

## Значение определения эндотелиальных клеток-предшественников в крови беременных женщин и новорожденных детей

И.Г. Попова, О.Г. Ситникова, С.Б. Назаров, Г.Н. Кузьменко, Н.В. Харламова

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова»  
Минздрава России, Иваново, Россия

## The role of endothelial cell precursors in the blood of pregnant women and newborn children

I.G. Popova, O.G. Sitnikova, S.B. Nazarov, G.N. Kuzmenko, N.V. Kharlamova

Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia

Проведен систематический анализ источников литературы, включающих данные о содержании эндотелиальных клеток-предшественников в крови беременных и новорожденных и о значении их определения. Эндотелиальные клетки-предшественники отражают состояние эндотелия, его повреждение или регенеративные возможности и играют важную роль в регулировании васкуляризации. Определение в крови беременной и новорожденного количества эндотелиальных клеток-предшественников и молекулярных маркеров, регулирующих их функции, может иметь диагностическое значение для диагностики и прогнозирования осложнений беременности у матери и перинатальной патологии у новорожденных, что актуально для поиска методов целенаправленной коррекции этих нарушений.

**Ключевые слова:** новорожденные, беременные женщины, преэклампсия, эндотелиальные клетки-предшественники, пуповинная кровь.

**Для цитирования:** Попова И.Г., Ситникова О.Г., Назаров С.Б., Кузьменко Г.Н., Харламова Н.В. Значение определения эндотелиальных клеток-предшественников в крови беременных и новорожденных детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(2): 22–27. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-22-27

The authors analyzed the literature data on the importance of the content and determination of the endothelial progenitor cells in the blood of pregnant women and newborns. The endothelial progenitor cells reflect the condition of the endothelium, its damage or regenerative capacity and they play an important role in the regulation of vascularization. The number of endothelial progenitor cells and molecular markers regulating their functions in the blood of a pregnant woman and a newborn may be of diagnostic importance for the prediction and diagnosis of pregnancy complications in the mother and perinatal pathology in newborns, which is relevant for the search for methods of targeted correction of these disorders.

**Key words:** newborns, pregnant women, preeclampsia, endothelial progenitor cells, umbilical cord blood.

**For citation:** Popova I.G., Sitnikova O.G., Nazarov S.B., Kuzmenko G.N., Kharlamova N.V. The role of endothelial cell precursors in the blood of pregnant women and newborn children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(2): 22–27 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-22-27

© Коллектив авторов, 2020

**Адрес для корреспонденции:** Попова Ирина Геннадьевна — к.м.н., науч. сотр. лаборатории клинической биохимии, врач клинической лабораторной диагностики Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-1836-3523  
e-mail: i\_g\_popova@mail.ru

Ситникова Ольга Григорьевна — к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории клинической биохимии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-2604-0724  
Назаров Сергей Борисович — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, зав. лабораторией клинической биохимии и генетики Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-1545-7655

Кузьменко Галина Николаевна — д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории клинической биохимии, зав. клинико-диагностической лабораторией Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0001-5772-9271

Харламова Наталья Валерьевна — д.м.н., вед. науч. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, проф. кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-2867-1693

153045 Иваново, ул. Победы, д. 20

Доказано, что эндотелий — важнейший орган, играющий ключевую роль в регуляции гомеостаза, сосудистого тонуса и его структуры. Клетки эндотелия регулируют множество функций сосудистой системы, синтезируют и секретируют огромный спектр биологически активных веществ (мощных вазоконстрикторов и вазодилаторов), участвуют в процессах воспаления, тромбообразования, ангиогенеза. Сохранение структурной и функциональной целостности эндотелиального слоя имеет большое значение для поддержания сосудистого гомеостаза [1, 2].

Считают, что эндотелиальные клетки-предшественники (ЭКП) отражают состояние эндотелия, его повреждение и регенеративные возможности [3]. ЭКП играют ключевую роль в восстановлении эндотелиального слоя и поддержании его нормальной функции. Поражение сосудистой стенки (в первую очередь эндотелия) приводит к дисфункции эндотелия. Развитие ее у будущей матери ведет к осложнениям беременности, в частности преэклампсии,

фетоплацентарной недостаточности [4]. В настоящее время широко обсуждается проблема дисфункции эндотелия сосудов в формировании патологического процесса в системе мать—плацента—плод. Эти изменения приводят к хронической внутриутробной гипоксии плода, и как следствие, внутриутробной задержке развития плода, рождению детей с перинатальными поражениями ЦНС, сердечно-сосудистыми осложнениями, нарушениями функции почек [3].

Главная функция плаценты — обмен кислородом и питательными веществами между материнским организмом и растущим плодом; основными процессами, необходимыми для обеспечения этой функции, являются ангиогенез в плаценте и становление маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока. В плаценте весь период гестации с разной интенсивностью протекают васкулогенез — образование сосудов из ангиобластов и ангиогенез — пролиферация эндотелиальных клеток из существующих сосудов. Васкулогенез наблюдается исключительно во время эмбриогенеза [5]. Процесс ангиогенеза не ограничивается эмбриональным периодом и наблюдается при воспалении, иммунных реакциях, неоплазии. Каждый из этих путей формирования кровеносных сосудов занимает особое место в эмбриогенезе и течении беременности [6, 7].

Основное значение в ангиогенезе отводится функциональной активности эндотелиальных клеток, их пролиферативному и миграционному потенциалу, который зависит от влияния цитокинов и факторов роста [8]. Обнаружено, что ЭКП высвобождаются из костного мозга в кровообращение для замещения поврежденных эндотелиальных клеток и восстановления сосудистой сети поврежденных тканей [9, 10]. Под действием ангиогенных факторов роста и цитокинов происходит активация пролиферации эндотелиоцитов, которая завершается их дифференцировкой и дальнейшим «созреванием» сосуда или его ремоделированием, после чего вновь сформированный сосуд переходит в стабильное состояние.

Существование циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников было обнаружено в 1997 г. Т. Asahara и соавт. [11]. ЭКП представляют собой популяцию прогениторных клеток, выделяемых из крови и костного мозга, которые экспрессируют поверхностные маркеры, специфичные как для незрелых гематопоетических клеток, так и для эндотелия, и дифференцируются в клетки эндотелиальной линии [12, 13]. Эти клетки потенциально могут восстанавливать функцию поврежденных тканей [12–15].

Для выявления ЭКП в настоящее время предложено более 20 маркеров, что затрудняет интерпретацию и сопоставление полученных результатов. Однако отмечено, что ни одна из предложенных комбинаций маркеров не может считаться полно-

стью специфичной для ЭКП [16, 17]. В уже отмеченной работе Т. Asahara и соавт. (1997) отметили, что CD34-позитивные мононуклеарные клетки периферической крови способны дифференцироваться в эндотелиальные клетки *in vitro* [11]. Считается, что все гематопоетические стволовые клетки, независимо от своего источника, служат носителями маркеров CD34+ и CD133+. На поверхности ЭКП экспрессируются эндотелиальные маркеры, такие как рецептор-2 фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-2), CD31, эндотелиальная синтаза оксида азота, сосудистый эндотелиальный кадгерин, фактор Виллебранда [6, 15, 18–20]. В настоящее время наиболее часто используемые маркеры для определения эндотелиальных клеток-предшественников — это сочетание CD34, CD133 и VEGFR2 (KDR) [21–23].

На различных этапах ангиогенеза чрезвычайно важную роль играют факторы, образующиеся в эндотелии — фактор роста эндотелия сосудов (VEGF); кроме того, на поверхности эндотелия есть рецепторы, с которыми взаимодействуют регуляторы ангиогенеза (ангиопоэтины, ангиостатин, вазостатин и пр.), образующиеся в других клетках [24, 25]. Среди факторов, способствующих повышению титра ЭКП в плазме крови и привлечению их в область повреждения, следует упомянуть оксид азота, эстрогены, липопротеины высокой плотности, эритропоэтин, а также группу VEGF [26, 27].

При беременности в организме женщины происходят значительные изменения состояния сосудистого русла, прежде всего в области маточно-плацентарного ложа. Во время этого процесса эндотелий спиральных артерий в матке многократно повреждается, процесс реэндотелизации помогает восстановить повреждения, ЭКП при этом играют решающую роль.

Регуляцию пролиферации клеток в процессе дифференцировки и инвазии трофобласта осуществляют интегрины, кадгерин, молекулы клеточной адгезии и цитокины. Ангиогенная деятельность в плаценте человека организуется про- и антиангиогенными посредниками, такими как плацентарный фактор роста, VEGF и его растворимый рецептор sVEGFR-1 [28]. Известно, что эстрогены защищают эндотелий сосудов плаценты и пуповины во время беременности, стимулируя продукцию VEGF и мобилизуя ЭКП. В миграции ЭКП играют важную роль эстрадиол, фактор некроза опухоли альфа, IL-6, VEGF и молекула клеточной адгезии (ICAM-1) [29]. При физиологической беременности исследование в периферической крови женщин количества ЭКП показало увеличение этих клеток по мере увеличения гестационного возраста [30, 31].

Результаты исследований по определению количества ЭКП при физиологической беременности и при патологии, по данным литературы, весьма спорны и противоречивы, так как нет специфиче-

ских маркеров для определения этих клеток. M.D. Savvidou и соавт. [32], однако, отметили при физиологической беременности незначительное снижение количества ЭКП при увеличении гестационного возраста, а также увеличение этого показателя клеток в крови в случае многоплодной беременности. В своих исследованиях A. Attar и соавт. [33] наблюдали уменьшение количества ЭКП в крови в течение I и II триместров физиологической беременности, с III триместра происходило некоторое увеличение содержания этих клеток.

По мнению A.S. Laganà и соавт. [34], снижение в крови количества ЭКП с фенотипом CD34+ CD133+VEGF-R2+ у беременных в течение I триместра отмечалось лишь в случае последующего развития впоследствии преэклампсии. F.S. Wahid и соавт. выявили при преэклампсии положительную корреляцию между количеством клеток CD34+ и гестационным возрастом, объемом пуповинной крови, массой тела ребенка при рождении и массой плаценты [35]. T. Sakashita и соавт. [36] отметили более выраженное снижение количества ЭКП у беременных с преэклампсией при развитии отслойки плаценты. Предложено использовать определение количества ЭКП в сочетании с концентрацией фактора Виллебранда в плазме крови беременных в поздние сроки гестации для дифференциальной диагностики артериальной гипертензии и преэклампсии, а также прогнозирования развития в последующем отслойки плаценты у беременных с преэклампсией [37, 38].

В литературе достаточное количество исследований посвящено изучению пуповинной крови как источника гемопоэтических стволовых клеток, которые представляют большой интерес для трансплантации. Даны подробные описания технологий определения и выделения стволовых клеток, оценки их способности к пролиферации и дифференцировке и функциональных характеристик с помощью методов культивирования. Выявлены факторы, влияющие на процессы самообновления и дифференцировки стволовых клеток [39, 40].

Исследования по определению количества ЭКП в пуповинной крови, представляющего диагностическое значение при развитии перинатальной патологии, немногочисленны. Известно, что количество ЭКП в пуповинной крови зависит от особенностей течения беременности и родов, наличия острой или хронической гипоксии плода, срока гестации, пола и массы новорожденного [41]. Выявлено, что при преэклампсии отмечается снижение количества ЭКП в пуповинной крови по сравнению с таковым при физиологической беременности [42]. Отмечено также снижение уровня VEGF и увеличение sVEGFR-1 в пуповинной крови и отрицательная корреляция количества ЭКП с уровнем растворимой тирозинкиназы-1, что свидетельствует о снижении функциональной способности ЭКП [37, 38, 43].

Исследования эндотелиальных клеток в крови новорожденных проводились с целью уточнения механизмов формирования некоторых патологических состояний неонатального периода, таких как постгипоксические нарушения сердечно-сосудистой системы [44], перинатальные поражения ЦНС [45]. Результаты этих исследований, по нашему мнению, могут оказаться полезными для выявления маркеров прогнозирования указанных состояний.

По данным литературы, преждевременные роды могут привести к рождению глубоконедоношенного незрелого ребенка с различными патологическими состояниями, характерными для детей данной категории, в том числе респираторным дистресс-синдромом, бронхолегочной дисплазией, ретинопатией и т.д. [46]. В исследованиях K. Safranow [47] показано, что у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом фототерапия усиливает высвобождение ЭКП в кровообращение с увеличением пролиферации клеток. Вызванный фототерапией выброс ЭКП ассоциировался с улучшением функции легких. Отмечено, что по сравнению с доношенными детьми в пуповинной крови у недоношенных детей были более высокие уровни ЭКП с фенотипом CD133+ CD34+ CD144+ и зрелых эндотелиоцитов с фенотипом CD133–CD34+ CD144+. У недоношенных детей при корреляционном анализе была обнаружена отрицательная связь между количеством ЭКП и оценкой по шкале Апгар и положительная – между количеством ЭКП и риском развития респираторного дистресс-синдрома, бронхолегочной дисплазии. При исследовании количества ЭКП у новорожденных в периферической крови в динамике постнатального периода выявлено, что у доношенных детей их количество не изменялось, в то время как у недоношенных постепенно уменьшалось в течение этого периода. Кроме того, установлена положительная корреляция между количеством зрелых эндотелиоцитов и концентрацией VEGF в пуповинной крови у недоношенных детей. Согласно результатам исследования ЭКП могут способствовать активации ангиогенеза в легких, что необходимо учитывать при профилактике и лечения бронхолегочной дисплазии [47].

G. Paviotti и соавт. [48] выявлено, что у глубоконедоношенных новорожденных уровни ЭКП с фенотипом CD34+ KDR+ при рождении достоверно не различались в группах детей с развитием бронхолегочной дисплазии и без таковой. Однако авторы утверждают, что связь между сниженным количеством ЭКП у недоношенных новорожденных при рождении и развитием у них впоследствии бронхолегочной дисплазии может иметь клиническое значение и нуждается в дальнейшем изучении [48].

V. Siavashi и соавт. [49] отметили, что у недоношенных новорожденных, у которых развился сепсис, количество ЭКП и содержание VEGF, SDF-1,



ангиопоэтина-2 в крови было статистически значимо выше, чем в контрольной группе детей без сепсиса. Считается, что ЭКП способствуют ангиогенезу, так как могут мигрировать в поврежденные субэндотелиальные слои и вызывать регенерацию эндотелиального барьера, особенно в состоянии системного воспаления эндотелия [11, 49].

Таким образом, эндотелиальные клетки-предшественники отражают состояние эндотелия, его повреждения или регенеративные возможности, играют важную роль в развитии и регулировании васкуляризации. В настоящее время интерпретацию и сопоставление полученных результатов затрудняет отсут-

ствие специфических маркеров для определения ЭКП. По данным литературы, предложено более 20 маркеров для фенотипирования ЭКП, однако наиболее часто используемые комбинации — это сочетание CD34, CD133, VEGFR2 (KDR). Определение в крови беременной и у новорожденного количества ЭКП и молекулярных маркеров, регулирующих их функции, может иметь диагностическое значение для прогнозирования и диагностики осложнений беременности у матери и перинатальной патологии у новорожденных, что является актуальным для поиска методов целенаправленной коррекции этих нарушений.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный медицинский журнал* 2001; 3: 51–9. [Buvaltsev V.I. Endothelial dysfunction as a new concept of prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal* 2001; 3: 51–9. (in Russ.)]
2. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов — основной регулятор местного кровотока. *Вестник КРСУ* 2003; 7: 32–43. [Lupinskaia Z.A. Vascular endothelium is the main regulator of local blood flow. *Vestnik KRSU* 2003; 7: 32–43. (in Russ.)]
3. Pisaneschi S., Boldrini A., Genazzani A.R., Cocceani F., Simoncini T. Feto-placental vascular dysfunction as a prenatal determinant of adult cardiovascular disease. *Intern Emerg Med* 2013; 8 (1):41–5. DOI: 10.1007/s11739-013-0925-y
4. Сидорова И.С., Галинова И.Л. Эндотелиальная дисфункция в развитии гестоза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2006; 5 (1): 75–81. [Sidorova I.S., Galinova I.L. Endothelial dysfunction in the development of gestosis. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2006; 5 (1): 75–81. (in Russ.)]
5. Pardanaud L., Yassine F., Dieterlen-Lievre F. Relationship between vasculogenesis, angiogenesis and haemopoiesis during avian ontogeny. *Development* 1989; 105 (3): 473–485.
6. Urbich C., Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res* 2004; 95: 343–353. DOI: 10.1161/01.RES.0000137877.89448.78
7. Smadja D.M., Cornet A., Emmerich J., Aiach M., Gaussem P. Endothelial progenitor cells: characterization, in vitro expansion, and prospects for autologous cell therapy. *Cell Biol Toxicol* 2007; 23 (4): 223–239. DOI: 10.1007/s10565-007-0177-6
8. Лыков А.П., Повешченко О.В., Повешченко А.Ф., Бондаренко Н.А., Ким И.И., Миллер Т.В. и др. Оценка эффекта проангиогенных факторов на пролиферативную и миграционную активность клеток эндотелиальной линии ea.hy 926. *Бюллетень СО РАМН* 2013; 33 (4): 23–29. [Lykov A.P., Poveshchenko O.V., Poveshchenko A.F., Bondarenko N.A., Kim I.I., Miller T.V., et al. To evaluate the effect of Pro-angiogenic factors in the proliferative and migratory activity of endothelial cells line ea.hy 926. *Biulleten SO RAMN*. 2013; 33(4): 23–29. (in Russ.)]
9. Murohara T., Ikeda H., Duan J., Shintani S., Sasaki K., Eguchi H. et al. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization. *J Clin Invest* 2000; 105: 1527–1536. DOI: 10.1172/JCI8296
10. Dragoni S., Laforenza U., Bonetti E., Lodola F., Bottino C., Guerra G. et al. Canonical transient receptor potential 3 channel triggers vascular endothelial growth factor-induced intracellular  $Ca^{2+}$  oscillations in endothelial progenitor cells isolated from umbilical cord blood. *Stem Cells Dev* 2013; 22 (19): 2561–2580. DOI: 10.1089/scd.2013.0032.
11. Asahara T., Murohara T., Sullivan A., Silver M., van der Zee R., Li T. et al. Isolation of Putative Progenitor Endothelial Cells for Angiogenesis. *Science* 1997; 275 (5302): 964–966. DOI: 10.1126/science.275.5302.964
12. Urbich C., Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res* 2004; 95 (4): 343–353. DOI: 10.1161/01.RES.0000137877.89448.78
13. Руда М.М., Парфенова Е.В., Карпов Ю.А. Предшественники эндотелиальных клеток: роль в восстановлении функции эндотелия и перспективы терапевтического применения. *Кардиология* 2008; 1: 66–73. [Ruda M.M., Parfenova E.V., Karpov Yu.A. Precursors of endothelial cells: role in endothelial function restoration and perspectives of therapeutic application. *Kardiologiya* 2008; 1: 66–73. (in Russ.)]
14. van Os R., Kamminga L.M., de Haan G. Stem cell assay: Something old, something new, something borrowed. *Stem Cells* 2004; 22: 1181–1190. DOI: 10.1634/stemcells.2004-0095
15. Xu Q. Stem cells and transplant arteriosclerosis. *Circ Res* 2008; 102: 1011–1024. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.171488
16. Khan S.S., Solomon M.A., Mc Coy J.P. Detection of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells by flow cytometry. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry* 2005; 64B (1): 1–8. DOI: 10.1002/cyto.b.20040
17. Mund J.A., Estes M.L., Yoder M.C., Ingram D.A., Case J. Flow Cytometric Identification and Functional Characterization of Immature and Mature Circulating Endothelial Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32 (4): 1045–1053. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.244210
18. Yoder M.C. Defining human endothelial progenitor cells. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 49–52. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03407.x
19. Gallacher L., Murdoch B., Wu D.M., Karanu F.N., Keeney M., Bhatia M. Isolation and characterization of human CD34(–) Lin(–) and CD34(+)Lin(–) hematopoietic stem cells using cell surface markers AC133 and CD7. *Blood* 2000; 95: 2813–2820.
20. 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: 593–600. DOI: 10.1056/NEJMoa022287
21. Steinmetz M., Nickenig G., Werner N. Endothelial-Regenerating Cells. An Expanding Universe. *Hypertension* 2010; 55: 593–599. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134213
22. Boyer-Di Ponio J., E-Ayoubi F., Glacial F., Ganeshamoorthy K., Driancourt C., Godet M., et al. Instruction of circulating endothelial progenitors in vitro towards specialized

- blood-brain barrier and arterial phenotypes. PLoS One 2014; 9(1): e84179. DOI: 10.1371/journal.pone.0084179
23. Zhang L., Jambusaria A., Hong Z., Marsboom G., Toth P.T., Herbert B.S. et al. SOX17 Regulates Conversion of Human Fibroblasts Into Endothelial Cells and Erythroblasts by Dedifferentiation Into CD34+ Progenitor Cells. Circulation 2017; 135 (25): 2505–2523. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025722
  24. Панина И.Ю., Румянцев А.Ш., Менишутина М.А., Ачкасова В.В., Дектярева О.А., Тугушева В.А. и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные. Нefрология 2007; 11 (4): 28–46. [Panina I.Yu., Rumyantsev A.Sh., Menshutina M.A., Achkasova V.V., Dektyareva O.A., Tugusheva V.A. et al. Specific functions of the endothelium in chronic kidney disease. Literature review and personal data. Nefrologiya 2007; 11 (4): 28–46. (in Russ.)]
  25. Петрищев Н.Н. Патогенетическое значение дисфункции эндотелия. Омский научный вестник 2005; 13 (1): 20–22. [Petrishchev N.N. Pathogenetic significance of endothelial dysfunction. Omskiy nauchnyy vestnik 2005; 13 (1): 20–22. (in Russ.)]
  26. Aicher A., Heeschen C., Mildner-Rihm C., Urbich C., Ihling C., Technau-Ihling K. et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. Nat Med 2003; 9 (11): 1370–1376 DOI: 10.1038/nm948
  27. Zhang Q., Yin H., Liu P., Zhang H., She M. Essential role of HDL on endothelial progenitor cell proliferation with PI3K/Akt/cyclin D1 as the signal pathway. Exp Biol Med (Maywood) 2010; 235 (9): 1082–1092. DOI: 10.1258/ebm.2010.010060
  28. Verlohren S., Stepan H., Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. Clin Sci 2012; 122: 43–52. DOI: 10.1042/CS20110097
  29. Gussin H.A., Bischoff F.Z., Hoffman R., Elias S. Endothelial precursor cells in the peripheral blood of pregnant women. J Soc Gynecol Invest 2002; 9: 357–361. DOI: 10.1016/S1071-5576(02)00188-0
  30. Sugawara J., Mitsuaito M., Hoshiai T., Hayashi C., Kimura Y., Okamura K. Circulating endothelial progenitor cells during human pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 1845–1848. DOI: 10.1210/jc.2004-0541
  31. Matsubara K., Abe E., Matsubara Y., Kameda K., Ito M. Circulating endothelial progenitor cells during normal pregnancy and pre-eclampsia Am J Reprod Immunol 2006; 56: 79–85. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2006.00387.x
  32. Savvidou M.D., Xiao Q., Kaihura C., Anderson J.M., Nicolaides K.H. Maternal circulating endothelial progenitor cells in normal singleton and twin pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2008; 198: 414. e1–414.e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.10.800
  33. Attar A., Monabati A., Parsanezhad M.E. Endothelial progenitor cell subsets and preeclampsia: Findings and controversies J Chin Med Assoc 2017; 80 (10): 615–622. DOI: 10.1016/j.jcma.2017.06.013
  34. Laganà A.S., Giordano D., Loddo S., Zoccali G., Vitale S.G., Santamaria A. et al. Decreased Endothelial Progenitor Cells (EPCs) and increased Natural Killer (NK) cells in peripheral blood as possible early markers of preeclampsia: a case-control analysis. Arch Gynecol Obstet 2017; 295 (4): 867–872. DOI: 10.1007/s00404-017-4296-x
  35. Wahid F.S., Nasaruddin M.Z., Idris M.R. Tusimin M., Tumian N.R., Mahdy Z.A. Effects of preeclampsia on the yield of hematopoietic stem cells obtained from umbilical cord blood at delivery. J Obstet Gynaecol Res 2012; 38 (3): 490–497. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01740.x
  36. Sakashita T., Higashi Y., Soga J., Miyoshi H., Kudo Y. Circulating endothelial progenitor cells and placental abruption in women with preeclampsia. Pregnancy Hypertens 2014; 4 (3): 203–208. DOI: 10.1016/j.preghy.2014.04.002
  37. Hwang H.S., Maeng Y.S., Park Y.W., Koos B.J., Kwon Y.G., Kim Y.H. Increased senescence and reduced functional ability of fetal endothelial progenitor cells in pregnancies complicated by preeclampsia without intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol 2008; 199: 259.e1–259.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.06.060
  38. Xia L., Zhou X.P., Zhu J.H., Xie X.D., Zhang H., Wang X.X. et al. Decrease and dysfunction of endothelial progenitor cells in umbilical cord blood with maternal pre-eclampsia. J Obstet Gynaecol Res 2007; 33 (4): 465–474. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2007.00555.x
  39. Asahara T., Kawamoto A., Masuda H. Concise review: Circulating endothelial progenitor cells for vascular medicine. Stem Cells 2011; 29 (11): 1650–1655. DOI: 10.1002/stem.745
  40. Ingram D.A., Mead L.E., Tanaka H., Meade V., Fenoglio A., Mortell K. et al. Identification of a novel hierarchy of endothelial progenitor cells using human peripheral and umbilical cord blood. Blood 2004; 104 (9): 2752–2760. DOI: 10.1182/blood-2004-04-1396
  41. Румянцев А.Г., Румянцев С.А. Пуповинная кровь как источник информации о состоянии плода. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2012; 91 (3): 43–52. [Rumyantsev A.G., Rumyantsev S.A. Umbilical cord blood as a source of information about the status of the fetus. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Pediatria. Journal named after G.N. Speransky) 2012; 91 (3): 43–52. (in Russ.)]
  42. Monga R., Buck S., Sharma P., Thomas R., Chouthai N.S. Effect of preeclampsia and intrauterine growth restriction on endothelial progenitor cells in human umbilical cord blood. J Matern Fetal Neonatal Med 2012; 25: 2385–2389. DOI: 10.3109/14767058.2012.697228
  43. Kwon J.Y., Maeng Y.S., Kwon Y.G., Kim Y.H., Kang M.H., Park Y.W. Decreased endothelial progenitor cells in umbilical cord blood in severe preeclampsia. Gynecol Obstet Invest 2007; 64: 103–108. DOI: 10.1159/000100081
  44. Харламова Н.В., Чаша Т.В., Кузьменко Г.Н., Попова И.Г. Особенности функционального состояния эндотелия сосудов у новорожденных с постгипоксическими нарушениями сердечно-сосудистой системы. Детские болезни сердца и сосудов 2009; 3: 64–69. [Kharamova N.V., Chasha T.V., Kuz'menko G.N., Popova I.G. Features of the functional state of the vascular endothelium in newborns with posthypoxic disorders of the cardiovascular system. Detskie bolezni serdca i sosudov 2009; 3: 64–69. (in Russ.)]
  45. Попова И.Г., Чаша Т.В., Кузьменко Г.Н., Ситникова О.Г., Назаров С.Б. Клинико-лабораторная оценка функции эндотелия при развитии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозом. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2010; 55 (4): 18–22. [Popova I.G., Chasha T.V., Kuz'menko G.N., Sitnikova O.G., Nazarov S.B. Clinical and laboratory evaluation of endothelial function in the development of perinatal CNS lesions in newborns from mothers with gestosis. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2010; 55 (4): 18–22. (in Russ.)]
  46. Зиядинов, А.А., Аникин. С.С., Рыбалка А.Н. Риски преждевременных родов. Таврический медико-биологический вестник 2012; 2 (15): 58–64. [Ziyadinov, A.A., Anikin. S.S., Rybalka A.N. Risks of premature birth. Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik 2012; 2 (15): 58–64. (in Russ.)]
  47. Safranow K., Kotowski M., Lewandowska J., Machalińska A., Dziedzic V., Czajka R. et al. Circulating endothelial progenitor cells in premature infants: is there an association with premature birth complications? J Perinat Med 2012; 40 (4): 455–462. DOI: 10.1515/jpm-2011-0199

48. Paviotti G., Fadini G.P., Boscaro E., Agostini C., Avogaro A., Chiandetti L. *et al.* Endothelial progenitor cells, bronchopulmonary dysplasia and other short-term outcomes of extremely preterm birth. *Stem Cells* 2011; 87 (7): 461–465. DOI: 10.1016/j.j.earlhumdev.2011.03.011
49. Siavashi V., Asadian S., Taheri-Asl M., Keshavarz S. Zamani-Ahmadmamdudi M., Nassiri S.M. Endothelial Progenitor Cell Mobilization in Preterm Infants With Sepsis Is Associated With Improved Survival. *J Cell Biochem* 2017; 118 (10): 3299–3307. DOI: 10.1002/jcb.25981

Поступила: 15.07.19

Received on: 2019.07.15

*Источник финансирования:*

*Исследование поддержано грантом  
РФФИ № 18-415-370002.*

*Source of financing:*

*The study is supported by  
RFBR grant № 18-415-370002.*

*Конфликт интересов:*

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.*

*Conflict of interest:*

*The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.*