

А. А. Кремзер

Взаимосвязь концентрации галектина-3 и содержания циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, проангиогенные эндотелиальные прогениторные клетки, галектин-3, предсказующая ценность.

С целью изучения взаимосвязи между концентрацией галектина-3 и содержанием циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза обследовали 126 больных. Фенотипирование популяций эндотелиальных прогениторных клеток осуществляли методом проточной цитофлуориметрии с помощью моноклональных антител; концентрации галектина-3 и N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-pro-BNP) измеряли с помощью метода ELISA. Установили, что увеличение циркулирующего уровня галектина-3 более 16,7 нг/мл ассоциировалось с достоверным снижением эндотелиальных прогениторных клеток с фенотипами CD45⁺CD34⁺, CD45⁺CD34⁺, CD14⁺CD309⁺ и CD14⁺CD309⁺Tie²⁺ и NT-pro-BNP. Циркулирующий уровень эндотелиальных прогениторных клеток у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза прогрессивно снижается в зависимости от квартилей концентрации галектина-3.

Взаємозв'язок концентрації галектину-3 і вмісту циркулюючих ендотеліальних прогеніторних клітин у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу

О. О. Кремзер

З метою вивчення взаємозв'язку між концентрацією галектину-3 і вмістом циркулюючих ендотеліальних прогеніторних клітин у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу обстежили 126 хворих. Фенотипування популяцій ендотеліальних прогеніторних клітин здійснювали методом проточної цитофлуориметрії з використанням моноклональних антитіл; концентрації галектину-3 і N-термінального мозкового натрийуретичного пропептиду (NT-pro-BNP) вимірювали за допомогою методу ELISA. Встановили, що збільшення циркулюючого рівня галектину-3 більше ніж 16,7 нг/мл асоціювалось із вірогідним зниженням ендотеліальних прогеніторних клітин із фенотипами CD45⁺CD34⁺, CD45⁺CD34⁺, CD14⁺CD309⁺ та CD14⁺CD309⁺Tie²⁺ і NT-pro-BNP. Циркулюючий рівень ендотеліальних прогеніторних клітин у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу прогресивно знижується залежно від квартилей концентрації галектину-3.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, проангіогенні ендотеліальні прогеніторні клітини, галектин-3, прогностичне значення.

Патологія. – 2014. – №2 (31). – С. 60–65

Interrelation of galectin-3 and circulating proangiogenic endothelial cells in patients with ischemic chronic heart failure

A. A. Kremzer

Aim. Galectin-3 (Gal-3) is considered as a marker of nature progression of chronic heart failure (CHF) mediated cardiovascular remodelling. Progression of CHF associates with declining of circulating mononuclear progenitor cells (MPCs) in the peripheral circulation. The objective of this study was to evaluate the interrelationship between Gal-3 concentrations and proangiogenic MPCs in ischemic CHF patients.

Design and Methods. The study population was structured retrospectively after determining the coronary artery disease (CAD) in 126 subjects (54 male), aged 48 to 62 years, with mild-to-severe ischemic CHF. The flow cytometric technique was used for predictably distinguishing cell subsets that depend on the expression of CD14, CD34, Tie-2, CD45, and CD309 (VEGFR2). Circulating Gal-3 level and NT-pro-BNP level was determined by ELISA method.

Results. Elevated Gal-3 concentration more than 16.7 ng/ml associated with declined circulating MPCs. There was substantial negative effect of Gal-3 concentrations more than 16.7 ng/ml on circulating CD45⁺CD34⁺, CD45⁺CD34⁺, CD14⁺CD309⁺, CD14⁺CD309⁺Tie²⁺, and NT-pro-BNP plasma level.

Conclusion. Circulating level of MPCs progressively declines depending on the quartiles of Gal-3 concentration in CHF subjects.

Key words: Chronic Heart Failure, Circulating Endothelial Progenitor Cells, Galectin-3, Predictive Value.

Pathologia. 2014; №2 (31): 60–65

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остаётся потенциально фатальным исходом кардиоваскулярных заболеваний [7]. Галектин-3 относится к семейству секреторных протеинов макрофагально-моноклеарного происхождения, принимающих активное участие в регулировании интенсивности воспалительного ответа, рекрутмента и активации

фибробластов, продукции компонентов внеклеточного матрикса. Установлено, что циркулирующий уровень галектина-3 ассоциируется не только с выраженностью кардиоваскулярного ремоделирования, но и вероятностью выживания пациентов с ХСН независимо от состояния тотальной контрактильной способности миокарда [3,4]. Эндотелиальные прогениторные клет-

ки (ЭПК) принимают активное участие в процессах васкуляризации, неоангиогенеза и репарации тканей [5] и могут быть рекрутированы из депо под влиянием ряда провоспалительных цитокинов, избыточная продукция которых характерна для ХСН [9]. Установлено, что повышение циркулирующего пула ЭПК является острым ответом на повреждение, тогда как снижение их количества – результат нарушения дифференцировки и пролиферации вследствие длительно персистирующей низко интенсивной провоспалительной активации [9]. Многие исследователи отмечают прогрессирующее снижение количества ЭПК в зависимости от тяжести ХСН [5]. Предполагаем, что уменьшение циркулирующих ЭПК и их функциональная недостаточность при ХСН являются связующими факторами между кардиоваскулярным ремоделированием, нейрогуморальной и провоспалительной активацией. Вместе с тем для CD34⁺ ЭПК не обнаружено существенной взаимосвязи с клиническими исходами у пациентов с ХСН [5,6]. Напротив, популяция проангиогенных ЭПК с фенотипами CD14⁺CD309⁺ и CD14⁺CD309⁺Tie²⁺ выглядит более предпочтительно в этом отношении [2], однако их ассоциация с другими прогностическими маркерами ХСН, такими как галектин-3, не в полной мере установлена.

Цель работы

Изучение взаимосвязи между концентрацией галектина-3 и содержанием циркулирующих проангиогенных эндотелиальных прогениторных клеток у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза.

Пациенты и методы исследования

В исследовании приняли участие 126 пациентов с I–III функциональным классом (ФК) ХСН ишемического генеза. Ишемическую природу ХСН устанавливали в случае ее непосредственной связи с ранее документированным инфарктом миокарда, а также при наличии позитивного результата мультиспиральной компьютерной томографии-ангиографии (n=43) и/или рентгеноконтрастного ангиографического исследования коронарных артерий (n=54). Большинство ангиографических исследований проводили на базе КТ и ангиографических центров Запорожской областной клинической больницы и Запорожского областного кардиологического диспансера.

Критерии исключения: ФВ менее 25%, фибрилляция или трепетание предсердий, атриовентрикулярная блокада II–III ст., имплантированный искусственный водитель ритма, процедуры реваскуляризации в течение 1 года до рандомизации, симптоматическая артериальная гипертензия (АГ), неконтролируемая АГ, острый инфаркт миокарда/острый коронарный синдром в момент скрининга, мозговой инсульт или субарахноидальное кровоизлияние в течение 1 года до рандомизации, беременность, инфекционные заболевания в течение 3 недель до рандомизации, элевация уровня трансаминаз, более чем в 3 раза превышающего референсные значения локальной лаборатории, хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина более 440 мкмоль/л и/или

СКФ менее 35 мл/мин/м², уровень гликолизированного гемоглобина (HbA1c) более 9,9% в момент рандомизации, известные онкологические заболевания.

Концентрацию галектина-3 (Human Galectin-3) измеряли с помощью Platinum ELISA (eBioscience). Содержание NT-pro-MHYP – с помощью метода ELISA (NT-proBNP, Biomedica Slovakia). Концентрацию общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) измеряли ферментативным методом. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) вычисляли с использованием формулы MDRD-6.

Фенотипирование популяций ЭПК осуществляли методом проточной цитофлуориметрии с помощью моноклональных антител, меченных флуорохромами FITC (флуоресцеин изотиоцианат) или двойной меткой FITC/PE (фикоэритрин) (BD Biosciences, США), к антигенам CD31, CD45, CD34, CD14, Tie-2 и CD309 (VEGFR2) по методологии HD-FACS (High-Definition Fluorescence Activated Cell Sorter). Для каждой из проб анализировали 500 000 событий.

Все лабораторные исследования проводили на базе сертифицированной медицинской лаборатории ООО «Диасервис» (Запорожье) (Лицензия АВ № 539780, аттестат аккредитации МЗ №011404).

Кардиогемодинамику оценивали с помощью трансторакальной эхокардиографии на аппарате ACUSON X300 (SIEMENS, ФРГ) в В-режиме эхолокации из парастернальной, субкостальной и апикальной позиции по короткой и длинной оси датчиком P5 MHz. Конечно-диастолический и конечно-систолический объемы ЛЖ измеряли планиметрическим модифицированным методом Симпсона, а в случае верификации тяжелых нарушений локальной контрактильности миокарда – методом цилиндров. ФВ ЛЖ и индекс регионарной сократительной способности левого желудочка (WMI – wall motion index) оценивали в соответствии с требованиями American Society of Echocardiography [2].

Статистическую обработку результатов проводили в системе SPSS для Windows, версия 22. Размер выборки рассчитали с помощью онлайн-калькулятора (<http://socioline.ru/gv.php>). Все данные представлены как среднее (M) и стандартное отклонение (\pm SD) или 95% доверительный интервал (ДИ); медиана (Me) и межквартильный интервал (МКИ) в зависимости от типа переменных и характера распределения. Для изучения взаимосвязи переменных применяли методы линейного и бинарного логистического регрессионного анализа. Если не удавалось установить нормальность распределения хотя бы одного из сравниваемых показателей, использовали коэффициент корреляции R Спирмена. Влияние факторов оценивали при помощи уни- и мультивариантного анализа с последующим расчетом отношения шансов (ОШ). При необходимости использовали дисперсионный анализ для оценки межфакторного взаимодействия. Прогностические модели построены с использованием ROC-анализа. Результаты считали достоверными при P<0,05.

Этические принципы. Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим испытаниям в соответствии с Хельсинской декларацией прав человека (1964), Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики (GCP-ICH), Конвенцией Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины, Конвенцией о правах человека и биомедицине, включая Дополнительный протокол к Конвенции о биомедицинских исследованиях, а также с законодательством Украины.

Результаты и их обсуждение

Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании, представлена в *таблице 1*. Для всех пациентов с

ХСН, включенных в исследование, медиана концентрации галектина-3 в крови составляла 16,58 нг/мл (95% ДИ = 15,90–18,65 нг/мл). Содержание галектина-3 распределено на квартили: квартили (медиана; межквартильный интервал): квартиль I = 9,71 (9,3; 10,14) нг/мл, квартиль II = 14,63 (14,2; 15,10) нг/мл, квартиль III = 18,44 (18,1; 1,0) нг/мл и квартиль IV = 22,6 (21,56; 23,63) нг/мл. Среди всех обследованных больных мягкая, умеренная и тяжелая ХСН установлена в 30,2%, 38,1% и 31,7% случаев соответственно. Основные факторы сердечно-сосудистого риска: дислипидемия (44,4%), артериальная гипертензия (66,7%), сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) (36,5%). При этом существенных различий по возрасту и полу среди пациентов в зависимости от квартиля концен-

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

	Все пациенты (n=126)	Квартиль I (9,3–10,14 нг/мл)	Квартиль II (14,2–15,10 нг/мл)	Квартиль III (18,1–19,0 нг/мл)	Квартиль IV (21,56–23,63 нг/мл)	P
Возраст, годы	58,34±9,60	57.70±6.10	57.40±6.76	60.30±4.20	62.60±6.22	0,22
Мужчины, n (%)	74 (58,7%)	17 (44,7%)	21 (65,6%)	18 (66,7%)	18 (62,0%)	0,26
Framingham General Cardiovascular Risk	23 (16 - 27)	22 (15 - 26)	24 (16 - 30)	23 (17 - 31)	23 (16 - 30)	0,68
I ФК ХСН, n (%)	38 (30,2%)	11 (29,0%)	9 (28,1%)	8 (29,6%)	10 (34,4%)	0,42
II ФК ХСН, n (%)	48 (38,1%)	14 (36,8%)	12 (37,5%)	10 (37,0%)	12 (41,4%)	0,44
III ФК ХСН, n (%)	40 (31,7%)	13 (34,2%)	11 (34,4%)	9 (33,3%)	7 (24,1%)	0,48
АГ, n (%)	84 (66,7%)	25 (65,8%)	22 (68,8%)	18 (66,7%)	19 (65,5%)	0,86
Дислипидемия, n (%)	56 (44,4%)	17 (44,7%)	15 (46,9%)	12 (44,4%)	12 (41,3%)	0,79
СД 2 типа, n (%)	46 (36,5%)	14 (36,8%)	12 (37,5%)	10 (37,0%)	10 (34,5%)	0,80
Преждевременная ИБС в семейном анамнезе, n (%)	12 (9,5%)	3 (7,9%)	3 (9,3%)	2 (7,40%)	4 (13,9%)	<0,01
Приверженность к курению, n (%)	26 (20,6%)	8 (21,0%)	6 (18,8%)	5 (18,5%)	7 (24,1%)	0,42
ИМТ, кг/м ²	24,1 (95% ДИ = 21,6 – 28,7)	23,3 (95% ДИ = 20,1 – 25,1)	25,0 (95% ДИ = 20,8 – 27,2)	24,6 (95% ДИ = 19,4 – 25,9)	25,2 (95% ДИ = 19,5 – 25,5)	0,58
АД сист., мм рт. ст.	130,90±8,41	127,30±5,98	133,80±6,12	129,20±6,34	128,10±4,93	0,44
ЧСС, уд. в 1 мин	70,52±3,34	68,56±5,11	70,44±5,68	71,36±4,66	70,16±5,12	0,52
ФВ ЛЖ, %	42,80±0,76	45,40±0,87	42,40±0,87	42,10±0,59	43,10±0,55	0,46
Е/Am, ед.	16,6±0,94	16,3±0,82	16,5±0,76	16,5±0,82	17,1±0,72	0,48
Е/Em, ед.	16,6±1,00	16,2±0,89	16,6±0,72	17,2±0,55	17,0±0,56	0,46
СКФ, 1,73 мл/мин/м ²	82,3 (95% ДИ = 68,7–102,6)	83,5 (95% ДИ = 88,3–100,3)	82,1 (95% ДИ = 68,3–104,1)	83,5 (95% ДИ = 68,3–112,6)	86,2 (95% ДИ = 65,1–118,3)	0,21
HbA1c, %	6,8 (95% ДИ = 4,1–9,5)	6,8 (95% ДИ = 3,9–8,9)	6,9 (95% ДИ = 3,5–9,6)	6,8 (95% ДИ = 3,7–8,9)	6,9 (95% ДИ = 3,8–9,2)	0,86
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,20 (95% ДИ = 3,3–9,7)	5,11 (95% ДИ = 3,2–8,5)	5,28 (95% ДИ = 3,1–8,9)	5,21 (95% ДИ = 3,0–9,5)	5,17 (95% ДИ = 3,2–9,0)	0,87
Креатинин, мкмоль/л	72,3 (95% ДИ = 58,7–92,6)	70,7 (95% ДИ = 53,1–98,5)	71,1 (95% ДИ = 55,7–108,2)	73,7 (95% ДИ = 53,8–109,5)	75,1 (95% ДИ = 63,0–134,2)	0,48
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 (95% ДИ = 3,9–6,1)	5,0 (95% ДИ = 3,7–6,4)	5,1 (95% ДИ = 3,8–6,3)	5,0 (95% ДИ = 3,9–6,0)	5,0 (95% ДИ = 3,7–6,2)	0,12
ЛПВП, ммоль/л	0,91 (95% ДИ = 0,89–1,12)	0,95 (95% ДИ = 0,92–1,14)	0,94 (95% ДИ = 0,88–1,12)	0,91 (95% ДИ = 0,86–1,13)	0,90 (95% ДИ = 0,83–1,10)	0,12
ЛПНП, ммоль/л	3,23 (95% ДИ = 3,11–4,40)	2,95 (95% ДИ = 2,84–4,60)	3,15 (95% ДИ = 2,90–4,60)	3,24 (95% ДИ = 3,01–4,70)	3,27 (95% ДИ = 2,98–4,64)	0,64
NT-pro-MHUP, пг/мл	1533,6 (95% ДИ = 644,5–2560,6)	1263,9 (95% ДИ = 688,2–2120,4)	1446,2 (95% ДИ = 612,6–2873,5)	1590,6 (95% ДИ = 622,4–2710,2)	1873,5 (95% ДИ = 711,2–2790,4)	0,68

Примечания: ДИ – 95% доверительный интервал, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, HbA1c – гликолизированный гемоглобин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, Em – ранняя диастолическая миокардиальная скорость, Am – поздняя диастолическая миокардиальная скорость, E – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, MHUP – мозговой натрийуретический пептид, ИМТ – индекс массы тела. Точное значение критерия P между группами, полученное методом ANOVA.

трации галектина-3 не обнаружили. Средние значения кардиоваскулярного риска, верифицированные по шкале Framingham General Cardiovascular Risk, распределение по функциональным классам ХСН, пропорции случаев коморбидных состояний, индекс массы тела, гемодинамические характеристики, СКФ, уровень глюкозы натощак, гликолизированный гемоглобин, креатинин, NT-pro-MHUP, липидный профиль не демонстрировали статистических различий в зависимости от содержания галектина-3 в крови. Исключение составляет более высокая частота встречаемости случаев преждевременной ИБС в семейном анамнезе у пациентов с верхним квартилем галектина-3 по сравнению с более низкими квартилями ($P < 0,05$).

Все пациенты получали лечение в соответствии с действующим клиническим соглашением, включая диету, модификацию образа жизни, медикаментозную терапию в составе ингибиторов АПАФ или антагонистов рецепторов ангиотензина-2, бета-адреноблокаторов, антагонистов минералкортикоидных рецепторов, ацетилсалициловой кислоты или других антиагрегантов, ивабрадина, диуретиков, а также статинов и метформина при необходимости. Не установили существенных различий в характере терапии ингибиторами АПФ и антагонистами ангиотензина-2 у пациентов с различными квартилями содержания галектина-3.

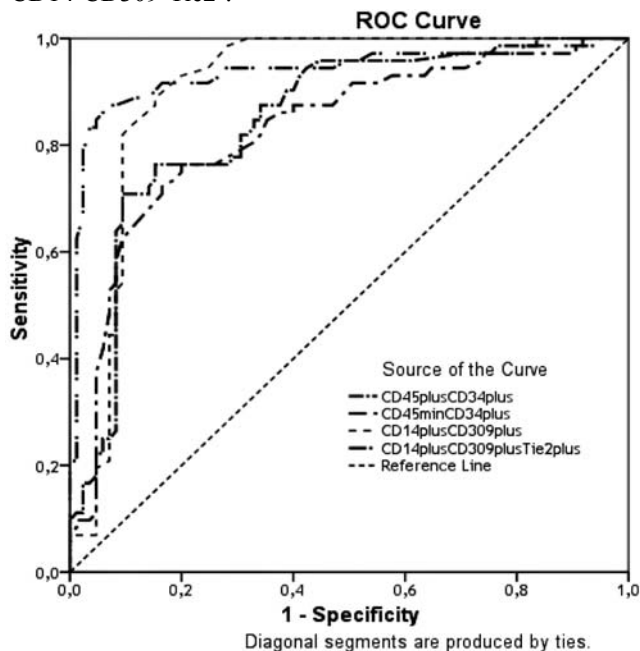
У больных с I квартилем концентрации галектина-3 частота назначения бета-адреноблокаторов, минералкортикоидных антагонистов и диуретиков была ниже ($P < 0,05$), а статинов – выше ($P < 0,05$) по сравнению с пациентами с содержанием галектина-3 в пределах II–IV квартилей.

Отмечена позитивная ассоциация между концентрацией галектина-3 и сахарным диабетом 2 типа ($r = +0,38$; $P < 0,01$), индексом массы тела ($r = +0,34$; $P < 0,05$), дислипидемией ($r = +0,32$; $P < 0,05$), возрастом ($r = +0,30$; $P < 0,01$), мужским полом ($r = +0,26$; $P < 0,05$), NT-pro-MHUP ($r = +0,24$; $P < 0,05$), а также негативная ассоциация с СКФ ($r = -0,32$; $P < 0,05$).

В таблице 2 представлено содержание ЭПК с различным фенотипом в зависимости от концентрации галектина-3. У пациентов с высокими квартилями содержания галектина-3 в крови отмечено статистически значимое снижение уровня циркулирующих ЭПК по сравнению с больными, у которых детектированы низкие квартили содержания галектина-3 (табл. 2).

При использовании ROC (Receive Operation Characteristic) анализа установлено, что оптимальным

соотношением чувствительности и специфичности в отношении снижения циркулирующего уровня ЭПК различных популяций обладает концентрация галектина-3, равная 16,7 нг/мл (рис. 1). Надежность модели составила 0,847 для ЭПК с фенотипом CD45⁺CD34⁺, 0,828 – для ЭПК с фенотипом CD45⁻CD34⁺, 0,908 – для ЭПК с фенотипом CD14⁺CD309⁺, 0,936 – для ЭПК с фенотипом CD14⁺CD309⁺Tie2⁺.



Показатели	Area Under the Curve				
	Площадь под кривой ROC	±m	P	95% ДИ	
				Нижний ранг	Верхний ранг
CD45 ⁺ CD34 ⁺	0,847	0,032	0,001	0,785	0,910
CD45 ⁻ CD34 ⁺	0,828	0,034	0,001	0,761	0,895
CD14 ⁺ CD309 ⁺	0,908	0,027	0,001	0,856	0,960
CD14 ⁺ CD309 ⁺ Tie2 ⁺	0,936	0,022	0,001	0,893	0,980

Примечания: ДИ – доверительный интервал, m – ошибка средней, Area Under the Curve – площадь под кривой ROC (Receive Operation Characteristic).

Рис. 1. Соотношение чувствительности и специфичности концентраций галектина-3 более и менее 16,7 нг/мл в предсказующей модели снижения циркулирующего уровня ЭПК различных фенотипов. Результаты ROC (Receive Operation Characteristic) анализа.

Поскольку ранее была обнаружена тесная ассоциация содержания галектина-3 с ЭПК, а также ЭПК с СД 2 типа, дислипидемией, артериальной гипертензией, NT-pro-MHUP и СКФ, все указанные факторы добавлены

Таблица 2

Содержание ЭПК с различным фенотипом в зависимости от концентрации галектина-3

Фенотип, % (медиана; МКИ)	Все пациенты (n=98)	Квартили галектина-3				P
		Квартиль I (9,3–10,14 нг/мл)	Квартиль II (14,2–15,10 нг/мл)	Квартиль III (18,1–19,0 нг/мл)	Квартиль IV (21,56–23,63 нг/мл)	
CD45 ⁺ CD34 ⁺ × 10 ⁻⁴ , %	1,282 (1,21–1,528)	1,94 (1,86–2,12)	1,60 (1,49–1,89)	1,18 (1,11–1,27)	1,04 (0,90–1,10)	0,008
CD45 ⁻ CD34 ⁺ × 10 ⁻⁴ , %	0,727 (0,54–0,913)	1,07 (1,01–1,15)	0,95 (0,90–1,10)	0,67 (0,64–0,77)	0,50 (0,38–0,56)	0,008
CD14 ⁺ CD309 ⁺ × 10 ⁻⁴ , %	29,18 (15,00–34,50)	47,0 (46,0–60,0)	24,5 (27,6–49,0)	18,0 (17,1–19,9)	14,0 (11,1–14,6)	0,002
CD14 ⁺ CD309 ⁺ Tie2 ⁺ × 10 ⁻⁴ , %	0,67 (0,21–1,10)	0,91 (0,86–0,97)	0,62 (0,51–0,65)	0,46 (0,39–0,53)	0,28 (0,19–0,32)	0,001

Примечания: МКИ – межквартильный интервал/точное значение критерия P между группами, полученное методом ANOVA.

Унивариантный и скорректированный мультивариантный анализ отношения шансов снижения циркулирующих ЭПК

Показатели	ОШ (95% ДИ)	P
Галектин-3 более 16,7 нг/мл	1,32 (1,16–1,54)	0,001
Галектин-3 более 16,7 нг/мл + СД	1,36 (1,12–1,73)	0,001
Галектин-3 более 16,7 нг/мл + СД + СКФ	1,35 (1,14–1,77)	0,003
Галектин-3 более 16,7 нг/мл + СД + СКФ + АГ	1,34 (1,11–1,62)	0,004
Галектин-3 более 16,7 нг/мл + СД + СКФ + АГ + NT-pro-MHUP	1,38 (1,11–1,61)	0,006

Примечания: СД – сахарный диабет 2 типа, АГ – артериальная гипертензия, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, МНУП – мозговой натрийуретический пептид, ОШ – отношение шансов.

в логистический регрессионный анализ. Результаты унивариантного и скорректированного мультивариантного анализа для расчета отношения шансов снижения циркулирующих ЭПК представлены в *таблице 3*.

Негативный эффект уровня галектина-3, превышающего 16,7 нг/мл, в отношении циркулирующих ЭПК с фенотипами CD45⁺CD34⁺, CD45⁻CD34⁺, CD14⁺CD309⁺ и CD14⁺CD309⁺Tie²⁺ сохраняется даже после коррекции по традиционным факторам кардиоваскулярного риска (СД 2 типа, дислипидемия, гипертензия), СКФ и концентрации NT-pro-MHUP в крови.

Галектин-3 представляет собой растворимый, связанный с лектином бета-галактозид, секретируемый активированными макрофагами в ответ на провоспалительную активацию. Установлено, что галектин-3 модулирует межклеточное взаимодействие и принимает активное участие в репозиции внеклеточного матрикса, а также является хемоаттрактантом для макрофагов и моноцитов [10]. Мы предположили, что избыточная продукция галектина-3, являющегося фенотипическим маркером ХСН, может затрагивать процессы дифференцировки, пролиферации и элиминации ЭПК различного происхождения. При этом как снижение циркулирующего пула ЭПК, так и их функциональная недостаточность способствуют нарушению репаративных процессов в сосудистой стенке и эндокарде, что приводит к формированию и прогрессированию дисфункции эндотелия сосудов, снижению их механических качеств, ускорению атерогенеза [1]. Мы согласны с другими исследователями: нельзя исключить, что многие кардиоваскулярные факторы риска, такие как СД 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемия, могут оказывать негативное влияние в отношении интенсивности репаративных процессов путем снижения функциональной активности и циркулирующего пула ЭПК. Результаты нашего исследования поддерживают гипотезу, что снижение пула преимущественно проангиогенных ЭПК не является облигатным признаком тяжести ХСН. Так, мы измерили содержание ЭПК различных фенотипов у пациентов с ишемической ХСН в зависимости от сопутствующих коморбидных состояний, гомодинамических характеристик (ФВ ЛЖ, E/Am, E/Em), циркулирующих биомаркеров (NT-pro-MHUP, креатинин), а также функционального класса ХСН. Оказалось, что пул ЭПК не претерпел существенных изменений у пациентов с

ХСН в зависимости от указанных параметров. Напротив, получена тесная ассоциация между содержанием проангиогенных ЭПК и концентрацией галектина-3 в крови пациентов. Этот вывод может иметь важное практическое значение, поскольку CD34⁺ и CD14⁺ ЭПК принимают активное участие в формировании монослоя эндотелиоцитов при неонариогенезе, неоваскуляризации и репарации сосудистой стенки. Можно предположить, что дефицит этой субпопуляции ЭПК способен оказывать негативное влияние на восстановление эндотелиальной функции у пациентов с ХСН. Мы согласны также, что функциональная дисфункция ЭПК, регистрируемая на ранних стадиях ХСН, может предшествовать снижению их концентрации в периферической крови [9]. При прогрессировании ХСН дефицит проангиогенных ЭПК прогрессивно возрастает и является атрибутом не только нарушений периферической циркуляции, свойственной ХСН, но и результатом негативного влияния сопутствующих факторов кардиоваскулярного риска. Внутренние механизмы, приводящие к возникновению этого феномена, до сих пор остаются не вполне понятными.

Ограничения исследования: относительно малая выборка и включение пациентов с I по III функциональный класс ХСН, однако это не повлияло на интерпретацию данных, так как полученные данные обработаны соответствующим математическим методом (Бутстреп).

Выводы

У пациентов с ХСН ишемического генеза снижение содержания циркулирующих ЭПК ассоциируется с величиной квартиля концентрации галектина-3 в крови.

Дефицит проангиогенных ЭПК при ХСН может являться атрибутом негативного влияния сопутствующих факторов кардиоваскулярного риска, таких как сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, артериальная гипертензия.

Оптимальным соотношением чувствительности и специфичности в отношении снижения циркулирующего уровня ЭПК обладает концентрация галектина-3 16,7 нг/мл.

На прогностическую ценность галектина-3 в отношении суммарного снижения пула циркулирующих ЭПК с фенотипами CD45⁺CD34⁺, CD45⁻CD34⁺, CD14⁺CD309⁺ и CD14⁺CD309⁺Tie²⁺ существенно не влияют такие факторы риска прогрессирования ХСН, как сахарный диабет 2 типа, СКФ, NT-pro-MHUP и артериальная гипертензия.

Список литературы

1. Akhmedov A.T. Myocardial regeneration of the failing heart / A.T. Akhmedov, J. Marín-García // *Heart Fail Rev.* – 2013. – № 18(6). – С. 815–833.
2. Circulating endothelial progenitor cells as biomarkers for prediction of cardiovascular outcomes / C. Bakogiannis, D. Tousoulis, E. Androulakis, et al. // *Curr Med Chem.* – 2012. – № 19(16). – С. 2597–2604.
3. Biomarkers of heart failure with normal ejection fraction: a systematic review / J.M. Cheng, K.M. Akkerhuis, L.C. Battes // *Eur J Heart Fail.* – 2013. – № 15(12). – С. 1350–1362.
4. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression / R.A. De Boer, A.A. Voors, P. Muntendam // *Eur J Heart Fail.* – 2009. – № 11. – С. 811–817.
5. Fadini G.P. Circulating progenitor cell count for cardiovascular risk stratification: a pooled analysis / G.P. Fadini, S. Maruyama, T. Ozaki // *PLoS ONE.* – 2010. – № 5. – С. 11488.
6. Fritzenwanger M. Differential number of cd34+, cd133+ and cd34+/cd133+ cells in peripheral blood of patients with congestive heart failure / M. Fritzenwanger, F. Lorenz, C. Jung // *Eur J Med Res.* – 2009. – № 14. – С. 113–117.
7. Hartupee J. Positioning of Inflammatory Biomarkers in the Heart Failure Landscape / J. Hartupee, D.L. Mann // *J Cardiovasc Transl Res.* – 2013. – № 6(4). – С. 485–492.
8. McMurray J.J.V. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J.J.V. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker // *Eur. Heart J.* – 2012. – № 33. – С. 1787–1847.
9. Surface markers of heterogeneous peripheral blood-derived smooth muscle progenitor cells / C.H. Wang, Y.S. Lee, S.J. Lin, et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2012. – № 32(8). – С. 1875–1883.
10. Yang R.Y. Galectins: Structure, 3. function and therapeutic potential / R.Y. Yang, G.A. Rabinovich, F.T. Liu // *Expert Rev. Mol. Med.* – 2008. – № 13. – С. 17–39.
11. 815–833. doi: 10.1007/s10741-012-9348-5.
12. Bakogiannis, C., Antoniadis, C., Tousoulis, D., Stefanadis, C., Latsios, G., Siasos, G., et al. (2012). Circulating Endothelial Progenitor Cells as Biomarkers for Prediction of Cardiovascular Outcomes. *Current Medicinal Chemistry*, 19(16), 2597–2604.
13. Cheng, J. M., Akkerhuis, K. M., Battes, L. C., Vark, L. C., Hillege, H. L., Paulus, W. J., et al. (2013). Biomarkers of heart failure with normal ejection fraction: a systematic review. *European Journal of Heart Failure*, 15(12), 1350–1362.
14. De Boer, R. A., Voors, A. A., Muntendam, P., van Gilst, W. H., van Veldhuisen, D. J. (2009) Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail.*, 11, 811–817.
15. Fadini, G. P., Maruyama, S., Ozaki, T., et al. (2010) Circulating progenitor cell count for cardiovascular risk stratification: a pooled analysis. *PLoS ONE*, 5, e11488.
16. Fritzenwanger, M., Lorenz, F., Jung, C., et al. (2009) Differential number of cd34+, cd133+ and cd34+/cd133+ cells in peripheral blood of patients with congestive heart failure. *Eur J Med Res*, 14, 113–117. doi: 10.1186/2047-783X-14-3-113.
17. Hartupee, J., & Mann, D. L. (2013) Positioning of Inflammatory Biomarkers in the Heart Failure Landscape. *J Cardiovasc Transl Res*, 6(4), 485–492. doi: 10.1007/s12265-013-9467-y.
18. McMurray, J. J. V., Adamopoulos, S., Anker, S. D., et al. (2012) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J.*, 33, 1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
19. Wang, C., Lee, Y., Lin, S., Mei, H., Lin, S., Liu, M., et al. (2012). Surface Markers of Heterogeneous Peripheral Blood-Derived Smooth Muscle Progenitor Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32(8), 1875–1883.
20. Yang, R. Y., Rabinovich, G. A., Liu, F. T. (2008) Galectins: Structure, 3. function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med.*, 13, e17–39.

References

1. Akhmedov, A. T., & Marín-García, J. (2013) Myocardial regeneration of the failing heart. *Heart Fail Rev.*, 18(6),

Сведения об авторе:

Кремзер А.А., к. мед. н., доцент каф. клинической фармакологии, фармации, фармакотерапии и косметологии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: kremzer@gmail.com.

Надійшла в редакцію 17.06. 2014 р.