

УДК 616.379-008.64-06:617.586-021.4-002-073.916-079.4  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-77-85>

## Гетерогенность динамики VEGF в остром периоде ишемического инсульта: взаимосвязь с тяжестью заболевания и краткосрочными исходами

Кучерова К.С.<sup>1</sup>, Королёва Е.С.<sup>1</sup>, Алифорова В.М.<sup>1</sup>, Бойко А.С.<sup>2</sup>,  
Бразовская Н.Г.<sup>1</sup>, Иванова С.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный  
исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук  
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

### РЕЗЮМЕ

**Цель:** оценка динамики сывороточного уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в контексте клинического и функционального восстановления, с акцентом на различия между патогенетическими подтипами и тяжестью заболевания.

**Материалы и методы.** Исследуемая выборка составила 114 пациентов с ишемическим инсультом головного мозга. Группы пациентов: 1-я группа – легкий инсульт ( $n = 57$  пациентов), 2-я группа – средней степени тяжести ( $n = 25$  пациентов), 3-я группа – тяжелый инсульт ( $n = 32$  пациента). Период наблюдения: 14 сут. Точки наблюдения: I – первые 48–72 ч от начала заболевания; II – 14-е сут. Оценочные шкалы: шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS), модифицированная шкала Рэнкина (mRS). Уровень VEGF определяли в сыворотке крови на мультиплексном анализаторе. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 13.0.

**Результаты.** У пациентов 1-й и 2-й групп обнаружено статистически значимое снижение количества баллов по шкалам NIHSS и mRS ( $p < 0,001$ ) в динамике наблюдения, у пациентов 3-й группы значимых изменений не выявлено ( $p = 0,157$  и  $p = 0,315$  соответственно). Уровень VEGF в группе сравнения не показал достоверных различий относительно пациентов в I ( $p_{z-1} = 0,73$ ;  $p_{z-2} = 0,738$ ;  $p_{z-3} = 0,129$ ) и во II точке наблюдения ( $p_{z-1} = 0,66$ ;  $p_{z-2} = 0,817$ ;  $p_{z-3} = 0,276$ ). Анализ динамики маркера выявил увеличение уровня VEGF между I и II точками наблюдения у пациентов 3-й группы ( $p = 0,021$ ),  $\Delta$ VEGF положительно коррелировала с более высоким баллом по шкале NIHSS в I точке ( $r = 0,691$ ;  $p = 0,027$ ). Корреляционных взаимосвязей в 1-й группе ( $p_{I-II} = 0,078$ ,  $r_{\Delta\text{VEGF-NIHSS}_I} = -0,294$ ;  $p_{\Delta\text{VEGF-NIHSS}_I} = 0,237$ ) и 2-й группе пациентов ( $p_{I-II} = 0,285$ ;  $r_{\Delta\text{VEGF-NIHSS}_I} = -0,305$ ;  $p_{\Delta\text{VEGF-NIHSS}_I} = 0,392$ ) не выявлено.

**Заключение.** Гетерогенность патогенеза ишемического инсульта снижает прогностическую ценность VEGF как изолированного биомаркера. Необходим комплексный анализ временных закономерностей регуляции VEGF и других ангиогенных факторов для понимания динамики сосудистого ремоделирования и прогнозирования исходов ишемического инсульта головного мозга.

**Ключевые слова:** фактор роста эндотелия сосудов, ангиогенез, биомаркер, прогноз, клиническое восстановление

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

✉ Кучерова Кристина Сергеевна, [kristyajka@ya.ru](mailto:kristyajka@ya.ru)

**Соответствие принципам этики.** До включения в исследование все субъекты или их ближайшие родственники были осведомлены о характере, целях, возможных рисках исследования и дали добровольное информированное письменное согласие на участие. Протокол клинического исследования разработан в соответствии с требованиями Национального стандарта РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» GCP (2005 г.) Good Clinical Practice и одобрен этическим комитетом СибГМУ (заключение № 8565/1 от 21.01.2021).

**Для цитирования:** Кучерова К.С., Королёва Е.С., Алифирова В.М., Бойко А.С., Бразовская Н.Г., Иванова С.А. Гетерогенность динамики VEGF в остром периоде ишемического инсульта: взаимосвязь с тяжестью заболевания и краткосрочными исходами. *Бюллетень сибирской медицины.* 2026;26(1):77–85. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-77-85>.

## Heterogeneity of VEGF dynamics in the acute period of ischemic stroke: association with disease severity and short-term outcomes

Kucheroва K.S.<sup>1</sup>, Koroleva E.S.<sup>1</sup>, Alifirova V.M.<sup>1</sup>, Boiko A.S.<sup>2</sup>, Brazovskaya N.G.<sup>1</sup>, Ivanova S.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University (SSMU)

2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

4 Aleutskaya St., 634014 Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** To evaluate serum vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in the dynamics of the acute period of ischemic stroke in patients during clinical and functional recovery.

**Material and methods.** The study included 114 patients with ischemic stroke. Patient groups were the following: Group 1 – mild stroke ( $n = 57$  patients), Group 2 – moderate stroke ( $n = 25$  patients), Group 3 – severe stroke ( $n = 32$  patients). Observation period was 14 days. Observation points included: I – the first 48–72 hours from the onset of the disease; II – the 14<sup>th</sup> day. We used the following assessment scales National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) and the modified Rankin Scale (mRS). VEGF was determined in blood serum on a multiplex analyzer. Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 13.0 software package.

**Results.** Patients of groups 1 and 2 showed a statistically significant decrease in points on the NIHSS and mRS scales ( $p < 0.001$ ) in the dynamics of observation, in patients of group 3 no significant changes were found ( $p = 0.157$  and  $p = 0.315$ , respectively). VEGF in the comparison group did not show reliable differences relative to patients at points I ( $p_{z-1} = 0.73$ ,  $p_{z-2} = 0.738$ ,  $p_{z-3} = 0.129$ ) and II of observation ( $p_{z-1} = 0.66$ ,  $p_{z-2} = 0.817$ ,  $p_{z-3} = 0.276$ ). Analysis of the dynamics of the marker revealed an increase in VEGF between points I and II of observation in group 3 ( $p = 0.021$ ),  $\Delta$ VEGF positively correlated with a higher score on the NIHSS scale at point I ( $r = 0.691$ ;  $p = 0.027$ ). No correlation relationships were found in group 1 ( $p_{I-II} = 0.078$ ,  $r_{\Delta\text{VEGF-NIHSS}_I} = -0.294$ ;  $p_{\Delta\text{VEGF-NIHSS}_I} = 0.237$ ) and group 2 patients ( $p_{I-II} = 0.285$ ,  $r_{\Delta\text{VEGF-NIHSS}_I} = -0.305$ ;  $p_{\Delta\text{VEGF-NIHSS}_I} = 0.392$ ).

**Conclusion.** Heterogeneity of ischemic stroke pathogenesis reduces the prognostic value of VEGF as an isolated biomarker. A comprehensive analysis of the temporal patterns of VEGF regulation and other angiogenic factors is needed to understand the dynamics of vascular remodeling and predict the outcomes of ischemic stroke.

**Keywords:** vascular endothelial growth factor, angiogenesis, biomarker, prognosis, clinical recovery

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

**Source of financing.** The authors declare that they received no funding for this study.

**Conformity with the principles of ethics.** The clinical trial protocol was developed in accordance with the requirements of the Russian National Standard P52379-2005 “Good Clinical Practice” (2005) Good Clinical Practice and approved by the Ethics Committee of Siberian State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Minutes No. 8565/1 dated January 21, 2021). Prior to inclusion in the study, all subjects or their immediate family members were informed of the nature, objectives, and potential risks of the study and provided voluntary informed written consent to participate.

**For citation:** Kucherova K.S., Koroleva E.S., Alifirova V.M.1, Boiko A.S., Brazovskaya N.G., Ivanova S.A. Heterogeneity of VEGF dynamics in the acute period of ischemic stroke: association with disease severity and short-term outcomes. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2026;26(1):77–85. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2026-1-77-85>.

## ВВЕДЕНИЕ

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) неизменно представляют собой одну из ключевых медико-социальных проблем в мире, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временной потери трудоспособности и первичной инвалидизации [1]. Научными сообществами постоянно разрабатываются и совершенствуются алгоритмы диагностики и тактики ведения пациентов с церебральной ишемией, однако на сегодняшний день остаются нерешенными вопросы прогнозирования клинических и функциональных исходов заболевания. Всестороннее понимание нейробиологических процессов, лежащих в основе ишемического инсульта, имеет решающее значение для создания инновационных диагностических, прогностических и терапевтических подходов. В последнее время особое внимание уделяется факторам роста, играющим ключевую роль в механизмах неоваскуляризации и восстановления ткани головного мозга после острой ишемии [2, 3].

Одним из ключевых факторов роста является фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), повышение уровня которого регулируется фактором, индуцируемым гипоксией (hypoxia-inducible factor, HIF) в ответ на острую ишемию головного мозга. При инсульте головного мозга VEGF экспрессируется на поверхности астроцитов, нейронов и эндотелиальных клеток в ядре инфаркта и области ишемической полутени. За пределами центральной нервной системы источниками VEGF являются различные клетки, включая макрофаги и тромбоциты [4]. В экспериментальных исследованиях на моделях острой церебральной ишемии у грызунов показано, что VEGF обладает плейотропным действием. С одной стороны, его активация запускает ангиогенез и оказывает нейропротективный эффект [5, 6]. С другой стороны, VEGF способствует разрушению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и повышенной проницаемости сосудов, что приводит к нарастанию отека головного мозга [7].

Несмотря на то, что VEGF исследуется в качестве прогностического маркера ишемического инсульта

еще с 1970-х гг. и накоплен значительный массив научных данных, до сих пор не достигнуто единого мнения о роли сосудистого фактора в клиническом и функциональном восстановлении. Научная работа R. Matsuo и соавт. в 2013 г. продемонстрировала устойчивое повышение плазменного уровня VEGF в течение 90-суточного периода ишемического инсульта у 171 пациента независимо от патогенетического подтипа ОНМК по сравнению с контрольной группой [8]. Напротив, метаанализ, проведенный A. Seidkhani-Nahal и соавт. в 2021 г., продемонстрировал, что сывороточный уровень VEGF в 1-е и 7-е сут острой церебральной ишемии статистически не отличался у 769 пациентов и 621 представителя контрольной группы [9].

Исследовательская группа A. Bhasin и соавт. в 2019 г. провела клиничко-лабораторное обследование 250 пациентов с ишемическим инсультом головного мозга с использованием шкалы инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) и модифицированной шкалы Рэнкин (The Modified Rankin Scale, mRS). В ходе работы авторы выявили взаимосвязь между уровнями VEGF и исходами заболевания на 7-е и 90-е сут церебральной ишемии [10].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время клинические данные относительно роли VEGF как потенциального маркера исходов ишемического инсульта головного мозга не позволяют сделать окончательных выводов. Изучение VEGF – ключевого фактора ангиогенеза и сосудистого ремоделирования в процессах восстановления пациентов с ишемическим инсультом – представляет значительный научный и практический интерес. Такие исследования важны как для понимания патогенетических механизмов церебральной ишемии, так и с точки зрения поиска новых эффективных инструментов прогнозирования реабилитационного потенциала для дальнейшего персонализированного подхода к лечению.

Цель исследования – оценка динамики сывороточного уровня VEGF у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в контексте клинического и функционального восстановления, с акцентом на различия между патогенетическими подтипами инсульта и тяжестью заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа выполнена на кафедре неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в сотрудничестве с лабораторией молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. В исследование включены 114 пациентов (51 женщина, 63 мужчины) с ишемическим инсультом головного мозга, госпитализированных в Региональный сосудистый центр ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» (РСЦ ОГАУЗ ТОКБ) в период 48–72 ч после появления очаговой неврологической симптоматики.

Средний возраст пациентов составил 65 (59; 70) лет. Диагноз ОНМК верифицирован в соответствии с клиническими критериями Всемирной организации здравоохранения и подтвержден данными нейровизуализации. Нозологическая форма заболевания установлена в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Информированное согласие получено от пациентов или их ближайших родственников до включения в

исследование. Критерии исключения: транзиторная ишемическая атака, геморрагический инсульт, ОНМК в анамнезе, поражение нервной системы прочей этиологии (травматическое, аутоиммунное, нейродегенеративное, неопластическое, эпилепсия), экстракраниальная патология (болезни соединительной ткани, костно-мышечной системы, наследственные заболевания, новообразования). Популяция пациентов была разделена на три группы в зависимости от выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS (L.B. Goldstein и соавт., 2011): 1-я группа – легкий инсульт (NIHSS = 1–6 баллов,  $n = 57$ ), 2-я группа – средней степени тяжести (NIHSS = 7–13 баллов,  $n = 25$ ), 3-я группа – тяжелый инсульт (NIHSS = 14–42 балла,  $n = 32$ ) [11]. Клинико-демографические показатели исследуемой когорты пациентов приведены в табл. 1. Группу сравнения составили 13 добровольцев, средний возраст 64 (58; 71) лет, не имеющих в анамнезе цереброваскулярных и других органических поражений центральной нервной системы, сопоставимых с исследуемой популяцией по полу, возрасту и кардиоваскулярным факторам риска.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика исследуемой популяции			
Параметр	1-я группа, $n = 57$	2-я группа, $n = 25$	3-я группа, $n = 32$
Пол, $n$ (%):			
– муж.	34 (59,6%)	12 (48%)	17 (53,1%)
– жен.	23 (40,4%)	13 (52%)	15 (46,9%)
Возраст, годы, $Me [Q_1; Q_3]$	65 [59; 69]	66 [59; 68]	69 [62; 74]
Индекс массы тела, $кг/м^2$ , $Me [Q_1; Q_3]$	28,26 [25,95; 30,85]	28,13 [25,25; 35,14]	27,99 [23,15; 31,22]
Артериальная гипертензия, $n$ (%)	57 (100%)	25 (100%)	32 (100%)
Атеросклероз аорты и клапанов сердца, $n$ (%)	45 (78,9%)	15 (60%)	20 (62,5%)
Сахарный диабет, $n$ (%)	12 (21,1 %)	6 (24%)	8 (25%)
ИБС, $n$ (%)	15 (26,3%)	7 (28%)	14 (43,8%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, $n$ (%)	6 (10,5%)	3 (12%)	5 (15,6%)
Стентирование и искусственные клапаны сердца, $n$ (%)	2 (3,5%)	1 (4%)	2 (6,3%)
Фибрилляция предсердий, $n$ (%)	13 (22,8%)	3 (12%)	13 (40,6%)
Дислипидемия, $n$ (%)	48 (84,2%)	19 (76%)	18 (56,25%)
Курение табака, $n$ (%)	15 (26,3%)	5 (20%)	2 (6,3%)
Пораженное полушарие головного мозга:			
– правое, $n$ (%)	29 (50,9%)	15 (60%)	16 (50%)
– левое, $n$ (%)	28 (49,1%)	9 (40%)	16 (50%)
Подтип инсульта в соответствии с критериями TOAST:			
– атеротромботический, $n$ (%)	8 (14%)	8 (32%)	10 (31,3%)
– кардиоэмболический, $n$ (%)	13 (22,8%)	3 (12%)	13 (40,6%)
– лакунарный, $n$ (%)	3 (5,3%)	1 (4%)	0
– другой установленной этиологии, $n$ (%)	0	0	0
– неустановленной этиологии, $n$ (%)	33 (57,9%)	13 (52%)	9 (28,1%)

Период наблюдения составил 14 сут. Точки наблюдения: I – острейший период инсульта (первые 48–72 ч), II – острый период (14-е сут заболевания). Неврологический дефицит оценивали по шкале NIHSS, функциональную инвалидность – по шкале mRS. В качестве исследуемого биологиче-

ского материала использовалась сыворотка крови пациентов. Концентрацию VEGF определяли на мультиплексном анализаторе MAGPIX (Luminex, США) с использованием панели HNDG3MAG-36K производства MILLIPLEX MAP (Merck, Darmstadt, Германия). Полученные результаты

выражались в пг/мл. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 13.0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 ( $p$  – достигнутый уровень значимости). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот встречаемости  $n$  (%), количественные и порядковые – в виде медианы и интерквартильного размаха  $Me [Q_1; Q_3]$ . Для сравнения нескольких независимых выборок применяли критерий Краскела – Уоллиса с последующим попарным сравнением при помощи критерия Манна – Уитни с поправкой Бонферрони; динамику изменений в двух временных точках оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Оценка взаимосвязи признаков проводилась при помощи непараметрического корреляционного анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведенного исследования пациенты в I точке наблюдения продемонстрировали значимые различия по степени выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS и функциональных нарушений по шкале mRs во всех группах.

У пациентов в 1-й и 2-й группах с инсультом легкой и средней степени тяжести обнаружено статистически достоверное снижение количества баллов по шкалам NIHSS и mRs ( $p_{I-II} < 0,001$ ), что свидетельствует о регрессе неврологического дефицита и функциональном восстановлении на 14-е сут заболевания (табл. 2). Умеренные положительные корреляционные взаимосвязи между  $\Delta$ NIHSS и  $\Delta$ mRs также подтверждают клиническое улучшение и функциональную независимость пациентов 1-й и 2-й групп во II точке наблюдения ( $r_1 = 0,645$ ;  $p_1 < 0,001$  и  $r_2 = 0,507$ ;  $p_2 = 0,001$  соответственно).

Таблица 2

Динамика клинических и лабораторных параметров при остром ишемическом инсульте в группах наблюдения							
Показатель	Группа пациентов			Сравнение			Межгрупповое сравнение, $p_{1,2,3}$
	1-я, $n = 57$	2-я, $n = 25$	3-я, $n = 32$	Оценка динамики, $p_{I-II}$			
				Группа			
				1-я	2-я	3-я	
mRs_I	3 [2; 3]	4 [4; 5]	5 [5; 5]	<0,001*	<0,001*	0,157	<0,001*
mRs_II	2 [1; 2]	4 [3; 4]	5 [5; 5]	<0,001*	<0,001*	0,157	<0,001*
NIHSS_I	4 [3; 5]	10 [2; 3]	18 [16; 21]	<0,001*	<0,001*	0,315	<0,001*
NIHSS_II	3 [2; 3]	7 [5; 8]	20 [12; 23]	<0,001*	<0,001*	0,315	<0,001*
VEGF_I пг/мл	83,0 [35,3; 113,6]	70,2 [47,6; 88,1]	53,5 [25,4; 90,6]	0,078	0,285	0,021*	0,377
VEGF_II пг/мл	90,3 [47,6; 150,2]	100,1 [64,8; 113,6]	110,9 [61,8; 228,2]	0,078	0,285	0,021*	0,724
$\Delta$ VEGF пг/мл	18 [-5; 53]	13 [5; 17]	68 [38; 105]				0,065

\*  $p < 0,05$

У пациентов 3-й группы с тяжелым инсультом значимых количественных изменений по исследуемым шкалам в точках наблюдения не выявлено (см. табл. 2). При этом  $\Delta$ NIHSS значимо коррелирует с mRs\_II, отражая степень инвалидизации пациентов с тяжелым инсультом при отсутствии зарегистрированного клинического улучшения на 14-е сут заболевания ( $r_3 = 0,418$ ;  $p_3 = 0,019$ ).

Концентрация VEGF в сыворотке крови лиц группы сравнения составила 70,2 [47,6; 138,6] пг/мл и статистически значимо не отличалась у пациентов исследуемых групп как в первые 48–72 ч ишемического инсульта ( $p_{z-1} = 0,73$ ;  $p_{z-2} = 0,738$ ;  $p_{z-3} = 0,129$ ), так и на 14-е сут ОНМК ( $p_{z-1} = 0,66$ ;  $p_{z-2} = 0,817$ ;  $p_{z-3} = 0,276$ ). Достоверных отличий содержания маркера в периферической крови пациентов с различной тяжестью ишемического инсульта также не обнаружено (см. табл. 2).

Сравнительный анализ во II точке наблюдения выявил достоверное повышение сывороточных концентраций VEGF в динамике острого периода у пациентов 3-й группы с тяжелым инсультом ( $p_{I-II} = 0,021$ ). При этом  $\Delta$ VEGF составила 68 [38; 105] пг/мл и положительно коррелировала с более высоким баллом по шкале NIHSS\_I ( $r = 0,691$ ;  $p = 0,027$ ).

В рамках исследования пациенты также были распределены по подтипам инсульта в соответствии с классификацией TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) [12]. В результате были сформированы следующие группы: атеротромботический инсульт ( $n = 26$ ), кардиоэмболический инсульт ( $n = 29$ ), а также объединенная группа, включающая пациентов с лакунарным инсультом и инсультом неуточненной этиологии ( $n = 59$ ), что обусловлено недостаточной численностью первой категории. Случаи

инсульта другой установленной этиологии в выборке не зарегистрированы.

Результаты сравнительного анализа показали, что в группе пациентов с кардиоэмболическим подтипом инсульта уровни VEGF в первые 48–72 ч заболевания были достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,039$ ).

Корреляционный анализ выявил значимые взаимосвязи между клинико-лабораторными параметрами исключительно в группе пациентов с атеротромботическим инсультом, где  $\Delta$ VEGF составила 10 [–22; 63] пг/мл и положительно коррелировала с показателем по шкале NIHSS как в I точке наблюдения ( $r = 0,754$ ;  $p = 0,012$ ), так и во II точке ( $r = 0,695$ ;  $p = 0,026$ ). Аналогичная корреляционная взаимосвязь выявлена между  $\Delta$ VEGF и mRs\_II ( $r = 0,695$ ;  $p = 0,026$ ). Полученные результаты свидетельствуют о наличии достоверной взаимосвязи между динамикой прироста VEGF, выраженностью неврологического дефицита и степенью функциональных нарушений к концу 14-суточного периода наблюдения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

При остром ишемическом повреждении головного мозга VEGF является одним из основных регуляторов ангиогенеза и нейрональной выживаемости, предопределяя клинический исход инсульта [13]. Иммуногистохимические исследования, проведенные на экспериментальных моделях окклюзии средней мозговой артерии у крыс, показали, что экспрессия VEGF в астроцитах в ядре ишемии увеличивается через 2 ч, а затем постепенно снижается в течение 6 ч. Повышение иммунореактивности VEGF в гипертрофированных астроцитах и эндотелиальных клетках было обнаружено и в зоне ишемической полутени через 24 ч от начала ишемии и сохранялось на протяжении 14 сут [14].

Результаты представленного исследования показали, что сывороточные концентрации VEGF у пациентов в течение первых 48–72 ч ишемического инсульта остаются на уровне, сопоставимом с группой сравнения. Вероятно, содержание нейробелка в периферической крови не отражает уровень экспрессии в очаге ишемии. Локально вырабатываемый в ткани головного мозга VEGF в ответ на ишемическое повреждение не достигает системного кровотока в равной концентрации в первые 48–72 ч, кумулируясь в зоне инфаркта. Кроме того, развивающийся при острой церебральной ишемии нейровоспалительный процесс может модулировать экспрессию VEGF, нивелируя его прогнозируемое повышение [15]. Проведенные клинические исследования, представленные в мировой литературе, демонстрируют

отрицательную корреляционную взаимосвязь между содержанием лейкоцитов и С-реактивного белка в сравнении с ангиогенными факторами роста, включая VEGF, что подтверждает гипотезу о негативном влиянии нейровоспалительных реакций на процессы ангиогенеза [16].

Особый интерес представляют различия в динамике VEGF в зависимости от подтипа ишемического инсульта. При кардиоэмболическом инсульте гипоксия развивается стремительно, что может привести к подавлению экспрессии VEGF из-за выраженного энергетического дефицита в нейронах и глиальных клетках. В отличие от атеротромботического инсульта, при котором окклюзия развивается постепенно, внезапное прекращение кровотока при кардиоэмболии ограничивает время активации HIF-1 $\alpha$  – ключевого регулятора синтеза VEGF. В результате в первые 48–72 ч кардиоэмболического инсульта VEGF-зависимые пути, вероятно, остаются функционально неактивными [17]. Дополнительным патогенетическим фактором, влияющим на экспрессию VEGF при кардиоэмболическом инсульте, является сопутствующая системная воспалительная реакция и состояние гиперкоагуляции, характерные для фибрилляции предсердий и других кардиальных источников эмболии. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов (в частности, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ ) в сочетании с маркерами активации коагуляционного каскада (такими, как D-димер) формируют микроокружение, подавляющее ангиогенные процессы, что дополнительно угнетает продукцию VEGF [18, 19]. В отличие от этого, атеротромботический инсульт, развивающийся на фоне прогрессирующего стеноза крупных церебральных артерий, характеризуется хронической гипоксией, которая индуцирует устойчивую компенсаторную экспрессию VEGF. При лакунарном инсульте, обусловленном поражением мелких артерий, ишемический ответ выражен минимально, что объясняет отсутствие значимых изменений уровня VEGF [20, 21].

Особого внимания заслуживает наблюдение, в котором пациенты с инсультом легкой и средней степени тяжести показали лучшие краткосрочные исходы ишемического инсульта на 14-е сут заболевания без значимого повышения VEGF в динамике. Выявленная закономерность может свидетельствовать о включении альтернативных сигнальных путей, регулирующих нейрональное восстановление и клинические исходы заболевания, не требующих сосудистого ремоделирования и значимого повышения экспрессии VEGF. Данные исследований последних лет поддерживают гипотезу о ключевой роли акти-

вазии механизмов нейрональной пластичности и, в частности, нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) в моторном восстановлении пациентов с ишемическим инсультом в течение первых 14 сут [22].

У пациентов с тяжелым ишемическим инсультом головного мозга на 14-е сут заболевания достоверное увеличение VEGF в отсутствие значимого клинического и функционального восстановления, вероятно, объясняется потребностью в непрерывной экспрессии VEGF в течение острого периода для стимуляции процессов ангиогенеза и нейрогенеза [23]. При этом процессы ангиогенеза могут проявлять ограниченную эффективность в восстановлении утраченных функций в краткосрочной перспективе. В случае тяжелого ОНМК, сопровождающегося более глубоким поражением проводящих путей, расположенных ниже очага ишемии, потребность в ангиогенезе для восстановления нарушенных функций предположительно выше по сравнению с инсультами легкой или средней степени тяжести. Вероятно, активация ангиогенных путей в ответ на нейрональное повреждение при острой ишемии ткани мозга требует определенного времени, чем объясняется отсутствие значимого повышения концентрации VEGF в периферической крови, свидетельствуя об отсроченной активации реакций сосудистого ремоделирования [24, 25]. Таким образом VEGF может быть потенциальным маркером функциональных исходов в более отдаленных периодах ишемического инсульта (конец острого, ранний восстановительный).

Выявленная взаимосвязь между приростом сывороточных уровней VEGF и ухудшением клинических и функциональных исходов при атеротромботическом инсульте может быть объяснена комплексом патофизиологических механизмов, характерных для данного подтипа ОНМК. Хронический характер атеросклеротического поражения сосудов создает условия для длительной гипоксии, что приводит к устойчивой активации HIF-1 $\alpha$  и непрерывной экспрессии VEGF. При этом развивается феномен сосудистого прекодиционирования, проявляющийся повышенной экспрессией рецепторов VEGF-R2 и изменением их чувствительности, что в сочетании с активацией матриксной металлопротеиназы-9, высвобождающей матрикс-связанный VEGF, создает предпосылки для усиления сосудистой проницаемости [26, 27].

Данные изменения способствуют развитию вазогенного отека за счет дестабилизации плотных контактов эндотелия, а также приводят к экстравазации провоспалительных цитокинов, что повышает риск геморрагической трансформации. Важно отметить, что при атеротромботическом поражении форми-

руется патологический ангиогенез с образованием функционально незрелых сосудов, что усугубляет ишемическое повреждение. Хронический характер гипоксии поддерживает постоянную активацию VEGF-зависимых сигнальных путей, что способствует пролонгированному повреждению ГЭБ и более выраженному неврологическому дефициту [20, 28]. Повышенная экспрессия VEGF у пациентов с атеротромботическим подтипом ишемического инсульта может служить маркером персистирующих патофизиологических процессов, включая прогрессирующее увеличение объема очага ишемии [29]. Это объясняет выявленную нами взаимосвязь прироста VEGF с худшими клиническими и функциональными исходами при данном патогенетическом подтипе ОНМК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гетерогенность патогенетических механизмов ишемического инсульта ограничивает прогностическую значимость уровня экспрессии VEGF как самостоятельного биомаркера в острый период заболевания. Прогностическая ценность VEGF ограничена вариабельностью ответа в зависимости от степени тяжести и патогенетического подтипа инсульта. Данное исследование подчеркивает необходимость изучения временной динамики регуляции VEGF и других ангиогенных факторов для понимания механизмов сосудистого ремоделирования и функционального восстановления после церебральной ишемии. Комплексный анализ VEGF в сочетании с другими нейроспецифичными белками может способствовать более точной оценке компенсаторных процессов при ишемическом инсульте и станет ценным инструментом для прогнозирования исходов заболевания.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Шамалов Н.А., Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Полунина О.С., Полунина Е.А. Анализ динамики основных типов инсульта и патогенетических вариантов ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3-2):5–10. DOI: 10.17116/jnevro20191190325.
2. Kini S., Memon F., Asgaonkar D. Outcome in survivors of middle cerebral artery territory ischemic stroke: can it be predicted? *Journal of the Association of Physicians of India*. 2019;67(4):46–50.
3. Moon S., Chang M.S., Koh S.H., Choi Y.K. Repair mechanisms of the neurovascular unit after ischemic stroke with a Focus on VEGF. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(16):8543. DOI: 10.3390/ijms22168543.
4. Guan W., Somanath P.R., Kozak A. Vascular protection by angiotensin receptor antagonism involves differential VEGF expression in both hemispheres after experimental stroke. *PLoS One*. 2011;6(9):24551. DOI: 10.1371/journal.pone.0024551.

5. Choi Y.H., Hsu M., Laaker C., Herbath M., Yang H., Cismaru P. et al. Dual role of Vascular Endothelial Growth Factor-C (VEGF-C) in post-stroke recovery. *bioRxiv*. 2023;8(30):555144. DOI: 10.1101/2023.08.30.555144.
6. Zhang W., Wu Y., Chen H., Yu D., Zhao J., Chen J. Neuroprotective effects of SOX5 against ischemic stroke by regulating VEGF/PI3K/AKT pathway. *Gene*. 2021;767(14):5148. DOI: 10.1016/j.gene.2020.145148.
7. Geiseler S.J., Morland C. The Janus Face of VEGF in Stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(5):1362. DOI: 10.3390/ijms19051362.
8. Matsuo R., Ago T., Kamouchi M. Clinical significance of plasma VEGF value in ischemic stroke - research for biomarkers in ischemic stroke (REBIOS) study. *BMC Neurology*. 2013;13:32. DOI: 10.1186/1471-2377-13-32.
9. Seidkhani-Nahal A., Khosravi A., Mirzaei A., Basati G., Abbasi M., Noori-Zadeh A. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in ischemic stroke patients: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Neurol. Sci.* 2021;42(5):1811–1820. DOI: 10.1007/s10072-020-04698-7.
10. Bhasin A., Srivastava M.V.P., Vivekanandhan S. Vascular endothelial growth factor as predictive biomarker for stroke severity and outcome; an evaluation of a new clinical module in acute ischemic stroke. *Neurology India*. 2019;67(5):1280–1285. DOI: 10.4103/0028-3886.271241
11. Goldstein L.B., Samsa G.P. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke*. 1997;28(2):307–310. DOI: 10.1161/01.str.28.2.307.
12. Adams H.P. Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35–41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.
13. 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: 10.54101/ACEN.2021.3.7.
14. Zhang Z.G., Zhang L., Tsang W. Correlation of VEGF and angiopoietin expression with disruption of blood-brain barrier and angiogenesis after focal cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002;22(4):379–392. DOI: 10.1097/00004647-200204000-00002.
15. Xu P., Zhang S., Kan X. Changes and roles of IL-17A, VEGF-A and TNF- $\alpha$  in patients with cerebral infarction during the acute phase and early stage of recovery. *Clin. Biochem.* 2022;107:67–72. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2022.05.001.
16. Golab-Janowska M., Paczkowska E., Machalinski B. Elevated inflammatory parameter levels negatively impact populations of circulating stem cells (CD133+), early endothelial progenitor cells (CD133+/VEGFR2+), and fibroblast growth factor in stroke patients. *Curr. Neurovasc. Res.* 2019;16(1):19–26. DOI: 10.2174/1567202616666190129164906.
17. Prodjohardjono A., Vidyanti A.N., Susianti N.A., Sudarmanta, Sutarni S., Setyopranoto I. Higher level of acute serum VEGF and larger infarct volume are more frequently associated with post-stroke cognitive impairment. *PLoS One*. 2020;15(10):239370. DOI: 10.1371/journal.pone.0239370.
18. Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World J. Clin. Cases*. 2015;3(5):418–429. DOI: 10.12998/wjcc.v3.i5.418.
19. Guo J., Tian M., Li Y. Exploring clinical indicator variations in stroke patients with multiple risk factors: focus on hypertension and inflammatory reactions. *Eur. J. Med. Res.* 2024;29(1):81. DOI: 10.1186/s40001-024-01653-6.
20. Ogata T., Dohgu S., Takano K., Inoue T., Arima H., Takata F. et al. Increased plasma VEGF levels in patients with cerebral large artery disease are associated with cerebral microbleeds. *Cerebrovasc. Dis. Extra*. 2019;9(1):25–30. DOI: 10.1159/000497215.
21. Ford B., Peela S., Roberts C. Secondary prevention of ischemic stroke: updated guidelines from AHA/ASA. *Am. Fam. Physician*. 2022;105(1):99–102.
22. Королева Е.С., Бразовская Н.Г., Левчук Л.А., Казаков С.Д., Ромадина Н.Ю., Алифирова В.М. Оценка уровней нейронспецифической енолазы и мозгового нейротрофического фактора на этапах реабилитации в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8 вып. 2):30–36. DOI: 10.17116/jnevro202012008230.
23. Kirby E.D., Kuwahara A.A., Messer R.L., Wyss-Coray T. Adult hippocampal neural stem and progenitor cells regulate the neurogenic niche by secreting VEGF. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015;112(13):4128–4133. DOI: 10.1073/pnas.1422448112.
24. Кучерова К.С., Королёва Е.С., Алифирова В.М. Роль VEGF в ангиогенезе и моторном восстановлении после ишемического инсульта. *Нейрохимия*. 2023;40(4):331–337. DOI: 10.31857/S1027813323040143.
25. Qin C., Yang S., Chu Y.H. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Sign. Transduct. Target. Ther.* 2022;7(1):215. DOI: 10.1038/s41392-022-01064-1.
26. Zhu T., Zhan L., Liang D., Hu J., Lu Z., Zhu X. et al. Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  mediates neuroprotection of hypoxic postconditioning against global cerebral ischemia. *J. Neuro-pathol. Exp. Neurol.* 2014;73(10):975–986. DOI: 10.1097/NEN.0000000000000118.
27. Wang X., Khalil R.A. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. *Adv. Pharmacol.* 2018;81:241–330. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.08.002.
28. Yang C., Hawkins K.E., Doré S., Candelario-Jalil E. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2019;316(2):135–153. DOI: 10.1152/ajpcell.00136.2018.
29. Slevin M., Krupinski J., Slowik A., Rubio F., Szczudlik A., Gaffney J. Activation of MAP kinase (ERK-1/ERK-2), tyrosine kinase and VEGF in the human brain following acute ischaemic stroke. *Neuroreport*. 2000;11(12):2759–2764. DOI:10.1097/00001756-200008210-00030.

## Вклад авторов

Кучерова К.С. – разработка концепции и дизайна, интерпретация данных. Королёва Е.С. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Алифирова В.М. – окончательное утверждение для публикации рукописи. Бойко А.С. – лабораторное исследование и анализ полученных результатов. Бразовская Н.Г. – статистическая обработка данных. Иванова С.А. – лабораторное исследование, окончательное утверждение рукописи для публикации.

## Информация об авторах

**Кучерова Кристина Сергеевна** – ассистент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск, [kristyajka@ya.ru](mailto:kristyajka@ya.ru), <https://orcid.org/0000-0003-4968-4012>

**Королёва Екатерина Сергеевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск, [kattorina@list.ru](mailto:kattorina@list.ru), <https://orcid.org/0000-0003-1911-166X>

**Алифирова Валентина Михайловна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск, [v\\_alifirova@mail.ru](mailto:v_alifirova@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>

**Бойко Анастасия Сергеевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, [anastasya-iv@yandex.ru](mailto:anastasya-iv@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7882-2093>

**Бразовская Наталия Георгиевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск, [brang@mail.ru](mailto:brang@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0706-9735>

**Иванова Светлана Александровна** – д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ; профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии, СибГМУ, г. Томск, [ivanovaniipz@gmail.com](mailto:ivanovaniipz@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-7078-323X>

(✉) **Кучерова Кристина Сергеевна**, [kristyajka@ya.ru](mailto:kristyajka@ya.ru)

Поступила в редакцию 26.06.2025;  
одобрена после рецензирования 23.09.2025;  
принята к публикации 16.10.2025