкий К.А. Циркулирующие эндотелиальные клетки-предшественники и коллатеральный ангиогенез при хронической ишемической болезни сердца и ишемии нижних конечностей. Дис. канд. мед. наук. – Москва; 2012. [Talitskiy K.A. Tsirkuliruyushchiye endotelial'nyye kletki-predshestvenniki i kollateral'nyy angiogenez pri khronicheskoy ishemicheskoy bolezni serdtsa i ishemii nizhnikh konechnostey. [dissertation] – Moscow; 2012. (In Russ.)] Доступно по <http://cardioweb.ru/files/autoref.pdf>
18. Ling L, Shen Y, Wang K, et al. Worse clinical outcomes in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: relevance to impaired endothelial progenitor cells mobilization. *PLoS One*. 2012;7(11):e50739. doi: 10.1371/journal.pone.0050739
19. Sun JY, Zhai L, Li QL, et al. Effects of ACE inhibition on endothelial progenitor cell mobilization and prognosis after acute myocardial infarction in type 2 diabetic patients. *Clinics*. 2013;68(5):665-673. doi: 10.6061/clinics/2013(05)14
20. Marfella R, Rizzo MR, Siniscalchi M, et al. Peri-procedural tight glycemic control during early percutaneous coronary intervention up-regulates endothelial progenitor cell level and differentiation during acute ST-elevation myocardial infarction: effects on myocardial salvage. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3954-3962. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.053
21. Мичурова М.С., Калашников В.Ю., Смирнова О.М., и др. Мобилизация эндотелиальных прогениторных клеток после проведения эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. – 2014. – Т. 17. – №4. – С. 35-42. [Michurova MS, Kalashnikov VY, Smirnova OM, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells after endovascular interventions in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2014;17(4):35-42. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM2014435-42
22. Yue WS, Lau KK, Siu CW, et al. Impact of glycemic control on circulating endothelial progenitor cells and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:113. doi: 10.1186/1475-2840-10-113
23. 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 Endocr Disord*. 2010;10:5. doi: 10.1186/1472-6823-10-5
24. Lev EI, Singer J, Leshem-Lev D, et al. Effect of intensive glycaemic control on endothelial progenitor cells in patients with long-standing uncontrolled type 2 diabetes. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(9):1153-1162. doi: 10.1177/2047487313488300
25. De Pascale MR, Bruzzese G, Crimi E, et al. Severe Type 2 Diabetes Induces Reversible Modifications of Endothelial Progenitor Cells Which are Ameliorated by Glycemic Control. *Int J Stem Cells*. 2016;9(1):137-144. doi: 10.15283/ijsc.2016.9.1.137
26. 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
27. Lamirault G, Susen S, Forest V, et al. Difference in mobilization of progenitor cells after myocardial infarction in smoking versus non-smoking patients: insights from the BONAMI trial. *Stem Cell Res Ther*. 2013;4(6):152. doi: 10.1186/scrt382
28. Di Stefano R, Felice F, Feriani R, Balbarini A. Endothelial progenitor cells, cardiovascular risk factors and lifestyle modifications. *Intern Emerg Med*. 2013;8 Suppl 1:S47-49. doi: 10.1007/s11739-013-0915-0
29. Zhen Y, Xiao S, Ren Z, et al. Increased endothelial progenitor cells and nitric oxide in young prehypertensive women. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(4):298-305. doi: 10.1111/jch.12493
30. Ruszkowska-Ciastek B, Sokup A, Leszcz M, et al. The number of circulating endothelial progenitor cells in healthy individuals--effect of some anthropometric and environmental factors (a pilot study). *Adv Med Sci*. 2015;60(1):58-63. doi: 10.1016/j.advms.2014.10.004
31. Stauffer BL, Maceneaney OJ, Kushner EJ, et al. Gender and Endothelial Progenitor Cell Number in Middle-Aged Adults. *Artery Res*. 2008;2(4):156-160. doi: 10.1016/j.artres.2008.10.001
32. Oikonomou D, Kopf S, von Bauer R, et al. Influence of insulin and glargine on outgrowth and number of circulating endothelial progenitor cells in type 2 diabetic patients: a partially double-blind, randomized, three-arm unicenter study. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:137. doi: 10.1186/s12933-014-0137-4
33. Chen LL, Liao YF, Zeng TS, et al. Effects of metformin plus glimepiride compared with metformin alone on circulating endothelial progenitor cell in type 2 diabetic patients. *Endocrine*. 2010;38(2):266-275. doi: 10.1007/s12020-010-9383-8
34. Aso Y, Jojima T, Iijima T, et al. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, increases the number of circulating CD34(+)CXCR4(+) cells in patients with type 2 diabetes. *Endocrine*. 2015;50(3):659-664. doi: 10.1007/s12020-015-0688-5
35. Fadini GP, Bonora BM, Cappellari R, et al. Acute Effects of Linagliptin on Progenitor Cells, Monocyte Phenotypes, and Soluble Mediators in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):748-756. doi: 10.1210/jc.2015-3716.

Информация об авторах [Authors Info]

Мичурова Марина Сергеевна, аспирант [Marina S. Michurova, MD, PhD student]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1495-5847>; eLibrary SPIN: 5655-2328; e-mail: m.michurova@yandex.ru.

Калашников Виктор Юрьевич, д.м.н., профессор [Victor Y. Kalashnikov, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 5342-7253; e-mail: victor9368@gmail.com.

Смирнова Ольга Михайловна, д.м.н., гл.н.с., профессор [Olga M. Smirnova, MD, PhD, chief research associate, Professor]; eLibrary SPIN: 9742-8875; e-mail: dr_smr@mail.ru. Терехин Сергей Анатольевич, к.м.н. [Sergey A. Terekhin, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9567-4934>; eLibrary SPIN: 1623-8143; e-mail: terekhin@me.com. Иванова Ольга Николаевна, к.б.н. [Olga N. Ivanova, PhD in Biology]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8366-2004>; eLibrary SPIN: 1174-3367; e-mail: genetics2@yandex.ru. Степанова Светлана Михайловна, н.с. [Svetlana M. Stepanova, research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4238-0390>; eLibrary SPIN: 5110-9922; e-mail: genetics2@yandex.ru. Ильин Александр Викторович [Alexander V. Ilin]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3259-4443>; eLibrary SPIN: 3182-5396; e-mail: alexilin2005@yandex.ru. Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru.

Цитировать:

Мичурова М.С., Калашников В.Ю., Смирнова О.М., Терехин С.А., Иванова О.Н., Степанова С.М., Ильин А.В., Дедов И.И. Эндотелиальные прогениторные клетки и сосудистый эндотелиальный фактор роста после рентгенэндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет*. – 2017. – Т. 20. – №1. – С. 59-67. doi: 10.14341/DM8173

To cite this article:

Michurova MS, Kalashnikov VY, Smirnova OM, Terekhin SA, Ivanova ON, Stepanova SM, Ilin AV, Dedov II. Endothelial progenitor cells and vascular endothelial growth factor after endovascular interventions in patients with type 2 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):59-67. doi: 10.14341/DM8173