

## Титэм судасны хатуурлын үед эндотелийн прогенитор эсийн үйл ажиллагааг судалсан нь

Сумъяа Ц.<sup>1</sup>, Одхүү Э.<sup>1</sup>, Цогтсайхан С.<sup>1</sup>, Чинзориг Г.<sup>2</sup>,  
Даваахүү С.<sup>2</sup>, Мөнхзол М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Био-Анагаахын Сургууль, Анагаахын шинжлэх ухааны үндэсний их сургууль

<sup>2</sup>"Өөжинмед" эмнэлэг

e-mail: sumiyamgl@gmail.com

### Abstract

#### Dysfunction of endothelial progenitor cells in the angiographically defined coronary atherosclerosis

Sumiya Tserendavaa<sup>1</sup>, Odkhuu Enkhtaivan<sup>1</sup>, Tsogtsaikhan Sandag<sup>1</sup>, Chinzorig Ganbaatar<sup>2</sup>,

Davaakhuu Sengebaljir<sup>2</sup>, Munkhzol Malchinkhuu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>School of Biomedicine, Mongolian National University of Medical Sciences

<sup>2</sup>"Ojinmed" Hospital

### Introduction

Endothelial progenitor cells (EPC) have a role in the maintenance and promotion of vascular repair and are negatively correlated with coronary atherosclerosis.

### Goal

To culture of EPC-CFUs during coronary atherosclerosis, evaluate endothelial nitric oxide synthetase (eNOS) enzyme levels in the culture.

### Materials and Methods

The 10 ml blood was drawn from the peripheral vein of 12 man patients that stable angina 4, acute myocardial infarction (AMI) 4 and healthy people 4. Peripheral blood mononuclear cells were isolated by Ficoll density-gradient centrifugation and EPC-CFUs was assayed after two platings and a 6 day culture on fibronectin coated, 72 well plates, as described. eNOS enzyme titers were determined by ELISA according to the protocol in the cells culture.

### Results

The people were 52±2.12 years. The number of EPC-CFUs increases with accordance of patients with stable angina, AMI, healthy people with the statistical significance (F=17.3, p<0.001): stable angina (2.6±0.47 colony/well), AMI (6.7±0.81 colony/well), healthy people (10.5±1.34 colony/well).

Furthermore, ANOVA test of eNOS enzyme levels in patients with stable angina (5.2±0.61 pg/ml), AMI (8.7±1.49 pg/ml) and healthy people (13.7±2.48 pg/ml). The significant difference (F=6.2, p=0.003) was observed among the three groups. The number of EPC-CFUs had direct significantly correlation (r=0.621, p<0.001) with the eNOS enzyme levels of this culture.

### Conclusion

Number of EPC-CFUs and eNOS enzyme levels decrease at patient with stable angina, indicate more than endothelial dysfunction.

### Ethical approval

The ethics committee of Mongolian National University of Medical Sciences (ID: 6/3/201506, approved on Jan 01, 2015)

**Keywords:** Coronary atherosclerosis, acute myocardial infarction, stable angina pectoris, endothelial progenitor cell, Colony forming units, endothelial nitric oxide synthetase

Pp. 3-8, Figures 6, References 22

## Оршил

Дийлэнх улс оронд зүрхний цочмог шигдээс (ЗЦШ) нь нас баралтын тэргүүлэх шалтгаан болдог. Харин Монгол оронд Зүрх судасны өвчний (ЗСӨ) шалтгаант нас баралт 1994 онд 29.9%, 1997 онд 31.3% байсан бол 2016 онд 33.3% буюу 5388 тохиолдол болж өсчээ<sup>1</sup>. ЗСӨ-ний шалтгаант нас баралтын 66.9% зүрхний ишеми, 4.8% нь артерийн даралт ихсэх өвчинтэй холбоотой байжээ<sup>1</sup>. Зүрхний ишеми өвчний эмгэгжамын гол үндэс нь титэм судасны хатуурал юм. Титэм судасны хатуурал эрчимжих, хүндрэхэд эндотелийн үйл ажиллагааны өөрчлөлт чухал ач холбогдолтой<sup>2</sup>. Эндотелийн прогенитор эс (EPC-Endothelial Progenitor Cell) нь шавиа чөмгөнд цусны үүдэл эсээс үүсэн, захын цусанд орох ба улмаар гэмтсэн эндотелийн нөхөн төлжилт болон шинэ судас үүсэхэд чухал үүрэгтэй хэмээн судлаачид тэмдэглэсэн байдаг. M.Jonathan нар (2010) захын цусанд EPC-ийн тоо цөөрөх нь эндотелийн нөхөн төлжих үйл хямарч, улмаар судас хатуурлыг нөхцөлдүүлэх, түүнээс үүдэлтэй хүндрэлд ч хүргэж болохыг нотолжээ<sup>3</sup>.

Монгол орны газарзүйн байрлал, эрс тэс уур амьсгал, хоол хүнсэндээ ханасан өөх тосыг түлхүү хэрэглэх дадал зуршил зэрэг нь өөх тосны солилцоо өөрчлөгдөхөд нөлөөлөх<sup>4</sup> ба хэт исэлдэх урвалын эрчим харьцангуй залуу наснаас нэмэгдэх хандлагатай байдаг<sup>5</sup>. Дээрх онцлогийн улмаас судасны эндотелийн үйл ажиллагааны өөрчлөлт гүнзгийрэх хандлагатай болохыг судлаачид тогтоожээ<sup>6</sup>.

Зүрх судасны өвчин, тэр дундаа ЗЦШ урьдчилан сэргийлэх шинэ чиг хандлагыг эрэлхийлж буй өнөө үед EPC клоныг өсгөвөрлөх, эндотелийн үйл ажиллагааны өөрчлөлтийг үнэлэх нь титэм судасны хатуурлын хүндрэлээс сэргийлэх, оношилгоо, эмчилгээний шинэ технологийг манай оронд нутагшуулах боломжийг бий болгох чухал ач холбогдолтой.

## Зорилго

EPC клон өсгөвөрлөн, уг клоны өсгөвөрт eNOS энзимийн агууламжийг тодорхойлж, судасны эндотелийн үйл ажиллагааны өөрчлөлтийг үнэлэх

## Материал, арга зүй

Титэм судасны хатуурлын эмгэгжамд судасны эндотелийн үйл ажиллагааны өөрчлөлт хэрхэн нөлөөлж буйг нэг агшингийн судалгааны загвар ашиглан 12 тохиолдолд (Зүрхний тогтвортой бахтай [ЗТБ] 4, ЗЦШ-тэй 4, Харьцангуй эрүүл

4 хүн) судалсан. Эндотелийн үйл ажиллагааны өөрчлөлтийг тодорхойлохын тулд 1) ЗТБ, ЗЦШ ба харьцангуй эрүүл бүлэгт EPC клон өсгөвөрлөн тоолох, 2) EPC клоны өсгөвөрт eNOS энзимийн түвшинг тодорхойлох замаар үнэлсэн. ЗТБ-тай (n=4) болон ЗЦШ-тэй (n=4) өвчтөнийг титэм судасны ангиографийн шинжилгээ, ESC-ын ЗТБ7, ЗЦШ8-ийн удирдамжид тусгасан шалгуурын дагуу сонгов. Харьцангуй эрүүл бүлэгт зүрх судасны урьдчилан сэргийлэх багц шинжилгээнд орсон, харьцангуй эрүүл 4 эрэгтэй хүнийг хамрууллаа.

## 1) EPC клон өсгөвөрлөсөн аргачлал

Захын венийн цусны мононуклеар эсүүдэд EPC агуулагддаг хэмээн хэвлэлийн тоймд дурьдсан байдаг. Судалгаанд хамрагдагсдын захын венийн судаснаас 10 мл цус авсан. Захын цусыг градиентын зөрүү үүсгэгч Sepmate 50 цомог (Stem Cell Technologies, Inc. USA) ашиглан мононуклеар эсийг ялган авав (Зураг 1).

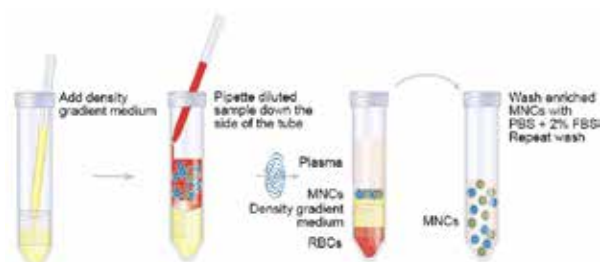


Figure 1. Isolation Methods for Human Peripheral Blood Mononuclear Cells

CFU-Hill цомог (Stem Cell Technologies, Inc. USA) ашиглан мононуклеар эсээс EPC клон өсгөвөрлөсөн. CFU-Hill цомог нь EPC клоны өсөлтийн өвөрмөц хүчин зүйлсийг агуулдаг учраас зөвхөн EPC клон үүсгэгч эс өсгөвөрлөгдөнө. Фибронектинтэй таваг нь 1-р хэлбэрийн коллагенаар бүрхэгдсэн бөгөөд эндотелийн өсөлтийн хүчин зүйлсийг агуулдаг. EPC клоны өсгөврийг тус бүр 6 удаа давтав (нийт 72 самбар). Өсгөврийн 6 дахь хоногт Гиёмза будгаар будаж, EPC клоныг тоог гэрлийн микроскопи (TE2000, Nikon, Inc. Japan) ашиглан x100 өсгөлтөөр самбар бүрт тоолсон. EPC клон нь төв хэсэгтээ дугуй хэлбэрийн эс агуулсан, зах хэсгээр шовх үзүүртэй одлог эсээр хүрээлэгдсэн фенотиптэй байдаг.

## 2) EPC клоны өсгөвөрт eNOS энзимийн агууламжийг тодорхойлсон аргачлал

EPC клоны өсгөвөрт eNOS энзимийн (R and D Systems, Inc. USA) агууламжийг энзим холбох урвалаар үйлдвэрлэгчийн дагалдуулсан протоколын дагуу тодорхойлсон.

Судалгааны үр дүнгийн статистик боловсруулалтыг SPSS 21 (IBM software, Inc. USA) программ ашиглан дундаж үзүүлэлт, стандарт хазайлт, дунджийн алдаа, бүлэг хоорондын ялгааг үл хамааралт Т тест, ANOVA тестээр шалган, статистик үнэн магадтай ялгааг  $p < 0.05$  гэж тооцов.

### Үр дүн

Судалгаанд оролцогсдын дундаж нас ЗТБ-тай бүлэгт  $56 \pm 4.3$  жил, ЗЦШ-тэй бүлэгт  $53 \pm 2.7$  жил, харьцангуй эрүүл бүлэгт  $52 \pm 3.16$  жил байв.

Өсгөврийн 2 дахь хоногоос EPC клон үүсгэгч эс өсгөвөрлөгдөж эхлэв. Өсгөврийн 4-5 дахь хоногт EPC клон томорч, 6 дахь хоногт дугуй хэлбэрийн эс төв хэсэгт бөөгнөрөн, захаар шовх үзүүртэй одлог эс хүрээлж EPC клон үүссэн (Зураг 2). Өсгөврийн 6 дахь хоногт Гиёмза будгаар будаж, гэрлийн микроскоп ашиглан самбар тус бүрийн EPC клоны тоог гаргасан (Зураг 3).

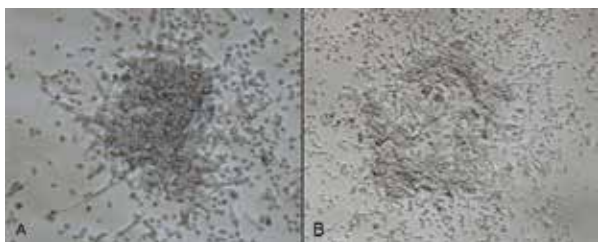
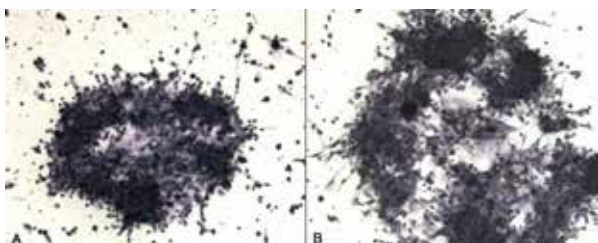


Figure 2. EPC-CFUs in CFU-Hill Liquid Medium from Peripheral Blood (Day 6, CFU-Hill Liquid Medium, 100x)



Зураг 3. EPC-CFUs stained with Giemsa (Day 6, Giemsa staining, 100x)

Нийт 72 самбарт (1 сорьцийг 6 самбарт давтсан) EPC клоны тоог тооцож үнэлэв. EPC клоны тоо ЗТБ-тай бүлэгт  $2.6 \pm 0.47$  клон/самбар, ЗЦШ-ийн үед  $6.7 \pm 0.81$  клон/самбар, харьцангуй эрүүл хүмүүст  $10.5 \pm 1.34$  клон/самбар тодорхойлогдсон нь ЗТБ-ын үед бусад 2 бүлгээсүнэн магадтай буурсан байлаа ( $F=17.3$ ,  $p < 0.001$ ) (Зураг 4). ЗТБ-тай өвчтөнд өсгөвөрлөгдсөн EPC клоны тоо ЗЦШ, харьцангуй эрүүл хүмүүсээс бага байгаа нь уг эмгэгийн үед эндотелийн гэмтсэн, хөгширсөн, үйл ажиллагаа өөрчлөгдсөн эсийг

нөхөн төлжүүлэх чадвар илүүтэй буурч, улмаар титэм судасны хатуурлын хүндрэлд хүргэж болох юм.

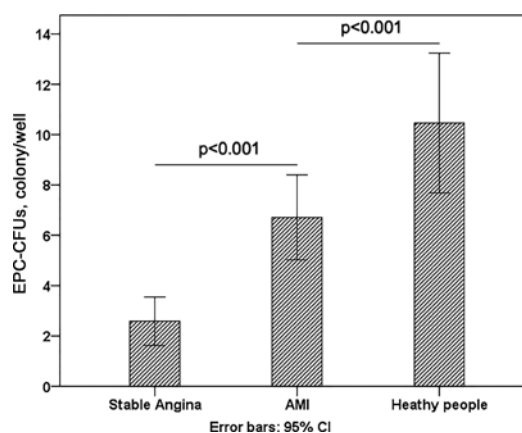


Figure 4. EPC-CFUs per well (stable angina, AMI groups and healthy people)

ЗТБ (24 самбар), ЗЦШ (24 самбар) ба харьцангуй эрүүл (24 самбар) бүлэг, нийт 72 самбарын EPC клоны өсгөвөрт эндотел эсийн үйл ажиллагааг үнэлэх зорилгоор eNOS энзимийн агууламжийг тодорхойлов. EPC клоны өсгөвөрт eNOS энзимийн агууламж ЗТБ-ын үед  $5.2 \pm 0.61$  pg/ml, ЗЦШ-тэй өвчтөнд  $8.7 \pm 1.49$  pg/ml, харьцангуй эрүүл бүлэгт  $13.7 \pm 2.48$  pg/ml тус тус тодорхойлогдсон нь статистикийн хувьд ач холбогдолтой ялгаатай байсан ( $F=6.2$ ,  $p=0.003$ ) (Зураг 5).

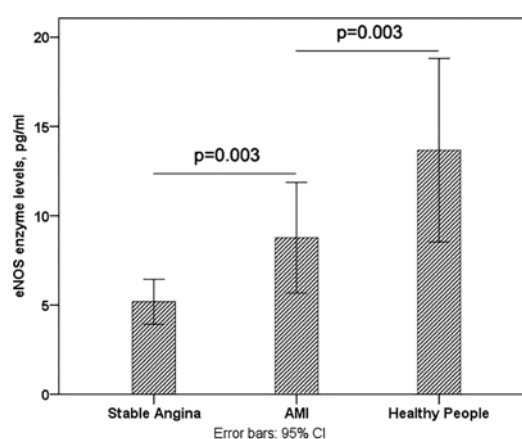


Figure 5. eNOS enzyme levels per well (stable angina, AMI groups and healthy people)

Судасны эндотел эс үүсгэх чадвар өндөртэй EPC нь eNOS энзимийг их хэмжээгээр үүсгэдэг<sup>9</sup>. 1 самбарт өсгөвөрлөгдсөн EPC клоны тоо eNOS энзимийн агууламжтай шууд, хүчтэй ( $r=0.528$ ,  $p < 0.001$ ) хамааралтай байв (Зураг 6). Энэ нь

клон үүсгэх өндөрт идэвхтэй EPC ихээр eNOS энзимийг нийлэгжүүлдэг болохыг илтгэж байна.

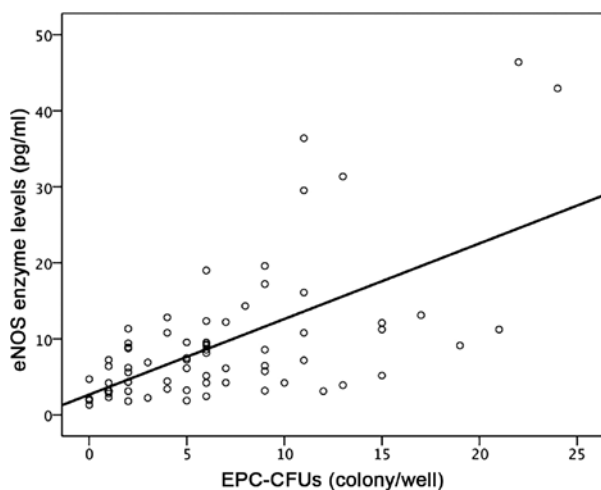


Figure 6. Correlation of number of EPC-CFUs and eNOS enzyme levels in the culture

### Хэлцэмж

Монгол улсад 1995 оноос хойш хүн амын нас баралтын шалтгааныг ЗСӨ тасралтгүй тэргүүлж, 2016 онд 33.3% болжээ<sup>1</sup>. ЗСӨ-ний нас баралтын дийлэнх хувийг титэм судасны хатуурлаас үүдэлтэй зүрхний ишеми өвчин, ЗЦШ эзэлдэг. Энэхүү нас баралт өндөртэй эмгэгийн хүндрэлийг бууруулахын тулд эмгэгжамын онцлогийг судлах, хүндрэлээс сэргийлэх, оношилгоо эмчилгээний өвөрмөц аргыг манай оронд нэвтрүүлэх шаардлага бий болж байна.

Бид эндотелийн үйл ажиллагааны өөрчлөлтийг судлахын тулд нэг агшингийн загвараар, 12 эрэгтэй хүндзахын венийн судасны цуснаас EPC клон өсгөврөлж, уг өсгөвөрт eNOS энзимийн агууламжийг тодорхойлсон. EPC өсгөврийн ялгаран хөгжил, үйл ажиллагаанаас хамаарч 3 төрлийн EPC өсгөвөр байдаг. Эдгээрт цусны эргэлтийн ангиогени эс, EPC клоны өсгөвөр (CFU - Colony Forming Unit), хожуу үеийн эндотел эсийн өсгөвөр багтана<sup>10</sup>. Бид эдгээр 3 төрлийн өсгөврөөс EPC клон (CFU-Hill) өсгөврөлөх аргыг сонгов. Учир нь, энэ арга нь зөвхөн EPC клоныг өсгөврөлөхөд зориулсан өвөрмөц тэжээлт орчин агуулсан учраас гадаргуугийн маркер тодорхойлох шаардлагагүй, гэрлийн микроскопоор EPC клоныг фенотип шинжээр таньж тоолох боломжтой юм<sup>11</sup>. Гэрлийн микроскопт EPC клон төв хэсэгтээ дугуй хэлбэрийн эс, түүний захаар шовх үзүүртэй одлог эс хүрээлсэн

фенотиптой байдаг<sup>10</sup>. Дээрх фенотип шинжээс гадна гадаргуудаа CD31+, CD34+, CD45+, CD133+, CD146+ молекул ба vWF, eNOS энзимийг агуулна<sup>11</sup>. Бид EPC клон өсгөврөлөх аргыг ашиглан самбарт агуулагдах EPC клоны тоог гаргаж, улмаар өсгөвөрт eNOS энзимийн агууламжийг тодорхойлон баталгаажуулж, уг эсийн үйл ажиллагааг үнэлсэн.

Бид нийт 72 самбарт (ЗТБ, ЗЦШ, харьцангуй эрүүл бүлэг тус бүр 24 самбар) EPC клоныг тоолсон. Судлаачид, EPC-ийн тоо зөвхөн өвчин эмгэгийн үед ч биш бусад олон хүчин зүйлийн нөлөөгөөр өөрчлөгддөгийг тогтоожээ. Тухайлбал, Н.Эрдэнэхүү нар<sup>12</sup> таргалалттай бүлэгт (БЖИ>30) захын цусанд агуулагдах EPC-ийн тоо (CD34+, KDR+, CD133+) хэвийн жинтэй бүлгээс үнэн магадтай бага байгаа нь таргалалтын улмаас эндотел эсийг нөхөн төлжүүлэх үйл ажиллагаа алдагдсантай холбоотой хэмээн дүгнэжээ. Бидний тогтоосноор, харьцангуй эрүүл бүлгийн EPC клоны тоо ( $10.5 \pm 1.34$  клон/самбар) судлаач S.Tagawa нарынхтай<sup>13</sup> ( $12 \pm 1.4$  клон/самбар) ойролцоо байв. Судалгаанд ЗТБ-тай бүлэгт EPC клоны тоо ЗЦШ, харьцангуй эрүүл бүлгээс үнэн магадтай бага ( $F=17.3$ ,  $p<0.001$ ) тодорхойлогдсон нь J.George<sup>14</sup> судлаачдын үр дүнтэй дүйж байлаа. Захын цусанд эргэлдэх клон үүсгэх чадвартай EPC-ийн тоо буурах нь эндотелийн үйл ажиллагааны өөрчлөлтийг нэмэгдүүлж судас хатуурлыг эрчимжүүлдэг.

ЗЦШ-тэй бүлэгт EPC клоны тоо ЗТБ-тай бүлгээс үнэн магадтай их байсан нь зүрхний шигдээсийн дараа EPC (CD34+) клон үүсгэх чадвартай эсийн тоо нэмэгддэг болохыг баталж байна<sup>15</sup>. Энэ нь зүрхний булчинд цус цочмоогоор хомсроход үрэвслийн цитокин ялгарч (судасны эндотелийн өсөлтийн хүчин зүйл, гипокси холбоот хүчин зүйл г.м), шавиа чөмөгнөөс EPC захын цус руу орох үйлийг эрчимжүүлдэгтэй холбоотой байж болох юм<sup>16</sup>. Гэхдээ ЗЦШ-ийн дараах 7 хоногоос EPC-ийн тоо буурч, хяналтын бүлгээс багасдаг болохыг M.Massa нар<sup>17</sup> судалж тогтоосон. Иймд, бид судалгаандаа ЗЦШ-ийн дараах 24 цагийн дотор цус авч, EPC клон өсгөврөлөв. Харин ЗЦШ-ийн дараа EPC клоны өсгөврийг давтан хийж захын цусанд хэрхэн өөрчлөгдөж буй зүй тогтлыг судлах боломж хязгаарлагдмал байлаа. Энэ нь лабораторийн болон санхүүгийн хязгаарлагдмал нөхцөлтэй холбоотой байв. ЗЦШ-ийн дараа захын цусанд EPC-ийн тоо нэмэгдэхгүй бол тавилан муутайг илтгэнэ. Учир нь, титэм судасны хатуурлын хүндрэлийн үед захын цусанд EPC-ийн тоо багассанаар

гэмтсэн, хөгширсөн эндотел эсийг нөхөн төлжүүлэх, шинээр судас үүсэх, коллатераль цусан хангамжийг бий болгох үйл явц алдагдаж, улмаар нас барах эрсдлийг нэмэгдүүлдэг<sup>16</sup>.

ЕРС-ийн биологийн өвөрмөц онцлог нь eNOS энзимийг нийлэгжүүлэх чадвар юм. ЕРС клоны өсгөвөрт эндотелийн эгнээний эс өсгөвөрлөгдөж, eNOS энзимийг нийлэгжүүлнэ<sup>18</sup>. Гүйцэд боловсроогүй эндотел эсэд eNOS энзимийн агууламж бага, харин боловсорсон эсэд их хэмжээтэй агуулагддаг. ЕРС клоны өсгөвөрт eNOS энзимийн түвшинг тодорхойлох нь ЕРС-ийг таних, үйл ажиллагааг үнэлэх өвөрмөц арга юм<sup>9</sup>. Эндотел эсийг үүсгэх чадвартай ЕРС гадаргуудаа CD31+, CD34+, CD144+ ба KDR маркерыг агуулж, eNOS энзимийг ихээр нийлэгжүүлдэг. ЕРС клоны өсгөвөрт eNOS энзимийн агууламж их байвал эндотел эс үүсгэх чадвартай ЕРС зонхилон өсгөвөрлөгдөж буйг илтгэдэг ажээ<sup>9</sup>. Иймд бид, ЕРС клоны өсгөвөрт eNOS энзимийн түвшинг энзим холбох урвалаар тодорхойлсон. Бид, ЕРС-ийн гадаргуугийн маркерыг бус, өсгөвөрт өвөрмөц eNOS энзимийг тодорхойлсон нь зарим талаараа хязгаарлагдмал байж болох юм.

Өсгөврийн 3-6 дахь хоногт эндотелийн прогенитор эгнээний эсэд eNOS энзимийн мРНХ ихээр үүсч эхлэнэ<sup>19</sup>. 6 дахь хоногт ялгаран хөгжих чадвар сайтай прогенитор эс ЕРС клоныг үүсгэж, улмаар өсгөвөрт eNOS энзимийн нийлэгжилт эрчимждэг<sup>20</sup>. Судлаач W.Qiao нарынхаар<sup>9</sup> ЕРС-ийн өсгөвөрт мРНХ нийлэгжил ихэсч, eNOS энзимийн агууламж нэмэгдэхэд боловсорсон эндотел эс болж ялгаран хөгжих, NO үүсгэх, судас үүсгэх өндөр чадвартай байсан. Ийм учраас ЕРС клон болон эсийн өсгөвөрт eNOS энзимийн агууламжийг тодорхойлж үйл ажиллагааг үнэлэх аргачлалыг судалгаанд өргөн ашиглах болжээ. Иймээс бид ЕРС клоны өсгөврийн 6 дахь хоногт уг энзимийн агууламжийг тодорхойлж үйл ажиллагааг үнэлсэн. Харьцангуй эрүүл бүлэгт ЕРС клоны өсгөврийн eNOS энзимийн агууламж ЗТБ, ЗЦШ-тэй бүлгээс үнэн магадтай их ( $F=6.2$ ,  $p=0.003$ ) тодорхойлогдсон нь Н.Гьвен нарын<sup>21</sup> үр дүнтэй дүйж байв. ЗТБ-тай бүлэгт ЕРС клоны тоо цөөн учраас өсгөвөрт eNOS энзимийн агууламж бага тодорхойлогдсон нь эндотел прогенитор эгнээний эсийн ялгаран хөгжил сул байгааг илтгэж болох юм. Ялгаран хөгжил сул учраас ЕРС-ийн судасны эндотел эсийг нөхөн төлжүүлэх, коллатерал цусан хангамж болон шинээр судас үүсгэх чадавх буурч, эндотелийн үйл ажиллагааны өөрчлөлтийг улам

гүнзгийрүүлэх магадлалтай. eNOS энзимийн нөлөөгөөр эндотел эсэд L-аргининаас NO үүсдэг ба NO нь судасны тонусыг зохицуулах, эсийн нөхөн төлжилтийг сайжруулах, лейкоцитын адгези ба ялтас эсийн агрегацийг саатуулах чухал үүрэг гүйцэтгэнэ<sup>22</sup>.

Манай судлаачид, судасны эндотелийн өөрчлөлтийг судасны ханын эдэд тодорхой маркерын илрэл эсвэл түүний ийлдэс дэх агууламжийн өөрчлөлтөөр, түүнчлэн, үйл ажиллагааны алдагдал, тухайлбал, судасны хөшүүн чанарыг тодорхойлох зэргээр дам үнэлсэн нь цөөнгүй. Харин цаашид ЕРС-ийн өсгөврийн технологийг нутагшуулж, уг эсийн үйл ажиллагааг үнэлэх, эпигенетик талаас олон хүчин зүйлтэй холбон судлах нь зөвхөн өвчин эмгэгийн эмгэгжамыг тодруулан, оношилгоо, эмчилгээг боловсронгуй болгохоос гадна эсийн эмчилгээний үндэс болох ач холбогдолтой юм.

#### Дүгнэлт:

Захын цусан дахь ЕРС-ийн тоо буурах нь титэм судасны хатуурлын хүндрэлд хүргэх эмгэгжамын нэг хүчин зүйл болж байна. Ялангуяа ЗТБ-ын үед судасны ЕРС клоны тоо ( $F=17.3$ ,  $p<0.001$ ), eNOS энзимийн агууламж ( $F=6.2$ ,  $p=0.003$ ) илүүтэй багасаж буй нь титэм судасны хатуурлаас шалтгаалсан хүндрэлд хүргэж болно.

#### Номзүй

1. Нарантуяа Б, Ганцэцэг Х. Эрүүл мэндийн үзүүлэлт 2016. Эрүүл мэндийн үзүүлэлт. 2016;16.
2. Du F, Zhou J, Gong R, et al. Endothelial progenitor cells in atherosclerosis. *Front Biosci.* 2012;17:2327-2349.
3. Schmidt DE, Manca M, Hofer IE. Circulating endothelial cells in coronary artery disease and acute coronary syndrome. *Trends Cardiovasc Med.* 2015;25(7):578-587.
4. Одхүү Э. Монгол хүний насжих үйл явцад ийлдсийн антиоксидант болон проксидант тогтолцооны оролцоог судалсан нь. АУ-ы докторын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл. 2011.
5. Энх-Амгалан Н, Сумьяа Ц, Бямбасүрэн В, Билэгжаргал Б, Одхүү Э, Мөнхзол М. Титэм судасны хатуурлын үед ийлдсийн Асимметрик диметиларгинины түвшин болон өөх тосны зарим үзүүлэлт хоорондын хамаарлыг судалсан нь. Эрүүл Мэндийн Шинжлэх Ухаан. 2014;10(1):29-36.

6. Schwartz BG, Economides C, Mayeda GS, Burstein S, Kloner RA. The endothelial cell in health and disease : its function , dysfunction, measurement and therapy. *Int J Impot Res.* 2009;22(2):77-90.
7. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003.
8. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2569-2619.
9. Qiao W, Niu L, Liu Z, Qiao T, Liu C. Endothelial Nitric Oxide Synthase as A Marker for Human Endothelial Progenitor Cells. *Tohoku J Exp Med.* 2010;221:19-27.
10. Marchetti V. Endothelial Progenitor Cells and Endothelial Cells. *Stemcell Technol.* 2015;(June):1-4.
11. Balistreri CR, Buffa S, Pisano C, Lio D, Ruvolo G, Mazzesi G. Are Endothelial Progenitor Cells the Real Solution for Cardiovascular Diseases? Focus on Controversies and Perspectives. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1-17.
12. Эрдэнэхүү Н. Судасны эндотелийн үйл ажиллагааны алдагдал болон үрэвслийн хүчин зүйлс. АУ-ы докторын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл. 2008.
13. Tagawa S, Nakanishi C, Mori M, et al. Determination of Early and Late Endothelial Progenitor Cells in Peripheral Circulation and Their Clinical Association with Coronary Artery Disease. *Int J Vasc Med.* 2015;2015:1-7.
14. George J, Goldstein E, Abashidze S, et al. Circulating endothelial progenitor cells in patients with unstable angina: Association with systemic inflammation. *Eur Heart J.* 2004;25(12):1003-1008.
15. Shintani S, Murohara T, Ikeda H, et al. Mobilization of Endothelial Progenitor Cells in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2001;103(23):2776-2779.
16. Asahara T, Takahashi T, Masuda H, et al. VEGF contributes to postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *EMBO J.* 1999;18(14):3964-3972.
17. Massa M, Rosti V, Ferrario M, et al. Increased circulating hematopoietic and endothelial progenitor cells in the early phase of acute myocardial infarction. *Intern Med.* 2005;105(1):199-206.
18. Medina RJ, O'Neill CL, Sweeney M, et al. Molecular analysis of endothelial progenitor cell (EPC) subtypes reveals two distinct cell populations with different identities. *BMC Med Genomics.* 2010;3:18.
19. Verma S, Kuliszewski MA, Li SH, et al. C-Reactive Protein Attenuates Endothelial Progenitor Cell Survival, Differentiation, and Function: Further Evidence of a Mechanistic Link between C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2004;109(17):2058-2067.
20. Fleissner F, Thum T. Critical Role of the Nitric Oxide/Reactive Oxygen Species Balance in Endothelial Progenitor Dysfunction. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15:933-948.
21. Gьven H, Shepherd RM, Bach RG, Capoccia BJ, Link DC. The Number of Endothelial Progenitor Cell Colonies in the Blood Is Increased in Patients With Angiographically Significant Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(8):1579-1587.
22. Zhang M, Malik AB, Rehman J. Endothelial progenitor cells and vascular repair. *Curr Opin Hematol.* 2014;21:224-228.

*Танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:  
Анагаах ухааны доктор, профессор Ө.Цолмон*