УДК: 616.831-006-085.849.1:616.13/.16-008.6-074

VEGF И NF-κB КАК МАРКЁРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ РАДИОИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Артикова Дилфуза Махаматовна – к.м.н., доцент
Шагазатова Барно Хабибуллаевна – д.м.н. профессор
Ташкентский Государственный Медицинский Университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В статье изучены временные особенности изменений VEGF и NF-κB у пациентов после лучевой терапии головного мозга как показателей хронического радиоиндуцированного сосудистого повреждения. Обследованные пациенты были проанализированы с учетом сроков после облучения: до 1 года, 1–3 года и более 3 лет. Установлено, что уровни VEGF и NF-κB были достоверно выше по сравнению с контрольной группой, особенно в течение первого года после лечения. В последующие сроки отмечалась тенденция к снижению данных показателей, однако их значения сохранялись выше контрольных уровней. Это свидетельствует о длительном сохранении воспалительно-эндотелиальной активации после краниального облучения. NF-κB характеризовался более выраженной диагностической значимостью и может рассматриваться как более чувствительный показатель хронических постлучевых сосудистых изменений.*

Ключевые слова: *постлучевые сосудистые изменения, воспалительно-эндотелиальная активация, хроническое сосудистое повреждение, нейроонкологические пациенты.*

VEGF VA NF-κB BOSH MIYA NUR TERAPIYASIDAN KEYINGI BEMORLARDA SURUNKALI RADIATSION-INDUTSIRLANGAN ENDOTELIAL DISFUNKSIYA MARKERLARI SIFATIDA

Artikova Dilfuza Maxamatovna – t.f.n., dotsent
Shagazatova Barno Habibullayevna – t.f.d., professor
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Maqolada bosh miya nur terapiyasidan keyin bemorlarda VEGF va NF-κB ko‘rsatkichlarining vaqtga bog‘liq o‘zgarishlari surunkali radioinduksiyalangan qon tomir shikastlanishining ko‘rsatkichlari sifatida o‘rganildi. Tekshirilgan bemorlar nurlanishdan keyingi muddatlarni hisobga olgan holda tahlil qilindi: 1 yilgacha, 1–3 yil va 3 yildan ortiq. VEGF va NF-κB darajalari nazorat guruhi bilan taqqoslaganda ishonchli darajada yuqori bo‘lgani, ayniqsa davolashdan keyingi birinchi yil davomida yaqqol namoyon bo‘lgani aniqlandi. Keyingi muddatlarda ushbu ko‘rsatkichlarning pasayish tendensiyasi kuzatildi, biroq ularning qiymatlari nazorat darajasidan yuqori saqlanib qoldi. Bu holat kranial nurlanishdan keyin yallig‘lanish-endotelial faollashuvning uzoq muddat saqlanishini ko‘rsatadi. NF-κB yanada yuqori diagnostik ahamiyatga ega bo‘lib, surunkali postnurlanish qon tomir o‘zgarishlarining sezgirroq ko‘rsatkichi sifatida ko‘rib chiqilishi mumkin.*

Kalit so‘zlar: *nurlanishdan keyingi qon tomir o‘zgarishlari, yallig‘lanish-endotelial faollashuv, surunkali qon tomir shikastlanishi, neyroonkologik bemorlar.*

VEGF AND NF-κB AS MARKERS OF CHRONIC RADIATION-INDUCED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS AFTER BRAIN RADIOTHERAPY

Artikova Dilfuza Makhamatovna – C.M.Sc., associate professor
Shagazatova Barno Khabibullayevna – D.M.Sc., professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract.*The article studies time-dependent changes in VEGF and NF-κB levels in patients after brain radiation therapy as indicators of chronic radiation-induced vascular injury. The examined patients were analyzed according to the time elapsed after irradiation: up to 1 year, 1–3 years, and more than 3 years. VEGF and NF-κB levels were found to be significantly higher compared with the control group, especially during the first year after treatment. In later periods, a tendency toward a decrease in these indicators was observed; however, their values remained above the control levels. This indicates the long-term persistence of inflammatory-endothelial activation after cranial irradiation. NF-κB showed greater diagnostic significance and may be considered a more sensitive indicator of chronic post-radiation vascular changes.*

Keywords*: post-radiation vascular changes, inflammatory-endothelial activation, chronic vascular injury, neuro-oncological patients.*

Актуальность.

Лучевая терапия остаётся одним из ведущих методов лечения опухолей головного мозга и новообразований с вовлечением краниальной области. Однако наряду с противоопухолевым эффектом ионизирующее излучение оказывает повреждающее воздействие на нормальные ткани, прежде всего на сосудистый эндотелий, микроциркуляторное русло, гематоэнцефалический барьер и элементы нейроваскулярной единицы [5,7]. В последние годы радиоиндуцированное эндотелиальное повреждение рассматривается как один из ключевых механизмов ранних и поздних осложнений лучевой терапии, поскольку эндотелий является высокочувствительной структурой к оксидативному стрессу, воспалительной активации и нарушению сосудистой проницаемости [5,6].

Особую клиническую значимость данная проблема приобретает при облучении головного мозга. Повреждение нейроваскулярной единицы может сопровождаться нарушением микроциркуляции, тканевой гипоксией, изменением проницаемости сосудистой стенки, хроническим воспалением и последующим сосудистым ремоделированием [1,5]. По данным современных исследований, выраженность и сроки развития постлучевых сосудистых изменений зависят от суммарной дозы облучения, объёма irradiated tissue, индивидуальной радиочувствительности тканей, возраста пациента и длительности периода после завершения лечения [4,5].

Одним из центральных патогенетических механизмов постлучевого повреждения является развитие оксидативного стресса. Ионизирующее излучение индуцирует образование активных форм кислорода, повреждение ДНК, митохондриальную дисфункцию и активацию провоспалительных сигнальных путей [6,7]. На этом фоне формируется хроническая эндотелиальная дисфункция, которая может сохраняться даже спустя длительное время после окончания лучевой терапии. В клиническом отношении это имеет значение, поскольку поздние сосудистые осложнения могут проявляться не сразу, а через месяцы и годы после проведённого лечения [2,6].

Важным молекулярным маркёром воспалительной активации является NF-κB —транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, медиаторов оксидативного стресса и клеточного повреждения. Активация NF-κB рассматривается как один из универсальных механизмов хронического воспаления и сосудистого ремоделирования после лучевого воздействия [6,7]. Повышение уровня NF-κB у пациентов после лучевой терапии может отражать сохраняющийся воспалительный каскад, клеточный стресс и персистирующее повреждение сосудистой стенки.

Другим значимым показателем сосудистого ответа является VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста, участвующий в регуляции ангиогенеза, сосудистой проницаемости, репарации эндотелия и адаптации тканей к гипоксии. После лучевого повреждения повышение VEGF может рассматриваться как компенсаторная реакция, направленная на восстановление микроциркуляции и активацию ангиогенной перестройки тканей [2,3,4].

Несмотря на наличие современных данных о роли эндотелиального повреждения в патогенезе постлучевых осложнений, лабораторная оценка хронической радиоиндуцированной эндотелиальной дисфункции остаётся недостаточно изученной. Поэтому поиск доступных лабораторных маркёров, отражающих активность воспаления, ангиогенеза и сосудистого ремоделирования, представляет важное научное и практическое значение.

Цель исследования:

Оценить уровни VEGF и NF-κB у пациентов после лучевой терапии головного мозга в зависимости от сроков после облучения и суммарной очаговой дозы, а также определить их значение как маркёров хронической радиоиндуцированной эндотелиальной дисфункции.

Задачи исследования.

В рамках настоящего исследования были поставлены следующие задачи: провести сравнительную оценку содержания VEGF и NF-κB у пациентов, перенёсших лучевую терапию головного мозга, и у лиц контрольной группы; определить особенности изменения данных маркёров с учётом сроков, прошедших после облучения, а также величины суммарной очаговой дозы; установить информативность VEGF и NF-κB для выявления хронической радиоиндуцированной эндотелиальной дисфункции с применением анализа вариабельности показателей и ROC-анализа.

Объектом исследования стали пациенты с опухолевыми заболеваниями головы и шеи, которым проводилась лучевая терапия на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии в 2018–2024 гг. Для углублённой лабораторной оценки сосудисто-эндотелиальных изменений была сформирована группа из 38 пациентов после лучевого воздействия на область головного мозга. В качестве группы сравнения были включены 20 практически здоровых лиц.

Материал и методы.

Исследование выполнено на основании ретроспективного и проспективного анализа клинических данных пациентов, проходивших лучевое лечение по поводу опухолей головы и шеи. Морфологическая верификация диагноза была проведена у всех включённых больных. В

общей сложности были изучены данные 333 пациентов, получавших лучевую терапию в период с 2018 по 2024 гг. Лечение осуществлялось с использованием линейного ускорителя Elekta Infinity и кобальтовой установки Terabalt 100. В зависимости от клинической ситуации применялись различные технологии облучения, включая 3D-конформную лучевую терапию, IMRT, VMAT, стереотаксическую радиохирургию и дистанционную гамма-терапию. На момент последующего наблюдения живыми были 178 пациентов, что составило 53,4% от общей когорты.

Для изучения лабораторных признаков эндотелиальной дисфункции из данной группы были отобраны 38 пациентов после лучевой терапии головного мозга. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. С учётом времени, прошедшего после завершения облучения, пациенты были распределены на три подгруппы: до 1 года после лучевой терапии — 11 человек, от 1 до 3 лет — 12 человек, более 3 лет — 15 человек. Дополнительно был проведён анализ в зависимости от величины суммарной очаговой дозы: в первую группу вошли пациенты с СОД ≤54 Гр, во вторую — с СОД >54 Гр.

Лабораторные исследования проводились в лаборатории Viamed. Уровни VEGF и NF-κB определяли методом иммуноферментного анализа с применением микропланшетного фотометра Rayto RT-2100C. В работе VEGF рассматривался как показатель ангиогенного ответа, сосудистой репарации и гипоксического ремоделирования тканей, тогда как NF-κB оценивался как маркёр воспалительной и эндотелиальной активации после радиационного воздействия.

Статистическую обработку данных проводили с расчётом средних значений, стандартной ошибки среднего, стандартного отклонения, медианы, минимальных и максимальных величин. Для межгруппового сравнения использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Взаимосвязь между изучаемыми параметрами оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена. Для определения диагностической значимости VEGF и NF-κB применяли ROC-анализ. Статистически значимыми считали различия при уровне $p<0,05$.

Научная новизна работы состоит в том, что VEGF и NF-κB были рассмотрены не изолированно, а как взаимодополняющие лабораторные индикаторы хронического радиоиндуцированного поражения сосудистого эндотелия после лучевой терапии головного мозга. Полученные данные позволили показать, что наиболее выраженная активация ангиогенных и воспалительно-эндотелиальных механизмов наблюдается в первый год после облучения. При этом даже в отдалённые сроки после лечения показатели VEGF и NF-κB не достигают контрольных значений, что указывает на сохраняющийся характер сосудистого повреждения.

Особое значение имеет выявление более высокой диагностической информативности NF-κB по сравнению с VEGF. Это позволяет рассматривать NF-κB как более чувствительный показатель воспалительно-эндотелиальной активации и потенциальный лабораторный маркёр дозозависимого радиоиндуцированного повреждения сосудистой стенки.

Результаты исследования:

При анализе общей группы пациентов после лучевой терапии было установлено, что средний уровень VEGF составил 565,56±35,6 pg/mL, а NF-κB — 17,54±1,23 ng/mL. Оба показателя были достоверно выше значений контрольной группы, что свидетельствует о сохраняющихся признаках сосудисто-воспалительных изменений после лучевого воздействия (табл.1)

Таблица 1.

Показатели маркёров эндотелиальной дисфункции в зависимости от срока после лучевой терапии

Группа	VEGF, pg/mL	NF-κB, ng/mL
Общая группа, n=38	565,56±35,6*	17,54±1,23**
До 1 года, n=11	651,2±26*	22,57±2,45*
1–3 года, n=12	580,35±75,8**	16,76±1,86*
Более 3 лет, n=15	491,0±60,9***	14,47±1,64*
Контрольная группа, n=20	299,8±7,41	5,72±0,63

*Примечание: * — p<0,001; ** — p=0,001; *** — p<0,005 относительно контрольной группы.*

Максимальные значения VEGF и NF-κB отмечались у пациентов в течение первого года после лучевой терапии. Уровень VEGF составил 651,2±26 pg/mL, что указывает на выраженную компенсаторную ангиогенную реакцию в ответ на радиационное повреждение эндотелия и тканевую гипоксию. Одновременно уровень NF-κB достигал 22,57±2,45 ng/mL, отражая активацию воспалительного каскада, оксидативного стресса и сосудистого повреждения.

Через 1–3 года после лучевой терапии уровень VEGF сохранялся повышенным и составил 580,35±75,8 pg/mL. Это свидетельствует о продолжающихся нарушениях микроциркуляции, гипоксии тканей и сохраняющейся ангиогенной активности. Уровень NF-κB в этот период составил 16,76±1,86 ng/mL, что также подтверждает

персистирующую воспалительную активацию сосудистой стенки.

У пациентов со сроком более 3 лет после облучения уровень VEGF снизился до 491,0±60,9 pg/mL, а NF-κB — до 14,47±1,64 ng/mL. Несмотря на снижение по сравнению с ранним постлучевым периодом, оба показателя оставались выше контрольных значений. Это указывает на длительное сохранение хронической эндотелиальной дисфункции и позднего сосудистого ремоделирования. (рис. 1).

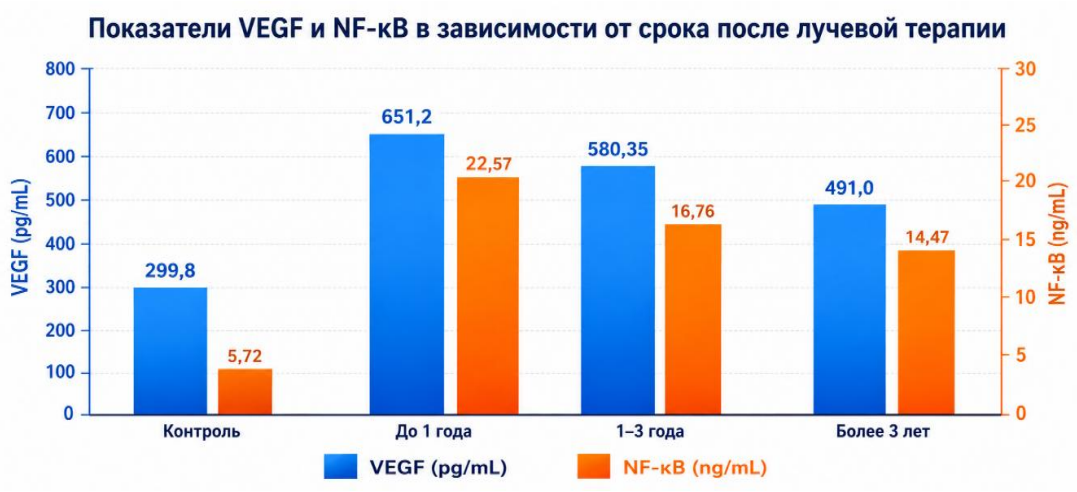


Рис. 1. **Показатели NFkB и VEGF у больных после облучения в зависимости от времени**

Для оценки неоднородности сосудистого ответа был рассчитан коэффициент вариации VEGF и NF-κB в зависимости от срока после лучевой терапии (рис.3).

Как видно из рис.2 в группе контроля показатели характеризовались относительной стабильностью: коэффициент вариации VEGF составил 20,5%, NF-κB- 12,1%. Это отражает физиологическую однородность эндотелиальной регуляции у лиц без лучевой нагрузки. В ранний период после лучевой терапии выявлены разнонаправленные изменения вариабельности. Коэффициент вариации VEGF составил 13,25%, что указывает на относительно однородную ангиогенную реакцию. В то же время коэффициент вариации NF-κB достигал 68,6%, что свидетельствует о выраженной межиндивидуальной неоднородности воспалительного ответа. Вероятно, это связано с различиями радиочувствительности тканей, суммарной очаговой дозы, локализации патологического процесса и индивидуальных компенсаторных механизмов. В группе 1–3 года после лучевой терапии коэффициент вариации VEGF увеличился до 45,23%, а NF-κB составил 38,5%. Это может указывать на формирование хронической сосудистой перестройки с различной степенью ангиогенеза и воспалительной активности. Через более 3 лет после облучения сохранялась высокая вариабельность обоих показателей: VEGF — 48,1%, NF-κB — 44,0%.

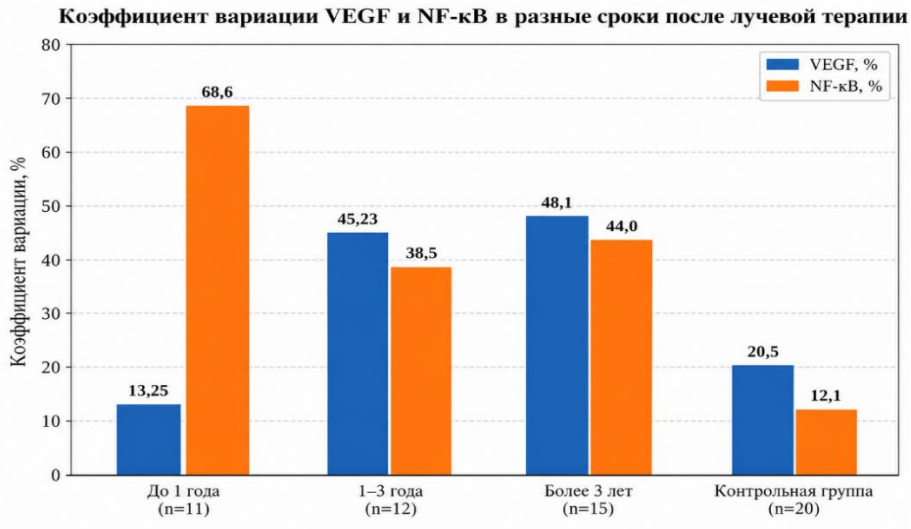


Рис. 2. **Коэффициент вариации VEGF и NF-κB в зависимости от срока после лучевой терапии**

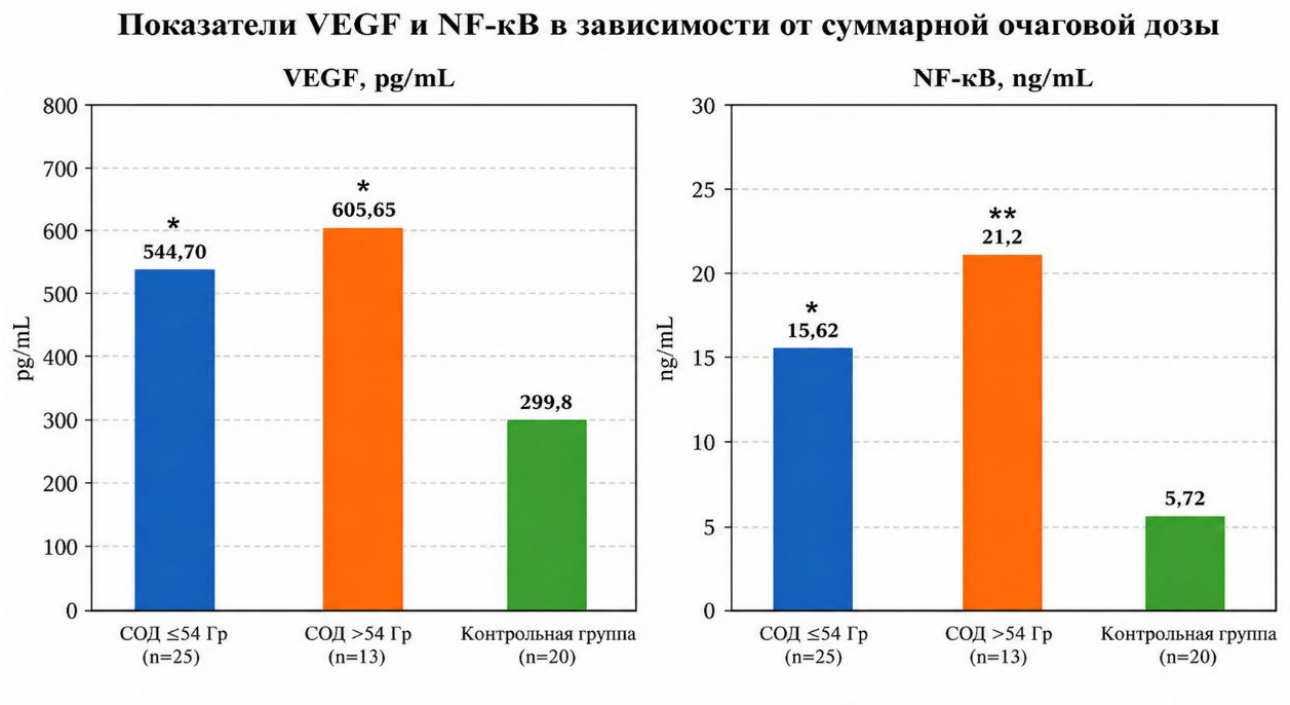
Такие данные подтверждают длительное сохранение нестабильности сосудистого гомеостаза и возможность поздних постлучевых осложнений, связанных с микроангиопатией и хроническим сосудистым ремоделированием.

С учётом небольшой выборки пациенты были разделены на две группы в зависимости от СОД: I группа — СОД ≤54 Гр, n=25;II группа — СОД >54 Гр, n=13.

Анализ маркёров эндотелиальной дисфункции в зависимости от суммарной очаговой дозы показал, что у пациентов с СОД ≤54 Гр уровень VEGF составил 544,70±42,81 pg/mL, что было достоверно выше контрольных значений. Это свидетельствует о наличии сосудистого повреждения и активации компенсаторного ангиогенеза даже при относительно меньшей лучевой нагрузке. Уровень NF-κB составил 15,62±1,16 ng/mL, что также достоверно превышало показатель контрольной группы и указывало на сохраняющуюся воспалительную активацию.

Во II группе, где СОД превышала 54 Гр, уровень VEGF был выше и составил 605,65±64,46 pg/mL. Уровень NF-κB достигал 21,2±2,58 ng/mL. При межгрупповом сравнении статистически значимых различий по VEGF не выявлено (p=0,436). Для NF-κB получено значение p=0,056, что указывает на тенденцию к межгрупповым различиям и позволяет предположить большую чувствительность данного маркёра к дозовой лучевой нагрузке (рис.3).

Таким образом, NF-κB может рассматриваться как более информативный показатель воспалительно-эндотелиальной реакции на увеличение суммарной очаговой дозы, тогда как VEGF характеризует более сложные и вариабельные процессы сосудистого ремоделирования.



*Примечание: * — p<0,001 относительно контрольной группы; ** — p=0,001 относительно контрольной группы.*

***Рис. 3.* Показатели VEGF и NF-κB в зависимости от СОД**

Для оценки диагностической и прогностической значимости исследуемых маркёров был проведён ROC-анализ (рис.4). В качестве классифицирующего признака использовали принадлежность пациента к группе с высокой суммарной очаговой дозой — более 54 Гр.

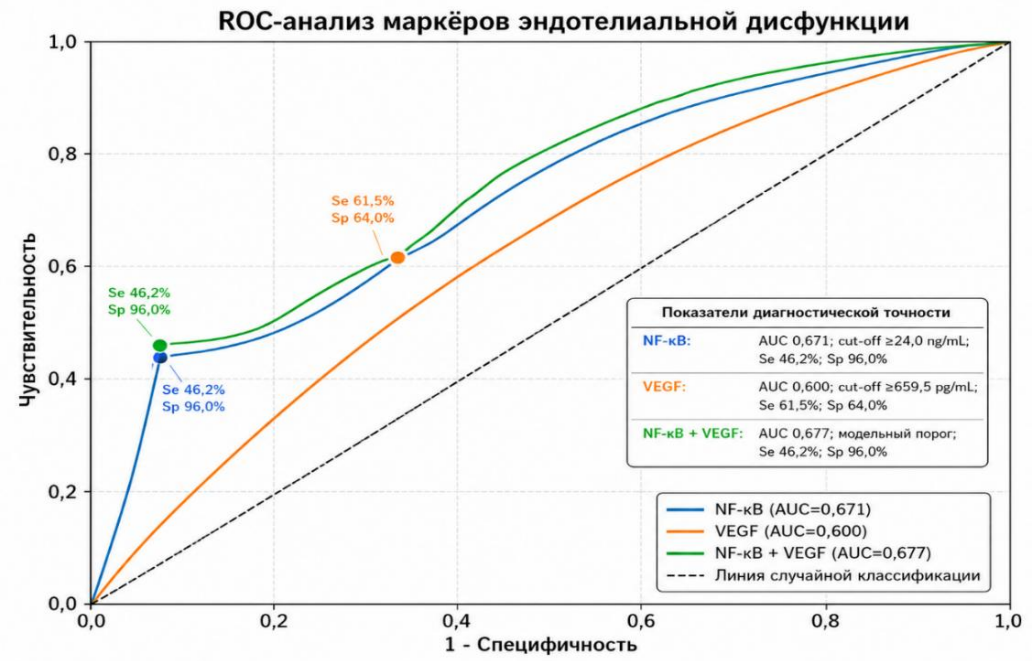


Рис. 4. **ROC анализ маркёров эндотелиальной дисфункции**

По данным ROC-анализа наибольшую дискриминационную способность среди изученных маркёров продемонстрировал NF-κB. Площадь под ROC-кривой составила AUC=0,671, что соответствует умеренной диагностической ценности. Оптимальным пороговым значением являлся уровень NF-κB ≥24,0 ng/mL. При данном cut-off чувствительность составила 46,2%, а специфичность — 96,0%.

Высокая специфичность свидетельствует о том, что выраженное повышение NF-κB с высокой вероятностью ассоциировано с большей лучевой нагрузкой и может рассматриваться как лабораторный признак радиоиндуцированного сосудисто-воспалительного повреждения.

Для VEGF площадь под ROC-кривой составила AUC=0,600, что указывает на более низкую диагностическую информативность. Оптимальный порог VEGF составил ≥659,5 pg/mL, при чувствительности 61,5% и специфичности 64,0%. Полученные данные свидетельствуют о том, что VEGF имеет ограниченную самостоятельную диагностическую ценность в определении высокой лучевой нагрузки.

Комбинированная модель NF-κB + VEGF существенно не улучшила результат: AUC составила 0,677. Следовательно, в данной выборке ведущим маркёром дозозависимой эндотелиальной дисфункции следует считать NF-κB.

Выводы:

1. У пациентов после лучевой терапии головного мозга выявлено достоверное повышение VEGF и NF-κB по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о формировании хронической радиоиндуцированной эндотелиальной дисфункции.

2. Максимальные значения обоих маркёров отмечались в течение первого года после облучения; в отдалённые сроки наблюдалось их постепенное снижение, однако показатели оставались выше контрольных значений, что указывает на длительное сохранение сосудистого повреждения.

3. NF-κB отражает преимущественно воспалительно-эндотелиальную активацию и по данным ROC-анализа обладает большей диагностической значимостью, тогда как VEGF в большей степени характеризует ангиогенез, тканевую гипоксию и позднее сосудистое ремоделирование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шагазатова Б. Х., Артикова Д. М., Алимов Ж. М. Динамический анализ результатов лучевой терапии первичных опухолей головного мозга // Markaziy Osiyo endokrinologiya jurnali. — 2025. — № 2. — С. 42–47.

2. Kao W.L., Lin C.J., Loo J.K., Yang H.C., Lee C.C., Hsu S.P.C., Chiou H.J., Chang F.C., Liu K.D., Hu Y.S. Quantitative angiographic markers associated with symptomatic radiation-induced changes in supratentorial brain arteriovenous malformations after radiosurgery. European Radiology. 2025. doi:10.1007/s00330-025-11884-8.

3. Li X., Su X., Yan C., Ma Y., Li H., Xia J., Li H., Jiang Q., Zhou L., Zou Z. Role of vascular endothelial

growth factor in radiotherapy resistance to esophageal squamous cell carcinoma. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2023;149(6):2543–2550. doi:10.1007/s00432-022-04122-x.

4. Mosleh M.M., Sohn M.J., Kim H.S. Endothelial marker profiles in cerebral radiation-induced vasculopathy: a comparative immunohistochemical analysis. Medicine (Baltimore). 2024;103(5): e371 30. doi:10.1097/MD.0000000000037130.

5. Nakkazi A., Forster D., Whitfield G.A., Dyer D.P., Dickie B.R. A systematic review of normal tissue neurovascular unit damage following brain irradiation: factors affecting damage severity and timing of effects. Neuro-Oncology Advances. 2024;6(1): vdae 098. doi:10.1093/noajnl/vdae098.

6. Sharma G.P., Himburg H.A., Boerma M. Organ-Specific Endothelial Dysfunction Following Total Body Irradiation Exposure. Toxics. 2022;10(12):747. doi:10.3390/toxics10120747.

7. Wijerathne H., Langston J.C., Yang Q., Sun S., Miyamoto C., Kilpatrick L.E., Kiani M.F. Mechanisms of radiation-induced endothelium damage: emerging models and technologies. Radiotherapy and Oncology. 2021; 158:21–32. doi:10.1016/j. radonc.2021. 02.007.