

## Иммуногистохимическая характеристика процессов ангиогенеза в ткани головного мозга при сахарном диабете 2 типа

Ю. Н. Авраменко\*

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

A – концепция и дизайн исследования; B – сбор данных; C – анализ и интерпретация данных; D – написание статьи; E – редактирование статьи; F – окончательное утверждение статьи

### Ключевые слова:

сахарный диабет, ангиогенез, VEGF, VEGFR-2, CD31, CD105.

Патология. 2020. Т. 17, № 1(48). С. 46-51

\*E-mail: juliya\_avramenko@ukr.net

**Цель работы** – изучить особенности иммуногистохимической экспрессии VEGF, VEGFR-2 и CD31, CD105 в коре головного мозга при сахарном диабете 2 типа.

**Материалы и методы.** Проведено патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование секционного материала ткани головного мозга в 3 группах наблюдений: I – условного контроля без сахарного диабета (СД) и цереброваскулярной патологии, II – умершие с дисциркуляторно-ишемической энцефалопатией (ДИЭ), III – умершие с фоновым СД 2 типа.

**Результаты.** Установлено возрастание экспрессии VEGF и VEGFR-2 и при дисциркуляторно-ишемической энцефалопатии, и у больных с сахарным диабетом 2 типа (VEGF в группе условного контроля – 0,337 (0,232; 0,617) %, в группе с ДИЭ – 0,713 (0,438; 1,304) %, в группе СД 2 типа – 1,003 (0,699; 1,631) %; VEGFR-2 в группе условного контроля – 0,916 (0,55; 1,56) %, в группе ДИЭ – 1,238 (0,76; 1,61) %, в группе СД 2 типа – 1,15 (0,58; 1,784) %). Установлено наличие прямой средней силы корреляции между уровнем экспрессии CD105 и VEGFR-2:  $r = 0,31$  ( $p < 0,05$ ) при СД 2 типа. Плотность распределения микрососудов достоверно возрастает в группе СД 2 типа. Установлено достоверное возрастание экспрессии CD105 в группе СД 2 типа (0,434 (0,265; 0,741) %) по сравнению с группой условного контроля (0,346 (0,263; 0,46) %). Между показателями уровня экспрессии CD31 и CD105 при ДИЭ и в группе СД 2 типа установлено наличие прямой средней силы корреляций: для группы с ДИЭ  $r = 0,41$ , для группы СД 2 типа  $r = 0,39$  ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** При СД 2 типа происходит активация ангиогенеза в коре головного мозга, что, вероятно, связано с активацией фактора транскрипции HIF-1 $\alpha$ .

### Ключові слова:

цукровий діабет, ангиогенез, VEGF, VEGFR-2, CD31, CD105.

Патологія. 2020. Т. 17, № 1(48). С. 46-51

## Імуногістохімічна характеристика процесів ангиогенезу у тканині головного мозку при цукровому діабеті 2 типу

Ю. М. Авраменко

**Мета роботи** – вивчити особливості імуногістохімічної експресії VEGF, VEGFR-2 і CD31, CD105 у корі головного мозку при цукровому діабеті 2 типу.

**Матеріали та методи.** Виконали патоморфологічне й імуногістохімічне дослідження секційного матеріалу тканини головного мозку у 3 групах спостережень: I – умовного контролю без цукрового діабету (ЦД) і цереброваскулярної патології, II – померлі з дисциркуляторно-ішемічною енцефалопатією (ДІЕ), III – померлі з ЦД 2 типу.

**Результати.** Встановили збільшення зростання експресії VEGF та VEGFR-2 і при дисциркуляторно-ішемічній енцефалопатії, й у хворих із фоновим цукровим діабетом 2 типу (VEGF у групі умовного контролю – 0,337 (0,232; 0,617) %, у групі з ДІЕ – 0,713 (0,438; 1,304) %, у групі ЦД 2 типу – 1,003 (0,699; 1,631) %; VEGFR-2 у групі умовного контролю – 0,916 (0,550; 1,56) %, у групі з ДІЕ – 1,238 (0,76; 1,61) %, у групі ЦД 2 типу – 1,15 (0,58; 1,784) %). Визначили пряму середньої сили кореляцію між рівнем експресії CD105 і VEGFR-2:  $r = 0,31$  при ЦД 2 типу. Щільність розподілу микросудин вірогідно збільшується у групі ЦД 2 типу. Виявили вірогідне збільшення експресії CD105 у групі з ЦД 2 типу (0,434 (0,265; 0,741) %) порівняно групою умовного контролю (0,346 (0,263; 0,46) %). Між показниками рівня експресії CD31 і CD105 при ДІЕ і у групі ЦД 2 типу наявна пряма середньої сили кореляція: для групи з ДІЕ  $r = 0,41$ , для групи ЦД 2 типу  $r = 0,39$  ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** При ЦД 2 типу відбувається активация ангиогенезу в корі головного мозку, що, ймовірно, пов'язано з активацией фактора транскрипції HIF-1 $\alpha$ .

### Key words:

diabetes mellitus, angiogenesis, VEGF, VEGFR-2, CD31, CD105.

Pathologia 2020; 17 (1), 46-51

## Immunohistochemical characteristics of the angiogenesis processes in brain tissue in diabetes mellitus type 2

Yu. M. Avramenko

**Aim** – to study the features of VEGF, VEGFR-2 and CD31, CD105 immunohistochemical expression in the cerebral cortex in diabetes mellitus type 2.

**Materials and methods.** Pathomorphological and immunohistochemical studies of the brain tissue section material were performed in 3 groups of observations: group I – control without DM and cerebrovascular pathology, group II – died with dyscirculatory-ischemic encephalopathy (DIE), group III – died with DM type 2.

**Results.** Increased expression of VEGF and VEGFR-2 was found both in dyscirculatory-ischemic encephalopathy and in patients with diabetes mellitus type 2 (VEGF in the control group – 0.337 (0.232; 0.617) %, in the group with DIE – 0.713 (0.438); 1.304) %, in the group with diabetes mellitus type 2 – 1.003 (0.699; 1.631) %; VEGFR-2 in the group of control – 0.916 (0.550; 1.56) %, in the group with DIE – 1.238 (0.76; 1.61) %, in the group with DM type 2 – 1.15 (0.58; 1.784) %. There is direct correlation between the level of expression of CD105 and VEGFR-2:  $r = 0.31$  for diabetes type 2. The distribution density of microvessels significantly increases in the group with DM type 2. Significant increase in expression of CD105 in the group with DM type 2 (0.434 (0.265; 0.741) %) was found, compared with the group of control (0.346 (0.263; 0.46) %). There are direct correlations between CD31 and CD105 expression in DIE ( $r = 0.41$ ) and in the group with DM type 2 ( $r = 0.39$ ,  $P < 0.05$ ).

**Conclusions.** Angiogenesis is activated in the cerebral cortex in diabetes type 2, which may be due to the activation of the transcription factor HIF-1 $\alpha$ .

Церебральная сосудистая система – динамичная структура, которая быстро адаптируется и реагирует на физиологические и патологические сигналы. В условиях гипоксии сеть кровеносных сосудов расширяется, чтобы удовлетворить растущие потребности в кислороде. Активируются реакции ангиогенеза, а также ремоделирования существующей сосудистой системы с образованием новых коллатералей. Оба эти процесса потенцируются сигналами окружающей среды, при этом весьма вероятно, что ответная реакция сосудистой системы головного мозга может отличаться в физиологических и патологических условиях [1].

По данным научной литературы, сахарный диабет (СД) приводит к структурным и функциональным изменениям в сосудистой сети головного мозга за счет активации процессов ангиогенеза [2].

Эти данные обуславливают актуальность изучения вопросов, связанных с молекулярно-генетическими основами ангиогенеза, ответы на многие из которых еще не найдены.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor – VEGF) открыт в 1983 г. как фактор, влияющий на сосудистую проницаемость. Этот белок играет ключевую роль в индукции ангиогенеза и в норме, и при патологии [3]. VEGFR-2 участвует в процессах нормального и патологического ангиогенеза и является основным рецептором, опосредующим действие VEGF на эндотелиальные клетки [4]. VEGF участвуют во всех фазах ангиогенеза, в том числе нейроангиогенеза, проявляют прямые нейротрофические и нейропротективные свойства [5,6]. В норме VEGF экспрессируется на низких уровнях, его обнаруживают спорадически в цитоплазме паренхиматозных клеток в большинстве областей мозга [7]. VEGFR-2 экспрессируется в цитоплазме нейронов и эндотелиальных клеток сосудов [8].

CD105 (эндоглин) – трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый на активированных эндотелиальных клетках сосудов [9]. Он широко экспрессируется на поверхности эндотелиоцитов, являясь частью рецепторного комплекса TGF $\beta$ , и участвует в связывании TGF $\beta$ 1, TGF $\beta$ 3, BMP-2 и BMP-7 [10]. Эндоглин необходим для процессов ангиогенеза и ремоделирования, является важным компонентом эндотелиального комплекса активации синтеза оксида азота [11], а также играет роль индуктора антиапоптотического пути в гипоксических эндотелиальных клетках. В научной литературе есть сведения о наличии прямой корреляции между уровнями экспрессии эндоглина и плотностью микро-

сосудов с пролиферацией эндотелиальных клеток, а также маркерами пролиферации эндотелиальных клеток в опухолях [12].

## Цель работы

Изучить особенности иммуногистохимической экспрессии VEGF, VEGFR-2 и CD31, CD105 в коре головного мозга при сахарном диабете 2 типа.

## Материалы и методы исследования

Проведено патоморфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование ткани головного мозга на секционном материале. Изучены 30 секционных случаев, разделенных на основании результатов анализа анамнестических и патологоанатомических данных на 3 группы. Первую группу (V1) составили 10 умерших от различных заболеваний без наличия признаков СД и цереброваскулярной патологии – они использованы в качестве условного контроля. Во вторую группу (V2), учитывая очень частое сочетание СД с атеросклерозом и его церебральными проявлениями, для оценки их влияния на результат исследования СД отобраны 10 случаев умерших от тяжелой цереброваскулярной патологии (дисциркуляторно-ишемическая энцефалопатия на почве стенозирующего атеросклероза – ДИЭ) без каких-либо проявлений СД. В третью группу (V3) вошли 10 наблюдений умерших в условиях наличия клинически и морфологически выраженного СД без признаков иной цереброваскулярной патологии.

Кусочки ткани головного мозга фиксировали в 10 % забуференном формалине и заливали в парафин. Особенности гистологического строения исследуемых образцов изучали в срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. ИГХ-исследование проводили по стандартной методике, предусмотренной производителем антител. Использовали моноклональные антитела Mo a-Hu VEGF Vascular Endothelial Growth Factor, Clone VG1 («DAKO», Дания), поликлональные антитела Rb a-Hu Flk-1 / KDR / VEGFR2 Ab-1 («Thermo Fisher Scientific Inc.», США), моноклональные антитела Mo a-Hu CD31 Endothelial Cell Marker Ab-1 Clone JC/70A («DAKO», Дания), моноклональные антитела Mo a-Hu CD105 Endoglin, Clone: SN6h1 («DAKO», Дания), а также системы визуализации z DAKO EnVision+System с диаминобензидином («DAKO», США).

Результаты иммуногистохимической реакции оценивали в стандартизированном поле зрения микроскопа Scope. A1 «Carl Zeiss» (ГДР) и камерой Progres

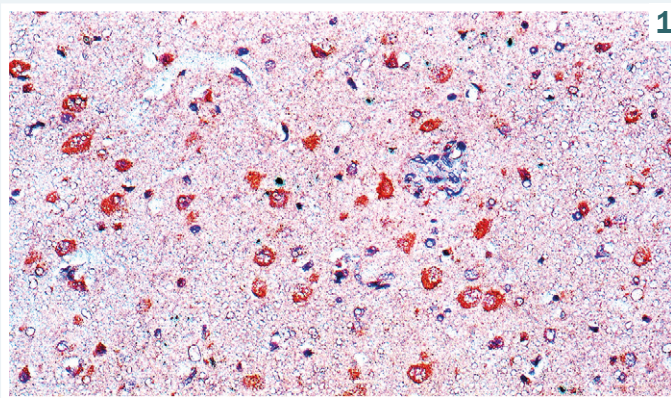


Рис. 1. Експресія VEGF в корі головного мозгу при СД 2 типу. Мо а-Hu VEGF Vascular Endothelial Growth Factor, Clone VG1 («ДАКО», Данія),  $\times 200$ .

Рис. 2. Показатели уровня экспрессии VEGF в группах сравнения: V1 – контроль, V2 – ДИЭ, V3 – группа СД 2 типа.

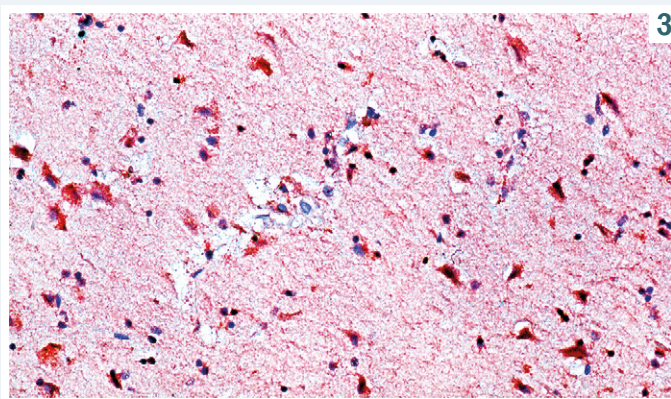
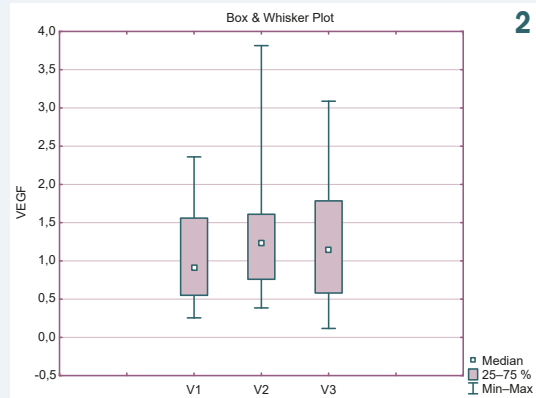
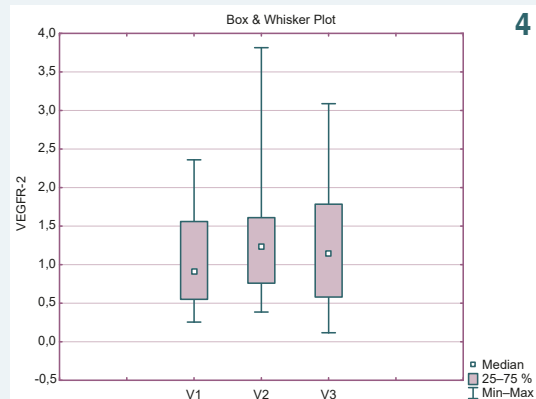


Рис. 3. Експресія VEGFR-2 в корі головного мозгу при дисциркуляторно-ішемічній енцефалопатії. Поліклональні антитела Rb а-Hu Flk-1/KDR/VEGFR2 Ab-1 («Thermo Fisher Scientific Inc.», США),  $\times 200$ .

Рис. 4. Показатели уровня экспрессии VEGFR-2 в группах сравнения: V1 – контроль, V2 – ДИЭ, V3 – группа СД 2 типа.



Gryphax Jenoptik 60N-C1 $\times 1,0 \times 426114$  (ГДР) при увеличении  $\times 200$ . В каждом случае анализ проводили в 5 полях зрения с помощью программы Видеотест-Морфология 5.2.0.158 (ООО ВидеоТест, РФ), уровень экспрессии маркеров оценивали в  $\mu\text{m}^2$ . Результаты оценивали по показателям относительной площади экспрессии ( $S_{\text{отн}}$ , %). На каждом препарате исследовали 5 полей зрения при увеличении  $\times 200$ . Относительную площадь экспрессии ( $S_{\text{отн}}$ , %) рассчитывали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади поля зрения. В срезах ткани головного мозга групп сравнения, окрашенных с использованием антител к CD31, проводили подсчет плотности микрососудов по методу S. Bosari et al. [13].

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакета Statistica® for Windows 13.0 (StatSoft Inc., лицензия № JPZ804I382130ARCN10-J). Вычисляли медиану (Me), нижний и верхний квартили (Q1; Q3); сравнение между двумя группами наблюдений проводили при помощи критерия Манна–Уитни, между тремя группами наблюдений – при помощи критерия Краскела–Уоллиса; корреляционный анализ проведен с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Результаты считали статистически значимыми на уровне 95 % ( $p < 0,05$ ).

## Результаты

В результате ИГХ-исследования установлено, что мембранно-цитоплазматическая экспрессия VEGF отмечена в клетках эндотелия и нейронах, астроцитах коры головного мозга. В группе условного контроля уровень экспрессии составляет 0,337 (0,232; 0,617) %, в группе с ДИЭ отмечено возрастание этого показателя больше чем в 2 раза – 0,713 (0,438; 1,304) %, в группе с СД 2 типа – 1,003 (0,699; 1,631) % (рис. 1), что в 3 раза больше по сравнению с нормой и в 1,4 раза больше, чем в группе с ДИЭ.

По результатам сравнительного анализа установлена достоверная разница между уровнями экспрессии VEGF в группах сравнения  $p < 0,05$  (рис. 2).

Во всех группах сравнения установлена мембранно-цитоплазматическая экспрессия VEGFR-2 в клетках эндотелия, телах нейронов, микроглии. В группе условного контроля уровень экспрессии составляет 0,916 (0,550; 1,56) %, в группе с ДИЭ – 1,238 (0,76; 1,61) %, в группе СД 2 типа – 1,15 (0,58; 1,784) % (рис. 1), что в 1,25 раза больше по сравнению с группой условного контроля.

Достоверная разница между медианами экспрессии VEGFR-2 в группах сравнения не установлена ( $p > 0,05$ ) (рис. 4).

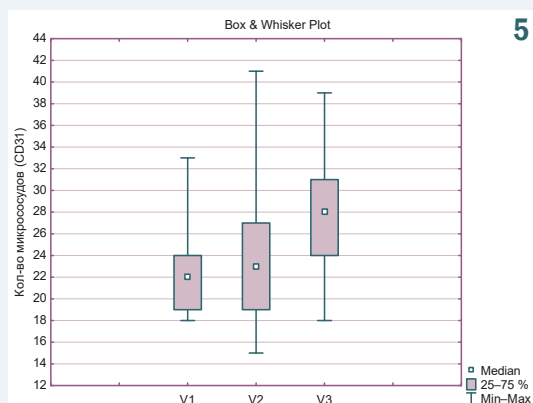


Рис. 5. Показатели плотности микрососудов, оцененной по экспрессии CD31, в группах сравнения: V1 – контроль, V2 – ДИЭ, V3 – группа СД 2 типа.

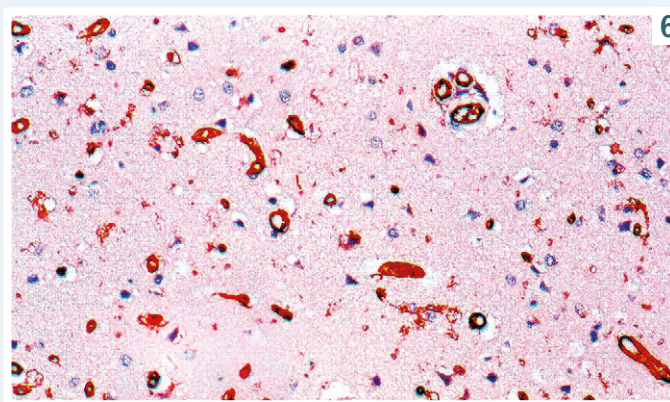


Рис. 6. Экспрессия CD31 в коре головного мозга умерших больных СД 2 типа. Моноклональные антитела Мо а-Hu CD31 Endothelial Cell Marker Ab-1 Clone JC/70A («ДАКО», Дания),  $\times 200$ .

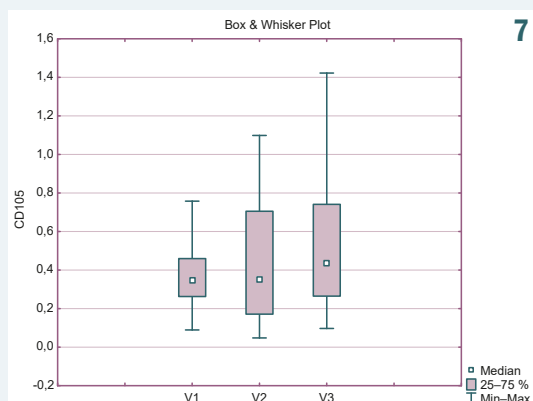


Рис. 7. Показатели уровня экспрессии CD105 в группах сравнения: V1 – контроль, V2 – ДИЭ, V3 – группа СД 2 типа.

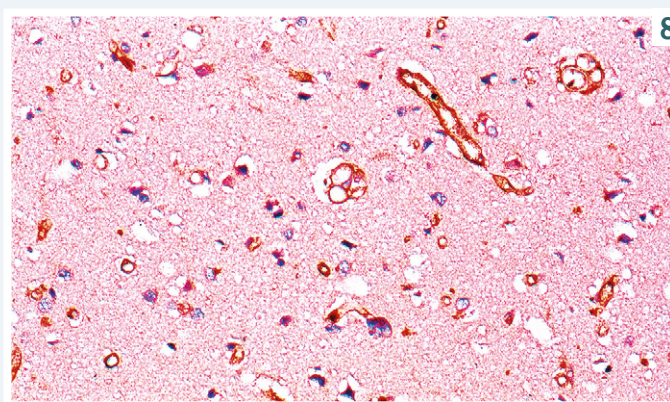


Рис. 8. Экспрессия CD105 в коре головного мозга умерших больных СД 2 типа. Моноклональные антитела Мо а-Hu CD105 Endoglin, Clone: SN6h1 («ДАКО», Дания),  $\times 200$ .

Для определения степени развитости микроциркуляторного русла в ткани используют установление белка CD31. Этот белок – маркер, способный селективно показывать наличие гликопротеина с массой 130 kDa в эндотелии сосудов, тем самым способствуя определению васкуляризации и, соответственно, плотности сосудистого русла ткани. Мембранная экспрессия CD31 отмечена в эндотелиоцитах микрососудов, что позволяет производить подсчет плотности микрососудов. Результаты сравнительного анализа указывают, что в группе условного контроля показатели плотности микрососудов составляют 22,00 (19,00; 24,00) (рис. 5). В группе с ДИЭ отмечено незначительное увеличение этого показателя – 23,00 (19,00; 27,00), разница между плотностью микрососудов статистически недостоверна ( $p > 0,05$ ). В группе СД 2 типа показатель плотности составил 28,00 (24,00; 31,00), что статистически достоверно больше, чем в условной группе контроля ( $p < 0,05$ ) (рис. 6).

CD105 активно экспрессируется на эндотелиальных клетках сосудов. Получены следующие результаты морфометрического измерения (рис. 7) в группе условного контроля – 0,346 (0,263; 0,46) %, в группе с ДИЭ отмечены практически аналогичные данные – 0,351 (0,171; 0,705) %, в группе СД 2 типа (рис. 8) показатель экспрессии CD105 составил 0,434

Таблица 1. Корреляционные связи между показателями экспрессии CD31, CD105 и VEGF, VEGFR-2 в группе условного контроля

	CD 31	CD 105	VEGF	VEGFR-2
CD 31	1,00	0,10	-0,10	-0,22
CD 105	0,10	1,00	-0,19	-0,03
VEGF	-0,10	-0,19	1,00	-0,13
VEGFR-2	-0,22	-0,03	-0,13	1,00

Таблица 2. Корреляционные связи между показателями экспрессии CD31, CD105 и VEGF, VEGFR-2 в группе с ДИЭ

	CD 31	CD 105	VEGF	VEGFR-2
CD 31	1,00	0,41*	0,13	-0,09
CD 105	0,41*	1,00	-0,09	-0,02
VEGF	0,13	-0,09	1,00	0,20
VEGFR-2	-0,09	-0,02	0,20	1,00

\*: статистически значимая корреляционная связь ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3. Корреляционные связи между показателями экспрессии CD31, CD105 и VEGF, VEGFR-2 в группе СД 2 типа

	CD 31	CD 105	VEGF	VEGFR-2
CD 31	1,00	0,39*	-0,05	0,22
CD 105	0,39*	1,00	0,04	0,31*
VEGF	-0,05	0,04	1,00	0,18
VEGFR-2	0,22	0,31*	0,18	1,00

\*: статистически значимая корреляционная связь ( $p < 0,05$ ).

(0,265; 0,741) %, що статистично достовірно більше таких в умовній групі контролю ( $p < 0,05$ ), но статистично недостовірно по порівнянню з групою ДІЕ ( $p > 0,05$ ).

Проведен кореляційний аналіз зв'язей між показателями експресії CD31, CD105 і VEGF, VEGFR-2 в групах порівняння (табл. 1–3).

Установлено, що в групі умовного контролю взаємозв'язь між досліджуваними маркерами відсутня. Між показателями рівня експресії CD31 і CD105 в корі головного мозку при ДІЕ і в групі з фоновим СД 2 типу характерно наявність прямої середньої сили кореляції:  $r = 0,41$  для групи з ДІЕ,  $r = 0,39$  для групи СД 2 типу,  $p < 0,05$ . При СД 2 типу встановлена пряма середньої сили кореляція між рівнем експресії CD105 і VEGFR-2:  $r = 0,31$ ,  $p < 0,05$ .

## Обсуждение

Согласно полученным данным, СД 2 типа характеризуется достоверно большей экспрессией VEGF (1,003 (0,699; 1,631) %) по сравнению с группой условного контроля и группой ДІЕ (рис. 2). Установлена тенденция к увеличению экспрессии основного рецептора VEGFR-2, при этом в группе с ДІЕ этот показатель несколько выше (1,238 (0,76; 1,61) %), чем в группе с СД (1,15 (0,58; 1,784) %) (рис. 4). Вероятно, это связано с возникающей гипоксией в ткани головного мозга.

По данным Jeffrey L. Ebersole et al. (2018), в условиях гипоксии активируется фактор транскрипции HIF-1 $\alpha$ , который стимулирует транскрипцию проангиогенных молекул, факторы роста (VEGF-A, VEGFR-2, FGF и MMP) и переключает баланс микросреды в ангиогенную среду (Ang-1 / Ang-2), матриксные металлопротеиназы (MMPs) опосредуют деградацию базальной мембраны, происходит миграция эндотелиальных клеток [1, 14].

В работе Gui-Li Yang and et al. (2018) показано, что VEGF также индуцирует сосудистую проницаемость в результате активации эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и продуцирования оксида азота (NO) [15]. Это важное патогенетическое звено в развитии церебральной катастрофы. Активация VEGFR-2 вызывает стимуляцию целого ряда сигнальных путей, таких как митоген-активируемые протеинкиназы, обуславливающие миграцию, пролиферацию, выживаемость клеток эндотелия и клеточные взаимодействия [16]. В научной литературе описана тенденция к возрастанию экспрессии основного проангиогенного фактора VEGF и его рецептора VEGFR-2 при ишемии ткани [17].

Полученные данные свидетельствуют, что в коре головного мозга плотность сосудистой сети, оцененная по экспрессии CD31 (рис. 5), более высокая в группе СД 2 типа, установленные показатели статистически достоверно больше по сравнению с группой условного контроля, что совпадает с данными исследований, проводившихся на экспериментальных моделях [17].

Экспрессия эндоглина при СД 2 типа статистически выше (рис. 7), чем в группе условного контроля, что отражает активацию эндотелиоцитов в коре голов-

ного мозга. Установлена достоверная прямая средней силы корреляционная связь между ИГХ-экспрессией CD31 и CD105 и при ДІЕ, и при СД. Это можно рассуждать как активацию процесса ангиогенеза, за счет которого и происходит увеличение сосудистой плотности. Также отмечена статистически достоверная прямая средней силы корреляционная связь между уровнем экспрессии CD105 и VEGFR-2 в группе СД 2 типа ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,05$ ).

По данным E. Rossi et al. (2019), эндоглин ассоциируется с несколькими белками, критически вовлеченными в адгезию, пролиферацию, миграцию, ангиогенез и проницаемость эндотелиальных клеток, включая интегрин, зиксин, рецептор VEGFR 2 типа (VEGFR-2) [18]. В работе Hongyu Tian показано, что CD105 регулирует передачу сигналов VEGF, взаимодействуя с рецептором VEGFR-2 через его цитоплазматический домен, и увеличивает степень активации VEGFR-2 [19]. Полученные данные указывают на активацию процессов ангиогенеза при СД 2 типа.

## Выводы

1. При СД 2 типа и при ДІЕ отмечена повышенная экспрессия VEGF, при СД этот показатель достоверно больше.
2. Экспрессия VEGFR-2 возрастает при СД 2 типа и при ДІЕ, при этом при СД 2 типа экспрессия VEGFR-2 коррелирует с экспрессией CD105.
3. Плотность микрососудов, оцененная по экспрессии CD31, значительно выше в группе СД 2 типа.
4. При СД 2 типа происходит активация ангиогенеза в коре головного мозга, что, вероятно, связано с активацией фактора транскрипции HIF-1 $\alpha$ .

### Перспективы дальнейших исследований.

Изучение других механизмов, задействованных в процессе патологического ангиогенеза при сахарном диабете 2 типа.

### Финансирование

Исследование выполнено в рамках НИР Запорожского государственного медицинского университета «Закономерности формирования метаболических нарушений, нейроэндокринного и вегетативного дисбалансов в патогенезе экспериментальной артериальной гипертензии разного генеза» № госрегистрации 0114U000966.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 30.01.2020

Після доопрацювання / Revised: 26.02.2020

Прийнято до друку / Accepted: 04.03.2020

### Сведения об авторе:

Авраменко Ю. Н., ассистент каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

### Відомості про автора:

Авраменко Ю. М., ассистент каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Information about author:

Avramenko Yu. M., Assistant of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список литературы

- [1] Cerebral neovascularization in diabetes: implications for stroke recovery and beyond / A. Ergul, M. Abdelsaid, A. Y. Fouda, S. C. Fagan. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2014. Vol. 34. Iss. 4. P. 553-563. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.18>
- [2] Adaptive Cerebral Neovascularization in a Model of Type 2 Diabetes Relevance to Focal Cerebral Ischemia / W. G. Li, R. Prakash, A. I. Kelly-Cobbs et al. *Diabetes*. 2010. Vol. 59, Iss. 1. P. 228-235. <https://doi.org/10.2337/db09-0902>
- [3] Сосудистый эндотелиальный фактор роста в регуляции развития и функционирования головного мозга: новые молекулы-мишени для фармакотерапии / В. В. Рославцева, А. Б. Салмина, С. В. Прокопенко и др. *Биомедицинская химия*. 2016. Т. 62, вып. 2. С. 124-133. <https://doi.org/10.18097/PBMC20166202124>
- [4] Влияние фактора роста эндотелия сосудов на ангиогенез и нейрогенез / А. С. Рудько, М. Х. Эфендиева, М. В. Будзинская, М. А. Карпилова. *Вестник офтальмологии*. 2017. № 3. С. 75-80. <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133375-80>
- [5] EphrinB2 regulates VEGFR2 during dendritogenesis and hippocampal circuitry development / E. Harde, L. Nicholson, B. F. Cuadrado et al. *eLife*. 2019. Vol. 8. Article e49819. <https://doi.org/10.7554/eLife.49819>
- [6] Theis V., Theiss C. VEGF – A Stimulus for Neuronal Development and Regeneration in the CNS and PNS. *Current Protein & Peptide Science*. 2018. Vol. 19, Iss. 6. P. 589-597. <https://doi.org/10.2174/1389203719666180104113937>
- [7] Geiseler S. J., Morland C. The Janus Face of VEGF in Stroke. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19, Iss. 5. P. Article 1362. <https://doi.org/10.3390/ijms19051362>
- [8] VEGFR1 and VEGFR2 in Alzheimer's Disease / R. Harris, J. S. Miners, S. Allen, S. Love. *Journal of Alzheimers Disease*. 2018. Vol. 61, Iss. 2. P. 741-752. <https://doi.org/10.3233/jad-170745>
- [9] Endoglin (CD105) is a more appropriate marker than CD31 for detecting microvessels in carotid artery plaques / R. Fukumitsu, Y. Takagi, K. Yoshida, S. Miyamoto. *Surgical Neurology International*. 2013. Vol. 4, Iss. 1. P. 132. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.119081>
- [10] Прасол В. А., Мясоедов К. В., Гилёв Б. В. Прогностические маркеры течения критической ишемии нижних конечностей. *Харківська хірургічна школа*. 2015. № 6. С. 14-22.
- [11] The roles of endoglin gene in cerebrovascular diseases / W. Zhu, L. Ma, R. Zhang, H. Su. *Neuroimmunology and Neuroinflammation*. 2017. Vol. 4, Iss. 10. P. 199-210. <https://doi.org/10.20517/2347-8659.2017.18>
- [12] Koczyńska E., Makarewicz R. Endoglin – A marker of vascular endothelial cell proliferation in cancer. *Wspolczesna Onkologia*. 2012. Vol. 16, Iss. 1. P. 68-71. <https://doi.org/10.5114/wo.2012.27340>
- [13] Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma / S. Bosari, A. K. C. Lee, R. A. DeLellis et al. *Human Pathology*. 1992. Vol. 23, Iss. 7. P. 755-761. [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(92\)90344-3](https://doi.org/10.1016/0046-8177(92)90344-3)
- [14] Hypoxia-inducible transcription factors, HIF1A and HIF2A, increase in aging mucosal tissues / J. L. Ebersole, M. J. Novak, L. Orraca et al. *Immunology*. 2018. Vol. 154, Iss. 3. P. 452-464. <https://doi.org/10.1111/imm.12894>
- [15] Yang G. L., Li L. Y. Counterbalance: modulation of VEGF/VEGFR activities by TNFSF15. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2018. Vol. 3. P. Article Unsp 21. <https://doi.org/10.1038/s41392-018-0023-8>
- [16] VEGF-A/VEGFR2 signaling network in endothelial cells relevant to angiogenesis / C. S. Abhinand, R. Raju, S. J. Soumya et al. *Journal of Cell Communication and Signaling*. 2016. Vol. 10, Iss. 4. P. 347-354. <https://doi.org/10.1007/s12079-016-0352-8>
- [17] Enhanced cerebral but not peripheral angiogenesis in the Goto-Kakizaki model of type 2 diabetes involves VEGF and peroxynitrite signaling / R. Prakash, P. R. Somanath, A. B. El-Remessy et al. *Diabetes*. 2012. Vol. 61, Iss. 6. P. 1533-1542. <https://doi.org/10.2337/db11-1528>
- [18] Rossi E., Bernabeu C., Smadja D. M. Endoglin as an Adhesion Molecule in Mature and Progenitor Endothelial Cells: A Function Beyond TGF-beta. *Frontiers in Medicine*. 2019. Vol. 6. P. Article 10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00010>
- [19] Endoglin interacts with VEGFR2 to promote angiogenesis / H. Y. Tian, J. J. Huang, C. Golzio et al. *Faseb Journal*. 2018. Vol. 32, Iss. 6. P. 2934-2949. <https://doi.org/10.1096/fj.201700867RR>
- [2] Li, W. G., Prakash, R., Kelly-Cobbs, A. I., Oghi, S., Kozak, A., El-Remessy, A. B., Schreihof, D. A., Fagan, S. C., & Ergul, A. (2010). Adaptive Cerebral Neovascularization in a Model of Type 2 Diabetes Relevance to Focal Cerebral Ischemia. *Diabetes*, 59(1), 228-235. <https://doi.org/10.2337/db09-0902>
- [3] Roslavtceva, V. V., Salmına, A. B., Prokopenko, S. V., Pozhilenkova, E. A., Kobanenko, I. V., & Rezvitskaya, G. G. (2016). Sosudisty endotelial'nyi faktor rosta v regulyatsii razvitiya i funktsionirovaniya golovnogo mozga: novye molekuly-misheni dlya farmakoterapii [The role of vascular endothelial growth factor in the regulation of development and functioning of the brain: new target molecules for pharmacotherapy]. *Biomeditsinskaya Khimiya*, 62(2), 124-133. [in Russian]. <https://doi.org/10.18097/PBMC20166202124>
- [4] Rud'ko, A. S., Efendieva, M. Kh., Budzinskaya, M. V., & Karpilova, M. A. (2017). Vliyanie faktora rosta jendotelija sosudov na angiogenez i nejroogenez [Influence of vascular endothelial growth factor on angiogenesis and neurogenesis]. *Vestnik oftal'mologii*, (3), 75-80. [in Russian]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133375-80>
- [5] Harde, E., Nicholson, L., Cuadrado, B. F., Bissen, D., Wigge, S., Urban, S., Segarra, M., de Almodovar, C. R., & Acker-Palmer, A. (2019). EphrinB2 regulates VEGFR2 during dendritogenesis and hippocampal circuitry development. *Elife*, 8, Article e49819. <https://doi.org/10.7554/eLife.49819>
- [6] Theis, V., & Theiss, C. (2018). VEGF – A Stimulus for Neuronal Development and Regeneration in the CNS and PNS. *Current Protein & Peptide Science*, 19(6), 589-597. <https://doi.org/10.2174/1389203719666180104113937>
- [7] Geiseler, S. J., & Morland, C. (2018). The Janus Face of VEGF in Stroke. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(5), Article 1362. <https://doi.org/10.3390/ijms19051362>
- [8] Harris, R., Miners, J. S., Allen, S., & Love, S. (2018). VEGFR1 and VEGFR2 in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimers Disease*, 61(2), 741-752. <https://doi.org/10.3233/jad-170745>
- [9] Fukumitsu, R., Takagi, Y., Yoshida, K., & Miyamoto, S. (2013). Endoglin (CD105) is a more appropriate marker than CD31 for detecting microvessels in carotid artery plaques. *Surgical Neurology International*, 4(1), 132. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.119081>
- [10] Prасol, V. A., Myasоedov, K. V., & Gilyov, B. V. (2015). Prognosticheskie markery techeniya kriticheskoj ishemii nizhnikh konechnostei [Prognostic markers of the course of critical lower limb ischemia]. *Kharkivska khirurgichna shkola*, (6), 14-22. [in Russian].
- [11] Zhu, W., Ma, L., Zhang, R., & Su, H. (2017). The roles of endoglin gene in cerebrovascular diseases. *Neuroimmunology and Neuroinflammation*, 4(10), 199-210. <https://doi.org/10.20517/2347-8659.2017.18>
- [12] Koczyńska, E., & Makarewicz, R. (2012). Endoglin – A marker of vascular endothelial cell proliferation in cancer. *Wspolczesna Onkologia*, 16(1), 68-71. <https://doi.org/10.5114/wo.2012.27340>
- [13] Bosari, S., Lee, A. K. C., DeLellis, R. A., Wiley, B. D., Heatley, G. J., & Silverman, M. L. (1992). Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. *Human Pathology*, 23(7), 755-761. [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(92\)90344-3](https://doi.org/10.1016/0046-8177(92)90344-3)
- [14] Ebersole, J. L., Novak, M. J., Orraca, L., Martinez-Gonzalez, J., Kirakodu, S., Chen, K. C., Stromberg, A., & Gonzalez, O. A. (2018). Hypoxia-inducible transcription factors, HIF1A and HIF2A, increase in aging mucosal tissues. *Immunology*, 154(3), 452-464. <https://doi.org/10.1111/imm.12894>
- [15] Yang, G. L., & Li, L. Y. (2018). Counterbalance: modulation of VEGF/VEGFR activities by TNFSF15. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 3, Article Unsp 21. <https://doi.org/10.1038/s41392-018-0023-8>
- [16] Abhinand, C. S., Raju, R., Soumya, S. J., Arya, P. S., & Sudhakaran, P. R. (2016). VEGF-A/VEGFR2 signaling network in endothelial cells relevant to angiogenesis. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 10(4), 347-354. <https://doi.org/10.1007/s12079-016-0352-8>
- [17] Prakash, R., Somanath, P. R., El-Remessy, A. B., Kelly-Cobbs, A., Stern, J. E., Dore-Duffy, P., Johnson, M., Fagan, S. C., & Ergul, A. (2012). Enhanced cerebral but not peripheral angiogenesis in the Goto-Kakizaki model of type 2 diabetes involves VEGF and peroxynitrite signaling. *Diabetes*, 61(6), 1533-1542. <https://doi.org/10.2337/db11-1528>
- [18] Rossi, E., Bernabeu, C., & Smadja, D. M. (2019). Endoglin as an Adhesion Molecule in Mature and Progenitor Endothelial Cells: A Function Beyond TGF-beta. *Frontiers in Medicine*, 6, Article 10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00010>
- [19] Tian, H. Y., Huang, J. J., Golzio, C., Gao, X., Hector-Greene, M., Katsanis, N., & Blobel, G. C. (2018). Endoglin interacts with VEGFR2 to promote angiogenesis. *Faseb Journal*, 32(6), 2934-2949. <https://doi.org/10.1096/fj.201700867RR>

## References

- [1] Ergul, A., Abdelsaid, M., Fouda, A. Y., & Fagan, S. C. (2014). Cerebral neovascularization in diabetes: implications for stroke recovery and beyond. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 34(4), 553-563. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.18>