

Изучение роли факторов роста фибробластов (bFGF, TGF β 1), маркеров воспаления (IL-6, TNF- α , CRP) и конечных продуктов гликирования (AGE, RAGE) у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа

Иванникова Е.В., Мелкозёров К.В., Калашников В.Ю., Терёхин С.А., Кононенко И.В., Смирнова О.М.

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

Цель. Определение уровня трансформирующего фактора роста фибробластов (TGF β 1), основного фактора роста фибробластов (bFGF), маркеров неспецифической воспалительной реакции (интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), С-реактивного белка (C-reactive protein (CRP)) и их взаимосвязи с конечными продуктами гликирования у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от компенсации углеводного обмена.

Материалы и методы. У 87 пациентов с ИБС было проведено общеклиническое обследование, анализ показателей углеводного и липидного обмена, функции почек, а также эхокардиография и коронароангиография. Для определения уровня исследуемых показателей всем больным забор крови осуществлялся из аорты во время проведения коронароангиографии и параллельно из кубитальной вены.

Результаты. Установлено, что наличие сахарного диабета (СД) у больных ИБС приводит к достоверному повышению уровня TGF β 1, IL-6, CRP в артериальной и венозной крови. Была получена прямая корреляция TGF β 1 с показателями липидного обмена. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между степенью поражения коронарных сосудов и уровнем провоспалительных факторов и конечных продуктов гликирования в зависимости от наличия СД.

Заключение. Полученные данные подтверждают наличие взаимосвязи нарушений со стороны соединительной ткани и липидного обмена в патогенезе атеросклероза.

Ключевые слова: факторы роста фибробластов; сахарный диабет; ишемическая болезнь сердца

bFGF and TGF β 1 growth factors, inflammatory markers (IL-6, TNF- α , CRP) and advanced glycation end-products (AGE, RAGE) in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus

Ivannikova E.V., Melkozerov K.V., Kalashnikov V.Yu., Terekhin S.A., Kononenko I.V., Smirnova O.M.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Aims. To evaluate plasma levels of transforming growth factor beta (TGF β 1), basic fibroblast growth factor (bFGF), markers for non-specific inflammatory process (interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), C-reactive protein (CRP)) and their putative correlation with advanced glycation end-products relative to diabetes compensation in patients with ischemic heart disease (IHD).

Materials and Methods. 87 patients with IHD were enrolled in this study. All subjects underwent standard clinical examination, including laboratory assessment of glycemic parameters, lipid panel and renal function, with echocardiography, supplemented with coronary angiography. Analyses for study parameters were performed on samples obtained from aorta and, separately, from cubital vein during coronary angiography.

Results. Diabetes mellitus in patients with IHD is firmly associated with TGF β 1, IL-6 and CRP elevation in both arterial and venous plasma. TGF β 1 positively correlates with lipid profile parameters. Plasma concentration of inflammatory markers and advanced glycation end-products positively correlates with the extent of coronary lesions in relation to the presence of diabetes mellitus.

Conclusion. Our data suggests the interplay between connective tissue growth factors and lipid metabolism in the atherosclerotic process.

Keywords: fibroblast growth factors; diabetes mellitus; ischemic heart diseases

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-819>



Одним из мощных факторов повреждения органов и тканей при сахарном диабете (СД) считается гипергликемия, которая способствует неконтро-

лируемой активации факторов роста фибробластов и маркеров воспаления. Совокупность всех патологических процессов приводит к активной перестройке соединитель-

ной ткани и необратимым изменениям сосудистой стенки, а также быстрому росту атеросклеротической бляшки. Фибробласты являются основным клеточным элементом соединительной ткани. Они участвуют в формировании межклеточного вещества, продуцируя коллаген, эластин, протеогликаны, гликопротеины [1]. Известно, что фибробласты легко дифференцируются в другие подтипы клеток (адипоциты или хондроциты) [2]. Фиброциты поддерживают межклеточное вещество в определенном структурном состоянии, а фиброкласты разрушают его при условиях, требующих ремоделирования каркаса волокон. Благодаря этим свойствам фибробластов осуществляется одна из важнейших функций волокнистой соединительной ткани — репаративная [3]. При повреждении тканей и воспалении фибробласты активируются макрофагами, секретируют факторы роста фибробластов (β -FGF и PDGF), далее активно мигрируют к месту повреждения, связываясь с фибриллярными структурами через фибронектин, параллельно синтезируя вещества внеклеточного матрикса. В состав фибробласта входят коллагеназы — ферменты, разрушающие коллаген. При образовании соединительнотканного рубца в постинфарктном периоде одним из наиболее значимых компонентов формирующегося экстрацеллюлярного матрикса является коллаген. Разрушая коллаген и синтезируя новый, фибробласт способствует его перестройке и образованию соединительной ткани в месте повреждения/воспаления [4]. В связи с этим изучение активности факторов их роста и провоспалительных маркеров может иметь важное прогностическое значение для оценки прогрессирования макроангиопатий.

Установлено, что фибробласты участвуют в продукции цитокинов в ответ на стимуляцию интерлейкинов (IL-1 β). Они начинают вырабатывать колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), колониестимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF), колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF), интерлейкины (interleukin (IL) 3, 6, 7, 8, 10, фактор некроза опухоли-альфа (tumor necrosis factor (TNF- α)) и металлопротеазу-9 [5].

Фибробласты секретируют проангиогенные факторы — вазоэндотелиальный фактор роста (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF-AA), макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор роста гепатоцитов (HFR), основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor (β -FGF)), трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor (TGF β 1)) [5, 6]. Однако, в условиях инсулинорезистентности и гипергликемии, наиболее характерных для СД 2 типа (СД2), фибробласты трансформируются в своих предшественников и начинают бесконтрольно синтезировать коллаген, эластин, протеогликаны и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к развитию активной перестройки соединительной ткани и изменению сосудистой стенки. При этом в фибробластах начинает интенсивно откладываться холестерин, что способствует росту атеросклеротической бляшки и дальнейшему развитию необратимых макрососудистых осложнений, в том числе и окклюзии коронарных артерий [7, 8].

Активируются фибробласты факторами роста — высокоспецифичными белками, которые также участвуют в ангиогенезе [9]. Это происходит за счет индуцирования эндотелиальных клеток к пролиферации и миграции [10, 11]. Прямая активация фибробластов в условиях гипергликемии также развивается вследствие ускорения полиолового шунта, активации С-протеинкиназы, оксидативного стресса и гликозилирования факторов роста фибробластов, образования конечных продуктов гликирования (AGE — advanced glycation end products) [12]. В итоге это приводит к патологической работе фибробластов — они начинают активно пролиферировать, разрушать коллаген и синтезировать новый, способствуя перестройке стенки сосудов с образованием фиброза [13]. Продукция AGE в том числе участвует в нарушении передачи сигналов клеточным рецепторам, блокируя в частности рецепторы факторов роста, что усугубляет имеющуюся инсулинорезистентность и приводит к развитию диабетического фиброза (сосуды мелкого калибра) [14, 15]. В качестве связующего звена AGE выступает, в том числе, и рецептор конечных продуктов гликирования (RAGE — receptor for advanced glycation end products) — мультилиганд 1 типа трансмембранных гликопротеинов, принадлежащих к иммуноглобулинам. Он играет определенную роль в провоспалительных реакциях, продуцируется гладкомышечными клетками, кардиомиоцитами, нейронами и эндотелиоцитами. При избытке глюкозы соотношение RAGE/AGE нарушается, выработка RAGE увеличивается, что приводит к ускорению роста холестериновых бляшек и ухудшению свойств стенки сосудов (утолщение базальной мембраны, повышение сосудистой проницаемости).

Известно, что пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с СД2 характеризуются значительно более тяжелым поражением коронарных артерий и плохим прогнозом, что диктует необходимость более ранней диагностики и разработки новых подходов к их лечению [16, 17]. Для этого необходим поиск дополнительных диагностических и прогностических биомаркеров, которые могут быть использованы для определения тактики ведения этой категории больных. Имеющиеся данные позволяют предполагать, что изучение факторов роста фибробластов поможет выявить дополнительные диагностические и прогностические маркеры у пациентов с СД.

Целью настоящего исследования явилось изучение активности TGF β 1 и β -FGF, маркеров неспецифической воспалительной реакции (IL-6, С-реактивного белка (C-reactive protein (CRP), TNF- α) и их взаимосвязи с конечными продуктами гликирования у больных ИБС в зависимости от состояния углеводного обмена.

Материалы и методы

В одномоментное когортное исследование были включены больные ИБС, находившиеся на обследовании в ФГБУ Эндокринологический научный центр (ЭНЦ)

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатели		1 группа (n=43)	2 группа (n=44)
Возраст, лет		65,5 [58,2; 70,7]	66 [61,7; 73,5]
Мужчины/женщины, %		89,9/11,1	50/50
Курящие, %		50	44,4
ИМТ, кг/м ²		29 [27; 31,2]	29 [28,1; 34,8]
Длительность ИБС, лет		2 [0,6; 7]	5 [2; 9,5]
Холестерин, ммоль/л		4,8 [4,1; 5,9]	4,4 [3,7; 5,5]
HbA _{1c} , %		5,6 [5; 5,8]	7,3* [6,2; 7,9]
Креатинин, мкмоль/л		82 [78; 95]	74,5 [69,2; 88,5]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²		82 [87; 69]	92 [100; 76]
ФВЛЖ, %		57,5 [56; 61,2]	51 [44,5; 55]
TNF-α, пг/мл	артерия	0,84 [0,78; 0,91]	0,82 [0,78; 0,87]
	вена	0,93 [0,86; 0,9]	0,87 [0,83; 0,92]
β-FGF, пг/мл	артерия	12,77* [3,28; 37,35]	26,43* [5,09; 60,7]
	вена	1,89* [0; 7,48]	3,36* [0; 6,6]
IL-6, пг/мл	артерия	1,38* [1,25; 2,56]	3,39* [2,43; 4,61]
	вена	3,39* [1,7; 5,42]	5,18* [3,78; 9,03]
TGFβ1, пг/мл	артерия	3760,9* [2251,4; 8983,1]	4382* [1896,7; 9477,2]
	вена	13809,8* [6156; 18900,1]	17482,9* [11615,2; 22977]
AGE, пг/мл	артерия	12,87 [3,3; 25,14]	21,85* [2,69; 75,4]
	вена	29,1 [9,69; 87,06]	36,6 [15,1; 53,7]
RAGE, пг/мл	артерия	1976,4 [1456,4; 3800,75]	2051,8 [1201,5; 2398,9]
	вена	1466,6 [1327,6; 2292]	1416,8 [1119,8; 1914]
CRP, мг/л	артерия	1,29 [0,68; 2,3]	5* [2,26; 11,14]
	вена	1,8 [1,08; 3,06]	5,5* [2,4; 11,6]
КАГ:	1-сосудистое, %	21,5	9
	2-сосудистое, %	21,5	18
	3-сосудистое, %	57	73*
	ствол	19	26*

Примечание: *p<0,05

с 2011 г. по 2012 г. В первую группу вошли 43 пациента (21 мужчина) без нарушения углеводного обмена, во вторую группу – 44 больных (23 мужчины) СД2. Группы были сопоставимы по возрасту, длительности ИБС, индексу массы тела (ИМТ) и состоянию функции почек. Всем больным осуществлялся забор крови из аорты во время проведения коронароангиографии (КАГ), а также венозной крови из кубитальной вены. Далее образцы крови подвергались центрифугированию (15000 об/мин) и глубокой заморозке при –70°C. Исследуемые показатели (TGFβ1, β-FGF, IL-6, TNF-α, C-РБ, AGE, RAGE) определялись с использованием иммуноферментного метода (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)).

При опросе были учтены такие характеристики образа жизни, как диета, курение, длительность заболевания, наследственность, уровень физической активности. Проводился общий осмотр, измерялась масса тела (с подсчетом ИМТ), уровень АД, оценивался уровень липидов, глюкозы в крови, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), проводилась диагностика степени атеросклеротического поражения других бассейнов (артерий нижних конечностей и шеи). Всеми больными было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Для статистической обработки материала использовались программы Statistica 6.0 for Windows и Bio-Stat for Windows (Primer of Biostatistics, 4th Edition, S.A. Glantz, McGraw-Hill). Данные представлены в виде медианы [25; 75 процентиля]. Связь между различными

показателями устанавливали с помощью ранговой корреляции Спирмена (Spearman R). Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при p<0,05.

Результаты и их обсуждение

Возраст больных в первой группе составил 65,5 лет [58,2; 70,7], во второй группе – 66 лет [61,7; 73,5]. ИМТ в первой группе – 29 кг/м² [27,1; 31,7], что было сопоставимо с данными второй группы пациентов с СД2 – 29,1 кг/м² [28,1; 34,8]. Длительность СД у пациентов 2 группы составила 5 лет [0; 16]. При оценке компенсации углеводного обмена, уровень HbA_{1c} в группе пациентов с СД2 был равен 7,3% [6,2; 7,9], а в первой группе – 5,6% [5; 5,8]. Показатели липидного обмена в среднем не отличались в обеих группах: при наличии СД2 уровень холестерина был 4,4 ммоль/л [3,7; 5,5], без СД – 4,8 ммоль/л [4,1; 5,9]. Оценка функции почек проводилась на основе данных уровня креатинина, который в первой группе составил 82 мкмоль/л [78; 95], а во второй – 74,5 мкмоль/л [69,2; 88,5] и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), вычисленной по формуле MDRD: 82 мл/мин/1,73 м² [87; 69] и 92 [100; 76] мл/мин/1,73 м² соответственно (табл. 1).

В первой группе длительность ИБС составила в среднем 2 года [0,6; 7], во второй – 5 лет [2; 9,5] соответственно. При проведении специальных методов ис-

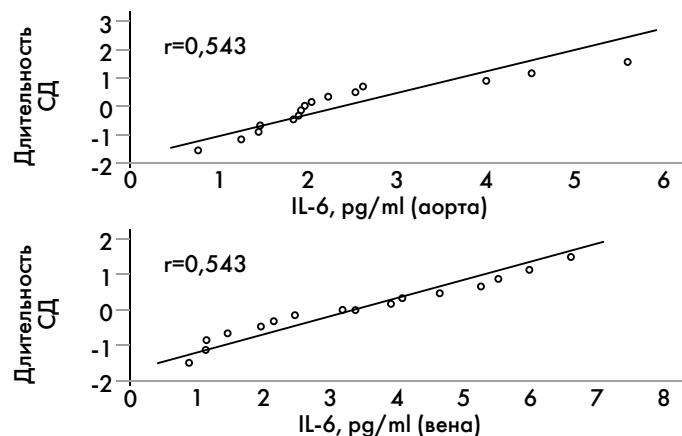
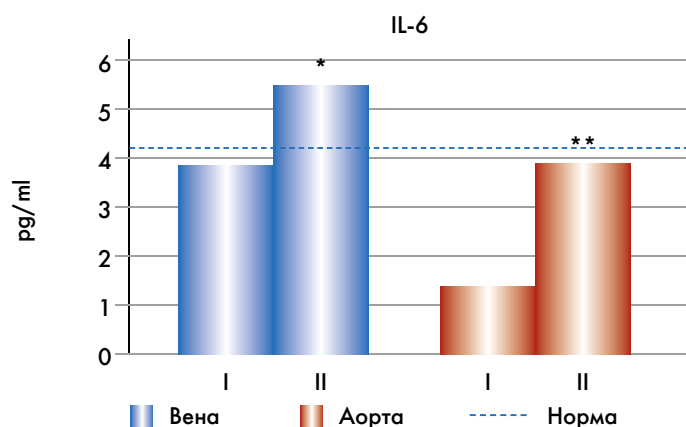


Рис. 1. Уровень провоспалительного фактора IL-6 в группах и его взаимосвязь с длительностью СД.

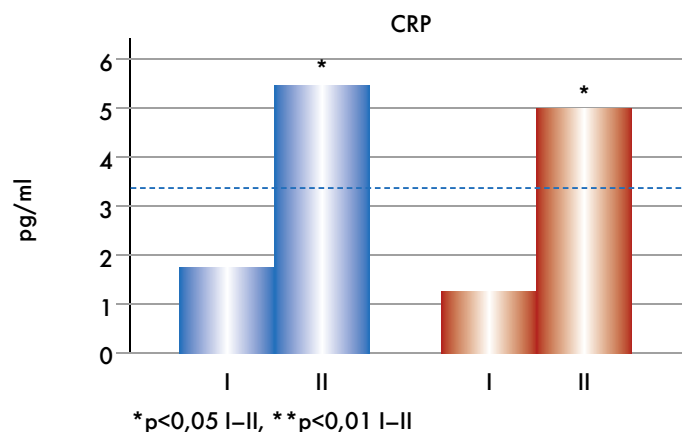
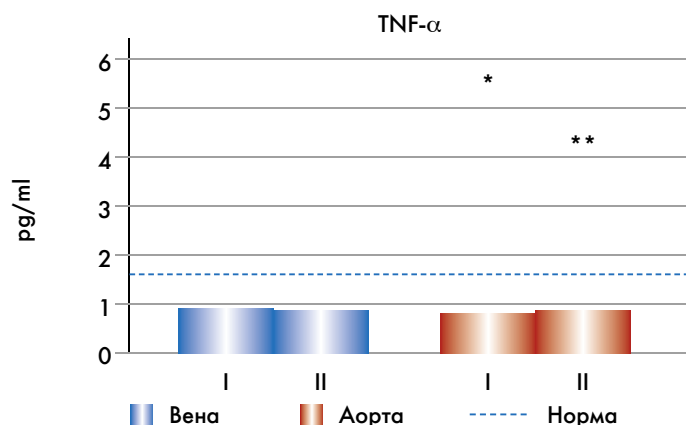


Рис. 2. Уровень провоспалительных факторов (CRP и TNF-α) в группах.

следования по данным Эхо-КГ фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) у пациентов в первой группе была 57,5% [56; 61,2], во второй – 51% [44,5; 55]. По данным КАГ в группе пациентов СД2 отмечалось более тяжелое поражение коронарных артерий (3-сосудистое поражение в 1 группе – 50%, во 2 группе – 70% ($p<0,005$)).

По результатам анализа отмечено, что у пациентов с СД2 наблюдался более высокий уровень маркеров воспаления. Так, уровень IL-6 был достоверно выше в этой группе больных (в артериальной – 3,39 пг/мл [2,43; 4,61]; в венозной – 5,18 пг/мл [3,78; 9,03]) по сравнению с первой группой (1,38 пг/мл [1,25; 2,56]; 3,39 пг/мл [1,7; 5,42]) ($r=0,543$, $p<0,05$) (рис. 1). Отмечалось достоверное увеличение показателей IL-6 как в артериальной, так и в венозной крови в зависимости от длительности СД.

Значения CRP при наличии СД были достоверно выше как в артериальной – 5 мг/л [2,26; 11,14], так и в венозной крови – 5,5 мг/л [2,4; 11,6]. В группе больных с ИБС исследуемый параметр был равен в артериальной крови 1,29 мг/л [0,68; 2,3], в венозной – 1,8 мг/л [1,08; 3,06] (рис. 2).

По данным многочисленных исследований повышение уровня этих маркеров у здоровых добровольцев может быть предвестником развития в будущем нарушений как углеводного, так и жирового обмена [12, 18]. Существуют данные о важной роли воспаления в прогрессировании атеросклероза [19]. Для пациентов с СД2 характерны признаки диффузной дисфункции эндотелия

сосудов, развивающейся в условиях гипергликемии и патологического перекисного окисления липидов в гладкомышечных и эндотелиальных клетках.

Уровень TNF-α в обеих группах достоверно не отличался и составил в артериальной крови 0,84 пг/мл [0,78; 0,91], в венозной крови – 0,93 пг/мл [0,78; 0,87]; во 2 группе больных в артериальной крови – 0,82 пг/мл [0,78; 0,87], в венозной крови – 0,87 пг/мл [0,83; 0,92] соответственно.

Уровень исследуемого фактора роста фибробластов TGFβ1 был достоверно выше во второй группе пациентов (в артериальной крови – 4382 пг/мл [1896,7; 9477,2]; в венозной – 17 482,9 пг/мл [11 615,2; 22 977,9]), чем в первой группе (в артериальной 3760,9 пг/мл [2251,4; 8983,1]; в венозной 13 809,8 пг/мл [6156; 18 900,15]) ($p<0,005$). Отмечалось достоверное увеличение показателей TGFβ1 как в артериальной, так и в венозной крови в зависимости от длительности СД ($r=-0,322$, $p<0,005$) (рис. 3). Нами была выявлена прямая корреляционная взаимосвязь TGFβ1 с показателями липидного обмена – уровнем холестерина ЛПНП ($r=0,549$, $p<0,005$) и триглицеридов ($r=0,421$, $p<0,005$). Это подтверждает роль нарушений процессов воспаления, бесконтрольного синтеза факторов роста фибробластов и обмена жиров при атеросклеротическом поражении у пациентов с СД [20, 21].

Значения фактора роста фибробластов β-FGF были также достоверно выше у пациентов с СД2 (в артериальной крови – 26,43 пг/мл [5,09; 60,7]; в венозной – 3,36 пг/мл [0; 6,6]) ($p<0,005$). При этом в группе

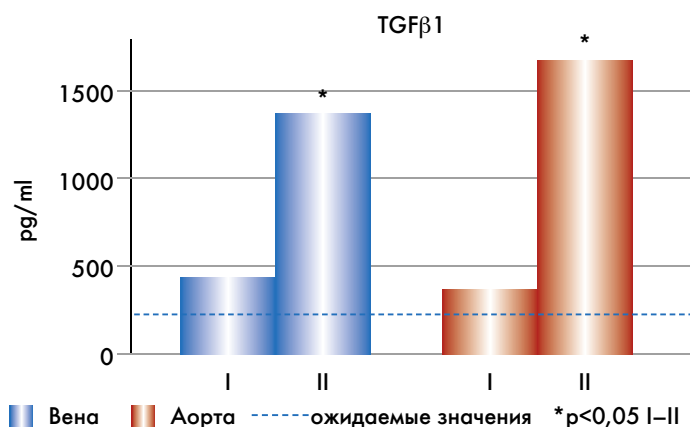


Рис. 3. Уровень фактора роста фибробластов TGFβ1 в группах и его взаимосвязь с длительностью СД.

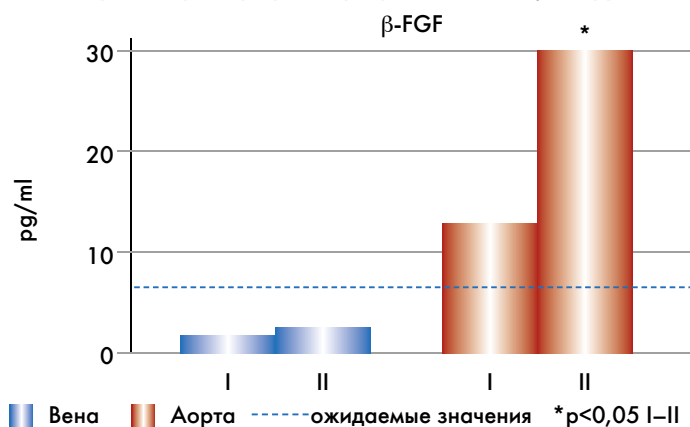
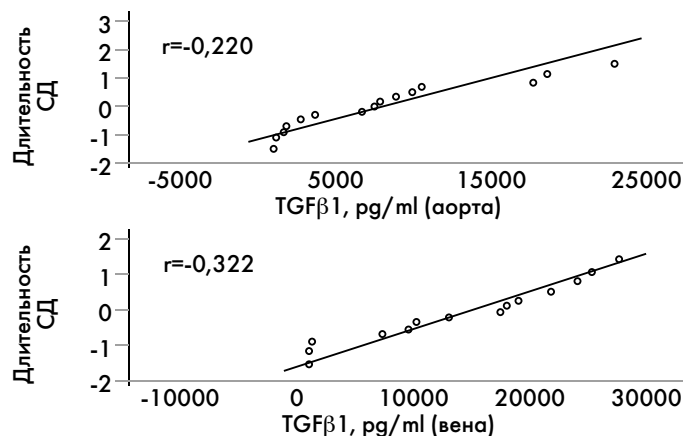


Рис. 4. Уровень фактора роста фибробластов β-FGF в группах и его взаимосвязь с длительностью СД.

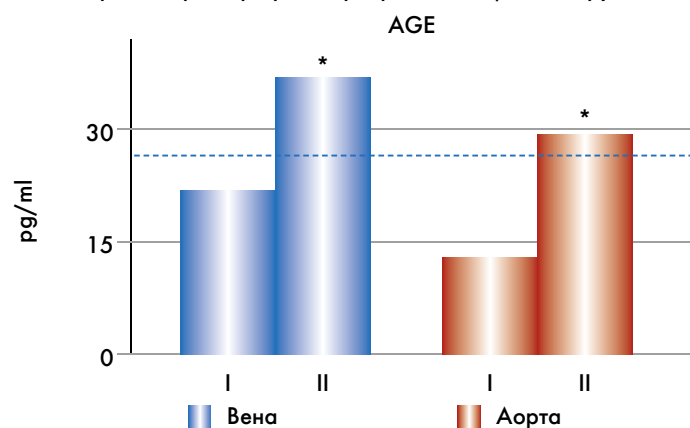
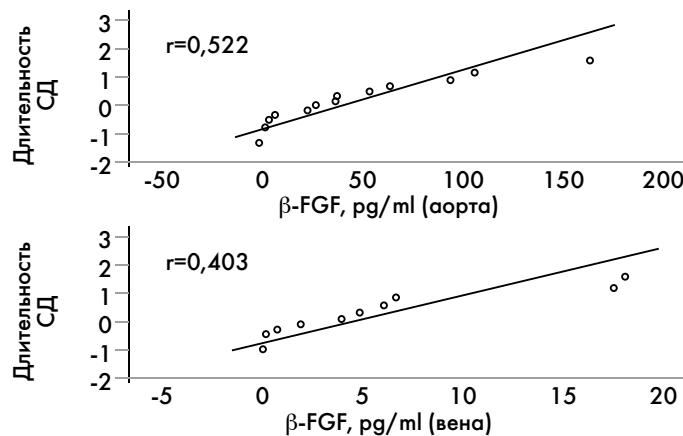
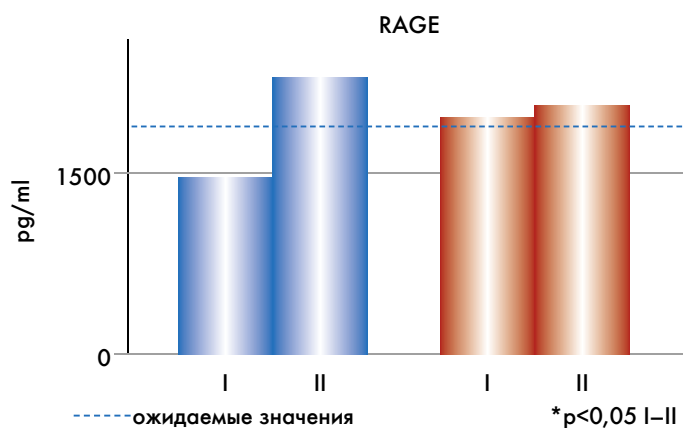


Рис. 5. Уровень конечных продуктов гликирования и их рецепторов в группах.



пациентов без признаков нарушения углеводного обмена полученные данные были равны в артериальной крови 12,77 пг/мл [3,28; 37,35], в венозной – 1,89 пг/мл [0; 7,48].

Нами была получена положительная корреляционная взаимосвязь уровня β-FGF с длительностью СД ($r=0,522$, $p<0,005$) (рис. 4), а также со степенью его компенсации.

Прямая взаимосвязь длительности СД и уровня HbA_{1c} была получена и в отношении уровня IL-6, CRP, что может указывать на усиление локально-кардиального синтеза факторов роста фибробластов и маркеров воспаления. Выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем CRP, IL-6 и степенью поражения коронарных сосудов ($r=0,638$; $p<0,005$), что согласуется с данными литературы [21, 22].

Уровень AGE был достоверно выше в группе пациентов с СД2 и в артериальной крови составил 21,85 пг/мл [2,69; 75,4], в венозной – 36,6 пг/мл [15,1; 53,7], по сравнению с группой больных без СД (в артериальной крови 12,87 пг/мл [3,3; 25,14] и венозной – 29,1 пг/мл [9,69; 87,06]) (рис. 5). Полученные данные согласуются с результатами многих исследований. Известно, что при СД конечные продукты гликирования накапливаются в кардиомиоцитах и стенках крупных кровеносных сосудов. Модифицированные в условиях глюкозотоксичности белки активно взаимодействуют с RAGE, уровень которых в нашем исследовании был равен 1976,4 пг/мл [1456,4; 3800,75] – в артериальной крови, 1466,6 пг/мл [1327,6; 2292] – в венозной крови в первой

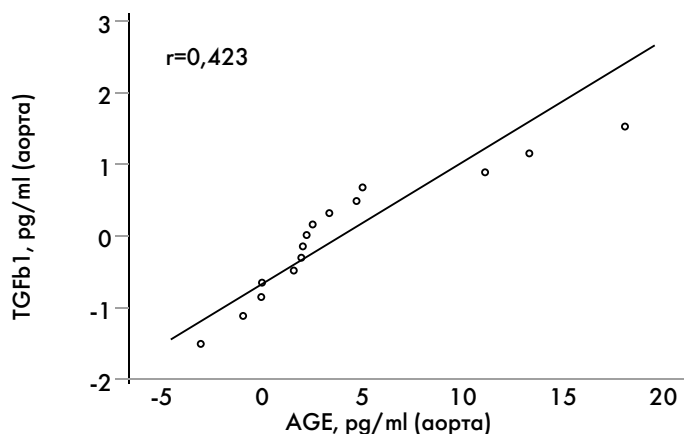


Рис. 6. Взаимосвязь факторов роста фибробластов и конечных продуктов гликирования.

группе больных и 2051,8 пг/мл [1201,5; 2398,9] — в артериальной крови, 1416,8 пг/мл [1119,8; 1914] — в венозной во второй группе.

Нами установлена тенденция к обратной связи уровней AGE и RAGE с длительностью СД2 ($r=-0,120$; $p=0,009$); прямая положительная корреляционная взаимосвязь TGFβ1 и конечных продуктов гликирования в группе больных СД2 и ИБС в аортальной крови ($r=0,423$, $p=0,005$) (рис. 6). Опубликованные данные исследований *in vivo* предполагают наличие фундаментальной связи между уровнем AGE, RAGE и степенью сердечной недостаточности. В одном из европейских исследований проводилась эндомиокардиальная биопсия у пациентов с нормальной и сниженной ФВЛЖ. Авторы доказали, что наличие фиброза и наличие сердечной недостаточности положительно коррелировали с уровнем RAGE [22, 23]. Это и подобные ему исследования показали, что определение уровня AGE и RAGE в сыворотке крови у больных ИБС может быть независимым прогностическим фактором риска развития сердечной недостаточности.

СД, как системный процесс хронической гипергликемии, воздействует на соединительную ткань, влияя

на функции фибробластов, изменяет и синтез их факторов роста. Проведенное исследование подтверждает участие исследуемых факторов в развитии эндотелиальной дисфункции, формировании атеросклеротической бляшки и воспаления в сосудистой стенке. Подобные изменения приводят к перестройке сосудистой стенки, формированию дисфункции эндотелия, и, в конечном итоге, развитию макро- и микроангиопатий [7, 9].

Выявленное повышение показателей TGFβ1 и β-FGF во второй группе по сравнению с первой подтверждает стимулирующее влияние гипергликемии на количество и свойства фибробластов, а также активность синтеза их факторов роста. Полученная положительная корреляция TGFβ1 и β-FGF с наличием и длительностью некомпенсированного СД2, и между AGE и факторами роста фибробластов ($p<0,005$) отражает тяжесть сосудистого поражения при СД.

Таким образом, изучение факторов роста фибробластов (TGFβ1, β-FGF) в будущем, возможно, позволит использовать их в качестве диагностического и прогностического маркера сердечно-сосудистых осложнений вместе с уже известными маркерами воспаления (ИЛ-6, С-РБ).

Выводы

1. Наличие СД2 у больных ИБС приводит к достоверному повышению уровня TGFβ1, ИЛ-6 в артериальной и венозной крови.
2. Прямая корреляция TGFβ1 с показателями липидного обмена подтверждает взаимосвязь нарушений со стороны соединительной ткани и липидного обмена в патогенезе атеросклероза.
3. Определена прямая корреляционная связь ИЛ-6, β-FGF, TGFβ1 с длительностью СД и степенью его компенсации.
4. Имеется корреляционная зависимость между AGE и факторами роста фибробластов.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов, связанных с рукописью.

Список литературы

1. Flavell SJ, Hou TZ, Lax S, Filer AD, Salmon M, Buckley CD. Fibroblasts as novel therapeutic targets in chronic inflammation. *British Journal of Pharmacology*. 2008;153(S1):S241–S246. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0707487>
2. Yun Y-R, Won JE, Jeon E, Lee S, Kang W, Jo H, et al. Fibroblast Growth Factors: Biology, Function, and Application for Tissue Regeneration. *Journal of Tissue Engineering*. 2010 January 1, 2010;1(1). DOI: <http://dx.doi.org/10.4061/2010/218142>
3. Шурыгина ИА, Шурыгин МГ, Аюшинова НИ, Каня ОВ. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани. *Сибирский медицинский журнал*. 2012;110(3):8–12.
4. Keeley EC, Mehrad B, Strieter RM. Fibrocytes: Bringing new insights into mechanisms of inflammation and fibrosis. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2010 Apr;42(4): 535–542. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2009.10.014>
5. Chesney J, Metz C, Stavitsky AB, Bacher M, Bucala R. Regulated production of type I collagen and inflammatory cytokines by peripheral blood fibrocytes. *Journal of immunology*. 1998 Jan 1;160(1):419–425.
6. Hartlapp I, Abe R, Saeed RW, Peng T, Voelter W, Bucala R, et al. Fibrocytes induce an angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and promote angiogenesis *in vivo*. *FASEB journal*. 2001 Oct;15(12):2215–2224. DOI: <http://dx.doi.org/10.1096/fj.01-0049com>
7. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovascular Research*. 2001 February 16, 2001;49(3):507–521. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0008-6363\(00\)00281-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0008-6363(00)00281-9)
8. Шурыгин МГ, Шурыгина ИА. Фактор роста фибробластов как стимулятор ангиогенеза при инфаркте миокарда. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2010;30(6):89–92.

9. Presta M, Dell'Era P, Mitola S, Moroni E, Ronca R, Rusnati M. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis. *Cytokine & growth factor reviews*. 2005;16(2):159–178. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2005.01.004>
10. Mignatti P, Rifkin DB. Biology and biochemistry of proteinases in tumor invasion. *Physiological Reviews*. 1993 January 1, 1993;73(1):161–195.
11. Klein S, Giancotti FG, Presta M, Albelda SM, Buck CA, Rifkin DB. Basic fibroblast growth factor modulates integrin expression in microvascular endothelial cells. *Molecular Biology of the Cell*. 1993 October 1, 1993;4(10):973–982. DOI: <http://dx.doi.org/10.1091/mbc.4.10.973>
12. Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C, Singh J, Alaveras A, Kalofoutis A. Inflammatory Process in Type 2 Diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1084(1):89–117. DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1372.039>
13. Подгребельный АН, Смирнова ОМ, Дедов ИИ. Роль фибробластов в развитии сахарного диабета и его осложнений. *Проблемы эндокринологии*. 2005;51(2):14–22.
14. Portero-Otin M, Pamplona R, Bellmunt MJ, Ruiz MC, Prat J, Salvayre R, et al. Advanced Glycation End Product Precursors Impair Epidermal Growth Factor Receptor Signaling. *Diabetes*. 2002 May 1, 2002;51(5):1535–1542. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.51.5.1535>
15. Bellini A, Mattoli S. The role of the fibrocyte, a bone marrow-derived mesenchymal progenitor, in reactive and reparative fibroses. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2007 Sep;87(9):858–870. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.3700654>
16. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M-J, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal*. 2007 January 1, 2007;28(1):88–136. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehl260>
17. A Comparison of Recombinant Hirudin with Heparin for the Treatment of Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(11):775–782. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199609123351103>
18. King DE, Mainous AG, Buchanan TA, Pearson WS. C-Reactive Protein and Glycemic Control in Adults With Diabetes. *Diabetes Care*. 2003 May 1, 2003;26(5):1535–1539. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.5.1535>
19. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *European heart journal*. 2004 November 1, 2004;25(21):1880–1890. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2004.07.027>
20. Барбараш ОЛ, Авраменко ОЕ, Осокина АВ, Сумин АН, Веремеев АВ. Роль провоспалительных факторов в оценке прогноза больных с прогрессирующей стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2012;4:39–45.
21. Подгребельный АН, Смирнова ОМ, Дедов ИИ, Ильин АВ, Никанкина ЛВ, Котельников МВ, Чернядьева ЮИ, Сунцов ЮИ. Атеросклероз и факторы роста (TGFβ и bFGF) у пациентов с сахарным диабетом типа 2. *Сахарный диабет*. 2005;1:26–29.
22. Celec P, Hodossy J, Jáni P, Janega P, Kúdela M, Kalousová M, et al. Advanced glycation end products in myocardial reperfusion injury. *Heart Vessels*. 2012 2012/03/01;27(2):208–215. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00380-011-0147-z>
23. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, Falcao-Pires I, Musters RJ, Kupreishvili K, et al. Diastolic Stiffness of the Failing Diabetic Heart: Importance of Fibrosis, Advanced Glycation End Products, and Myocyte Resting Tension. *Circulation*. 2008 January 1, 2008;117(1):43–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728550>

Иванникова Екатерина Владимировна	аспирант, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва E-mail: doc.ivannikova@gmail.com
Мелкозёров Константин Владимирович	врач-кардиолог отдела кардиологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
Калашников Виктор Юрьевич	д.м.н., зав. отделением неотложной и интервенционной кардиологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
Терёхин Сергей Анатольевич	к.м.н., зав. кабинетом рентгенхирургии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
Кононенко Ирина Владимировна	к.м.н., в.н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
Смирнова Ольга Михайловна	д.м.н., проф., гл.н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва