

УДК 616-092.4

©Коллектив авторов

СОСУДИСТЫЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА В РЕГУЛЯЦИИ РАЗВИТИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА: НОВЫЕ МОЛЕКУЛЫ-МИШЕНИ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ

В.В. Рославцева^{1}, А.Б. Салмина¹, С.В. Прокопенко¹, Е.А. Пожиленкова¹, И.В. Кобаненко², Г.Г. Резвицкая²*

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, 660000, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; эл. почта: roslavceva.valeriya@mail.ru

²Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона, 660014, Красноярск

В настоящее время доказана роль семейства VEGF в следующих процессах, протекающих в нервной системе: атерогенез, отёк головного мозга, нейропротекция, нейрогенез, ангиогенез, постишемическое восстановление ткани головного мозга и сосудов. Большинство этих процессов осуществляется за счёт активности VEGF-A и VEGFR-2. Сигнальные пути VEGF предоставляют ряд важных потенциальных мишеней в терапии неврологических заболеваний, поражающих головной мозг.

Ключевые слова: сосудистый эндотелиальный фактор роста, VEGF, ишемический инсульт, головной мозг, нейропротекция, нейрогенез

DOI: 10.18097/PBMC20166202124

ВВЕДЕНИЕ

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor – VEGF) был открыт в 1983 году как фактор, влияющий на сосудистую проницаемость [1]. Этот белок играет ключевую роль в индукции ангиогенеза в норме и при патологии [2]. Семейство VEGF включает семь членов: VEGF-A, фактор роста плаценты (placenta growth factor – PlGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, а также группу вирусных гомологов, именуемых VEGF-E и VEGF-F [3].

VEGF-A (наиболее широко распространенный член семейства VEGF) является гомодимерным гликопротеином с молекулярной массой 36–46 кДа [4]. В здоровом организме наивысшие уровни мРНК VEGF-A обнаружены в лёгких, почках, сердце и надпочечниках [4]. Меньшая, но значимая экспрессия VEGF-A регистрируется в печени, селезенке и слизистой желудка. VEGF-A представлен семью гомодимерными изоформами, состоящими из 121, 145, 148, 165, 183, 189, или 206 аминокислотных остатков [3]. Из них форма VEGF165 наиболее широко представлена и активна [4].

VEGF-C, другой широко известный член семейства VEGF, представляет собой димерный белок, который в виде “про-формы” имеет молекулярную массу около 47 кДа [3]. Этот белок был открыт в 1996 году как лиганд рецептор VEGFR-3 (рецептор 3 сосудистого эндотелиального фактора роста) [5]. Во взрослом организме VEGF-C экспрессируется преимущественно в сердце, плаценте, яичниках, тонком кишечнике и щитовидной железе, в то время как в организме эмбриона экспрессия максимальна в местах, где лимфатические сосуды образуются из эмбриональных вен, например, в области яремных сосудов [3]. Основной функцией VEGF-C является участие в образовании

лимфатических сосудов, которое осуществляется преимущественно посредством активации рецептора VEGFR-3. Кроме участия в лимфангиогенезе, VEGF-C также стимулирует рост кровеносных сосудов и регулирует их проницаемость. В эндотелиальных клетках кровеносных сосудов VEGF-C взаимодействует с рецепторами VEGFR-3 или VEGFR-2 [6].

Помимо участия в росте и развитии кровеносных и лимфатических сосудов, VEGF-C также играет важную роль в развитии нервной системы в процессе онтогенеза. Le Bras и соавт. показали, что VEGF-C играет важную роль в процессе эмбрионального развития нейроэпителиальных клеток головного мозга и оказывает влияние на целый ряд нейрональных прогениторных клеток посредством активации рецептора VEGFR-3 [7]. VEGFR-3 экспрессируется вентрикулярными и субвентрикулярными клетками головного мозга мышинных эмбрионов. Дефицит VEGF-C приводит к грубым дефектам развития нейроэпителиальных клеток мышей, экспрессирующих VEGFR-3. VEGFR-3 экспрессируется в клетках-предшественниках олигодендроцитов, а также в клетках-предшественниках нейронов обонятельной луковицы, для пролиферации которых необходим VEGF-C [7].

1. РЕЦЕПТОРЫ VEGF (VEGFR)

VEGFR вместе с такими специфическими для эндотелия сигнальными системами, как ангиопоетины и рецепторы TIE (tyrosine kinase with immunoglobulin-like and epidermal growth factor-like domains, то есть тирозинкиназа с доменами, гомологичными иммуноглобулину и эпидермальному фактору роста), VE-кадгерин (кадгерин сосудистого эндотелия)/β-катенин и интегрины, рецепторы VEGF

(VEGFR) участвуют как минимум в пяти процессах, необходимых для роста сосудов: вазорелаксации, стимуляции сосудистой проницаемости, миграции эндотелиальных клеток, пролиферации и выживании.

Семейство VEGFR включает VEGFR-1 (Flt-1 – *fms*-related tyrosine kinase 1, то есть тирозинкиназа 1, подобная *fms*), VEGFR-2 (KDR – *kinase insert domain receptor*, рецептор, содержащий киназный домен) и VEGFR-3 (Flt-4), которые принадлежат подсемейству рецепторных тирозинкиназ, объединенных в группу рецепторов тромбоцитарных факторов роста. Рецепторы VEGFR различаются между собой по сигнальной активности и физиологическим функциям.

Тирозинкиназную активность VEGFR стимулируют специфические лиганды семейства VEGF: VEGF-A, PlGF, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F. PlGF и VEGF-B связываются с VEGFR-1; VEGF-A взаимодействует как с VEGFR-1, так и с VEGFR-2. VEGF-C и VEGF-D связываются с VEGFR-2 и VEGFR-3, а VEGF-E активирует лишь VEGFR-2 [8].

Трансмембранный белок нейрофилин-1, участвующий в регуляции функционирования аксонов, является ко-рецептором для VEGF-B, PlGF-2, VEGF-E и изоформы VEGF165 [9-12].

Как и в случае многих других тирозинкиназных, связывание VEGFR с лигандом приводит к димеризации и трансфосфорилированию. Далее запускается сложный внутриклеточный сигнальный каскад, в результате которого запускается ангиогенная программа эндотелиальных клеток [13].

1.1. VEGFR-1

VEGFR-1 является регулятором моноцитарной и макрофагальной миграции [14]. Его сродство к VEGF-A на порядок превосходит VEGFR-2 [15]. Однако, в отличие от VEGFR-2, автофосфорилирование VEGFR-1 при связывании с лигандом достаточно сложно зарегистрировать. В большом количестве случаев эффекты VEGFR-2, такие как стимуляция пролиферации и выживания эндотелиальных клеток, не могут быть получены при аппликации специфических лигандов к VEGFR-1; также данные эффекты не выявляются в клетках с гиперэкспрессией VEGFR-1 и дефицитом VEGFR-2 [16]. Всё это свидетельствует о том, что эндотелиальный VEGFR-1 тормозит ангиогенез путём секвестрирования VEGF-A и предотвращения активации VEGFR-2 [13].

1.2. VEGFR-2

VEGFR2 участвует в процессах нормального и патологического ангиогенеза и является основным рецептором, опосредующим действие VEGF на эндотелиальные клетки [14].

Связывание VEGF-A с VEGFR-2 приводит к димеризации и автофосфорилированию последнего. Поскольку со специфичными тирозиновыми остатками VEGFR связаны такие внутриклеточные белки, как VEGFR-ассоциированный белок (VRAP), PLC- γ , и Shc2 (SHC-transforming protein 2, трансформирующий

белок 2 семейства SHC), активация рецептора приводит к их фосфорилированию [17]. Фосфорилированный VEGFR2 быстро активирует фосфолипазу C гамма (PLC- γ), которая осуществляет расщепление фосфатидилинозитол 4,5-бифосфата (PIP₂) на два вторичных посредника: sn-1,2-диацилглицерол (DAG) и инозитол-1,4,5-трисфосфат (IP3). DAG напрямую активирует определённые изоформы протеинкиназы C, а IP3 способствует высвобождению иона кальция Ca²⁺ из внутриклеточных депо [18, 19].

VEGF-A стимулирует высвобождение оксида азота из эндотелиальных клеток, что является следствием повышенной внутриклеточной концентрации ионов кальция, которые активируют эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS), а также Akt/PKB серин/треонинкиназу (RAC- α serine/threonine-protein kinase/ Protein kinase B α , то есть альфа серин/треонинкиназа/протеинкиназа B альфа). Akt может фосфорилировать и активировать eNOS независимо от концентрации ионов кальция. Также активируется каскад митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase – MAPK) [13]. Таким образом, при связывании VEGF-A с его рецептором происходит активация ряда сигнальных путей, что стимулирует пролиферацию, выживание, проницаемость и миграцию клеток (рисунки).

Как уже было отмечено выше, VEGFR-3 играет важную роль в развитии и функционировании эндотелиальных клеток лимфатических сосудов. Таким образом, VEGF-A индуцированный ангиогенез и нейрогенез в большей степени осуществляются за счёт активности VEGFR-2.

2. ЭФФЕКТЫ VEGF В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Основные ангиогенные функции VEGF-A включают в себя обеспечение процесса выживания эндотелиальных клеток [16], индукцию их пролиферации [20] и стимуляцию миграции и инвазии этих клеток [21]. Кроме первостепенной роли в ангиогенезе, VEGF-A также вовлечён в целый ряд других процессов в центральной нервной системе, таких как: онтогенетическое развитие клеток нервной системы, включая процессы миграции, дифференцировки, синаптогенеза и миелинизации [22]; нейропротекция [23-26]; стимуляция нейрогенеза в зрелом возрасте [27-30]; постинсультное восстановление ткани головного мозга [14, 31] и сосудов [32-34], стимуляция гиппокамп-зависимых механизмов формирования памяти [35]. VEGF-A также принимает участие в таких патологических процессах, как атерогенез [36, 37] и формирование отёка головного мозга [2, 38-42].

Большинство этих процессов осуществляется за счёт активности VEGF-A и VEGFR-2, однако в некоторых случаях также участвуют VEGF-B, PlGF и VEGFR-1. Сигнальные пути VEGF предоставляют ряд важных потенциальных мишеней в терапии ишемического инсульта как в остром, так и в восстановительном периоде.

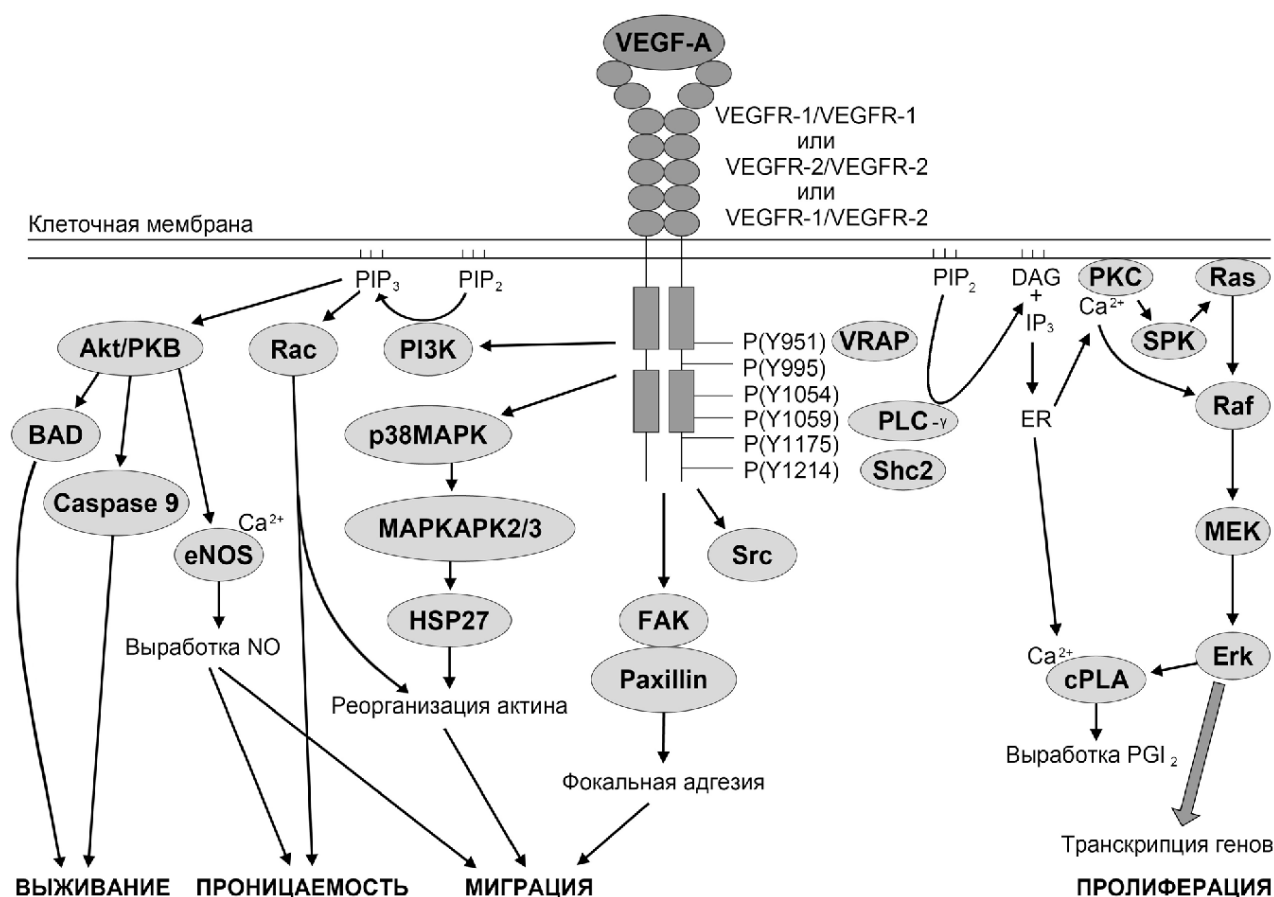


Рисунок. Основные пути VEGF-A-опосредованной сигнальной трансдукции. Объяснение в тексте.

Условные обозначения: PIP2 - фосфатидилинозитол 4,5-бисфосфат; PIP3 - фосфатидилинозитол 3,4,5-трифосфат; PI3K - фосфатидилинозитол-3 киназа; Rac - белок семейства Rac; Akt/PKB - альфа серин/треонинкиназа/протеинкиназа В альфа; BAD - антагонист Bcl2 в клеточной гибели; Caspase 9 - каспаза 9; eNOS - эндотелиальная синтаза оксида азота; Ca^{2+} - ион кальция двухзарядный; NO - оксид азота; p38MAPK - митоген-активируемая протеинкиназа p38; MAPKAPK 2/3 - митоген-активируемая протеинкиназа (MAP)-активируемая протеинкиназа-2/3; HSP27 - белок теплового шока 27; FAK - киназа фокальной адгезии; Paxillin - структурный белок паксиллин; Src - тирозиновая киназа семейства Src; VRAP - VEGFR-ассоциированный белок; PLC-γ - фосфолипаза С гамма; Shc2 - трансформирующий белок 2 семейства SHC; DAG - sn-1,2-диацилглицерол; IP3 - инозитол-1,4,5-трифосфат; PKC - протеинкиназа C; ER - эндоплазматический ретикулум; SPK - стресс-активируемая протеинкиназа; Ras - гены семейства Ras; Raf - протеинкиназа Raf; MEK - киназа MAP киназы; Erk - внеклеточная сигнал-регулируемая киназа; cPLA - цитозольная фосфолипаза A; PGI₂ - простагландин I₂.

Все члены семейства VEGF играют важную роль в развитии и функционировании нервной системы и системы кровообращения, поэтому неудивительно, что эти белки оказываются вовлечены в патогенез инсульта. Как уже было упомянуто выше, VEGF участвуют во всех фазах ангиогенеза, в том числе и нейроангиогенеза: образование кровеносных сосудов *de novo* из мезенхимальных стволовых клеток [21]; стимулированное гипоксией образование новых капилляров из существующих сосудов [33]; расширение артериоларных анастомозов в ответ на изменение градиента артериального давления [34]. Также VEGF проявляют прямые нейротрофические и нейропротективные свойства [23-26, 43-47]. Таким образом, роль VEGF в патогенезе инсульта заключается в сочетании их ангио- и нейротропной активности.

3. КЛЕТКИ-ПРОДУЦЕНТЫ И МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ VEGF В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

При транзиторной окклюзии средней мозговой артерии (СМА) у крыс уровень экспрессии VEGF существенно отличался в различных отделах головного мозга [4]. Наиболее выраженная экспрессия VEGF отмечена в нейронах, с постепенным снижением интенсивности от ядра к периферии инфаркта. Более низкая экспрессия VEGF была выявлена в астроцитах, в особенности вблизи зоны инфаркта. Еще более низкий уровень экспрессии VEGF был выявлен в нефагоцитирующей микроглие, а также в эндотелиальных клетках сосудов, окружающих зону инфаркта [4].

В нормальных физиологических условиях все клетки взрослого организма человека снабжаются

адекватным количеством кислорода для поддержания метаболизма. Кислород переносится циркулирующими эритроцитами, продукция которых контролируется гормоном эритропоэтином (ЭПО). Клетки-продуценты ЭПО в печени и почках чувствительны к изменениям концентрации кислорода и в условиях системной и региональной гипоксии увеличивают транскрипцию гена ЭПО [3].

VEGF-A играет центральную роль в ангиогенезе и неоваскуляризации, увеличивая доставку кислорода и энергетических субстратов. Его экспрессию индуцируют гипоксия и гипогликемия. Это обусловлено определёнными энхансерными последовательностями гена VEGF-A, регулируемые гипоксией [48]. Так, индуцируемый гипоксией фактор 1 (hypoxia-inducible factor-1 – HIF-1) связывается с энхансерными последовательностями гена VEGF-A. Это индуцирует процесс транскрипции и стабилизирует мРНК [49]. Ма и др. показали [50], что гипоксия стимулирует экспрессию VEGF нейронами головного мозга, а физические упражнения усиливают этот эффект.

Фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor-alpha – TNF- α) – провоспалительный цитокин, обладающий широким спектром биологических эффектов, включая ангиогенез. Он косвенным путём стимулирует образование кровеносных сосудов, индуцируя секрецию ангиогенных молекул, включая VEGF-A и VEGF-C [51]. Доказано, что TNF- α индуцирует транскрипцию гена VEGFR-2 в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов [52] и, по-видимому, участвует в регуляции транскрипции нейтрофилина-1. Помимо TNF- α , целый ряд тканевых факторов роста, таких как TGF (тканевой фактор роста; tissue growth factor), EGF (эпидермальный фактор роста; epidermal growth factor), PDGF-BB (тромбоцитарный фактор роста BB; platelet-derived growth factor BB) индуцируют экспрессию мРНК VEGF-A [3].

4. РОЛЬ VEGF В РАЗЛИЧНЫХ АСПЕКТАХ ПАТОГЕНЕЗА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

4.1. VEGF и атеросклероз

Инсульт развивается вследствие фокальной церебральной ишемии или, более редко, по причине кровоизлияния в ткань головного мозга. Причины фокальной ишемии головного мозга – это тромбоз больших или малых кровеносных сосудов или артерио-артериальная/кардиогенная эмболия [53]. В процессе атеросклеротической окклюзии сосудистого просвета в большей степени задействован VEGF-A.

Атеросклероз представляет собой сложный воспалительно-дегенеративный процесс, преимущественно поражающий артерии большого и среднего калибра, в особенности в местах бифуркации. Атеросклеротические бляшки могут стать причиной инсульта либо в случае их деструкции, что ведёт к попаданию в кровоток тромбогенного и эмбологенного материала, либо при тотальной или субтотальной окклюзии артерии.

В бляшках происходит как минимум два процесса, ассоциированные с гиперэкспрессией VEGF-A: гипоксия и воспаление [36]. Эти процессы приводят к увеличению концентрации HIF-1 и других транскрипционных факторов, ассоциированных с экспрессией VEGF-A в макрофагах бляшек и гладкомышечных клетках кровеносных сосудов. VEGF-A действует на *vasa vasorum* артерий, поражённых атеросклерозом, стимулируя ангиогенез, что в некоторых случаях приводит к внутрибляшечным кровоизлияниям и деструкции бляшек.

VEGF-A может также способствовать атерогенезу, стимулируя миграцию гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, что осуществляется за счёт активации фосфатидилинозитол-3 киназы (phosphatidylinositol 3-kinase – PI3K) и киназы 1/2, регулируемой внеклеточными сигналами (extracellular signal-related kinase – ERK 1/2) [37]. VEGF-B участвует в регуляции захвата жирных кислот эндотелиальными клетками [54], что также способствует атерогенезу.

4.2. VEGF и ангиогенез

VEGF-A – это главный медиатор церебрального ангиогенеза, который активируется после инсульта у крыс [55] и человека [56]. В ряде исследований продемонстрирована временная или пространственная корреляция между экспрессией VEGF-A или рецепторов к VEGF и ангиогенезом после транзиторной окклюзии СМА у крыс [57, 58]. Внутривенное и внутрижелудочковое введение VEGF-A также стимулировало постишемический ангиогенез [2, 59]. Предварительное внутрижелудочковое введение VEGF-A мышам способствовало формированию зрелых, функционирующих кровеносных сосудов, что обеспечило лучшую выживаемость пенумбры (пограничная зона ишемии), ускорение церебрального кровотока и стабилизацию энергетического баланса головного мозга после 90-минутной окклюзии СМА [60]. VEGF-A, вероятно, участвует в NO-индуцированном ангиогенезе после ишемического инсульта (NO – оксид азота) [61].

4.3. VEGF и коллатеральное кровообращение

Сосудистые коллатерали защищают ткань от ишемического повреждения, предоставляя альтернативные пути для артериального кровотока. Кровоток по существующим коллатеральным активизируется при изменении градиента артериального давления между проходимыми и закупоренными сосудами практически сразу после окклюзии. Источники коллатерального кровотока в головном мозге – это интра- и экстракраниальные сосуды. Адекватность коллатерального кровотока является определяющим фактором, от которого зависит тяжесть инсульта и эффективность терапии [62].

Новые сосуды, по которым перенаправляется кровоток в ответ на фокальную гипоперфузию, образуются в процессе так называемого ангиогенеза, когда артериолы ремоделируются и увеличиваются в размере, что приводит к нарастанию объема и скорости кровотока [34].

Есть мнение, что VEGF-A участвует в образовании коллатеральных сосудов в процессе онтогенетического развития и в восстановительном периоде после острой церебральной ишемии, а не непосредственно в острейшем и остром периоде ишемического инсульта [63].

4.4. Ишемическая индукция

В целом ряде исследований сообщается о влиянии церебральной ишемии на экспрессию VEGF и рецепторов VEGFR, преимущественно в пограничной зоне ишемии, или так называемой пенумбре. Эта зона, окружающая ядро инфаркта, остается жизнеспособной при условии реперфузии и клинический исход инсульта напрямую зависит от судьбы пенумбры [53].

Экспрессия VEGF-A повышается в нейронах, астроцитах и макрофагах, а экспрессия VEGFR-1 – в эндотелиальных клетках в течение нескольких дней и даже недель после окклюзии СМА у крыс [4]. Содержание мРНК VEGF-A и белка VEGF-A также нарастает в течение нескольких часов после окклюзии СМА у крыс, с последующим быстрым снижением в нейронах и более длительной экспрессией в пияльных клетках [64].

При сравнении транзиторной и перманентной окклюзии СМА крыс было выявлено повышение уровня VEGF-A (в нейронах и эндотелиальных клетках), VEGFR-1 (в нейронах, эндотелиальных клетках и астроцитах), и VEGFR-2 (в эндотелиальных клетках и астроцитах) на 1-3 день после окклюзии. Более выраженные изменения экспрессии были обнаружены в ипсилатеральной гемисфере и после перманентной окклюзии СМА [65]. В ещё одном исследовании с окклюзией СМА крыс также обнаружено увеличение мРНК VEGF-A и белка VEGF-A, причем экспрессия преимущественно отмечалась в астроцитах [66]; по данным другого исследования, основной зоной экспрессии мРНК VEGF-A и белка VEGF-A микроглиальные макрофаги являются [67].

Уровень белка VEGF-A и его экспрессия также были повышены в нейронах в течение первых 24-х часов у новорожденных крыс в модели перинатального гипоксически-ишемического повреждения [68]. На модели инсульта с фототромботическим инфарктом у крыс выявлено повышение концентрации не только VEGF-A, VEGFR-1 и VEGFR-2, но и VEGF-C и VEGFR-3/Flt-4 [69].

4.5. VEGF и отёк головного мозга

Изначально были выявлены два основных биологических эффекта VEGF-A: ангиогенез и влияние на сосудистую проницаемость [1]. Второй эффект ассоциируется с отеком тканей, что может стать причиной летального исхода в таком закрытом пространстве, как череп. Отёк головного мозга – это часто регистрируемое и нередко фатальное осложнение инсульта [53]. По этой причине особое внимание уделяется способности VEGF-A повышать

проницаемость церебральных сосудов. Основными механизмами этого процесса, по-видимому, служат: трансэндотелиальный транспорт малых молекул через фенестрации в цитоплазме и кавеолы плазмалеммы, а также потеря жидкости и белков плазмы и экстравазация клеток крови через межэндотелиальные плотные соединения [2, 38-42].

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), также известный как нейроваскулярная единица, состоит из эндотелия капилляров головного мозга, компонентов внеклеточного матрикса и ряда клеток, таких как астроциты, перициты и нейроны [38]. Некоторые эффекты экзогенного VEGF на эндотелиальные клетки *in vitro* частично связываются с генерацией оксида азота (NO) этими клетками. *In vivo*, NO повышает скорость церебрального кровотока. Применение экзогенного VEGF повышает проницаемость ГЭБ посредством сигнального каскада NO-синтаза/cGMP [61].

На культуре клеток головного мозга *in vitro* было выявлено, что при депривации кислорода и глюкозы нейроны стимулируют каскад биохимических реакций, приводящих к нарушению целостности ГЭБ, причём необходимым условием является активация астроцитов, которые увеличивают секрецию VEGF, что приводит к повреждению белков эндотелиальных клеток окклюдина и каудина-5 [42]. Подавление экспрессии VEGF в астроцитах с помощью малых интерферирующих РНК (small interfering RNA – siRNA) приводило к торможению этих процессов. Хотя подвергающиеся ишемии нейроны не имеют непосредственного контакта с эндотелиальными клетками капилляров головного мозга, результаты данного исследования позволяют предположить, что эти нейроны могут способствовать повреждению ГЭБ путём стимуляции экспрессии VEGF в астроцитах.

У мышей, подвергнутых транзиторной окклюзии СМА, использование аналога белка VEGFR-1, секвестрирующего VEGF, уменьшало объём инфаркта головного мозга и выраженность отёка по сравнению с контрольной группой [39].

В другом исследовании внутривенное введение VEGF-A крысам через 1 ч (но не через 48 ч) после окклюзии СМА стимулировало экстравазацию внутривенно введенного контрастного вещества (по данным магниторезонансной томографии – МРТ) и вызывало нарастание объёма инфаркта [2]. Результаты последующих исследований показывают возможность подавления вазогенного эффекта VEGF-A у крыс с помощью нейтрализующих антител против VEGF-A [70] или при использовании фактора роста ангиопоэтина-1 [71].

4.6. VEGF и нейронотекция

Несмотря на то, что изначально VEGF-A приписывалась лишь способность воздействовать на эндотелий, целый ряд современных исследований в настоящее время подтверждает его эффекты на целом ряде других клеток, в том числе и на нейронах (таблица).

VEGF В РЕГУЛЯЦИИ РАЗВИТИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Таблица. Роль VEGF в различных физиологических и патофизиологических процессах

Процесс	Характер влияния	Ссылка
Атерогенез	Стимулирует ангиогенез в атеросклеротических бляшках	[36]
	Стимулирует миграцию гладкомышечных клеток кровеносных сосудов	[37]
Ангиогенез	Обеспечивает выживание эндотелиальных клеток	[16]
	Регулирует пролиферацию эндотелиальных клеток	[20]
	Регулирует миграцию эндотелиальных клеток	[21]
	Регулирует дифференцировку эндотелиальных клеток кровеносных сосудов	[21, 89]
	Стимулирует процесс неоваскуляризации в зоне пенумбры	[57, 58, 60]
	Стимулирует рост коллатеральных сосудов в ответ на ишемию	[32, 33]
	Способствует расширению существующих артериальных анастомозов	[34]
Сосудистая проницаемость	Способствует экстравазации белков плазмы и жидкости из кровеносных сосудов	[2, 38, 39]
	Стимулирует образование оксида азота эндотелиальными клетками кровеносных сосудов	[40, 41]
	Активирует астроциты и приводит к повреждению структурных белков эндотелиальных клеток кровеносных сосудов	[42]
Нейропротекция	Стимулирует рост аксонов периферических нейронов	[43, 44]
	Стимулирует рост микротрубочек в нейронах коры головного мозга	[45]
	Способствует росту аксонов кортикальных нейронов	[46, 47]
	Ингибирует глутаматную эксайтотоксичность	[23, 24, 25]
	Участвует в ишемическом preconditionировании нейронов ЦНС	[26]
Нейрогенез	Стимулирует созревание нейрональных прогениторных клеток в процессе эмбриогенеза	[22]
	Участвует в синаптогенезе и формировании проводящих путей ЦНС	[22]
	Стимулирует пролиферацию и дифференцировку нейрональных прогениторных клеток при ишемическом повреждении головного мозга	[27, 28, 29]
	Стимулирует миграцию вновь образованных нейронов в очаг ишемии головного мозга	[14, 31]
	Стимулирует астроциты и способствует приобретению ими свойств стволовых клеток	[30]
	Стимулирует гиппокамп-зависимые механизмы формирования памяти	[35]

Нейротропные эффекты VEGF-A были описаны на различных препаратах периферических [43, 44] и центральных [45-47] нейронов. VEGF-A способствует выживанию нейронов в клеточных культурах, моделирующих инсульт, включая депривацию кислорода и глюкозы [72] или эксайтотоксичность [23-25], также описана его роль в некоторых формах гипоксического preconditionирования *in vitro* [26]. Большинство из этих эффектов опосредованы активацией VEGFR-2, PI3K, и ERK1/2.

Интраназальное введение VEGF-A крысам может улучшать когнитивные функции, синаптическую пластичность и предотвращать повреждение гиппокампальных нейронов на модели глобальной церебральной ишемии [25]. VEGF-A способен восстанавливать мембранный потенциал, снижать возбудимость нейронов и спонтанные постсинаптические возбуждающие потенциалы на ранней стадии ишемии головного мозга, что связано с влиянием VEGF-A на пирамидальные нейроны [25]. VEGF-A, воздействуя на VEGFR-2, предотвращает гибель пирамидальных нейронов области CA1 [25].

Топическая аппликация VEGF-A на поверхность коры головного мозга уменьшала [73],

а внутрижелудочковая инфузия антител против VEGF увеличивала [74] объем инфаркта головного мозга крыс, что свидетельствует в пользу нейропротекторного эффекта VEGF-A.

Тем не менее, снижение уровня VEGF с помощью секвестрирующего его аналога белка VEGFR-1 уменьшала объем инфаркта головного мозга; этот эффект, по-видимому, обусловлен уменьшением зоны отека, а не с прямым повреждающим действием VEGF на ишемизированную ткань головного мозга [39]. Следует еще раз упомянуть о двухфазном эффекте внутривенного введения VEGF-A на изменение размера инфаркта головного мозга крыс: при введении через 1 ч отмечаются анатомические признаки ухудшения, а при введении через 48 ч после ишемии обнаружено улучшение нейрорепарационного функционирования [2]. Внутрижелудочковое введение VEGF-A крысам через 24 ч после окклюзии СМА и на протяжении 3-х дней уменьшало объем инфаркта примерно на одну треть через 1 месяц после инсульта, а также способствовало восстановлению сенсомоторных и когнитивных функций. Данный эффект сохранялся, как минимум, в течение 2-х месяцев [75]. Схожие результаты были получены на трансгенных мышах,

гиперэкспрессирующих VEGF-A, по сравнению с контрольной группой [76]. Отсроченное введение VEGF-A новорожденным крысам в модели неонатального инсульта ускоряет восстановление путём стимуляции ангиогенеза, воздействия на микроглиальные клетки и модуляции воспалительного ответа [77].

Важным выводом из вышеизложенного является то, что временные рамки и путь введения VEGF-A являются важнейшими факторами в достижении желаемого терапевтического результата.

4.7. VEGF и нейрогенез

Исследования, проведенные на человеческом мозге, начиная со второго триместра и до 13-го месяца после родов, выявили экспрессию VEGF-A в прогениторных клетках (клетки радиальной глии и внешнего гранулярного слоя), а также в мигрировавших нейронах, в астроцитах и зрелых олигодендроцитах [22].

Эти результаты позволяют утверждать, что нейроны коры головного мозга подвержены воздействию VEGF-A в ходе наиболее важных стадий развития (миграция, созревание, ветвление аксонов и дендритов). Высокая экспрессия VEGF-A и VEGFR-2 отмечена в большинстве проводящих путей внутренней капсулы, в телэнцефалических комиссурах и белом веществе мозжечка, что предполагает роль этих белков в формировании проводящих путей и синаптогенезе [22].

Нейрогенез имеет место как в развивающемся, так и в зрелом головном мозге человека. Наиболее активными зонами нейрогенеза являются зубчатая извилина гиппокампа и зона, огибающая боковые желудочки (субвентрикулярная зона). Нейрогенез у взрослых людей регулируется нейотрансмисситами, гормонами и факторами роста, а также поведением и различными патологическими процессами [63].

Постинсультный нейрогенез был продемонстрирован на экспериментальных моделях у грызунов [14, 30], а также в организме человека [31]. Активация пролиферации нервных клеток выше физиологического уровня наблюдается как в зубчатой извилине, так и в субвентрикулярной зоне, и сопровождается миграцией вновь образованных нейронов из этих зон в очаг ишемического повреждения [14, 29, 30].

В головном мозге, подвергшемся ишемии нейрогенез и ангиогенез – это два параллельных и взаимосвязанных процесса. Предполагается, что сигнальный путь VEGF-A/VEGFR2 является молекулярной основой, связывающей процессы ангиогенеза и нейрогенеза. В частности, VEGF-A/VEGFR2 может играть ключевую роль в навигации миграции нейробластов из ипсилатеральной субвентрикулярной зоны вдоль кровеносных сосудов в очаг ишемии [14].

Экзогенный VEGF-A стимулирует нейрогенез как в эмбриональных культурах головного мозга крыс [78], так и в головном мозге взрослых крыс после окклюзии СМА [59].

После церебральной ишемии наблюдается активация астроцитов, которые экспрессируют нестин – маркер эндогенных нейрональных стволовых клеток [79]. Такие астроциты приобретают свойства стволовых клеток и могут дифференцироваться в нейроны. Экспрессия нестина астроцитами сопровождается также и гиперэкспрессией астроцитарного VEGF в ипсилатеральном полостном теле. Более того, само повышение концентрации VEGF стимулирует образование новых реактивных астроцитов со свойствами стволовых клеток [30]. Таким образом, VEGF-A стимулирует нейрогенез не только в здоровом, но и в ишемизированном головном мозге, и может способствовать адаптации после инсульта.

В таблице суммированы данные об участии VEGF в регуляции различных физиологических и патофизиологических процессов.

5. МОЛЕКУЛЫ-МИШЕНИ ДЛЯ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦНС ИЗ ЧИСЛА УЧАСТНИКОВ ОПОСРЕДОВАННОЙ VEGF СИГНАЛЬНОЙ ТРАНСДУКЦИИ

В связи с недостаточной эффективностью современных препаратов из группы нейропротекторов, представленных на рынке, в настоящее время идёт непрерывный поиск новых модуляторов для терапии заболеваний ЦНС. Также раскрываются нейропротективные эффекты существующих препаратов и методик, обосновывается их применение с целью улучшения функционирования головного мозга.

Считается, что нейропротективный эффект гипوليлипидемических препаратов – статинов – во многом обусловлен их способностью стимулировать экспрессию VEGF. При применении аторвастатина для терапии экспериментального ишемического инсульта у пожилых крыс наблюдалась опосредованная VEGF экспрессия генов дифференцировки нервных клеток Mash1 и TUJ1 в субвентрикулярной зоне. Этот эффект аторвастатина был нивелирован при ингибировании VEGF [80]. Гиперлипидемия дифференцированно (в зависимости от концентрации атерогенных липидов в крови) подавляет VEGF-индуцированный рост капилляров и покрытие перицитами эндотелиального слоя сосудов головного мозга [81]. Таким образом, компрометируется восстановление церебрального кровотока при ишемическом инсульте, в результате чего уменьшается зона пенумбры и увеличивается ядро инфаркта головного мозга.

Warner-Schmidt и др. [82] предложили гипотезу, согласно которой VEGF является ключевым медиатором, обуславливающим нейропротективные и поведенческие эффекты антидепрессантов. Концентрация VEGF повышается при применении ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, что стимулирует пролиферацию нейрональных прогениторных клеток субгранулярной зоны крыс.

Интересные данные о роли VEGF-опосредованной сигнальной трансдукции в лечении депрессии были получены Huang и др. [83]. Авторы помещали взрослых мышей на 7 дней в клетки в т.н. условия обогащенной среды. Через 7 дней у этих животных отмечены положительные изменения в поведении, а также рост числа дендритов пирамидальных нейронов зоны CA1 гиппокампа. Данные эффекты, по-видимому, обусловлены стимуляцией экспрессии VEGF посредством транскрипционного механизма с участием HIF-1 α , который блокирует эндогенную микроРНК-107 (microRNA-107 – miR-107).

У мышей с транзиторной окклюзией СМА применение аналога белка VEGFR-1 – mFlt(1-3)-IgG, секвестрирующего VEGF, снижало объем инфаркта головного мозга и выраженность отека по сравнению с контрольной группой [39]. Последующие исследования продемонстрировали возможность подавления вазогенного эффекта VEGF-A у крыс с помощью нейтрализующих антител против VEGF-A [70] и при применении фактора роста ангиопоэтина-1, который является лигандом специфического для эндотелия тирозинкиназного рецептора TIE2. Последний защищает периферические сосуды взрослого человека от экстравазации плазмы в межклеточное пространство [71].

Недавно показано, что активация ассоциированного с интегрином белка CD47 регулирует механизмы повреждения ГЭБ и формирования отека головного мозга при церебральной ишемии. Применение 4N1 K – специфического CD47-активирующего пептида, стимулировало экспрессию VEGF и матриксной металлопротеиназы-9 [84]. Это свидетельствует о том, что CD47 может служить потенциальной молекулярной мишенью для терапии ишемического инсульта.

Ещё одним известным модулятором активности VEGF является ЭПО, который улучшает функциональное восстановление после черепно-мозговой травмы посредством экспрессии VEGF и фосфорилирования VEGFR2. В исследовании Xiong и др. [85] применение ЭПО значительно стимулировало пролиферацию клеток, ангио- и нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа.

Сигнальный путь кавеолин-1/VEGF играет важную роль в регуляции сигнальной трансдукции, эндоцитоза, трансцитоза, молекулярного транспорта, развития эмбриональных сосудов, ангиогенеза в зрелом возрасте, нормального роста и развития тканей, заживления ран, а также в ряде патологических процессов (ишемия, опухолевый рост) [86]. В исследовании влияния занятий на беговой дорожке на церебральный ангиогенез у крыс после окклюзии СМА было показано, что сигнальный путь кавеолин-1/VEGF может быть потенциальной мишенью для терапевтического вмешательства при ишемическом инсульте [87].

В другом исследовании, где крысам также проводили транзиторную окклюзию СМА с последующей физической реабилитацией в форме занятий на беговой дорожке, было выявлено, что VEGF играет важную роль в процессе гипоксической инициации пролиферации и миграции

эндотелиальных клеток в рамках постгипоксического ангиогенеза, а также в миграции вновь образованных нейронов [50]. Для обеспечения миграции пролиферирующих клеток необходима контролируемая деградация базальной мембраны и окружающего внеклеточного матрикса. Данная деградация происходит под воздействием ферментов протеиназ. Матриксные металлопротеиназы – это широко распространенное семейство цинковых протеиназ, способных расщеплять компоненты внеклеточного матрикса. Известно, что VEGF стимулирует образование активной формы матриксной металлопротеиназы 2 (matrix metalloproteinase 2 – MMP-2) путём подавления активности тканевого ингибитора металлопротеиназ-2 [88]. После окклюзии СМА экспрессия MMP-2 и VEGF была стойко повышена, а физические упражнения на беговой дорожке дополнительно стимулировали экспрессию этих белков [50]. Через 16 дней после ишемии в группе исследуемых животных наблюдалось значимое нарастание скорости церебрального кровотока, по сравнению с крысами, которые не выполняли упражнений на беговой дорожке. Бег также значимо улучшал результаты нейроповеденческого тестирования по сравнению с контрольной группой [50]. Эффект занятий на беговой дорожке на экспрессию MMP-2, региональный церебральный кровоток и неврологический дефицит был нивелирован при применении бевацизумаба – антитела к VEGF. Методы физической реабилитации благоприятно влияют на исход ишемического инсульта. Эти эффекты во многом обусловлены активацией сигнальных каскадов с участием VEGF [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Члены семейства VEGF играют важную роль в различных аспектах патогенеза заболеваний нервной системы, в том числе ишемического инсульта. Они участвуют в патогенезе атеросклероза, который является частой причиной цереброваскулярных заболеваний. VEGF являются мощными стимуляторами ангиогенеза, обеспечивая образование новых сосудистых коллатералей, которые доставляют кислород и питательные вещества в зону инфаркта головного мозга. Экспрессия VEGF-A повышена в зоне ишемической пенумбры и в отдалённых областях головного мозга, участвующих в постишемическом восстановлении утраченных функций. VEGF-A стимулирует процессы нейропротекции, нейрогенеза и ангиогенеза в остром и восстановительном периодах ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы, также известна его благотворная роль при стрессе и депрессии. На животных моделях различных заболеваний нервной системы показано, что применение как самого VEGF-A, так и стимулирующих его экспрессию фармакологических агентов и методов лечебной физкультуры, оказывает терапевтический эффект. Однако, учитывая такие патологические эффекты VEGF-A, как способность повышать сосудистую проницаемость и усиливать отёк головного

мозга, необходимы дальнейшие исследования для оценки прогностической значимости VEGF-A и возможностей его терапевтического применения.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 14-25000-54).

ЛИТЕРАТУРА

- Senger D.R., Galli S.J., Dvorak A.M., Perruzzi C.A., Harvey V.S., Dvorak H.F. (1983) *Science*, **219**(4587), 983-985.
- Zhang Z.G., Zhang L., Jiang Q., Zhang R., Davies K., Powers C., Bruggen N.V., Chopp M. (2000) *J. Clin. Invest.*, **106**(7), 829-838.
- Hoeben A., Landuyt B., Highley M.S., Wildiers H., Van Oosterom A.T., De Bruijn E.A. (2004) *Pharmacol. Rev.*, **56**(4), 549-580.
- Mărgăritescu O., Pirici D., Mărgăritescu C. (2011) *Rom. J. Morphol. Embryol.* **52** (4), 1283-1292.
- Joukov V., Pajusola K., Kaipainen A., Chilov D., Lahtinen I., Kukk E., Saksela O., Kalkkinen N., Alitalo K. (1996) *EMBO J.*, **15**(7), 1751.
- Tacconi C., Correale C., Gandelli A., Spinelli A., Dejana E., D'Alessio S., Danese S. (2015) *Gastroenterology*, DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.005. [Epub ahead of print].
- Le Bras B., Barallobre M.J., Homman-Ludiyé J., Ny A., Wyns S., Tammela T., Haiko P., Karkkainen M.J., Yuan L., Muriel M.P. et al. (2006) *Nat. Neurosci.*, **9**(3), 340-348.
- Olofsson B., Jeltsch M., Eriksson U., Alitalo K. (1999) *Curr. Opin. Biotechnol.*, **10** (6), 528-535.
- Makinen T., Olofsson B., Karpanen T., Hellman U., Soker S., Klagsbrun M., Eriksson U., Alitalo K. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**(30), 21217-21222.
- Migdal M., Huppertz B., Tessler S., Comferti A., Shibuya M., Reich R., Baumann H., Neufeld G. (1998) *J. Biol. Chem.*, **273**(35), 22272-22278.
- Soker S., Takashima S., Miao H.Q., Neufeld G., Klagsbrun M. (1998) *Cell*, **92**(6), 735-745.
- Wise L.M., Veikkola T., Mercer A.A., Savory L.J., Fleming S.B., Caesar C., Vitali A., Makinen T., Alitalo K., Stacker S.A. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**(6), 3071-3076.
- Karkkainen M.J., Petrova T.V. (2000) *Oncogene*, **19**(49), 5598-5605.
- Li W.L., Fraser J.L., Yu S.P., Zhu J., Jiang Y.J., Wei L. (2011) *Exp. Brain Res.*, **214**, 503-513.
- Terman B.I., Carrion M.E., Kovacs E., Rasmussen B.A., Eddy R.L., Shows T.B. (1991) *Oncogene*, **6**(9), 1677-1683.
- Gerber H.P., McMurtrey A., Kowalski J., Yan M., Keyt B.A., Dixit V., Ferrara N. (1998) *J. Biol. Chem.*, **273** (46), 30336-30343.
- Wu L.W., Mayo L.D., Dunbar J.D., Kessler K.M., Ozes O.N., Warren R.S., Donner D.B. (2000) *J. Biol. Chem.*, **275**(9), 6059-6062.
- Takahashi T., Shibuya M. (1997) *Oncogene*, **14**(17), 2079-2089.
- Brock T.A., Dvorak H.F., Senger D.R. (1991) *Am. J. Pathol.*, **138**(1), 213-221.
- Pedram A., Razandi M., Levin E.R. (1998) *J. Biol. Chem.*, **273**(4), 26722-26728.
- Hirashima M. (2009) *Anat. Sci. Int.*, **84**, 95-101.
- Sentilhes L., Michel C., Lecourtois M., Catteau J., Bourgeois P., Laudenbach V., Marret S., Laquerriere A. (2010) *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **69**(2), 111-128.
- Matsuzaki H., Tamatani M., Yamaguchi A., Namikawa K., Kiyama H., Vitek M.P., Mitsuda N., Tohyama M. (2001) *Faseb. J.*, **15**, 1218-1220.
- Svensson B., Peters M., König H.G., Poppe M., Levkau B., Rothermundt M., Arolt V., Kogel D., Prehn J.H. (2002) *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **22**, 1170-1175.
- Yang J., Yao Y., Chen T., Zhang T. (2014) *Neuromolecular Med.*, **16**(2), 376-388.
- Wick A., Wick W., Waltenberger J., Weller M., Dichgans J., Schulz J.B. (2002) *J. Neurosci.*, **22**, 6401-6407.
- Gu W., Brannstrom T., Wester P. (2000) *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **20**, 1166-1173.
- Jin K., Minami M., Lan J.Q., Mao X.O., Batteur S., Simon R.P., Greenberg D.A. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 4710-4715.
- Zhang R.L., Zhang Z.G., Zhang L., Chopp M. (2001) *Neuroscience*, **105**, 33-41.
- Liu F., Ni J.J., Huang J.J., Kou Z.W., Sun F.Y. (2015) *Brain Res.*, **1599**, 32-43.
- Jin K., Sun Y., Xie L., Peel A., Mao X.O., Batteur S., Greenberg D.A. (2003) *Molec. Cell Neurosci.*, **24**, 171-189.
- Toyota E., Warltier D.C., Brock T., Ritman E., Kolz C., O'Malley P., Rocic P., Focardi M., Chilian W.M. (2005) *Circulation*, **112**, 2108-2113.
- Clayton J.A., Chalothorn D., Faber J.E. (2008) *Circ. Res.*, **103**, 1027-1036.
- Schaper W. (2009) *Basic Res. Cardiol.*, **104**, 5-21.
- Cao L., Jiao X., Zuzga D.S., Liu Y., Fong D.M., Young D., During M.J. (2004) *Nat. Genet.*, **36**(8), 827-835.
- Sluimer J.C., Daemen M.J. (2009) *J. Pathol.*, **218**, 7-29.
- Yang G.Y., Yao J.S., Huey M., Hashimoto T., Young W.L. (2004) *Neurochem. Int.*, **44**, 441-446.
- Weis S.M., Cheres D.A. (2005) *Nature*, **437**, 497-504.
- van Bruggen N., Thibodeaux H., Palmer J.T., Lee W.P., Fu L., Cairns B., Tumas D., Gerlai R., Williams S.P., van Lookeren Campagne M., Ferrara N. (1999) *J. Clin. Invest.*, **104**, 1613-1620.
- Mayhan W.G. (1999) *Am. J. Physiol.*, **276**, 1148-1153.
- Wu H.M., Huang Q., Yuan Y., Granger H.J. (1996) *Am. J. Physiol.*, **271**, 2735-2739.
- Li Y.N., Pan R., Qin X.J., Yang W.L., Qi Z., Liu W., Liu K.J. (2014) *J. Neurochem.*, **129** (1), 120-129.
- Sondell M., Sundler F., Kanje M. (2000) *Eur. J. Neurosci.*, **12**, 4243-4254.
- Sondell M., Lundborg G., Kanje M. (1999) *J. Neurosci.*, **19**, 5731-5740.
- Rosenstein J.M., Mani N., Khaibullina A., Krum J.M. (2003) *J. Neurosci.*, **23**, 11036-11044.
- Khaibullina A.A., Rosenstein J.M., Krum J.M. (2004) *Dev. Brain Research*, **148**, 59-68.
- Jin K., Mao X.O., Greenberg D.A. (2006) *J. Neurobiol.*, **66**, 236-242.
- Tsuzuki Y., Fukumura D., Oosthuyse B., Koike C., Carmeliet P., Jain R.K. (2000) *Cancer Res.*, **60**(22), 6248-6252.
- Jones A., Fujiyama C., Blanche C., Moore J.W., Fuggle S., Cranston D., Bicknell R., Harris A.L. (2001) *Clin. Cancer Res.*, **7** (5), 1263-1272.
- Ma Y., Qiang L., He M. (2013) *Int. J. Mol. Sci.*, **14**(4), 8570-8584.
- Ristimäki A., Narko K., Enholm B., Joukov V., Alitalo K. (1998) *J. Biol. Chem.*, **273**(14), 8413-8418.
- Giraud E., Primo L., Audero E., Gerber H.P., Koolwijk P., Soker S., Klagsbrun M., Ferrara N., Bussolino F. (1998) *J. Biol. Chem.*, **273**(34), 22128-22135.

53. Скворцова В.И., Евзельман М.А. (2006) Ишемический инсульт. Национальная ассоциация борьбы с инсультом, Орел, 404 с.
54. Hagberg C.E., Falkevall A., Wang X., Larsson E., Huusko J., Nilsson I., van Meeteren L.A., Samen E., Lu L., Vanwildemeersch M. et al. (2010) *Nature*, **464**, 917-921.
55. Chen H.H., Chien C.H., Liu H.M. (1994) *Stroke*, **25**, 1651-1657.
56. Krupinski J., Kaluza J., Kumar P., Kumar S., Wang J.M. (1994) *Stroke*, **25**, 1794-1798.
57. Abumiya T., Lucero J., Heo J.H., Tagaya M., Koziol J.A., Copeland B.R., del Zoppo G.J. (1999) *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **19**, 1038-1050.
58. Zhang Z.G., Zhang L., Tsang W., Soltanian-Zadeh H., Morris D., Zhang R., Goussev A., Powers C., Yeich T., Chopp M. (2002) *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **22**, 379-392.
59. Sun Y., Jin K., Xie L., Childs J., Mao X.O., Logvinova A., Greenberg D.A. (2003) *J. Clin. Invest.*, **111**, 1843-1851.
60. Zechariah A., El Ali A., Doeppner T.R., Jin F., Hasan M.R., Helfrich I., Mies G., Hermann D.M. (2013) *Stroke*, **44**(6), 1690-1697.
61. Zhang R., Wang L., Zhang L., Chen J., Zhu Z., Zhang Z., Chopp M. (2003) *Circ. Res.*, **92**, 308-313.
62. Bang O.Y., Saver J.L., Buck B.H., Alger J.R., Starkman S., Ovbiagele B., Kim D., Jahan R., Duckwiler G.R., Yoon S.R., Vinuela F., Liebeskind D.S. (2008) *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **79**, 625-629.
63. Greenberg D.A., Jin K. (2013) *Cell Mol. Life Sci.*, **70**(10), 1753-1761.
64. Hayashi T., Abe K., Suzuki H., Itomaya Y. (1997) *Stroke*, **28**, 2039-2044.
65. Lennmyr F., Ata K.A., Funa K., Olsson Y., Terent A. (1998) *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **57**, 874-882.
66. Cobbs C.S., Chen J., Greenberg D.A., Graham S.H. (1998) *Neurosci Lett.*, **249**, 79-82.
67. Plate K.H., Beck H., Danner S., Allegrini P.R., Wiessner C. (1999) *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **58**, 654-666.
68. Mu D., Jiang X., Sheldon R.A., Fox C.K., Hamrick S.E., Vexler Z.S., Ferriero D.M. (2003) *Neurobiol Disease*, **14**, 524-534.
69. Gu W., Brannstrom T., Jiang W., Bergh A., Wester P. (2001) *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **102**, 216-226.
70. Kimura R., Nakase H., Tamaki R., Sakaki T. (2005) *Stroke*, **36**, 1259-1263.
71. Zhang Z.G., Zhang L., Croll S.D., Chopp M. (2002) *Neuroscience*, **113**, 683-687.
72. Jin K.L., Mao X.O., Greenberg D.A. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 10242-10247.
73. Hayashi T., Abe K., Itoyama Y. (1998) *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **18**, 887-895.
74. Bao W.L., Lu S.D., Wang H., Sun F.Y. (1999) *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao*, **20**, 313-318.
75. Wang Y., Galvan V., Gorostiza O., Ataie M., Jin K., Greenberg D.A. (2006) *Brain Research*, **1115**, 186-193.
76. Wang Y., Kilic E., Kilic U., Weber B., Bassetti C.L., Marti H.H., Hermann D.M. (2005) *Brain*, **128**, 52-63.
77. Dzielko M., Derugin N., Wendland M.F., Vexler Z.S., Ferriero D.M. (2013) *Transl. Stroke Res.*, **4**(2), 189-200.
78. Jin K., Zhu Y., Sun Y., Mao X.O., Xie L., Greenberg D.A. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 11946-11950.
79. Vinci L., Ravarino A., Fanos V., Naccarato A.G., Senes G., Gerosa C., Bevilacqua G., Faa G., Ambu R. (2016) *Eur. J. Histochem.*, **60**(1), 2563.
80. Chen J., Zacharek A., Li A., Zhang C., Ding J., Roberts C., Lu M., Kapke A., Chopp M. (2006) *Neuroscience*, **141**, 737-744.
81. Zechariah A., ElAli A., Hagemann N., Jin F., Doeppner T.R., Helfrich I., Mies G., Hermann D.M. (2013) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **33**(7), 1561-1567.
82. Warner-Schmidt J.L., Duman R.S. (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 4647-4652.
83. Huang Y.F., Yang C.H., Huang C.C., Hsu K.S. (2012) *J. Biol. Chem.*, **287**(49), 40938-40955.
84. Xing C., Arai K., Park K.P., Lo E.H. (2010) *Neurochem. Res.*, **35**(7), 1092-1097.
85. Xiong Y., Zhang Y., Mahmood A., Meng Y., Qu C., Chopp M. (2011) *Transl. Stroke Res.*, **2**(4), 619-632.
86. Liu P., Rudick M., Anderson R.G. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**(44), 41295-41298.
87. Gao Y., Zhao Y., Pan J., Yang L., Huang T., Feng X., Li C., Liang S., Zhou D., Liu C., Tu F., Tao C., Chen X. (2014) *Brain Res.*, **1585**, 83-90.
88. Lamoreaux W.J., Fitzgerald M.E., Reiner A., Hasty K.A., Charles S.T. (1998) *Microvasc. Res.*, **55**(1), 29-42.
89. Sakurai Y., Ohgimoto K., Kataoka Y., Yoshida N., Shibuya M. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**(4), 1076-1081.

Поступила: 09. 09. 2015.
Принята к печати: 23. 11. 2015.

THE ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN THE REGULATION OF DEVELOPMENT AND FUNCTIONING OF THE BRAIN: NEW TARGET MOLECULES FOR PHARMACOTHERAPY

V.V. Roslavtceva¹, A.B. Salmina¹, S.V. Prokopenko¹, E.A. Pozhilenkova¹, I.V. Kobanenko², G.G. Rezvitskaya²

¹Voyno-Yasenetski Krasnoyarsk State Medical Academy,

1 Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660000 Russia; e-mail: roslavtceva.valeriya@mail.ru

²Berzon Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital N 20, Krasnoyarsk, 660014 Russia

Vascular endothelial growth factors (VEGFs) have been shown to participate in atherosclerosis, arteriogenesis, cerebral edema, neuroprotection, neurogenesis, angiogenesis, postischemic brain and vessel repair. Most of these actions involve VEGF-A and the VEGFR-2 receptor. VEGF signaling pathways represent an important potential for treatment of neurological diseases affecting the brain.

Key words: vascular endothelial growth factors, (VEGF), ischemic stroke, brain, neuroprotection, neurogenesis