

Роль эндотелиальных прогениторных клеток в развитии осложнений сахарного диабета

Мичурова М.С., Калашников В.Ю., Смирнова О.М., Кононенко И.В., Иванова О.Н.

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

У больных сахарным диабетом (СД) риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 2–4 раза выше, чем у больных без нарушения углеводного обмена. При СД хроническая гипергликемия запускает ряд патофизиологических механизмов, приводящих к повреждению эндотелия. В настоящее время считается, что в процессе восстановления эндотелия принимают участие циркулирующие клетки-предшественницы, выделяющиеся из костного мозга (КМ). Данные клетки, так называемые эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК), участвуют в поддержании функции эндотелия и способствуют его восстановлению после повреждения, а также образованию новых кровеносных сосудов. Многочисленные литературные данные показывают, что при СД наблюдается снижение количества и нарушение функции ЭПК. Кроме того, у больных СД нарушается адекватная реакция со стороны КМ в ответ на стимулирующие факторы. В данном обзоре рассмотрена роль ЭПК в развитии и прогрессировании микро- и макрососудистых осложнений СД.

Ключевые слова: сахарный диабет; эндотелиальные прогениторные клетки; осложнения сахарного диабета; сердечно-сосудистые заболевания

Endothelial progenitor cells in diabetes complications

Michurova M.S., Kalashnikov V.Y., Smirnova O.M., Kononenko I.V., Ivanova O.N.
Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Patients with diabetes mellitus (DM) have a 2- to 4-times higher risk of developing cardiovascular complications compared with non-diabetic controls. Hyperglycemia activates pathophysiological mechanisms that damage the endothelium. According to the current views, circulating progenitor cells derived from bone marrow repair the damage. These cells, known as endothelial progenitor cells (EPCs), maintain endothelial homeostasis and contribute to the formation of new vessels. Many clinical studies have reported that EPC population is dysfunctional and declines in numbers in patients with type 1 and type 2 DM. In addition, bone marrow doesn't respond adequately to mobilizing stimuli in DM. Therefore, EPC alterations might have a pathogenic role in the complications of DM. In this review, EPC alterations will be examined in the context of macrovascular and microvascular complications of DM, highlighting their roles and functions in the progression of the disease.

Keywords: diabetes mellitus; endothelial progenitor cells; complications; cardiovascular disease

DOI: 10.14341/DM2015124-32

Сохранение структурной и функциональной целостности эндотелиального слоя имеет важное значение для поддержания сосудистого гомеостаза. Эндотелий сосудов, представляющий собой монослой из эндотелиальных клеток, участвует в регуляции процессов воспаления, тромбообразования, поддержания тонуса сосудов, пролиферации гладкомышечных клеток. Дисфункция эндотелия, развивающаяся при сахарном диабете (СД), способствует инициации и прогрессированию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [1]. В течение последних десятилетий исследования патогенеза СД были сфокусированы на механизмах повреждения сосудистого эндотелия в результате хронической гипергликемии. До сих пор основными повреждающими механизмами сосудистой стенки вследствие гипергликемии, описанными американским диабетологом М. Brownlee, считается активация полиолового пути обмена глюкозы и альдозоредуктазы, формирование конечных продуктов гликирования (КПГ),

активация протеинкиназы С [2]. В отличие от хорошо изученных повреждающих механизмов, процесс восстановления эндотелия сосудов долгое время не изучался. Было высказано предположение, что осложнения СД в большей степени развиваются в результате нарушения восстановления эндотелиального слоя, нежели в результате самого повреждения. Традиционно считается, что процессы восстановления эндотелия связаны с механизмом активации, пролиферации и миграции собственных клеток эндотелия. Однако в результате открытия циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) восстановление целостности эндотелия стали связывать с данными клетками. Циркулирующие прогениторные клетки были описаны в 1997 г. Asahara и соавт. как циркулирующие клетки-предшественники эндотелиальных клеток, участвующие в процессе васкулогенеза у взрослых [3]. После первого упоминания об этих клетках, в последующие 15 лет в литературе появилось большое количество статей на эту тему,

что позволило сформировать представление о сущности, функции и регуляции ЭПК. В многочисленных экспериментальных работах было показано активное участие ЭПК в процессах неоваскулогенеза и репарации эндотелия [4, 5]. Вслед за определением этих двух основных функций, ЭПК начали рассматривать как интегральный компонент сердечно-сосудистой системы, участвующий в процессе восстановления и поддержания стабильности эндотелиального слоя. Как следствие, уменьшение количества ЭПК и ухудшение их функций приводит к нарушению восстановления целостности эндотелия, что является одним из основных факторов развития и прогрессирования сосудистых заболеваний при различных клинических состояниях, в том числе при СД [6]. Таким образом, можно предположить, что ЭПК являются одним из факторов инициации и прогрессирования осложнений СД [7].

Характеристика и идентификация ЭПК

Количество циркулирующих ЭПК в крови невелико и составляет 1–5% от общей популяции клеток костного мозга (КМ) и менее чем 0,0001–0,01% циркулирующих периферических моноклеарных клеток. Идентификация ЭПК является сложной задачей. Для выделения их из периферической крови в настоящее время используется 2 подхода: анализ культуры и колониеобразования и выбор субпопуляций на основе поверхностных маркеров. В клинической практике золотым стандартом определения ЭПК является метод проточной цитометрии. Однако в настоящее время не существует стандартных маркеров для идентификации ЭПК, ни одна из предложенных комбинаций маркеров не может считаться полностью специфичной для ЭПК [8]. Наиболее часто для определения этих клеток используется совместная экспрессия поверхностных маркеров CD34, CD133 (проминин 1), VEGFR2 (рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста-2), также известный как KDR (рецептор домена киназной вставки) или Flk-1 (фетальная печеночная киназа) [9]. Asahara и соавт. впервые охарактеризовали ЭПК как субпопуляцию CD34⁺-гемопоэтических клеток-предшественников. Авторы сообщили, что CD34-позитивные моноклеарные клетки периферической крови способны дифференцироваться в эндотелиальные клетки *in vitro*. Через 7 дней культивирования количество клеток, совместно экспрессирующих CD34 и VEGFR-2, увеличивается. Данные клетки также экспрессируют и другие эндотелиальные маркеры, такие как CD31 (молекула адгезии тромбоцитов-1 и клеток эндотелия – PECAM-1), eNOS (эндотелиальная NO-синтаза), Tie-2 (тирозинкиназный рецептор), E-селектин, что подтверждает предположение о способности данных клеток дифференцироваться в эндотелиальные клетки. Кроме того, в работе показано, что CD34⁺KDR⁺ клетки в процессе культивирования через 7 дней имеют низкую экспрессию общего лейкоцитарного антигена CD45 [3]. Данные выводы подтверждены последующими исследованиями [10]. Фенотип ЭПК, описываемый формулой CD34⁺KDR⁺, является наиболее распространенным. Недавно было установлено, что CD34-позитивные

клетки экспрессируют CD133 (проминин 1). CD133 является трансмембранным белком, находится на более ранних ЭПК и не встречается на зрелых клетках [11]. Данный маркер также использовался для идентификации ЭПК и был принят в качестве альтернативного и дополнительного маркера для обозначения «истинных» ЭПК. Некоторые авторы предполагают, что определение антигена CD133 повышает специфичность ЭПК [12]. К сожалению, количество CD34⁺KDR⁺CD133⁺ клеток в периферической крови значительно ниже, что делает количественное определение клеток менее надежным и достоверным [13]. Некоторые исследователи используют другие маркеры клеточной поверхности, используемые в качестве эндотелиальных маркеров, такие как фактор фон Виллебранда, CD31 и CD144 (кадагерин сосудистого эндотелия). Следует отметить, что данные антигены являются маркерами фактически зрелых клеток эндотелия [14, 15]. Обнаружено, что клетки моноцитарно-макрофагальной линии способны дифференцироваться в зрелые эндотелиальные клетки, а также стимулировать ангиогенез. Все более сложные антигенные фенотипы могут быть более специфичными для ЭПК, но в то же время иметь более низкую воспроизводимость, что ограничивает их применение в клинической практике. Таким образом, более сложные антигенные комбинации, несмотря на предоставление дополнительной информации о клетках, не повышают эффективность определения клеток в качестве клинических биомаркеров [16]. Суммируя вышесказанное, идеальный фенотипический профиль ЭПК, по сегодняшним представлениям, складывается из минимального антигенного состава, включающего один маркер стволовой клетки (обычно CD34 и/или CD133), а также один эндотелиальный маркер (обычно VEGFR-2) с низкой экспрессией или отсутствием ее общего лейкоцитарного антигена CD45.

Мобилизация ЭПК из КМ

ЭПК находятся в нише стволовых клеток с низким напряжением кислорода. В ответ на повреждение или ишемию периферических тканей происходят выход ЭПК из КМ в кровь и их миграция в область повреждения. Поступление ЭПК в зону повреждения представляет собой сложный скоординированный многоступенчатый процесс, включающий в себя мобилизацию, хемотаксис, адгезию, трансэндотелиальную миграцию и дифференцировку клеток с участием факторов роста, хемокинов и молекул адгезии [17]. Основными факторами мобилизации ЭПК являются: SDF-1 (хемокинstromальный фактор-1), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), HIF-1 α (фактор, индуцированный гипоксией 1 α), эритропоэтин, эстрогены и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) [18]. Одним из основных факторов, стимулирующих мобилизацию ЭПК, является VEGF, функция которого состоит в активации пролиферации, дифференцировки ЭПК и хемотаксиса клеток в зону повреждения или ишемии [17]. SDF-1 продуцируется стромальными клетками КМ и выступает в роли мощного хемоаттрактанта для ЭПК. SDF-1, связываясь с рецеп-

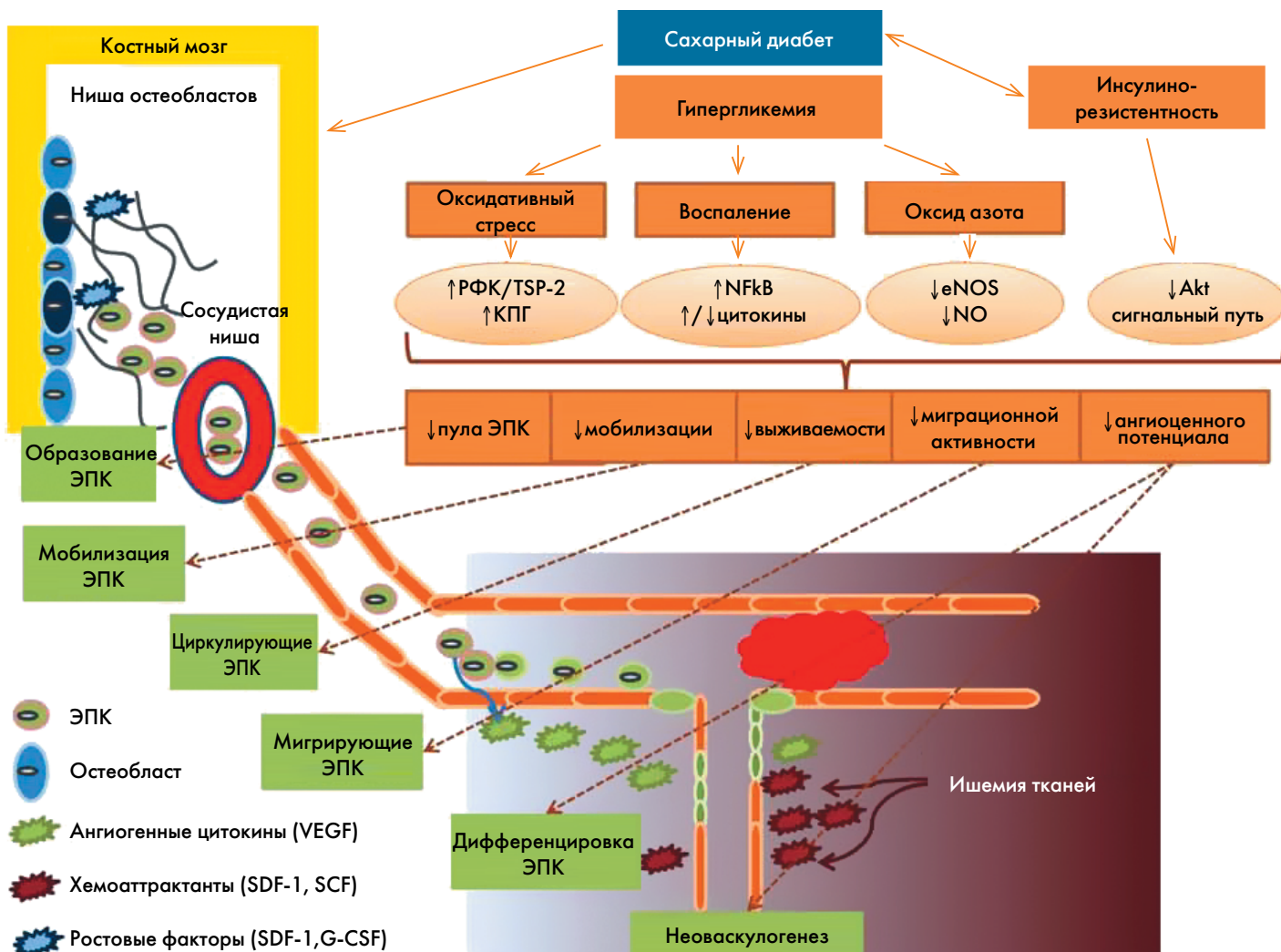


Рис. 1. Возможные механизмы снижения количества и нарушения функции ЭПК при СД (адаптировано из журнала *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2014) [22].

РФК – реактивные формы кислорода, TSP-2 – тромбоспондин 2, КПГ – конечные продукты гликирования, NFκB – транскрипционный фактор, ядерный фактор «каппа би», NO – оксид азота, eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, SDF-1 – хемокиностромальный фактор-1, SCF – фактор стволовых клеток, Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

тором CXCR-4 на ЭПК, стимулирует целенаправленную миграцию клеток в зону ишемии [19]. Механизм мобилизации клеток опосредуется через PI3K/Akt сигнального пути (фосфатидилинозитол-3-киназы) путем активации фермента eNOS (эндотелиальная синтаза оксида азота), что приводит к повышению синтеза NO из L-аргинина. Мобилизация ЭПК из КМ также зависит от продукции NO и локальной активности MMP (матриксные металлопротеиназы), в частности MMP-9. MMP-9 способствуют освобождению ЭПК от адгезивного взаимодействия с клетками стромы, что приводит к выходу ЭПК в периферическую кровь [18, 20]. После выхода из КМ ЭПК мигрируют в зону повреждения и действуют в одном из трех направлений: интеграции (восстановление поврежденного участка), образования новых сосудов и паракринном (выделение ангиогенных факторов). Последующая адгезия ЭПК к клеткам эндотелия и трансмиграция клеток через эндотелиальный монослой осуществляется при помощи селектинов: Р-селектин, Е-селектин и молекул адгезии: ICAM-1 (молекула

клеточной адгезии) и PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 или CD 31), а также интегринов α4, β1, β2, β3 и β5, что облегчает связывание ЭПК с поврежденным участком эндотелия. После процессов мобилизации, миграции, адгезии, инвазии клеток происходит дифференцировка ЭПК в зрелые клетки эндотелия [17].

При СД хроническая гипергликемия инициирует ряд патофизиологических механизмов, негативно влияющих практически на все этапы жизни клеток и их мобилизацию из КМ в ответ на стимулирующие факторы (рис. 1). Кроме того, наличие хронической гипергликемии негативно влияет на характеристики клеток. Так, ультивирование циркулирующих клеток-предшественниц в условиях высокой концентрации глюкозы приводило к снижению количества клеток, их выживаемости, нарушению функциональной и миграционной активности [21]. Развивающееся при СД хроническое субклиническое воспаление оказывает негативное влияние на ЭПК. Имеется обратная корреляционная связь между маркерами воспаления и уровнем ЭПК.

В исследовании *in vitro* обнаружено негативное влияние С-реактивного белка на функцию ЭПК. Оксидативный стресс, приводящий к накоплению реактивных форм кислорода и снижению биодоступности NO, нарушает миграцию ЭПК в зону повреждения или ишемии. Кроме того, инсулинорезистентность, лежащая в основе развития СД 2 типа (СД2), приводит к инактивации PI3K/Akt/eNOS пути. Вследствие этого нарушается освобождение NO и мобилизация ЭПК. Вместе с тем, одним из основных механизмов нарушения мобилизации и снижения количества ЭПК является развитие микроангиопатии и автономной нейропатии КМ. Данные механизмы приводят к снижению пула ЭПК, нарушению мобилизации, миграции и дифференцировки, ускоренному старению клеток, что приводит к нарушению репарации эндотелия и неоваскулогенеза [22].

ЭПК и осложнения СД

В ходе ряда исследований установлено, что у пациентов с СД уменьшается количество и нарушается функция ЭПК. Считается, что это приводит к ухудшению стабильности и целостности сосудистого эндотелия, что, в свою очередь, способствует дебюту или прогрессированию микро- и макрососудистых осложнений [23]. Уменьшение численности пула CD34⁺ прогениторных клеток (предшественников всех субпопуляций прогениторных клеток) происходит на ранней стадии развития СД2, а также может наблюдаться у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе [24]. Истощение пула ЭПК в течение продолжительного времени способствует прогрессированию осложнений СД. Террег и соавт. в своем исследовании показали, что уменьшение количества ЭПК и значительное нарушение их функций наблюдается в группе больных СД2: была выявлена обратная корреляция количества ЭПК с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [25]. Связь между гипергликемией и активацией, а также ранним нарушением функции данных клеток подтверждена и исследованиями при СД 1 типа (СД1) [26]. Снижение количества CD34⁺KDR⁺ наблюдалось у детей с СД1, однако достижение оптимальных значений гликемии, снижение уровня HbA_{1c} приводило к повышению количества ЭПК в течение года. В другом исследовании показано влияние степени компенсации углеводного обмена на количество прогениторных клеток. Так, наиболее выраженное снижение количества CD34⁺ клеток отмечалось у больных с уровнем HbA_{1c} 9,5±1,8%, в то время как у лиц с уровнем HbA_{1c} 6,8±0,3% наблюдалось значимое повышение количества клеток по сравнению с группой контроля и больными без СД2 [27]. Данное исследование подтверждает предположение о негативном влиянии гипергликемии на количество прогениторных клеток. Кроме того, снижение количества и нарушение функции ЭПК наблюдалось при длительном течении СД, наличии микрососудистых [28, 29] и макрососудистых осложнений [30].

Диабетическая нефропатия

СД является одной из наиболее частых причин развития хронической болезни почек (ХБП). Количество

ЭПК снижается у пациентов с хронической почечной недостаточностью [31]. Следует отметить, что эритропоэтин (ЭПО) и асимметричный диметиларгинин (АДМА) играют важную роль в развитии нарушения мобилизации и функции ЭПК при диабетической нефропатии (ДН). АДМА накапливается у больных с ХБП и является эндогенным ингибитором eNOS. Таким образом, в ответ на снижение биодоступности NO отмечается нарушение мобилизации и функции ЭПК [32]. С другой стороны, ЭПО является мощным эндогенным стимулятором мобилизации ЭПК посредством активации PI3K/Akt пути [33]. Действительно, у пациентов с почечной анемией отмечается неадекватная выработка ЭПО почками, что, в свою очередь, приводит к нарушению мобилизации ЭПК, снижению количества и нарушению их функции [31, 33]. При назначении рекомбинантного человеческого ЭПО наблюдается увеличение количества функционально активных ЭПК [33]. Следует отметить, что при трансплантации почки восстанавливается пул ЭПК с ангиогенным потенциалом [34]. Изменение количества ЭПК наблюдается уже при начальных стадиях ДН. Makino и соавт. определяли уровень циркулирующих клеток CD34⁺ у больных СД2 с нормо- и микроальбуминурией (МАУ). Они показали, что у больных с низким количеством CD34⁺ клеток экскреция альбумина была выше и еще более значительно повышалась через 12 мес по сравнению с исходным уровнем. У пациентов с большим количеством CD34⁺ клеток экскреция альбумина не изменилась в течение 12 мес. Исследователи пришли к выводу, что циркулирующие CD34⁺ клетки участвуют в прогрессировании ДН, и данный показатель можно использовать в качестве прогностического маркера ДН [35]. В другом исследовании также показано, что количество циркулирующих CD34⁺ и CD34⁺CD133⁺ клеток ниже у пациентов с МАУ по сравнению с пациентами без МАУ. При анализе культуры обнаружено нарушение функциональных свойств клеток в группе больных с МАУ [28].

Диабетическая ретинопатия

В развитии пролиферативной диабетической ретинопатии (ДР) ведущую роль играет активация неадекватного ангиогенеза сосудов сетчатки глаза. Butler и соавт. [36] показали, что у больных с пролиферативной ДР наблюдается высокая концентрация мощного ангиогена SDF-1a в витреоретинальной жидкости, а введение путем инъекций в стекловидное тело антител, блокирующих SDF-1a, предотвращало развитие неоваскуляризации сетчатки в экспериментальных моделях. Результаты показали, что SDF-1a играет важную роль в развитии пролиферативной ДР и может быть мишенью для лечения. Как было сказано выше, снижение количества ЭПК и подавление ангиогенеза наблюдается при макроангиопатиях, в то время как при пролиферативной ДР отмечается обратная ситуация. Такое явление было названо «диабетическим ангиогенным парадоксом». С одной стороны, снижение ЭПК в периферической крови способствует развитию макрососудистых осложнений, а с другой — избыток ЭПК может быть вовлечен в патологический неоангиогенез и развитие пролиферативной ретинопатии. Проведенное

Таблица 1

Прогениторные клетки и осложнения СД		
Осложнения СД	Фенотип клеток	Представления
Макроангиопатии	CD34+ CD34+ KDR+	Снижение количества при заболевании периферических артерий [50]. Прогрессирующее снижение количества клеток параллельно развитию тяжести атеросклероза сонных артерий и облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, а также атеросклероза коронарных артерий [50, 46].
Кардиомиопатия	CD34+	Снижение у пациентов с СД2 и дисфункцией левого желудочка без ИБС [65].
Нефропатия	CD34+ CD34+CD133+	Снижение количества клеток коррелирует с наличием МАУ [28] и прогнозирует прогрессирование МАУ [35]. Снижение количества клеток и нарушение их функции коррелируют с наличием МАУ [28].
Ретинопатия (при отсутствии макроангиопатии)	CD34+CD133+KDR+ CD34+CD45-	Снижение количества клеток при непролиферативной ДР и увеличение при пролиферативной ДР [29]. Увеличение количества клеток при пролиферативной ДР [39].

исследование Fadini и соавт. было посвящено изучению количества циркулирующих прогениторных клеток у больных СД с наличием пролиферативной ДР и заболеванием периферических артерий (ЗПА). Результаты исследования показали, что у больных с ДР, но без ЗПА отмечалась высокая концентрация CD34+KDR+ клеток. В то время как у больных с ЗПА, но без ДР концентрация CD34+KDR+ клеток оказалась низкой. При анализе культуры клеток было обнаружено, что ЭПК у больных с ДР без наличия ЗПА обладают повышенным клоногенным потенциалом по сравнению с больными с ЗПА без наличия ДР [37]. Аналогичные результаты получили Asnaghi и соавт., которые показали, что больные СД1 с пролиферативной ДР ЭПК имели больший клоногенный потенциал [38]. Другие исследования также показывают повышенное количество циркулирующих прогениторных клеток у пациентов с пролиферативной ДР [39].

Костный мозг при СД

Молекулярные механизмы активации прогениторных клеток при СД сложны и разнообразны, особенно учитывая широкую гетерогенность культур ЭПК. Заслуживает внимания тот факт, что в последнее время изучение причин уменьшения количества CD34+ клеток и ЭПК при СД ведет к пониманию того, что наличие СД в значительной степени изменяет структуру и функции КМ. В экспериментальных моделях СД на крысах была обнаружена низкая мобилизация прогениторных клеток из КМ в ответ на ишемию тканей и действие Г-КСФ [40]. Снижение ответа на Г-КСФ-индуцированную мобилизацию клеток при СД подтверждено в исследованиях на мышах [41]. Пациенты с СД также невосприимчивы к действию Г-КСФ, который не в состоянии мобилизовать CD34+ клетки и ЭПК [42]. Вероятно, это связано с глубокой перестройкой, которая происходит в микросреде КМ при СД. В действительности, СД характеризуется наличием макроангиопатии КМ, перестройкой ниши стволовых клеток, уменьшением кровеносной ткани за счет жировой дегенерации КМ и разрежения микрососудов. Кроме того, выявлено нарушение мобилизации прогениторных клеток из КМ вследствие автономной нейропатии в КМ у крыс [43]. Последние научные данные не только объясняют механизм нарушения

регенерации сосудов клетками КМ, но и определяют КМ как очаг развития диабетической микроангиопатии и автономной нейропатии, что проявляется формированием осложнений в органах-мишенях. В настоящее время терапевтическая стратегия состоит в восстановлении структуры КМ и активизации его эндогенных регенеративных клеток, которые являются мишенью воздействия, с целью снижения скорости развития осложнений СД [44].

ЭПК как маркер сердечно-сосудистых заболеваний

В настоящее время ЭПК рассматривают в качестве нового маркера сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В связи с непрямым защитным эффектом ЭПК на сердечно-сосудистую систему, истощение пула этих клеток приводит к развитию ССЗ, в том числе у пациентов с СД. Помимо гипергликемии негативное влияние на количество и функциональные свойства клеток оказывают и другие классические сердечно-сосудистые факторы риска, такие как гипертония, дислипидемия, курение, ожирение. Кроме того, влияют и немодифицируемые факторы риска. Так, у пожилых людей и мужчин наблюдается более низкий уровень CD34+KDR+, чем у молодых людей и женщин. Изменение количества и функции ЭПК при ССЗ используется в качестве биомаркера высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Количество данных клеток находится в обратной корреляции с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска [45, 46]. Изменение количества ЭПК можно наблюдать уже на ранних стадиях развития ССЗ. Hill и соавт. были первыми, кто продемонстрировал прямую связь между циркулирующими ЭПК и эндотелиальной дисфункцией (ЭД), диагностированной методом поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии (ПЗВД). По результатам работы исследователи пришли к выводу о том, что ЭПК являются предикторами нарушения сосудистой реактивности при наличии или отсутствии других факторов риска [46]. Последующие исследования подтвердили связь между ЭД и низким уровнем ЭПК у больных СД [47]. На основании проведенных исследований сделаны выводы о том, что ЭПК являются маркером ЭД. Кроме того, количество CD34+KDR+ клеток снижено у здоровых людей с утолщением комплекса интима-медиа,

трактуемое как показатель раннего атеросклеротического поражения сосудистой стенки. В связи с чем ЭПК рассматривают и как маркер субклинического атеросклероза [48]. При дальнейшем прогрессировании атеросклероза в различных бассейнах количество ЭПК продолжает снижаться, что подтверждается рядом исследований. Так, снижение CD34+/CD34+KDR+ клеток коррелирует с тяжестью коронарного атеросклероза [49], периферическим атеросклерозом, атеросклерозом сонных артерий [50].

При развитии острых сердечно-сосудистых событий, таких как острый инфаркт миокарда (ОИМ), инсульт, наблюдается изменение количества ЭПК в периферической крови [51, 52]. Действительно, циркулирующие ЭПК играют важную роль в репарации эндотелия и неоваскуляризации в ишемизированной зоне. Так, в одном исследовании показано, что у больных с острым коронарным синдромом отмечается более выраженное снижение CD34+ клеток по сравнению с группой контроля и пациентами со стабильной стенокардией [53]. В ряде исследований показано, что у пациентов с ОИМ имеется повышенная мобилизация и миграция ЭПК из КМ в очаг повреждения. Несомненно, что ОИМ является стимулирующим фактором для мобилизации ЭПК из КМ. У пациентов при ОИМ наблюдается значимое повышение ЭПК по сравнению с группой контроля или с пациентами со стабильной стенокардией [51]. Однако для больных СД характерно нарушение мобилизации ЭПК в ответ на ишемию, миграции, пролиферации клеток, наблюдается повышенный апоптоз клеток, что приводит к нарушению репаративной способности тканей и способности к ангиогенезу. В работе LinLing и соавт. [54] наблюдали динамику циркулирующих ЭПК (определяющихся как CD34+CD133+VEGFR2+CD45-) у больных с ОИМ. У пациентов с СД2 наблюдалось снижение мобилизации и задержка пикового повышения ЭПК. В группе пациентов, не страдающих СД, 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 отложен на 7-й день. Кроме того, у больных СД наблюдалось снижение пика по сравнению с группой без СД, в то же время уровни VEGF и SDF-1 α плазмы крови были выше у пациентов с СД2. При дальнейшем наблюдении в среднем в течение 2,26 лет, в группе больных с СД2 частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была выше, чем в группе без СД. Как было сказано выше, в мобилизации и миграции ЭПК из КМ участвуют многие сигнальные пути. PI3K/Akt/eNOS-путь принимает участие в стимулировании мобилизации ЭПК из КМ, а также способствует дифференцировке и ингибированию апоптоза ЭПК. NO является обязательным компонентом в мобилизации ЭПК. У больных СД2 на фоне инсулинорезистентности инактивируется PI3K/Akt/eNOS-путь, следствием чего является снижение биодоступности NO, что препятствует активации MMP-9 и подавляет миграцию ЭПК. Кроме того, гипергликемия подавляет пролиферацию, дифференцировку и адгезию ЭПК. Данные механизмы объясняют

неадекватную мобилизацию ЭПК из КМ в присутствии высокого уровня VEGF и SDF-1 плазмы у пациентов с СД2. Результаты следующего исследования [55] также показали, что в острой фазе ИМ у больных СД2 отмечается более низкий уровень циркулирующих ЭПК (CD34+KDR+CD45- и CD133+KDR+CD45-) по сравнению с больными без СД. Кроме того, в данной работе исследователи обнаружили, что у больных с преддиабетом и ИМ уровень клеток снижен по сравнению с группой пациентов с нормальным углеводным обменом. Данные выводы также подтверждают утверждение о том, что снижение ЭПК наблюдается уже на ранних стадиях нарушения углеводного обмена (нарушение гликемии натощак и нарушение толерантности к глюкозе). Таким образом, результаты исследований показывают нарушение адекватного ответа со стороны КМ при ОИМ у больных СД2. Это, вероятно, вносит свой дополнительный вклад в ухудшение сердечной функции и неблагоприятные клинические исходы у больных СД2.

Прогностическое влияние ЭПК

ЭПК являются не только биомаркером ССЗ, но и предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Накоплены данные о том, что сниженное количество ЭПК связано с возникновением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС. Уровень циркулирующих ЭПК является прогностическим фактором развития повторного ОИМ, прогрессирования атеросклероза, сердечно-сосудистой смертности [56–58]. Werner и соавт. в своем исследовании определяли количество CD34+KDR+ клеток у 519 пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС. Через 12 мес наблюдения была проанализирована связь между исходным уровнем ЭПК и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами. Результаты исследования показали, что более высокое содержание ЭПК в периферической крови ассоциируется с низким риском сердечно-сосудистой смерти [56]. Эти данные подкреплены и другим исследованием, в котором обнаружено, что снижение количества ЭПК связано с высокой частотой развития сердечно-сосудистых событий и является предиктором неблагоприятного прогноза, независимо от традиционных факторов риска и активности заболевания [57]. В исследовании Schwartzberg с соавт. сообщается, что уровень CD34+CD133+ клеток прогнозирует развитие неблагоприятных кардиоваскулярных исходов в течение двухлетнего наблюдения у больных с ОКС, перенесших стентирование коронарных артерий [58]. В других исследованиях также было показано, что снижение циркулирующих ЭПК и нарушение миграционной активности клеток прогнозирует развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) [54, 55].

С целью улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска с использованием количества ЭПК Fadini и соавт. провели мета-анализ, объединяющий данные четырех многолетних исследований. В исследование включено 1057 пациентов с измеренным уровнем ЭПК. ЭПК определялись как CD34+ $\pm$ KDR+. Оценивались основные

неблагоприятные сердечно-сосудистые события, такие как сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или застойной сердечной недостаточности (в соответствии с Фремингемскими критериями), реваскуляризация коронарных или периферических артерий, ангиографически подтвержденный рестеноз после реваскуляризации миокарда, большая ампутация нижних конечностей вследствие ЗПА, инсульт или транзиторная ишемическая атака. Время наблюдения составило $1,7 \pm 1,1$ лет. За время наблюдения зарегистрировано 48 случаев сердечно-сосудистой смерти, 19 нефатального ИМ и 245 других сердечно-сосудистых событий. Результаты исследования показали, что количество ЭПК позволяет прогнозировать развитие неблагоприятных исходов в будущем и является достоверным предиктором развития сердечно-сосудистых катастроф, в среднем на 1,7 лет [59]. Таким образом, результаты проведенных исследований доказывают, что циркулирующие ЭПК могут быть использованы в качестве биомаркера сердечно-сосудистого риска, а также для прогноза прогрессирования атеросклероза, развития сердечно-сосудистых событий, независимо от других традиционных факторов риска.

ЭПК и эндоваскулярные вмешательства

В настоящее время баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий является одним из эффективных методов лечения ИБС. При эндоваскулярном вмешательстве происходит повреждение эндотелиального слоя, что способствует развитию тромбоза внутри стента (ТВС) и рестеноза, вследствие пролиферации гладкомышечных клеток. Повторная эндотелизация поврежденного участка имеет важное значение для восстановления сосудистого гомеостаза и регуляции гиперплазии неоинтимы [60]. Как указывалось ранее, репарация эндотелия происходит за счет мобилизации ЭПК из КМ. Нарушение реэндотелизации способствует развитию неблагоприятных клинических исходов чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). В исследовании Bonello с соавт. показано, что количество ЭПК (CD34+KDR+) является предиктором развития рестеноза в стенте (PBC) и выполнения повторной реваскуляризации целевого сосуда (РЦС), а также развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 6 месяцев после ЧКВ. Следует отметить, что в группе больных с PBC больных с СД было больше, чем в группе без рестеноза, однако статистически разница была недостоверна [61]. В следующем исследовании Pelliccia и соавт. изучали взаимосвязь количества ЭПК и исходов ЧКВ через 8 мес. Количество ЭПК (CD34+KDR+CD45- и CD133+KDR+CD45-) определяли у пациентов со стабильной стенокардией до проведения ЧКВ голометаллическими стентами. У пациентов с PBC количество ЭПК было выше по сравнению с контрольной группой и группой пациентов с прогрессированием коронарного атеросклероза [62]. В недавно опубликованном пятилетнем проспективном исследовании было показано, что повышенное количество ЭПК ассоциировалось с увеличением частоты развития сердечно-сосудистых событий, включающих смерть, инсульт, ОИМ,

повторную реваскуляризацию в течение 5 лет. За время наблюдения у 65 пациентов из 155 зарегистрированы случаи ССО (42%). В группах пациентов с развитием ССО и без ССО не было существенных различий в клинической и ангиографической характеристиках больных, кроме разной степени тяжести коронарного атеросклероза. При проведении многомерного анализа было отмечено, что увеличение CD34+KDR+CD45-клеток повышает риск развития ССО на 35%, а повышение CD133+KDR+CD45-клеток — на 20% [63]. Представленные результаты пятилетнего исследования, показывающие увеличение случаев сердечно-сосудистых и cerebrovasкулярных событий у пациентов с повышенным количеством циркулирующих ЭПК на момент проведения ЧКВ, находятся в диссонансе с результатами предшествующих исследований. Возможно, это связано с тем, что в настоящее время не существует единого протокола и критериев идентификации ЭПК. Во многих исследованиях ЭПК были идентифицированы как CD34+ или CD34+KDR+, без дифференцировки их на основе антигена CD45. В данном же исследовании определение ЭПК основывалось на экспрессии не только CD34, маркера, который экспрессируется и на гемопоэтических стволовых клетках, но и CD133 и VEGFR2, что повышает специфичность для клеток эндотелиальной линии. Кроме того, данное исследование долгосрочное, с оценкой конечных точек через 5 лет. Нельзя не отметить, что такие выводы не соответствуют представлениям, подтверждающим защитную роль ЭПК. В то же время, не представляется возможным узнать, действительно ли мобилизованные ЭПК из КМ дифференцируются в зрелые эндотелиальные клетки или же идут по пути дифференцировки в гладкомышечные клетки, стимулируя гиперплазию неоинтимы, уступая процессам репарации эндотелия. Следует отметить, что в данном исследовании больные СД встречались в обеих группах. Кроме того, при проведении ЧКВ имплантировались голометаллические стенты (ГМС). Хорошо известно, что частота повторной РЦС у больных СД при применении стентов с лекарственным покрытием ниже на 37–69% по сравнению с ГМС [64].

Заключение

Таким образом, ЭПК представляют собой популяцию клеток, участвующих в процессах восстановления и поддержания стабильности эндотелия, а также образовании новых сосудов. Установлено, что у пациентов с СД уменьшается количество и нарушается функция ЭПК, что приводит к нарушению стабильности и целостности сосудистого эндотелия. Хроническая гипергликемия инициирует развитие ряда патофизиологических механизмов, негативно влияющих на количество и функцию ЭПК, что, в свою очередь, способствует дебюту и прогрессированию осложнений СД.

Также известно, что ЭПК рассматривают в качестве маркера ССЗ. Низкий уровень ЭПК является предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, независимо от других традиционных факторов риска. Можно предположить, что снижение количества

клеток и нарушение реакции КМ в ответ на повреждение эндотелия может быть одним из факторов развития неблагоприятных исходов после проведения эндоваскулярных вмешательств. В то же время имеются противоречивые данные в отношении уровня ЭПК и развития неблагоприятных исходов после эндоваскулярных вмешательств. Требуют уточнения фенотипы клеток и определение единого протокола определения ЭПК для использования данного показателя в клинической практике.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Аналитическая работа проведена при поддержке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Авторы декларируют отсутствие явного и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикуемой статьей.

Список литературы

1. Avogaro A, de Kreutzenberg SV, Fadini G. Endothelial dysfunction: causes and consequences in patients with diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*. 2008;82 Suppl 2:S94–S101. doi: 10.1016/j.diabres.2008.09.021
2. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615–1625. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
3. Asahara T. Isolation of Putative Progenitor Endothelial Cells for Angiogenesis. *Science*. 1997;275(5302):964–966. doi: 10.1126/science.275.5302.964.
4. Li M, Takenaka H, Asai J, et al. Endothelial progenitor thrombospondin-1 mediates diabetes-induced delay in reendothelialization following arterial injury. *Circulation research*. 2006;98(5):697–704. doi: 10.1161/01.RES.0000209948.50943.ea
5. Hazarika S, Dokun AO, Li Y, et al. Impaired angiogenesis after hindlimb ischemia in type 2 diabetes mellitus: differential regulation of vascular endothelial growth factor receptor 1 and soluble vascular endothelial growth factor receptor 1. *Circulation research*. 2007;101(9):948–956. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.160630
6. Fadini GP, Sartore S, Agostini C, Avogaro A. Significance of endothelial progenitor cells in subjects with diabetes. *Diabetes care*. 2007;30(5):1305–1313. doi: 10.2337/dc06-2305
7. Authors/Task Force M, Ryden L, Grant PJ, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal*. 2013;34(39):3035–3087. doi: 10.1093/eurheartj/ehf108
8. Khan SS, Solomon MA, McCoy JP. Detection of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells by flow cytometry. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*. 2005;64B(1):1–8. doi: 10.1002/cyto.b.20040.
9. Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D, et al. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood*. 2000;95(3):952–958.
10. Shi Q, Rafii S, Wu MH, et al. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood*. 1998;92(2):362–367.
11. Gehling UM, Ergun S, Schumacher U, et al. In vitro differentiation of endothelial cells from AC133-positive progenitor cells. *Blood*. 2000;95(10):3106–3112.
12. Masuda H, Alev C, Akimaru H, et al. Methodological development of a clonogenic assay to determine endothelial progenitor cell potential. *Circulation research*. 2011;109(1):20–37. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.231837
13. Case J, Mead LE, Bessler WK, et al. Human CD34+AC133+VEGFR-2+ cells are not endothelial progenitor cells but distinct, primitive hematopoietic progenitors. *Exp. Hematol*. 2007;35(7):1109–1118. doi: 10.1016/j.exphem.2007.04.002.
14. Bethel K, Luttgen MS, Damani S, et al. Fluid phase biopsy for detection and characterization of circulating endothelial cells in myocardial infarction. *Physical biology*. 2014;11(1):016002. doi: 10.1088/1478-3975/11/1/016002
15. Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells: isolation and characterization. *Trends in cardiovascular medicine*. 2003;13(5):201–206. doi: 10.1016/S1050-1738(03)00077-X
16. Fadini GP, Losordo D, Dimmeler S. Critical re-evaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use. *Circulation research*. 2012;110(4):624–637. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243386
17. Caiado F, Dias S. Endothelial progenitor cells and integrins: adhesive needs. *Fibrogenesis & tissue repair*. 2012;5:4. doi: 10.1186/1755-1536-5-4
18. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circulation research*. 2004;95(4):343–353. doi: 10.1161/01.RES.0000137877.89448.78
19. Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med*. 2004;10(8):858–864. doi: 10.1038/nm1075
20. Heissig B, Hattori K, Dias S, et al. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand. *Cell*. 2002;109(5):625–637. doi: 10.1016/S0092-8674(02)00754-7
21. Krankel N, Adams V, Linke A, et al. Hyperglycemia reduces survival and impairs function of circulating blood-derived progenitor cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(4):698–703. doi: 10.1161/01.ATV.0000156401.04325.8f
22. Yiu KH, Tse HF. Specific role of impaired glucose metabolism and diabetes mellitus in endothelial progenitor cell characteristics and function. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2014;34(6):1136–1143. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.302192
23. Fadini GP. An underlying principle for the study of circulating progenitor cells in diabetes and its complications. *Diabetologia*. 2008;51(7):1091–1094. doi: 10.1007/s00125-008-1021-0
24. Fadini GP, Pucci L, Vanacore R, et al. Glucose tolerance is negatively associated with circulating progenitor cell levels. *Diabetologia*. 2007;50(10):2156–2163. doi: 10.1007/s00125-007-0732-y
25. Tepper OM, Galiano RD, Capla JM, et al. Human Endothelial Progenitor Cells From Type II Diabetics Exhibit Impaired Proliferation, Adhesion, and Incorporation Into Vascular Structures. *Circulation*. 2002;106(22):2781–2786. doi: 10.1161/01.cir.0000039526.42991.93
26. Loomans CJ, de Koning EJ, Staal FJ, 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
27. 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. – №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
28. Dessapt C, Karalliedde J, Hernandez-Fuentes M, et al. Circulating vascular progenitor cells in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes care*. 2010;33(4):875–877. doi: 10.2337/dc09-1468.
29. Brunner S, Scherthaner GH, Sattler M, et al. Correlation of different circulating endothelial progenitor cells to stages of diabetic retinopathy: first in vivo data. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2009;50(1):392–398. doi: 10.1167/iovs.08-1748
30. Fadini GP, Miorin M, Facco M, et al. Circulating endothelial progenitor cells are reduced in peripheral vascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(9):1449–1457. doi: 10.1016/j.jacc.2004.11.067
31. Choi JH, Kim KL, Huh W, et al. Decreased number and impaired angiogenic function of endothelial progenitor cells in patients with chronic renal failure. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004;24(7):1246–1252. doi: 10.1161/01.ATV.0000133488.56221.4a
32. Thum T, Tsikas D, Stein S, et al. Suppression of endothelial progenitor cells in human coronary artery disease by the endogenous nitric oxide synthase inhibitor asymmetric dimethylarginine. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(9):1693–1701. doi: 10.1016/j.jacc.2005.04.066
33. Bahlmann FH, De Groot K, Spandau JM, et al. Erythropoietin regulates endothelial progenitor cells. *Blood*. 2004;103(3):921–926. doi: 10.1182/blood-2003-04-1284
34. Herbrig K, Gebler K, Oelschlaegel U, et al. Kidney transplantation substantially improves endothelial progenitor cell dysfunction in patients with end-stage renal disease. *American journal of transplantation*. 2006;6(12):2922–2928. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01555.x
35. Makino H, Okada S, Nagumo A, et al. Decreased circulating CD34+ cells are associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetic medicine*. 2009;26(2):171–173. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02638.x

36. Butler JM, Guthrie SM, Koc M, et al. SDF-1 is both necessary and sufficient to promote proliferative retinopathy. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(1):86–93. doi: 10.1172/JCI200522869
37. Fadini GP, Sartore S, Baesso I, et al. Endothelial progenitor cells and the diabetic paradox. *Diabetes care*. 2006;29(3):714–716. doi: 10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1834
38. Asnaghi V, Lattanzio R, Mazzolari G, et al. Increased clonogenic potential of circulating endothelial progenitor cells in patients with type 1 diabetes and proliferative retinopathy. *Diabetologia*. 2006;49(5):1109–1111. doi: 10.1007/s00125-006-0180-0
39. Tan K, Lessieur E, Cutler A, et al. Impaired function of circulating CD34(+) CD45(-) cells in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Experimental eye research*. 2010;91(2):229–237. doi: 10.1016/j.exer.2010.05.012
40. Fadini GP. Is bone marrow another target of diabetic complications? *European journal of clinical investigation*. 2011;41(4):457–463. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02417.x
41. Ferraro F, Lymperi S, Mendez-Ferrer S, et al. Diabetes impairs hematopoietic stem cell mobilization by altering niche function. *Science translational medicine*. 2011;3(104):104ra101. doi: 10.1126/scitranslmed.3002191
42. 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
43. Fadini GP, Ferraro F, Quaini F, et al. Concise review: diabetes, the bone marrow niche, and impaired vascular regeneration. *Stem cells translational medicine*. 2014;3(8):949–957. doi: 10.5966/scm.2014-0052
44. 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
45. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *The New England journal of medicine*. 2003;348(7):593–600. doi: 10.1056/NEJMoa022287
46. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, et al. Number and Migratory Activity of Circulating Endothelial Progenitor Cells Inversely Correlate With Risk Factors for Coronary Artery Disease. *Circulation research*. 2001;89(1):e1–e7. doi: 10.1161/01.circ.0000010939.53
47. Sibal L, Aldibbiat A, Agarwal SC, et al. Circulating endothelial progenitor cells, endothelial function, carotid intima-media thickness and circulating markers of endothelial dysfunction in people with type 1 diabetes without macrovascular disease or microalbuminuria. *Diabetologia*. 2009;52(8):1464–1473. doi: 10.1007/s00125-009-1401-0
48. Fadini GP, Coracina A, Baesso I, et al. Peripheral Blood CD34+KDR+ Endothelial Progenitor Cells Are Determinants of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged General Population. *Stroke*. 2006;37(9):2277–2282. doi: 10.1161/01.str.0000236064.19293.79
49. Kunz GA, Liang G, Cuculi F, et al. Circulating endothelial progenitor cells predict coronary artery disease severity. *American heart journal*. 2006;152(1):190–195. doi: 10.1016/j.ahj.2006.02.001
50. Fadini GP, Sartore S, Albiero M, et al. Number and Function of Endothelial Progenitor Cells as a Marker of Severity for Diabetic Vasculopathy. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2006;26(9):2140–2146. doi: 10.1161/01.atv.0000237750.44469.88
51. Massa M, Rosti V, Ferrario M, et al. Increased circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in the early phase of acute myocardial infarction. *Blood*. 2004;105(1):199–206. DOI:10.1182/blood-2004-05-1831
52. Marti-Fabregas J, Crespo J, Delgado-Mederos R, et al. Endothelial progenitor cells in acute ischemic stroke. *Brain and behavior*. 2013;3(6):649–655. doi: 10.1002/brb3.175
53. 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. – №1. – С. 13–20. [Ruda MM, Arefeva TI, Sokolova AV, Shestakova MV, Karpov YA, Parfenova EV. 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
54. 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
55. Antonio N, Fernandes R, Soares A, et al. Reduced levels of circulating endothelial progenitor cells in acute myocardial infarction patients with diabetes or pre-diabetes: accompanying the glycemic continuum. *Cardiovascular diabetology*. 2014;13:101. doi: 10.1186/1475-2840-13-101
56. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *The New England journal of medicine*. 2005;353(10):999–1007. doi: 10.1056/NEJMoa043814
57. Schmidt-Lucke C, Rossig L, Fichtlscherer S, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation*. 2005;111(22):2981–2987. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.504340
58. Schwartzberg S, Afek A, Charach G, et al. Comparative analysis of the predictive power of different endothelial progenitor cell phenotypes on cardiovascular outcome. *World journal of cardiology*. 2010;2(9):299–304. doi: 10.4330/wjc.v2.i9.299
59. Fadini GP, Maruyama S, Ozaki T, et al. Circulating progenitor cell count for cardiovascular risk stratification: a pooled analysis. *PLoS one*. 2010;5(7):e11488. doi: 10.1371/journal.pone.0011488
60. Inoue T, Croce K, Morooka T, et al. Vascular Inflammation and Repair: Implications for Reendothelialization, Restenosis, and Stent Thrombosis. *JACC Cardiovascular Interventions*. 2011;4(10):1057–1066. doi: 10.1016/j.jcin.2011.05.025
61. Bonello L, Harhour K, Baumstarck K, et al. Mobilization of CD34+KDR+ endothelial progenitor cells predicts target lesion revascularization. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(9):1906–1913. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04854.x
62. Pelliccia F, Cianfrocca C, Rosano G, et al. Role of endothelial progenitor cells in restenosis and progression of coronary atherosclerosis after percutaneous coronary intervention: a prospective study. *JACC Cardiovascular Interventions*. 2010;3(1):78–86. doi: 10.1016/j.jcin.2009.10.020
63. Pelliccia F, Pasceri V, Rosano G, et al. Endothelial progenitor cells predict long-term prognosis in patients with stable angina treated with percutaneous coronary intervention: five-year follow-up of the PROCREATION study. *Circulation journal*. 2013;77(7):1728–1735. doi: 10.1253/circj.CJ-12-1608
64. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2014;46(4):517–592. doi: 10.1093/ejcts/ezu366
65. Zhao CT, Wang M, Siu CW, et al. Myocardial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: role of endothelial progenitor cells and oxidative stress. *Cardiovascular diabetology*. 2012;11:147. doi: 10.1186/1475-2840-11-147

Мичурова Марина Сергеевна

аспирант, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

Email: michurovams@gmail.com

Калашников Виктор Юрьевич

д.м.н., зав. отделом неотложной и интервенционной кардиологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

Смирнова Ольга Михайловна

д.м.н., проф., гл.н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

Конonenko Ирина Владимировна

к.м.н., в.н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

Иванова Ольга Николаевна

к.б.н., зав. лабораторией генетики и клинической иммунологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация