

## ОГЛЯДИ

# Постнатальные эндотелиальные прогениторные клетки как биологические маркеры неоангиогенеза и реэндотелизации



А.Е. Березин, А.А. Кремзер

Запорожский государственный медицинский университет

Обсуждены основные механизмы дифференцировки и мобилизации постнатальных эндотелиальных прогениторных клеток. Приведены основные сведения об их участии в регуляции процессов неоангиогенеза и реэндотелизации. Рассмотрена возможность оценки уровня циркулирующих постнатальных эндотелиальных прогениторных клеток как маркера дисфункции эндотелия, васкулярного повреждения и риска наступления неблагоприятных клинических исходов.

**Ключевые слова:** постнатальные прогениторные клетки, неоангиогенез, реэндотелизация, прогноз, клиническое значение.

Прогениторные постнатальные клетки являются результатом эволюции короткоживущих репопулирующих стволовых клеток, отличающихся мультипотентной пластичностью, и детерминированные к дифференцировке в определенный тип клеток-прекурсоров, а затем в клетки определенных линий (рис. 1). Основной биологической ролью постнатальных прогениторных клеток является непосредственное участие и регуляция процессов репарации тканей, неоваскуляризации, неоангиогенеза, опухолевого роста [36]. Среди основных индукторов мобилизации прогениторных клеток рассматривают апоптозные тельца, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, некоторые хемокины и интерлейкины с противовоспалительным потенциалом, васкулярный эндотелиальный фактор роста 1 [2, 13, 31, 47]. Кроме того, некоторые механические факторы, такие как повышение напряжения сдвига на эндотелии или гиперволемиа, способны повышать пролиферативный потенциал прогениторных клеток [44]. Напротив, многие представители суперсемейства фак-

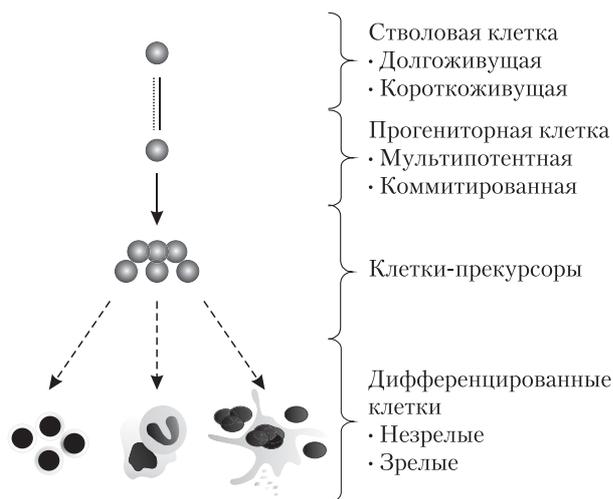
тора некроза опухолей, микроРНК<sub>107</sub> и хемокины (фактор ингибирования миграции макрофагов) обладают выраженной способностью к супрессии дифференцирующего потенциала прогениторных клеток [12, 20, 40].

Первоначально предполагалось, что дифференцировка ангиобластов в эндотелиоциты является исключительным атрибутом эмбриогенеза [3]. В последующем оказалось, что гематопоэтические прогениторные постнатальные клетки, экспрессирующие миелоидный маркер CD34<sup>+</sup>, способны *ex vivo* приобретать фенотип эндотелиоцитов, в связи с чем и получили название «эндотелиальные прогениторные клетки» (ЭПГ) [49].

После появления доказательства костномозгового происхождения циркулирующих ЭПГ последние было принято идентифицировать как циркулирующие эндотелиальные костномозговые прогениторные клетки (ЦЭКМПК). Однако к настоящему времени стало известно, что источником циркулирующих ЭПГК могут являться не только немногочисленные гемопоэтические стволовые клетки, в том числе и локализованные в периферических тканях, но и циркулирующие прогениторные иных популяций, клетки миелоидного ряда, дифференцирующиеся в эндотелиоциты (рис. 2). Последние благодаря своеобразной фор-

Стаття надійшла до редакції 21 лютого 2013 р.

Березін Олександр Євгенович, д. мед. н., проф. кафедри 69000, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26



**Рис. 1.** Популяция постнатальных стволовых, прогениторных и дифференцированных клеток

ме получили название spindle-like cells — шпindel-подобные клетки [37]. Таким образом, циркулирующие ЭПГК не являются результатом дифференцировки одной линии мультипотентных клеток костномозгового происхождения, а представлены многочисленным пулом клеток, экспрессирующим различные антигенные детерминанты, свойственные как гемопоэтическому, так и мезенхимальному росту [5].

### Идентификация постнатальных прогениторных клеток

Постнатальные стволовые клетки представлены двумя основными линиями: гемопоэтическими и мезенхимальными, которые идентифицируются практически во всех тканях организма человека, сохраняя при этом высокую пролиферативную активность. Вместе с тем наиболее высокая пластичность в отношении направления дифференцировки присуща костномозговым постнатальным стволовым клеткам. Регионарные (тканевые) стволовые клетки не всегда рассматривают как самостоятельную плюрипотентную линию, способную к высокой дифференцировке [39].

К настоящему времени разработаны критерии идентификации стволовых и прогениторных клеток (ISHAGE критерии — International Society for Hematotherapy and Graft Engineering, 1996). Установлено, что гемопоэтические стволовые клетки должны соответствовать критериям  $CD34^{+/-}CD133$ ,  $CD45_{dim}$  и обычно имеют фенотип  $CD34^{+}$ ,  $CD38^{-}$ ,  $CD45RA^{+}$ ,  $Thy-1^{-}$ ,  $HLA-DR^{+}$ . Однако последний может отличаться у стволовых клеток, выделенных из различных источников. Так, для стволовых гемопоэтических клеток пуповинной крови не характерны  $HLA-DR$ -антигены и, наоборот, час-

то встречаются клетки, экспрессирующие  $CD34^{+}$  и не несущие линейные антигены  $CD34^{+}/Lin^{-}$ . Кроме того, большинство  $CD34^{+}/Lin^{-}/CD38^{-}$  гемопоэтических стволовых клеток периферической крови и нормального костного мозга человека экспрессируют миелоидные маркеры:  $CD33$ ,  $CD13$ ,  $CD123$ .

Мезенхимальные стволовые клетки представляют собой популяцию плюрипотентных клеток мезодермального роста, способных дифференцироваться в направлении хондроцитов, остеобластов, адипоцитов, гепатоцитов, альвеолярных и ряда других стромальных клеток. Основными антигенными детерминантами мезенхимальных стволовых клеток являются  $SH2$ ,  $SH3$ ,  $CD29$ ,  $CD44$ ,  $CD73$ ,  $CD90$ ,  $CD106$ ,  $CD120a$ ,  $CD124$ . При этом в отличие от гемопоэтической линии стволовых клеток мезенхимальные не экспрессируют миелоидные маркеры  $CD14$ ,  $CD34$ ,  $CD45$  и  $CD68$ . В отличие от плюрипотентных постнатальных стволовых клеток прогениторные клетки стойко экспрессируют на поверхности биомембран ряд биомаркеров, позволяющих проводить соответствующую идентификацию этого клеточного пула. Так,  $CD34$  является основным трансмембранным протеином, широко представленным на мембранах циркулирующих ЭПГК гемопоэтического и мезенхимального ряда. Полагают, что  $CD34^{+}$ -прогениторные клетки дифференцируются в направлении двух основных линий, относящихся к субпопуляциям коммитированных клеток, а именно: клеток периферической крови и эндотелиальных. При этом ЦЭКМПК наряду с маркерами гемопоэтических стволовых клеток  $CD34^{+}$  и  $CD133^{+}$  экспрессировали маркеры, присущие эндотелиоцитам, такие как  $VEGFR2$  (vascular endothelial growth factor receptor-2 — рецептор 2-го типа для васкулярного эндотелиального фактора роста) [8, 50]. Необходимо отметить, что  $CD34^{+}$ , в отличие от  $CD133^{+}$ , не рассматривают как дифференциальный критерий ЦЭКМПК [21].

В то же время  $CD133^{+}$ , известный также как проминин или AC133, экспрессируется на поверхности гемопоэтических стволовых клеток и обычно отсутствует у зрелых эндотелиоцитов и моноцитов [18]. Полагают, что фенотип  $CD133^{+}VEGFR2^{+}$  чаще всего присущ незрелым циркулирующим ЭПГ, тогда как комплекс  $CD34^{+}VEGFR2^{+}$  может идентифицироваться и у незрелых эндотелиоцитов. С другой стороны, миелоидный комплекс  $CD14^{+}/CD34^{-}$  может коэкспрессироваться вместе с эндотелиоцитарными маркерами на поверхности циркулирующих зрелых эндотелиоцитов [33]. Кроме того,  $CD14^{+}$ , характерный для мононуклеарных клеток, иногда детектируется вместе с эндотелиальными маркерами на поверхности эндотелиоцитов в зоне неоваскуляризации или неоангиогенеза [17].

Полагают, что эти сведения представляют собой наглядный пример возможности дифференци-

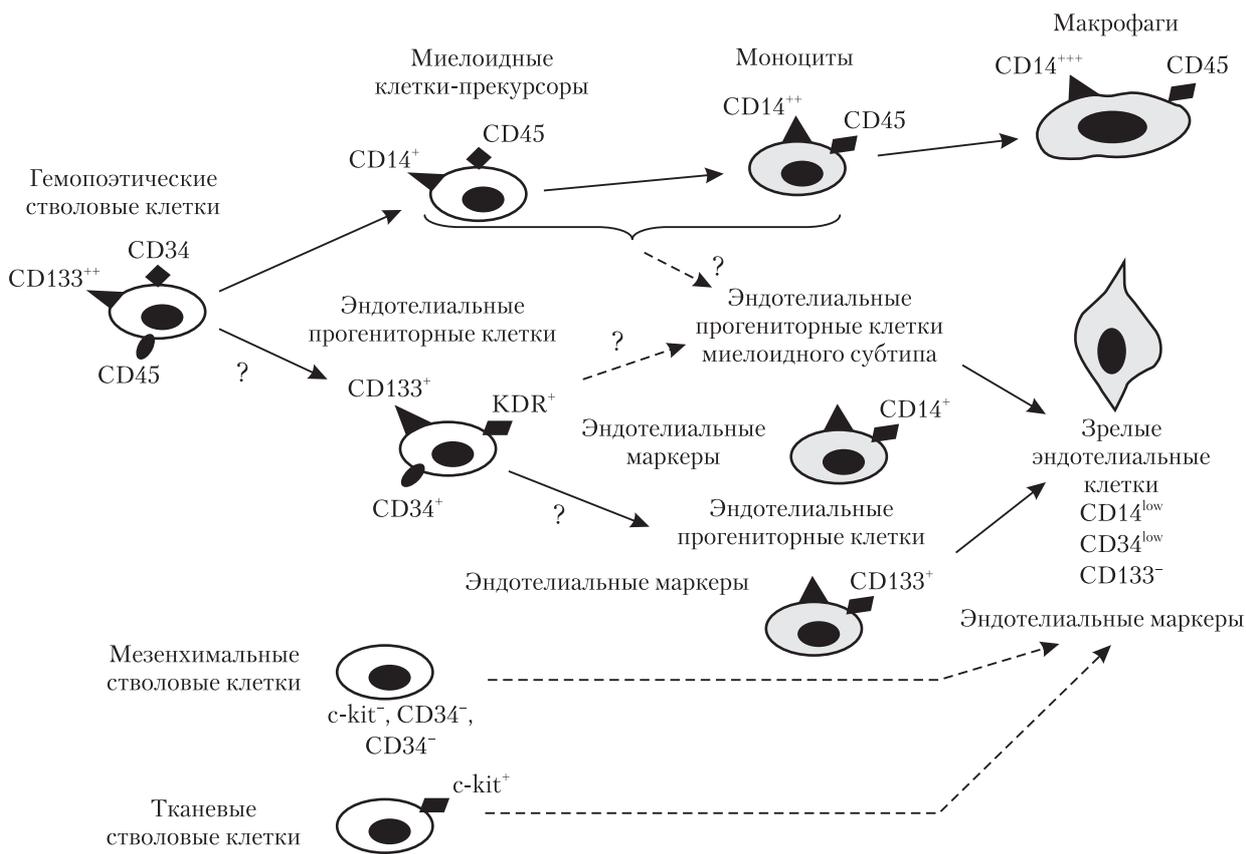


Рис. 2. Дифференцировка стволовых клеток в эндотелиальные прогениторные клетки и зрелые эндотелиоциты

ровки миелоидных клеток в клетки эндотелиоцитарной линии [50]. Однако миелоидный комплекс CD14<sup>+</sup>/CD34 не пригоден для идентификации ЭПГ клеток. Полагают, что циркулирующие ЭПГ клетки, экспрессирующие негемопоэтические маркеры CD34<sup>+</sup>/CD45<sup>-</sup>, обладают наибольшей способностью к дифференцировке в зрелые эндотелиоциты. С другой стороны, более высокая ангиопоэтическая активность присуща ЭПГК с фенотипом CD14<sup>+</sup>/Tie-2/VEGFR2. В целом многие исследователи согласны с тем, что функциональная способность ЭПГК к стимуляции процессов эпителизации и неоангиогенеза не является атрибутом их происхождения и непосредственно не связана с их фенотипом [24, 27, 29, 43].

**Биологическое значение прогениторных эндотелиальных постнатальных клеток как модуляторов процессов реэпителизации и неоангиогенеза**

В настоящее время наиболее популярна гипотеза о реактивации локальных (тканевых) стволовых клеток и мобилизации костномозговых стволовых клеток с последующей трансформацией их в ЭПГК под влиянием различных модуляторных сигналов, реализующихся в ответ на повреждение тканей, изменение микроокружения стволовых клеток

или ростковых стимулов [14]. ЭПГК с мононуклеарным фенотипом обладают большей пластичностью в отношении артериогенеза и неоваскуляризации, тогда как аналогичные клетки мезенхимального происхождения, по мнению исследователей, в большей мере опосредуют восстановление пула эндотелиоцитов и потенцируют реэндотелизацию [22]. В то же время в экспериментальных условиях получены подтверждения того, что блокирование VEGF-позитивных гемопоэтических клеток-прекурсоров существенно ограничивало прогрессирование опухолей и неоангиогенез [19, 30]. Экспериментальными исследованиями установлено, что функциональная активность прогениторных эндотелиальных клеток, связанная, в частности, с их способностью синтезировать азота оксид, активировать АМФ-зависимую протеинкиназу и серин/треонинкиназу Pim-1, существенно превосходит таковую у зрелых эндотелиоцитов [15]. С другой стороны, при ряде заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, атеротромбоз, гиперлипидемия, мозговой инсульт, мигрень, эмфизема легких, легочная артериальная гипертензия, цирроз печени, при которых дисфункцию эндотелия рассматривают в качестве одного из важнейших патогенетических механизмов, функциональная способность ЭПГК, как и возможнос-

ти для их мобилизации, существенным образом снижаются [6, 23, 26, 35, 46].

В то же время, основные механизмы, опосредующие ангиопоэтическое влияние прогениторных эндотелиальных клеток, не вполне ясны [34, 45]. Сформировавшаяся точка зрения на этот вопрос основывается на том, что индуцированный неоангиогенез и реэпителизация не являются атрибутами дальнейшей дифференцировки мобилизованных прогениторных клеток, а реализуются за счет продукции ангиогенных и ростковых факторов паракринной природы, таких как VEGF (васкулярный эндотелиальный фактор роста), FGF (фактор роста фибробластов), G-CSF (гранулоцитарный колониальный фактор роста), а также, вероятно, хемокины (RANTES, ИЛ-6) и сфингозин-1-фосфат [4, 9, 32, 41]. При этом такие описанные ранее процессы, модулированные тканевыми стволовыми клетками, как homing, аттракция, адгезия, миграция, пролиферация и кооперация, скорее всего, инициированы хемокинами, продуцируемыми прогениторными циркулирующими клетками, оказывающими таким образом своеобразный эффект «прекондиционирования» в отношении первых [1, 13, 28]. Именно с последним, вероятнее всего, и связан далеко не однозначный результат попыток клинического использования стволовых клеток при острых коронарных синдромах и критической ишемии конечностей [7, 8, 11, 46]. Во всяком случае, патогенетические механизмы дифференцировки рекрутированных эндотелиальных прогениторных клеток в монослой зрелых эндотелиоцитов изучены более подробно. Полагают, что инициирующим моментом, лежащим в основе адгезии и трансэндотелиальной миграции различных гемопоэтических клеток, включая эндотелиальные прогениторные, являются стимуляция синтеза и представления на поверхности как клеток-прекурсоров, так и зрелых эндотелиоцитов субъединиц  $\beta_2$ - (CD18/CD11) и  $\alpha_4\beta_1$ -интегринов и рецепторов к ним [30]. Последние обеспечивают реализацию адгезивных качеств клеток гемопоэтических и мезенхимальных линий за счет вовлечения специфических лигандов, таких как E- и P-селектинов [9]. В целом большинство исследователей согласны с тем, что именно циркулирующие прогениторные клетки различ-

ных линий способны к стимуляции процессов ре-эндотелизации преимущественно за счет активизации пролиферативного потенциала тканевых стволовых клеток и дифференцировки прогениторных клеток моноцитарного происхождения [42, 49].

### Диагностическое значение циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток различных линий

Установлено, что циркулирующие ЭПГК фенотипов CD34<sup>+</sup>/CD45<sup>-</sup> и CD14<sup>+</sup>/Tie-2/VEGFR2 наиболее активно мобилизуются при эндотелиальном повреждении, а их концентрация в периферической крови тесно ассоциируется не только с тяжестью атеросклеротического поражения и дисфункцией эндотелия артерий, но и с вероятностью наступления неблагоприятных клинически значимых атеротромботических событий [10, 50]. Кроме того, обнаружена ассоциация между выраженностью дисфункции эндотелия коронарных артерий, с одной стороны, и снижением количества циркулирующих CD34<sup>+</sup> CD45dim VEGFR2<sup>-</sup> и CD34<sup>+</sup> CD45dim CD133<sup>+</sup> VEGFR2<sup>-</sup>-клеток, с другой [6]. В общей популяции уровень циркулирующих CD34<sup>+</sup>/CD45 ЭПГК позитивно коррелирует с ожирением и количеством иных традиционных факторов кардиоваскулярного риска, а также гипертрофией левого желудочка [17, 48]. В когорте больных сахарным диабетом 2 типа обнаружена прямая ассоциация между количеством циркулирующих ЭПГК и интенсивностью оксидантного стресса [13]. При этом аналогичная зависимость была выявлена у родственников пробандов первой степени родства без документированного сахарного диабета [13]. Кроме того, в ряде исследований обнаружена зависимость между позитивным влиянием некоторых лекарственных средств, таких как статины, в отношении реверсии дисфункции эндотелия и повышением пула мобилизованных циркулирующих ЭПГК [49]. Вместе с тем, диагностическое и прогностическое значение циркулирующего уровня различных субпопуляций ЭПГК не в полной мере установлено, что диктует необходимость в продолжении исследований в этом направлении.

### Литература

1. Adams G.B., Chabner K.T., Foxall R.B. et al. Heterologous cells cooperate to augment stem cell migration, homing, and engraftment // *Blood*.— 2003.— 101.— P. 45–51.
2. Aguirre A., Gonzalez A., Navarro M. et al. Control of microenvironmental cues with a smart biomaterial composite promotes endothelial progenitor cell angiogenesis // *Eur. Cell. Mater.*— 2012.— 24.— P. 90–106.
3. Asahara T., Murohara T., Sullivan A. et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis // *Science*.— 1997.— 275.— P. 964–967.
4. Askari A.T., Unzek S., Popovic Z.B. et al. Effect of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy // *Lancet*.— 2003.— 362.— P. 697–703.
5. Bayes-Genis A., Galvez-Monton C., Prat-Vidal C., Soler-Botija C. Cardiac adipose tissue: A new frontier for cardiac regeneration? // *Int. J. Cardiol.*— 2012.— Jun 16. [Epub ahead of print].

6. Boilson B.A., Kiernan Th.J., Harbuzariu A. et al. Circulating CD34<sup>+</sup> Cell Subsets in Patients with Coronary Endothelial Dysfunction // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*— 2008.— 5 (8).— P. 489–496.
7. Bompais H., Chagraoui J., Cannon X. et al. Human endothelial cells derived from circulating progenitors display specific functional properties as compared to mature vessel wall endothelial cells // *Blood.*— 2003.— 20.— P. 20.
8. Bonello L., Harhour K., Baumstarck K. et al. Mobilization of CD34<sup>+</sup>KDR<sup>+</sup> endothelial progenitor cells predicts target lesion revascularization. *J. Thromb. Haemost.*— 2012.— Jul 16. [Epub ahead of print].
9. Bowden R.A., Ding Z.M., Donnachie E.M. et al. Role of alpha4 integrin and VCAM-1 in CD18-independent neutrophil migration across mouse cardiac endothelium // *Circ. Res.*— 2002.— 90.— P. 562–569.
10. Bozdog-Turan I., Turan R.G., Paranskaya L. et al. Correlation between the functional impairment of bone marrow-derived circulating progenitor cells and the extend of coronary artery disease // *J. Transl. Med.*— 2012.— 10 (1).— P. 143.
11. Britten M.B., Abolmaali N.D., Assmus B. et al. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging // *Circulation.*— 2003.— 108.— P. 2212–2218.
12. Chen C.H., Chang L.T., Tung W.C. et al. Levels and values of circulating endothelial progenitor cells, soluble angiogenic factors, and mononuclear cell apoptosis in liver cirrhosis patients // *J. Biomed. Sci.*— 2012.— 19 (1).— P. 66.
13. Chen S.C., Song G.Y., Sun Y., Liu N. The relationship between oxidative stress and endothelial progenitor cells count in the first-degree relatives of diabetes mellitus // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.*— 2012.— 51 (3).— P. 197–200.
14. Chen Y.T., Cheng B.C., Ko S.F. et al. Value and level of circulating endothelial progenitor cells, angiogenesis factors and mononuclear cell apoptosis in patients with chronic kidney disease // *Clin. Exp. Nephrol.*— 2012.— Jul 20. [Epub ahead of print].
15. Crosby J.R., Kaminski W.E., Schattman G. et al. Endothelial cells of hematopoietic origin make a significant contribution to adult blood vessel formation // *Circ. Res.*— 2000.— 87.— P. 728–730.
16. Diaz-Perez E., Radojkovic C., Aguilera V. et al. L-arginine transport and nitric oxide synthesis in human endothelial progenitor cells // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 2012.— Jul 23. [Epub ahead of print].
17. Fabbri-Arrigoni F.I., Clarke L., Wang G. et al. Levels of circulating endothelial cells and colony-forming units are influenced by age and dyslipidemia // *Pediatr. Res.*— 2012.— Jun 12. [Epub ahead of print].
18. Fujiyama S., Amano K., Uehira K. et al. Bone marrow monocyte lineage cells adhere on injured endothelium in a monocyte chemoattractant protein-1-dependent manner and accelerate reendothelialization as endothelial progenitor cells // *Circ. Res.*— 2003.— 93.— P. 980–989.
19. Gehling U.M., Ergun S., Schumacher U. et al. In vitro differentiation of endothelial cells from AC133-positive progenitor cells // *Blood.*— 2000.— 95.— P. 3106–3112.
20. Grant M.B., May W.S., Caballero S. et al. Adult hematopoietic stem cells provide functional hemangioblast activity during retinal neovascularization // *Nat. Med.*— 2002.— 8.— P. 607–612.
21. Grieb G., Simons D., Eckert L. et al. Levels of macrophage migration inhibitory factor and glucocorticoids in chronic wound patients and their potential interactions with impaired wound endothelial progenitor cell migration // *Wound Repair Regen.*— 2012.— Jul 19. [Epub ahead of print].
22. Handgretinger R., Gordon P.R., Leimig T. et al. Biology and plasticity of CD133<sup>+</sup> hematopoietic stem cells // *Ann N.Y. Acad. Sci.*— 2003.— 996.— P. 141–151.
23. Heil M., Ziegelhoeffer T., Pipp F. et al. Blood monocyte concentration is critical for enhancement of collateral artery growth // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*— 2002.— 283.— P. H2411–H2419.
24. Huang C.Y., Shih C.M., Tsao N.W. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor improves neovascularization by increasing circulating endothelial progenitor cells // *Br. J. Pharmacol.*— 2012.— Jul 12. [Epub ahead of print].
25. Isner J.M., Asahara T. Angiogenesis and vasculogenesis as therapeutic strategies for postnatal neovascularization // *J. Clin. Invest.*— 1999.— 103.— P. 1231–1236.
26. Kang H.J., Kim J.Y., Lee H.J. et al. Magnetic bionanoparticle enhances homing of endothelial progenitor cells in mouse hindlimb ischemia // *Korean Circ. J.*— 2012.— 42 (6).— P. 390–396.
27. Kawamoto A., Gwon H.C., Iwaguro H. et al. Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia // *Circulation.*— 2001.— 103.— P. 634–637.
28. Kimura T., Boehmler A.M., Seitz G. et al. The sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor agonist FTY720 supports CXCR4-dependent migration and bone marrow homing of human CD34<sup>+</sup> progenitor cells // *Blood.*— 2004.— 26.— P. 26.
29. Kocher A.A., Schuster M.D., Szabolcs M.J. et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function // *Nat. Med.*— 2001.— 7.— P. 430–436.
30. Kollet O., Spiegel A., Peled A. et al. Rapid and efficient homing of human CD34(+)CD38(-/low)CXCR4(+) stem and progenitor cells to the bone marrow and spleen of NOD/SCID and NOD/SCID/B2m (null) mice // *Blood.*— 2001.— 97.— P. 3283–3291.
31. Kononkov V.I., Pokushalov E.A., Poveshchenko O.V. et al. Phenotype of peripheral blood cells mobilized by granulocyte colony-stimulating factor in patients with chronic heart failure // *Bull. Exp. Biol. Med.*— 2012.— 153 (1).— P. 124–128.
32. Lapidot T. Mechanism of human stem cell migration and repopulation of NOD/SCID and B2mnull NOD/SCID mice. The role of SDF-1/CXCR4 interactions // *Ann. NY Acad. Sci.*— 2001.— 938.— P. 83–95.
33. Leor J., Marber M. Endothelial progenitors: a new Tower of Babel? // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2006.— 48.— P. 1588–1590.
34. Li F.Y., Lam K.S., Tse H.F. et al. Endothelium-Selective Activation of AMP-Activated Protein Kinase Prevents Diabetes-Induced Impairment in Vascular Function and Re-Endothelialization via Induction of Heme Oxygenase-1 in // *Mice. Circulation.*— 2012.— Jul 31. [Epub ahead of print].
35. Li G.Q., Yang Y., Ke D.Z. et al. Association of Circulating Endothelial Progenitor Cells (CD14<sup>+</sup>-EPC) With Renal Function in Patients With Coronary Artery Disease // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*— 2012.— Jul 12. [Epub ahead of print].
36. Li X., Song Y., Wang D. et al. LIF maintains progenitor phenotype of endothelial progenitor cells via Kruppel-like factor 4 // *Microvasc. Res.*— 2012.— Jul 23. [Epub ahead of print].
37. Lin Y., Weisdorf D.J., Solovey A., Hebbel R.P. Origins of circulating endothelial cells and endothelial outgrowth from blood // *J. Clin. Invest.*— 2000.— 105.— P. 71–77.
38. Llevadot J., Murasawa S., Kureishi Y. et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells // *J. Clin. Invest.*— 2001.— 108.— P. 399–405.
39. Matri M., Shah Z., McLaughlin T. et al. Activation of Toll-like receptor 3 (TLR3) amplifies mesenchymal stem cell trophic factors and enhances therapeutic potency // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*— 2012.— Jul 25. [Epub ahead of print].
40. Meng S., Cao J., Wang L. et al. MicroRNA 107 partly inhibits endothelial progenitor cells differentiation via HIF-1 $\beta$  // *PLoS One.*— 2012.— 7 (7).— P. e40323.
41. Mozdil A., Jones D., Arnous S. et al. The effects of age, disease state and granulocyte-colony stimulating factor on progenitor cell count and function in patients undergoing cell therapy for cardiac disease // *Stem. Cells Dev.*— 2012.— Jul 26. [Epub ahead of print].
42. Muller W.A. Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response // *Lab. Invest.*— 2002.— 82.— P. 521–533.
43. Murohara T., Ikeda H., Duan J. et al. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization // *J. Clin. Invest.*— 2000.— 105.— P. 1527–1536.
44. Obi S., Masuda H., Shizuno T. et al. Fluid shear stress induces differentiation of circulating phenotype endothelial progenitor cells // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*— 2012.— Jun 27. [Epub ahead of print].
45. Parker S.J., Didier D.N., Karcher J.R. et al. Bone marrow mononuclear cells induce beneficial remodeling and reduce diastolic dysfunction in the left ventricle of hypertensive SS/MCWi rats // *Physiol. Genomics.*— 2012.— Jul 31. [Epub ahead of print].
46. Ravi S., Caves J.M., Martinez A.W. et al. Effect of bone marrow-derived extracellular matrix on cardiac function after ischemic injury // *Biomaterials.*— 2012.— Jul 21. [Epub ahead of print].
47. Singh N., Van Craeyveld E., Tjwa M. et al. Circulating apoptotic endothelial cells and apoptotic endothelial microparticles independently predict the presence of cardiac allograft vasculopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2012.— 60 (4).— P. 324–331.
48. Tsai T.H., Chai H.T., Sun C.K. et al. Obesity suppresses circulating level and function of endothelial progenitor cells and heart function // *J. Transl. Med.*— 2012.— 10 (1).— P. 137.
49. Urbich C., Dimmeler S. endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology // *Circ. Res.*— 2004.— 95.— P. 343–353.
50. Yoder M.C. Human endothelial progenitor cells // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*— 2012.— 2 (7).— a006692.

## Постнатальні ендотеліальні прогеніторні клітини як біологічні маркери неоангіогенезу та реендотелізації

**О.Є. Березін, О.О. Кремзер**

В огляді обговорено головні механізми диференціації та мобілізації постнатальних ендотеліальних прогеніторних клітин. Наведено основні дані щодо їх участі у регулюванні процесів неоангіогенезу та реендотелізації. Розглянуто можливість оцінки рівня циркулюючих постнатальних ендотеліальних прогеніторних клітин як маркера ендотеліальної дисфункції, васкулярного ураження і ризику виникнення несприятливих клінічних наслідків.

**Ключові слова:** постнатальні прогеніторні клітини, неоангіогенез, реендотелізація, прогноз, клінічне значення.

## Postnatal endothelial progenitor cells as biological markers of neoangiogenesis and reendothelization

**A.E. Berezin, A.A. Kremzer**

The basic mechanisms of differentiation and mobilization of postnatal endothelial progenitor cells are discussed in the review. The main data regarding their role in regulation of neoangiogenesis and reendothelization are presented. Possibilities of estimating the levels of cycling postnatal endothelial progenitor cells as markers of endothelial dysfunction, vascular damage and risk of adverse clinical outcomes are considered.

**Key words:** postnatal progenitor cells, neoangiogenesis, reendothelization, prognosis, clinical implication.