

РОЛЬ VEGF В АНГИОГЕНЕЗЕ И МОТОРНОМ ВОССТАНОВЛЕНИИ ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

© 2023 г. К. С. Кучерова¹, *, Е. С. Королёва¹, В. М. Алифиров¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск, Россия

Поступила в редакцию 26.02.2023 г.

После доработки 03.04.2023 г.

Принята к публикации 04.04.2023 г.

Научные исследования последних лет свидетельствуют о том, что ангиогенез и нейрогенез являются взаимосвязанными процессами, обуславливающими функциональный исход после ишемического инсульта. В данном обзоре литературы приведены современные данные о нейрососудистых взаимодействиях при ишемическом инсульте, описана роль семейства факторов роста эндотелия сосудов в регуляции ангио- и нейрогенеза, имеющих ведущее значение в нейронном выживании и нейропластичности. Авторами проведен поиск литературы о патофизиологической роли VEGF при острой ишемии головного мозга с использованием соответствующих ключевых слов в поисковых системах PubMed и Google Scholar, по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, eLibrary и др. Клинические исследования, посвященные оценке роли VEGF при ишемическом инсульте, в большинстве случаев основаны на животных моделях, и их результаты являются неоднозначными, что, определяется многогранностью его действия. VEGF является важным регулятором ангиогенеза, нейропротекции и нейрогенеза, однако доказано и его негативное влияние в виде увеличения проницаемости ГЭБ и как следствие отеку головного мозга, а также активации воспалительных процессов. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение VEGF для определения его роли в функциональном восстановлении после ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, фактор роста эндотелия сосудов, ангиогенез, нейрогенез

DOI: 10.31857/S1027813323040143, **EDN:** OPSDJV

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт — одна из ведущих медико-социальных проблем современной медицины, которая наносит огромный ежегодный экономический ущерб и является одной из основных причин смертности и инвалидизации среди населения трудоспособного возраста во всем мире [1, 2]. По данным отчета The 2016 Global Burden of Disease, опубликованном в 2019 г., каждый четвертый человек перенесет инсульт в течение жизни. Ежегодно в мире прогнозируется развитие 9.6 млн инсультов с ростом заболеваемости по мере старения населения, при этом 85% случаев приходится на долю ишемического инсульта [3].

Ишемический инсульт, на долю которого приходится 87% всех случаев инсульта, возникает в результате внезапного прекращения адекватного кровоснабжения головного мозга, что приводит к серии патофизиологических явлений в нервной ткани, таким как эксайтотоксичность, окислительный стресс, повышенная проницаемость ге-

матоэнцефалического барьера (ГЭБ) и воспаление, которые в конечном итоге приводят к гибели нервных клеток. Функциональный исход после ишемического инсульта зависит от судьбы ишемической полутени, если кровообращение будет восстановлено вовремя. Степень некроза нейронов пропорциональна уровню нарушения перфузии, поэтому ранняя реперфузия необходима для предотвращения обширного повреждения нервной системы [4].

Известно, что моторное восстановление после ишемического инсульта, сопровождающегося тяжелым неврологическим дефицитом, очень затруднено [5]. Ряд исследователей пытались расшифровать клеточные и молекулярные механизмы преодоления ограниченной способности восстановления нервной ткани, которые приводят к восстановлению утраченных функций после инсульта [6]. Одним из основных аспектов, связанных с плохой регенерацией нейронов и глии, является неспособность окружающей среды поддерживать рост аксонов и их миелинизацию [7]. Нейро-васкулярные элементы могут усиливать репарацию, а затем поддерживать рост аксонов за

* Адресат для корреспонденции: 634055, Томск, Московский тракт, д. 2; e-mail: kristyajka@ya.ru.

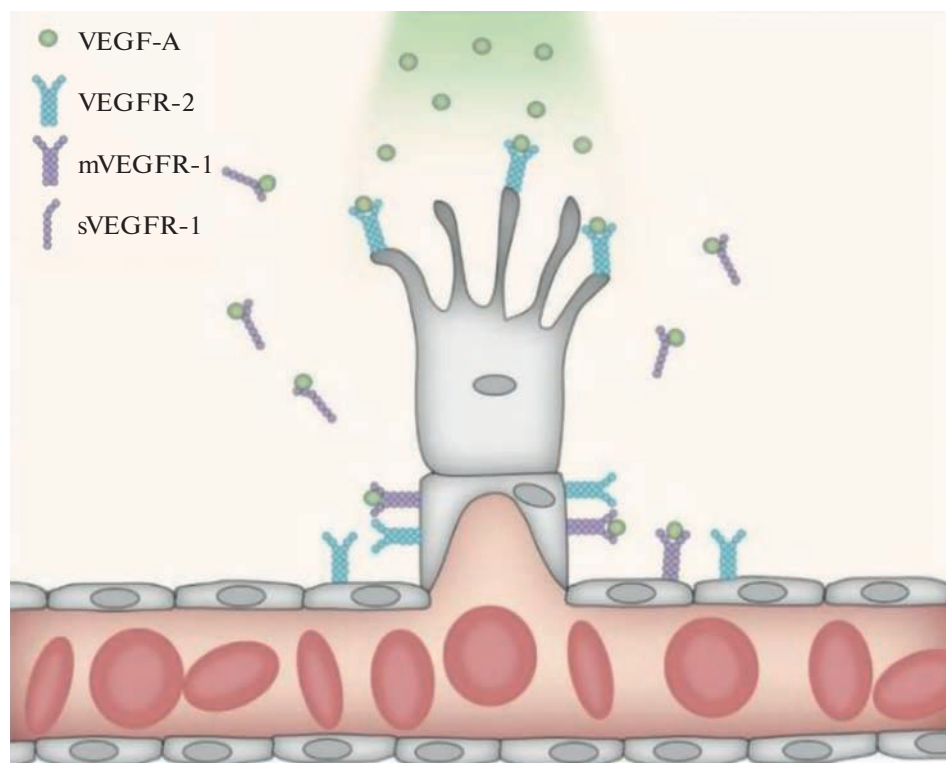


Рис. 1. Ключевые механизмы ангиогенеза, опосредованные VEGF-A.

счет усиления эндогенного ангиогенеза, глиогенеза, нейрогенеза и образования новых синаптических связей [8].

Факторы роста являются важными регуляторами защиты и восстановления после ишемии, а комбинированное действие факторов роста регулирует ангиогенез, нейропротекцию, нейрогенез, а также миграцию нейрональных стволовых клеток в зону ишемии и их пролиферацию в функциональные нейроны. Одним важным семейством факторов роста является семейство факторов роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) [9–13].

Семейство VEGF представлено пятью подтипами: VEGF-A, -B, -C, -D и плацентарного фактора роста (PlGF). Из них наибольшее внимание привлечено VEGF-A (рис. 1). VEGF-A оказывает проангиогенное и нейропротекторное действие, а также индуцирует нейрогенез [14].

Высокая экспрессия VEGF способствует перфузии крови в очаге ишемии, что обуславливает нейрогенез и нейропротекцию [15]. Уровень VEGF тесно связан со степенью тяжести инсульта; однако эта корреляция до сих пор вызывает споры. Исследование Matsuo et al., 2013 показало, что при всех подтипах инсульта уровень VEGF в плазме повышался в остром периоде инсульта, тогда как другое исследование (Lee, 2010) показало, что повышение уровня VEGF связано с

улучшением восстановления после инсульта после острой фазы ишемии, что вероятно связано с плейотропностью его действия. Во-первых, VEGF стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, приводя к образованию новых сосудов. Это приводит к более эффективной сети коллатералей, которые могут обойти окклюзированный сосуд и тем самым спасти полутень. Однако VEGF-A также увеличивает проницаемость сосудов [16]. Последний эффект может вызвать отек мозга и повышение внутричерепного давления, что губительно в острой фазе инсульта. Повышенная проницаемость сосудов также позволяет проникать молекулам и иммунным клеткам, которые в норме блокируются гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ), вызывая нейровоспаление [17].

Роль VEGF при ишемическом инсульте

Патофизиологическая роль VEGF при ишемическом инсульте. В ответ на ишемию VEGF-A, а также его рецепторы VEGFR-1 и VEGFR-2 активируются [18]. Увеличение концентрации нейропептида происходит преимущественно в области ишемической полутени. Однако также сообщалось об увеличении концентрации нейробелка в областях коры, которые функционально связаны с областью инфаркта [19]. При инсульте уровень

VEGF-A повышается в астроцитах, нейронах и эндотелиальных клетках, а также в полутени по сравнению как с областью инфаркта, так и с контралатеральным полушарием [20]. Что касается самого VEGF-A, экспрессия VEGFR-2 в сосудистой сети увеличивается в полутени по сравнению с контралатеральным полушарием. Сообщалось об увеличении VEGFR-1 в полутени, но также и в мягкой мозговой оболочке, а также в сосудах, в ядре зоны инсульта. В полутени активация VEGFR-1 была почти исключительно в реактивных астроцитах и в прорастающих сосудах [21]. Сообщается, что увеличение VEGF-A и VEGF-рецепторов начинается уже через 2–4 ч после начала инсульта и продолжается не менее 28 дней [22]. Увеличение начинается позже в астроцитах, чем в нейронах [23]. По словам Zan L. et al. [24], увеличение VEGF-A в ответ на ишемию является двухфазным. Авторы сообщили о первом пике VEGF-A через 6 ч после реперфузии, который нормализовался в течение 12 ч, а затем снова достиг максимума через семь дней после реперфузии. Сообщалось, что уровни VEGF-A возвращались к исходному уровню через две недели.

Текущее состояние знаний о роли VEGF-A при инсульте почти исключительно основано на моделях на животных. VEGF-A обладает множественными защитными эффектами, включая стимулирование ангиогенеза, нейрогенеза и нейропротекции, что приводит к улучшению функционального восстановления [25].

Ангиогенез. Усиление ангиогенеза очень важно для нейропротекторных эффектов VEGF при инсульте, а активация VEGF-A и VEGFR-2 в полутени прямо коррелирует с невровазкуляризацией [20, 22, 27]]. В здоровом головном мозге крысы введение VEGF-A вызывает активацию VEGFR-1 и VEGFR-2 и значительное увеличение васкуляризации головного мозга [28]. Кроме того, было показано, что трансплантация стволовых клеток, которые сверхэкспрессируют VEGF-A, вызывает ангиогенез нервной ткани реципиента [29]. VEGF-A регулирует ангиогенез в головном мозге за счет комбинированного действия VEGFR-1 и VEGFR-2, при этом активация последнего увеличивает ангиогенез, а активация первого снижает его. Вместе эти рецепторы обеспечивают тщательно регулируемый процесс образования новых сосудов в головном мозге. Когда VEGF-A связывается с VEGFR-2, активируется фосфоинозитид-3-киназа (PI3K); эта киназа является центральным компонентом ангиогенного процесса. PI3K активирует киназу B (Akt), которая способствует миграции эндотелиальных клеток ГЭБ [30]. В одном из исследований [31] было показано, что CRISPR/Cas9-опосредованное истощение VEGFR-2 полностью блокирует VEGF-индуцированное фосфорилирование Akt в эндотелиальных клетках микрососудов сетчатки человека.

Следовательно, ингибируется пролиферация, миграция и образование трубочек этих клеток *in vitro*. Это демонстрирует зависимость ангиогенеза от пути VEGFR-2-PI3K-Akt.

Дальнейшие механизмы фосфорилированного Akt (pAkt) включают активацию синтазы оксида азота (NOS). Этот фермент катализирует превращение аминокислоты L-аргинина в оксид азота (NO). Описаны четыре изоформы NOS: эндотелиальная NOS (eNOS), индуцируемая NOS (iNOS), нейрональная NOS (nNOS) и митохондриальная NOS (mtNOS) [32]. В то время как роль VEGFR-2 в ангиогенезе хорошо описана, подробный механизм, участвующий в передаче сигналов VEGFR-1, менее известен. Снижение VEGFR-2-опосредованных путей, по-видимому, является важным эффектом; альтернативный сплайсинг VEGFR-1 приводит к мембраносвязанной форме и растворимой форме. Последний секретируется эндотелиальными клетками и может модулировать количество VEGF-A, доступного для связывания с VEGFR-2. Кроме того, VEGFR-1 в мембране эндотелиальных клеток противодействует ангиогенной функции VEGFR-2 на тех же клетках, и активация VEGFR-1 тем самым ограничивает рост сосудов. VEGFR-1 на эндотелиальных клетках связывает VEGF-A с высокой аффинностью, но проявляет низкую киназную активность. На самом деле, удаление киназного домена без воздействия на лиганд-связывающую область не приводит к выявляемым аномалиям в плотности кровеносных сосудов. Однако генетическая делеция VEGFR-1 приводила к избыточному росту сосудов и образованию дисфункциональных сосудов. Мыши с заблокированным VEGFR-1 умирали в начале эмбрионального периода, подчеркивая важность VEGFR-1 в дополнение к VEGFR-2 для надлежащей васкуляризации. В то время как секретируемая изоформа VEGFR-1, а не мембраносвязанная изоформа, регулирует ветвление сосудов, обе изоформы регулируют митотические свойства эндотелиальных клеток. Таким образом, в настоящее время считается, что секретируемый VEGFR-1 инактивирует VEGF-A на обеих сторонах нового сосуда, тем самым обеспечивая путь более высокой концентрации VEGF-A, который направляет прорастающие сосуды в правильном направлении [33].

Интересно, что VEGF-опосредованный ангиогенез, по-видимому, не ограничивается областью ишемии, поскольку увеличение VEGF-A и соответствующая васкуляризация наблюдались даже в противоположном полушарии. На самом деле Y. Wang, 2005, обнаружили, что VEGF-A-индуцированный ангиогенез может приводить к феномену гемодинамического обкрадывания, при котором кровотока снижается в областях ишемии, но увеличивается в областях вне очага поражения. Они предполагают, что VEGF-A защищает ней-

роны от ишемической гибели клеток за счет прямого действия на нейроны, а не только путем стимуляции ангиогенеза.

Вазодилатация. Было показано, что за пределами центральной нервной системы (ЦНС) VEGF-A оказывает сосудорасширяющее действие, увеличивая кровоток при экспрессии в условиях ишемии. Например, в модели ишемии конечности у кроликов было показано, что совместное применение VEGF-A с серотонином в подвздошной артерии увеличивало кровоток более чем на 100% [34]. В изолированных коронарных артериях VEGF-A приводит к медленному повышению уровня цитозольного кальция в эндотелиальных клетках и эндотелий-зависимому расслаблению артерий [35]. Как описано выше, VEGF может активировать путь VEGFR-2-PI3K-Akt-eNOS, чтобы индуцировать ангиогенез. Однако тот же путь опосредует и другие эффекты на сосуды. Например, eNOS отвечает за расширение сосудов после гипоксии/ишемии, что приводит к увеличению мозгового кровотока. Считается, что этот эффект опосредован циклическим гуанозинмонофосфатом (цГМФ), который высвобождается из эндотелиальных клеток и вызывает расслабление соседних гладкомышечных клеток. Кроме того, систематический обзор эффектов NO на моделях инсульта у животных [36] показал, что NO улучшает мозговой кровоток и уменьшает объем инфаркта. Дальнейшая демонстрация взаимосвязи между eNOS и прогрессированием инсульта у мышей с блокированием eNOS показала снижение мозгового кровотока и развитие более крупных церебральных инфарктов, чем у мышей с функционирующим ферментом [37]. Кроме того, в течение первых 30 мин после окклюзии средней мозговой артерии (СМА) у крыс введение предшественника NO L-аргина или нитропруссид натрия (SNP) и 3-морфолиносидномина улучшали мозговой кровоток и предотвращали некроз тканей [38].

Сосудистая проницаемость. Повышение проницаемости сосудов является одним из ранних явлений при инсульте. Известно, что негерметичные кровеносные сосуды приводят к отеку, который, в свою очередь, затрудняет перфузию и, следовательно, приводит к более значительной гибели нейронов. Этот эффект в значительной степени опосредован действием VEGF-A-VEGFR-2 и пути Src, хотя активация пути PI3K-Akt-eNOS также играет роль в повышенной проницаемости ГЭБ, наблюдаемой при остром инсульте [4]. Семейство киназ Src состоит из протоонкогенных нерецепторных тирозинкиназ. Активация Src регулируется рядом различных сигналов, включая действие рецептора VEGF-A. Увеличение фосфорилирования Src во время острой фазы ишемии связано с VEGF-индуцированной проницаемостью сосудов. Затем активация Src возвращается

к исходному уровню в течение первого дня, прежде чем произойдет второе повышение через 3–7 дней после реперфузии [24]. Связь пути Src с VEGF-A, по-видимому, двунаправленная: в условиях ишемии; Src может регулировать экспрессию VEGF-A, поскольку ингибирование Src снижает уровни VEGF-A и, следовательно, уменьшается VEGF-A-индуцированная сосудистая проницаемость. В результате уменьшается отек головного мозга и уменьшается объем поражения [39]. С другой стороны, мыши с заблокированным Src, устойчивы к VEGF-индуцированной вазопроницаемости и отеку [40].

В контексте опосредованного VEGF-A нарушения ГЭБ на ранних стадиях инсульта важным фактором может быть воспаление. Нейровоспалительная реакция после инсульта способствует повреждению нейронов, но также играет важную роль в нейрогенезе, как описано в обзоре Tobin M.K., Bonds J.A. et al., 2014. VEGF-A, вероятно, активируется в ответ на воспалительные цитокины в ЦНС [41]. Однако, необходимы дополнительные исследования, чтобы выяснить прямое участие VEGF-A в нейровоспалении после инсульта.

Нейропротекция. Несмотря на название, VEGF-A действует не только на эндотелий сосудов. Вместо этого VEGF-A действует на несколько других типов клеток, включая нейроны, что было продемонстрировано в многочисленных исследованиях [42–44]. VEGF-A способствует выживанию нейронов в моделях инсульта на клеточных культурах, включая модель депривации кислорода и глюкозы [45] и модель эксайтотоксичности [46]. Большинство этих прямых эффектов VEGF-A на нейроны приписывают активации пути PI3K-Akt, описанного выше, и каскада митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK). *In vivo* нейропротекторные эффекты VEGF-A также были продемонстрированы на моделях инсульта в бассейне средней мозговой артерии. Локальное нанесение VEGF-A на поверхность реперфузированного мозга уменьшало объем инфаркта у крыс [47]. Кроме того, демонстрируя защитный эффект VEGF-A, внутрижелудочковая инфузия антитела против VEGF-A приводила к увеличению объема поражения [48]. Из исследований *in vivo* невозможно отличить прямое защитное действие VEGF-A на нейрональные VEGFR от косвенных эффектов, опосредованных эндотелиальными VEGFR.

Нейрогенез. Нейрогенез у взрослого человека происходит в двух отделах: субвентрикулярной зоне боковых желудочков и субгранулярной зоне зубчатой извилины. Хотя недавнее исследование [49] поставило под сомнение концепцию взрослого нейрогенеза в субгранулярной зоне человека, большинство исследований показывают, что обе ниши являются источниками нейрогенеза

на протяжении всей взрослой жизни [50–52]. Церебральная ишемия стимулирует нейрогенез в обеих этих областях [53]. Повышенный уровень VEGF-A, вероятно, является важным стимулятором, поскольку повышенный уровень VEGF-A сам по себе индуцирует нейрогенез в обеих этих областях [54]. У трансгенных мышей со сверхэкспрессией VEGF-A повышается не только нейрогенез, но и миграция новообразованных нейронов в перинфарктную кору [55]. Это говорит о том, что VEGF-A-индуцированный нейрогенез может замещать некоторые нейроны, погибшие во время инсульта. Многие сообщения о нейрогенезе описывают повышенные уровни маркера нейральной пролиферации BrdU и маркера незрелых нейронов даблкортина в зубчатой извилине гиппокампа в результате увеличения VEGF. Нейральные стволовые клетки и клетки-предшественники гиппокампа (NSPC) могут даже продуцировать VEGF-A для поддержания пула NSPC в субгранулярной зоне [56].

VEGFR-2 является основным рецептором VEGF-A, участвующим в нейрогенезе. После церебральной ишемии нейробласты, экспрессирующие VEGFR-2, мигрируют по сосудам в области ишемии. Более того, блокирование VEGFR-2 снижало нейрогенез в модели инсульта у животных [57]. VEGF-A стимулировал размножение нейральных стволовых клеток, тогда как блокирование активности VEGFR-2 снижало размножение нейральных стволовых клеток. Увеличение количества мигрирующих и развивающихся нейронов в полутени коррелирует с VEGF-A и VEGFR-2. VEGF-A совместно локализуется с фактором репарации ДНК ERCC6 в нейронах, но не в астроцитах после инсульта в СМА, предполагая прямую роль в восстановлении нейронов. Ингибирование астроцитов флуороцитратом снижает VEGF-A-опосредованное увеличение маркеров пролиферации нейронов в новообразованных нейронах после окклюзии СМА, что свидетельствует о том, что VEGF-опосредованное увеличение новообразованных нейронов вызвано трансдифференцировкой астроцитов в нейроны [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на ряд публикаций, посвященных клиническому применению VEGF в качестве биомаркера прогрессирования после церебрального инсульта, результаты исследований довольно неоднозначны. В одних исследованиях подтверждено увеличение концентрации VEGF-A в сыворотке крови после инсульта [59], однако в мета-анализе Ali Seidkhani-Nahal et al., 2021 было показано, что уровень этого белка статистически значимо не меняется у больных инсультом по сравнению с контрольной выборкой [60]. Также еще предстоит выяснить, как VEGF-A коррели-

руют с его тяжестью. Одно исследование показало, что повышенный уровень VEGF-A можно использовать в качестве предиктора улучшения восстановления после инсульта [61]. Другое исследование, показало, что уровни VEGF-A положительно коррелируют с тяжестью инсульта при кардиоэмболическом подтипе инсульта, в то время как отрицательная корреляция с неврологической тяжестью была обнаружена при атеротромботическом инфаркте головного мозга [59]. Таким образом, текущие данные затрудняют определение того, в каких условиях применение VEGF-A как биомаркера функционального исхода будет наиболее информативно.

Проблема использования VEGF-A в клинических испытаниях, также заключается в разном направленном действии VEGF-A, описанном выше. С одной стороны, VEGF-A является ключевым регулятором ангиогенеза, нейропротекции и нейрогенеза. Однако во время острой фазы повышенный уровень VEGF-A вызывает разрушение ГЭБ, что приводит к нарушению гомеостаза и отеку головного мозга. Эти вредные эффекты VEGF-A на целостность сосудов являются преходящими, так как увеличение VEGF-A после острой фазы оказывает нейропротекторное действие.

Также, прежде чем использовать VEGF-A в клинических условиях, необходимо определить временное окно, когда его применение будет наиболее чувствительно, специфично и точно. Таким образом, применение VEGF-A как предиктора исхода ишемического инсульта является актуальной темой исследования и требует дополнительной работы в данном направлении.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., Камкин Е.Г., Бойко Е.Л., Алякин Б.Г., Иванова Г.Е., Шамалов Н.А., Дашьян В.Г., Крылов В.В. // Профилактическая медицина. 2018. Т. 21. № 1. С. 4–10.
2. Khatib R., Arevalo Y.A., Berendsen M.A., Prabhakaran S., Huffman M.D. // Neuroepidemiology. 2018. V. 51. P. 104–112.
3. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // Lancet Neurol. 2019. V. 18. P. 439–458.

4. Moon S., Chang M.S., Koh S.H., Choi Y.K. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. P. 8543.
5. Schwab M.E., Strittmatter S.M. // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2014. V. 27. P. 53–60.
6. Mahar M., Cavalli V. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2018. V. 19. P. 323–337.
7. Tedeschi A., Bradke F. // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2017. V. 42. P. 118–127.
8. Jung E., Koh S.H., Yoo M., Choi Y.K. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. P. 2273.
9. Namiecinska M., Marciniak K., Nowak J.Z. // *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2005. V. 59. P. 573–583.
10. Gora-Kupilas K., Josko J. // *Folia Neuropathol.* 2005. V. 43. P. 31–39.
11. Cao L., Jiao X., Zuzga D.S., Liu Y., Fong D.M., Young D., During M.J. // *Nat. Genet.* 2004. V. 36. P. 827–835.
12. Dzietko M., Derugin N., Wendland M.F., Vexler Z.S., Ferriero D.M. // *Transl. Stroke Res.* 2013. V. 4. P. 189–200.
13. Nishijima K., Ng Y.-S., Zhong L., Bradley J., Schubert W., Jo N., Akita J., Samuelsson S.J., Robinson G.S., Adamis A.P. // *Am. J. Pathol.* 2007. V. 171. P. 53–67.
14. Ma Y., Zechariah A., Qu Y., Hermann D.M. // *J. Neurosci. Res.* 2012. V. 90. P. 1873–1882.
15. He Y.Z., Lin B. // *J. Clin. Orthopaed.* 2012. V. 15. P. 569–573.
16. Weis S.M., Cheresch D.A. // *Nature.* 2005. V. 437. P. 497–504.
17. Zhang H.T., Zhang P., Jiang C.L., Li Y.L. // *Chin. J. Diff. Complic. Cases.* 2015. V. 14. P. 756–758.
18. Marti H.J., Bernaudin M., Bellail A., Schoch H., Euler M., Petit E., Risau W. // *Am. J. Pathol.* 2000. V. 156. P. 965–976.
19. Stowe A.M., Plautz E.J., Nguyen P., Frost S.B., Eisner-Janowicz I., Barbay S., Dancause N., Sensarma A., Taylor M.D., Zoubina E.V. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2008. V. 28. P. 612–620.
20. Guan W., Somanath P.R., Kozak A., Goc A., El-Remessy A.B., Ergul A., Johnson M.H., Alhusban A., Soliman S., Fagan S.C. // *PLoS ONE.* 2011. V. 6. P. 24551.
21. Krum J.M., Khaibullina A. // *Exp. Neurol.* 2003. V. 181. P. 241–257.
22. Zhang Z.G., Zhang L., Tsang W., Soltanian-Zadeh H., Morris D., Zhang R., Goussev A., Powers C., Yeich T., Chopp M. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002. V. 22. P. 379–392.
23. Lee M.Y., Ju W.K., Cha J.H., Son B.C., Chun M.H., Kang J.K., Park C.K. // *Neurosci. Lett.* 1999. V. 265. P. 107–110.
24. Zan L., Zhang X., Xi Y., Wu H., Song Y., Teng G., Li H., Qi J., Wang J. // *Neuroscience.* 2014. V. 262. P. 118–128.
25. Thau-Zuchman O., Shohami E., Alexandrovich A.G., Leker R.R. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010. V. 30. P. 1008–1016.
26. Manoonkitiwongsa P.S. // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2011. V. 10. P. 215–234.
27. Chen J., Zhang C., Jiang H., Li Y., Zhang L., Robin A., Katakowski M., Lu M., Chopp M. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2005. V. 25. P. 281–290.
28. Krum J.M., Mani N., Rosenstein J.M. // *Neuroscience.* 2002. V. 110. P. 589–604.
29. Lee H.J., Kim K.S., Park I.H., Kim S.U. // *PLoS ONE.* 2007. V. 2. S. 156.
30. Ruan G.X., Kazlauskas A. // *EMBO J.* 2012. V. 31. P. 1692–1703.
31. Wu W., Duan Y., Ma G., Zhou G., Park-Windhol C., D'Amore P.A., Lei H. // *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017. V. 58. P. 6082–6090.
32. Guix F.X., Uribealago I., Coma M., Munoz F.J. // *Prog. Neurobiol.* 2005. V. 76. P. 126–152.
33. Geiseler S.J., Morland C. // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. P. 1362.
34. Bauters C., Asahara T., Zheng L.P., Takeshita S., Bunting S., Ferrara N., Symes J.F., Isner J.M. // *Circulation.* 1995. V. 91. P. 2802–2809.
35. Ku D.D., Zaleski J.K., Liu S., Brock T.A. // *Am. J. Physiol.* 1993. V. 265. P. 586–592.
36. Willmot M., Gray L., Gibson C., Murphy S., Bath P.M. // *Nitric Oxide.* 2005. V. 12. P. 141–149.
37. Huang Z., Huang P.L., Ma J., Meng W., Ayata C., Fishman M.C., Moskowitz M.A. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1996. V. 16. P. 981–987.
38. Salom J.B., Orti M., Centeno J.M., Torregrosa G., Alborch E. // *Brain Res.* 2000. V. 865. P. 149–156.
39. Lee S.W., Kim W.J., Choi Y.K., Song H.S., Son M.J., Gelman I.H., Kim Y.J., Kim K.W. // *Nat. Med.* 2003. V. 9. P. 900–906.
40. Bella A.J., Lin G., Tantiwongse K., Garcia M., Lin C.S., Brant W., Lue T.F. // *Part I. J. Sex. Med.* 2006. V. 3. P. 815–820.
41. You T., Bi Y., Li J., Zhang M., Chen X., Zhang K., Li J. // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. P. 41779.
42. Greenberg D.A., Jin K. // *Nature.* 2005. V. 438. P. 954–959.
43. Rosenstein J.M., Mani N., Khaibullina A., Krum J.M. // *J. Neurosci.* 2003. V. 23. P. 11036–11044.
44. Jin K., Mao X.O., Greenberg D.A. // *J. Neurobiol.* 2006. V. 66. P. 236–242.
45. Jin K.L., Mao X.O., Greenberg D.A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. V. 97. P. 10242–10247.
46. Svensson B., Peters M., Konig H.G., Poppe M., Levkau B., Rothermundt M., Arolt V., Kogel D., Prehn J.H. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002. V. 22. P. 1170–1175.
47. Hayashi T., Abe K., Itoyama Y. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1998. V. 18. P. 887–895.
48. Bao W.L., Lu S.D., Wang H., Sun F.Y. // *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1999. V. 20. P. 313–318.
49. Sorrells S.F., Paredes M.F., Cebrian-Silla A., Sandoval K., Qi D., Kelley K.W., James D., Mayer S., Chang J., Augustine K.I. // *Nature.* 2018. V. 555. P. 377–381.
50. Ming G.-L., Song H. // *Neuron.* 2011. V. 70. P. 687–702.
51. Ernst A., Frisén J. // *PLoS Biol.* 2015. V. 13. e1002045.
52. Gage F.H. // *J. Neurosci.* 2002. V. 22. P. 612–613.

53. Jin K., Wang X., Xie L., Mao X.O., Zhu W., Wang Y., Shen J., Mao Y., Banwait S., Greenberg D.A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. V. 103. P. 13198–13202.
54. Wang Y.Q., Cui H.R., Yang S.Z., Sun H.P., Qiu M.H., Feng X.Y., Sun F.Y. // *Neurochem. Int.* 2009. V. 55. P. 629–636.
55. Wang Y., Jin K., Mao X.O., Xie L., Banwait S., Marti H.H., Greenberg D.A. // *J. Neurosci. Res.* 2007. V. 85. P. 740–747.
56. Kirby E.D., Kuwahara A.A., Messer R.L., Wyss-Coray T. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015. V. 112. P. 4128–4133.
57. Li W.-L., Fraser J.L., Yu S.P., Zhu J., Jiang Y.-J., Wei L. // *Exp. Brain Res.* 2011. V. 214. P. 503.
58. Schanzer A., Wachs F.P., Wilhelm D., Acker T., Cooper-Kuhn C., Beck H., Winkler J., Aigner L., Plate K.H., Kuhn H.G. // *Brain Pathol.* 2004. V. 14. P. 237–248.
59. Matsuo R., Ago T., Kamouchi M., Kuroda J., Kuwashiro T., Hata J., Sugimori H., Fukuda K., Gotoh S., Makiyama N. // *BMC Neurol.* 2013. V. 13. P. 32.
60. Seidkhani-Nahal A., Khosravi A., Mirzaei A. // *Neurol. Sci.* 2021. P. 1811–1820.
61. Lee S.C., Lee K.Y., Kim Y.J., Kim S.H., Koh S.H., Lee Y.J. // *Eur. J. Neurol.* 2010. V. 17(1). P. 45–51.

Role of VEGF in Angiogenesis and Motor Recovery after Ischemic Stroke

K. S. Kucherova^a, E. S. Koroleva^a, and V. M. Alifirova^a

^a*Siberian State Medical University, Tomsk, Russia*

Recent scientific studies indicate that angiogenesis and neurogenesis are interrelated processes that determine the functional outcome after ischemic stroke. This literature review presents current data on neurovascular interactions in ischemic stroke, describes the role of the family of vascular endothelial growth factors in the regulation of angiogenesis and neurogenesis, which play a leading role in neuronal survival and neuroplasticity. The authors searched the literature on the pathophysiological role of VEGF in acute cerebral ischemia using the relevant keywords into the PubMed and Google Scholar search engines, as well as Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, eLibrary, and other databases. Clinical studies evaluating the role of VEGF in ischemic stroke are in most cases based on animal models, and their results are ambiguous, which is determined by the versatility of its action. VEGF is an important regulator of angiogenesis, neuroprotection and neurogenesis, but its negative effect has also been proven in the form of an increase in the permeability of the BBB and, as a consequence, cerebral edema, as well as the activation of inflammatory processes. Thus, further study of VEGF is needed to determine its role in functional recovery after ischemic stroke.

Keywords: ischaemic stroke, vascular endothelial growth factor, angiogenesis, neurogenesis