

DOI: 10.15825/1995-1191-2017-4-141-145

МЕХАНИЗМЫ АНГИОГЕНЕЗА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ

*Р.З. Накохов, Е.А. Губарева, Е.В. Кувевда, А.С. Сотниченко, И.С. Гуменюк,
Г.М. Могильная, А.Х. Каде.*

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Краснодар, Российская Федерация

В области регенеративной медицины при создании биоинженерных конструкций имеется ряд проблем, нуждающихся в дальнейшем изучении. Одной из актуальных задач, требующих решения, является тот факт, что тканеинженерные конструкции, как правило, имеют большие размеры, что значительно ограничивает возможность диффузии в них питательных веществ и кислорода. Таким образом, ключевая задача фундаментальной медицины заключается в поиске технологии восстановления перфузии создаваемых конструкций. В статье представлен современный обзор механизмов ангиогенеза и возможных путей его стимуляции при трансплантации тканеинженерных конструкций.

Ключевые слова: тканевая инженерия, ангиогенез, ростовые факторы, трехмерные матрицы, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки.

ANGIOGENESIS MECHANISMS IN TRANSPLANTATION OF TISSUE-ENGINEERED CONSTRUCTIONS

*R.Z. Nakokhov, E.A. Gubareva, E.V. Kuevda, A.S. Sotnichenko, I.S. Gumenyuk,
G.M. Mogilnaya, A.H. Kade*

FSBEI HE «Kuban State Medical University», Krasnodar, Russian Federation

There is a number of problems regarding bioengineered structures creation that require further study in the field of regenerative medicine. One of the critical tasks that require solution is the fact that tissue engineered constructions, as a rule, are large, which significantly limits the possibility of diffusion of nutrients and oxygen in them. Thus, the key task of fundamental medicine is to find a technology for restoring the perfusion of the structures created. The article presents a modern overview of the mechanisms of angiogenesis and possible ways of its stimulation during transplantation of tissue engineered constructions.

Key words: tissue engineering, angiogenesis, growth factors, three-dimensional matrices, multipotent mesenchymal stromal cells.

ВВЕДЕНИЕ

Регенеративная медицина, основанная на использовании клеточных механизмов восстановления структур и функций организма, является фундаментальной основой медицины будущего, призванной избавить человечество от многих заболеваний [1]. Данная область является одной из наиболее высокотехнологичных и бурно развивающихся отраслей биомедицинской индустрии [2].

Одной из ключевых задач тканевой инженерии является формирование тканеинженерных конструкций (ТИК), которые могут использоваться в

качестве альтернативы донорству, для восстановления или замены поврежденных органов и тканей [3]. При этом решается основная проблема трансплантологии – необходимость длительного ожидания донорских органов и необходимость пожизненного проведения иммуносупрессивной терапии. Для успешной реализации поставленных перед тканевой инженерией задач необходимо, чтобы ТИК были заселены функционально активными клетками, способными дифференцироваться, поддерживать соответствующий фенотип и выполнять свойственные им биологические функции [2]. В то же время

Для корреспонденции: Накохов Рамазан Заурбиевич. Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4.
Тел. (964) 916-97-63. E-mail: nrz00009@gmail.com

For correspondence: Nakokhov Ramazan Zaurbievich. Address: 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russian Federation.
Tel. (964) 916-97-63. E-mail: nrz00009@gmail.com

при создании биоинженерных конструкций имеет ряд проблем, требующих решения. К примеру, большие размеры получаемых ТИК значительно ограничивают возможность диффузии внутрь каркаса питательных веществ и кислорода [4]. Недостаточная васкуляризация приводит к ограничению транспорта веществ, неэффективному удалению продуктов тканевого обмена и нарушению гомеостаза. Для решения этой проблемы необходимо детально изучить особенности протекания процессов ангиогенеза.

МЕХАНИЗМЫ АНГИОГЕНЕЗА

Ангиогенез представляет собой процесс образования новых кровеносных сосудов в органах или тканях из ранее существующих путем миграции и пролиферации эндотелиальных клеток [5]. Он может происходить путем врастания из сформированных сосудов при заживлении ран, инкапсуляции инородных тел, росте опухолей, а также в результате трансформации сосудов за счет формирования коллатерального кровотока или при органной трансплантации.

Ангиогенез регулируется сложной системой сигнальных механизмов, обеспечивающих смену периодов ангиогенного покоя и активного ангиогенеза. Биомеханическая и метаболическая регуляция ангиогенеза сопряжена с продукцией биологически активных веществ, влияющих на рост сосудов. Она определяется чувствительностью эндотелиальных клеток к про- и антиангиогенным биологически активным веществам. Факторы регуляции ангиогенных процессов обеспечивают их четкую координацию, что необходимо при ремоделировании сосудистого русла в соответствии с потребностями тканей в кровоснабжении [6]. Процессы неоваскуляризации находятся под контролем стимуляторов и ингибиторов. В норме секреция тканевых ингибиторов ангиогенеза превалирует над индукторами. Так, во взрослом организме процесс ангиогенеза подавляется, и только 0,01% эндотелиальных клеток способны к делению. Уменьшение синтеза ингибиторов или увеличение секреции индукторов приводят к стимуляции ангиогенеза [7].

СТИМУЛЯЦИЯ АНГИОГЕНЕЗА В ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЯХ

Как известно, ТИК, созданные на основе биологического или синтетического каркаса и аутологических клеток реципиента, призваны заменить отсутствующие или поврежденные в результате патологии органы и ткани. Особое внимание следует обратить на то, что сосудистая сеть в таких конструкциях должна обладать определенными характеристиками. Так, необходимым условием является снабжение всех клеток ткани достаточным количе-

ством питательных веществ, для чего клетки должны находиться на расстоянии не более 200 мкм от сосуда. Указанная величина обычно рассматривается как предел возможной диффузии кислорода и питательных веществ в ткани [8]. Для достижения этого показателя при минимальном давлении русло должно быть сформировано в виде сосудистого дерева, где более крупные сосуды делятся на более мелкие вплоть до капилляров, проходящих по всему объему ткани. При этом сосудистая сеть должна функционировать как барьер, через который в окружающие ткани избирательно и дозированно проходят вещества и жидкость [9].

При создании сосудистых сетей тканеинженерных конструкций важно прежде всего их качество: сосудистая сеть должна быть хорошо организованной и зрелой. Это обеспечит перфузию достаточного количества крови по всему объему ткани [9].

Разработка трехмерных матриц

Многие исследователи полагают, что создание сосудистой сети тканеинженерных конструкций до имплантации будет способствовать сокращению времени, необходимого для их реваскуляризации. Такая сеть теоретически может быть включена в сосудистую систему пациента, что обеспечит раннюю перфузию имплантата [10]. Использование новых технологий изготовления тканей должно было способствовать формированию первичной организации сосудистых клеток, но создаваемые сосудистые структуры граничили с плотным и непроницаемым слоем биоматериала, что ограничивало дальнейшее ремоделирование сосудов и транспорт питательных веществ. Кроме того, эти методы оказывались неэффективными при создании сложной сосудистой сети с высокоорганизованным капиллярным руслом [9]. Более перспективным оказался подход с созданием с помощью клеточных гидрогелей каналов, позволяющих эндотелиальным клеткам прорасти в матрицу. При этом ряд исследователей считает, что организация сосудистой сети зависит также от механических свойств матрицы, в которой находятся эндотелиальные клетки [9]. В исследованиях Shamloo и Heilshorn [2010] показано, что плотность матрицы и ее механические свойства не только оказывают непосредственное воздействие на сами эндотелиальные клетки, но также могут изменять их ответ на воздействие ангиогенных факторов роста, в частности VEGF [11]. Сложные 3D-сосудистые сети могут быть получены также с помощью технологии биопринтинга, позволяющей размещать в определенном месте с высоким уровнем пространственного контроля как клеточные агрегаты, так и биоматериалы, содержащие клетки [12].

Каркасы, полученные методом децеллюляризации, содержат компоненты внеклеточного матрик-

са, такие как коллаген, эластин, фибронектин, ламинин и факторы роста – VEGF, FGF, TGF- β и др. Данные ТИК имитируют биологические и механические свойства нативного матрикса и обеспечивают сохранение архитектоники ткани с соответствующим микроокружением, влияющим на адгезию, миграцию и пролиферацию клеток. Процесс децеллюляризации снижает выраженность реакции воспаления после имплантации ТИК животным за счет снижения содержания лейкоцитарного антигена (HLA). Такие ТИК имеют дополнительные преимущества перед синтетическими каркасами, которые могут быть источниками токсичных продуктов деградации, вызывая реакцию воспаления. Благодаря этому каркасы, полученные методом децеллюляризации, являются наиболее перспективными для создания тканеинженерных органов [13].

Применение специфических факторов для стимуляции ангиогенеза

Альтернативным подходом для управления архитектурой сосудистой русла в тканеинженерных конструкциях может быть включение местных сигналов, влияющих на создание сосудистой сети и ремоделирование. Активация локального микроокружения дает возможность проектирования предсказуемой сосудистой сети. Хотя данный подход более сложен, он может улучшить контроль над сосудистой организацией и обеспечить процессы ремоделирования в долгосрочной перспективе [9].

Стимуляция ангиогенеза в полимерных каркасах является ключевым направлением в повышении их выживаемости *in vitro* и *in vivo*. Наличие VEGF в трехмерной пористой коллагеновой матрице способно приводить к стимуляции ангиогенеза [8], однако сведения о необходимой концентрации ростового фактора в ткани и длительности его воздействия в литературе отсутствуют. Процессы ангиогенеза и регенерации ткани требуют действия активирующего стимула в течение продолжительного (до нескольких недель) времени. Существует предположение, что непрерывное поддержание повышенного уровня VEGF можно обеспечить использованием его в липосомальной форме [14].

На примере развития тканеинженерных методов восстановления поврежденной костной ткани с использованием синтетических каркасов установлено, что преципитация слоя минералов на поверхности микросфер способствует усилению адсорбции VEGF на поверхности каркаса, увеличению срока его высвобождения по сравнению с неминерализованными образцами. Упомянутую особенность можно использовать для увеличения пролиферативной активности эндотелиальных клеток [15]. Также добавление в ацеллюлярные конструкции основного фактора роста фибробластов FGF2 и VEGF

способствует раннему созреванию сосудистой сети [16]. Одной из основных проблем при использовании факторов роста для активации организации сосудов в инженерных тканях является правильное моделирование в пространстве и времени множества привлеченных факторов [8].

Клеточные технологии для стимуляции ангиогенеза

Мультипотентные мезенхимные стромальные стволовые клетки (ММСК) продуцируют ангиогенные и нейротрофные факторы роста, включая VEGF, bFGF, HGF, ангиопоэтин, NGF (фактор роста нервов), BDNF (нейротрофный фактор головного мозга) и GDNF (нейротрофный фактор глиальных клеток). При этом ангиогенные факторы роста, продуцируемые ММСК, стимулируют деление эндотелиальных клеток, их миграцию и формирование сосудов [17].

Ряд исследователей на примере улучшения сократительной функции поврежденного сердца после трансплантации стволовых клеток полагают, что ММСК опосредованно воздействуют через стимуляцию секреции паракринных факторов на способность кардиомиоцитов к выживанию и формированию новых кровеносных сосудов в области поврежденной ткани. К подобным факторам относятся VEGF, белок Sfrp2 (secreted frizzled related protein 2), ангиопоэтин-2 [18].

Введение при создании тканеинженерных конструкций эмбриональных фибробластов или ММСК сопровождается созреванием и стабилизацией сосудистых структур, о чем свидетельствует увеличение общей площади их просвета. Кроме того, муральные клетки играют важную роль в регуляции сосудистой проницаемости, способствуя стабилизации тканевых сосудов, что снижает давление интерстициальной жидкости [9]. Трансплантация нормоксических и гипоксических ММСК усиливает ангиогенез в зоне ишемии; наиболее выраженный ангиогенный эффект оказывают прекондиционированные ММСК. Гипоксическое прекондиционирование вызывало усиление экспрессии HIF- α , а также ангиопоэтина-1, участвующего в ангиогенезе [18]. Трансплантация гемопоэтических прогениторных клеток может также активировать васкуляризацию ишемизированных тканей. Доказано, что оптимальная клеточная популяция, необходимая для трансплантации, должна содержать субпопуляцию CD34+ прогениторов, которые экспрессируют рецептор 2-го типа к VEGF-A (KDR+). Клетки, имеющие рецепторы к VEGF, проявляют большую устойчивость к апоптозу и обеспечивают более выраженную неоваскуляризацию в ишемизированной мышце [19].

Большой интерес представляют исследования по получению клеточных пластов из ММСК стромаль-

Таблица

Применение клеточных технологий для стимуляции ангиогенеза
Application of cellular technologies for stimulation of angiogenesis

Авторы методики	Тип использованных клеток	Тип экспериментальных животных	Результаты
Iba O. et al. [2002]	PBMNC, PMN	Крыса	Формирование коллатеральных сосудов
Kinnaird T. et al. [2004]	MSC	Мышь	Внедрение клеток в периваскулярное пространство, увеличение уровней bFGF и VEGF
Niagara M.I. et al. [2004]	Миобласты	Кролик	Ускорение неоваскуляризации
Iwase T. et al. [2005]	MSC, MNC	Крыса	Увеличение перфузии
Nakagami H. et al. [2005]	ASC	Мышь	Рост индекса ангиогенеза
Awad O. et al. [2006]	EPC	Мышь	Заживление трофических поражений и усиление роста сосудов
Moon M.H. et al. [2006]	hASC	Мышь	Увеличение плотности капилляров
Jeon O. et al. [2007]	BMC	Мышь	Рост уровней bFGF и VEGF
Zhang H. et al. [2008]	BMC	Мышь	Усиление кровотока (лазерная доплеровская флоуметрия) и плотности капилляров

Примечание. PBMNC – мононуклеарные клетки периферической крови; PMN – полиморфно-ядерные лейкоциты; BMC – клетки костного мозга; EPC – эндотелиальные клетки-предшественницы; MSC – мезенхимальные стволовые клетки; MNC – мононуклеарные клетки; ASC – клетки, полученные из жировой ткани; hASC – клетки, полученные из жировой ткани человека.

но-васкулярной фракции и оценке их ангиогенного эффекта. Фактором, обеспечивающим более высокую эффективность клеточных пластов, вероятнее всего, является наличие синтезированного ими внеклеточного матрикса (ВКМ), содержащего ангиогенные факторы роста и другие цитокины, а также повышенная выживаемость клеток при указанном способе введения клеточной суспензии. Таким образом, присутствие в составе клеточного пласта полноценного ВКМ способно стимулировать регенеративные процессы [20]. Результаты применения различных клеточных линий для стимуляции ангиогенеза на моделях ишемии конечностей приведены в таблице [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение механизмов регуляции ангиогенеза при создании ТИК остается актуальной проблемой. Объяснение особенностей взаимодействия биохимических и молекулярных факторов, контролирующих ангиогенез, является важным для понимания механизмов данного процесса при трансплантации ТИК [5]. Несмотря на значительный прогресс в понимании этапов ангиогенеза, индуцированного ишемией, и наличие большого количества положительных результатов по его стимуляции, основанных на использовании механизмов естественного ответа на снижение перфузии тканей, практическое использование полученных знаний для улучшения метаболического обеспечения органов и тканей при создании тканеинженерных конструкций все еще остается нерешенной проблемой [22]. Наиболее перспективным представляется сочетание нескольких методов стиму-

ляции ангиогенеза с использованием местных сигналов, влияющих на создание и ремоделирование сосудистой сети, и клеточных технологий. Выявление наиболее оптимальных способов стимуляции ангиогенеза может способствовать решению ряда проблем в области тканевой инженерии и создания биоинженерных материалов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (от 28.01.2015 г. ч. 1, раздел 1) «Разработка экспериментальных образцов тканеинженерных конструкций на основе децеллюляризованных матриц для применения в регенеративной медицине» и комплексной НИР: «Клеточные механизмы регенерации интраорганальных органов и тканей. Разработка тканеинженерных конструкций с использованием биологических и синтетических каркасов».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Васильев АВ, Батин М. «Дорожная карта» регенеративной медицины. *Гены и клетки*. 2010; 5 (2): 89–90. Vasil'ev AV, Batin M. «Dorozhnaja karta» regenerativnoj mediciny. *Geny i kletki*. 2010; 5 (2): 89–90. [In Russ]
2. Целуйко СС, Кушнарев ВА. Регенеративная биомедицина: достижения и перспективы. *Амурский медицинский журнал*. 2016; 1: 7–15. Celujko SS, Kushnarev VA. Regenerativnaja biomedicina: dostizhenija i perspektivy. *Amurskij medicinskij zhurnal*. 2016; 1: 7–15. [In Russ]
3. Khademhosseini A, Vacanti JP, Langer R. Progress in tissue engineering. *Scientific American*. 2009; 300 (5): 64–71. doi: 10.1038/scientificamerican0509-64
4. Rouwkema J, Rivron NC, van Blitterswijk CA. Vascularization in tissue engineering. *Trends in biotech-*

- nology. 2008; 26 (8): 434–441. doi: 10.1016/j.tibtech.2008.04.009
5. Исакова СС, Жармаханова ГМ, Дворацка М. Характеристика проангиогенных факторов и их патогенетическая роль. *Наука и здравоохранение*. 2014; 4: 17–27. Isakova SS, Zharmahanova GM, Dvoracka M. Charakteristika proangiogennyh faktorov i ih patogeneticheskaja rol'. *Nauka i zdravoohranenie*. 2014; 4: 17–27.
 6. Куртукова МО, Бугаева ИО, Иванов АН. Факторы, регулирующие ангиогенез. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 5: 246. Kurtukova MO, Bugaeva IO, Ivanov AN. Faktory, regulirujushhie angiogenez. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2015; 5: 246. [In Russ]
 7. Калинин РЕ, Мнихович МВ, Сучков ИА. Ангиогенез: морфогенетические механизмы, роль межклеточных взаимодействий. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2013; 20: 226–236. Kalinin RE, Mnihovich MV, Suchkov IA. Angiogenez: morfogeneticheskie mehanizmy, rol' mezhkletочnyh vzaimodejstvij. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2013; 20: 226–236. [In Russ]
 8. Jain RK, Au P, Tam J, Duda DG, Fukumura D. Engineering vascularized tissue. *Nature biotechnology*. 2005; 23 (7): 821–823. doi: 10.1038/nbt0705-821
 9. Rouwkema J, Khademhosseini A. Vascularization and angiogenesis in tissue engineering: beyond creating static networks. *Trends in biotechnology*. 2016; 34 (9): 733–745. doi: 10.1016/j.tibtech.2016.03.002
 10. Levenberg S, Rouwkema J, Macdonald M, Garfein ES, Kohane DS, Darland D et al. Engineering vascularized skeletal muscle tissue. *Nature biotechnology*. 2005; 23 (7): 879–884. doi: 10.1038/nbt1109
 11. Shamloo A, Heilshorn SC. Matrix density mediates polarization and lumen formation of endothelial sprouts in VEGF gradients. *Lab on a Chip*. 2010; 10 (22): 3061–3068. doi: 10.1039/C005069E
 12. Bertassoni LE., Cecconi M, Manoharan V, Nikkhah M, Hjortnaes J, Cristino A et al. Hydrogel bioprinted microchannel networks for vascularization of tissue engineering constructs. *Lab on a Chip*. 2014; 14 (13): 2202–2211. doi: 10.1039/C4LC00030G
 13. Totonelli G, Maghsoudlou P, Garriboli M, Riegler J, Orlando G, Burns AJ et al. A rat decellularized small bowel scaffold that preserves villus-crypt architecture for intestinal regeneration. *Biomaterials*. 2012; 33 (12): 3401–3410. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.01.012
 14. Великанова ЕА, Головкин АС, Мухамадияров РА. Влияние сосудисто-эндотелиального ростового фактора в свободной и липосомальной формах на ангиогенез в условиях экспериментального инфаркта миокарда. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10: 482–486. Velikanova EA, Golovkin AS, Muhamadiyarov RA. Vlijanie sosudisto-jendotelial'nogo rostovogo faktora v svobodnoj i liposomal'noj formah na angiogenez v uslovijah jeksperimental'nogo infarkta miokarda. *Fundamental'nye issledovanija*. 2014; 10: 482–486. [In Russ]
 15. Jabbarzadeh E, Deng M, Lv Q, Jiang T, Khan YM, Nair LS et al. VEGF-incorporated biomimetic poly (lactide-co-glycolide) sintered microsphere scaffolds for bone tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2012; 100 (8): 2187–2196. doi: 10.1002/jbm.b.32787
 16. Nillesen ST, Geutjes PJ, Wismans R, Schalkwijk J, Daamen WF, van Kuppevelt TH. Increased angiogenesis and blood vessel maturation in acellular collagen–heparin scaffolds containing both FGF2 and VEGF. *Biomaterials*. 2007; 28 (6): 1123–1131. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.10.029
 17. Калинина НИ, Сысоева ВЮ, Рубина КА, Парфенова ЕВ, Ткачук ВА. Мезенхимальные стволовые клетки в процессах роста и репарации тканей. *Acta Naturae (русскаяязычная версия)*. 2011; 3 (4): 32–39. Kalinina NI, Sysoeva VJu, Rubina KA, Parfenova EV, Tkachuk VA. Mezenhimal'nye stvolovye kletki v processah rosta i reparacii tkanej. *Acta Naturae (russskojazychnaja versija)*. 2011; 3 (4): 32–39. [In Russ]
 18. Маслов ЛН, Подоксенов ЮК, Портниченко АГ, Наумова АВ. Гипоксическое preconditionирование стволовых клеток как новый подход к повышению эффективности клеточной терапии инфаркта миокарда. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013; 12: 16–25. Maslov LN, Podoksenov JuK, Portnichenko AG, Naumova AV. Gipoksicheskoe preconditionirovanie stvolovyh kletok kak novyj podhod k povysheniju effektivnosti kletочnoj terapii infarkta miokarda. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2013; 12: 16–25. [In Russ]
 19. Madeddu P, Emanuelli C, Pelosi E, Salis MB, Cerio AM, Bonanno G et al. Transplantation of low dose CD34+ KDR+ cells promotes vascular and muscular regeneration in ischemic limbs. *The FASEB Journal*. 2004; 18 (14): 1737–1739. doi:10.1096/fj.04-2192fje
 20. Макаревич ПИ, Болдырева МА, Дергилев КВ, Глуханюк ЕВ, Галлингер ЮО, Ефименко АЮ и др. Трансплантация клеточных пластов из мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани эффективно индуцирует ангиогенез в ишемизированных скелетных мышцах. *Гены и клетки*. 2015; 10 (3): 67–68. Makarevich PI, Boldyreva MA, Dergilov KV, Gluhanjuk EV, Gallinger JuO, Efimenko AJu et al. Transplantation of cell sheets from adipose-derived mesenchymal stromal cells effectively induces angiogenesis in ischemic skeletal muscle. *Gene and Cells*. 2015; 10 (3): 67–68. [In Russ]
 21. Шойхет ЯН, Хорев НГ. Клеточные технологии в лечении заболеваний периферических артерий. *Гены и клетки*. 2011; 3 (6): 15–23. Shoykhet YaN, Khorev NG. Cell-based therapy for peripheral arterial diseases. *Gene and Cells*. 2011; 3 (6): 15–23. [In Russ]
 22. Шурыгин МГ, Шурыгина ИА. Фактор роста фибробластов как стимулятор ангиогенеза при инфаркте миокарда. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2010; 30 (6): 89–92. Shurygin MG, Shurygina IA. Faktor rosta fibroblastov kak stimulyator angiogeneza pri infarkte miokarda. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*. 2010; 30 (6): 89–92. [In Russ]

Статья поступила в редакцию 10.04.2017 г.
The article was submitted to the journal on 10.04.2017