

СВЯЗЬ СОДЕРЖАНИЯ CD34/CD45-ПОЗИТИВНЫХ КЛЕТОК В КРОВИ РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА И КОНЦЕНТРАЦИИ БИОМАРКЕРОВ РИСКА ВАСКУЛОПАТИИ ТРАНСПЛАНТАТА

Шевченко О.П.¹, Курабекова Р.М.¹, Наумова Е.В.², Луговская С.А.², Спирина Е.А.¹, Попцов В.Н.¹, Олефиренко Г.А.¹, Долгов В.В.²

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² Кафедра клинической лабораторной диагностики (зав. кафедрой – проф. В.В. Долгов) ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (ректор – академик РАМН, проф. Л.К. Мошетова), Москва, Российская Федерация

Цель. Анализ содержания CD34/CD45⁺-клеток в крови реципиентов до и после трансплантации сердца и их связи с концентрацией биомаркеров. **Материалы и методы.** Обследовано 27 пациентов (23 муж., 40 ± 13 лет) с сердечной недостаточностью до и после трансплантации сердца, из них 17 – с дилатационной и 10 – с ишемической кардиомиопатией. Содержание клеток определяли до и на 2–4-е сутки после операции методом проточной цитометрии и выражали как число стволовых клеток на миллион событий, концентрацию биомаркеров – методом ИФА. **Результаты.** Содержание CD34/CD45⁺-клеток у пациентов с сердечной недостаточностью (224 ± 166) не отличалось от такового у здоровых лиц (233 ± 120). Содержание клеток у пациентов с дилатационной (253 ± 188) и ишемической (169 ± 100) кардиомиопатией также не различалось. Не обнаружено корреляций содержания CD34/CD45⁺-клеток с демографическими и лабораторными параметрами и уровнями биомаркеров PIGF, sCD40L, PAPP-A до операции. На 2–4-е сутки после трансплантации содержание клеток снизилось до 103 ± 102. Не обнаружено связи содержания CD34/CD45⁺-клеток после операции с ее условиями операции и уровнями PIGF и PAPP-A. Выявлена корреляция между количеством клеток после операции и дооперационным уровнем sCD40L ($r_s = 0,79$) у пациентов с ишемической кардиомиопатией. **Заключение.** Содержание CD34/CD45⁺-клеток в крови пациентов снижается после трансплантации сердца. У реципиентов с ишемической кардиомиопатией количество клеток после трансплантации связано с дооперационным уровнем sCD40L.

Ключевые слова: гемопоэтические стволовые клетки, биомаркеры, трансплантация сердца.

RELATIONSHIP BETWEEN CD34/CD45 POSITIVE CELLS CONCENTRATION IN BLOOD OF HEART RECIPIENTS AND LEVEL OF GRAFT VASCULOPATHY RISK BIOMARKERS

Shevchenko O.P.¹, Kurabekova R.M.¹, Naumova E.V.², Lugovskaya S.A.², Spirina E.A.¹, Poptsov V.N.¹, Olefirenko G.A.¹, Dolgov V.V.²

¹ Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

² Department clinical laboratory diagnostic (Head – prof. V.V. Dolgov) Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Rector – academician of RAMSci, prof. L.K. Moshetova), Moscow, Russian Federation

Aim. To determine the relationship between CD34/CD45 positive cells number in peripheral blood before and after heart transplantation (HTx) and plasma level of the biomarkers. **Materials and methods.** We studied 27 pts. (23 men; 40 ± 13 years) with heart failure caused by dilated (17 cases) or ischemic cardiomyopathy (10 cases) before and after HTx. CD34/CD45 positive cells were measured in peripheral blood before and 2–4 days after the operation by flow cytometry and expressed in number of the cells per 10⁶ events, plasma level of the biomarkers – by ELISA. **Results.** The number of CD34/CD45⁺ cells in pts. with heart failure (224 ± 166) was similar to those in healthy individuals (233 ± 120) and there was no significant difference in the cell number between pts. with dilated (253 ± 188) and ischemic cardiomyopathy (169 ± 100). The cell number did not correlate with age, sex, body weight, blood cells counts and preoperative levels of the biomarkers: PIGF, sCD40L, PAPP-A. In 2–5 days after HTx the cell number decreased to 103 ± 102. The cell number after HTx did not correlate with

demographic and laboratory parameters, anesthesia, operation, ischemia and hypothermia duration, blood loss volume and preoperative levels of PlGF and PAPP-A but correlated with sCD40L level in pts. with ischemic cardiomyopathy. **Conclusion:** Circulating HSC number in patients with heart failure does not differ from those in healthy individuals and decreases after HTx. In patients with ischemic cardiomyopathy the cell number after transplantation associates with preoperative level of sCD40L – the negative predictor of vasculopathy.

Key words: hematopoietic stem cells, biomarkers, heart transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее значимым осложнением в отдаленном периоде после трансплантации сердца является васкулопатия трансплантата, которая развивается вследствие сочетанного влияния множества иммунных и неиммунных факторов [1]. На развитие васкулопатии трансплантата влияют факторы, действующие не только в отдаленном периоде, но и в ранние сроки после трансплантации, а также на дотрансплантационном этапе. Предполагается, что одним из факторов риска васкулопатии может быть нарушение мобилизации и рекрутинга циркулирующих в периферической крови гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) костного мозга [2, 3]. Гемопоэтические стволовые клетки, циркулирующие в периферической крови взрослого человека, способны дифференцироваться в эндотелиальные клетки и участвовать в неоангиогенезе [4, 5]. Данные исследований о вкладе и роли ГСК в процессах ревазуляризации миокарда неоднозначны: показано не только стимулирующее воздействие ГСК на неоангиогенез [6, 7], но и отсутствие связи между ГСК и васкулопатией трансплантата [8]. До настоящего времени остается неясным, связано ли влияние стволовых клеток на миокард с трансдифференцировкой мобилизованных клеток или с продукцией различных ангиогенных факторов [9].

Процессы мобилизации ГСК из костного мозга в периферическую кровь и опосредованный ими

процесс неоваскуляризации зависят от большого количества стимулирующих (фармакологические препараты, такие как статины; физические упражнения) и ингибирующих (циклоспорин, факторы риска развития болезни коронарных артерий) воздействий [10].

В последние годы большое внимание уделяется изучению биомаркеров и факторов, потенциально значимых в развитии осложнений после трансплантации сердца. К числу таких биомаркеров относят плацентарный фактор роста (PlGF), участвующий в регуляции процессов неоангиогенеза, растворимый лиганд CD40 (sCD40L), участвующий в костимуляции Т-клеток, и ассоциированный с беременностью плазменный белок А (PAPP-A) – Zn-содержащая металлопротеиназа, регулятор биодоступности инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) [11, 12]. Установлено, что уровень этих биомаркеров, определенный на этапе дотрансплантационного обследования, прямо связан с риском развития посттрансплантационных осложнений, в первую очередь, васкулопатии трансплантационного сердца [12].

Целью данного исследования явился анализ содержания CD34/CD45+ клеток в периферической крови реципиентов до и после трансплантации сердца и их связи с концентрацией биомаркеров, связанных с риском развития васкулопатии трансплантационного сердца.

Шевченко Ольга Павловна – д. м. н., проф., руководитель отдела регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Олефиренко Галина Александровна* – д. м. н., гл. н. с. того же отдела. *Курабекова Ривада Мусабековна* – к. б. н., с. н. с. того же отдела. *Попцов Виталий Николаевич* – д. м. н., проф., зав. отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии того же центра. *Спирина Екатерина Александровна* – врач того же отдела. *Долгов Владимир Владимирович* – д. м. н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования», Москва, Российская Федерация. *Луговская Светлана Алексеевна* – д. м. н., проф. той же кафедры. *Наумова Елена Владимировна* – к. м. н., ассистент той же кафедры.

Для корреспонденции: Курабекова Ривада Мусабековна. Адрес: 123182, Российская Федерация, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. 8 (499) 190 53 41. E-mail: kourabr@yandex.ru

Shevchenko Olga Pavlovna – doct. of med. sci., prof., Head of dpt. regulatory mechanisms in transplantology Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Olefirenko Galina Alexandrovna* – doct. of med. sci., Principal Research Fellow at the same Department (dpt.). *Kurabekova Rivada Musabekovna* – cand. of biol. sci., senior. Research Fellow at the same dpt. *Poptsov Vitaliy Nikolaevich* – doct. of med. sci., prof., Head of dpt. anesthesiology, reanimatology and intensive care at the same center. *Spirina Ekaterina Alexandrovna* – physician at the same dpt. *Dolgov Vladimir Vladimirovich* – doct. at med. sci., prof., Head of dpt. clinical laboratory diagnostic Russian medical academy of postgraduate education, Moscow, Russian Federation. *Lugovskaya Svetlana Alekseevna* – doct. of med. sci., prof. of the same dpt. *Naumova Elena Vladimirovna* – cand. of med. sci., assistant at the same dpt.

For correspondence: Kurabekova Rivada Musabekovna. Address: Russia, 123182, Moscow, Schukinskaya st., 1. Phone: 8 (499) 190 53 41. E-mail: kourabr@yandex.ru

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 27 пациентов с застойной сердечной недостаточностью до и после ортотопической трансплантации сердца (ОТТС), средний возраст пациентов составил 40 ± 13 лет. Из них у 17 пациентов была диагностирована дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), а у 10 пациентов – ишемическая кардиомиопатия (ИКМП). Кроме того, было обследовано 11 здоровых лиц в возрасте 34 ± 8 лет.

Содержание CD34/CD45+-клеток определяли в венозной крови пациентов до операции и на 2–4-е сутки после нее методом проточной цитометрии (FACS Calibur, Becton Dickinson, США) с помощью набора реагентов для определения стволовых клеток (Becton Dickinson, США). Концентрацию CD34/CD45+-клеток в крови выражали как число стволовых клеток на миллион событий.

Концентрацию биомаркеров в плазме крови измеряли методом ИФА с использованием специфических наборов реагентов для определения PIGF (R&D System, США), sCD40L (e-Bioscience, США) и PAPP-A (IBL International, Германия).

Полученные результаты представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm S.D.$). Статистическую обработку данных проводили методами непараметрической статистики: при сравнении независимых выборок рассчитывали U-критерий Манна–Уитни, для сравнения зависимых переменных применяли парный критерий Вилкоксона, коэффициент корреляции рассчитывали по Спирмену (r_s). Статистически значимыми считали различия, когда вероятность ошибки составляла не более 0,05 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлена характеристика включенных в исследование пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, и здоровых лиц. Демографические характеристики групп, такие как возраст, пол, масса тела и рост, не отличались в сравниваемых группах. Содержание CD34/CD45+-клеток в периферической крови пациентов с сердечной недостаточностью составляло 224 ± 166 и не отличалось от такового у здоровых лиц – 233 ± 120 ($p = 0,70$) (рис. 1). Полученные результаты показывают,

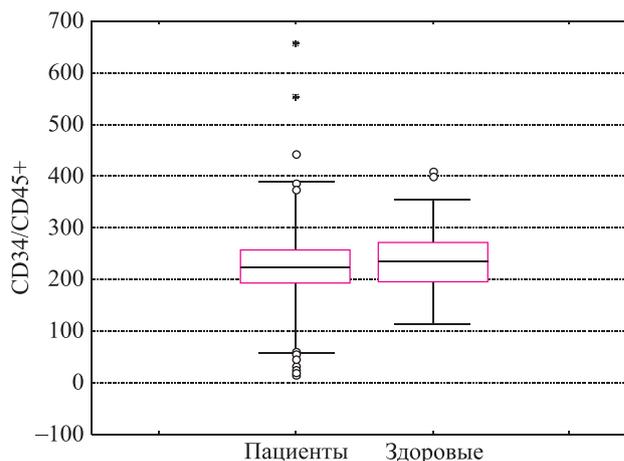


Рис. 1. Содержание CD34/CD45+-клеток у пациентов с сердечной недостаточностью и здоровых лиц

что в исследованной группе пациентов сердечная недостаточность не приводила к значительному изменению содержания ГСК в периферической крови пациентов. В доступной литературе не удалось найти данных относительно мобилизации ГСК у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, но есть опубликованные данные о значительной мобилизации ГСК в периферическую кровь у пациентов с острым инфарктом миокарда в первые 12 часов, повышенный уровень ГСК в кровотоке наблюдался в течение 60 дней после инфаркта [13, 14]. Возможно, после этого периода связанные с состоянием миокарда регуляторные механизмы обеспечивают снижение содержания стволовых клеток в кровотоке у пациентов до уровня здоровых лиц.

Причиной развития сердечной недостаточности у пациентов была дилатационная либо ишемическая кардиомиопатия. Сравнение демографических характеристик показало, что пациенты с ДКМП (35 ± 12 лет) в среднем моложе пациентов с ИКМП (47 ± 11 лет) ($p = 0,02$), но не отличались по полу, массе тела и росту (табл. 2). Разница в содержании ГСК у пациентов с ДКМП (253 ± 188) и ИКМП (169 ± 100) носила характер тенденции, но не достигала статистической значимости ($p = 0,50$) (рис. 2). В ряде работ [14, 15] показана положительная корреляция количества циркулирующих в кровотоке ГСК со

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с сердечной недостаточностью и здоровых лиц

Характеристики	Пациенты	Здоровые	Значение p
Количество	27	10	
Возраст, лет	40 ± 13	34 ± 8	0,19
Кол-во муж. (%)	23 (85)	6 (60)	0,10
Масса тела, кг	79 ± 22	74 ± 8	0,79
Рост, см	175 ± 6	174 ± 8	0,74

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов с ДКМП и ИКМП

Характеристики	ДКМП	ИКМП	Значение p
Количество	17	10	
Возраст, лет	35 ± 12	47 ± 11	0,02
Кол-во муж. (%)	13 (76)	10 (100)	0,31
Масса тела, кг	73 ± 19	88 ± 24	0,10
Рост, см	174 ± 6	177 ± 5	0,20

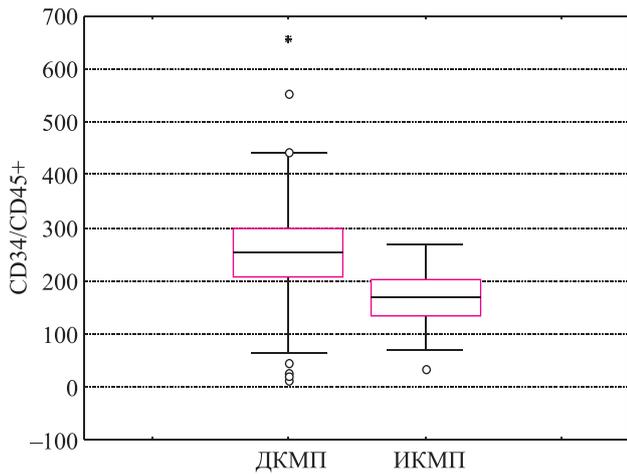


Рис. 2. Содержание CD34/CD45+ клеток у пациентов с ДКМП и ИКМП

степенью ишемии сосудов, сравниваемой по плотности капилляров. В настоящем исследовании концентрация ГСК в периферической крови не зависела от типа кардиомиопатии, что может быть связано с небольшим количеством пациентов с ишемической кардиомиопатией.

Анализ показал отсутствие корреляций содержания CD34/CD45+-клеток в периферической крови пациентов с возрастом, полом, массой тела, ростом пациентов, количеством лейкоцитов, эритроцитов и содержанием гемоглобина как в общей группе пациентов с сердечной недостаточностью, так и отдельно в группах пациентов с ДКМП и ИКМП. По данным литературы [16], существует обратная корреляция между количеством ГСК и возрастом, однако в нашем исследовании данная корреляция не была обнаружена, что может быть связано с влиянием основного заболевания либо недостаточным количеством наблюдений и относительно небольшим диапазоном возрастных вариаций обследуемых.

На 2–4-е сутки после трансплантации сердца содержание клеток в крови реципиентов было ниже, чем до операции, и составляло 103 ± 102 (рис. 3), при этом у пациентов с ДКМП количество клеток снизилось в среднем до 96 ± 93 , а у пациентов с ИКМП – до 114 ± 114 (рис. 4). Таким образом, в ранние сроки после операции содержание ГСК снижается по сравнению с дооперационным уровнем. Динамика ГСК после трансплантации сердца изучена мало. По данным Osto et al. [2], количество эндотелиальных клеток-предшественников в крови реципиентов сердца через 5–8 лет после трансплантации ниже, чем у здоровых лиц, что связывают с возможным подавляющим воздействием иммуносупрессии. Наблюдаемое в нашем исследовании снижение содержания ГСК в раннем послеоперационном периоде может быть связано с воздействием искусственного кровообращения и других условий хирургической операции.

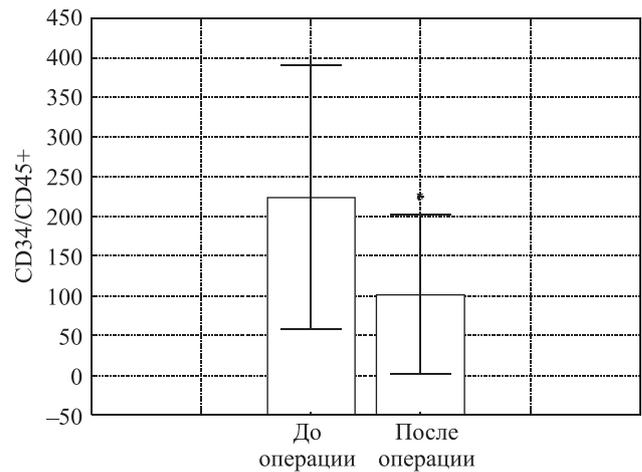


Рис. 3. Динамика содержания CD34/CD45+-клеток в крови реципиентов сердца. *Примечание.* Здесь и на рис. 4: * – различие достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем до операции

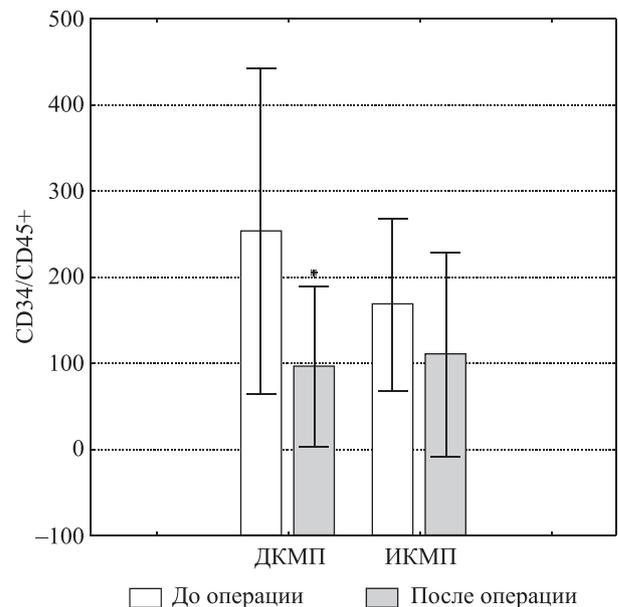


Рис. 4. Сравнительный анализ содержания CD34/CD45+-клеток в крови у пациентов с ДКМП и ИКМП

Расчет коэффициентов корреляции содержания CD34/CD45+-клеток в периферической крови пациентов после ОТТС с демографическими данными (полом, возрастом, массой тела, ростом пациентов), условиями операции, такими как длительность анестезии, операции, ишемии и гипотермии трансплантата, объемом кровопотери, а также с количеством лейкоцитов, эритроцитов и содержанием гемоглобина до и после операции не показал наличия достоверных связей между этими параметрами ни в общей группе пациентов (табл. 3), ни в группах с различным диагнозом. Таким образом, наблюдаемое снижение содержания ГСК после операции не удалось связать ни с одним из ис-

следованных параметров. Возможно, что динамика содержания клеток зависит от индивидуальной реактивности пациентов, которая может отражаться в том числе и в уровне биомаркеров, факторов риска развития васкулопатии трансплантированного сердца.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции содержания CD34/CD45+-клеток в крови реципиентов сердца с интра- и периоперационными факторами

Параметры операции	Значение параметра	Коэффициент корреляции	Значение p
Длительность анестезии, мин	476 ± 98	0,15	0,46
Длительность операции, мин	308 ± 73	-0,03	0,88
Длительность ИК, мин	124 ± 33	-0,11	0,58
Длительность ишемии, мин	155 ± 33	0,21	0,29
Длительность гипотермии, мин	30 ± 2	0,15	0,46
Объем кровопотери, мл	1287 ± 1280	-0,10	0,62

Анализ связи биомаркеров и ГСК в плазме крови пациентов после трансплантации показал отсутствие корреляции с уровнем биомаркеров PIGF, sCD40L и PAPP-A у пациентов с дооперационным диагнозом ДКМП. У пациентов с диагнозом ИКМП не обнаружено достоверной корреляции между количеством стволовых клеток после операции и дооперационными уровнями PIGF и PAPP-A, но выявлена статистически значимая корреляция ($p < 0,05$) с уровнем sCD40L ($r_s = 0,79$). В нашей предыдущей работе было показано наличие аналогичной корреляции содержания CD34/CD45+-клеток после операции с дооперационным уровнем sCD40L у детей-реципиентов печени [17]. Известно, что лиганд CD40 является ключевым фактором, регулирующим целый ряд процессов, активирующих тромбообразование и адаптивный иммунитет, и играет важную роль в патогенезе атеросклероза и васкулопатии трансплантата [19]. Полученный результат позволяет предположить возможную роль системы CD40/CD40L в регуляции мобилизации стволовых клеток костного мозга в кровотоки у больных ишемической кардиомиопатией.

Результаты проведенных исследований позволяют сделать следующее заключение. Содержание ГСК CD34/CD45+ клеток в периферической крови пациентов с тяжелой формой застойной сердечной недостаточности не отличается от такового у здоро-

вых лиц. У пациентов с дилатационной и ишемической кардиомиопатией уровень ГСК в крови не различается.

В раннем послеоперационном периоде содержание ГСК в крови реципиентов сердца ниже, чем до трансплантации.

Содержание ГСК в периферической крови реципиентов не коррелирует с демографическими (пол, возраст, рост, масса тела) и лабораторными параметрами (количество лейкоцитов, эритроцитов, содержание гемоглобина), интра- и периоперационными факторами (длительность анестезии, операции, ишемии и гипотермии трансплантата, объем кровопотери), но у пациентов с ишемической кардиомиопатией количество клеток после операции прямо связано с уровнем sCD40L, определяемым на этапе дотрансплантационного обследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шевченко О.П., Кормер А.Я. Патогенез // Болезнь коронарных артерий пересаженного сердца; под ред. В.И. Шумакова. М.: Медицинское информационное агентство, 2008: 12–38.
Shevchenko O.P., Kormer A.Ya. Pathogenesis // Shumakov V.I. Editor. Coronary arteria disease of transplanted heart. M.: Medical Information Agency, 2008: 12–38.
2. Osto E., Castellani C., Fadini G.P., Baesso I., Gambino A., Agostini C., Avogaro A., Gerosa G., Thiene G., Illiceto S., Angelini A., Tona F. Impaired endothelial progenitor cell recruitment may contribute to heart transplant microvasculopathy // *J. Heart Lung Transplant.* 2011; 30: 70–76.
3. Hill J.M., Zalos G., Halcox J.P., Schenke W.H., Waclawiw M.A., Quyyumi A.A., Finkel T. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk // *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 593–600.
4. Asahara T., Murohara T., Sullivan A., Silver M., van der Zee R., Li T., Witzenbichler B., Schatteman G., Isner J.M. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.* 1997; 275: 964–967.
5. 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. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood.* 1998; 92: 362–367.
6. Feng Y., Jacobs F., Van Craeyveld E., Brunaud C., Snoeys J., Tjwa M., Van Linthout S., De Geest B. Human ApoA-I transfer attenuates transplant arteriosclerosis via enhanced incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 278–283.
7. Xu Q. Stem cells and transplant arteriosclerosis // *Circ. Res.* 2008; 102: 1011–1024.
8. Thomas H.E., Parry G., Dark J.H., Arthur H.M., Keavney B.D. Circulating endothelial progenitor cell numbers

- are not associated with donor organ age or allograft vasculopathy in cardiac transplant recipients // *Atherosclerosis*. 2009; 202: 612–616.
9. Wu K., Mo X., Lu S., Han Z. Retrograde delivery of stem cells: promising delivery strategy for myocardial regenerative therapy // *Clin. Transplant*. 2011; 25: 830–833.
 10. Urbich C., Dimmeler S. Endothelial progenitor cells functional characterization // *Trends. Cardiovasc. Med*. 2004; 14: 318–322.
 11. Шевченко А.О., Слесарева Ю.С., Шевченко О.П. Лабораторная диагностика повреждения атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца: PAPP-A // *Клин. лаб. диагн.* 2011; 5: 3–11.
Shevchenko A.O., Slesareva Yu.S., Shevchenko O.P. Laboratory diagnostic of atherosclerotic plague damage in patients with ischemic heart disease // *Klin. Lab. Diagn.* 2011; 5: 3–11.
 12. Shevchenko O.P., Khalilulin T.A., Shevchenko A.O., Orlova O.V., Mirankov B.L., Kazakov E.N., Kormer A.J., Gautier S.V. Comparison of predictive significance of soluble CD40 ligand, pregnancy-associated plasma protein A, and placental growth factor for graft failure development after heart transplantation // *J. Heart Lung Transplant*. 2012; 31 (4S): 172–173.
 13. Wojakowski W., Tendera M., Kucia M., Zuba-Surma E., Paczkowska E., Ciosek J., Halasa M., Król M., Kazmierski M., Buszman P., Ochala A., Ratajczak J., Machaliński B., Ratajczak M.Z. Mobilization of bone marrow-derived Oct-4+ SSEA-4+ very small embryonic-like stem cells in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Col. Cardiol.* 2009; 53: 1–9.
 14. Massa M., Rosti V., Ferrario M., Campanelli R., Ramajoli I., Rosso R., De Ferrari G.M., Ferlini M., Goffredo L., Bertoletti A., Klersy C., Pecci A., Moratti R., Tavazzi L. Increased circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in the early phase of acute myocardial infarction // *Blood*. 2005; 105: 199–206.
 15. Nevskaya T., Bykovskaia S., Lyssuk E., Shakhov I., Zaprjagaeva M., Mach E., Ananieva L., Guseva N., Nasonov E. Circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis: relation to impaired angiogenesis and cardiovascular manifestations // *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2008; 26: 421–429.
 16. Lemoli R.M., D'Addio A. Hematopoietic stem cell mobilization // *Haematologica*. 2008; 93: 321–324.
 17. Курабекова Р.М., Луговская С.А., Наумова Е.В., Цирульникова О.М., Цирульникова И.Е., Гичкун О.Е., Андриянова А.А., Шмерко Н.П., Шевченко О.П. Анализ связи количества гемопоэтических стволовых клеток в крови с лабораторными показателями состояния гепатобилиарной системы у детей с врожденными и наследственными заболеваниями печени // *Клин. лаб. диагн.* 2012; 7: 28–31.
Kurabekova R.M., Lugovskaia S.A., Naumova E.V., Tsiurul'nikova O.M., Gichkun O.E., Andriianova A.A., Shmerko N.P., Shevchenko O.P. The analysis of relationship between numbers of hemopoietic hematoblasts and laboratory indicators of state of hepatobiliary system in children with congenital and hereditary diseases of liver // *Klin. Lab. Diagn.* 2012; 7: 28–31.
 18. Pamukcu B., Lip G.Y., Snezhitskiy V., Shantsila E. The CD40-CD40L system in cardiovascular disease // *Ann. Med.* 2011; 43: 331–340.