

ОСОБЕННОСТИ АНГИОГЕНЕЗА ПРИ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ КОЖИ (ОБЗОР)

Е. А. Пронина — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории; ФГБОУ ВО «Саратовский ГТУ им. Гагарина Ю. А.», профессор кафедры «Физическое материаловедение и биомедицинская инженерия», доцент, доктор медицинских наук; **Т. В. Степанова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории; **Т. С. Кириязи** — ЧУОО ВО «Саратовский медицинский университет «Реавиз», доцент кафедры медико-биологических дисциплин, кандидат биологических наук; **В. В. Масляков** — ЧУОО ВО «Саратовский медицинский университет «Реавиз», заведующий научным отделом, профессор, доктор медицинских наук; **А. Н. Иванов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, заведующий отделением лабораторной диагностики, ведущий научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований; ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, доцент, доктор медицинских наук.

FEATURES OF ANGIOGENESIS IN SKIN TISSUE REGENERATION (REVIEW)

E. A. Pronina — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Senior Research Assistant of Central Scientific Research Laboratory; Yuri Gagarin State Technical University of Saratov, Professor of Department of Physical Materials Science and Biomedical Engineering, Associate Professor, DSc; **T. V. Stepanova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Junior Research Assistant of Central Scientific Research Laboratory; **T. S. Kiriyazi** — Saratov Medical University «Reaviz», Associate Professor of Department of Biomedical Sciences, PhD; **V. V. Maslyakov** — Saratov Medical University «Reaviz», Head of Research Department, Professor, DSc; **A. N. Ivanov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Head of Department of Laboratory Diagnostics, Leading Research Assistant of Department of Fundamental and Clinical Experimental Research; Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Central Scientific Research Laboratory, Associate Professor, DSc.

Дата поступления — 12.02.2019 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2019 г.

Пронина Е. А., Степанова Т. В., Кириязи Т. С., Масляков В. В., Иванов А. Н. Особенности ангиогенеза при регенерации тканей кожи (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (1): 104–107.

Восстановление, или регенерация, тканей — сложный процесс, в котором задействовано большое количество сигнальных механизмов. В обзоре представлены сведения российских и зарубежных авторов, касающиеся основных вопросов механизмов репаративного ангиогенеза. Одним из таких механизмов является создание нового микроциркуляторного русла. Ранее считалось, что высокий и быстрый уровень капиллярного роста необходим для оптимального заживления тканей. Но в ряде исследований было продемонстрировано, что после роста кровеносных сосудов в ране наступает период сосудистой регрессии, и количество новообразованных сосудов уменьшается до тех пор, пока их число не будет соответствовать плотности сосудистой сети в интактной ткани. Снижение воспаления и ангиогенеза является особенностью оптимального заживления.

Ключевые слова: ангиогенез, капилляры, ишемия, гипоксия.

Pronina EA, Stepanova TV, Kiriyazi TS, Maslyakov VV, Ivanov AN. Features of angiogenesis in skin tissue regeneration (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (1): 104–107.

Restoration and regeneration of tissues are complex processes involving a large number of signaling mechanisms. In this study possible mechanisms of angiogenesis during tissue regeneration are presented. One of these mechanisms is the creation of a new capillary layer by angiogenesis. Previously it was believed that high and rapid levels of capillary growth are necessary for optimal healing of tissues. But several studies have demonstrated that a period of vascular regression occurs after the growth of blood vessels in a wound, and the number of the newly formed vessels decreases until the number of the blood vessels is equal to the density of the vascular network in the intact tissue. Reduced inflammation and angiogenesis are features of optimal healing.

Key words: angiogenesis, capillaries, ischemia, hypoxia

Репаративная регенерация эпидермиса, которая запускается в результате повреждения тканей, представляет собой сложный процесс, в котором задействовано большое количество механизмов и типов клеток, действующих в строго определенной последовательности [1, 2].

В представленном обзоре рассмотрены механизмы ангиогенеза при регенерации тканей.

Одним из таких механизмов является создание нового капиллярного слоя путем ангиогенеза. Гипоксия, обусловленная как повышенным потреблением тканями кислорода, так и его уменьшенным поступлением, есть ведущий стимул ангиогенеза [3, 4].

Регуляция ангиогенеза — это динамичная система взаимодействия сложных сигнальных механизмов. Смена периодов покоя и активного ангиогенеза обеспечивается кооперацией гемодинамических и метаболических процессов, а также постоянным равновесием про- и антиангиогенных факторов. Биомеханическая и метаболическая регуляция процес-

са ангиогенеза тесно сопряжена с продукцией различных модуляторов, которые оказывают влияние на рост сосудов. Кроме того, подобная регуляция способна изменять чувствительность клеток эндотелия сосудов к про- и антиангиогенным биологически активным веществам. Слаженная координация ангиогенных механизмов возможна при совместной регуляции различными факторами, что является необходимым и важным условием, особенно для обеспечения потребностей тканей в кровоснабжении при ремоделировании кровеносного русла [5].

В кожных ранах ангиогенез происходит за счет создания плотного, но вначале плохо организованного капиллярного слоя, который в конечном итоге восстанавливается до нормальной плотности и определенной капиллярной архитектуры [6].

Ранее считалось, что высокий и быстрый уровень капиллярного роста необходим для оптимального заживления тканей. Но исследования [7], поставившие под сомнение это понятие, утверждают, что в заживающих ранах проявляется устойчивый дисфункциональный ангиогенный ответ, который может оказывать пагубное влияние на результаты восстановления.

Ответственный автор — Пронина Елена Александровна
Тел.: +7 (905) 3882670
E-mail: ea.pronina@gmail.com

В заживающей ране кожи происходят два процесса: и прочный, капиллярный рост, и контролируемая капиллярная регрессия [6, 8]. Новые капилляры растут в ране с высокой скоростью, создавая обильную кровеносную сеть новых сосудов, которая в несколько раз плотнее нормальной ткани.

Регуляция ангиогенеза происходит при участии как активирующих, так и ингибирующих ангиогенных факторов [6, 7]. Одним из них является VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) — фактор роста эндотелия сосудов. Этот высокоспецифичный для эндотелиальных клеток модулятор представляет собой гепаринсвязывающий белок с относительно небольшой молекулярной массой 34–42 кДа, впервые выделенный и изученный в 1989 г. N. Ferrara.

VEGF принимает участие в процессе роста и пролиферации клеток эндотелия путем взаимодействия с мембранными тирозинкиназными рецепторами [8]. Основные функции VEGF: создание кровеносных сосудов на этапе роста и дифференцировки эмбриональных тканей, а также участие в процессе регенерации ткани после травмы, образование коллатеральных сосудов при блокировке уже имеющихся [9, 10]. Тем не менее VEGF действует двояко: с одной стороны, он выступает как мощный проангиогенный медиатор, а с другой — увеличивает проницаемость сосудов и тем самым способствует отеку тканей в зоне повреждения [11, 12]. Основным активатором ангиогенеза является гипоксия [13]. В ряде исследований показано, что VEGF, продуцируемый в ответ на гипоксию, является доминирующим проангиогенным фактором [10]. Накопившиеся факторы семейства HIFs, индуцированные гипоксией, при взаимодействии с рецепторами ядра клетки влияют на процессы транскрипции генов, ответственных за синтез VEGF, увеличивая тем самым количество последних [13].

Литературные данные последних лет убедительно доказывают повышенный интерес к изучению этого модулятора ангиогенеза при различных патологиях [14, 15]. Так, в ряде работ показано, что такие заболевания, как ревматоидный артрит, атеросклеротическое поражение сосудистого русла, возрастные и сосудистые поражения сетчатки [16] и др., сопровождаются активацией ангиогенеза. При злокачественных новообразованиях различной локализации определение уровня VEGF в сыворотке крови весьма эффективно в оценке проводимой таргетной терапии. Это связано с тем, что ангиогенные и антиангиогенные факторы опухоли продолжают длительное время являются неактивными [8].

Кроме VEGF ангиогенезу способствуют фактор роста фибробластов-2, тромбоцитарный фактор роста, белки семейства TGF- β , мембранный белок ангионин и другие факторы [12, 17–19]. Непосредственно после травмы уровни этих проангиогенных факторов увеличиваются, достигая наибольших значений.

Важным фактором инициации процесса ангиогенеза являются матриксные металлопротеиназы (ММП) [20]. Эти белковые соединения, Zn²⁺зависимые эндопептидазы, ремоделируют соединительную ткань путем лизиса белков внеклеточного матрикса. Кроме того, эта группа ферментов участвует в миграции клеток эндотелия во внесосудистое русло, где из эндотелиальных клеток формируются трубочки, которые затем организуются в новую капиллярную сеть.

Во время заживления ран на коже количество капилляров резко возрастает до уровня, значительно превышающего уровень здоровой ткани. Далее во

время антиангиогенной фазы большинство из этих вновь образованных сосудов регрессируют, создавая конечную плотность сосудов, сходную с плотностью сосудов неповрежденной кожи.

Исчезновение проангиогенного стимула, возможно, является одной из причин капиллярной регрессии в ранах. Так, в заживающей ране образуются несколько отрицательных регуляторов ангиогенеза, включая Sprouty² (SPRY2), лиганды CXCR3, IFN- γ -индуцибельный белок-10 (CXCL10) [21–23]. На молекулярном уровне для регулирования перехода от антиангиогенного фенотипа включается микроРНК 200b [24]. Кроме того, в процессе регрессии принимают участие и многофункциональные клетки — перicytes, избирательно охватывающие капилляры. Они способны стабилизировать капилляры, защищая последние от негативных воздействий [25]. В ранах перicytes покрывают только часть вновь образованных сосудов, делая оставшиеся капилляры не восприимчивыми к антиангиогенным стимулам [26, 27]. Процесс регрессии включает в себя избирательный апоптоз недавно сформированных капилляров и последующее формирование новых [20]. Регрессия сосудов заканчивается по мере того, как уровень антиангиогенных факторов в ране уменьшится [19].

Таким образом, после роста кровеносных сосудов в ране происходит период сосудистой регрессии. Впоследствии большинство новообразованных сосудов редуцируются до тех пор, пока плотность кровеносных сосудов не вернется к плотности здоровой, неповрежденной кожи.

Ряд авторов утверждают, что заживление ран требует активного ангиогенного ответа [6, 28]. В то же время в других исследованиях [29–35] показано, что заживление кожных ран идет весьма благоприятно, когда ангиогенез уменьшается. В этих исследованиях использовано много методик для уменьшения ангиогенеза раны, таких как введение антител к VEGF, применение антиангиогенных факторов, блокада сигналов интегрин. Полученные результаты подтверждают утверждение о том, что высокий уровень ангиогенеза, который возникает при раневых повреждениях кожи, является чрезмерным и, возможно, ненужным. Это утверждение подтверждается исследованиями [34–36], в которых продемонстрировано, что раны, заживающие быстрее и с меньшим количеством фибриновых рубцов, демонстрируют уменьшение воспаления и капиллярного роста и более полноценную, оформленную сеть капилляров [37, 38].

В настоящее время повышенное внимание исследователей направлено и на изучение стимулирования ангиогенеза с целью репаративной регенерации различных органов и тканей. Доклинические исследования в этой области медицины составляют основу концепции «терапевтического ангиогенеза» как одного из направлений, целью которого являются профилактика и лечение ишемических поражений сердца, головного мозга и других органов, т.е. таких заболеваний, патогенез которых связан с недостаточностью процессов микроциркуляции [39–46].

Таким образом, ангиогенез является неотъемлемой частью процесса регенерации, в том числе при регенерации тканей кожи. Вопросы, связанные с регенерацией, на сегодняшний день до конца не изучены. Необходимы дополнительные экспериментальные исследования, чтобы полностью понять механизмы оптимального восстановления. Изучение процесса ангиогенеза позволяет лучше понять и объяснить эти механизмы.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Разработка технологий медикаментозной и немедикаментозной коррекции микроциркуляторных нарушений при сахарном диабете, сопровождающемся абсолютной недостаточностью инсулина, в условиях эксперимента» (регистрационный номер АААА-А19-119021190053-0).

Авторский вклад: написание статьи — Е. А. Прошина, Т. В. Степанова, Т. С. Кириязи, В. В. Масляков, А. Н. Иванов; утверждение рукописи для публикации — А. Н. Иванов.

References (Литература)

1. Eming SA, Martin P, Tomic Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med* 2014; (6): 265–6.
2. Eming SA, Brachvogel B, Odorisio T, Koch M. Regulation of angiogenesis: wound healing as a model. *Prog Histochem Cytochem* 2007; (42): 115–70.
3. Fong GH. Regulation of angiogenesis by oxygen sensing mechanisms. *J Mol Med (Berl)* 2009; 87 (6): 549–60.
4. Talitsky KA, Bulkina OS, Arefeva TI, et al. Efficacy of therapeutic angiogenesis in patients with chronic lower limb ischemia. *Cellular Transplantation and Tissue Engineering* 2011; 6 (3): 10. Russian (Талицкий К.А., Булкина О.С., Арефьева Т.И. и др. Эффективность терапевтического ангиогенеза у больных с хронической ишемией нижних конечностей. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2011; 6 (3): 10).
5. Kurtukova MO, Bugaeva IO, Ivanov AN. Factors regulating angiogenesis. *Modern problems of science and education* 2015; (5): 246. Russian (Куртукова М.О., Бугаева И.О., Иванов А.Н. Факторы, регулирующие ангиогенез. *Современные проблемы науки и образования* 2015; (5): 246).
6. Di Pietro LA. Angiogenesis and scar formation in healing wounds. *Curr Opin Rheumatol* 2013; (25): 87–91.
7. Banda MJ, Knighton DR, Hunt TK, Werb Z. Isolation of a nonmitogenic angiogenesis factor from wound fluid. *Proc Natl Acad Sci* 1982; (79): 7773–7.
8. Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress. *Endocrine Rev* 2004, 25 (4): 581–611.
9. Brown, LF, Yeo KT, Berse B, et al. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) by epidermal keratinocytes during wound healing. *J Exp Med* 1992; (176): 1375–9.
10. Dvorak HF, Detmar M, Claffey KP, et al. Vascular permeability factor / vascular endothelial growth factor: an important mediator of angiogenesis in malignancy and inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; (107): 233–5.
11. Nagy JA, Benjamin L, Zeng H, et al. Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis. *Angiogenesis* 2008; (11): 109–19.
12. Nissen, NN, Polverini PJ, Gamelli RL, DiPietro LA. Basic fibroblast growth factor mediates angiogenic activity in early surgical wounds. *Surgery* 1996; (119): 457–65.
13. Harper J, Moses MA. Molecular regulation of tumor angiogenesis: mechanism and therapeutic implication. *EXS* 2006; (96): 223–68.
14. Rebrov AP, Zakharova NB, Popyhova EB, et al. Biomarkers of inflammation and vascular endothelial growth factor (VEGF) as prognostic factors for large breast cancer (BC). *Clinical and laboratory diagnostics* 2014; 59 (9): 39. Russian (Ребров А.П., Захарова Н.Б., Попыхова Э.Б. и др. Биомаркеры воспаления и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) как факторы прогноза у больных раком молочной железы (ПМЖ). *Клиническая лабораторная диагностика* 2014; 59 (9): 39).
15. Nickolsky YuYe, Chekhonatskaya ML, Zakharova NB, et al. Magnetic resonance imaging and biomarkers of serum and urine wile diagnostics of kidney cancer. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2016; 12 (1): 52–6. Russian (Никольский Ю.Е., Чехонацкая М.Л., Захарова Н.Б. и др. Магнитно-резонансная томография и биомаркеры сыворотки крови и мочи в диагностике рака почки. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2016; 12 (1): 52–6).
16. Kozorezova OV, Kamenskikh TG, Zakharova NB, et al. Comparative analysis of biochemical, immunological status in patients with different stages of diabetic retinopathy. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2017; 13 (2): 412–6. Russian (Козорезова О.В., Каменских Т.Г., Захарова Н.Б. и др. Сравнительный анализ биохимического, иммунологического статуса у пациентов с различными стадиями диабетической ретинопатии. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2017; 13 (2): 412–6).
17. Grotendorst GR, Grotendorst CA, Gilman T. Production of growth factors (PDGF & TGFbeta) at the site of tissue repair. *Prog Clin Biol Res* 1988; (266): 47–54.
18. Uutela M, Wirzenius M, Paavonen K, et al. PDGFD induces macrophage recruitment, increased interstitial pressure, and blood vessel maturation during angiogenesis. *Blood* 2004; (104): 3198–204.
19. Pardali E, Goumans MJ, ten Dijke P. Signaling by members of the TGFbeta family in vascular morphogenesis and disease. *Trends Cell Biol* 2010; (20): 556–67.
20. Iruela-Arispe ML, Dvorak HF. Angiogenesis: a dynamic balance of stimulators and inhibitors. *Thromb Haemost* 1997; (78): 672–7.
21. Wietecha MS, Chen L, Ranzer MJ, et al. Sprouty 2 downregulates angiogenesis during mouse skin wound healing. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300: 459–67.
22. Wietecha MS, Kryl MJ, Michalczyk ER, et al. Pigment epithelium derived factor as a multifunctional regulator of wound healing. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; (309): 812–26.
23. Bodnar RJ, Yates CC, Rodgers ME, et al. IP10 induces dissociation of newly formed blood vessels. *J Cell Sci* 2009; (122): 2064–77.
24. Sinha M, Ghatak S, Roy S, Sen CK. MicroRNA200b as a switch for inducible adult angiogenesis. *Antioxid Redox Signal* 2015; (22): 1257–72.
25. Kelly Goss MR, Sweat RS, Stapor PC, et al. Targeting pericytes for angiogenic therapies. *Microcirculation* 2014; (21): 345–57.
26. Durand MJ, Ait-Aissa K, Gutterman DD. Regenerative Angiogenesis. Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Medical College of Wisconsin, Milwaukee 2017; (120): 1379–80.
27. Dulmovits BM, Herman IM. Microvascular remodeling and wound healing: a role for pericytes. *Int J Biochem Cell Biol* 2012; (44): 1800–12.
28. Crocker DJ, Murad TM, Geer JC. Role of the pericyte in wound healing: an ultrastructural study. *Exp Mol Pathol* 1970; (13): 51–65.
29. Tonnesen MG, Feng X, Clark RA. 2000 Angiogenesis in wound healing. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2000; (5): 40–6.
30. Lange-Asschenfeldt B, Velasco P, Streit M, et al. The angiogenesis inhibitor vasostatin does not impair wound healing at tumorinhibiting doses. *J Invest Dermatol* 2001; (117): 1036–41.
31. Berger AC, Feldman AL, Grant MF, et al. The angiogenesis inhibitor, endostatin, does not affect murine cutaneous wound healing. *J Surg Res* 2000; (91): 26–31.
32. Roman CD, Choy H, Nanney L, et al. Vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis inhibition and postoperative wound healing in rats. *J Surg Res* 2002; (105): 43–7.
33. Klein SA, Bond SJ, Gupta SC, et al. Angiogenesis inhibitor TNP470 inhibits murine cutaneous wound healing. *J Surg Res* 1999; (82): 268–74.
34. Bloch WB, Huggel TK, Sasaki TT, et al. The angiogenesis inhibitor endostatin impairs blood vessel maturation during wound healing. *FASEB J* 2000; (14): 2373–6.
35. Jang YC, Arumugam S, Gibran NS, Isik FF. Role of alpha (v) integrins and angiogenesis during wound repair. *Wound Repair Regen* 1999; (7): 375–80.
36. Ivanov AN, Puchinyan DM, Norkin IA. The Role of Endothelial Cells in Angiogenesis. *Successes of Modern Biology* 2016; 136 (5): 491–505. Russian (Иванов А.Н., Пучиньян Д.М., Норкин И.А. Роль эндотелиальных клеток в ангиогенезе. *Успехи современной биологии* 2016; 136 (5): 491–505).
37. Nahrendorf M, Pittet MJ, Swirski FK. Monocytes: protagonists of infarct inflammation and repair after myocardial infarction. *Circulation* 2010; 121 (22): 2437–45.

38. Kloner RA, Fishbein MC, Lew H, et al. Mummification of the infarcted myocardium by high dose corticosteroids. *Circulation* 1978; (571): 56–63.
39. Vasiliev AG, Komyakov BK, Tagirov NS, et al. Percutaneous nephrolithotripsy in the treatment of coral calculus nephrolithiasis. *Preventive and clinical medicine* 2009; 4 (33): 183–6. Russian (Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С. А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза. Профилактическая и клиническая медицина 2009; (4): 183–6).
40. Koval SN, Miloslavsky DC, Snegurskaya IA. Therapeutic Angiogenesis in Internal Diseases: Possibilities and Perspectives. *Bulletin of problems of biology and medicine* 2013; 1 (104): 20–7. Russian (Коваль С. Н., Милославский Д.К., Снегурская И.А. и др. Терапевтический ангиогенез при заболеваниях внутренних органов: возможности и перспективы. Вестник проблем биологии и медицины 2013; 1 (104): 20–7).
41. Nesina IP. Chromosomal abnormalities in namalwa lymphoma cell line induced by inhibitors of DNA replication and synthesis. *Cytology and Genetics* 2003; 37 (4): 3–9. Russian (Несина И.П. Цитогенетические изменения в клетках перевиваемой линии Namalwa злокачественной лимфомы человека, индуцированные ингибиторами репликации и синтеза ДНК. Цитология и генетика 2003; 37 (4): 3–9).
42. Tagirov NS, Nazarov TH, Vasilev AG, et al. The experience of using percutaneous nephrolithotripsy and contact ureterolithotripsy in the complex treatment of urolithiasis. *Preventive and clinical medicine* 2012; (4): 30–3. Russian (Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г. и др. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни. Профилактическая и клиническая медицина 2012; (4): 30–3).
43. Siervo M, et al. Angiogenesis and biomarkers of cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome. *J Intern Med* 2010; 268 (4): 338–47.
44. Verlov NA, Trashkov AP, Pahomova MA. Biomodelling angiogenesis. *Pediatr* 2016; 7 (2): 127–34. Russian (Верлов Н.А., Трашков А.П., Пахомова М.А. и др. Биомоделирование ангиогенеза. Педиатр 2016; 7 (2): 127–34).
45. Goncharov NV, Nadeev AD, Jenkins RO, Avdonin PV. Markers and Biomarkers of Endothelium: When Something Is Rotten in the Stat. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2017, Article ID 9759735; 27 p. URL: <https://doi.org/10.1155/2017/9759735>
46. Wilgus TA, Ferreira AM, Oberyszyn TM, et al. Regulation of scar formation by vascular endothelial growth factor. *Lab Invest* 2008; (88): 579–90.