

Механизмы нейрогенеза и ангиогенеза при ишемическом инсульте: обзор литературы

Е.С. Королева, В.М. Алифирова

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

Научные достижения последних десятилетий свидетельствуют о том, что нейрогенез и ангиогенез являются взаимосвязанными процессами в борьбе за функциональное восстановление после ишемического инсульта головного мозга. В обзоре литературы приведены современные данные о нейрососудистых взаимодействиях при ишемическом инсульте, описана роль сигнальных молекул и факторов роста в регуляции нейрогенеза и ангиогенеза, имеющих решающее значение в нейронном выживании и нейропластичности. Авторами проведён поиск литературы об атипичной миграции нейробластов в зону ишемической полутени и роли сигнальных молекул, о молекулярных мишенях ангиогенеза, роли эндогенных факторов роста и нейрохимических маркерах регуляции постинсультной сосудистой активности 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. Несмотря на многообещающие результаты, полученные на животных моделях, и данные клинических исследований, глубинные взаимосвязи молекулярно-клеточных взаимодействий нейрогенеза и ангиогенеза до конца не ясны. Дальнейшее изучение и понимание сложных взаимодействий нейрогенеза и ангиогенеза целесообразно с точки зрения поиска мишеней для экзогенного введения факторов роста и изменения экспрессии эндогенно продуцируемых молекул для лечения ишемического повреждения головного мозга.

Ключевые слова: ишемический инсульт; нейрогенез; ангиогенез; эндогенные факторы роста; нейропластичность; функциональное восстановление

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 634055, Томск, Московский тракт, д. 2. ФГБОУ ВО СибГМУ. E-mail: kattarina@list.ru. Королева Е.С.

Для цитирования: Королева В.М., Алифирова В.М. Механизмы нейрогенеза и ангиогенеза при ишемическом инсульте: обзор литературы. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2021; 15(3): 62–71.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.7>

Поступила 17.11.2020 / Принята в печать 11.05.2021

Mechanisms of neurogenesis and angiogenesis in ischaemic stroke: literature review

Ekaterina S. Koroleva, Valentina M. Alifirova

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Scientific achievements of recent decades indicate that neurogenesis and angiogenesis are interrelated processes in the struggle for functional recovery after ischaemic stroke. This literature review presents current data on the neurovascular interactions in ischaemic stroke, and describes the role of signalling molecules and growth factors in the regulation of neurogenesis and angiogenesis, which are crucial for neuronal survival and neuroplasticity. The authors conducted a literature search for abnormal neuroblast migration into the ischaemic penumbra and the role of signalling molecules, molecular targets of angiogenesis, and role of endogenous growth factors and neurochemical markers in post-stroke vascular regulation in acute cerebral ischaemia. Relevant keywords were entered 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. Despite promising results obtained in animal models, and the data from clinical studies, deeper interrelationships between molecular and cellular interactions of neurogenesis and angiogenesis are still not entirely clear. Further study and understanding of complex interactions between neurogenesis and angiogenesis is needed to find targets for exogenous growth factor administration and changes in endogenous molecule expression for treatment of ischaemic brain injury.

Keywords: ischaemic stroke; neurogenesis; angiogenesis; endogenous growth factors; neuroplasticity; functional recovery

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 634055, Tomsk, Moskovsky trakt, 2. Siberian State Medical University. E-mail: kattarina@list.ru. Koroleva E.S.

For citation: Koroleva E.S., Alifirova V.M. [Mechanisms of neurogenesis and angiogenesis in ischaemic stroke: literature review]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021; 15(3): 62–71. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.7>

Received 17.11.2020 / Accepted 11.05.2021

Введение

Сосудистые заболевания головного мозга — это огромная медико-социальная проблема современного общества. Церебральный инсульт является ведущей причиной смертности и тяжёлой инвалидизации пациентов во всём мире. Ежегодно в России регистрируется более 450 тыс. случаев инсульта. Постинсультная инвалидизация занимает 1-е место среди всех причин инвалидности и составляет 3,2 на 10 тыс. населения. В России смертность от cerebrovascularной патологии за 7 мес 2018 г. составила 182,6 на 100 тыс. человек. В связи с этим активно изучаются вопросы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [1–3].

На протяжении многих лет в нейробиологии существовала догма, не допускающая самой возможности нейрогенеза в центральной нервной системе (ЦНС) взрослого человека и утверждающая о неизменности морфологической структуры сформировавшегося мозга. В настоящее время доказано, что нейрогенез продолжается на протяжении всей жизни человека в двух различных областях интактного мозга: субвентрикулярной зоне боковых желудочков (СВЗ) и субгранулярной зоне в зубчатой извилине гиппокампа. Некоторые исследователи также рассматривают эти области как единую нейрогенную зону [4–6]. Исторически первые исследования, установившие образование новых нейронов в мозге млекопитающих, были проведены с использованием автордиографического исследования ³H-тимидин-меченных делящихся клеток новорождённых нейронов. Однако нейрогенез в мозге взрослого млекопитающего долгое время не признавался научным сообществом. Существование нейрогенеза было признано только после методологического усовершенствования и замены радиоактивного аналога тимидина на бромдезоксисуридин, который мог быть обнаружен с помощью иммуногистохимии, что способствовало дальнейшим исследованиям [5].

Нейрогенез — это многоступенчатый регулируемый процесс получения новых нейронов, астроцитов, олигодендроцитов в ЦНС из нейрональных стволовых клеток (НСК), включающий пролиферацию эндогенных НСК, их миграцию и дифференцировку в зрелые функциональные нейроны. Этот процесс лежит в основе адаптивной функции мозга и обеспечивает нейропластичность, выражающуюся в структурной и функциональной реорганизации нейронных сетей. Ишемическое повреждение стимулирует нейрогенез в головном мозге [6]. Доказательства превращения исходных прогениторных структур в специализированные нервные клетки в условиях ишемического повреждения ткани мозга получены на экспериментальных животных моделях и у пациентов [7, 8].

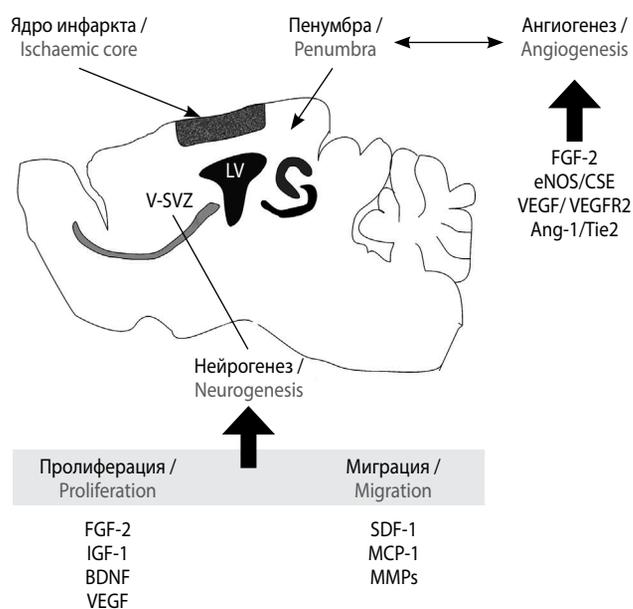
Однако нейрогенез не является самостоятельным фактором в борьбе за функциональное восстановление после инсульта. Не менее важная роль принадлежит ангиогенезу — процессу образования новых микрососудов, включающему пролиферацию и прорастание эндотелиальных клеток (ЭК), формирование трубчатых сосудистых структур, разветвлений и анастомозов [9]. Ангиогенез обнаружен в зоне ишемической полутени у крыс с фокальной ишемией головного мозга в бассейне средней мозговой артерии (СМА). Молекулярные биомаркеры, свидетельствующие об активации процессов ангиогенеза в нервной ткани,

выявлены у пациентов с острым ишемическим инсультом [10]. Таким образом, нейрогенез и ангиогенез являются взаимосвязанными процессами при ишемическом повреждении головного мозга и протекают параллельно.

Целью данного научного обзора является описание молекулярных механизмов эндогенной регуляции нейрогенеза и ангиогенеза при остром ишемическом инсульте.

Нейрогенез при острой ишемии головного мозга

Нейрогенез представляет собой этапно развивающийся процесс: стволовая нервная клетка → транзиторная прогениторная клетка → нейробласт → мигрирующий про-нейрон → недифференцированный нейрон → зрелый нейрон → интегрированный нейрон [11]. Иммуногистохимическое исследование ткани головного мозга крыс с фокальной ишемией СМА показало увеличение бромдезоксисуридин-реактивных клеток в СВЗ, доказывая тем самым факт активации нейрогенеза при нарушении церебрального кровотока. Индуцированная инсультом эндогенная пролиферация НСК и увеличение пула стволовых предшественников происходит за счёт сокращения продолжительности клеточного цикла и перехода с асимметричного на симметричный тип деления, в результате чего образуются две идентичные дочерние клетки вместо одной. Доля активно делящихся НСК в СВЗ мозга взрослых крыс составляет около 15–21%. Экспериментальные работы, выполненные на традиционных моделях фокальной ишемии СМА у крыс, продемонстрировали увеличение доли пролиферирующих клеток СВЗ до 24% через 2 дня после ишемии и до 31% через 7 дней. Продолжительность клеточного цикла НСК в СВЗ составляет 18–21 ч в интактном мозге крыс на протяжении всей жизни. Однако ишемическое повреждение сокращает продолжительность клеточного цикла до 11 ч уже через 2 дня [12–14].



Ключевые сигнальные пути нейрогенеза и ангиогенеза при ишемическом инсульте.

Key signalling pathways of neurogenesis and angiogenesis in ischaemic stroke.

Для реализации механизмов нейропластичности необходимы последовательная трансформация НСК через стадии «экспансии» и селекции», миграция, дифференцировка в клетки нервной ткани определённого фенотипа и интеграция в нейрональную сеть. Свидетельства трансформации НСК остаются на сегодняшний день весьма опосредованными и до конца не изученными [11]. Однако в настоящее время идентифицировано и подробно изучено несколько внеклеточных сигнальных молекул, эндогенных факторов роста, которые участвуют в регуляции этапов нейрогенеза при остром ишемическом инсульте (рисунок).

Роль сигнальных молекул в механизмах клеточной миграции

Инсульт инициирует миграцию НСК в зону поражения из уже существующей в физиологических условиях нейрогенной ниши — СВЗ вблизи боковых желудочков, с одной стороны. С другой стороны, недавние исследования убедительно продемонстрировали локальную генерацию новых нейронов вблизи очага поражения в различных отделах мозга. Стриатум, кора и область CA1 гиппокампа являлись местами расположения таких новых нейрогенных зон при тотальной ишемии головного мозга у взрослых крыс-самцов Вистар. В то же время у мышей в физиологических условиях активность процессов нейрогенеза в коре головного мозга и стриатуме крайне низкая [5]. Несмотря на то что ишемическое повреждение головного мозга провоцирует генерацию новых кортикальных нейронов, выживание и функциональность этих нейронов обычно ставятся под сомнение [15].

Механизмы миграции нейробластов во взрослом нативном мозге и в условиях церебральной ишемии остаются до конца не изученными. Доказано, что у взрослых грызунов НСК из СВЗ мигрируют в другие области мозга, где они дифференцируются в нейроны и могут интегрироваться в локальные нейронные сети [16]. На фиксированных и культивируемых срезах головного мозга мозга мыши показано, что в первые недели жизни нейробласты перемещаются по 4 различным путям — ростральному, вентральному, внешнему и дорсальному — от боковых желудочков [5]. Некоторые авторы сообщают о миграции нейробластов из СВЗ через мозолистое тело в нижние слои коры больших полушарий [17]. В мозге взрослого человека СВЗ остаётся основной зоной нейрогенеза. Однако его интенсивность уменьшается вскоре после рождения, и большинство путей миграции становятся в значительной степени неактивными. Исключение составляет миграция НСК из СВЗ в обонятельную луковицу, которая остается активной во взрослом возрасте, по крайней мере у грызунов [18, 19].

Некоторые исследователи обнаружили, что ишемическое повреждение коры головного мозга может привести к миграции нейробластов из СВЗ в кору не только ипсилатерального полушария, но и из СВЗ здорового полушария в повреждённое. В фиксированных срезах головного мозга 60 взрослых крыс-самцов Вистар распределение клеток, мигрирующих из СВЗ, наблюдалось по контралатеральной средней линии, далее ипсилатерально к мозолистому телу и, наконец, к повреждённой коре [20]. В других экспериментальных исследованиях методом предварительного введения флюоресцентных микросфер показана миграция НСК из ипсилатеральной СВЗ не только в область поражения в коре, но и в неповреждённое полушарие. Предпо-

лагают, что подобная миграция НСК в контралатеральное полушарие может функционально компенсировать повреждение ипсилатеральной коры и взять на себя функции повреждённой области [5].

Несмотря на то, что механизмы перенаправленной миграции нейробластов в пограничную зону инфаркта до конца не ясны, на животных моделях инсульта научно доказано, что НСК успешно мигрируют, интегрируются в нейронную сеть и генерируют спонтанные потенциалы действия в повреждённой коре головного мозга. Вопреки оптимистичным результатам, большинство исследований показали два важных ограничения в восстановлении нейронных цепей путём добавления новых нейронов: низкий уровень клеточной выживаемости и слабый объём дифференцировочного потенциала. Также не следует забывать о соответствии функциональных особенностей интегрированных новых нейронов ранее существовавшей функциональности сети [5]. Ниша стволовых клеток СВЗ имеет мозаичную организацию. НСК из субрегионов СВЗ различаются по потенциалу дифференцировки. НСК из определённого СВЗ-субрегиона могут давать начало только определённому типу нейронов, даже при культивировании *in vitro*. В связи с этим кажется маловероятным, что эти строго определённые клетки могут производить другие типы нейронов, необходимые для восстановления различных областей мозга.

На сегодняшний день идентифицировано несколько сигнальных молекул, участвующих в индуцированной ишемическим повреждением эндогенной миграции НСК [8, 10, 21].

Хемокин-стромальный клеточный фактор-1 (SDF-1) в физиологических условиях секретируется эпидимальными клетками и способствует сохранению нормальной пролиферации НСК. Роль фактора изучалась при иммуногистохимическом исследовании ткани мозга взрослых мышей дикого типа с трансплантированными в СВЗ донорскими НСК, полученными от взрослых мышей-самцов линии Swiss Webster. В условиях ишемии SDF-1 высвобождается из реактивных астроцитов и ЭК и активирует продукцию НСК. Рецептор хемокина типа 4 (CXCR 4) экспрессируется на НСК и мигрирующих нейробластах после инсульта и обеспечивает их направленную миграцию в зону пенумбры по механизму SDF-1/CXCR 4 через нейроваскулярную взаимосвязь [22, 23].

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1) играет решающую роль в руководстве миграцией нейробластов после ишемического инсульта. MCP-1 взаимодействует со своим рецептором CCR2, который широко экспрессируется на НСК для увеличения миграции нейробластов *in vitro*. Фокальная ишемия головного мозга в бассейне СМА у крыс вызвала увеличение экспрессии мРНК MCP-1 в активированных астроцитах и микроглии в течение 3 дней после реперфузии [24]. Приведённые данные подтверждают, что мигрирующие нейробласты экспрессируют свой соответствующий рецептор CCR2 в мозге взрослого грызуна. Кроме того, после фокальной ишемии у нокаутированных мышей, лишённых MCP-1 или CCR2, наблюдалось значительное снижение количества мигрирующих нейробластов из ипсилатеральной СВЗ в повреждённый стриатум. Механизм MCP-1/CCR2-зависимой миграции нейробластов в настоящее время до конца не выяснен [10].

Матриксные металлопротеиназы (MMPs) играют ключевую роль в деградации внеклеточного матрикса и миграции нейроblastов, ассоциированной с экспрессией MMP-3 и MMP-9 в НСК экспериментальных животных. В клеточных культурах, состоящих из НСК СВЗ и ЭК головного мозга взрослой мыши, в условиях имитации микроокружения перинфарктной области показано, что секреция MMP-2 и MMP-9 способствует миграции нейроblastов [4, 10, 25]. Более точное понимание роли MMPs в механизмах миграции нейроblastов требует дальнейших исследований.

Обобщая результаты экспериментальных исследований, можно сказать, что у животных, подвергнутых церебральной ишемии, имеют место активация пролиферации НСК в СВЗ и коре поражённого полушария, направленная миграция нейроblastов в зону ишемической полутени, где функционально «молчащие» нейроны являются потенциальным резервом постинсультного восстановления. Исследования аутопсийного материала пациентов с ишемическим инсультом подтвердили повышение пролиферации прогениторных клеток в СВЗ и атипичную миграцию клеток в зону пенумбры [11].

Роль эндогенных факторов роста в регуляции нейрогенеза при инсульте

Все этапы нейрогенеза находятся под контролем сигнальных молекул. Механизмы эндогенного ответа после воздействия ишемии включают стабилизацию нейрональных транскрипционных факторов и усиление экспрессии ряда цитокинов и факторов роста. Эти факторы роста являются внеклеточными сигнальными молекулами, которые опосредуют изменения в апоптозе, воспалении, ангиогенезе, дифференцировке и пролиферации клеток.

В 2005 г. группа учёных из США показала, что при фокальной ишемии головного мозга в бассейне СМА у взрослых крыс в течение 1-го часа достоверно увеличивалась пролиферация клеток-предшественников. При этом 45% НСК, пролиферировавших в течение 1-й недели, дожили до 3-й недели, и 21% из них созрели в нейроны. Наряду с этим была зарегистрирована высокая церебральная экспрессия мРНК факторов роста: фактора роста фибробластов-2 (FGF-2) и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) [26].

FGF-2 — это гепаринсвязывающий фактор роста, который участвует в ангиогенезе, нейрогенезе и нейропластичности. В экспериментах *in vitro* экзогенно вводимый FGF-2 оказывает митогенное и дифференцирующее действие на эмбриональные нейроны гиппокампа в культуре клеток, стимулирует пролиферацию кортикальных клеток-предшественников и регулирует генерацию нейронов и астроцитов из НСК [27, 28]. Многочисленные исследования демонстрировали снижение пролиферации НСК в условиях ишемии у мышей с генетическим дефицитом эндогенного FGF-2 по сравнению с мышами дикого типа, а внутрижелудочковая инъекция вирусом простого герпеса 1-го типа, несущего ген *FGF-2*, увеличивала количество пролиферирующих НСК у постинсультных мышей. Трансплантация гена *FGF-2* крысам усиливала функциональное восстановление после ишемии мозга, что подтверждает роль этого фактора в механизмах нейропластичности и репаративных процессах [29].

Согласно данным аутопсии, очаговая церебральная ишемия индуцирует экспрессию FGF-2 ЭК в мозге взрослого человека [20]. Белок ткани мозга был взят в течение 12 ч после смерти у 10 пациентов, которые выжили в течение 24–43 дней после ишемического инсульта, вызванного тромбозом или эмболией. Вестерн-блот-анализ показал повышенную экспрессию FGF-2 как в сером, так и в белом веществе в зоне ядра инфаркта и в зоне ишемической полутени по сравнению с нормальным контралатеральным полушарием на всех 10 препаратах. Методом иммунопероксидазного окрашивания парафиновых срезов обнаружили присутствие FGF-2 в нейронах, астроцитах, макрофагах и ЭК. Кроме того, уровень сывороточного FGF-2 был значительно повышен у пациентов между 1-м и 14-м днями инсульта по сравнению с лицами контрольной группы [15]. Имеющиеся данные позволяют предположить ангиогенное и нейропротекторное действие FGF-2 на нервную систему человека.

IGF-1 — плейотропный пептид, состоящий из 70 аминокислот, широко представленный в нейронах и клетках глии всех отделов головного мозга, отвечающий за разнообразные механизмы сигнальных путей нейронного выживания и нейропластичности на протяжении всей жизни человека [30, 31]. Результаты экспериментальных работ убедительно доказали, что IGF-1 способствует нейрогенезу и пролиферации НСК после инсульта, а также ангиогенезу и миелинизации в ЦНС. В экспериментах *in vivo* показано увеличение эндогенной экспрессии IGF-1 у крыс с окклюзией церебральных артерий и усиление пролиферации нейрональных и олигодендроцитарных клеток-предшественников в СВЗ [32]. Сообщалось также, что IGF-1 прямо влияет на пролиферацию взрослых гиппокампальных НСК *in vitro*. Постинсультные системные инъекции IGF-1 оказывали нейропротекторное действие и уменьшали размер очага некроза в ткани мозга на 34 и 38% у пожилых и взрослых крыс соответственно, способствуя улучшению сенсомоторных функций после инсульта [33].

IGF-1 является ключевым регулятором клеточной пролиферации и ингибитором клеточного апоптоза и некроза. В когорте пациентов с острым ишемическим инсультом сывороточные уровни IGF-1 оказались значительно ниже, чем у лиц без ОНМК. В связи с этим низкие уровни IGF-1 в сыворотке крови ассоциируют с риском возникновения инсульта [34]. Эндогенная экспрессия IGF-1 и его рецептора повышается у взрослых людей после церебральной ишемии. Низкие концентрации сывороточного IGF-1 у пациентов связаны с плохим прогнозом и высоким риском летального исхода инсульта. В настоящее время изучается регуляция IGF-1 посредством физических упражнений на моделях ишемии у животных, а также у пациентов без ОНМК [35–38].

Результаты экспериментальных работ, направленных на изучение нейротрофических и ангиогенных свойств IGF-1, оказались двоякими. С одной стороны, на фоне стереотаксической инъекции аденоассоциированного вирусного вектора, содержащего ген *IGF-1*, мышам с фокальной ишемией головного мозга имело место увеличение плотности сосудистой сети в перинфарктной области на 8-й неделе инсульта, с другой — активация нейрогенеза на 7-й день инсульта. Поэтому вопрос о возможности усиления нейрогенеза в результате улучшения локальной сосудистой перфузии остаётся открытым [10, 39].

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) — протеин, имеющий самую высокую экспрессию в головном мозге из всех белков семейства нейротрофинов, секретлируемый постсинаптической мембраной в ответ на возбуждение нейронов, свободно проникающий через гематоэнцефалический барьер и играющий решающую роль в нейрогенезе, нейропластичности и нейронном выживании. BDNF синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме в качестве предшественника (proBDNF) и преобразуется в зрелую форму посредством протеолитических процессов с участием пропротеиновой конвертазы PC7. Связываясь с рецепторами тропомиозин-зависимой киназы B на клеточной поверхности, BDNF способствует выживанию и дифференцировке нейронов, участвует в регуляции феномена долговременной потенциации и синаптической пластичности [40]. При связывании с рецептором нейротрофина p75 BDNF активирует каскад внутриклеточных сигнальных путей, ингибирующих аксональную регенерацию и приводящих к инициации апоптоза. BDNF может секретироваться нейронами как из аксонов, так и из дендритов в ответ на нейрональную активность [29, 41–45]. BDNF способствует пролиферации и дифференцировке клеток-предшественников олигодендроцитов и миелинизации, биосинтезу простаглицина в артериях мозга [46, 47].

Эндогенный BDNF является ключевым медиатором выживания и восстановления клеток в ЦНС после ишемического инсульта. Через 2 ч после ишемии—реперфузии у взрослых крыс уровни BDNF повышаются на 133–213% в поясной и лобной коре, а через 24 ч снижаются на 40% в стриатуме, что связано с нейрональным anterogradным транспортом BDNF в ткань мозга. Показано, что астроциты, экспрессирующие тропомиозин-зависимую киназу B, связывают и секвестрируют BDNF, поступающий из сосудистого русла, чтобы стимулировать миграцию НСК из СВЗ в зону ишемии [29]. Ишемический инсульт индуцирует синтез BDNF и экспрессию его рецепторов. Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS) снижает экспрессию BDNF после инсульта у экспериментальных мышей. Однако механизм регуляции экспрессии BDNF, опосредованной ЭК и нейронами, в большей степени не ясен.

Белок BDNF кодируется геном BDNF, расположенным на 11 хромосоме (11p13). Сигнализация BDNF зависит от экспрессии генов. Поэтому генетическая изменчивость может повлиять на восстановление после инсульта. Среди однонуклеотидных полиморфизмов гена *BDNF* клинически значимым считается *rs6265 SNP*. Именно он влияет на пластичность мозга, связанную с движением, и представляет интерес для клинических исследований. В последние годы активно изучается связь между уровнем BDNF и риском развития инсульта, функциональным исходом и смертностью больных с ОНМК [48].

Факторы роста сосудов (VEGFs) — группа ангиогенных белков, участвующих в процессах ангиогенеза, нейропротекции, нейрогенезе, ангиогенезе, постишемической репарации мозга и сосудов. Увеличение экспрессии VEGF-A зарегистрировано в нейронах, астроцитах и макрофагах в течение нескольких дней/недель после окклюзии СМА у взрослых крыс. Сравнение транзиторной и постоянной церебральной окклюзии у крыс показало повышение уровня VEGF-A (в нейронах и ЭК), VEGFR-1 (в нейронах, ЭК и астроцитах) и VEGFR-2 (в ЭК и астроцитах) на 1–3- и сутки в ипсилатеральном полушарии мозга. Уровень VEGF-A

и его экспрессия в нейронах также повышались в течение первых 24 ч после окклюзии СМА в неонатальной модели перинатального гипоксически-ишемического повреждения у крыс [49]. Показана также повышенная экспрессия VEGF-A, VEGFR-1 и VEGFR-2 в нейронах гиппокампа и коры головного мозга в течение нескольких часов и дней после транзиторной глобальной церебральной ишемии у крыс [50]. VEGF-A способствовал выживанию нейронов при глюкозо-кислородной депривации, которая моделирует гипоксию/ишемию на клеточных культурах в экспериментах *in vitro*. Местное применение VEGF-A на кортикальной поверхности уменьшало объем инфаркта у крыс. Показано, что VEGF-A и VEGF-B усиливают нейрогенез не только в нормальной, но и в ишемизированной ткани мозга [49, 51–53].

В то же время эффекты VEGFs в ЦНС противоположны. С одной стороны, активация VEGFR-2 индуцирует внутриклеточные пути, связанные с нейропротекцией. Сигнальный путь VEGFR-2-PI3K-Акт был связан с выживаемостью нейронов и уменьшением размера ядра инфаркта у мышей, подвергнутых 90-минутной окклюзии СМА. С другой стороны, VEGFR-2-опосредованная сигнализация PI3K-Акт индуцирует проницаемость гематоэнцефалического барьера, а VEGFR-1 участвует в модуляции воспалительных реакций [54, 55].

Таким образом, ишемический инсульт потенцирует экспрессию факторов роста, которые способствуют регуляции всех этапов нейрогенеза, обеспечивая индукцию сопряженных процессов.

Молекулярные мишени ангиогенеза при инфаркте головного мозга

Коллатеральные сосуды представляют собой первую линию защиты от ишемии тканей, обеспечивая альтернативные пути доставки артериальной крови в зону инфаркта. Рост капилляров и кровеносных сосудов в пограничных с ишемией зонах наблюдался на животных моделях через 12–24 ч после инсульта и продолжался не менее 3 нед. Аутопсия тканей мозга человека обнаружила ангиогенез на границе ишемического очага. Установлено, что у пациентов ангиогенная активность возникает через 3–4 дня после инсульта, но как долго она сохраняется, полностью не изучено [10, 14, 49, 56, 57].

В процессе развития нейронные и сосудистые сети формируют сходные механизмы роста и созревания. В зрелом мозге отношения между нервными и сосудистыми клетками обеспечивают функциональное соответствие, поэтому изменения в нейронной активности связаны с изменениями мозгового кровотока — нейроваскулярная связь, подразумевающая сбалансированную секрецию сосудосуживающих и сосудорасширяющих молекул, в том числе оксида азота (NO) и простаглицина E₂ [55].

Ангиогенез и вазодилатация регулируются посредством взаимодействия двух газов: NO, через активацию eNOS, и сероводорода через фермент, необходимый для его синтеза, — цистатионин-γ-лиазу [8]. Дизрегуляция активности eNOS приводит к патологическим состояниям, сосудистому старению, сосудистой деменции [58, 59]. eNOS конститутивно экспрессируется ЭК, кратковременно активируется увеличением внутриклеточного Ca²⁺ и лежит

в основе индуцированной агонистом (например, ацетилхолином) эндотелийзависимой вазодилатации. NO, высвобождаемый ЭК, вызывает релаксацию гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, а частичная модуляция eNOS достаточна для индуцирования изменений церебрального кровотока. Ишемический инсульт, приводящий к острой потере регионарного кровотока в ткани головного мозга, быстро инициирует ремоделирование сосудов с помощью eNOS. У мышей с окклюзией СМА ингибиторы eNOS уменьшают церебральный кровоток и увеличивают объём инфаркта, тогда как внутриаириальное введение доноров NO приводит к противоположным эффектам [55]. Таким образом, очевидна нейропротекторная функция eNOS.

Коллатеральное сосудистое ремоделирование — процесс, который инициируется напряжением сдвига жидкости, а не гипоксией. Повышенное напряжение тока крови при механической аириальной окклюзии по коллатеральным сосудам запускает экспрессию белка ионного канала, который у человека кодируется геном *TRPV4*. Этот механочувствительный Ca^{2+} -канал в значительной мере индуцирует длину и диаметр коллатерального роста у крыс, подвергнутых двусторонней окклюзии общей сонной аириии [60, 61]. Динамика молекулярных факторов и коллатерального кровообращения пока не ясна. Недавнее исследование показало, что коллатеральные сосуды имеют различные фенотипы ЭК и гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, что также потенцирует интерес учёных к изучению вопросов ангио- и аириогенеза [62].

Rho-ассоциированная протеинкиназа (ROCK) является еще одним ключевым регулятором функции эндотелия, участвует в клеточной адгезии, миграции и пролиферации, регулирует сократительную способность гладкомышечных клеток кровеносных сосудов. Изоформы ROCK1 и ROCK2 экспрессируются ЭК. ROCK2 в изобилии встречается в головном мозге и играет ключевую роль в эндотелиальном гомеостазе. Неселективное ингибирование ROCKs после церебральной окклюзии у мышей оказывает нейроваскулярную защиту, значительно уменьшая ядро инфаркта и улучшая церебральный кровоток эндотелийзависимым образом. Интересно, что экспрессия и активность eNOS конститутивно усиливаются в ЭК мозга гетерозиготных мышей с нокаутом ROCK2, которые демонстрируют уменьшение объёма ишемии после окклюзии СМА. Таким образом, ROCK непосредственно ингибирует экспрессию eNOS, снижая стабильность мРНК eNOS [63]. Накопленные данные *in vitro* также демонстрируют, что повышенная экспрессия и активность ROCKs в ЭК обуславливают вызванную ишемией дисфункцию гематоэнцефалического барьера [55].

В зоне, граничащей с ядром ишемии, VEGFs индуцируют ангиогенез, необходимый для выживания резидентных и вновь генерируемых нейронов. VEGF и его рецепторы (VEGFR-1 и VEGFR-2) играют центральную роль в инициации ангиогенеза в ЦНС, стимулируя выживание, пролиферацию и миграцию ЭК. Повышенная экспрессия VEGF была обнаружена в течение первых 24 ч после окклюзии в периинфарктных тканях головного мозга крыс с ишемией СМА и сохранялась в течение нескольких дней. Через 48 и 72 ч ишемии было отмечено резкое увеличение пролиферирующих ЭК в периинфарктной зоне и на пиаальной поверхности. Доказано, что экспрессия VEGF и мРНК его рецептора VEGFR2 возрастают после инсульта и обладают проангиогенным эффектом.

Повышение экспрессии VEGF-A — ключевого медиатора аириогенеза — в зоне пенумбры приводит к увеличению плотности микрососудов в этой области и предопределяет клинический исход инсульта. У пациентов с ишемическим инсультом пик концентрации сывороточного VEGF зарегистрирован на 7-й день ОНМК и сохранялся до 14 дней [49, 51, 52, 55]. Таким образом, церебральная ишемия является движущей силой ангиогенеза в остром периоде инсульта и опосредуется VEGF и его рецепторами. В настоящее время продолжаются клинические исследования, включающие измерение уровней VEGFs после инсульта. Сообщалось о стойком повышении VEGFs в плазме крови пациентов в течение 3 мес при всех подтипах инсульта. Выявлена корреляция между уровнем VEGFs в плазме крови, неврологическим и функциональным исходами в зависимости от подтипа ишемии [64]. Неблагоприятные эффекты эндотелиальной экспрессии VEGF-A в острый период инсульта связаны с активацией астроцитарной глии, нарушением эндотелиального барьера, развитием отёка мозга и риском геморрагии [34, 49, 55, 56, 65].

Взаимосвязь нейрогенеза и ангиогенеза при ишемическом инсульте

Основной структурой нейроваскулярного взаимодействия является нейроваскулярная единица (NVU), объединяющая ЭК, нейроны, перициты, астроциты и микроглию в регуляции функций головного мозга и контроле гомеостаза. Ремоделирование NVU быстро активируется после инсульта и происходит на молекулярном и клеточном уровнях. В течение нескольких минут после ишемического инсульта повышается экспрессия проангиогенных генов и секретируются факторы роста, способствующие как ангиогенезу, так и выживанию глиальных и нейрональных клеток в периинфарктных тканях [55].

Связь между ангиогенезом и нейрогенезом заключается в том, что регуляция последнего зависит непосредственно от сосудистой системы головного мозга. Перициты и астроцитарные концевые ножки неплотно огибают капилляры СВЗ, создавая тем самым неполный гематоэнцефалический барьер и позволяя диффундировать молекулам VEGFs и FGF-2, секретируемым ЭК. Взрослые НСК при этом экспрессируют α -субъединицу $\alpha\beta 1$ интегринов рецепторов ламинина (VLA6), которая регулирует их связывание с ЭК [66]. Кроме того, нейрогенез и ангиогенез причино связаны в постинсультной нейроваскулярной нише. Нейробласты мигрируют из СВЗ в зону ишемической полутени, где инициирован постинсультный ангиогенез. При этом мигрирующие нейробласты локализуются в кровеносных сосудах в зонах активного сосудистого прорастания и ремоделирования на границе инфаркта. Таким образом, ангиогенез и сосудистая сеть важны для миграции нейробластов в периинфарктные ткани.

ЭК в зоне ишемической полутени выделяют молекулярные факторы, регулирующие биологическую активность НСК и миграцию нейробластов. Наряду с хемокинами, VEGF-A не только участвует в мобилизации циркулирующих прогениторных ЭК в ответ на ишемию, но и стимулирует нейрогенез. Поэтому справедливо считать взаимосвязь ангиогенеза и нейрогенеза VEGF-опосредованной. Известно, что НСК в экспериментальных моделях инсульта секретируют высокий уровень VEGF, который усиливает образование капиллярных трубок, но с введением антагониста VEGFR2

ангиогенез полностью прекращается. Наряду с этим нельзя исключать определённую роль других ангиогенных и нейrogenных факторов [14].

Особый интерес в исследовании нейрорецепторных взаимодействий при церебральной ишемии представляют прогениторные ЭК. Они участвуют в репарации повреждённых кровеносных сосудов и ангиогенезе как непосредственно (мобилизация прогениторных ЭК из костного мозга, взаимодействие с ЭК, экстравазация и миграция в зону ишемии, встраивание в сосудистую стенку), так и косвенно — через паракринную сигнализацию. Прогениторные ЭК высвобождают SDF-1, VEGF, IGF-1 и другие паракринные проангиогенные факторы, которые способствуют не только пролиферации ЭК и снижают апоптоз, но и участвуют в регуляции рекрутирования НСК, процессах ремоделирования и обладают нейротекторными свойствами [56, 67].

Таким образом, данные последних исследований сложных структурных и молекулярных нейрососудистых взаимодействий подтверждают идею о том, что усиление постинсультного ангиогенеза может представлять собой ценную стратегию содействия функциональному восстановлению [68].

Выводы

Обобщая результаты, важно подчеркнуть сложность постинсультных изменений в головном мозге. Ангио- и нейро-

генез высококоординированы и взаимосвязаны для усиления восстановления после ишемического инсульта. Правильная межклеточная коммуникация в сосудистых нишах нейрогенеза имеет решающее значение для регенеративных механизмов во взрослом мозге. Тесные молекулярные взаимодействия между ЭК и НСК регулируют нейрогенез в развивающемся и взрослом мозге. ЭК секретируют факторы, модулирующие нейрогенез, а нейрональная активность контролирует ангиогенез и барьерные функции мозга. Регуляция этих процессов при церебральной ишемии связана с рядом сигнальных молекул и факторов роста, обеспечивающих пролиферацию НСК, их миграцию в перинфарктные ткани, дифференцировку и интеграцию, а также выживание в условиях окислительного стресса и нейровоспаления. Регуляция ангиогенеза в нейrogenной нише предопределяет поведение резидентных НСК. VEGF-A играет ключевую роль в стимулировании васкулогенеза в зоне инфаркта. BDNF является ключевым регулятором стволовых и прогениторных клеток в СВЗ [69].

Глубинные взаимосвязи молекулярно-клеточных взаимодействий и их регуляций в настоящее время до конца не ясны. Новые молекулярные подходы в трансляционных исследованиях, включая использование моделей грызунов, которые более репрезентативны для человеческих инсультов, направлены на изучение сосудистой системы головного мозга в контексте поиска терапевтических мишеней [70, 71].

Список источников

1. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. Инсульт: пошаговая инструкция. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
2. Wittchen H.U., Jacobi F., Rehm J. et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21(9):655–679. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.018. PMID: 21896369.
3. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics — 2013 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127(1):143–152. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31828124ad. PMID: 23239837.
4. Wang B., Jin K. Current perspectives on the link between neuroinflammation and neurogenesis. *Metab Brain Dis.* 2015;30(2):355–365. DOI: 10.1007/s11011-014-9523-6. PMID: 24623361.
5. Nemirovich-Danchenko N.M., Khodanovich M.Yu. New neurons in the post-ischemic and injured brain: migrating or resident? *Front Neurosci.* 2019;13:588. DOI: 10.3389/fnins.2019.005887. PMID: 31275097.
6. Mizrak D., Levitin H.M., Delgado A.C. et al. Single-cell analysis of regional differences in adult CB3 neural stem cell lineages. *Cell Rep.* 2019;26(2):394–406. e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.12.044. PMID: 30625322.
7. Jin K., Wang X., Xie L. et al. Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(35):13198–13202. DOI: 10.1073/pnas.0603512103. PMID: 16924107.
8. Thored P., Arvidsson A., Cacci E. et al. Persistent production of neurons from adult brain stem cells during recovery after stroke. *Stem Cells.* 2006;24(3):739–747. DOI: 10.1634/stemcells.2005-0281. PMID: 16210404.
9. Carmeliet P., Jain R.K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature.* 2011;473(7347):298–307. DOI: 10.1038/nature10144. PMID: 21593862.
10. Ruan L., Wang B., ZhuGe Q., Jin K. Coupling of neurogenesis and angiogenesis after ischemic stroke. *Brain Res.* 2015;1623:166–173. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.02.042. PMID: 25736182.
11. Гомазков О.А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. М.: Икар; 2013.
12. Tang H., Wang Y., Xie L. et al. Effect of neural precursor proliferation level on neurogenesis in rat brain during aging and after focal ischemia. *Neurobiol Aging.* 2009;30(2):299–308. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.06.004. PMID: 17644223.
13. Zhang R.L., Zhang Z.G., Lu M. et al. Reduction of the cell cycle length by decreasing G1 phase and cell cycle reentry expand neuronal progenitor cells in the subventricular zone of adult rat after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(6):857–863. DOI: 10.1038/sj.cbfm.9600237. PMID: 16251885.

References

1. Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. Stroke: step by step instructions. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.)
2. Wittchen H.U., Jacobi F., Rehm J. et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011;21(9):655–679. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.018. PMID: 21896369.
3. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics — 2013 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;127(1):143–152. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31828124ad. PMID: 23239837.
4. Wang B., Jin K. Current perspectives on the link between neuroinflammation and neurogenesis. *Metab Brain Dis.* 2015;30(2):355–365. DOI: 10.1007/s11011-014-9523-6. PMID: 24623361.
5. Nemirovich-Danchenko N.M., Khodanovich M.Yu. New neurons in the post-ischemic and injured brain: migrating or resident? *Front Neurosci.* 2019;13:588. DOI: 10.3389/fnins.2019.005887. PMID: 31275097.
6. Mizrak D., Levitin H.M., Delgado A.C. et al. Single-cell analysis of regional differences in adult CB3 neural stem cell lineages. *Cell Rep.* 2019;26(2):394–406. e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.12.044. PMID: 30625322.
7. Jin K., Wang X., Xie L. et al. Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(35):13198–13202. DOI: 10.1073/pnas.0603512103. PMID: 16924107.
8. Thored P., Arvidsson A., Cacci E. et al. Persistent production of neurons from adult brain stem cells during recovery after stroke. *Stem Cells.* 2006;24(3):739–747. DOI: 10.1634/stemcells.2005-0281. PMID: 16210404.
9. Carmeliet P., Jain R.K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature.* 2011;473(7347):298–307. DOI: 10.1038/nature10144. PMID: 21593862.
10. Ruan L., Wang B., ZhuGe Q., Jin K. Coupling of neurogenesis and angiogenesis after ischemic stroke. *Brain Res.* 2015;1623:166–173. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.02.042. PMID: 25736182.
11. Gomazkov O.A. Neurogenesis as an adaptive function of the brain. Moscow: Icarus; 2013. (In Russ.)
12. Tang H., Wang Y., Xie L. et al. Effect of neural precursor proliferation level on neurogenesis in rat brain during aging and after focal ischemia. *Neurobiol Aging.* 2009;30(2):299–308. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.06.004. PMID: 17644223.
13. Zhang R.L., Zhang Z.G., Lu M. et al. Reduction of the cell cycle length by decreasing G1 phase and cell cycle reentry expand neuronal progenitor cells in the subventricular zone of adult rat after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(6):857–863. DOI: 10.1038/sj.cbfm.9600237. PMID: 16251885.

14. Zhang R.L., Chopp M., Roberts C. et al. Stroke increases neural stem cells and angiogenesis in the neurogenic niche of the adult mouse. *PLoS One*. 2014;9(12):e113972. DOI: 10.1371/journal.pone.0113972. PMID: 25437857.
15. Faiz M., Sachewsky N., Gascón S. et al. Adult neural stem cells from the sub-ventricular zone give rise to reactive astrocytes in the cortex after stroke. *Cell Stem Cell*. 2015;17(5):624–634. DOI: 10.1016/j.stem.2015.08.002. PMID: 26456685.
16. Sakamoto M., Kageyama R., Imayoshi I. The functional significance of newly born neurons integrated into olfactory bulb circuits. *Front Neurosci*. 2014;8:121. DOI: 10.3389/fnins.2014.00121. PMID: 24904263.
17. Le Magueresse C., Alfonso J., Bark C. et al. Subventricular zone-derived neuroblasts use vasculature as a scaffold to migrate radially to the cortex in neonatal mice. *Cereb Cortex*. 2012;22(10):2285–2296. DOI: 10.1093/cercor/bhr302. PMID: 22095212.
18. Fuentealba L.C., Rompani S.B., Parraguez J.I. et al. Embryonic origin of postnatal neural stem cells. *Cell*. 2015;161(7):1644–1655. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.041. PMID: 26091041.
19. Lim D.A., Alvarez-Buylla A. The adult ventricular — subventricular zone and olfactory bulb neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(5):a018820. DOI: 10.1101/cshperspect.a018820. PMID: 27048191.
20. Wan F., Bai H.J., Liu J.Q. et al. Proliferation and glia-directed differentiation of neural stem cells in the subventricular zone of the lateral ventricle and the migratory pathway to the lesions after cortical devascularization of adult rats. *BioMed Res Int*. 2016;2016: 3625959. DOI: 10.1155/2016/3625959. PMID: 27294116.
21. Thored P., Wood J., Arvidsson A. et al. Long-term neuroblast migration along blood vessels in an area with transient angiogenesis and increased vascularization after stroke. *Stroke*. 2007;38(11):3032–3039. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.488445. PMID: 17901386.
22. Sawada M., Matsumoto M., Sawamoto K. Vascular regulation of adult neurogenesis under physiological and pathological conditions. *Front Neurosci*. 2014;8:53. DOI: 10.3389/fnins.2014.00053. PMID: 24672424.
23. Kokovay E., Goderie S., Wang Y. et al. Adult SVZ lineage cells home to and leave the vascular niche via differential responses to SDF1/CXCR4 signaling. *Cell Stem Cell*. 2010;7(2):163–173. DOI: 10.1016/j.stem.2010.05.019. PMID: 20682445.
24. Wang B., Jin K. Current perspectives on the link between neuroinflammation and neurogenesis. *Metab Brain Dis*. 2015;30(2):355–365. DOI: 10.1007/s11011-014-9523-6. PMID: 24623361.
25. Barkho B.Z., Munoz A.E., Li X. et al. Endogenous matrix metalloproteinase (MMP)-3 and MMP-9 promote the differentiation and migration of adult neural progenitor cells in response to chemokines. *Stem Cells*. 2008;26(12):3139–3149. DOI: 10.1634/stemcells.2008-0519. PMID: 18818437.
26. Naylor M., Bowen K.K., Sailor K.A. et al. Preconditioning-induced ischemic tolerance stimulates growth factor expression and neurogenesis in adult rat hippocampus. *Neurochem Int*. 2005;47(8):565–572. DOI: 10.1016/j.neuint.2005.07.003. PMID: 16154234.
27. Benington L., Rajan G., Locher C., Lim L.Y. Fibroblast Growth Factor 2 — a review of stabilisation approaches for clinical applications. *Pharmaceutics*. 2020;12(6):508. DOI: 10.3390/pharmaceutics12060508. PMID: 32498439.
28. Simonato M., Zucchini S. Neurotrophic factors. Fibroblast Growth Factor-2. *Encyclopedia of Basic Epilepsy Research*. Elsevier, 2009:916–921. DOI: 10.1016/B978-012373961-2.00252-6.
29. Larphaveesarp A., Ferriero D.M., Gonzalez F.F. Growth factors for the treatment of ischemic brain injury (growth factor treatment). *Brain Sci*. 2015;5(2):165–177. DOI: 10.3390/brainsci5020165. PMID: 25942688.
30. Wrigley S., Arafat D., Tropea D. Insulin-like growth factor 1: at the crossroads of brain development and aging. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:14. DOI: 10.3389/fncel.2017.00014. PMID: 28203146.
31. Rosenzweig S.A. The continuing evolution of insulin-like growth factor signaling. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-205. DOI: 10.12688/f1000research.22198.1. PMID: 32226608.
32. Genis L., Davila D., Fernandez S. et al. Astrocytes require insulin-like growth factor I to protect neurons against oxidative injury. *F1000Res*. 2014;3:28. DOI: 10.12688/f1000research.3-28.v2. PMID: 24715976.
33. Serhan A., Boddeke E., Kooijman R. Insulin-like growth factor-1 is neuroprotective in aged rats with ischemic stroke. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:349. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00349. PMID: 31920629.
34. Shaheen H., Sobhy S., El Mously S. et al. Insulin-like growth factor-1 in acute ischemic stroke. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2018;54(1):42. DOI: 10.1186/s41983-018-0042-y. PMID: 30595648.
35. Tang J.H., Ma L.L., Yu T.X. et al. Insulin-like growth factor-1 as a prognostic marker in patients with acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2014;9(6):e99186. DOI: 10.1371/journal.pone.0099186. PMID: 24911265.
36. Okazaki H., Beppu H., Mizutani K. et al. Changes in serum growth factors in stroke rehabilitation patients and their relation to hemiparesis improvement. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(6):1703–1708. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.01.015. PMID: 24768137.
37. Zheng H.Q., Zhang L.Y., Luo J. et al. Physical exercise promotes recovery of neurological function after ischemic stroke in rats. *Int J Molec Sci*. 2014;15(6):10974–10988. DOI: 10.3390/ijms150610974. PMID: 24945308.
38. Gregory S.M., Spiering B.A., Alemany J.A. et al. Exercise-induced insulin-like growth factor I system concentrations after training in women. *Med Sci*
14. Zhang R.L., Chopp M., Roberts C. et al. Stroke increases neural stem cells and angiogenesis in the neurogenic niche of the adult mouse. *PLoS One*. 2014;9(12):e113972. DOI: 10.1371/journal.pone.0113972. PMID: 25437857.
15. Faiz M., Sachewsky N., Gascón S. et al. Adult neural stem cells from the sub-ventricular zone give rise to reactive astrocytes in the cortex after stroke. *Cell Stem Cell*. 2015;17(5):624–634. DOI: 10.1016/j.stem.2015.08.002. PMID: 26456685.
16. Sakamoto M., Kageyama R., Imayoshi I. The functional significance of newly born neurons integrated into olfactory bulb circuits. *Front Neurosci*. 2014;8:121. DOI: 10.3389/fnins.2014.00121. PMID: 24904263.
17. Le Magueresse C., Alfonso J., Bark C. et al. Subventricular zone-derived neuroblasts use vasculature as a scaffold to migrate radially to the cortex in neonatal mice. *Cereb Cortex*. 2012;22(10):2285–2296. DOI: 10.1093/cercor/bhr302. PMID: 22095212.
18. Fuentealba L.C., Rompani S.B., Parraguez J.I. et al. Embryonic origin of postnatal neural stem cells. *Cell*. 2015;161(7):1644–1655. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.041. PMID: 26091041.
19. Lim D.A., Alvarez-Buylla A. The adult ventricular — subventricular zone and olfactory bulb neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(5):a018820. DOI: 10.1101/cshperspect.a018820. PMID: 27048191.
20. Wan F., Bai H.J., Liu J.Q. et al. Proliferation and glia-directed differentiation of neural stem cells in the subventricular zone of the lateral ventricle and the migratory pathway to the lesions after cortical devascularization of adult rats. *BioMed Res Int*. 2016;2016: 3625959. DOI: 10.1155/2016/3625959. PMID: 27294116.
21. Thored P., Wood J., Arvidsson A. et al. Long-term neuroblast migration along blood vessels in an area with transient angiogenesis and increased vascularization after stroke. *Stroke*. 2007;38(11):3032–3039. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.488445. PMID: 17901386.
22. Sawada M., Matsumoto M., Sawamoto K. Vascular regulation of adult neurogenesis under physiological and pathological conditions. *Front Neurosci*. 2014;8:53. DOI: 10.3389/fnins.2014.00053. PMID: 24672424.
23. Kokovay E., Goderie S., Wang Y. et al. Adult SVZ lineage cells home to and leave the vascular niche via differential responses to SDF1/CXCR4 signaling. *Cell Stem Cell*. 2010;7(2):163–173. DOI: 10.1016/j.stem.2010.05.019. PMID: 20682445.
24. Wang B., Jin K. Current perspectives on the link between neuroinflammation and neurogenesis. *Metab Brain Dis*. 2015;30(2):355–365. DOI: 10.1007/s11011-014-9523-6. PMID: 24623361.
25. Barkho B.Z., Munoz A.E., Li X. et al. Endogenous matrix metalloproteinase (MMP)-3 and MMP-9 promote the differentiation and migration of adult neural progenitor cells in response to chemokines. *Stem Cells*. 2008;26(12):3139–3149. DOI: 10.1634/stemcells.2008-0519. PMID: 18818437.
26. Naylor M., Bowen K.K., Sailor K.A. et al. Preconditioning-induced ischemic tolerance stimulates growth factor expression and neurogenesis in adult rat hippocampus. *Neurochem Int*. 2005;47(8):565–572. DOI: 10.1016/j.neuint.2005.07.003. PMID: 16154234.
27. Benington L., Rajan G., Locher C., Lim L.Y. Fibroblast Growth Factor 2 — a review of stabilisation approaches for clinical applications. *Pharmaceutics*. 2020;12(6):508. DOI: 10.3390/pharmaceutics12060508. PMID: 32498439.
28. Simonato M., Zucchini S. Neurotrophic factors. Fibroblast Growth Factor-2. *Encyclopedia of Basic Epilepsy Research*. Elsevier, 2009:916–921. DOI: 10.1016/B978-012373961-2.00252-6.
29. Larphaveesarp A., Ferriero D.M., Gonzalez F.F. Growth factors for the treatment of ischemic brain injury (growth factor treatment). *Brain Sci*. 2015;5(2):165–177. DOI: 10.3390/brainsci5020165. PMID: 25942688.
30. Wrigley S., Arafat D., Tropea D. Insulin-like growth factor 1: at the crossroads of brain development and aging. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:14. DOI: 10.3389/fncel.2017.00014. PMID: 28203146.
31. Rosenzweig S.A. The continuing evolution of insulin-like growth factor signaling. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-205. DOI: 10.12688/f1000research.22198.1. PMID: 32226608.
32. Genis L., Davila D., Fernandez S. et al. Astrocytes require insulin-like growth factor I to protect neurons against oxidative injury. *F1000Res*. 2014;3:28. DOI: 10.12688/f1000research.3-28.v2. PMID: 24715976.
33. Serhan A., Boddeke E., Kooijman R. Insulin-like growth factor-1 is neuroprotective in aged rats with ischemic stroke. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:349. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00349. PMID: 31920629.
34. Shaheen H., Sobhy S., El Mously S. et al. Insulin-like growth factor-1 in acute ischemic stroke. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2018;54(1):42. DOI: 10.1186/s41983-018-0042-y. PMID: 30595648.
35. Tang J.H., Ma L.L., Yu T.X. et al. Insulin-like growth factor-1 as a prognostic marker in patients with acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2014;9(6):e99186. DOI: 10.1371/journal.pone.0099186. PMID: 24911265.
36. Okazaki H., Beppu H., Mizutani K. et al. Changes in serum growth factors in stroke rehabilitation patients and their relation to hemiparesis improvement. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(6):1703–1708. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.01.015. PMID: 24768137.
37. Zheng H.Q., Zhang L.Y., Luo J. et al. Physical exercise promotes recovery of neurological function after ischemic stroke in rats. *Int J Molec Sci*. 2014;15(6):10974–10988. DOI: 10.3390/ijms150610974. PMID: 24945308.
38. Gregory S.M., Spiering B.A., Alemany J.A. et al. Exercise-induced insulin-like growth factor I system concentrations after training in women. *Med Sci*

- Sports Exerc. 2013;45(3):420–428. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3182750bd4. PMID: 23034644.
39. Zhu W, Fan Y, Hao Q, et al. Posts ischemic IGF-1 gene transfer promotes neurovascular regeneration after experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29(9):1528–1537. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.75. PMID: 19513085.
40. Liu W, Wang X, O'Connor M, et al. Brain-derived neurotrophic factor and its potential therapeutic role in stroke comorbidities. *Neural Plast.* 2020;2020:1969482. DOI: 10.1155/2020/1969482. PMID: 32399020.
41. Liu P.Z., Nusslock R. Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. *Front Neurosci.* 2018;12:52. DOI: 10.3389/fnins.2018.00052. PMID: 29467613.
42. Balkaya M., Cho S. Genetics of stroke recovery: BDNF val66met polymorphism in stroke recovery and its interaction with aging. *Neurobiol Dis.* 2019;126:36–46. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.08.009. PMID: 30118755.
43. Yoshii A., Constantine-Paton M. Post-synaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity and disease. *Dev Neurobiol.* 2010;70(5):304–322. DOI: 10.1002/dneu.20765. PMID: 20186705.
44. Phillips C., Baktir M.A., Srivatsan M., Salehi A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:170. DOI: 10.3389/fncel.2014.00170. PMID: 24999318.
45. Zhao H., Alam A., San C.Y. et al. Molecular mechanisms of brain-derived neurotrophic factor in neuro-protection: Recent developments. *Brain Res.* 2017;1665:1–21. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.03.029. PMID: 28396009.
46. Ramos-Cejudo J., Gutierrez-Fernandez M., Otero-Ortega L. et al. Brain-derived neurotrophic factor administration mediated oligodendrocyte differentiation and myelin formation in subcortical ischemic stroke. *Stroke.* 2015;46(1):221–228. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006692. PMID: 25395417.
47. Li S.T., Pan J., Hua X.M. et al. Endothelial nitric oxide synthase protects neurons against ischemic injury through regulation of brain-derived neurotrophic factor expression. *CNS Neurosci Ther.* 2014;20(2):154–164. DOI: 10.1111/cns.12182. PMID: 24397751.
48. Kotlega D., Peda B., Zembron-Lacny A. et al. The role of brain-derived neurotrophic factor and its single nucleotide polymorphisms in stroke patients. *Neurol Neurochir Pol.* 2017;51(3):240–246. DOI: 10.1016/j.pjnns.2017.02.008. PMID: 28291539.
49. Greenberg D.A., Jin K. Vascular endothelial growth factors (VEGFs) and stroke. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70(10):1753–1761. DOI: 10.1007/s00018-013-1282-8. PMID: 23475070.
50. Jin K.L., Mao X.O., Nagayama T. et al. Induction of vascular endothelial growth factor receptors and phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signaling by global cerebral ischemia in the rat. *Neuroscience.* 2000;100(4):713–717. DOI: 10.1016/S0306-4522(00)00331-6. PMID: 11036205.
51. Jiang C., Zuo F., Wang Y. et al. Progesterone changes VEGF and BDNF expression and promotes neurogenesis after ischemic stroke. *Mol Neurobiol.* 2017;54:571–581. DOI: 10.1007/s12035-015-9651-y. PMID: 26746666.
52. Horie N., Pereira M.P., Niizuma K. et al. Transplanted stem cell-secreted vascular endothelial growth factor effects poststroke recovery, inflammation, and vascular repair. *Stem Cells.* 2011;29(2):274–285. DOI: 10.1002/stem.584. PMID: 21732485.
53. Harms K.M., Lu L., Cunningham L.A. Murine neural stem/progenitor cells protect neurons against ischemia by HIF-1 α -regulated VEGF signaling. *PLoS One.* 2010;5(3):e9767. DOI: 10.1371/journal.pone.0009767. PMID: 20339541.
54. Cardenas-Rivera A., Campero-Romero A.N., Heras-Romero Y. et al. Early post-stroke activation of vascular endothelial growth factor receptor 2 hinders the receptor 1-dependent neuroprotection afforded by the endogenous ligand. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:270. DOI: 10.3389/fncel.2019.00270. PMID: 31312121.
55. Freitas-Andrade M., Raman-Nair J., Lacoste B. Structural and functional remodeling of the brain vasculature following stroke. *Front Physiol.* 2020;11:948. DOI: 10.3389/fphys.2020.00948. PMID: 32848875.
56. Font M.A., Arboix A., Krupinski J. Angiogenesis, neurogenesis and neuroplasticity in ischemic stroke. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6(3):238–244. DOI: 10.2174/157340310791658802. PMID: 21804783.
57. Ergul A., Alhusban A., Fagan S.C. Angiogenesis: a harmonized target for recovery after stroke. *Stroke.* 2012;43(8):2270–2274. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.642710. PMID: 22618382.
58. Coletta C., Papapetropoulos A., Erdelyi K. et al. Hydrogen sulfide and nitric oxide are mutually dependent in the regulation of angiogenesis and endothelium-dependent vasorelaxation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(23):9161–9166. DOI: 10.1073/pnas.1202916109. PMID: 22570497.
59. Wang F., Cao Y., Ma L. et al. Dysfunction of cerebrovascular endothelial cells: prelude to vascular dementia. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:376. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00376. PMID: 30505270.
60. Kimmel E.R., Al Kasab S., Harvey J.B. et al. Absence of collaterals is associated with larger infarct volume and worse outcome in patients with large vessel occlusion and mild symptoms. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(7):1987–1992. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.032. PMID: 31036341.
61. Nannoni S., Cereda C.W., Sirimarco G. et al. Collaterals are a major determinant of the core but not the penumbra volume in acute ischemic stroke. *Neuroradiology.* 2019;61(9):971–978. DOI: 10.1007/s00234-019-02224-x. PMID: 31123760.
- Sports Exerc. 2013;45(3):420–428. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3182750bd4. PMID: 23034644.
39. Zhu W, Fan Y, Hao Q, et al. Posts ischemic IGF-1 gene transfer promotes neurovascular regeneration after experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29(9):1528–1537. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.75. PMID: 19513085.
40. Liu W, Wang X, O'Connor M, et al. Brain-derived neurotrophic factor and its potential therapeutic role in stroke comorbidities. *Neural Plast.* 2020;2020:1969482. DOI: 10.1155/2020/1969482. PMID: 32399020.
41. Liu P.Z., Nusslock R. Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. *Front Neurosci.* 2018;12:52. DOI: 10.3389/fnins.2018.00052. PMID: 29467613.
42. Balkaya M., Cho S. Genetics of stroke recovery: BDNF val66met polymorphism in stroke recovery and its interaction with aging. *Neurobiol Dis.* 2019;126:36–46. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.08.009. PMID: 30118755.
43. Yoshii A., Constantine-Paton M. Post-synaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity and disease. *Dev Neurobiol.* 2010;70(5):304–322. DOI: 10.1002/dneu.20765. PMID: 20186705.
44. Phillips C., Baktir M.A., Srivatsan M., Salehi A. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:170. DOI: 10.3389/fncel.2014.00170. PMID: 24999318.
45. Zhao H., Alam A., San C.Y. et al. Molecular mechanisms of brain-derived neurotrophic factor in neuro-protection: Recent developments. *Brain Res.* 2017;1665:1–21. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.03.029. PMID: 28396009.
46. Ramos-Cejudo J., Gutierrez-Fernandez M., Otero-Ortega L. et al. Brain-derived neurotrophic factor administration mediated oligodendrocyte differentiation and myelin formation in subcortical ischemic stroke. *Stroke.* 2015;46(1):221–228. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006692. PMID: 25395417.
47. Li S.T., Pan J., Hua X.M. et al. Endothelial nitric oxide synthase protects neurons against ischemic injury through regulation of brain-derived neurotrophic factor expression. *CNS Neurosci Ther.* 2014;20(2):154–164. DOI: 10.1111/cns.12182. PMID: 24397751.
48. Kotlega D., Peda B., Zembron-Lacny A. et al. The role of brain-derived neurotrophic factor and its single nucleotide polymorphisms in stroke patients. *Neurol Neurochir Pol.* 2017;51(3):240–246. DOI: 10.1016/j.pjnns.2017.02.008. PMID: 28291539.
49. Greenberg D.A., Jin K. Vascular endothelial growth factors (VEGFs) and stroke. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70(10):1753–1761. DOI: 10.1007/s00018-013-1282-8. PMID: 23475070.
50. Jin K.L., Mao X.O., Nagayama T. et al. Induction of vascular endothelial growth factor receptors and phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signaling by global cerebral ischemia in the rat. *Neuroscience.* 2000;100(4):713–717. DOI: 10.1016/S0306-4522(00)00331-6. PMID: 11036205.
51. Jiang C., Zuo F., Wang Y. et al. Progesterone changes VEGF and BDNF expression and promotes neurogenesis after ischemic stroke. *Mol Neurobiol.* 2017;54:571–581. DOI: 10.1007/s12035-015-9651-y. PMID: 26746666.
52. Horie N., Pereira M.P., Niizuma K. et al. Transplanted stem cell-secreted vascular endothelial growth factor effects poststroke recovery, inflammation, and vascular repair. *Stem Cells.* 2011;29(2):274–285. DOI: 10.1002/stem.584. PMID: 21732485.
53. Harms K.M., Lu L., Cunningham L.A. Murine neural stem/progenitor cells protect neurons against ischemia by HIF-1 α -regulated VEGF signaling. *PLoS One.* 2010;5(3):e9767. DOI: 10.1371/journal.pone.0009767. PMID: 20339541.
54. Cardenas-Rivera A., Campero-Romero A.N., Heras-Romero Y. et al. Early post-stroke activation of vascular endothelial growth factor receptor 2 hinders the receptor 1-dependent neuroprotection afforded by the endogenous ligand. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:270. DOI: 10.3389/fncel.2019.00270. PMID: 31312121.
55. Freitas-Andrade M., Raman-Nair J., Lacoste B. Structural and functional remodeling of the brain vasculature following stroke. *Front Physiol.* 2020;11:948. DOI: 10.3389/fphys.2020.00948. PMID: 32848875.
56. Font M.A., Arboix A., Krupinski J. Angiogenesis, neurogenesis and neuroplasticity in ischemic stroke. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6(3):238–244. DOI: 10.2174/157340310791658802. PMID: 21804783.
57. Ergul A., Alhusban A., Fagan S.C. Angiogenesis: a harmonized target for recovery after stroke. *Stroke.* 2012;43(8):2270–2274. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.642710. PMID: 22618382.
58. Coletta C., Papapetropoulos A., Erdelyi K. et al. Hydrogen sulfide and nitric oxide are mutually dependent in the regulation of angiogenesis and endothelium-dependent vasorelaxation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(23):9161–9166. DOI: 10.1073/pnas.1202916109. PMID: 22570497.
59. Wang F., Cao Y., Ma L. et al. Dysfunction of cerebrovascular endothelial cells: prelude to vascular dementia. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:376. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00376. PMID: 30505270.
60. Kimmel E.R., Al Kasab S., Harvey J.B. et al. Absence of collaterals is associated with larger infarct volume and worse outcome in patients with large vessel occlusion and mild symptoms. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(7):1987–1992. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.032. PMID: 31036341.
61. Nannoni S., Cereda C.W., Sirimarco G. et al. Collaterals are a major determinant of the core but not the penumbra volume in acute ischemic stroke. *Neuroradiology.* 2019;61(9):971–978. DOI: 10.1007/s00234-019-02224-x. PMID: 31123760.

62. Zhang H., Chalothorn D., Faber J.E. Collateral vessels have unique endothelial and smooth muscle cell phenotypes. *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):3608. DOI: 10.3390/ijms20153608. PMID: 31344780.
63. Hiroi Y., Noma K., Kim H.H. et al. Neuroprotection mediated by upregulation of endothelial nitric oxide synthase in Rho-associated, coiled-coil-containing Kinase 2 deficient mice. *Circ J.* 2018;82(4):1195–1204. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0732. PMID: 29353861.
64. Khaibullina A.A., Rosenstein J.M., Krum J.M. Vascular endothelial growth factor promotes neurite maturation in primary CNS neuronal cultures. *Brain Res Dev Brain Res.* 2004;148(1):59–68. DOI: 10.1016/j.devbrainres.2003.09.022. PMID: 14757519.
65. Sobrino T., Perez-Mato M., Brea D. et al. Temporal profile of molecular signatures associated with circulating endothelial progenitor cells in human ischemic stroke. *J Neurosci Res.* 2012;90(9):1788–1793. DOI: 10.1002/jnr.23068. PMID: 22513751.
66. Lacar B., Herman P., Platel J.C. et al. Neural progenitor cells regulate capillary blood flow in the postnatal subventricular zone. *J Neurosci.* 2012;32(46):16435–16448. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1457-12.2012. PMID: 23152626.
67. Esquiva G., Grayston A., Rosell A. Revascularization and endothelial progenitor cells in stroke Revascularization and endothelial progenitor cells in stroke. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018;315(5):C664–C674. DOI: 10.1152/ajpcell.00200.2018. PMID: 30133323.
68. Hatakeyama M., Ninomiya I., Kanazawa M. Angiogenesis and neuronal remodeling after ischemic stroke. *Neural Regen Res.* 2020;15(1):16–19. DOI: 10.4103/1673-5374.264442. PMID: 31535636.
69. Tata M., Ruhrberg C. Cross-talk between blood vessels and neural progenitors in the developing brain. *Neuronal Signal.* 2018;2(1):NS20170139. DOI: 10.1042/NS20170139. PMID: 32714582.
70. Stanimirovic D.B., Sandhu J.K., Costain W.J. Emerging technologies for delivery of biotherapeutics and gene therapy across the blood-brain barrier. *Bio-Drugs.* 2018;32(6):547–559. DOI: 10.1007/s40259-018-0309-y. PMID: 30306341.
71. Kanazawa M., Takahashi T., Ishikawa M. et al. Angiogenesis in the ischemic core: a potential treatment target? *J Cereb Blood Flow Metab.* 2019;39(5):753–769. DOI: 10.1177/0271678X19834158. PMID: 30841779.
62. Zhang H., Chalothorn D., Faber J.E. Collateral vessels have unique endothelial and smooth muscle cell phenotypes. *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):3608. DOI: 10.3390/ijms20153608. PMID: 31344780.
63. Hiroi Y., Noma K., Kim H.H. et al. Neuroprotection mediated by upregulation of endothelial nitric oxide synthase in Rho-associated, coiled-coil-containing Kinase 2 deficient mice. *Circ J.* 2018;82(4):1195–1204. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0732. PMID: 29353861.
64. Khaibullina A.A., Rosenstein J.M., Krum J.M. Vascular endothelial growth factor promotes neurite maturation in primary CNS neuronal cultures. *Brain Res Dev Brain Res.* 2004;148(1):59–68. DOI: 10.1016/j.devbrainres.2003.09.022. PMID: 14757519.
65. Sobrino T., Perez-Mato M., Brea D. et al. Temporal profile of molecular signatures associated with circulating endothelial progenitor cells in human ischemic stroke. *J Neurosci Res.* 2012;90(9):1788–1793. DOI: 10.1002/jnr.23068. PMID: 22513751.
66. Lacar B., Herman P., Platel J.C. et al. Neural progenitor cells regulate capillary blood flow in the postnatal subventricular zone. *J Neurosci.* 2012;32(46):16435–16448. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1457-12.2012. PMID: 23152626.
67. Esquiva G., Grayston A., Rosell A. Revascularization and endothelial progenitor cells in stroke Revascularization and endothelial progenitor cells in stroke. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018;315(5):C664–C674. DOI: 10.1152/ajpcell.00200.2018. PMID: 30133323.
68. Hatakeyama M., Ninomiya I., Kanazawa M. Angiogenesis and neuronal remodeling after ischemic stroke. *Neural Regen Res.* 2020;15(1):16–19. DOI: 10.4103/1673-5374.264442. PMID: 31535636.
69. Tata M., Ruhrberg C. Cross-talk between blood vessels and neural progenitors in the developing brain. *Neuronal Signal.* 2018;2(1):NS20170139. DOI: 10.1042/NS20170139. PMID: 32714582.
70. Stanimirovic D.B., Sandhu J.K., Costain W.J. Emerging technologies for delivery of biotherapeutics and gene therapy across the blood-brain barrier. *Bio-Drugs.* 2018;32(6):547–559. DOI: 10.1007/s40259-018-0309-y. PMID: 30306341.
71. Kanazawa M., Takahashi T., Ishikawa M. et al. Angiogenesis in the ischemic core: a potential treatment target? *J Cereb Blood Flow Metab.* 2019;39(5):753–769. DOI: 10.1177/0271678X19834158. PMID: 30841779.

Информация об авторах

Королева Екатерина Сергеевна — к.м.н., доцент каф. неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СГМУ, Томск, Россия, orcid.org/0000-0003-1911-166X

Алифиров Валентина Михайловна — д.м.н., проф., зав. каф. неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СГМУ, Томск, Россия, orcid.org/0000-0002-4140-3223

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Ekaterina S. Koroleva — Cand. Sci. (Med.), Assoc. prof., Department of neurology and neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, orcid.org/0000-0003-1911-166X

Valentina M. Alifirova — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of neurology and neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia, orcid.org/0000-0002-4140-3223

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.