

УДК 611.08:616.8-005

МЕХАНИЗМЫ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО АНГИОГЕНЕЗА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

© 2021 г. Ю. А. Успенская^{a, b, *}, А. В. Моргун^a, Е. Д. Осипова^a,
Е. А. Пожиленкова^a, А. Б. Салмина^a

^aНИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, 660022 Россия

^bФГБОУ ВО «Красноярский государственный аграрный университет», Красноярск, 660049 Россия

*e-mail: yulia.uspenskaya@mail.ru

Поступила в редакцию 28.10.2020 г.

После доработки 13.01.2021 г.

Принята к публикации 15.01.2021 г.

В обзоре литературы обсуждаются особенности системы микроциркуляции головного мозга. Развитие и созревание микроциркуляторного русла головного мозга включает в себя сложное взаимодействие между эндотелиальными клетками, которое регулируется всеми другими типами клеток мозга (перипитами, астроцитами, микроглией, нейронами). Рассмотрены механизмы участия перипитов в процессе сборки нейроваскулярной единицы, функциональное значение сосудистой базальной мембраны в процессе ангиогенеза, роль астроцитов в процессах барьерогенеза и ремоделирования сосудов и участие микроглии в процессах образования новых сосудистых связей. В статье обсуждаются механизмы регуляции церебрального ангиогенеза в норме и раскрываются особенности ангиогенеза при цереброваскулярных заболеваниях.

Ключевые слова: ангиогенез, головной мозг, перипит, астроцит, микроглия, сосудистая базальная мембрана, цереброваскулярные заболевания

DOI: 10.31857/S0301179821020090

Ангиогенез — образование новых кровеносных сосудов из уже существующих сосудов, является важным процессом, который присутствует как при нормальных, так и при патологических состояниях. Изучение механизмов ангиогенеза и факторов, влияющих на него, вызывает неослабевающий интерес у исследователей в различных областях в течение многих лет. Это обусловлено необходимостью дальнейшего обсуждения возможностей в области новых терапевтических подходов к терапии заболеваний, в патогенезе которых важную роль играет ангиогенез или его нарушения.

В последние годы достигнут определенный прогресс в изучении особенностей церебрального ангиогенеза. Сбалансированное функционирование клеточно-молекулярных механизмов, в первую очередь, связанных с эндотелиальными клетками, является одной из основных особенностей. При этом как избыточное образование новых кровеносных сосудов, так и недостаточное приводит к развитию необратимых морфологических и функциональных изменений центральной нервной системы.

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Высокая постоянная метаболическая потребность головного мозга поддерживается сложной сосудистой системой — трехмерной сетью артериол, капилляров и венул, предназначенной для эффективного распределения крови и доставки ее ко всем клеткам ткани головного мозга, а также обеспечения защиты от патогенов, токсических веществ и метаболитов, которые могут попасть в центральную нервную систему (ЦНС) из крови. Развитие и созревание микроциркуляторного русла головного мозга включает в себя сложное взаимодействие между эндотелиальными клетками, которое регулируется всеми другими типами клеток мозга (перипитами, астроцитами, микроглией и нейронами).

Известно, что масса человеческого мозга составляет всего около 2% от общей массы тела, но при этом мозг потребляет около 20% всей энергии в состоянии покоя, что соответствует увеличению потребления энергии в 10 раз по сравнению с эквивалентным объемом других тканей организма

[21]. Высокая метаболическая потребность мозга обеспечивается постоянным потоком крови через сеть мелких артериол, капилляров и венул. При этом система микроциркуляции мозга имеет ряд особенностей. Во-первых, это плотность сосудистой сети в ткани мозга. Каждый кубический миллиметр ткани мозга содержит примерно один метр общей длины сосудов [76]. Во-вторых, микроциркуляторное русло в коре головного мозга организовано так, что каждая клетка находится на расстоянии не более 15 мкм от капилляра [14]. Это обеспечивает адекватное снабжение каждой клетки мозга кислородом и питательными веществами. В-третьих, сосудистая сеть головного мозга уникальна в отношении формирования гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), который жестко регулирует прохождение молекул в мозг и из него. В-четвертых, мозг является высоко динамичным органом с изменяющимися потребностями в энергии. Это обуславливает реакцию микроциркуляторного русла на меняющиеся потребности нейронов и регуляцию мозгового кровоснабжения за счет расширения или сжатия микрососудов.

Вопросы, связанные с особенностями формирования сосудистой сети во время развития мозга, остаются не до конца изученными, хотя накоплен большой объем знаний [44, 71]. Установлено, что новые сосуды образуются в ходе двух различных процессов – васкулогенеза и ангиогенеза. Васкулогенез – это процесс, в ходе которого новые сосуды образуются *de novo* из клеток-предшественников сосудов (ангиобластов). Напротив, ангиогенез – это рост и разветвление уже существующих кровеносных сосудов, что увеличивает сложность сосудистых сетей. Например, во время эмбриогенеза процесс васкулогенеза создает первые сосудистые сети, которые затем расширяются посредством ангиогенеза [60].

В процессе ангиогенеза выделяют 4 основные стадии (рис. 1): 1) активация эндотелиальных клеток и протеолитическое разрушение базальной мембраны и межклеточного матрикса ферментами (матриксными металлопротеиназами, коллагеназами IV типа и активаторами плазминогена); 2) миграция и фиксация эндотелиоцитов; 3) пролиферация эндотелиоцитов; 4) формирование капиллярных трубок и новой базальной мембраны. Эти капиллярные трубки, по сути, являются первыми кровеносными сосудами во вновь образованной примитивной капиллярной сети [2].

Собственно эндотелий церебральных капилляров формирует высокоэффективный физический и биохимический барьер между кровью и мозгом [17]. Посредством строгой регуляции внутриклеточного транспорта и особенностей межклеточных соединений эндотелиальные

клетки контролируют ряд функций ГЭБ, включая транспорт микро- и макроэлементов, рецептор-опосредованную передачу сигналов, доставку лейкоцитов и осморегуляцию. Однако, для многоэтапного развития ГЭБ необходимы взаимодействия не только между эндотелиальными клетками, но и их контакты с другими типами клеток (перипитами, микроглией, астроцитами и нейронами), входящими в состав нейроваскулярной единицы. При этом сборка нейроваскулярной единицы включает взаимодействие с перипитами, астроцитами, нейронами и компонентами неклеточной структуры, такими как базальная мембрана.

УЧАСТИЕ ПЕРИЦИТОВ В ПРОЦЕССЕ СБОРКИ НЕЙРОВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЫ

Перипиты – это клетки (периваскулярные клетки), которые находятся непосредственно у эндотелия [68]. Роли этих клеток в формировании НВЕ и участии в процессах ангиогенеза уделяется большое внимание в последние годы. Доказано, что связь между эндотелиальными клетками и перипитами имеет важное значение для формирования ряда цереброваскулярных функций, включая структуру сосудов и целостность ГЭБ. Эти перипит-эндотелиальные взаимодействия обеспечиваются передачей сигналов по прямым межклеточным контактам, а также через высвобождение факторов роста и модулирующей внеклеточного матрикса. Перипиты могут быть связаны с эндотелием через щелевые, плотные, адгезивные и фокальные контакты [6]. Кроме того, в основе перипит-эндотелиального взаимодействия лежат многочисленные сигнальные пути [6]. Дисфункция перипитов приводит к нарушению локальной передачи сигналов VEGF/VEGFR между перипитами и эндотелиальными клетками [24].

Существуют два противоположных взгляда на то, как перипиты и эндотелиальные клетки координируют образование новых капилляров. Преобладающая концепция заключается в том, что “концевые” эндотелиальные клетки, локализованные на переднем фланге растущего сосуда, сначала мигрируют из существующих капиллярных сетей через VEGF-зависимый механизм и проникают в ткани [31]. Далее концевые клетки высвобождают фактор роста PDGF-B, который накапливается в димерной форме (PDGF-BB) в сосудистом внеклеточном матриксе и формирует сигнал к рекрутированию перипитов для формирования стенок вновь образовавшихся сосудов [37, 47]. Перекрестное взаимодействие между перипитами и эндотелиальными клетками способствует стабильности сосудов и повышению целостности ГЭБ за счет увеличения экспрессии белков плотных контактов церебральных эндоте-

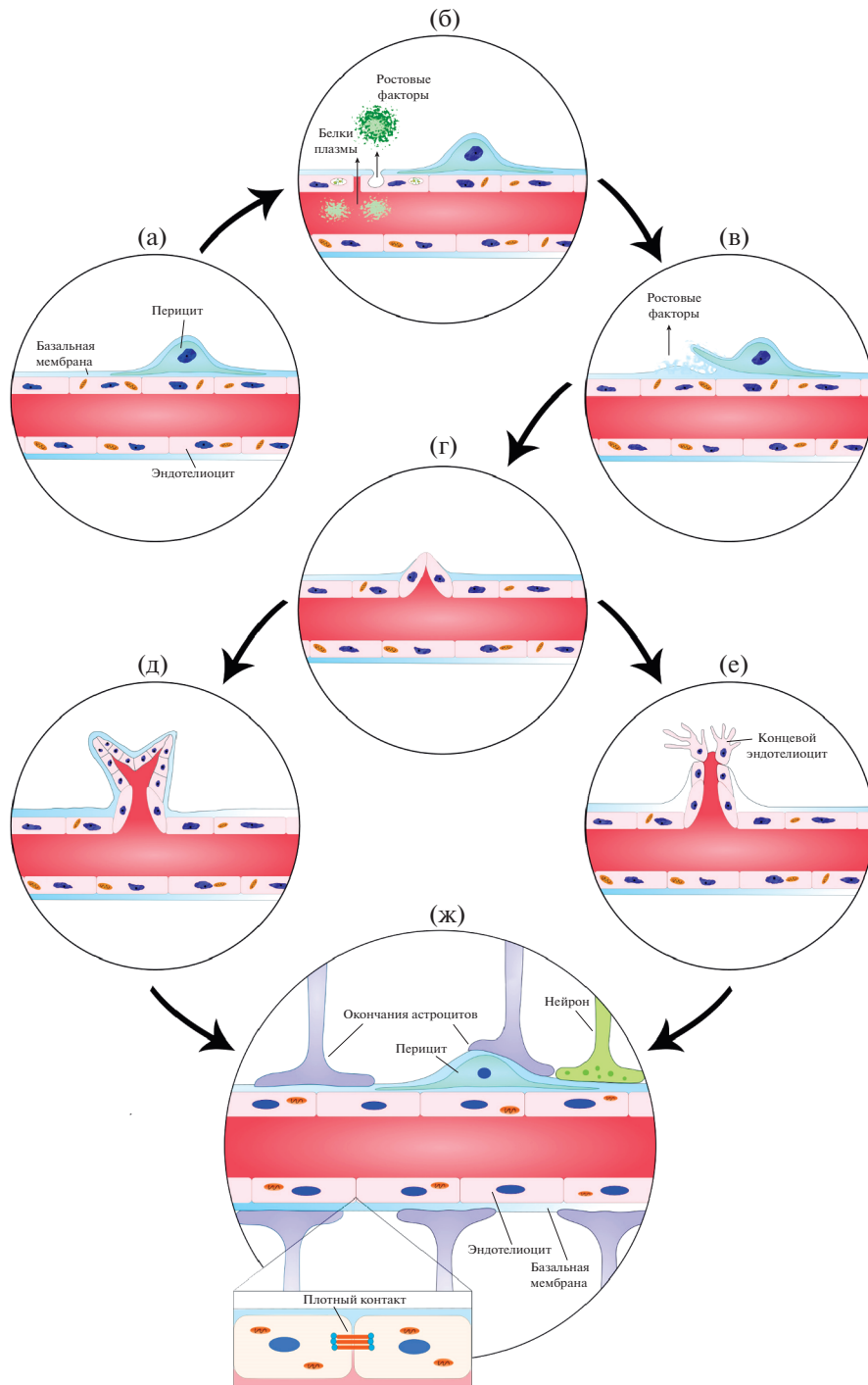


Рис. 1. Ангиогенез. а – стабильный сосуд; б – повышение проницаемости сосудов, высвобождение ростовых факторов и белков плазмы; в – деградация базальной мембраны; г – пролиферация и миграция эндотелиальных клеток в зоне повышенной проницаемости сосуда; д – морфогенез; е – шнурование; ж – барьерогенез.

лиоцитов и снижения трансцеллюлярного транспорта через кавеолы [7, 24].

Вторая концепция заключается в том, что перициты инициируют ангиогенную программу за счет процесса инвагинации [4]. В этом случае перициты могут быть источником VEGF, который

обеспечивает направляющий сигнал для эндотелиальных клеток [59]. Эта концепция подразумевает, что перициты присутствуют на предшественниках или зачатках новых кровеносных сосудов и способны обеспечивать целостность ГЭБ и стабилизацию сосудов. Это также повышает ве-

роятность того, что перициты играют определенную роль в определении местоположения новых ангиогенных ростков в уже существующих капиллярных сетях, а также в управлении или преодолении сосудистого ростка через паренхиму головного мозга.

Последние данные, представленные Payne et al., выявили некий возможный средний вариант, заключающийся во взаимодействии перицитов с эндотелиальными концевыми клетками, результатом чего является формирование нового капиллярного ростка [58]. Предполагается, что расположение перицитов и эндотелиальных клеток зависит от доступности лигандов, таких как PDGF-BB.

В то время как большая часть сосудистого роста в капиллярной сети обусловлена образованием эндотелиальных сосудистых отростков (“sprouting angiogenesis”), вторым способом увеличения разветвленности капиллярной сети является инвагинация (“splitting angiogenesis”) [16]. Хотя инвагинационный ангиогенез характерен для других развивающихся органов (легких) и может происходить в пилальных венах, остается неясным, вносит ли он значительный вклад в развитие капиллярных сетей в головном мозге.

Перициты контактируют с большей частью эндотелиоцитов посредством своих длинных отростков, проходящих в продольном направлении вдоль оси сосуда. Наличие таких отростков позволяет одному перициту контактировать и связываться с капиллярами на протяжении сотен микрометров, что многократно превышает размер самих клеток [34]. Степень, в которой перициты контактируют с эндотелиальными клетками, регулируется передачей сигналов PDGF-B/PDGFRbeta (факторов роста тромбоцитов) [7, 38]. Эти факторы являются важными в обеспечении контакта клеток и роста сосудов.

Показано, что в то время как мыши, у которых отсутствуют гены PDGF-B или PDGFRbeta, демонстрируют почти полное отсутствие перицитов мозга и погибают в перинатальном периоде [46], мыши с частичным нарушением передачи сигналов PDGF-B/PDGFRbeta остаются жизнеспособными и могут быть использованы для постнатальных исследований развития ангиогенеза в головном мозге. Например, мыши PDGF-Bret/get содержат мутацию PDGF-B, которая ингибирует связывание лиганда с базальной мембраной сосудов, тем самым устраняя сигнал для рекрутирования перицитов. У таких мышей только 25% эндотелиальных клеток контактируют с перицитами и имеют аберрантные расширения капилляров [7]. Они также демонстрируют меньшее количество точек ветвления в капиллярной сети, что согласуется с ролью перицитов в формировании капиллярной структуры. Было обнаружено, что содержание перицитов в ткани мозга корре-

лирует с целостностью ГЭБ – потеря перицитов была связана с повышением проницаемости через трансцелоточные пути [23]. Кроме того, во взаимодействии перицитов с эндотелием участвуют большое количество сигнальных каскадов, включая VEGF, трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) и сигнальный путь Wnt [11, 29, 72].

Перициты также регулируют эндотелиальную экспрессию домена суперсемейства основных фосфорилируемых, включающих натрий-зависимый лизофосфатидилхолиновый симпортер (MFSD2A) и липид-транспортирующий белок на плазматической мембране. Генетическая абляция MFSD2A приводит к потере целостности ГЭБ из-за усиления трансцитоза [12]. Недавняя работа также показала, что пространственно-временная экспрессия рецептора клеточной адгезии, CD146, важна для рекрутирования и/или прикрепления перицитов и созревания ГЭБ [19]. Блокирование специфической для перицитов молекулы CD146 вызывает ухудшение контактов перицитов с сосудами, нарушение функции ГЭБ и повреждение сосудов.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОСУДИСТОЙ БАЗАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ В ПРОЦЕССЕ АНГИОГЕНЕЗА

Еще одной структурой, участвующей в регуляции сложных взаимодействий между эндотелием и окружающими клетками, является сосудистая базальная мембрана. Базальная мембрана микрососудов головного мозга представляет собой тонкий слой внеклеточного матрикса, состоящего из структурных белков, гликопротеинов и протеогликанов, расположенных между эндотелием и периваскулярной пограничной мембраной. Перициты, которые находятся в этом промежуточном пространстве, полностью погружены в базальную мембрану. Базальная мембрана объединяет клетки и образует барьер, регулирующий клеточную миграцию. Базальная мембрана также участвует в межклеточном взаимодействии. Например, она обеспечивает основу для сохранения сигнальных молекул, таких как PDGF-BB и VEGF, которые имеют решающее значение для ангиогенеза и рекрутирования клеток. Базальная мембрана за счет контактов с астроцитарными отростками является решающим фактором для поляризации белков, в частности белка семейства водных каналов аквапорина 4 (AQP4) [21].

Учитывая важность базальной мембраны для целостности сосудов, следует особо отметить, что повреждения базальной мембраны могут привести к изменениям в цитоскелете эндотелиальных клеток, что, в свою очередь, повлияет на структуру плотных контактов и целостность ГЭБ. Так, у мышей, у которых отсутствует ключевой компонент базальной мембраны α 2-ламинин, наблюдается повышенная проницаемость ГЭБ, корре-

лирующая с уменьшением VE-кадгерина, клаудина-5 и окклюдина [51]. Yao et al. показали, что ламинин, синтезируемый астроцитами, необходим для поляризации синаптических нервных окончаний, дифференцировки перицитов и поддержания свойств ГЭБ [83]. Кроме того, было показано, что эндотелиальный ламинин, α 4-ламинин, регулирует целостность сосудов на эмбриональной и неонатальной стадиях, а его делеция приводит к нарушению созревания микрососудов и кровоизлияниям [74]. Мутации коллагена IV типа, который является главным компонентом базальной мембраны, вызывают внутримозговое кровоизлияние как у мышей, так и у людей [32].

РОЛЬ АСТРОЦИТОВ В ПРОЦЕССАХ БАРЬЕРОГЕНЕЗА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДОВ

Не менее важным событием для барьерогенеза и ремоделирования сосудов является взаимодействие эндотелиальных клеток с астроцитами.

Во взрослом мозге астроциты образуют слой тонких пластин — синаптических нервных окончаний [3]. Этот слой образует физический барьер на стенке сосудов, а также обеспечивает нейроваскулярные перекрестные связи, необходимые для созревания ГЭБ. Астроциты впервые обнаруживаются в перинатальном периоде, что совпадает с началом расширения кортикальных капиллярных сетей [50]. Некоторые данные показывают, что после заселения коры астроциты продолжают локально пролиферировать в течение первых 3 нед. постнатального развития [30]. В мозге крысы увеличение плотности астроцитов продолжается до 50 дня постнатальной жизни, когда достигаются уровни плотности клеток в тканях, характерные взрослым [66]. Предполагается, что для охвата сосудов пластинчатыми окончаниями отростков астроцитов необходимы перициты, что доказывается тем, что при дефиците перицитов у мышей обнаруживаются дефекты в ассоциации и поляризации окончаний астроцитарных отростков [7].

Астроциты, по-видимому, также играют важную роль в регулировании сосудистой архитектуры, поскольку они тесно взаимодействуют с кровеносными сосудами, и ингибирование их пролиферации приводит к резкому снижению плотности и разветвленности кровеносных сосудов коры [50]. Потеря астроцитарного слоя в сосудах также приводит к патологической пролиферации эндотелия и увеличению диаметра сосуда. Кроме того, уровень экспрессии некоторых белков, обычно присутствующих в окончаниях нейроваскулярных астроцитов, очень низок в незрелых астроцитах, в том числе это относится к типичному маркеру астроцитов — глиальному фибриллярному кислом белок (GFAP) [49].

Астроциты также участвуют в постнатальном образовании и реорганизации сосудистых скаффолдов, необходимых для клеточной миграции. Исследования показали, что высвобождение астроцитами VEGF влияет на образование кровеносных сосудов, расположенных по направлению рострального миграционного потока, который используется в качестве основы для нейробластов, мигрирующих в обонятельную луковицу [15]. Подавление *in vivo* экспрессии VEGF, особенно в астроцитах, влияет на развитие сосудов и приводит к осложнениям в миграции нейронов. Любопытно, что постнатальная экспрессия VEGF астроцитами является уникальной для рострального миграционного потока, так как экспрессия в коре головного мозга выше в нейронах на ранних стадиях развития [15]. Однако, поскольку сосудистые русла стабилизируются в возрасте около 24 суток жизни, доля астроцитов, экспрессирующих VEGF, увеличивается в коре относительно нейронов [55].

УЧАСТИЕ МИКРОГЛИИ В ПРОЦЕССАХ ОБРАЗОВАНИЯ НОВЫХ СОСУДИСТЫХ СВЯЗЕЙ

Важное значение в процессе ангиогенеза имеет взаимодействие эндотелиальных клеток с клетками микроглии.

Микроглия — это резидентные макрофаги, иммунные клетки головного мозга, составляющие 10–15% всей глии в мозге [54]. Исследования по развитию мозга и сетчатки показали, что клетки микроглии колонизируют ткань до ее васкуляризации, и затем вступают в тесный контакт с микроциркуляторным руслом во время васкулогенеза и ангиогенеза [70]. Микроглия взаимодействует с эндотелиальными концевыми клетками и обеспечивает координацию развивающихся анастомозов в капиллярном русле. Клетки микроглии можно идентифицировать в местах контакта двух концевых клеток с большим количеством филоподий с образованием анастомотических связей [27]. Rymo et al. [63] показали, что отсутствие микроглии у мышей с дефицитом M-CSF/CSF-1 приводит к более редкой сосудистой сети. Кроме того, микроглия может стимулировать прорастание и разветвление сосудов путем высвобождения растворимых молекул, полученных из микроглии. Вместе это указывает на двунаправленную связь между микроглией и эндотелиальными концевыми клетками в процессе образования новых сосудистых связей. В работах Tammela et al., исследовавших механизмы взаимодействия между микроглий и эндотелиальными клетками, было предположено, что субпопуляция клеток микроглии экспрессирует VEGF-C, который способен активировать VEGFR-3 в концевых клетках для усиления передачи сигналов Notch [70], регу-

лирующих формирование и миграцию концевых клеток [13]. Это способствует изменению фенотипа эндотелиальной клетки в местах слияния сосудов.

РЕГУЛЯТОРЫ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО АНГИОГЕНЕЗА

Известно, что микрососудистая архитектура мозга формируется нервной активностью в постнатальный период [43, 82]. Lacoste et al. показали, что усиление нейронной активности с момента рождения и до 5 сут жизни приводит к увеличению плотности сосудов [43]. Whiteus et al. также изучили связь между нейронной активностью и структурой сосудов и продемонстрировали, что чрезмерная стимуляция и повторяющаяся нейронная активация на 15–25 сут постнатальной жизни вызывали снижение плотности сосудов за счет уменьшения пролиферации и прорастания эндотелия [82].

Построение сосудистых и нейронных сетей руководствуется схожими механизмами в процессе развития [18]. Многие сигнальные молекулы, участвующие в аксональном наведении, такие как нетрины, семафорины, семейство факторов Slit, белки Nogo и эфрины, также способны влиять на рост сосудов, выступая в роли аттрактантов или репеллентов в отношении аксонального роста. Например, недавние исследования обнаружили, что мембранный белок RTN4 (ранее NOGO-A), который ингибирует рост аксонов у взрослых, также действует как негативный регулятор ангиогенеза во время постнатального развития ЦНС [79]. RTN4 экспрессируется в нейронах в постнатальном мозге (P10) в непосредственной близости от сосудистых концевых эндотелиальных клеток и их филоподий. Генетическая абляция или опосредованная антителами нейтрализация RTN4 у мышей в возрасте P4 или P8 приводит к значительному увеличению числа концевых эндотелиальных клеток на 10 сут жизни и появлению новых капиллярных ветвей в микрососудистой сети [80]. Другим распространенным регуляторным путем, влияющим на развитие сосудов, является сигнальный путь Wnt. Wnt – это гликопротеины, регулирующие развитие нейросети [39]. В процессе развития сосудов сигнальный путь Wnt/ β -катенина оказывает двойное влияние на ангиогенез и развитие ГЭБ во время эмбриогенеза. Потеря Wnt 7a/b или Wnt-рецептора Фрайзлед 8 (Frizzled 8) снижает плотность сосудов и изменяет структуру капилляров, а также приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки из-за снижения экспрессии белков плотных контактов и нарушения структурной целостности [22, 90].

Хорошо изученным положительным регулятором ангиогенеза является передача сигналов по

средством VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) [64]. VEGF высоко экспрессирован в желудочках мозга [9, 71]; у крыс в возрасте P8–P13 VEGF экспрессируется в основном нейронами [21]. Модулирующее влияние нейрональной активности на секрецию VEGF может выступать в роли нервно-сосудистого звена в механизме регуляции ангиогенеза. Процессы нейрогенеза и ангиогенеза в постинсультном периоде связаны и согласованы друг с другом [40]. В возрасте P13–P24 экспрессия VEGF уменьшается в нейронах и увеличивается в астроцитах. Поскольку астроциты идеально расположены для оценки нейрональной активности и взаимодействия с сосудистой системой, этот сдвиг в экспрессии может влиять на формирование сосудистой архитектуры одновременно с развитием астроцит-эндотелиальных сигналов, необходимых для поддержания тонуса сосудов и нервно-сосудистых связей [75].

Основным регулятором экспрессии VEGF является гипоксия, выступая в роли прямой транскрипционной мишени как для фактора HIF-1, индуцируемого гипоксией, так и для HIF-2 α [28]. Дефицит HIF-1 α и его партнера по димеризации HIF-1 β приводит к серьезным дефектам в формировании сосудов [62]. Кроме того, эндотелиальные клетки экспрессируют ряд генов, которые контролируют ангиогенез и образование ГЭБ, в частности, эффекторный транспортер PgP [23] и ABC-транспортер [25], транспортер глюкозы GLUT1 [85]. Такие гены, как VEGF-A [20] и хлоридный внутриклеточный канал-4 [48], положительно регулируют коллатерогенез и увеличивают плотность коллатералей. Коллатерали имеют решающее значение для поддержания кровоснабжения при окклюзионных заболеваниях периферических артерий, и, соответственно, штаммы мышей, наделенные большей коллатеральной плотностью, более устойчивы к инсультному повреждению, вызванному обструкцией средней мозговой артерии [86]. Понимание генетической основы коллатерогенеза может дать клинические биомаркеры для выявления пациентов с более высокой восприимчивостью к инсультному повреждению из-за коллатерального дефицита и выявить средства для профилактики и лечения инсульта.

Несмотря на то, что многое уже известно в области развития сосудов головного мозга, имеется ряд ключевых тем для дальнейшего изучения. Они включают механизмы, определяющие микроархитектуру мозговых капилляров, сосудисто-нервные взаимодействия в развивающемся мозге. Лучшее понимание механизмов церебрального ангиогенеза позволит модулировать сосудистую функцию при терапии заболеваний взрослого и стареющего мозга.

АНГИОГЕНЕЗ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Известно, что цереброваскулярные заболевания сопровождаются нарушением структурно-функциональных свойств сосудистой стенки [1]. Это становится причиной формирования фокальной церебральной ишемии, нарушений мозгового кровотока, повреждения гематоэнцефалического барьера, активации глиальных клеток и гибели нейронов [53, 73]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что астроциты, микроглия и перициты играют критическую роль в патогенезе инсульта [10, 41, 57]. При этом пространственно-временная динамика постинсультного ангиогенеза сложна и остается не полностью охарактеризованной.

В настоящее время установлено, что после ишемических событий запускается пролиферация эндотелиальных клеток мозга [5]. У мышей пролиферация эндотелия может начаться в течение суток после ишемии и сохраняться в течение нескольких недель после этого [36]. Гены, участвующие в ангиогенезе мозга, также были тщательно оценены на экспериментальных моделях инсульта. Например, эндогенные сигналы для VEGF появляются как в нейронах, так и в астроцитах после фокальной церебральной ишемии [88]. Повышение экспрессии VEGF также способствует восстановлению. Введение VEGF в боковые желудочки стимулирует ангиогенез и уменьшает объем инфаркта на моделях фокальной ишемии головного мозга у грызунов [67]. Стимуляция ангиогенеза у крыс с помощью VEGF коррелировало с уменьшением неврологического дефицита после фокальной церебральной ишемии. Кроме того, у трансгенных мышей со сверхэкспрессией человеческого VEGF165 плотность микрососудов в головном мозге была значительно повышена по сравнению с мышами дикого типа до ишемии, а также отмечалось увеличение плотности микрососудов через 3 дня после инсульта [81]. Эти данные показывают, что VEGF способствует реваскуляризации после инсульта.

VEGF, являясь основным медиатором, участвующим в нейроваскулярных реакциях, играет двойную роль: с одной стороны, он, как и MMP (матриксная металлопротеиназа), увеличивает проницаемость ГЭБ в острой фазе инсульта и потенцирует дисфункцию ГЭБ, с другой — может ускорять ангиогенез и нейрогенез по окончании острой фазы инсульта. VEGF может инициировать ремоделирующие реакции, как в эндотелиальных клетках, так и в нейронах [26, 33]. Кроме того, MMP может переводить матрикс-связанные изоформы VEGF в растворимые изоформы [45]. В целом, взаимодействия между MMP и проангиогенными медиаторами, такими как VEGF,

должны обеспечивать сложный, но богатый субстрат для постинсультного ангиогенеза.

Нейроваскулярные протеазы, такие как MMP, повреждают ГЭБ и вызывают отек, кровоизлияние и гибель нейронов в фазе острого инсульта. Тем не менее, недавние исследования показывают, что эти же протеазы могут играть важную роль при восстановлении сосудов. На модели мышинного кортикального инсульта продемонстрировано повышение уровня MMP-9 в эндотелиальных и глиальных клетках в процессе формирования микрососудов [89], тогда как ингибирование MMP в подострую фазу приводило к нарушению формирования кровеносных сосудов и явлениям геморрагического инсульта.

Помимо VEGF и MMP, концепция разносторонних нейроваскулярных реакций может быть применена к широкому спектру других медиаторов. Так, NMDA-рецептор (N-метил-D-аспаратат-рецептор) является одной из наиболее интенсивно изучаемых мишеней в нейропротекции при остром инсульте, поскольку глутаматная эксцитотоксичность считается основной причиной гибели нейронных клеток. Хотя активация NMDA-рецептора в острой фазе приводит к повреждению нейронов, тот же NMDA-рецептор-сопряженный сигнальный путь может участвовать в восстановлении поврежденных сосудов в фазе восстановления [8]. Помимо “внеклеточных” медиаторов (MMP, VEGF, активация NMDA-рецепторов), внутриклеточные сигналы также могут демонстрировать двойкий эффект. Известно, что JNK (с-Jun N-терминальные киназы)-сигнальный путь участвует в запуске клеточной гибели, и многие исследования показали, что ингибиторы JNK являются нейропротекторами в моделях инсульта у грызунов [42]. Тем не менее, имеются данные, подтверждающие положительную роль JNK в восстановлении ЦНС [78]. JNK-сигнальный путь участвует в миграции клеток-предшественников нейронов, сборке микротрубочек и управлении аксонами во время развития мозга. После травмы, JNK способствует прорастианию дендритов и отращиванию аксонов. Не так давно было показано, что JNK опосредует ангиогенез [77]. JNK опосредует регуляцию как VEGF, так и MMP, а блокада JNK-каскадов ингибиторами может подавлять ангиогенез в системах опухолевых клеток [52]. Полное подавление JNK может ухудшить картину восстановления после инсульта, предотвращая нейроваскулярное ремоделирование.

Взаимосвязь между ангиогенезом и восстановлением нейронов также проявляется на примере циркулирующих EPC (endothelial progenitor cells — эндотелиальные прогениторные клетки). EPC являются незрелыми эндотелиальными клетками, которые циркулируют в периферической крови и находятся в процессе созревания, чтобы

стать эндотелиальными клетками. Следовательно, ЕРС обладают функциональными и структурными характеристиками как стволовых клеток, так и зрелых эндотелиальных клеток. Новые исследования показали взаимосвязь между количеством циркулирующих ЕРС и исходом инсульта. В моделях фокальной церебральной ишемии у грызунов выявлена сильная корреляция между объемом и тяжестью инфарктов и абсолютным количеством циркулирующих клеток, экспрессирующих молекулы CD34 и CD133 (обе являются маркерами для ЕРС) [69]. У пациентов с клиническим инсультом увеличение циркулирующих ЕРС после острого ишемического инсульта было связано с хорошим функциональным исходом [65]. Важно отметить, что количество ЕРС, выявленное методом проточной цитометрии, было значительно ниже у пациентов с тяжелыми неврологическими нарушениями по сравнению с пациентами с менее серьезными нарушениями через 48 ч после ишемического инсульта [84]. В моделях церебральной ишемии у мышей ЕРС участвовали в неоваскуляризации головного мозга [87]. Эти наблюдения повышают вероятность того, что ЕРС могут быть использованы в качестве терапевтического подхода для интенсификации восстановительных процессов, в том числе ангиогенного восстановления [61]. Однако точные механизмы вклада ЕРС в постнатальный ангиогенез еще предстоит выяснить. Сообщалось, что полученные из костного мозга ЕРС не включались в растущую сосудистую сеть взрослого человека [91]. Кроме того, было показано, что эндотелиальные предшественники костномозгового происхождения усиливают ангиогенный ответ на гипоксию без дифференциации в эндотелиальные клетки [56]. Эти данные предполагают, что ЕРС опосредуют ангиогенез косвенно через высвобождение факторов роста.

Таким образом, нейроваскулярные медиаторы охватывают очень широкий диапазон ответов после инсульта и участвуют в ангиогенезе и восстановлении мозга. При этом процессы, регулирующие ангиогенез зависят от баланса целого ряда факторов, стимулирующих и подавляющих те или иные этапы формирования сосудистой сети.

Считается, что усиление ангиогенеза является одной из стратегий, способствующих функциональному восстановлению после ишемического инсульта. Так, ангиогенез может сочетаться с разрастанием аксонов/нейрогенезом. Постишемический ангиогенез может способствовать ремоделированию нейронов, по крайней мере, двумя способами [35]. Во-первых, новые кровеносные сосуды, которые образуются после ишемии, участвуют в регуляции направления роста аксонов с помощью фактора роста эндотелия сосудов и ламинин/ β 1-интегрин-сигнального пути. Во-вторых, кровеносные сосуды усиливают нейроге-

нез в три этапа: 1) кровеносные сосуды усиливают пролиферацию нервных стволовых клеток/клеток-предшественников посредством экспрессии нескольких внеклеточных сигналов, 2) микрососуды поддерживают миграцию нервных стволовых клеток/клеток-предшественников в направлении перинфарктной зоны, поставляя кислород, питательные вещества и растворимые факторы, а также выступая в качестве скаффолдов для миграции, и 3) оксигенация, индуцированная ангиогенезом в ишемическом ядре, способствует дифференцировке мигрирующих нервных стволовых клеток/клеток-предшественников в зрелые нейроны. Таким образом, сопряжение областей ангиогенеза и окружающих тканей может представлять новую мишень для терапии патологии головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известная к настоящему времени информация об особенностях ангиогенеза в центральной нервной системе и способах его регуляции позволили разработать новые терапевтические подходы в области цереброваскулярных заболеваний. Однако отдельные особенности патофизиологических процессов ангиогенеза, которые наблюдаются при заболеваниях головного мозга, недостаточно изучены, а воздействия на молекулы-мишени и клетки-мишени не всегда приводят к ожидаемому результату. Это обуславливает потребность в дальнейшем изучении особенностей церебрального ангиогенеза, так как расширение сведений об особенностях механизмов регуляции и реализации ангиогенной функции церебральных эндотелиоцитов позволит разрабатывать и внедрять все более перспективные стратегии терапевтического ангиогенеза для лечения и профилактики патологических состояний головного мозга.

Работа выполнена при поддержке государственного задания Минздрава РФ на 2018–2020 гг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Кувачева Н.В., Моргунов А.В., Хилажева Е.Д., Бойцова Е.Б., Рузаева В.А., Шуваев А.Н., Малиновская Н.А., Пожиленкова Е.А., Салмина А.Б.* Особенности пролиферации клеток гематоэнцефалического барьера при подавлении активности HIF-1 in vitro // Сибирское медицинское обозрение. 2016. Т. 98. № 2. С. 51–56.
2. *Черток В.М., Захарчук Н.В., Черток А.Г.* Клеточно-молекулярные механизмы регуляции ангиогенеза в головном мозге // Журн. неврологии и психиатрии. 2017. № 8. С. 43–55.
3. *Abbott N.J., Rönnbäck L., Hansson E.* Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier // Nat. Rev. Neurosci. 2006. V. 7. № 1. P. 41–53.

4. *Amselgruber W.M., Schäfer M., Sinowatz F.* Angiogenesis in the bovine corpus luteum: an immunocytochemical and ultrastructural study // *Anat. Histol. Embryol.* 1999. V. 28. № 3. P. 157–166.
5. *Arai K., Jin G., Navaratna D., Lo E.H.* Brain angiogenesis in developmental and pathological processes: neurovascular injury and angiogenic recovery after stroke // *FEBS J.* 2009. V. 276. № 17. P. 4644–4652.
6. *Armulik A., Abramsson A., Betsholtz C.* Endothelial/pericyte interactions // *Circ. Res.* 2005. V. 97. № 6. P. 512–523.
7. *Armulik A., Genové G., Mäe M., Nisancioglu M.H., Wallgard E., Niaudet C., He L., Norlin J., Lindblom P., Strittmatter K., Johansson B.R., Betsholtz C.* Pericytes regulate the blood-brain barrier // *Nature.* 2010. V. 468. № 7323. P. 557–561.
8. *Arvidsson A., Kokaia Z., Lindvall O.* N-methyl-D-aspartate receptor-mediated increase of neurogenesis in adult rat dentate gyrus following stroke // *Eur. J. Neurosci.* 2001. V. 14. № 1. P. 10–18.
9. *Bautch V.L., James J.M.* Neurovascular development: the beginning of a beautiful friendship // *Cell Adh. Migr.* 2009. V. 3. № 2. P. 199–204.
10. *Becerra-Calixto A., Cardona-Gomez G.P.* The role of astrocytes in neuroprotection after brain stroke: potential in cell therapy // *Front. Mol. Neurosci.* 2017. V. 10. P. 88.
11. *Bell R.D., Winkler E.A., Sagare A.P., Singh I., LaRue B., Deane R., Zlokovic B.V.* Pericytes control key neurovascular functions and neuronal phenotype in the adult brain and during brain aging // *Neuron.* 2010. V. 68. № 3. P. 409–427.
12. *Ben-Zvi A., Lacoste B., Kur E., Andreone B.J., Mayshar Y., Yan H., Gu C.* Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood-brain barrier // *Nature.* 2014. V. 509. № 7501. P. 507–511.
13. *Blanco R., Gerhardt H.* VEGF and Notch in tip and stalk cell selection // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013. V. 3. № 1. P. a006569.
14. *Blinder P., Tsai P.S., Kaufhold J.P., Knutsen P.M., Suhl H., Kleinfeld D.* The cortical angiome: an interconnected vascular network with noncolumnar patterns of blood flow // *Nat. Neurosci.* 2013. V. 16. № 7. P. 889–897.
15. *Bozoyan L., Khlgatyan J., Saghatelyan A.* Astrocytes control the development of the migration-promoting vasculature scaffold in the postnatal brain via VEGF signaling // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. № 5. P. 1687–1704.
16. *Burri P.H., Hlushchuk R., Djonov V.* Intussusceptive angiogenesis: its emergence, its characteristics, and its significance // *Dev. Dyn.* 2004. V. 231. № 3. P. 474–488.
17. *Cardoso F.L., Brites D., Brito M.A.* Looking at the blood-brain barrier: molecular anatomy and possible investigation approaches // *Brain Res. Rev.* 2010. V. 64. № 2. P. 328–363.
18. *Carmeliet P., Tessier-Lavigne M.* Common mechanisms of nerve and blood vessel wiring // *Nature.* 2005. V. 436. № 7048. P. 193–200.
19. *Chen J., Luo Y., Hui H., Cai T., Huang H., Yang F., Feng J., Zhang J., Yan X.* CD146 coordinates brain endothelial cell-pericyte communication for blood-brain barrier development // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017. V. 114. № 36. P. E7622–E7631.
20. *Clayton J.A., Chalothorn D., Faber J.E.* Vascular endothelial growth factor-A specifies formation of native collaterals and regulates collateral growth in ischemia // *Circ. Res.* 2008. V. 103. № 9. P. 1027–1036.
21. *Coelho-Santos V., Shih A.Y.* Postnatal development of cerebrovascular structure and the neuroglial unit // *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* 2020. V. 9. № 2. P. e363.
22. *Daneman R., Agalliu D., Zhou L., Kuhnert F., Kuo C.J., Barres B.A.* Wnt/beta-catenin signaling is required for CNS, but not non-CNS, angiogenesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. № 2. P. 641–646.
23. *Daneman R., Zhou L., Kebede A.A., Barres B.A.* Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis // *Nature.* 2010. V. 468. № 7323. P. 562–566.
24. *Eilken H.M., Diéguez-Hurtado R., Schmidt I., Nakayama M., Jeong H.W., Arf H., Adams S., Ferrara N., Adams R.H.* Pericytes regulate VEGF-induced endothelial sprouting through VEGFR1 // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. № 1. P. 574.
25. *Ek C.J., Wong A., Liddelov S.A., Johansson P.A., Dziegielewska K.M., Saunders N.R.* Efflux mechanisms at the developing brain barriers: ABC-transporters in the fetal and postnatal rat // *Toxicol. Lett.* 2010. V. 197. № 1. P. 51–59.
26. *Fagan S.C., Hess D.C., Hohnadel E.J., Pollock D.M., Ergul A.* Targets for vascular protection after acute ischemic stroke // *Stroke.* 2004. V. 35. № 9. P. 2220–2225.
27. *Fantin A., Vieira J.M., Gestri G., Denti L., Schwarz Q., Prykhodzhiy S., Peri F., Wilson S.W., Ruhrberg C.* Tissue macrophages act as cellular chaperones for vascular anastomosis downstream of VEGF-mediated endothelial tip cell induction // *Blood.* 2010. V. 116. № 5. P. 829–840.
28. *Forsythe J.A., Jiang B.H., Iyer N.V., Agani F., Leung S.W., Koos R.D., Semenza G.L.* Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1 // *Mol. Cell Biol.* 1996. V. 16. № 9. P. 4604–4613.
29. *Gautam J., Yao Y.* Roles of pericytes in stroke pathogenesis // *Cell Transplant.* 2018. V. 27. № 12. P. 1798–1808.
30. *Ge W.P., Miyawaki A., Gage F.H., Jan Y.N., Jan L.Y.* Local generation of glia is a major astrocyte source in postnatal cortex // *Nature.* 2012. V. 484. № 7394. P. 376–380.
31. *Gerhardt H., Golding M., Fruttiger M., Ruhrberg C., Lundkvist A., Abramsson A., Jeltsch M., Mitchell C., Alitalo K., Shima D., Betsholtz C.* VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia // *J. Cell Biol.* 2003. V. 161. № 6. P. 1163–1177.
32. *Gould D.B., Phalan F.C., Breedveld G.J., van Mil S.E., Smith R.S., Schimenti J.C., Aguglia U., van der Knaap M.S., Heutink P., John S.W.* Mutations in Col4a1 cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly // *Science.* 2005. V. 308. № 5725. P. 1167–1171.
33. *Hansen T.M., Moss A.J., Brindle N.P.* Vascular endothelial growth factor and angiopoietins in neurovascular

- regeneration and protection following stroke // *Curr. Neurovasc. Res.* 2008. V. 5. № 4. P. 236–245.
34. *Hartmann D.A., Underly R.G., Grant R.I., Watson A.N., Lindner V., Shih A.Y.* Pericyte structure and distribution in the cerebral cortex revealed by high-resolution imaging of transgenic mice // *Neurophotonics.* 2015. V. 2. № 4. P. 041402.
 35. *Hatakeyama M., Ninomiya I., Kanazawa M.* Angiogenesis and neuronal remodeling after ischemic stroke // *Neural. Regen. Res.* 2020. V. 15. № 1. P. 16–19.
 36. *Hayashi T., Noshita N., Sugawara T., Chan P.H.* Temporal profile of angiogenesis and expression of related genes in the brain after ischemia // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2003. V. 23. № 2. P. 166–180.
 37. *Hellström M., Gerhardt H., Kalén M., Li X., Eriksson U., Wolburg H., Betsholtz C.* Lack of pericytes leads to endothelial hyperplasia and abnormal vascular morphogenesis // *J. Cell Biol.* 2001. V. 153. № 3. P. 543–554.
 38. *Hellström M., Kalén M., Lindahl P., Abramsson A., Betsholtz C.* Role of PDGF-B and PDGFR-beta in recruitment of vascular smooth muscle cells and pericytes during embryonic blood vessel formation in the mouse // *Development.* 1999. V. 126. № 14. P. 3047–3055.
 39. *Inestrosa N.C., Varela-Nallar L.* Wnt signalling in neuronal differentiation and development // *Cell Tissue Res.* 2015. V. 359. № 1. P. 215–223.
 40. *Kim B.W., Choi M., Kim Y.S., Park H., Lee H.R., Yun C.O., Kim E.J., Choi J.S., Kim S., Rhim H., Kaang B.K., Son H.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling regulates hippocampal neurons by elevation of intracellular calcium and activation of calcium/calmodulin protein kinase II and mammalian target of rapamycin // *Cell Signal.* 2008. V. 20. № 4. P. 714–725.
 41. *Kim J.Y., Park J., Chang J.Y., Kim S.H., Lee J.E.* Inflammation after ischemic stroke: the role of leukocytes and glial cells // *Exp. Neurobiol.* 2016. V. 25. № 5. P. 241–251.
 42. *Kuan C.Y., Burke R.E.* Targeting the JNK signaling pathway for stroke and Parkinson's diseases therapy // *Curr. Drug Targets. CNS Neurol. Disord.* 2005. V. 4. № 1. P. 63–67.
 43. *Lacoste B., Comin C.H., Ben-Zvi A., Kaeser P.S., Xu X., Costa L. da F., Gu C.* Sensory-related neural activity regulates the structure of vascular networks in the cerebral cortex // *Neuron.* 2014. V. 83. № 5. P. 1117–1130.
 44. *Lee H.S., Han J., Bai H.J., Kim K.W.* Brain angiogenesis in developmental and pathological processes: regulation, molecular and cellular communication at the neurovascular interface // *FEBS J.* 2009. V. 276. № 17. P. 4622–4635.
 45. *Lee S., Jilani S.M., Nikolova G.V., Carpizo D., Iruela-Arispe M.L.* Processing of VEGF-A by matrix metalloproteinases regulates bioavailability and vascular patterning in tumors // *J. Cell Biol.* 2005. V. 169. № 4. P. 681–691.
 46. *Lindahl P., Johansson B.R., Levéen P., Betsholtz C.* Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice // *Science.* 1997. V. 277. № 5323. P. 242–245.
 47. *Lindblom P., Gerhardt H., Liebner S., Abramsson A., Enge M., Hellstrom M., Backstrom G., Fredriksson S., Landegren U., Nystrom H.C., Bergstrom G., Dejana E., Ostman A., Lindahl P., Betsholtz C.* Endothelial PDGF-B retention is required for proper investment of pericytes in the microvessel wall // *Genes Dev.* 2003. V. 17. № 15. P. 1835–1840.
 48. *Lucitti J.L., Tarte N.J., Faber J.E.* Chloride intracellular channel 4 is required for maturation of the cerebral collateral circulation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015. V. 309. № 7. P. H1141–H1150.
 49. *Lunde L.K., Camassa L.M., Hoddevik E.H., Khan F.H., Ottersen O.P., Boldt H.B., Amiry-Moghaddam M.* Postnatal development of the molecular complex underlying astrocyte polarization // *Brain Struct. Funct.* 2015. V. 220. № 4. P. 2087–2101.
 50. *Ma S., Kwon H.J., Huang Z.* A functional requirement for astroglia in promoting blood vessel development in the early postnatal brain // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 10. P. e48001.
 51. *Menezes M.J., McClenahan F.K., Leiton C.V., Aranmolate A., Shan X., Colognato H.* The extracellular matrix protein laminin alpha2 regulates the maturation and function of the blood-brain barrier // *J. Neurosci.* 2014. V. 34. № 46. P. 15260–15280.
 52. *Miura S., Matsuo Y., Saku K.* Jun N-terminal kinase inhibitor blocks angiogenesis by blocking VEGF secretion and an MMP pathway // *J. Atheroscler. Thromb.* 2008. V. 15. № 2. P. 69–74.
 53. *Moskowitz M.A., Lo E.H., Iadecola C.* The science of stroke: mechanisms in search of treatments // *Neuron.* 2010. V. 67. № 2. P. 18–198.
 54. *Nayak D., Roth T.L., McGavern D.B.* Microglia development and function // *Annu. Rev. Immunol.* 2014. V. 32. P. 367–402.
 55. *Ogunshola O.O., Stewart W.B., Mihalcik V., Solli T., Madri J.A., Ment L.R.* Neuronal VEGF expression correlates with angiogenesis in postnatal developing rat brain // *Brain Res. Dev. Brain Res.* 2000. V. 119. № 1. P. 139–153.
 56. *O'Neill T.J. 4th, Wamhoff B.R., Owens G.K., Skalak T.C.* Mobilization of bone marrow-derived cells enhances the angiogenic response to hypoxia without transdifferentiation into endothelial cells // *Circ. Res.* 2005. V. 97. № 10. P. 1027–1035.
 57. *Patel A.R., Ritzel R., McCullough L.D., Liu F.* Microglia and ischemic stroke: a double-edged sword // *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2013. V. 5. № 2. P. 73–90.
 58. *Payne L.B., Zhao H., James C.C., Darden J., McGuire D., Taylor S., Smyth J.W., Chappell J.C.* The pericyte microenvironment during vascular development // *Microcirculation.* 2019. V. 26. № 8. P. e12554.
 59. *Reynolds L.P., Grazul-Bilska A.T., Redmer D.A.* Angiogenesis in the corpus luteum // *Endocrine.* 2000. V. 12. № 1. P. 1–9.
 60. *Risser L., Plouraboué F., Cloetens P., Fonta C.* A 3D-investigation shows that angiogenesis in primate cerebral cortex mainly occurs at capillary level // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2009. V. 27. № 2. P. 185–196.
 61. *Rouhl R.P., van Oostenbrugge R.J., Damoiseaux J., Terwaert J.W., Lodder J.* Endothelial progenitor cell research in stroke: a potential shift in pathophysiological and therapeutical concepts // *Stroke.* 2008. V. 39. № 7. P. 2158–2165.

62. Ryan H.E., Lo J., Johnson R.S. HIF-1 alpha is required for solid tumor formation and embryonic vascularization // *EMBO J.* 1998. V. 17. № 11. P. 3005–3015.
63. Rymo S.F., Gerhardt H., Wolfhagen Sand F., Lang R., Úv A., Betsholtz C. A two-way communication between microglial cells and angiogenic sprouts regulates angiogenesis in aortic ring cultures // *PLoS One.* 2011. V. 6. № 1. P. e15846.
64. Shim J.W., Madsen J.R. VEGF signaling in neurological disorders // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. № 1. P. 275.
65. Sobrino T., Hurtado O., Moro M.A., Rodríguez-Yáñez M., Castellanos M., Brea D., Moldes O., Blanco M., Arenillas J.F., Leira R., Dávalos A., Lizasoain I., Castillo J. The increase of circulating endothelial progenitor cells after acute ischemic stroke is associated with good outcome // *Stroke.* 2007. V. 38. № 10. P. 2759–2764.
66. Stichel C.C., Muller C.M., Zilles K. Distribution of glial fibrillary acidic protein and vimentin immunoreactivity during rat visual cortex development // *J. Neurocytol.* 1991. V. 20. № 2. P. 97–108.
67. Sun Y., Jin K., Xie L., Childs J., Mao X.O., Logvinova A., Greenberg D.A. VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia // *J. Clin. Invest.* 2003. V. 111. № 12. P. 1843–1851.
68. Sweeney M.D., Ayyadurai S., Zlokovic B.V. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways // *Nat. Neurosci.* 2016. V. 19. № 6. P. 771–783.
69. Taguchi A., Matsuyama T., Moriwaki H., Hayashi T., Hayashida K., Nagatsuka K., Todo K., Mori K., Stern D.M., Soma T., Naritomi H. Circulating CD34-positive cells provide an index of cerebrovascular function // *Circulation.* 2004. V. 109. № 24. P. 2972–2975.
70. Tammela T., Zarkada G., Nurmi H., Jakobsson L., Heinolainen K., Tvorogov D., Zheng W., Franco C.A., Murtomäki A., Aranda E., Miura N., Ylä-Herttuala S., Fruttiger M., Mäkinen T., Eichmann A., Pollard J.W., Gerhardt H., Alitalo K. VEGFR-3 controls tip to stalk conversion at vessel fusion sites by reinforcing notch signaling // *Nat. Cell Biol.* 2011. V. 13. № 10. P. 1202–1213.
71. Tata M., Ruhrberg C., Fantin A. Vascularisation of the central nervous system // *Mech. Dev.* 2015. V. 138. P. 26–36.
72. Teichert M., Milde L., Holm A., Stanicek L., Gengenbacher N., Savant S., Ruckdeschel T., Hasanov Z., Srivastava K., Hu J., Hertel S., Bartol A., Schlereth K., Augustin H.G. Pericyte-expressed Tie2 controls angiogenesis and vessel maturation // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. P. 16106.
73. Terasaki Y., Liu Y., Hayakawa K., Pham L.D., Lo E.H., Ji X., Arai K. Mechanisms of neurovascular dysfunction in acute ischemic brain // *Curr. Med. Chem.* 2014. V. 21. № 18. P. 2035–2042.
74. Thyboll J., Kortessmaa J., Cao R., Soininen R., Wang L., Iivanainen A., Sorokin L., Risling M., Cao Y., Tryggvason K. Deletion of the laminin alpha4 chain leads to impaired microvessel maturation // *Mol. Cell Biol.* 2002. V. 22. № 4. P. 1194–1202.
75. Tran C.H.T., Peringod G., Gordon G.R. Astrocytes integrate behavioral state and vascular signals during functional hyperemia // *Neuron.* 2018. V. 100. № 5. P. 1133–1148.e3.
76. Tsai P.S., Kaufhold J.P., Blinder P., Friedman B., Drew P.J., Karten H.J., Lyden P.D., Kleinfeld D. Correlations of neuronal and microvascular densities in murine cortex revealed by direct counting and colocalization of nuclei and vessels // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. № 46. P. 14553–14570.
77. Uchida C., Gee E., Ispanovic E., Haas T.L. JNK as a positive regulator of angiogenic potential in endothelial cells // *Cell Biol. Int.* 2008. V. 32. № 7. P. 769–776.
78. Waetzig V., Zhao Y., Herdegen T. The bright side of JNKs-multitasking mediators in neuronal sprouting, brain development and nerve fiber regeneration // *Prog. Neurobiol.* 2006. V. 80. № 2. P. 84–97.
79. Wälchli T., Pernet V., Weinmann O., Shiu J.Y., Guzik-Kornacka A., Decrey G., Yüksel D., Schneider H., Vogel J., Ingber D.E., Vogel V., Frei K., Schwab M.E. Nogo-A is a negative regulator of CNS angiogenesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013. V. 110. № 21. P. E1943–1952.
80. Wälchli T., Ulmann-Schuler A., Hintermüller C., Meyer E., Stampanoni M., Carmeliet P., Emmert M.Y., Bozinov O., Regli L., Schwab M.E., Vogel J., Hoerstrup S.P. Nogo-A regulates vascular network architecture in the postnatal brain // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017. V. 37. № 2. P. 614–631.
81. Wang Y., Kilic E., Kilic U., Weber B., Bassetti C.L., Marti H.H., Hermann D.M. VEGF overexpression induces post-ischaemic neuroprotection, but facilitates haemodynamic steal phenomena // *Brain.* 2005. V. 128. P. 52–63.
82. Whiteus C., Freitas C., Grutzendler J. Perturbed neural activity disrupts cerebral angiogenesis during a postnatal critical period // *Nature.* 2014. V. 505. № 7483. P. 407–411.
83. Yao Y., Chen Z.L., Norris E.H., Strickland S. Astrocytic laminin regulates pericyte differentiation and maintains blood brain barrier integrity // *Nat. Commun.* 2014. V. 5. P. 3413.
84. Yip H.K., Chang L.T., Chang W.N., Lu C.H., Liou C.W., Lan M.Y., Liu J.S., Youssef A.A., Chang H.W. Level and value of circulating endothelial progenitor cells in patients after acute ischemic stroke // *Stroke.* 2008. V. 39. № 1. P. 69–74.
85. Zeller K., Vogel J., Kuschinsky W. Postnatal distribution of Glut1 glucose transporter and relative capillary density in blood-brain barrier structures and circumventricular organs during development // *Brain Res. Dev. Brain Res.* 1996. V. 91. № 2. P. 200–208.
86. Zhang H., Prabhakar P., Sealock R., Faber J.E. Wide genetic variation in the native pial collateral circulation is a major determinant of variation in severity of stroke // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010. V. 30. № 5. P. 923–934.
87. Zhang Z.G., Zhang L., Jiang Q., Chopp M. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in cerebral neovascularization after focal cerebral ischemia in the adult mouse // *Circ. Res.* 2002. V. 90. № 3. P. 284–288.

88. Zhang Z.G., Zhang L., Jiang Q., Zhang R., Davies K., Powers C., Bruggen Nv., Chopp M. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain // *J. Clin. Invest.* 2000. V. 106. № 7. P. 829–838.
89. Zhao B.Q., Wang S., Kim H.Y., Storrie H., Rosen B.R., Mooney D.J., Wang X., Lo E.H. Role of matrix metalloproteinases in delayed cortical responses after stroke // *Nat. Med.* 2006. V. 12. № 4. P. 441–445.
90. Zhou Y., Wang Y., Tischfield M., Williams J., Smallwood P.M., Rattner A., Taketo M.M., Nathans J. Canonical WNT signaling components in vascular development and barrier formation // *J. Clin. Invest.* 2014. V. 124. № 9. P. 3825–3846.
91. Ziegelhoeffer T., Fernandez B., Kostin S., Heil M., Voswinckel R., Helisch A., Schaper W. Bone marrow-derived cells do not incorporate into the adult growing vasculature // *Circ. Res.* 2004. V. 94. № 2. P. 230–238.

Mechanisms of Cerebral Angiogenesis in Normal Conditions and Cerebral Pathology

Yu. A. Uspenskaya^{1, 2, *}, A. V. Morgun¹, E. D. Osipova¹,
E. A. Pozhilenkova¹, A. B. Salmina¹

¹Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, V.F. Voino-Yasenetsky
Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, 660022 Russia

²Krasnoyarsk State Agrarian University, Krasnoyarsk, 660049 Russia

*e-mail: yulia.uspenskaya@mail.ru

Abstract—The review contains data on the features of brain microcirculation system. The development and maturation of brain microvasculature includes a complex interaction between endothelial cells, which is regulated by all other types of brain cells (pericytes, astrocytes, microglia, neurons). We discuss mechanisms of pericyte participation in the assembly of neurovascular unit, the functional significance of vascular basement membrane in angiogenesis, the role of astrocytes in barrierogenesis and vascular remodeling, and microglia participation during the formation of new vascular connections. The review is focused on the mechanisms of cerebral angiogenesis regulation in normal conditions and clarifies the features of angiogenesis in cerebrovascular diseases.

Keywords: angiogenesis, brain, pericyte, astrocyte, microglia, vascular basement membrane, cerebrovascular diseases