

УДК 612.11-611.438+616-006.04

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ ПРОГЕНИТОРНЫЕ КЛЕТКИ И НЕОВАСКУЛОГЕНЕЗ

© 2012 г. О. В. Повещенко, А. Ф. Повещенко, В. И. Коненков

*Научно-исследовательский институт клинической  
и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск  
E-mail: lymphology@soramn.ru*

Установлено, что эндотелиальные прогениторные клетки (endothelial progenitor cells – EPC) играют важную роль в поддержании эндотелиальной целостности и постнатальной неоваскуляризации тканей взрослого организма. Показано, что образование новых сосудов может осуществляться как за счет ангиогенеза, так и путем васкулогенеза из EPC. В обзоре представлены данные о гетерогенности популяции EPC, которые идентифицируются по различным маркерам и обладают разным пролиферативным и функциональным потенциалом. Эти клетки не только увеличивают неоваскуляризацию тканей после травмы/повреждения, но и являются потенциальными кандидатами для терапевтического ангиогенеза.

*Ключевые слова:* ангиогенез, васкулогенез, фактор роста эндотелия сосудов, хоминг.

### ВВЕДЕНИЕ

Эндотелиальные прогениторные клетки представляют собой уникальную фракцию клеток, которые, подобно эмбриональным ангиобластам, способствуют формированию сосудов в постнатальном периоде. Процесс дифференцировки эндотелиальных предшественников в эндотелиальные клетки и образование примитивной капиллярной сети назван васкулогенезом.

До недавнего времени считалось, что во взрослом организме неоваскуляризация осуществляется за счет двух процессов: ангиогенеза – развития коллатеральных сосудов, и ангиогенеза – развития новых капилляров путем миграции и пролиферации пресуществующих дифференцированных эндотелиальных клеток [8]. Но Асахара в 1997 г. [3] показал, что популяция гемопоэтических CD34<sup>+</sup> клеток костномозгового происхождения, выделенных из периферической крови человека, способна дифференцироваться *in vitro* в клетки с фенотипом зрелых эндотелиальных клеток и приводит к реваскуляризации *in vivo* в ответ на острую тканевую ишемию. Таким образом, во взрослом организме образование новых сосудов может происходить не только путем ангиогенеза, но и васкулогенеза. В 1998 г. Ши [50] впервые выделил из циркулирующих мононуклеарных клеток популяцию незрелых эндотелиальных клеток. Клетки-предшественники,

участвующие в васкулогенезе у взрослых, были названы эндотелиальными прогениторными клетками (endothelial progenitor cells – EPC). Для идентификации EPC из периферической крови Асахара использовал 2 маркера: маркер гемопоэтических предшественников – CD34 и зрелых эндотелиальных клеток – рецептор фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor receptor-2 – VEGFR-2/kinase insert domain – containing receptor – KDR).

С этих отправных работ началось исследование и определение роли циркулирующих EPC в восстановлении поврежденного эндотелия сосудов и ангиогенеза при опухолевом росте. В экспериментальных моделях ишемии миокарда и нижних конечностей на грызунах показано, что EPC способствуют формированию сосудистой сети в поврежденных тканях [14, 44, 67]. Проводимые клинические исследования показали эффективность клеток костного мозга и EPC периферической крови при ишемических заболеваниях [31, 35, 46, 47].

Кроме того, циркулирующие EPC представляют интерес как диагностический и прогностический биомаркер сердечно-сосудистых заболеваний. Пониженный уровень циркулирующих EPC коррелирует с повышенным риском возникновения ишемической болезни сердца и инфаркта [10, 15, 63]. Показано, что у пациентов с гипертонической болезнью уровень систолического давления

негативно коррелирует с количеством EPC [62], у пациентов с диабетом и инсультом количество EPC также снижено [6].

### ХАРАКТЕРИСТИКА И ИСТОЧНИКИ EPC

EPC в начале были выделены из костного мозга и периферической крови и характеризовались экспрессией поверхностных маркеров CD34, и/или CD133, и VEGFR-2. CD34, маркер гемопоэтических клеток, используется для идентификации и эндотелиальных прогениторных клеток, поскольку оба типа клеток происходят из общего предшественника-гемангиобласта [42]. CD34 экспрессируется в незначительном количестве и на зрелых эндотелиальных клетках. Другим наиболее примитивным маркером гемопоэтических клеток является CD133, который, в отличие от CD34, экспрессируется только на незрелых типах клеток [16]. VEGFR-2 является маркером зрелых эндотелиальных клеток, опосредует сигнал фактора роста эндотелия сосудов. Только 0.1–0.4% CD34<sup>+</sup> клеток костного мозга и периферической крови после мобилизации гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Granulocyte Colony Stimulating Factor – G-CSF) экспрессируют маркер VEGFR-2 [71]. Некоторые авторы выделяют две субпопуляции EPC: более примитивные CD133<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>VEGFR-2<sup>+</sup> и более зрелые CD133<sup>-</sup>CD34<sup>+</sup>VEGFR-2<sup>+</sup> [16].

Таким образом, эндотелиальные предшественники костномозгового происхождения являются главными кандидатами на поддержание и восстановление сосудов и характеризуются триадой маркеров CD34, CD133 и VEGFR-2. Но периферическая кровь содержит эндотелиальные прогениторные клетки и миелоидного (моноцитарного) происхождения, не экспрессирующие маркер гемопоэтических клеток CD34 и имеющие фенотип CD14<sup>+</sup>CD34<sup>-</sup>, которые также могут дифференцироваться в эндотелиальные клетки *in vitro* и образовывать сосудистую сеть *in vivo* [5].

CD14<sup>+</sup>, так же как и CD14<sup>-</sup> клетки (известные также как ранне- и позднерастущие EPC), выделенные из периферической крови и культивированные *in vitro*, в процессе дифференцировки в зрелые эндотелиальные клетки экспрессируют одинаковые маркеры, обладают идентичными функциональными характеристиками и способствуют неоваскуляризации в моделях *in vivo* [2,56]. Таким образом, EPC не рестриктированы по моноцитарному CD14 маркеру, но обязательным условием функциональной активности и CD14<sup>+</sup>, и CD14<sup>-</sup> клеток является экспрессия эндотелиального маркера VEGFR-2.

Ранне- и позднерастущие EPC отличаются пролиферативным потенциалом. Ранние EPC, полученные из моноцитарных клеток, имеют низкую пролиферативную активность и экспрессируют маркеры, характерные для зрелых эндотелиальных клеток. Хотя эти клетки могут встраиваться в монослой эндотелия, они недостаточно способствуют перфузии *in vivo*. Альтернативой служат поздние EPC, которые обладают большим пролиферативным потенциалом и могут в значительной степени поддерживаться в культуре. Они играют ключевую роль в неоангиогенезе *in vivo* и являются сосудоформирующими EPC [66]. Последние исследования идентифицируют эти клетки как CD34<sup>+</sup>CD45<sup>-</sup> прогениторы [54]. CD14<sup>+</sup> клетки дают начало ранним EPC, тогда как поздние EPC развиваются исключительно из CD14<sup>-</sup> субпопуляции [20, 73].

Для получения ранних и поздних EPC описаны 2 способа их выделения из периферической крови [66]. При первом способе изолированные мононуклеарные клетки культивируют в посуде, обработанной фибронектином в присутствии факторов роста, что приводит к формированию эндотелиальных колоний (колониеобразующие единицы эндотелиальных клеток) через 5–7 дней. В другом случае оценивается колониеобразование на обработанном коллагеном пластике через 14–21 день культивирования. И CD14<sup>+</sup>, и CD14<sup>-</sup> клетки периферической крови при культивировании *in vitro* в среде, обогащенной ростовыми факторами, экспрессируют маркеры зрелых эндотелиальных клеток (VEGF-R2, vWF-von Willebrand factor, eNOS-endothelial nitric oxide synthase). Функциональная способность EPC, наряду с экспрессией поверхностных маркеров и способностью формировать сосудистую сеть, оценивается по клоногенному потенциалу.

Введение EPC в моделях *in vivo* иммунокомпromетированным мышам может значительно улучшить перфузию, но только небольшое число EPC, как было показано, может встраиваться в ткани и образовывать новые капилляры [19, 70]. Следовательно, EPC способны выделять проангиогенные факторы, а те – оказывать паракринное воздействие. Эта вспомогательная функция EPC может быть ключевой в обеспечении выживания тканерезидентных клеток и усиления формирования сосудистой сети и тканевой репарации. Ранние EPC продуцируют более высокий уровень факторов роста по сравнению с поздними, что также говорит о различной роли этих двух фенотипов клеток в неоваскуляризации [55]. Поэтому, хотя ранние EPC имеют низкий уровень пролиферации, они оказывают действие на ангиогенез сек-

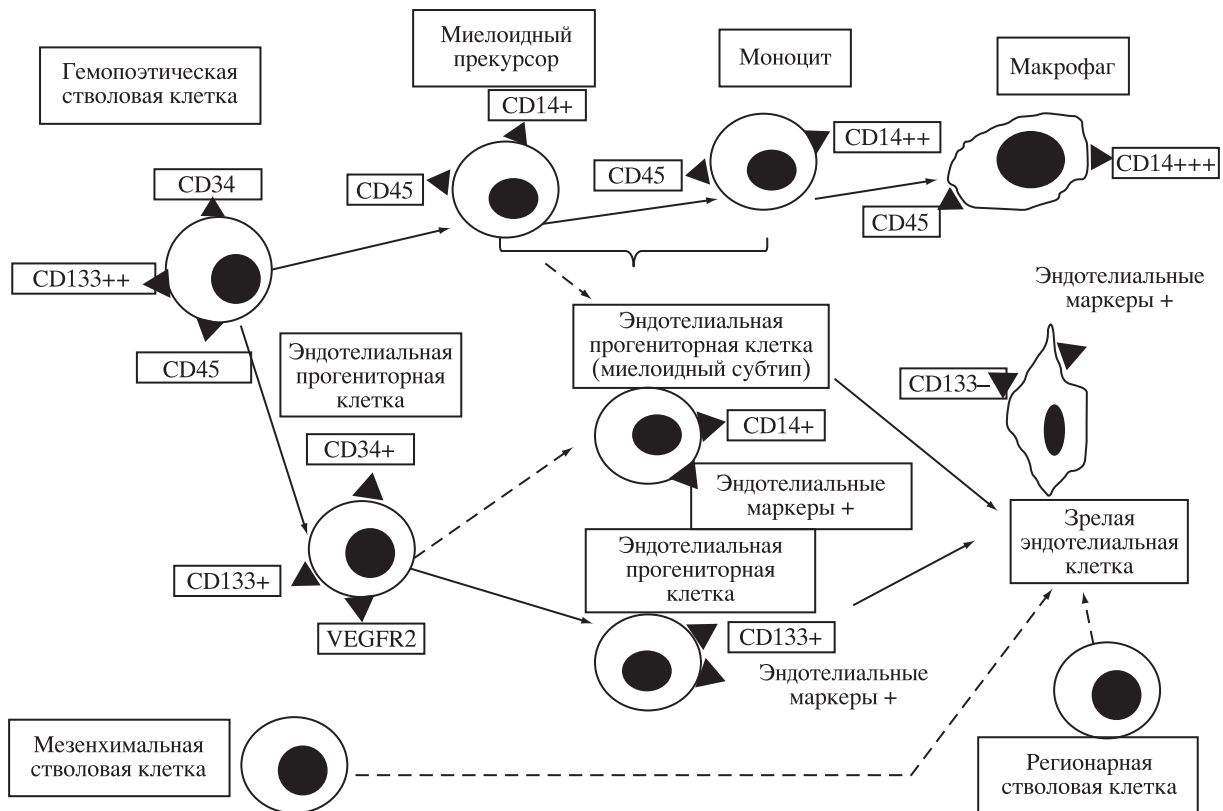


Рис. 1. Дифференцировка эндотелиальных прогениторных клеток.

рецией ангиогенных факторов роста, стимулируя пролиферацию поздних ЕРС или резидентных зрелых эндотелиальных клеток.

Имеются и спорные сообщения о том, что популяция  $CD34^+CD133^+VEGFR-2^+$  клеток не является ЕРС, а относится к примитивным гемопоэтическим прогениторам [9].

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнения, что не только костный мозг может выделять прогениторные клетки, которые могут дифференцироваться в ЕРС. Имеются данные о том, что большая часть циркулирующих в крови ЕРС (около 70%) не костномозгового происхождения [26, 28, 71]. К альтернативным ЕРС относятся мезенхимальные стромальные клетки, тканевые резидентные клетки. Показано, что мононуклеарные клетки селезенки, селективированные в ростовой среде с эндотелиальными факторами роста, приобретают эндотелиальный фенотип, формируют первичную сосудистую сеть *in vitro* и повышают реэндотелизацию в эксперименте [60, 61]. Внутривенная трансфузия ЕРС селезенки спленэктомированным животным приводит к хомингу этих клеток в область повреждения. В кишечнике и печени также содержится определенное количество тканерезидентных прогениторных кле-

ток [2]. Кроме того, в жировой ткани находятся стволовые клетки, которые секретируют большой спектр проангиогенных факторов роста и могут дифференцироваться в эндотелиальные клетки *in vitro*, а также способствовать неоваскуляризации *in vivo* [22, 49, 74]. ЕРС обнаружены и в адвентициальном слое сосудистой стенки взрослого организма [30, 69].

Таким образом, ЕРС являются гетерогенной популяцией. И фенотип, и функциональная принадлежность их могут меняться в зависимости от источника происхождения: незрелые ЕРС обладают высокой пролиферативной активностью, детерминированные ЕРС образуют новый эндотелий, а вспомогательные ЕРС продуцируют факторы роста, способствующие репарации эндотелия (рис. 1) [68]. Многие органы и ткани содержат эндотелиальные прогениторы, которые вместе составляют циркулирующий пул ЕРС.

### МОБИЛИЗАЦИЯ И МИГРАЦИЯ ЕРС

Несмотря на то, что ЕРС не костномозгового происхождения могут составлять часть циркулирующего пула ЕРС, неизвестно, как эти прогениторные клетки мигрируют в кровь. Больше

известно о механизмах выделения ЕРС из костного мозга. Ниша стволовых клеток служит специальным местом, где стволовые/прогениторные клетки находятся и в недифференцированном, покоящемся состоянии, и в дифференцированной форме [12, 64]. Вспомогательные клетки ниши взаимодействуют со стволовыми клетками и регулируют их самоподдержание и дифференцировку. Выход этих клеток из ниши и поступление в циркуляцию происходит под влиянием различных стимулов, основным из которых является гипоксия. В ответ на повреждение сосудов или физиологический стресс стволовые клетки незамедлительно мобилизуются и рекрутируются в область повреждения. VEGF является эффективным мобилизатором ЕРС и потенциальным индуктором ангиогенеза. При повреждении тканей, когда необходимо образование новых кровеносных сосудов, VEGF опосредует пролиферацию, дифференцировку и хемотаксис эндотелиальных клеток. Быстрое увеличение уровня циркулирующего VEGF ведет к активации матричной металлопротеиназы 9 (MMP-9) и увеличению уровня NO, что приводит к стимуляции ряда лиганд-рецепторных пар. Самым изученным фактором хоминга стволовых клеток является хемокин SDF-1 и его рецептор CXCR4 [40]. Эндотелиальные прогениторы перемещаются из остеобластной в васкулярную область ниши и мобилизуются в периферическую циркуляцию, рекрутируются в места повреждения и, удерживаясь в ишемизированной зоне, стимулируют неоваскуляризацию [24, 33]. SDF-1 экспрессируется конститутивно, но его уровень увеличивается в ответ на такие стимулы, как воспалительные медиаторы, гипоксия, изменение архитектоники экстрацеллюлярного матрикса.

Увеличить миграцию стволовых клеток из костного мозга в периферическую кровь можно путем применения ряда индуцирующих агентов: G-CSF, GM-CSF, зимозана, статинов, хемокинов (IL-8), ростовых факторов (VEGF), антагониста CXCR4. Для увеличения пула циркулирующих ЕРС в клинике применяется G-CSF путем нескольких последовательных инъекций. G-CSF индуцирует экспансию нейтрофилов и их предшественников в костном мозге, которые выделяют протеазы (эластаза, катепсин G, MMP-9), что приводит к деградации и инактивации адгезии и хемотаксиса между гемопоэтическими стволовыми клетками и костным мозгом [27, 42]. Альтернативой G-CSF служит эритропоэтин (Еро), который, кроме своей основной функции стимуляции эритропоэза, стимулирует также пролиферацию эндотелиальных клеток, увеличивает мобилизацию ЕРС

в экспериментальных моделях и повышает пул циркулирующих CD34<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup> ЕРС в периферической крови у человека [23, 45, 51].

## ХОМИНГ ЕРС

Поддержание целостности эндотелиального монослоя чрезвычайно важно не только потому, что эндотелий служит барьером между кровью и протеинами субэндотелиального матрикса, но и предотвращает инфильтрацию воспалительными клетками, тромбообразование, модулирует тонус сосудов и контролирует пролиферацию гладких мышц [18].

Рекрутирование стволовых клеток в очаг ишемии имеет сходство с воспалительным ответом. Прогениторные клетки взаимодействуют с поврежденным монослоем эндотелия подобно тому, как лейкоциты взаимодействуют с активированными эндотелиальными клетками. Молекулы адгезии, вовлеченные в движение и адгезию лейкоцитов, идентифицированы как ключевые регуляторы хоминга ЕРС. Хоминг представляет собой процесс перемещения циркулирующих клеток к тканям-мишеням (например, в сердце после инфаркта миокарда) или в костный мозг. Начальная стадия хоминга прогениторных клеток в ишемическую ткань включает адгезию прогениторных клеток к эндотелиальным клеткам и трансмиграцию прогениторных клеток через эндотелиальный монослой, обусловленную интегринами (рис. 2) [57]. Селектины (P-selectin, E-selectin) обуславливают начальный процесс, интегрин (β2-integrins), молекулы адгезии (intercellular adhesion molecule-1-ICAM-1, vascular endothelial cell adhesion molecule-1 – VCAM-1) способствуют адгезии и трансмиграции ЕРС к поврежденному эндотелиальному монослою, катепсины (cathepsin L) и MMP-2 способствуют деградации матрикса и инвазии ЕРС. Прогениторные клетки начинают дифференцироваться в эндотелиальные клетки еще по мере движения к поврежденным тканям. Иницируют этот каскад цитокины (VEGF и SDF-1) и механическое давление, оказываемое током крови [11].

## РОЛЬ ЕРС В НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

Регенерация поврежденного эндотелия осуществляется как путем миграции и пролиферации ближайших эндотелиальных клеток, так и циркулирующих эндотелиальных прогениторов. Таким образом, две популяции циркулирующих клеток – мобилизованные клетки костного мозга и

тканерезидентные стволовые клетки – способны содействовать реэндотелизации [61, 71].

Свойство стволовых клеток рекрутироваться в область ишемии и экспрессировать маркеры эндотелиальных клеток позволяет использовать гемопоэтические и эндотелиальные прогениторные клетки для терапевтического васкулогенеза. В многочисленных экспериментальных исследованиях показано, что инфузия различных типов клеток, выделенных из костного мозга или периферической крови, либо культивированных *ex vivo*, приводит к увеличению плотности капилляров и неоваскуляризации ишемических тканей. Так, в моделях инфаркта миокарда на животных продемонстрировано, что инъекция ЕРС после экспансии *in vitro* улучшает функциональное состояние сердечной мышцы, уменьшает зону рубца и апоптоз кардиомиоцитов [14]. В моделях ишемии нижних конечностей ЕРС также увеличивают плотность капилляров, перфузию мышц и в некоторых исследованиях способствуют созданию новой сосудистой сети [37, 44, 56, 67].

В проводимых клинических испытаниях показано, что клетки костного мозга или циркулирующие в крови прогениторные клетки улучшают кровоснабжение ишемизированных тканей при различных заболеваниях. Так, трансплантация аутологичных клеток костного мозга оказывает позитивный эффект как при остром инфаркте миокарда [46], так и при хронической ишемии миокарда у человека [35]. Экспансия изолированных из периферической крови ЕРС *ex vivo* способствует неоваскуляризации миокарда [31]. Способствуя увеличению кровоснабжения, прогениторные клетки улучшают функциональное состояние левого желудочка у больных с инфарктом миокарда [52] и значительно влияют на постинфарктное ремоделирование мышцы сердца [47]. Аутологичная трансплантация мононуклеарных клеток костного мозга пациентам с критической ишемией нижних конечностей позволяет предотвратить развитие гангрены и избежать ампутаций [59].

Ангиогенный потенциал ЕРС исследуется и в моделях опухолевого роста и ангиогенеза. Показано, что ингибирование VEGF, фактора роста эндотелиальных клеток, блокирует рост опухоли и развитие сосудов [36].

Несмотря на разные экспериментальные модели, различные клеточные популяции (CD34<sup>+</sup>, CD133<sup>+</sup>, ЕРС) и введение разного количества клеток, трансплантация ЕРС приводит к сходному функциональному улучшению [43, 56, 65, 67]. Так же как и ранние, поздние ЕРС обладают

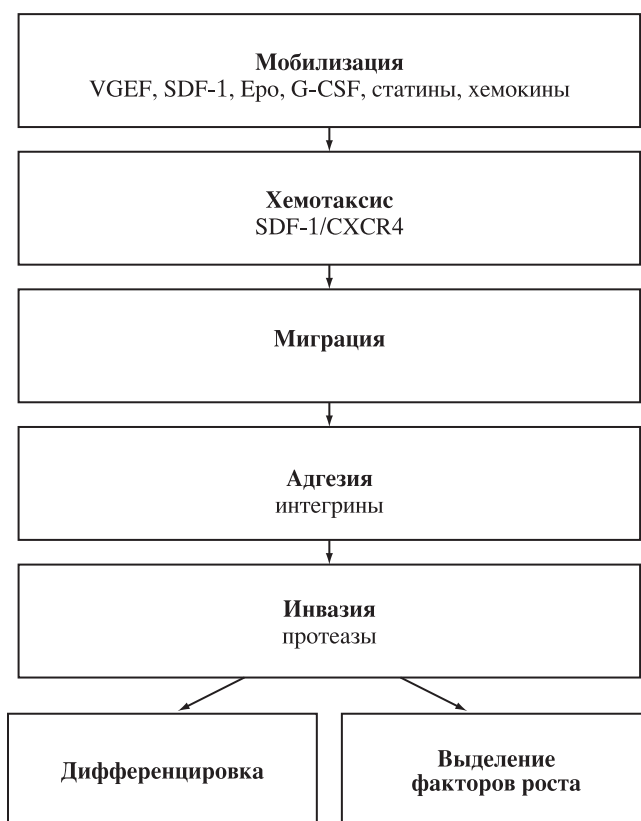


Рис. 2. Хоминг ЕРС в ишемические ткани.

схожей васкулогенной способностью [29, 53]. Но терминально дифференцированные зрелые эндотелиальные клетки, которые не обладают определенными функциональными характеристиками ЕРС (наличие хемокиновых и интегриновых рецепторов, обуславливающих хоминг), не способствуют неоваскуляризации. Культивированные *in vitro* ЕРС, как CD14<sup>+</sup>, так и CD14<sup>-</sup> клетки, стимулируют сходным образом неоваскуляризацию, тогда как свежеизолированные мононуклеарные клетки не обладают такой способностью [56], но могут играть ключевую роль в росте коллатералей (артериогенез), что обусловлено выделением ими хемоаттрактантов [58]. Терапевтический эффект достигается путем местного введения, тогда как системная инфузия ведет к увеличению числа циркулирующих моноцитов.

Несмотря на то, что определена роль ЕРС в улучшении кровоснабжения, вопрос о том, как ЕРС способствуют неоваскуляризации, остается открытым и является предметом активного исследования.

Трансплантация генномодифицированных клеток костного мозга позволяет проследить за внедрением ЕРС в ткани. Установлено, что инкорпорация

прогениторных клеток в неповрежденную ткань чрезвычайно мала. В ишемической ткани процент встраиваемых генетически меченых клеток костного мозга, по данным разных авторов, находится в диапазоне от 0 до 90% [13, 38, 41]. Также показано различие включения клеток костного мозга в церебральную артерию после инсульта [25, 39]. В то же время, в моделях опухолевого ангиогенеза обнаружено значительное количество (50%) ЕРС в опухолевых тканях [17]. Эффективность приживления трансплантата различается и в отдельных субпопуляциях прогениторных клеток (гемопозитические клетки или цельные клетки костного мозга). В то же время в некоторых исследованиях показано, что несмотря на то, что клетки костного мозга идентифицируются в сосудах после имплантации, оказывают положительный эффект на реваскуляризацию, они не всегда экспрессируют эндотелиальные маркеры [13]. Способ введения также влияет на приживление введенных клеток. Внутривенное введение увеличивает инкорпорацию ЕРС до 20% по сравнению с эндогенмобилизованными клетками (2%) [1, 48]. Тем не менее, число встраиваемых клеток с эндотелиальным фенотипом в основном достаточно мало. Возможное объяснение эффективности васкуляризации состоит не только во внедрении ЕРС в ткань с последующим формированием новых сосудов, но и в паракринном эффекте (выделении клетками проангиогенных факторов). ЕРС действуют подобно моноцитам, способствуя ангиогенезу секрецией цитокинов и факторов роста, таких как VEGF, фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор роста фибробластов (FGF). Факторы роста могут воздействовать и на процесс ангиогенеза (пролиферацию и миграцию) и выживание зрелых эндотелиальных клеток. Однако, обладая паракринным действием, ЕРС внедряются в ткани и формируют новые сосудистые структуры *in vivo*. В противоположность ЕРС, инфузия макрофагов, которые также выделяют ростовые факторы, не способствует формированию сосудистой сети [32].

Тем не менее, созревание ЕРС в эндотелиальные клетки является важным для функциональной интеграции сосудов. Сигнальные каскады, которые регулируют дифференцировку, до конца не известны, однако показано, что дифференцировка гемангиобласта в гемопозитические, а также эндотелиальные предшественники регулируется геном *Hex* [21].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндотелиальные прогениторные клетки представляют фракцию клеток, которые, подобно эмбриональным ангиобластам, пролиферируют и мигрируют в ответ на ангиогенные факторы роста

и дифференцируются в зрелые эндотелиальные клетки *in situ*. Они способствуют формированию сосудов во взрослом организме, а увеличение количества ЕРС приводит к неоваскуляризации и восстановлению ишемизированных тканей. Идентификация источников прогениторных клеток и понимание молекулярных механизмов мобилизации, миграции и дифференцировки этих клеток являются основой эффективной терапевтической стратегии. Васкулогенез эндотелиальными прогениторными клетками может быть определяющим фактором для начала каскада тканевой и органной регенерации.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aicher A., Heeschen C., Mildner-Rihm C., Urbich C., Ihling C., Technau-Ihling K., Zeiher A.M., Dimmeler S. // *Nat. Med.* 2003. V. 9. N 11. P. 1370.
2. Aicher A., Rentsch M., Sasaki K., Ellwart J.W., Fändrich F., Siebert R., Cooke J.P., Dimmeler S., Heeschen C. // *Circ. Res.* 2007. V. 100. P. 581.
3. Asahara T., Murohara T., Sullivan A., Silver M., van der Z. R., Li T., Witzenbichler B., Schatteman G., Isner J.M. // *Science.* 1997. V. 275. P. 964.
4. Asahara T., Takahashi T., Masuda H., Kalka C., Chen D., Iwaguro H., Inai Y., Silver M., Isner J.M. // *Embo J.* 1999. V. 18. P. 3964.
5. Awad O., Dedkov E.I., Jiao C., Bloomer S., Tomanek R.J., Schatteman G.C. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. V. 26. N 4. P. 758.
6. Bogoslovsky T., Chaudhry A., Latour L., Maric D., Luby M., Spatz M., Frank J., Warach S. // *Neurology.* 2010. V. 7. N 75(23). P. 2059.
7. Capobianco S., Chennamaneni V., Mittal M., Zhang N., Zhang C. // *World J. Cardiol.* 2010. V. 26. N 2(12). P. 411.
8. Carmeliet P. // *Nat. Med.* 2000. V. 6. P. 389.
9. Case J., Mead L.E., Bessler W.K., Prater D., White H.A., Saadatizadeh M.R., Bhavsar J.R., Yoder M.C., Haneline L.S., Ingram D.A. // *Exp. Hematol.* 2007. V. 35. N 7. P. 1109.
10. Chang H.W., Leu S., Sun C.K., Hang C.L., Youssef A.A., Hsieh Y.K., Yang C.H., Cheng C.I., Chen S.M., Chen C.J., Chua S., Chang L.T., Wu C.J., Yip H.K. // *Transl. Res.* 2010. V. 156. N 4. P. 251.
11. Chavakis E., Aicher A., Heeschen C., Sasaki K., Kaiser R., El Makhfi N., Urbich C., Peters T., Scharffetter-Kochanek K., Zeiher A.M., Chavakis T., Dimmeler S. // *J. Exp. Med.* 2005. V. 201. N 1. P. 63.
12. Coskun S., Hirschi K.K. // *Brith Defects. Res. C. Embryo. Today.* 2010. V. 90. N 4. P. 229.
13. De Palma M., Venneri M.A., Roca C., Naldini L. // *Nat. Med.* 2003. V. 9. N 6. P. 789.

14. Delgaudine M., Gothot A., Beguin Y. // *Cytherapy*. 2010. V. 12. N 7. P. 909.
15. Fadini G.P., Agostini C., Sartore S., Avogaro A. // *Atherosclerosis*. 2007. V. 194. N 1. P. 46.
16. Friedrich E.B., Walenta K., Scharlau J., Nickenig G., Werner N. // *Circ. Res.* 2006. V. 98. N 3. P. e20.
17. Garcia-Barros M., Paris F., Cordon-Cardo C., Lyden D., Rafii S., Haimovitz-Friedman A., Fuks Z., Kolesnik R. // *Science*. 2003. V. 300. N 5622. P. 1155.
18. Gimbrone M.A.Jr., Toppler J.N., Nagel T., Anderson K.R., Garcia-Cardena G. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000. May; 902:230-9; discussion 239-40.
19. Göthert J.R., Gustin S.E., van Eekelen J.A., Schmidt U., Hall M.A., Jane S.M., Green A.R., Göttgens B., Izon D.J., Begley C.G. // *Blood*. 2004. V. 104. N 6. P. 1769.
20. Gulati R., Jevremovic D., Peterson T.E., Chatterjee S., Shah V., Vile R.G., Simari R.D. // *Circ. Res.* 2003. V. 93. N 11. P. 1023.
21. Guo Y., Chan R., Ramsey H., Li W., Xie X., Shelly W.C., Martinez-Barbera J.P., Bort B., Zaret K., Yoder M., Hromas R. // *Blood*. 2003. V. 102. N 7. P. 2428.
22. Harris L.J., Zhang P., Abdollahi H., Tarola N.A., DiMatteo C., McIlhenny S.E., Tulenko T.N., DiMuzio P.J. // *J. Surg. Res.* 2010. V. 163. N 2. P. e105.
23. Heeschen C., Aicher A., Lehmann R., Fichtlscherer S., Vasa M., Urbich C., Mildner-Rihm C., Martin H., Zeiher A.M., Dimmeler S. // *Blood*. 2003. V. 102. N 4. P. 1340.
24. Heissig B., Hattori K., Dias S. // *Cell*. 2002. V. 109. P. 625.
25. Hess D.C., Hill W.D., Martin-Studdard A., Carrol J., Brailer J., Carothers J. // *Stroke*. 2002. V. 33. N 5. P. 1362.
26. Hillebrands J.L., Klatter F.A., van Dijk W.D., Rozing J. // *Nat. Med.* 2002. V. 8. N 3. P. 194.
27. Honold J., Lehmann R., Heeschen C., Walter D.H., Assmus B., Sasaki K., Martin H., Haendeler J., Zeiher A.M., Dimmeler S. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. V. 26. N 10. P. 2238.
28. Hu Y., Davison F., Zhang Z., Xu Q. // *Circulation*. 2003. V. 108. N 25. P. 3122.
29. Hur J., Yoon C.H., Kim H.S., Choi J.H., Kang H.J., Hwang K.K., Oh B.H., Lee M.M., Park Y.B. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. V. 24. N 2. P. 288.
30. Ingram D.A., Mead L.E., Moore D.B., Woodard W., Fenoglio A., Yoder M.C. // *Blood*. 2005. V. 105. N 7. P. 2783.
31. Kawamoto A., Katayama M., Handa N., Kinoshita M., Takano H., Horii M., Sadamoto K., Yokoyama A., Yamanaka T., Onodera R., Kuroda A., Baba R., Kaneko Y., Tsukie T., Kurimoto Y., Okada Y., Kihara Y., Morioka S., Fukushima M., Asahara T. // *Stem Cells*. 2009. V. 27. N 11. P. 2857.
32. Kirton J.P., Xu Q. // *Microvasc. Res.* 2010. V. 79. N 3. P. 193.
33. Kobayashi H., Butler J.M., O'Donnell R., Kobayashi M., Ding B.S., Bonner B., Chiu V.K., Nolan D.J., Shido K., Benjamin L., Rafii S. // *Nat. Cell. Biol.* 2010. V. 12. N 11. P. 1046.
34. Lancrin C., Sroczynska P., Stephenson C., Allen T., Kouskoff V., Lacaud G. // *Nature*. 2009. V. 457. N 7231. P. 892.
35. Leistner D.M., Schmitt J., Palm S., Klotsche J., Estel S., Fink A., Israel C.W., Assmus B., Duray G.Z., Dimmeler S., Hohnloser S.H., Zeiher A.M. // *Eur. Heart. J.* 2011. V. 32. N 4. P. 485.
36. Li A., Cheng X.J., Moro A., Singh R.K., Hines Q.J., Eibl G. // *Trans. Oncol.* 2011. V. 4. N 1. P. 20.
37. Liu Q., Chen Z., Terry T., McNatt J.M., Willerson J.T., Zoldhelyi P. // *Vasc. Endovascular Surg.* 2009. V. 43. N 5. P. 433.
38. Llevadot J., Murasawa S., Kureishi Y., Uchida S., Masuda H., Kawamoto A., Walsh K., Isner J.M., Asahara T. // *J. Clin. Invest.* 2001. V. 108. N 3. P. 399.
39. Machein M.R., Renninger S., de Lima-Hahn E., Plate K.H. // *Brain Pathol.* 2003. V. 13. N 4. P. 582.
40. Morris L.M., Klanke C.A., Lang S.A., Pokall S., Maldonado A.R., Vuletin J.F., Alae D., Keswani S.G., Lim F.Y., Crombleholme T.M. // *Wound Repair Regen.* 2010. V. 18. N 4. P. 383.
41. Murayama T., Tepper O.M., Silver M., Ma H., Losordo D.W., Isner J.M., Asahara T., Kalka C. // *Exp. Hematol.* 2002. V. 30. N 8. P. 967.
42. Reza R., Cramer D., Yan J., Laughlin M.J., Janowska-Wieczorek A., Ratajczak J., Ratajczak M.Z. // *Stem Cells*. 2007. V. 25. N 12. P. 3093.
43. Reyes M., Dudek A., Jahagirdar B., Koodie L., Marker P.H., Verfaillie C.M. // *J. Clin. Invest.* 2002. V. 109. N 3. P. 337.
44. Saif J., Schwarz T.M., Chau D.Y., Henstock J., Sami P., Leicht S.F., Hermann P.C., Alcalá S., Mulero F., Shakesneff K.M., Heeschen C., Aicher A. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. V. 30. N 10. P. 1897.
45. Sautina L., Sautin Y., Beem E., Zhou Z., Schuler A., Brennan J., Zharikov S.I., Diao Y., Bungert J., Segal M.S. // *Blood*. 2010. V. 115. N 4. P. 896.
46. Schächinger V., Assmus B., Erbs S., Elsässer A., Haberbosch W., Hambrecht R., Yu J., Corti R., Mathey D.G., Hamm C.W., Tonn T., Dimmeler S., Zeiher A.M. // *Eur. J. Heart. Fail.* 2009. V. 11. N 10. P. 973.
47. Schächinger V., Assmus B., Honold J., Lehmann R., Hofmann W.K., Martin H., Dimmeler S., Zeiher A.M. // *Clin. Res. Cardiol.* 2006. V. 95. N 1. P. 13.

48. Schmidt-Lucke C., Fichtlscherer S., Aicher A., Tschöpe C., Schultheiss H.P., Zeiher A.M., Dimmeler S. // *PLoS One*. 2010. V. 5. N 11. P. e13790.
49. Sengenès C., Miranville A., Maumus M., de Barros S., Busse R., Bouloumié A. // *Stem. Cells*. 2007. N 25. N 9. P. 2269.
50. Shi Q., Rafii S., Wu M.H., Wijelath E.S., Yu C., Ishida A., Fujita Y., Kothari S., Mohle R., Sauvage L.R., Moore M.A., Storb R.F., Hammond W.P. // *Blood*. 1998. V. 92. N 2. P. 362.
51. Sinclair A.M., Coxon A., MaCaffery I., Kaufman S., Paweletz K., Liu L., Busse L., Swift S., Elliot S., Begley C.G. // *Blood*. 2010. V. 115. N 21. P. 4264.
52. Suzuki T., Nishida M., Futami S., Fukino K., Amaki T., Aizawa K., Chiba S., Hirai H., Maekawa K., Nagai R. // *Cardiovasc. Res*. 2003. V. 58. N 2. P. 487.
53. Tan Q., Qui L., Li G., Li C., Zheng C., Meng H., Yang W. // *Scand. J. Clin. Lab. Invest*. 2010. V. 70. N 5. P. 313.
54. Timmermans F., Van Hauwermeiren F., De Smedt M., Raedt R., Plasschaert F., De Buyzere M.L., Gillebert T.C., Plum J., Vandekerckhove B. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2007. V. 27. N 7. P. 1572.
55. Urbich C., Aicher A., Heeschen C., Dernbach E., Hofmann W.K., Zeiher A.M., Dimmeler S. // *J. Mol. Cell Cardiol*. 2005. V. 39. N 5. P. 733.
56. Urbich C., Heeschen C., Aicher A., Dernbach E., Zeiher A.M., Dimmeler S. // *Circulation*. 2003. V. 108. N 20. P. 2511.
57. Vajkoczy P., Blum S., Lamparter M., Mailhammer R., Erber R., Engelhardt B., Vestweber D., Hatzopoulos A.K. // *J. Exp. Med*. 2003. V. 197. N 12. P. 1755.
58. van Royen N., Hoefler I., Buschmann I., Kostin S., Voskuil M., Bode Ch., Schaper W., Piek J.J. // *Cardiovasc. Res*. 2003. V. 57. N 1. P. 178.
59. Walter D.H., Krankenberg H., Balzer J.O., Kalka C., Baumgartner I., Schlüter M., Tonn T., Seeger F., Dimmeler S., Lindhoff-Last E., Zeiher A.M. // *Circ. Cardiovasc. Interv*. 2011. V. 4. N 1. P. 26.
60. Wassmann S., Werner N., Czech T., Nickenig G. // *Circ. Res*. 2006. V. 99. N 8. P. e74.
61. Werner N., Junk S., Laufs U., Link A., Walenta K., Böhm M., Nickenig G. // *Circ. Res*. 2003. V. 93. N 2. P. e17.
62. Werner N., Kosiol S., Schiegl T., Ahlers P., Walenta K., Link A., Böhm M. // *N. Eng. J. Med*. 2005. V. 353. N 10. P. 999.
63. Werner N., Wassmann S., Ahlers P., Schiegl T., Kosiol S., Link A., Walenta K., Nickenig G. // *Basic Res. Cardiol*. 2007. V. 102. N 6. P. 565.
64. Xie T., Li L. // *Development*. 2007. V. 134. N 11. P. 2011.
65. Yamaguchi J., Kusano K.F., Masuo O., Kawamoto A., Silver M., Murasawa S., Bosch-Marce M., Masuda H., Losordo D.W., Isner J.M., Asahara T. // *Circulation*. 2003. V. 107. N 9. P. 1322.
66. Yoder M.C., Mead L.E., Prater D., Krier T.R., Mroueh K.N., Li F., Krasich R., Temm C.J., Prchal J.T., Ingram D.A. // *Blood*. 2007. V. 109. N 5. P. 1801.
67. Yu J.X., Huang X.F., Lv W.M., Ye C.S., Peng X.Z., Zhang H., Xiao L.B., Wang S.M. // *J. Vasc. Surg*. 2009. V. 50. N 3. P. 608.
68. Zampetaki A., Kirton J.P., Xu Q. // *Cardiovasc. Res*. 2008. V. 78. N 3. P. 413.
69. Zengin E., Chalajour F., Gehling U.M., Ito W.D., Treede H., Lauke H., Weil J., Reichenspurner H., Kilic N., Ergün S. // *Development*. 2006. V. 133. N 8. P. 1543.
70. Zentilin L., Tafuro S., Zacchigna S., Arsic N., Pattarini L., Sinigaglia M., Giacca M. // *Blood*. 2006. V. 107. N 9. P. 3546.
71. Zhang L.J., Liu W.X., Chen Y.D., Song X.T., Jin Z.N., Lü S.Z. // *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2010. V. 123. N 19. P. 2655.
72. Znanq Q.H., She M.P. // *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2007. V. 120. N 24. N 2297.
73. Zhang Y., Ingram D.A., Murphy M.P., Saadatzaadeh M.R., Mead L.E., Prater D.N., Rehman J. // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol*. 2009. V. 296. N 5. P. H1675.
74. Zuk P.A. // *Mol. Biol. Cell*. 2010. V. 21. N 11. P. 1783.

## Endothelial Progenitor Cells And Neovasculogenesis

O. V. Poveshchenko, A. F. Poveshchenko, V. I. Kononov

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Siberian Branch,  
Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia

Endothelial progenitor cells (EPC) are of great interest in the maintenance of endothelial integrity and postnatal neovascularization of adult organism's tissues. The formation of new blood vessels can be carried out from endothelial progenitor cells due to angiogenesis and vasculogenesis. This review presents the data on heterogeneity of the EPC population. These cells are identified by different markers and have different proliferative and functional capacities. They not only activate neovascularization of tissues after damage; they proper are potential candidates for therapeutic angiogenesis.