

(CC) BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-23-29 УДК 616.1:612.135:611.018.74

Эндотелиальные прогениторные клетки: происхождение и роль в ангиогенезе при сердечно-сосудистой патологии

О.А. Денисенко², С.П. Чумакова¹, О.И. Уразова^{1, 3}

- ¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2
- ² Томский региональный центр крови,
 634045, Российская Федерация, Томск, ул. Вершинина, 45
- ³ Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники, 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 40

Аннотация

Эндотелиальные прогениторные клетки (EPC) – это клетки-предшественницы, обеспечивающие поддержание целостности эндотелия и его восстановление после повреждения сосудов. Показано, что EPC могут дифференцироваться в зрелые эндотелиальные клетки, а также способны продуцировать различные регуляторные ростовые факторы и цитокины. Существует множество исследований связи между ишемической болезнью сердца (ИБС) и циркулирующими EPC. Однако до сих пор остается затруднительным применение EPC для разработки алгоритмов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В представленном обзоре обобщены данные о подтипах EPC, методах их получения, биологических характеристиках клеточных популяций и факторах мобилизации к месту повреждения при ССЗ.

Ключевые слова: эндотелиальные прогениторные клетки, сердечно-сосудистые заболевания, ангиогенез,

васкулогенез.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность финансовой

деятельности:

никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных матери-

алах.

Для цитирования: Денисенко О.А., Чумакова С.П., Уразова О.И. Эндотелиальные прогениторные клетки:

происхождение и роль в ангиогенезе при сердечно-сосудистой патологии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021;36(2):23–29. https://doi.

org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-23-29.

Endothelial progenitor cells: Origin and role of angiogenesis in cardiovascular diseases

Olga A. Denisenko², Svetlana P. Chumakova¹, Olga I. Urazova^{1, 3}

- ¹ Siberian State Medical University,
- 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation
- ²Tomsk Regional Blood Center,
- 45, Vershinin str., Tomsk, 634045, Russian Federation
- ³ Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics,
- 40, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Endothelial progenitor cells (EPCs) are the cells that play a key role in maintaining vascular integrity and repairing endothelial damage. It has been shown that EPCs can differentiate into mature endothelial cells and are also capable of producing

[🖃] Денисенко Ольга Анатольевна, e-mail: olga-muraveinik@yandex.ru.

various regulatory growth factors and cytokines. There are many studies focusing on the associations between coronary artery disease and circulating EPCs. However, it is still challenging to use EPCs for the development of diagnostic and treatment algorithms in cardiovascular diseases. This review presents data on EPCs subtypes, methods for obtaining them, biological characteristics of cell populations, and the factors of EPCs mobilization to the site of injury in cardiovascular diseases.

Keywords: endothelial progenitor cells, cardiovascular diseases, angiogenesis, vasculogenesis.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Denisenko O.A., Chumakova S.P., Urazova O.I. Endothelial progenitor cells: Origin and role

of angiogenesis in cardiovascular diseases. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(2):23–29. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-23-29.

Введение

На протяжении многих десятилетий сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности и инвалидизации населения как в развитых, так и в развивающихся странах мира [1]. Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в области профилактики и лечения ССЗ, включая методы интервенционной кардиологии и кардиохирургические вмешательства, до сих пор нет значимых результатов в снижении заболеваемости ССЗ, их ранней диагностике и эффективной профилактике. Кроме того, при ССЗ еще недостаточно выяснены клеточные и молекулярные основы репаративных процессов, а также биологические маркеры и мишени для более эффективных терапевтических методов лечения [2]. Современные экспериментальные и клинические исследования демонстрируют значительную роль эндотелиальной дисфункции в развитии практически всех сердечно-сосудистых патологий, включая атеросклероз, гипертонию, ишемическую болезнь сердца (ИБС) и хроническую сердечную недостаточность. Формирование кровеносных сосудов является ключевым процессом регенерации и развития органов и тканей. В связи с этим в последние годы появилось много исследований по изучению эндотелиальных клеток-предшественниц, т. е. эндотелиальных прогениторных клеток (ЕРС), недостаточность которых может лежать в основе сосудистой патологии [3].

Показано, что у пациентов с атеросклерозом, инсультом, хронической болезнью почек, подвергающихся гемодиализной терапии, популяция ЕРС в крови была редуцированной. При этом количество ЕРС в периферической крови было связано с оценками сердечно-сосудистого риска и клиническим показателем 10-летнего риска развития ИБС в зависимости от возраста, уровня общего холестерола, холестерола липопротеинов высокой плотности, курения и систолического артериального давления. Имеются данные о том, что уменьшение популяции ЕРС связано с увеличением толщины «интима – медиа» сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией [4]. Физическая нагрузка оказывает положительное влияние на численность и функциональную активность ЕРС; у женщин ЕРС больше, чем у мужчин. Некоторые лекарственные средства, такие как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II и кальциевых каналов, колониестимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF), эритропоэтин и статины опосредуют увеличение числа ЕРС в крови, однако терапия статинами в высоких дозах оказывает ингибирующее действие на ЕРС [5].

Восстановление эндотелия обычно рассматривается как локальный процесс, включающий пролиферацию эндотелиальных клеток (ЭК) и миграцию интактных ЭК, прилегающих к области повреждения. Показано, что циркулирующие и мигрирующие из костного мозга ЕРС способны проникать в поврежденный эндотелий и облегчать реэндотелизацию, что доказано визуализацией меченных ЕРС в области повреждения сосудистой стенки. После стимуляции клетки-предшественницы CD34⁺ мобилизуются из костного мозга или периферических «ниш» в кровоток, прикрепляются к участкам поражения сосудов и дифференцируются в различные типы зрелых клеток в зависимости от их происхождения и микроокружения (местной среды) [4]. Недавние исследования показали, что ЭК головного мозга и легких зонированы: транскриптом клеток постепенно изменяется в направлении от артерий к венам [6]. A.S. Kalluri и соавт. выделили три фенотипически различающихся подмножества ЭК в аорте, выявив их неодинаковые функциональные свойства. Основное подмножество ЭК было обогащено классическими маркерами ЭК, однако две другие субпопуляции их не экспрессировали. Согласно транскриптому, вторая по величине подгруппа ЭК участвовала в ангиогенезе, метаболизме липидов и содержала сигнатуры концевых сосудистых клеток. Третья подгруппа была обозначена как лимфатические ЭК, которые вместе с фибробластами находились в основном в адвентиции сосудов [7]. Интересно, что у мышей, получающих пищу с избытком холестерола, численность основной субпопуляции ЭК возрастала при уменьшении количества лимфатических/ангиогенных ЭК [6].

Циркулирующие ЕРС в основном происходят из костного мозга и экспрессируют поверхностные маркеры как стволовых клеток (CD34, Sca1 или c-Kit), так и ЭК (рецептор к фактору роста эндотелия сосудов VEGFR-2, CD31, фактор фон Виллебранда или Е-кадгерин) [4]. Также считается, что источником ЕРС могут быть мезенхимальные клетки-предшественницы, происходящие из адвентиции, которая является «нишей предшественников». В адвентиции корней аорты обнаружены кластеры клеток, несущих молекулы стволовых клеток, такие как Sca-1, CD34 и с-Kit. Артериальные клетки-предшественницы при стимуляции тромбоцитарным фактором роста (PDGF-BB) могут дифференцироваться в сосудистые гладкомышечные клетки, а при стимуляции сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF) – в ЭК, способные формировать мелкие капилляры [6].

Участие ЕРС в васкулогенезе и ангиогенезе определяется не только их дифференцировкой в ЭК, но и

способностью продуцировать различные регуляторные ростовые факторы и цитокины [8]. Так, инициация ангиогенеза при ишемии связана с избыточной продукцией индуцируемого гипоксией фактора (HIF-1), способствующего синтезу VEGF. Последний способен создавать локальную проангиогенную среду путем мобилизации ЕРС в зону ишемии. Неоваскуляризация включает в себя три процесса: ангиогенез, артериогенез и васкулогенез. Расширение уже существующих коллатеральных гладкомышечных сосудов, или артериогенез, является механизмом сохранения органов при окклюзии сосудов. Васкулогенез имеет место как у эмбрионов, так и в постнатальном периоде жизни человека и представляет собой образование из стволовых клеток-предшественниц новых сосудов в виде замкнутых трубок. Формирование новых капилляров из эндотелиальных клеток, которые «прорастают» из существующих кровеносных сосудов, составляет суть ангиогенеза [9]. В связи с участием ЕРС в процессах неоангиогенеза эти клетки стали рассматривать как интегральный компонент сердечно-сосудистой системы, способный обеспечивать восстановление и стабильность эндотелиального слоя при различных заболеваниях, в том числе при ИБС и ее осложнениях [10].

Идентификация и характеристика популяций ЕРС

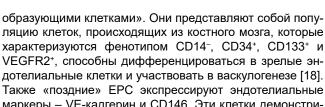
Впервые в 1997 г. Т. Asahara и соавт. выделили ЕРС из фракции мононуклеарных клеток периферической крови человека. Для отбора предполагаемых ЕРС ученые использовали два антигена, общих для ангиобластов и гемопоэтических стволовых клеток: СD34 и рецептор к VEGF [11]. Было установлено, что адгезивные CD34⁺ мононуклеарные клетки имеют веретенообразную форму и характеризуются гемопоэтическим происхождением благодаря экспрессии CD45 (27,2 ± 2,2%), а также эндотелиальным генезисом, поскольку экспрессируют CD31 $(71.5 \pm 7.1\%)$, Flk-1 $(35.8 \pm 8.8\%)$, Tie-2 $(54.6 \pm 14.2\%)$, Е-селектин (9,0 ± 3,0%) и поглощают меченные Dil ацетилированные липопротеины низкой плотности (>80%). Кроме того, показано, что CD34+ мононуклеарные клетки могут способствовать ангиогенезу при их введении в ишемизированную ткань [11, 12].

В последнее время для получения клеток-предшественниц эндотелия используются в основном три культуральных метода. Первый метод, первоначально описанный Т. Asahara и соавт., заключается в культивировании в чашках с фибронектином мононуклеарных лейкоцитов периферической или пуповинной крови, образующих через 48 ч неприлипающие к поверхности колонии, которые после пересева в течение последующих 5-9 дней дают начало прилипающим колониям из круглых и веретенообразных клеток - колониеобразующим единицам ЭК (КОЕ-ЭК). КОЕ-ЭК экспрессируют антигены CD31, CD105, CD144, CD146, фактор фон Виллебранда (vWF) и KDR (VEGFR2), а также способны поглощать ацетилированный липопротеин низкой плотности (AcLDL) и связывать растительный лектин UEA-1 (Ulex europeus agglutinin-1). Помимо этого, КОЕ-ЭК экспрессируют маркеры моноцитов/макрофагов, включая CD14 и CD115 [11, 13, 14]. Второй метод получения ЕРС основан на культивировании выделенных из периферической или пуповинной крови мононуклеарных клеток низкой плотности в покрытых фибронектином чашках в среде, содержащей факторы роста эндотелия. После 4-5 дней культивирования неприлипшие к поверхности клетки удаляют, а прикрепленные клетки исследуют на способность связывать AcLDL и UEA-1 [15]. В третьем методе выделенные из периферической или пуповинной крови мононуклеарные клетки высевают в питательную среду, содержащую факторы роста эндотелия, на чашки, покрытые коллагеном типа 1. Оставшиеся после удаления неприлипших клеток колонии культивируют 5-7 дней. Полученные таким образом ЕРС экспрессируют антигены клеточной поверхности: CD31, CD105, CD144, CD146, vWF и KDR, а также поглощают Ac-LDL. Однако они не экспрессируют CD14, CD45 или CD115, характерные для моноцитов/макрофагов и обладают высокой способностью к пролиферации и формированию колоний вторичных эндотелиальных клеток [12, 16]. Таким образом, выделение предполагаемых ЕРС основано на морфологии клеточной колонии, адгезии клеток к фибронектину, экспрессии ими белков клеточной поверхности, способности захватывать AcLDL и связывать лектин. Однако известно, что тромбоциты крови загрязняют большинство препаратов мононуклеарных клеток, а стволовые клетки и гемопоэтические клетки-предшественницы экспрессируют рецепторы интегрина для фибронектина, что способствует их прикреплению к чашкам [15].

На сегодняшний день идентификация ЕРС остается спорным вопросом. Обычно ЕРС характеризуются экспрессией как гемопоэтических, так и эндотелиальных поверхностных маркеров и могут быть определены как клетки с фенотипом CD34*VEGFR2*, CD34*VE-кадгерин* или CD34*CD31* [4]. При этом в литературе описаны свободные ЭК периферической крови, находящиеся в покоящемся (CD45-CD31*CD133-CD106-) или активированном (CD45-CD31*CD133-CD106*) состоянии, предшественники ЭК CD45-CD31*CD34* и зрелые ЭК CD45-CD31*CD34-[17]. В связи с разнообразием фенотипов и на основании многочисленных исследований ЕРС были объединены в два основных типа: «ранние» и «поздние» [18].

«Ранние» ЕРС также называют «циркуляторными ангиогенными клетками» или «колониеобразующими единичными эндотелиальными клетками». Морфологически они характеризуются как веретенообразные клетки, которые развиваются через 4-7 дней, погибают через 4 нед. и имеют очень низкую пролиферативную активность [19, 20]. «Ранние» EPC несут CD45 и CD14, CD133, CD31 и vWF, обладают низкой плотностью мембранных молекул CD34 и вариабельной экспрессией VEGFR2+/-. Они имеют низкую репликативную способность, но являются активными продуцентами нескольких факторов роста и цитокинов, включая VEGF, фактор роста гепатоцитов, колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), G-CSF и интерлейкин (IL)-8. Также они не могут формировать сосудистую сеть in vitro, но могут прикрепляться к зрелым ЭК и облегчают репарацию посредством паракринного механизма [21, 22]. «Ранние» ЕРС были описаны как моноцитарные проангиогенные гемопоэтические клетки. Они отличаются способностью дифференцироваться в эндотелиальные клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки и перициты. В профибротической среде с высоким уровнем как эндотелина-1, так и трансформирующего фактора роста бета (TGFβ) «ранние» ЕРС дифференцируются в основном в фибробласты и способствуют фиброзу [18].

Долгосрочное культивирование «ранних» ЕРС дает начало ЭК с более зрелым фенотипом, которые часто называют «поздними» или «эндотелиальными колоние-



маркеры – VE-кадгерин и CD146. Эти клетки демонстрируют морфологию «булыжника» и начинают пролиферировать и дифференцироваться в зрелые ЭК через 2—3 нед., имеют высокий пролиферативный потенциал, быстрый рост (4–8 нед.) и выживаемость до 12 нед. [19, 23].

Мобилизация и хоминг ЕРС

В ходе исследований показано, что большинство ЕРС находятся в состоянии покоя и связаны со стромальными элементами гемопоэтического микроокружения костного мозга. При возникновении повреждения или ишемии периферических тканей ЕРС выходят из костного мозга в кровь и мигрируют в область альтерации. Поступление ЕРС в зону повреждения представляет собой хорошо скоординированный процесс, включающий мобилизацию, хемотаксис, адгезию, трансэндотелиальную миграцию и дифференцировку клеток с участием различных факторов роста, хемокинов и молекул адгезии. Основными факторами мобилизации EPC являются: SDF-1 (фактор стромальных клеток 1), VEGF, HIF-1, эритропоэтин, эстрогены и G-CSF [2, 24, 25]. VEGF является важнейшим ангиогенным медиатором, который способствует постнатальной неоваскуляризации за счет мобилизации ЕРС из костного мозга [15]. VEGF связывается с тремя известными тирозинкиназными рецепторами: VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3. Взаимодействие между VEGF и VEGFR приводит к активации NO-синтазы (NOS) костного мозга и образованию оксида азота (NO), который отвечает за активацию матриксной металлопротеиназы 9 (ММР-9). Активированная ММР-9 способствует высвобождению растворимого лиганда (sKitL), который увеличивает подвижность VEGFR2+ EPC и стимулирует мобилизацию этих клеток из костного мозга в периферическую кровь [15, 26, 27].

Другими важными участниками мобилизации ЕРС являются цитокин SDF-1 и его СХС-хемокиновый рецептор. Выявлено, что экспрессия гена SDF-1 регулируется фактором транскрипции HIF-1 и усиливается пропорционально нарастанию гипоксии. Повышение уровня SDF-1 в плазме стимулирует мобилизацию из костного мозга СХСR4* клеток, включая гемопоэтические стволовые клетки и ЕРС. Эти клетки активно экспрессируют СХСR4, который является рецептором SDF-1 [24, 28, 29]. Взаимодействие SDF-1 и СХСR4 не только инициирует мобилизацию ЕРС из костного мозга, но и стимулирует привлечение и удержание стволовых клеток в ишемизированных областях. SDF-1 также усиливает мобилизацию ЕРС за счет стимуляции секреции VEGF [15, 29, 30].

Интерлейкин-8 (IL-8) – провоспалительный цитокин, первоначально описанный как хемотаксический фактор для нейтрофилов. Ангиогенная роль IL-8 была изучена в связи с тем, что макрофаги, продуцирующие IL-8, опосредуют ангиогенез при хронических воспалительных заболеваниях. Предполагается, что ангиогенез может быть частично опосредован способностью IL-8 активировать ММР-2. Недавние исследования показали, что IL-8 регулирует мобилизацию ЕРС в периферическое крово-

обращение путем связывания как CXCR1, так и CXCR2 [15, 31].

G-CSF и GM-CSF — белки, необходимые для роста и дифференцировки гемопоэтических клеток-предшественниц. Они стимулируют миграцию эндотелиальных клеток в область повреждения и их пролиферацию [31]. G-CSF-индуцированная мобилизация EPC связана с увеличением в циркуляции числа нейтрофилов, которые могут высвобождать VEGF. Также G-CSF стимулирует мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток через костномозговые нейтрофилы, высвобождающие эластазу и катепсин G [30].

Впервые NO был обнаружен как физиологический модулятор, функционально идентичный фактору релаксации эндотелия, который участвует во взаимодействии тромбоцитов и эндотелия, является ключевым фактором мобилизации ЕРС из костного мозга в кровоток, что приводит к усилению перфузии ишемической конечности и заживлению ран [15, 32]. Производство NO зависит от NOS-катализируемого превращения L-аргинина в L-цитруллин. Эндотелиальная NOS (eNOS) играет решающую роль в регуляции мобилизации и функции ЕРС, поскольку NO может активировать MMP-9, что приводит к высвобождению лиганда sKitL из комплекса, связанного с мембраной стромальных клеток (mKitL). Далее sKitL взаимодействует с рецептором с-Kit, экспрессированным на клетках-предшественницах ЕРС и способствующим удержанию ЕРС в «нишах» костного мозга, что приводит к мобилизации c-Kit+ EPC в кровоток [15].

Следующим важным этапом ангиогенеза является миграция ЕРС к месту повреждения сосуда. Предполагается, что ключевым хемокином на данном этапе является SDF-1 и IL-6. Показано, что SDF-1-зависимая миграция EPC происходит через передачу сигнала PI3K/Akt/eNOS. IL-6 – это многофункциональный цитокин, модулирующий пролиферацию и дифференцировку клеток в физиологических условиях. EPC экспрессируют рецептор к IL-6 (gp80 и gp130), а молекулярный механизм пролиферации и миграции EPC опосредуется IL-6 через сигнальные пути gp80/gp130, включая фосфорилирование внеклеточной регулируемой сигналами киназы ERK1/2 и транскрипционного фактора STAT-3 [15, 30].

Еще одним немаловажным этапом является адгезия эндотелиальных клеток-предшественниц в месте повреждения эндотелия. Предполагается, что адгезия ЕРС начинается с взаимодействия между гликопротеиновым лигандом-1 Р-селектина (PSGL-1), экспрессируемым на ЕРС, и Р-селектином тромбоцитов. Р-селектин является адгезивной молекулой, которая участвует в процессах, связанных с переносом клеток по эндотелиальной поверхности, прикреплением к тромбоцитам эндотелиальных клеток и лейкоцитов. Связывание Р-селектина с PSGL-1 способствует адгезии ЕРС к участкам повреждения сосудов и усиливает их проангиогенную способность. В этом процессе циркулирующие ЕРС также активируют PGSL-1 посредством стимуляции SDF-1 [2, 15, 33].

Фиксация ЕРС к сосудистой стенке также определяется интегринами. Эти протеины регулируют клеточную адгезию и миграцию путем взаимодействия с внеклеточным матриксом и состоят из субъединиц α и β , которые формируют более 20 различных гетеродимерных комбинаций. Отмечается, что интегрины могут воздействовать на клеточный цикл и аноикис клетки. Интегрин- α v β 3 стимулирует экспрессию VEGF,

опосредует распространение и миграцию эндотелиальных клеток. Помимо этого, интегрин- α v β 3 связывает MMP-2 и локализует активные формы ферментов в ангиогенных окончаниях сосудов [31]. Однако при гипергомоцистеинемии, являющейся фактором риска ССЗ, нарушаются адгезия и миграция CD34⁺ EPC посредством ингибирования интегрина- β 1, но не интегрина- α v β , которые частично восстанавливаются индуцированной активацией антителами к β 1-интегрину. Кроме того, при гипергомоцистеинемии уменьшается образование EPC CD34⁺/VEGFR2⁺ в костном мозге и мобилизация их после травмы сосудов [4]. Дисрегуляция сложных механизмов мобилизации и хоминга EPC приводит к нарушению восстановления целостности эндотелия,

Литература

- Francula-Zaninovic S., Nola I.A. Management of measurable variable cardiovascular disease risk factors. *Curr. Cardiol. Rev.* 2018;14(3):153– 163. DOI: 10.2174/1573403X14666180222102312.
- Balistreri C.R., Buffa S., Pisano C., Lio D., Ruvolo G., Mazzesi G. Are endothelial progenitor cells the real solution for cardiovascular diseases? Focus on controversies and perspectives. *Biomed Res. Int.* 2015;2015:835934. DOI: 10.1155/2015/835934.
- Qiu Y., Zhang C., Zhang G., Tao J. Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases. Aging Med. Milton. 2018;1(2):204–208. DOI: 10.1002/agm2.12041.
- Nelson J., Wu Y., Jiang X., Berretta R., Houser S., Choi E. et al. Hyper-homocysteinemia suppresses bone marrow CD34+/VEGF receptor 2+ cells and inhibits progenitor cell mobilization and homing to injured vasculature a role of β1-integrin in progenitor cell migration and adhesion. FASEB J. 2015;29(7):3085–3099. DOI: 10.1096/fj.14-267989.
- 5. Хмельницкая К.А., Гудкова А.Я., Шляхто Е.В. Современные представления о клеточно-молекулярных механизмах ангиогенеза. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. 2015;22(1):6–13. DOI: 10.24884/1607-4181-2015-22-1-6-13.
- Kuijk K.V., Kuppe C., Betsholtz C., Vanlandewijck M., Kramann R., Sluimer J.C. Heterogeneity and plasticity in healthy and atherosclerotic vasculature explored by single-cell sequencing. *Cardiovasc. Res.* 2019;115(12):1705–1715. DOI: 10.1093/cvr/cvz185.
- Kalluri A.S., Vellarikkal S.K., Edelman E.R., Nguyen L., Subramanian A., Ellinor P.T. et al. Single cell analysis of the normal mouse aorta reveals functionally distinct endothelial cell populations. *Circulation*. 2019;140(2):147–163. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038362.
- Li Y.-F., Ren L.-N., Guo G., Cannella L.A., Chernaya V., Samuel S. et al. Endothelial progenitor cells in ischemic stroke: an exploration from hypothesis to therapy. *J. Hematol. Oncol.* 2015;8:33. DOI: 10.1186/ s13045-015-0130-8.
- Jaipersad A.S., Lip G.Y.H., Silverman S., Shantsila E. The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(1):1–11. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.019.
- Мичурова М.С., Калашников В.Ю., Смирнова О.М., Кононенко И.В., Иванова О.Н. Роль эндотелиальных прогениторных клеток в развитии осложнений сахарного диабета. Сахарный диабет. 2015;1:24—32. DOI: 10.14341/DM2015124-32.
- Asahara T., Murohara T., Sullivan A., Silver M., Zee R.M.D., Li T. et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science. 1997;275(5302):964–967. DOI: 10.1126/science.275.5302.964.
- Peters E.B. Endothelial progenitor cells for the vascularization of engineered tissues. Tissue Eng. Part B Rev. 2018;24(1):1–24. DOI: 10.1089/ten.TEB.2017.0127.
- Ito H., Rovira I.I., Bloom M.L., Takeda K., Ferrans V.J., Quyyumi A.A. et al. Endothelial progenitor cells as putative targets for angiostatin. Cancer Res. 1999;59(23):5875–5877.
- Hill J.M., Zalos G., Halcox J.P., Schenke W.H., Waclawiw M.A., Quyyumi A.A. et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. N. Engl. J. Med. 2003;348(7):593–600. DOI: 10.1056/NEJMoa022287.
- Li D.-W., Liu Z.-Q., Wei J., Liu Y., Hu L.-S. Contribution of endothelial progenitor cells to neovascularization (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2012;30(5):1000–1006. DOI: 10.3892/ijmm.2012.1108.
- Medina R.J., O'Neill C.L., Sweeney M., Guduric-Fuchs J., Gardiner T.A., Simpson D.A. et al. Molecular analysis of endothelial progenitor cell

что является одним из основных факторов развития и прогрессирования сосудистых заболеваний [10].

Заключение

Таким образом, неоангиогенез представляет собой достаточно сложный процесс, включающий мобилизацию ЕРС из костного мозга, дальнейшую их циркуляцию в кровеносных сосудах, привлечение к участку повреждения, адгезию к интиме поврежденного сосуда. Все этапы контролируются множеством цитокинов и других медиаторов с помощью различных механизмов, глубокое понимание которых даст возможность выяснить влияние ЕРС на репарацию сосудистой сети и позволит разработать эффективные алгоритмы лечения и диагностики ССЗ.

- (EPC) subtypes reveals two distinct cell populations with different identities. *BMC Med. Genomics*. 2010;3:18. DOI: 10.1186/1755-8794-3-18.
- Михайлова В.А., Овчинникова О.М., Сельков С.А., Аржанова О.Н., Соколов Д.И. Эндотелиальные клетки и их микрочастицы в периферической крови при физиологической беременности и гестозе. Журнал акушерства и женских болезней. 2012;LXI(1):47–54.
- Brunasso A.M.G., Massone C. Update on the pathogenesis of Scleroderma: Focus on circulating progenitor cells. F1000Res. 2016;5:F1000 Faculty Rev-723. DOI: 10.12688 / f1000research.7986.1.
- Takiza S., Nagata E., Nakayawa T., Masuda H., Asahara T. Recent progress in endothelial progenitor cell culture systems: Potential for stroke therapy. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 2016;56(6):302–309. DOI: 10.2176/ nmc.ra.2016-0027.
- Kalka C., Masuda H., Takahashi T., Kalka-Moll W.M., Silver M., Kearney M. et al. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000;97(7):3422–3427. DOI: 10.1073/pnas.070046397.
- Lopez-Holgado N., Alberca M., Sanchez-Guijo F., Villaron E., Almeida J., Martin A. et al. Short-term endothelial progenitor cell colonies are composed of monocytes and do not acquire endothelial markers. *Cyto-therapy*. 2007;9(1):14–22. DOI: 10.1080/14653240601047726.
- Chopra H., Hung M.K., Kwong D.L., Zhang C.F., Pow E.H.N. Insights into endothelial progenitor cells: origin, classification, potentials, and prospects. Stem Cells Int. 2018;2018:9847015. DOI: 10.1155/2018/9847015.
- Basile D.P., Yoder M.C. Circulating and tissue resident endothelial progenitor cells. J. Cell Physiol. 2014;229(1):10–16. DOI: 10.1002/jcp.24423.
- Черток В.М., Черток А.Г., Зенкина В.Г. Эндотелиозависимая регуляция ангиогенеза. *Цитология*. 2017;59(4):243–258.
- Kiewisz J., Kaczmarek M.M., Pawlowska A., Kmiec Z., Stompor T. Endothelial progenitor cells participation in cardiovascular and kidney diseases: a systematic review. *Acta Biochim. Pol.* 2016;63(3):475–482. DOI: 10.18388/abp.2016_1284.
- Karaman S., Leppänen V.-M., Alitalo K. Vascular endothelial growth factor signaling in development and disease. *Development*. 2018;145(14):dev151019. DOI: 10.1242/dev.151019.
- Stevens M., Oltean S. Modulation of receptor tyrosine kinase activity through alternative splicing of ligands and receptors in the Vegf-A/Vegfr axis. Cells. 2019;8(4):288. DOI: 10.3390/cells8040288.
- Dimova I., Karthik S., Makanya A., Hlushchuk R., Semela D., Volarevic V. et al. SDF-1/CXCR4 signalling is involved in blood vessel growth and remodelling by intussusception. *J. Cell. Mol. Med.* 2019;23(6):3916–3926. DOI: 10.1111/jcmm.14269.
- Cheng M., Huang K., Zhou J., Yan D., Tang Y.-L., Zhao T.C. et al. A critical role of Src family kinase in SDF-1/CXCR4-mediated bone-marrow progenitor cell recruitment to the ischemic heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2015;81:49–53. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.01.024.
- Liu Z.-J., Velazquez O.C. Hyperoxia, endothelial progenitor cell mobilization, and diabetic wound healing. *Antioxid. Redox. Signal.* 2008;10(11):1869–1882. DOI: 10.1089/ars.2008.2121.
- Повещенко А.Ф., Коненков В.И. Механизмы и факторы ангиогенеза. Успехи физиологических наук. 2010;41(2):68–89.
- Yang C., Hwang H.H., Jeong S., Seo D., Jeong Y., Lee D.Y. et al. Inducing angiogenesis with the controlled release of nitric oxide from biodegradable and biocompatible copolymeric nanoparticles. *Int. J. Nanomedicine*. 2018;13:6517–6530. DOI: 10.2147/IJN.S174989.
- Perkins L.A., Anderson C.J., Novelli E.M. Targeting P-selectin adhesion molecule in molecular imaging: P-selectin expression as a valuable imaging biomarker of inflammation in cardiovascular disease. *J. Nucl. Med.* 2019;60(12):1691–1697. DOI: 10.2967/jnumed.118.225169.

References

- Francula-Zaninovic S., Nola I.A. Management of measurable variable cardiovascular disease risk factors. *Curr. Cardiol. Rev.* 2018;14(3):153– 163. DOI: 10.2174/1573403X14666180222102312.
- Balistreri C.R., Buffa S., Pisano C., Lio D., Ruvolo G., Mazzesi G. Are endothelial progenitor cells the real solution for cardiovascular diseases? Focus on controversies and perspectives. *Biomed Res. Int.* 2015;2015:835934. DOI: 10.1155/2015/835934.
- Qiu Y., Zhang C., Zhang G., Tao J. Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases. *Aging Med. Milton.* 2018;1(2):204–208. DOI: 10.1002/agm2.12041.
- Nelson J., Wu Y., Jiang X., Berretta R., Houser S., Choi E. et al. Hyper-homocysteinemia suppresses bone marrow CD34+/VEGF receptor 2+ cells and inhibits progenitor cell mobilization and homing to injured vasculature a role of β1-integrin in progenitor cell migration and adhesion. FASEB J. 2015;29(7):3085–3099. DOI: 10.1096/fj.14-267989.
- Khmelnitskaya K.A., Gudkova A.Y., Shlyakhto E.V. Modern conception about cellular and molecular mechanisms of angiogenesis. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2015;22(1):6–13 (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2015-22-1-6-13.
- Kuijk K.V., Kuppe C., Betsholtz C., Vanlandewijck M., Kramann R., Sluimer J.C. Heterogeneity and plasticity in healthy and atherosclerotic vasculature explored by single-cell sequencing. *Cardiovasc. Res.* 2019;115(12):1705–1715. DOI: 10.1093/cvr/cvz185.
- Kalluri A.S., Vellarikkal S.K., Edelman E.R., Nguyen L., Subramanian A., Ellinor P.T. et al. Single cell analysis of the normal mouse aorta reveals functionally distinct endothelial cell populations. *Circulation*. 2019;140(2):147–163. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038362.
- Li Y.-F., Ren L.-N., Guo G., Cannella L.A., Chernaya V., Samuel S. et al. Endothelial progenitor cells in ischemic stroke: an exploration from hypothesis to therapy. *J. Hematol. Oncol.* 2015;8:33. DOI: 10.1186/ s13045-015-0130-8.
- Jaipersad A.S., Lip G.Y.H., Silverman S., Shantsila E. The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(1):1–11. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.019.
- Michurova M.C., Kalashnikov V.Yu., Smirnova O.M., Kononenko I.V., Ivanova O.N. Endothelial progenitor cells in diabetes complications. *Diabetes Mellitus*. 2015;18(1):24–32 (In Russ.). DOI: 10.14341/ DM2015124-32.
- Asahara T., Murohara T., Sullivan A., Silver M., Zee R.M.D., Li T. et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science. 1997;275(5302):964–967. DOI: 10.1126/science.275.5302.964.
- Peters E.B. Endothelial progenitor cells for the vascularization of engineered tissues. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2018;24(1):1–24. DOI: 10.1089/ten.TEB.2017.0127.
- Ito H., Rovira I.I., Bloom M.L., Takeda K., Ferrans V.J., Quyyumi A.A. et al. Endothelial progenitor cells as putative targets for angiostatin. *Cancer Res.* 1999;59(23):5875–5877.
- Hill J.M., Zalos G., Halcox J.P., Schenke W.H., Waclawiw M.A., Quyyumi A.A. et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. N. Engl. J. Med. 2003;348(7):593–600. DOI: 10.1056/NEJMoa022287.
- Li D.-W., Liu Z.-Q., Wei J., Liu Y., Hu L.-S. Contribution of endothelial progenitor cells to neovascularization (Review). *Int. J. Mol. Med.* 2012;30(5):1000–1006. DOI: 10.3892/ijmm.2012.1108.
- Medina R.J., O'Neill C.L., Sweeney M., Guduric-Fuchs J., Gardiner T.A., Simpson D.A. et al. Molecular analysis of endothelial progenitor cell (EPC) subtypes reveals two distinct cell populations with different identi-

- ties. BMC Med. Genomics. 2010;3:18. DOI: 10.1186/1755-8794-3-18.
- Mikhaylova V.A., Ovchinnikova O.M., Selkov S.A., Arghanova O.N., Sokolov D.I. Endothelial cells and its microparticles in peripheral blood in case of healthy pregnancy and preeclampsia. *Journal of Obstetrics* and Women's Diseases. 2012;LXI(1):47–54 (In Russ.).
- Brunasso A.M.G., Massone C. Update on the pathogenesis of Scleroderma: Focus on circulating progenitor cells. F1000Res. 2016;5:F1000 Faculty Rev-723. DOI: 10.12688 / f1000research.7986.1.
- Takiza S., Nagata E., Nakayawa T., Masuda H., Asahara T. Recent progress in endothelial progenitor cell culture systems: Potential for stroke therapy. Neurol. Med. Chir. (Tokyo). 2016;56(6):302–309. DOI: 10.2176/ nmc.ra.2016-0027.
- Kalka C., Masuda H., Takahashi T., Kalka-Moll W.M., Silver M., Kearney M. et al. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000;97(7):3422–3427. DOI: 10.1073/pnas.070046397.
- Lopez-Holgado N., Alberca M., Sanchez-Guijo F., Villaron E., Almeida J., Martin A. et al. Short-term endothelial progenitor cell colonies are composed of monocytes and do not acquire endothelial markers. Cytotherapy. 2007;9(1):14–22. DOI: 10.1080/14653240601047726.
- Chopra H., Hung M.K., Kwong D.L., Zhang C.F., Pow E.H.N. Insights into endothelial progenitor cells: origin, classification, potentials, and prospects. Stem Cells Int. 2018;2018:9847015. DOI: 10.1155/2018/9847015.
- Basile D.P., Yoder M.C. Circulating and tissue resident endothelial progenitor cells. J. Cell Physiol. 2014;229(1):10–16. DOI: 10.1002/jcp.24423.
- Chertok V.M., Chertok A.G., Zenkina V.G. Endotelial-dependent of the regulation of angiogenesis. *Tsitologiia*. 2017;59(4):243–258 (In Russ.).
- Kiewisz J., Kaczmarek M.M., Pawlowska A., Kmiec Z., Stompor T. Endothelial progenitor cells participation in cardiovascular and kidney diseases: a systematic review. *Acta Biochim. Pol.* 2016;63(3):475–482. DOI: 10.18388/abp.2016_1284.
- Karaman S., Leppänen V.-M., Alitalo K. Vascular endothelial growth factor signaling in development and disease. *Development*. 2018;145(14):dev151019. DOI: 10.1242/dev.151019.
- Stevens M., Oltean S. Modulation of receptor tyrosine kinase activity through alternative splicing of ligands and receptors in the Vegf-A/Vegfr axis. Cells. 2019;8(4):288. DOI: 10.3390/cells8040288.
- Dimova I., Karthik S., Makanya A., Hlushchuk R., Semela D., Volarevic V. et al. SDF-1/CXCR4 signalling is involved in blood vessel growth and remodelling by intussusception. *J. Cell. Mol. Med.* 2019;23(6):3916–3926. DOI: 10.1111/jcmm.14269.
- Cheng M., Huang K., Zhou J., Yan D., Tang Y.-L., Zhao T.C. et al. A critical role of Src family kinase in SDF-1/CXCR4-mediated bone-marrow progenitor cell recruitment to the ischemic heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2015;81:49–53. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.01.024.
- Liu Z.-J., Velazquez O.C. Hyperoxia, endothelial progenitor cell mobilization, and diabetic wound healing. *Antioxid. Redox. Signal.* 2008;10(11):1869–1882. DOI: 10.1089/ars.2008.2121.
- Poveshchenko A.F., Konenkov V.I. Mechanisms and factors of angiogenesis. Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk. 2010;41(2):68–89 (In Russ.).
- Yang C., Hwang H.H., Jeong S., Seo D., Jeong Y., Lee D.Y. et al. Inducing angiogenesis with the controlled release of nitric oxide from biodegradable and biocompatible copolymeric nanoparticles. *Int. J. Nanomedicine*. 2018;13:6517–6530. DOI: 10.2147/IJN.S174989.
- Perkins L.A., Anderson C.J., Novelli E.M. Targeting P-selectin adhesion molecule in molecular imaging: P-selectin expression as a valuable imaging biomarker of inflammation in cardiovascular disease. *J. Nucl. Med.* 2019;60(12):1691–1697. DOI: 10.2967/jnumed.118.225169.

Информация о вкладе авторов

Денисенко О.А., Чумакова С.П. – сбор и обработка материала, написание текста.

Уразова О.И., Чумакова С.П. – редакционная и научная правка.

Information on author contributions

Denisenko O.A. and Chumakova S.P. – data search and processing, writing the text of the manuscript.

Urazova O.I. and Chumakova S.P. – editing and scientific revision of the manuscript.

Сведения об авторах

Денисенко Ольга Анатольевна, врач клинической лабораторной диагностики, Томский региональный центр крови. ORCID 0000-0003-4524-8491.

E-mail: olga-muraveinik@yandex.ru.

Information about the authors

Olga A. Denisenko, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Tomsk Regional Blood Center. ORCID 0000-0003-3468-6154.

E-mail: olga-muraveinik@yandex.ru.

Чумакова Светлана Петровна, д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-3468-6154.

E-mail: chumakova_s@mail.ru.

Уразова Ольга Ивановна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой патофизиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем, Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники. ORCID 0000-0002-9457-8879.

E-mail: urazova72@yandex.ru.

___ Денисенко Ольга Анатольевна, <u>e-mail: olga-muraveinik@yandex.ru.</u>

Поступила 14.03.2021

Svetlana P. Chumakova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-3468-6154.

E-mail: chumakova s@mail.ru.

Olga I. Urazova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University; Professor, Department of Complex Information Security of Computer Systems, Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics. ORCID 0000-0002-9457-8879.

E-mail: urazova72@yandex.ru.

Olga A. Denisenko, e-mail: olga-muraveinik@yandex.ru.

Received March 14, 2021