

УДК 616:43-616.008.9

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3744386>

ДЕСКВАМИРОВАННЫЕ ЭНДОТЕЛИОЦИТЫ И ЭТАПЫ ИХ ДЕГРАДАЦИИ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

**Павлега¹ А.Е., Гоженко¹ А.И., Котюжинская² С.Г., Бадюк¹ Н.С.,
Васюк³ В.Л.**

¹Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса

²Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса

³Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы

ДЕСКВАМОВАНИ ЕНДОТЕЛІОЦИТИ ТА ЕТАПИ ЇХ ДЕГРАДАЦІЇ В КРОВИ У ХВОРИХ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

**Павлега¹ А.Е., Гоженко¹ А.І., Котюжинська² С.Г., Бадюк¹ Н.С.,
Васюк³ В.Л.**

¹Український НДІ медицини транспорту, м. Одеса, Україна

²Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

DESCAMED ENDOTHELIOCYTES AND STAGES OF THEIR DEGRADATION IN BLOOD IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

**Pavlega¹ A.E., Gozhenko¹ A.I., Kotiuzhynska² S.G., Baduk¹ N.S.,
Vasyuk³ V.L.**

¹Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Odessa, Ukraine

²Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Summary/ Резюме

The development of the diagnosis of vascular complications associated with endothelial dysfunction is an urgent task of modern medicine. The results of a fairly large number of studies have shown that the level of desquamated endothelial cells in the peripheral blood is a reflection of systemic endothelial damage, and allow us to consider desquamated endothelial cells (DEC) as specific markers of damage to the inner lining of blood vessels in various pathological conditions. *The aim* of the study was to analyze the content of DEC, a marker of the state of the vascular wall, in blood plasma in patients with cardiovascular pathology. *Materials and methods.* The study was conducted in 78 patients with a clinical diagnosis of coronary artery disease aged 49 to 62 years, who are on an outpatient basis in the family medicine outpatient clinic of the National Clinical Hospital No. 3 of Odessa. Counting DEC (cells / ml) was carried out according to the method of J. Hladovec (1978) as modified by Petrishchev N.N. et al. (2001). *The results of the study.* As a result of studies, it was found that at the same time as a reliable change in the amount of DEC in the blood by 1.5 times relative to the control data, the ratio of their various types at the stages of degradation also changed. Thus, a significant increase in the level of DEC in the second (expressed) stage was observed in all study groups (6.7 and 8.8 times, respectively) against the background of a moderate increase in the number of DEC relative to the initial and final stages. It should be noted that in groups of patients with coronary heart disease, both in men and in women, the changes

did not differ significantly from each other. *Conclusions.* The revealed changes in the cell ratio at the stages of degradation in patients are important criteria for the functional of morph state of the endothelial system and allow us to use data for the early diagnosis of endothelial dysfunction in patients with cardiovascular pathology.

Key words: *endotheliocytes, coronary heart disease, endothelial dysfunction, cardiovascular pathology*

Розробка діагностики судинних ускладнень, пов'язаних з дисфункцією ендотелію є актуальним завданням сучасної медицини. Результати досить великої кількості досліджень показали, що рівень десквамованих ендотеліоцитів в периферичній крові є відображенням системного ураження ендотелію, і дозволяють розглядати десквамовані ендотеліальні клітин (ДЕК) як специфічні маркери ушкодження внутрішньої вистилки судин при різних патологічних станах. *Мета дослідження* – аналіз змісту ДЕК, маркера стану судинної стінки, в плазмі крові у хворих з кардіоваскулярною патологією. *Матеріали та методи.* Дослідження проведено у 78 пацієнтів з клінічним діагнозом ІХС у віці від 49 до 62 років, які перебували на амбулаторному лікуванні в амбулаторії сімейної медицини КНП «ЦПМСД №3» ОМР м. Одеси. Підрахунок ДЕК (кл/мл) проводили за методом J. Hladovec (1978) в модифікації Петрищев М.М. і співав. (2001). *Результати дослідження.* В результаті досліджень встановлено, що одночасно з достовірною зміною кількості ДЕК в крові в 1,5 рази щодо контрольних даних змінювалося і співвідношення різних їх видів на стадіях деградації. Так, значне підвищення рівня ДЕК в другій (вираженої) стадії спостерігали у всіх групах дослідження (в 6,7 і 8,8 разів, відповідно) на фоні помірного зростання кількості ДЕК щодо початкової та кінцевої стадій. При цьому слід зазначити, що в групах хворих на ІХС, як у чоловіків, так і у жінок зміни істотно не відрізнялися між собою. *Висновки.* Виявлені нами зміни співвідношення клітин на етапах деградації у пацієнтів є важливими критеріями морфофункціонального стану ендотеліальної системи і дозволяють використовувати дані для ранньої діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих з кардіоваскулярною патологією.

Ключові слова: *ендотеліоцити, ішемічна хвороба серця, ендотеліальна дисфункція, кардіоваскулярна патологія*

Разработка диагностики сосудистых осложнений, связанных с дисфункцией эндотелия является актуальнейшей задачей современной медицины. Результаты достаточно большого количества исследований показали, что уровень десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови является отражением системного поражения эндотелия, и позволяют рассматривать десквамированные эндотелиальные клетки (ДЭК) как специфические маркеры повреждения внутренней выстилки сосудов при различных патологических состояниях. *Цель исследования* - анализ содержания ДЭК, маркера состояния сосудистой стенки, в плазме крови у больных с кардиоваскулярной патологией. *Материалы и методы.* Исследование проведено у 78 пациентов с клиническим диагнозом ИБС в возрасте от 49 до 62 лет, находящихся на амбулаторном лечении в амбулатории семейной медицины КНП «ЦПМСД №3» ОГС г. Одессы. Подсчет ДЭК (кл/мл) проводили по методу J. Hladovec (1978) в модификации Петрищев Н.Н. и соав. (2001). *Результаты исследования.* В результате исследований установлено, что одновременно с достоверным изменением количества ДЭК в крови в 1,5 раза относительно контрольных данных

изменялось и соотношение различных их видов на стадиях деградации. Так, значительное повышение уровня ДЭК во второй (выраженной) стадии наблюдали во всех группах исследования (в 6,7 и 8,8 раз, соответственно) на фоне умеренного роста количества ДЭК относительно начальной и конечной стадий. При этом следует отметить, что в группах больных ИБС, как у мужчин, так и у женщин изменения значительно не отличались между собой. **Выводы.** Выявленные нами изменения соотношения клеток на этапах деградации у пациентов являются важными критериями морфофункционального состояния эндотелиальной системы и позволяют использовать данные для ранней диагностики эндотелиальной дисфункции у больных с кардиоваскулярной патологией.

Ключевые слова: эндотелиоциты, ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция, кардиоваскулярная патология

Введение

На сегодняшний день генерализованная эндотелиальная дисфункция рассматривается как основное патогенетическое звено нарушений в сердечно-сосудистом континууме [2, 11]. Механизм участия эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний многогранен и связан с регуляцией сосудистого тонуса, целостностью сосудистой стенки, процессами атерогенеза и системой гемостаза [1,7]. Дисфункция эндотелия имеет важное значение в развитии тромбоза, неангиогенеза и ремоделирования сосудов, являясь ключевым моментом развития сердечно-сосудистой патологии (ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, первичной артериальной гипертензии, нестабильной стенокардии, инсульта). Роль выявления маркеров доклинической или ранних клинических стадий развития кардиоваскулярной патологии является тем шагом, без которого нельзя надеяться на существенный прогресс в решении современных кардиологических проблем [5,8]. Разработка диагностики сосудистых осложнений, связанных с дисфункцией эндотелия, поиск новых методов раннего выявления дисбаланса сосудистого гомеостаза являются актуальнейшей задачей современной медицины.

Эндотелий сосудов выполняет барьерную функцию, обладает метаболи-

ческой и секреторной активностью, участвует в процессах диффузии и трансцитоза [9,16,18]. Вазорегулирующая функция эндотелия является прогностическим фактором риска возникновения сердечно-сосудистых событий. Изучение состояния сосудистой стенки, эндотелия, его функциональной активности представляет огромный интерес как органа-мишени при ишемической болезни сердца, и особый интерес у коморбидных пациентов, наиболее часто встречающихся в реальной клинической практике [13, 15].

Положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке. Результаты достаточно большого количества исследований показали, что уровень десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови является отражением системного поражения эндотелия [3,10,12], и позволяют рассматривать десквамированные эндотелиоциты (ДЭ) как специфические маркеры повреждения внутренней выстилки сосудов при различных патологических состояниях [9, 12, 19].

Однако в литературе недостаточно данных о том, в каких пределах меняется и от чего зависит десквамация эндотелиоцитов, а тем более количе-

ство распадающихся клеток на разных этапах разрушения, что позволит дифференцировать степень выраженности структурно-функциональных нарушений эндотелиальной системы.

Цель исследования. С учетом этих данных представляется актуальным проведение анализа содержания десквамированных эндотелиальных клеток, маркера состояния сосудистой стенки, в плазме крови у больных с сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы

Исследование проведено у 78 пациентов, с клиническим диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС) в возрасте от 49 до 62 лет (средний возраст $54,7 \pm 9,1$ года), находящихся на амбулаторном лечении в амбулатории семейной медицины КНП «ЦПМСП №3» ОГС г. Одессы.

Большинство пациентов, принимавшие участие в исследовании отмечали периодические возникающие приступы стенокардии: дискомфорт или боль в грудной клетке сжимающего или давящего характера за грудиной, иррадиирующие в левую руку, левую лопатку, нижнюю челюсть, а также одышку, нарушение ритма, отеки. Для обследования пациентов использованы лабораторные и инструментальные методы: определение уровня липидов натошак, гликемия натошак, общий анализ крови, определение уровня креатинина; , ЭКГ- исследование, ЭКГ по Холтеру, пробы с физической нагрузкой под контролем ЭКГ, эхокардиографическое исследование, коронароангиография.

В исследовании принимали участие 43 (55,1%) женщин и 35 (44,9%) мужчин. Все обследованные были разделены на группы по полу. Группу сравнения составили 27 добровольцев, из них 17 (62,9 %) женщин и 10 (37,1%) мужчин в возрасте 47-59 лет (средний возраст $49,1 \pm 5,4$ года).

Для подсчета десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) кл/мл использовали метод J. Hladovec (1978) в модификации Петрищев Н.Н. и соав., (2001). Метод основан на визуальной оценке морфологии клеток путем фазово-контрастной микроскопии. Принцип метода базируется на изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов с помощью -аденозиндифосфата. Венозная кровь в объеме 4-5 мл отбирали в пробирки, в качестве стабилизатора использовали 3,8% раствор цитрата натрия. Тромбоциты отделяли путем добавления раствора АДФ, перемешивания смеси в течение 10 мин и центрифугирования (1000 оборотов, 10-15 мин). Бестромбоцитарная плазма осторожно отделялась от осажденных тромбоцитов и повторно центрифугировалась (1000 оборотов, 20 мин). Полученная надосадочная жидкость сливалась, и к осадку добавляли 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Подсчет количества клеток эндотелия осуществляли в двух сетках камеры Горяева с последующим пересчетом на 100 мл плазмы с учетом объема камеры Горяева и изменения концентрации плазмы в процессе проведения вышеописанной методики. Забор образцов крови проводили из локтевой вены в утренние часы, натощак.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета статистических программ Statistica 9.0 и Microsoft Excel. При однофакторном анализе для протяженных величин применялся парный t-тест Стьюдента. Параметры, распределение вариационного ряда которых не подчиняется закону нормального распределения, представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов. В случае ненормального распределения сравнивались протяженные переменные в двух группах с помощью теста Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Достоверное повышение содержания ДЭК в крови отмечали у больных всех групп относительно данных контрольной группы (рис.). При этом обращал на себя внимание тот факт, что не наблюдалась разница среднестатистических данных относительно гендерных принадлежности. Так, в группе пациентов с ИБС количество ДЭК составило 1971 кл/мл [1100; 2900], в то время как содержание ДЭК у больных с ИБС – 2550 кл/мл [1300; 4000].

Повышение содержания ДЭК в крови больных с сердечно-сосудистыми нарушениями отражает сам процесс эндотелиоза, обусловленный воздействием гипоксии, супероксидных радикалов, гемодинамических и других повреждающих факторов.

Данная тенденция изменения количества десквамированных эндотелиоцитов в широком диапазоне в зависимости от вида патологии и пола свидетельствует о динамичном характере процесса и как следствие о степени тяжести дисфункции эндотелиальной системы [12,20,22].

Доказано, что поражение эндотелиоцитов при эндотелиальной дисфункции опосредовано апоптозом [6,17,21]. В процессе поражения клетка проходит стадии сжатия, конденсации и формирования апоптозных телец. При этом изменяются геометрические параметры пораженной клетки, что отражается в уменьшении среднего диаметра, периметра и площади измененных клеток.

В результате наших исследований установлено, что одновременно

с изменением количества ДЭК в крови изменялось и соотношение различных их видов на стадиях деградации (табл.).

Сравнительная характеристика показателей ДЭК в зависимости от стадии десквамации у пациентов с ИБС выявила разнонаправленный характер.

В отличие от данных пациенток, у больных ИБС в первой (начальной) стадии отмечали максимальные значения (на 42,24%).

Наблюдалось значительное повышение уровня ДЭК во второй (выраженной) стадии во всех группах исследования, на фоне умеренного роста количества ДЭК относительно начальной и конечной стадий. При этом следует отметить, что в группах больных ИБС, как у мужчин, так и у женщин изменения значительно не отличались между собой.

Динамика изменения ДЭК в третьей (конечной) стадии десквамации носила обратный характер: у больных ИБС отмечали тенденцию к увеличению количества ДЭК (на 66,67%) относительно групп пациенток.

Таблица

Динамика изменения количества ДЭК в зависимости от стадии десквамации, (m_{cp} , [m_{min} ; m_{max}])

Стадии	Мужчины (n=15)	Женщины (n=20)
Начальная	266,7 [100; 400]	187,5 [100; 400]
Выраженная	1783,3 [1100; 2800]	1600 [800; 2200]
Конечная	500 [500; 900]	350 [200; 700]

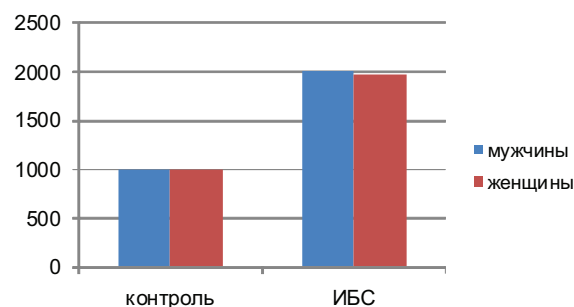


Рис. Содержания десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови больных

Выводы

Вопросы ранней диагностики нарушений, адаптации и инициирования патологических механизмов, вызывающих дестабилизацию сосудистого тонуса, остаются на сегодняшний день решающими в профилактике сосудистой патологии [8,21]. Полученные нами данные, согласуются с исследованиями, где указывается факт повышения уровня ДЭК [1,4,14]. Выявленные нами изменения соотношения клеток на этапах деградации у пациентов являются важными критериями морфофункционального состояния эндотелиальной системы и позволяют использовать данные для ранней диагностики эндотелиальной дисфункции у больных с кардиоваскулярной патологией. Выделение форм тяжести дисфункции эндотелия у больных сердечно-сосудистой патологией имеет важное практическое значение для оптимизации лечения и профилактики осложнений.

Литература

1. Алимов Г.А., Банин В.В., Бобрик И.И., Караганов Я.Л. и др. Общая морфология сосудистого эндотелия. Сосудистый эндотелий. Под ред. Куприянова В.В., Бобрика И.И., Караганова Я.Л., Киев: Здоровье; 1986: 78-120сс.
2. Данилов Р.К. Руководство по гистологии, 2-ое изд., испр. и доп. Спец Лит, Спб, 2011; 2: 511с.: 246.
3. Шевченко Ю.Л., Асташев П.Е., Матвеев С.А., Гудымович В.Г. Эндотелий-структурная основа системы кровообращения: история проблемы. Вест. Нац. медико-хирургич. центра им. М.И. Пирогова. 2011; 6(2); 9-15.
4. Гоженко А.И., Кузнецова А.С., Быць Т.Н., Сусла А.Б. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета. Сообщение 1. Эндотелиальная дисфункция : этиология, патогенез и методы диагностики. Эндокринология. 2017; 22(2): 171-81.
5. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов- основной регулятор местного кровотока. Вестник КРСУ. 2000; 239с.
6. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковская Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Форсинг. 2000; 432 с.
7. Котюжинська С.Г., Уманський Д.О. Ендотеліальна дисфункція в патогенезі судинних катастроф при серцево-судинних захворюваннях. Запорозький медичний журнал. 2017; 16(4): 525-530.
8. Кароли Н.А., Ребров А.П. Маркеры дисфункции эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2019; 3: 22-26.
9. Сусла О.Б., Гоженко А.И., Бергер Й., Мисула І.Р., Швед М.І., Лихохід О.М. Кальцифікація серця і судин при хронічній хворобі нирок: проблемні питання етіології і патогенезу. Фізіологічний журнал. 2017; 63(5): 80-93.
10. Гоженко А.И., Котюжинська С.Г., Ковалевська Л.А. Предиктори атеросклерозу: нові досягнення. Лікарська справа. 2014; 11: 18-25.
11. Гоженко А.И., Кузнецова А.С., Кузнецова Е.С., Быць Т.Н. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе осложнений сахарного диабета. Сообщение 2. Эндокринология. 2017; 22(4): 381-9.
12. Эндотелий. Физиология и патология: монография/А.С.Кузнецова, А.И.Гоженко, Е.С. Кузнецова, В.В. Шухтин, Е.Н.Кузнецова, С.Г.Кузнецов.- Одесса: «Феникс», 2018. - 284 с.
13. Rabkin S.W. The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease. Nature Reviews Cardiology. 2009; 6: 192-9.
14. Libby P., Ridker P.M. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. Am. J. Med. 2004; 116: 9-16.
15. Oliveira G.H. Novel serologic markers of cardiovascular risk. Current Atherosclerosis Reports 2005; 7: 148-54.
16. Campia U., Tesaro M., Cardillo C. Human obesity and endothelium-dependent responsiveness. British journal of Pharmacology. 2012; 165: 561-73.
17. Zhou J., Qin Gangjian Adipocytes dysfunction and hypertension. Am. J. Cardiovasc. Dis. -2012; 2(2): 143-9.
18. Willerson J.T., Ridker R.M. Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor. Circulation. 2010; 122 (Suppl.1): 2-10.
19. Wang H., Eckel R.H. Lipoprotein lipase: from

- gene to obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009; 297: 271-88.
20. Luscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol.* 1997; 11(2): 3-10. PMID: 9422846.
21. Cheng H., Harris R.C. Renal Endothelial Dysfunction in Diabetic Nephropathy. *Cardiovascular & hematological disorders drug targets.* 2014; 14 (1): 22-33.
22. Bahlmann F. H., K. De Groot, J. M. Spandau Erythropoietin regulates endothelial progenitor cells. *Blood.* 2004; 103(3): 921-6.
- References**
1. Alimov G.A, Banin V.V. Bobrik I.I., Karaganov Y.L. et al. General morphology of the vascular endothelium. *Vascular endothelium.* Ed. Kupriyanova V.V., Bobrika II, Karaganova Ya.L., Kiev: Health; 1986: 78-120ss.
2. Danilov RK. Guide to histology, 2nd ed., Rev. and add. Special Lite, St. Petersburg, 2011; 2: 511s.: 246.
3. Shevchenko Yu.L., Astashev P.E. Matveev S.A, Gudymovich V.G. Endothelium - the structural basis of the circulatory system: a history of the problem. *West. National Medical and Surgical Center named after M.I. Pirogova* 2011; 6 (2); 9-15.
4. Gozhenko A.I., Kuznetsova A.S., Byts T.N., Susla A.B. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetes complications. Communication 1. Endothelial dysfunction: etiology, pathogenesis and diagnostic methods. *Endocrinology.* 2017; 22 (2): 171-81.
5. Lupinskaya Z.A Vascular endothelium is the main regulator of local blood flow. *Bulletin of KRSU.* 2000; 239s
6. Malaya L.T., Korzh A.N., Balkovaya L.B. Endothelial dysfunction in the pathology of the cardiovascular system. *Kharkov: Forcing.* 2000; 432 s
7. Kotyuzhinska S.G. Umansky D.O. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of forensic catastrophes in case of heart-foreshore congestion. *Zaporizhzhya medical journal.* 2017; 16 (4): 525-530.
8. Karoli N.A., Rebrov A.P. Markers of endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease. *Therapeutic Archive.* 2019 3: 22-26.
9. Susla O. B., Gozhenko A I., Bergur J., Misula I. R., Shved M. II, Likhokhid O. M. Calcification of sertia and sudin in chronic twigs: problems of nutrition and pathogenesis. *Physiological Journal.* 2017; 63 (5): 80-93.
10. Gozhenko A.I., Kotyuzhinska S.G., Kovalevska L.A. Predictors for atherosclerosis: new progress. *Likarska on the right.* 2014; 11: 18-25.
11. Gozhenko A.I., Kuznetsova A.S., Kuznetsova E.S., Byts T.N. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetes complications. Communication 2. *Endocrinology.* 2017; 22 (4): 381-9.
12. The endothelium. Physiology and pathology: monograph / A.S. Kuznetsova, A.I. Gozhenko, E.S. Kuznetsova, V.V. Shukhtin, E.N. Kuznetsova, S.G. Kuznetsov.- Odessa: Phoenix, 2018 .— 284 p.
13. Rabkin S.W. The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease. *Nature Reviews Cardiology.* 2009; 6: 192-9.
14. Libby P., Ridker P.M. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am. J. Med.* 2004; 116; 9-16.
15. Oliveira G.H. Novel serologic markers of cardiovascular risk. *Current Atherosclerosis Reports* 2005; 7: 148-54.
16. Campia U., Tesaro M., Cardillo C. Human obesity and endothelium-dependent responsiveness. *British jornal of Pharmacology.* 2012; 165: 561-73.
17. Zhou J. Qin Gangjian Adipocytes dysfunction and hypertension. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* -2012; 2 (2): 143-9.
18. Willerson J.T., Ridke R.M. Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor. *Circuiation.* 2010; 27 (Suppl. 1): 2-10.
19. Wang H., Eckel R.H. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009; 297: 271-88.
20. Luscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol.* 1997; 11 (2): 3-10. PMID: 9422846.
21. Cheng H., Harris R.C. Renal Endothelial Dysfunction in Diabetic Nephropathy. *Cardiovascular & hematological disorders drug targets.* 2014; 14 (1): 22-33.
22. Bahlmann F. H., K. De Groot, J. M. Spandau Erythropoietin regulates endothelial progenitor cells. *Blood* 2004; 103 (3): 921-6.

*Впервые поступила в редакцию 05.01.2020 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*