

## НЕЙРОТРОФИНЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (обзор литературы)

О.В. АТАМАСЬ, М.В. АНТОНЮК, О.Ю. КЫТИКОВА

*Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» - Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, ул. Русская, д. 73 г, Владивосток, 690105, Россия*

**Аннотация.** ИБС является самой распространенной причиной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во всем мире. В настоящее время имеются данные об участии нейротрофических факторов в патогенезе ИБС. Нейротрофины долгое время представляли исключительный интерес для нейробиологов. Однако, за последние десятилетия было показано, что это семейство полипептидов обладает значимыми кардиологическими функциями. В процессе развития сердечно-сосудистой системы нейротрофины и их рецепторы являются важнейшими факторами формирования сердца и регуляции роста сосудов. В постнатальном периоде они контролируют выживаемость эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, кардиомиоцитов, а также регулируют ангиогенез и васкулогенез с помощью аутокринных и паракринных механизмов. Экспрессия нейротрофинов продолжается на протяжении всей жизни и их активность изменяется при сердечно-сосудистых заболеваниях. Целью этой статьи является обзор последних данных отечественной и зарубежной литературы о роли в патофизиологии ИБС самых изученных и распространенных нейротрофинов центральной нервной системы – нейротрофического фактора головного мозга и фактора роста нервов. Показано, что нейротрофины оказывают защитное действие на сердечно-сосудистую систему и могут быть использованы как биомаркеры ИБС. Повышенный уровень в крови нейротрофического фактора головного мозга связан с низким риском развития ИБС и смертности. При инфаркте миокарда нейротрофический фактор мозга и фактор роста нервов повышаются в 2-4 раза и их концентрация сохраняется в течение первых несколько суток, запуская опосредованный центральной нервной системой механизм передачи сигнала для защиты миокарда после повреждения. Высокий уровень в крови нейротрофинов оказывает протективное действие на кардиомиоциты и стимулирует ангиогенез в постинфарктном периоде. У пациентов со стабильной стенокардией и прогрессирующим атеросклерозом определяется низкий уровень нейротрофического фактора головного мозга, который связан с развитием в течение ближайших 4 лет неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и повышенной смертностью от всех причин. Понимание этих механизмов может быть решающим для разработки новых диагностических и терапевтических стратегий в кардиологии.

**Ключевые слова:** нейротрофины, нейротрофический фактор головного мозга, фактор роста нервов, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз

## NEUROTROPHINS IN CORONARY HEART DISEASE (literature review)

O.V. ATAMAS, M.V. ANTONYUK, O.Yu. KYTIKOVA

*Vladivostok branch of Federal State Budgetary Science Institution «Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration» – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Russkaya Str., 73, Vladivostok, 690105, Russia*

**Abstract.** Coronary heart disease (CHD) is one of the significant causes of morbidity and mortality worldwide. Recent studies demonstrated that *neurotrophins* (NTs) are involved in the pathogenesis of CHD. NTs were of exclusive interest to neuroscientists. However, more recently, this family of proteins has been shown to possess significant cardiological functions. During the cardiovascular development, NTs and their receptors are the most important factors in the formation of the heart and the critical regulation of vascular development. Postnatally, they control the survival of endothelial cells, vascular smooth muscle cells, cardiomyocytes and regulate angiogenesis and vasculogenesis by autocrine and paracrine mechanisms. Neurotrophin expression continues throughout life and their activity changes in cardiovascular diseases. **The purpose this literature review** is to assess the impact of *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) and *nerve growth factor* (NGF) on the pathogenesis of CHD. It is known that BDNF and NGF play a protective role in the cardiovascular system and can be considered as some possible diagnostic biomarkers for CHD. Higher serum BDNF level is associated with a decreased risk of CHD and mortality. BDNF and NGF levels show two- to four-fold up-regulation following myocardial injury. In addition, they diffuse expression remain for few days after of reperfusion. It leads triggering a

central nervous system-mediated signal transmission mechanism to protect the myocardium after cardiac ischemia and reperfusion. Increased levels of NTs have a protective effect on the survival of cardiomyocytes and stimulate angiogenesis in the post-MI. In patients with stable CHD low plasma BDNF are associated with future coronary events and death and may be useful as an independent predictor of a 4-year coronary and all-cause mortality. Understanding these mechanisms may be crucial for the developing novel diagnostic and therapeutic strategies in cardiology.

**Keywords:** neurotrophins, brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, coronary heart disease, atherosclerosis

**Введение.** Среди причин смерти от *сердечно-сосудистых заболеваний* (ССЗ) лидирующую позицию занимает ИБС. По оценкам исследования Глобального бремени болезней, в котором принимало участие 195 стран, заболеваемость ИБС в 2016 году наблюдалась у 154 миллионов человек, что составило 32,7% от всех болезней *сердечно-сосудистой системы* (ССС) и 2,2% от общего числа заболеваний и травм [13]. В России, несмотря на достижения терапевтического и хирургического лечения, заболеваемость от болезней кровообращения не уменьшается и в 2019 году составила 932,4 на 100 тыс. населения [2].

Главной причиной развития ИБС является атеросклероз коронарных артерий. Несмотря на множество исследований, его патогенез остается до конца не изученными. Имеется ряд причинных факторов, ведущих к повреждению сосудистой стенки и формированию атеросклеротических бляшек: влияние сигаретного дыма, гипоксия, системное воспаление, оксидативный стресс, активация симпатической нервной системы и снижение физической активности. В настоящее время подтверждена связь между системной воспалительной реакцией и прогрессированием атеросклероза. С системным воспалением тесно взаимосвязана *эндотелиальная дисфункция* (ЭД), которая играет ключевую роль в развитии атеросклероза. Интерес к изучению состояния сосудистой стенки, эндотелия, как органа-мишени при ИБС не снижается, ведется поиск новых терапевтических мишеней.

В последние годы во всех разделах медицины большое внимание уделяется *нейротрофическим факторам* (НТФ), открытым 70 лет назад учеными Ритой Леви-Монтальчини и биохимиком Стэнли Коэнном. Исследования НТФ в клинике особенно широко проводятся при многих нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона и др. Появляется все больше данных о важной роли НТФ при других патологических состояниях. Ряд исследований указывают на то, что нейротрофины играют важную роль в некоторых ССЗ, включая ИБС. Механизмы влияния нейротрофинов на патогенез ИБС активно изучаются и вызывают интерес в научной и практической медицине. Не менее актуальным является исследование нейротрофинов с позиций их возможного использования как новой терапевтической мишени при ИБС.

**Характеристика нейротрофических факторов.** НТФ являются группой близкородственных полипептидов, контролирующей дифференцировку, выживание, функционирование, синоптическую пластичность, межклеточные взаимодействия и гибель нейронов как в центральной, так и в периферической нервной системе.

НТФ включают в себя несколько семейств, обладающих общими свойствами. В настоящее время широко используется классификация, основанная на гомологии аминокислотной последовательности НТФ, и состоит из трех подсемейств: *нейротрофины*, *подсемейство глиального фактора (GDNF)*, *подсемейство цилиарного фактора (CNTF)* [1].

Хорошо изучены представители подсемейства нейротрофинов, такие как *фактор роста нервов (NGF)*, *нейротрофический фактор головного мозга (BDNF)*, *нейротрофин-3 (NT-3)*, *нейротрофин-4/5 (NT-4/5)* и *нейротрофин-6 (NT-6)*.

*BDNF* – нейротрофин, который обуславливает пролиферацию и выживание холинергических, серотонинергических и дофаминергических нейронов. В большом количестве он определяется в гиппокампе, церебральной коре, базальных отделах переднего мозга, а также в фибробластах, астроцитах, нейронах разных типов и локализации, шванновских и гладкомышечных клетках.

Известно, что трофические факторы синтезируются в определенных количествах и активно выделяются соответственно с функциональной потребностью. НТФ синтезируются нейрональными и в меньшей степени ненейрональными клетками. Как и большинство других активных полипептидов, они синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме, в виде незрелых форм – пронеуротрофинов. Далее белок перемещается в аппарат Гольджи и в секреторных везикулах, часть пронеуротрофинов димеризуются, подвергаются воздействию ферментов семейства пропротеиновых конвертаз и превращаются в свои зрелые формы до их выхода из клетки. Другая часть пронеуротрофинов может расщепляться вне клетки и подвергается гидролизу тканевым активатором плазминогена, в результате чего происходит отщепление продомена и высвобождение зрелого нейротрофина.

Количество зрелых нейротрофинов и прешественников, выделяющихся из клетки в межклеточное пространство зависит от типа клетки и физиологически регулируется.

Эффекты нейротрофинов осуществляются при их взаимодействии с двумя видами рецепторов: высокоаффинными тирозинкиназными рецепторами – *TrkA*, *TrkB*, *TrkC* и «универсальным» низкоаффинным рецептором – *p75<sup>NTR</sup>*, который относится к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли (*TNFR*).

Зрелые формы нейротрофинов связываются с соответствующими рецепторами *Trk* с относительно высокой точностью: *TrkA* с *NGF*, *TrkB* – *BDNF* и *NT-4*, и *TrkC* – *NT-3* [7, 22]. Кроме того, все четыре нейротрофина как зрелых форм, так и пронеуротрофинов связываются с рецептором *p75<sup>NTR</sup>*. Так, взаимодействие нейротрофинов с рецептором определенного подтипа оказывается важным для характера последующей физиологической реакции. Сигнальные пути, активируемые рецепторами *Trk*, влияют на многие разнообразные нейронные функции, включая выживание и дифференцировку клеток, аксональный и дендритный рост и арборизацию, формирование синапсов и синаптическую пластичность. Активация *p75<sup>NTR</sup>* сигнального пути приводит к апоптозу клеток.

**Влияние нейротрофинов на формирование сердечно-сосудистой системы.** Известно, что НТФ играют значимую роль на всех этапах пре- и постнатального нейрогенеза. Нейротрофины и их рецепторы участвуют также в эмбриональном развитии в формировании сердца и регуляции роста сосудов. В постнатальном периоде они контролируют выживаемость *эндотелиальных клеток* (ЭК), *гладкомышечных клеток сосудов* (ГМКС), кардиомиоцитов, а также регулируют ангиогенез и васкулогенез с помощью аутокринных и паракринных механизмов [5].

Дефицит *BDNF* у нокаутных моделях мышей в эмбриональном периоде приводит к увеличенному апоптозу ЭК, снижению плотности сосудов, их повышенной проницаемости, что ведет к внутрижелудочковым кровоизлияниям, снижению сократительной способности сердца [10]. При дефиците рецептора *TrkB*–/– у мышей наблюдается уменьшение плотности субэпикардиальных сосудов, увеличение количества апоптотических ЭК в перинатальном периоде. Нокаутные мыши, рожденные без способности к синтезу *BDNF*–/– и *TrkB*–/–, не могут развиваться постнатально, имеют серьезные дефекты в центральной и периферической нервной системе и погибают после рождения [10, 22].

Нейротрофины необходимы для выживания нейронов, участвующих в сердечно-сосудистом гомеостазе, так как отсутствие специфических нейротрофинов или их родственных рецепторов приводит к потере различных типов нейронов. Так, *BDNF* и рецептор *TrkB* участвует в развитии артериальных барорецепторов, а *NT-3*, *NT-4* и *BDNF* участвуют в развитии хемоафферентных сенсорных нейронов, иннервирующих каротидное тело [4]. Активация *NGF* и рецептора *TrkA* необходима для выживания симпатических и сенсорных нейронов, участвующих в иннервации сердца. Более детальные исследования *NGF*, посвященные развитию и формированию CCC широко не проводились.

Альтернативным методом определения роли нейротрофинов в эмбриональном развитии сердца и сосудов является исследование их активности на эмбриональные и стволовые клетки плода (фетальные стволовые клетки). *S. Shmelkov* и соавт. изучили влияние *BDNF* на *CD133*+стволовые клетки, выделенные из печени плода человека. Установлено, что *BDNF*, использованный как один материал или с добавлением к нему фактора роста эндотелия сосудов–А (*VEGF*–А) стимулирует дифференцировку стволовых клеток *CD133*+ в сторону эндотелиальной линии и кардиомиоцитов, способных генерировать электрические потенциалы [32]. Добавление нейротрофинов в культуры эмбриональных стволовых клеток человека (*hESC*) индуцирует большую выживаемость клонов, а культивирование *hESC* на трехмерных каркасах в присутствии нейротрофинов приводит к образованию сосудистых структур [27].

Таким образом, нейротрофины оказывают прямое воздействие на формирование и развитие CCC.

**Роль *BDNF* в патогенезе ИБС.** Экспрессия нейротрофинов продолжается на протяжении всей жизни, при патологических состояниях их активность изменяется. Ряд исследований выявил дисбаланс циркулирующего *BDNF* в плазме или сыворотке крови при ССЗ, включая ИБС, артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, а также сахарный диабет [8, 20, 29, 36]. Многие клинические исследования подтвердили, что уровень *BDNF* может быть предиктором ИБС. Пониженный уровень *BDNF* в плазме крови наблюдали у пациентов со стабильной стенокардией по сравнению с практически здоровыми людьми [29, 36]. Кроме того, низкая концентрация *BDNF* была связана с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности [17, 21]. В исследовании Датского национального регистра пациентов выявлен значимый риск смертности от всех причин у пожилых женщин с низким уровнем *BDNF* [24]. В исследовании *I. Taşçı* и соавт. также подтверждено, что пониженный уровень *BDNF* в плазме крови может быть независимым предиктором 4-летней коронарной смертности и/или смертности от всех причин [37]. Напротив, во Фрамингемском исследовании сердца продемонстрировано, что высокие уровни *BDNF* коррелировали с низким риском ССЗ и смертности, указывая на защитную роль нейротрофинов на сердечно-сосудистую систему [21].

Уровень циркулирующего в крови *BDNF* связан с традиционными факторами риска ИБС. Так, более низкие показатели *BDNF* были связаны с пожилым возрастом, мужским полом, курением, сахарным диабетом и гиподинамией [17, 25]. В исследовании *H. Jiang* и соавт. показано, что у пациентов с ИБС

наблюдалась взаимосвязь низкого уровня *BDNF* и повышенного уровня *липопротеинов низкой плотности* (ЛПНП), *триглицеридов* (ТГЛ), низкого уровня *липопротеинов высокой плотности* (ЛПВП), индексом массы тела. А более высокие уровни *BDNF* коррелировали с содержанием ЛПВП и количеством тромбоцитов [17].

*BDNF* синтезируются ЭК и его уровни в крови могут быть показателем экспрессии эндотелиального *BDNF* [22]. Некоторые клинические исследования указывают на потенциальную связь между уровнями *BDNF* и ЭД у пациентов с артериальной гипертензией [34] и метаболическим синдромом [26]. В настоящее время имеются данные, указывающие на то, что у пациентов с ИБС наблюдаются аналогичные процессы. *H. Jin* и соавт. определили корреляцию между низкой концентрацией *BDNF* в сыворотке крови и повышенным содержанием фактора Виллебранда, маркером эндотелиальной дисфункции [20]. Вероятно, что повреждение эндотелия снижает высвобождение *BDNF* из ЭК в кровотоки. Исследование показало, что низкие уровни *BDNF* и высокие показатели фактора Виллебранда являются предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев наблюдения у пациентов с ИБС [20]. Уровень *BDNF* связан также с молекулой адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (*VCAM-1*), которая является общепринятым биомаркером ЭД [26]. Эти результаты свидетельствуют о том, что существует взаимосвязь между дисфункцией эндотелия и изменением уровней *BDNF* крови у пациентов со стабильной ИБС [10, 22].

*BDNF* обладает плеiotропными функциями. Согласно экспериментальному исследованию *H. Jiang* и соавт. на мышках с нокаутированным апоЕ геном, эндотелиальная сигнализация *BDNF/TrkB* защищает от развития атеросклеротического поражения [16]. Недавние исследования *H. Jin* и соавт. также подтверждают, что у пациентов с атеросклерозом *BDNF* замедляет прогрессирование атеросклеротических бляшек. Дальнейшие исследования подтвердили возможность *BDNF* эффективно ингибировать отложение кальция в ГМКС человека [19]. *BDNF* может оказывать защитное противовоспалительное действие. В исследовании *Hooten N. Noren* и соавт. была выявлена корреляция между *BDNF* и *C* реактивным белком, где показано, что *BDNF* может уменьшать воспалительный процесс и оксидативный стресс, которые напрямую связаны с сердечно-сосудистым риском [30].

Протективные свойства нейротрофинов также проявляются при *остром коронарном синдроме* (ОКС), основном клиническом осложнении ИБС [12, 28]. *J. Ejiri* и соавт. обнаружили, что *BDNF* значительно улучшал течение ИБС, а также, что содержание *BDNF* в плазме было значительно повышено у пациентов с нестабильной стенокардией [12]. В экспериментальном исследовании *J. Hiltunen* и соавт. выявлено, что экспрессия *BDNF* в миокарде левого желудочка увеличивалась в два раза в течение первых 2 и 5 часов после начала *инфаркта миокарда* (ИМ) и длилась 9 часов. *NGF* также был повышен в 2-4 раза и его диффузная экспрессия наблюдалась в зоне инфаркта более 120 часов после реперфузии. Эти результаты свидетельствуют о роли *NGF* и *BDNF* в патогенезе реперфузионного повреждения или в изменениях функции сердечных сенсорных и симпатических нейронов после ишемии и реперфузии миокарда [15]. *S. Okada* и соавт. также подтвердили, что уровень *BDNF* в плазме крови при ОКС значительно повышается. По мнению авторов, при ишемическом повреждении сердца, клетки миокарда через афферентную нервную обратную связь с центральной нервной системой повышают экспрессию *BDNF* в нервных клетках и, соответственно, в периферической крови [31]. В экспериментальных исследованиях на мышках абляция афферентных нервов сердца или генетическое нарушение экспрессии *BDNF* нейронов ингибировали увеличение *BDNF* в плазме крови после ИМ и приводили к ухудшению сердечной функции. И наоборот, периферическое введение *BDNF* значительно восстанавливало сердечный фенотип мышей с дефицитом *BDNF* [31]. Эти результаты свидетельствуют о том, что экспрессия *BDNF* регулируется нервными сигналами от сердца после ИМ, а затем защищает миокард от ишемического повреждения.

**Полиморфизм *BDNF Val66Met* и сердечно-сосудистый риск.** Некоторые исследователи указывают на связь ССЗ с полиморфизмом *Val66Met (rs6265)* гена *BDNF*. Ген *BDNF* локализован на коротком плече 11 хромосомы позиции 13, и состоит из 11 экзонов, в его составе присутствуют 9 функциональных промоторов, которые кодируют девять ткане- и время-специфичных транскриптов. Функциональную часть белка кодирует последний экзон. Одним из наиболее исследованных однонуклеотидных полиморфизмов в гене *BDNF* является замена нуклеотида гуанин на аденин в 196-м положении в 9-м экзоне (*rs6265*), которая приводит к замене в 66-м кодоне аминокислоты валина (*Val*) на метионин (*Met*) в 5' *proBDNF* домене. Данная замена влияет на снижение активности *BDNF*-зависимой секреции, резко изменяя внутриклеточный транспорт и упаковку пронеуротрофина *BDNF*. В некоторых исследованиях показано, что более низкий уровень сывороточного *BDNF* связывают с аллелем *Met*. У людей *однонуклеотидный полиморфизм (SNP)* в области продомена *BDNF Val66Met* наблюдается примерно у 20% европейцев, с более высокой частотой аллелей в азиатских популяциях. Этот полиморфизм приводит к снижению уровня зрелого *BDNF*, который секретируется различными типами клеток [9]. В мета-анализе *S. Hallaway* и соавт. генотип *BDNF* с аллелем *Met* был в среднем 36,3% участников. Частота аллеля *BDNF Val66Met* варьировала в зависимости от расы/этнической

принадлежности и ССЗ, а также с точки зрения связи с заболеваемостью/риском серьезных сердечно-сосудистых случаев [14]. А. *Sustar* и соавт. не выявили никакой ассоциации *BDNF Val66Met* с ИБС [35]. Исследование R. *Jiang* и соавт. показало, что генотип *Val/Val* имеет более высокий риск клинических сердечно-сосудистых событий, включая большее количество пораженных сосудов и более низкую фракцию выброса, чем носители аллеля *Met* [18]. В исследовании P. *Amadio* и соавт. гомозиготность по *Met* алели была значительно связана с острым ИМ и предрасположенностью пациентов к повышенному тромбообразованию, независимо от возраста, пола и основных сердечно-сосудистых случаев [3]. Хотя встречаемость такого генотипа в общей популяции составляет, по некоторым данным, всего 4%. Изучение роли полиморфизма гена *BDNF* может указать на новые подходы к индивидуальной профилактике ССЗ, однако, требуются дальнейшие исследования для определения роли полиморфизма гена *BDNF* на сердечно-сосудистую функцию.

**NGF.** *NGF* является еще одним важным членом семейства нейротрофинов, который синтезируется главным образом в коре головного мозга, гиппокампе, гипоталамусе. В меньшей степени он синтезируется ненейрональными клетками, а также кардиомиоцитами, ЭК, миофибробластами, клетками гемопозитической иммунной системы – тучными клетками, макрофагами и лимфоцитами. Изменение активности *NGF* наблюдается при различных ССЗ [15, 28]. Ряд исследований подтверждают важную роль *NGF* в патогенезе атеросклероза. G. *Chaldakov* и соавт. были первыми кто обнаружил значительно пониженный уровень *NGF* и повышенную экспрессию  $p75^{NTR}$  в атеросклеротических коронарных артериях по сравнению с контрольной группой. Поскольку тучные клетки являются клеточным компонентом коронарной артерии, продуцируют и высвобождают *NGF*, G. *Chaldakov* и соавт. было изучено присутствие и распределение тучных клеток и *NGF* в атеросклеротических и нормальных коронарных артериях [6]. Был выявлен низкий уровень *NGF* и повышенное содержание тучных клеток в адвентиции атеросклеротических коронарных артерий по сравнению с контрольной группой. Авторы предположили, что возможно происходило компенсаторное увеличение количества тучных клеток, усиливающих синтез нейротрофинов для предотвращения атеросклероза. Дальнейшие исследования подтвердили защитную роль *NGF* продуцируемого тучными клетками и T-лимфоцитами в процессах восстановления тканей [23]. В экспериментальных исследованиях M. *Donovan* и соавт. было продемонстрировано, что при баллонном повреждении эндотелия аорты наблюдалась резко повышенная экспрессия *NGF*, *BDNF* и рецепторов *TrkA* и *TrkB* и их высокие уровни сохранялись до формирования неоинтимы в местах повреждения [11].

*NGF* играет кардиопротективную роль при ИМ и его количество в крови резко увеличивается после повреждения. *NGF* и *TrkA* увеличиваются в перинфарктной области сердца человека и мыши, где *NGF* участвует в спонтанном ангиогенном ответе [28]. Изменения активности *NGF* после инфаркта наблюдается в течение 5 дней и приводит к развитию очаговой симпатической гипериннервации [15]. В экспериментальных исследованиях блокирование эндогенного *NGF* нейтрализующим антителом приводило к замедлению роста капилляров, снижению плотности мелких артериол и увеличению апоптоза кардиомиоцитов и ЭК в зоне перинфаркта. Напротив, повышенная экспрессия сердечного *NGF* улучшала ангиогенез и перфузию сердца, сократительную способность сердца и снижала смертность после ИМ [28].

S. *Siao* и соавт. сообщают, что предшественник *NGF*– *proNGF* также повышен в сердце человека после ИМ и ухудшает процесс восстановления [33]. *ProNGF* – это цитокин, который использует ко-рецепторы  $p75^{NTR}$  и белок сортилин (*SorCS2*) для индуцирования апоптоза или острого негативного ремоделирования клеток после повреждения. Высокий уровень *proNGF* в постинфарктном сердце увеличивает проницаемость сосудов, что приводит к повреждению микрососудов и увеличению постинфарктного рубца [33]. Таким образом, деградация или блокада *proNGF* в сердце может обеспечить терапевтическую цель для ограничения повреждения сердца после ИМ.

**Заключение.** Нейротрофины оказывают широкое влияние в эмбриональном периоде на развитие сердца и сосудов, а также на нервную систему, контролирующую их функции. Воздействуя непосредственно на сосуды и кардиомиоциты у взрослых, нейротрофины продолжают оказывать влияние на сердечно-сосудистую систему. Их повышенная экспрессия в ответ на повреждение миокарда или другие патологические состояния играет важную защитную роль, а также стимулирует ангиогенез и другие репаративные процессы. *BDNF* и *NGF* могут стать новыми маркерами риска у пациентов с ИБС. Более высокий уровень *BDNF* в сыворотке или плазме крови связан со снижением риска сердечно-сосудистых событий и смертности. *BDNF* играет функциональную роль в гомеостазе эндотелия сосудов и способствует замедлению прогрессирования атеросклероза. Определение роли гена *BDNF* в сердечно-сосудистой системе указывает на возможность открытия новой области науки. Способность нейротрофинов к нейропротекции и нейрогенезу вместе с сердечно-сосудистой защитой и ангиогенезом может стать терапевтической целью улучшения кровотока при ИБС. Перспективным направлением может быть использование нейротрофинов для пролиферации и дифференциации стволовых клеток в кардиомиоциты и их применение для восстановления поврежденных функций сердца. Понимание роли

нейротрофинов в патофизиологических механизмах ИБС может быть решающим для разработки новых диагностических и терапевтических стратегий в кардиологии.

### Литература

1. Гомазков О.А. Нейротрофины: терапевтический потенциал и концепция «минипептидов» // Нейрохимия. 2012. Т. 29, № 3. С. 189.
2. Савина А.А., Фейгинова С.И. Динамика заболеваемости болезнями системы кровообращения взрослого населения Российской Федерации в 2007-2019 гг. // Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. 2021. Т. 67, № 2. С. 1.
3. Amadio P., Colombo G.I., Tarantino E., Gianellin S., Ieraci A., Brioschi M., Banfi C., Werba P.A., Parolari A., Lee F.S., Tremoli E., Barbieri S.S. BDNF Val66met polymorphism: a potential bridge between depression and thrombosis // *Eur Heart J*. 2017. Vol. 38, № 18. P. 1426–1435.
4. Brady R., Zaidi S.I., Mayer C., Katz D.M. BDNF is a target-derived survival factor for arterial baroreceptor and chemoafferent primary sensory neurons // *J Neurosci*. 1999. Vol. 19, № 6. P. 2131–2142.
5. Caporali A., Emanuelli C. Cardiovascular actions of neurotrophins // *Physiol Rev*. 2009. Vol. 89, № 1. P. 279–308.
6. Chaldakov G.N., Stankulov I.S., Fiore M., Ghenev P.I., Aloe L. Nerve growth factor levels and mast cell distribution in human coronary atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2001. Vol. 159, № 1. P. 57–66.
7. Chao M.V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways // *Nat Rev Neurosci*. 2003. Vol. 4, № 4. P. 299–309.
8. Chan C.B., Ahuja P., Ye K. Developing insulin and BDNF mimetics for diabetes therapy // *Curr Top Med Chem*. 2019. Vol. 19, № 24. P. 2188–2204.
9. Chen S.L., Lee S.Y., Chang Y.H., Wang T.Y., Chen S.H., Chu C.H., Chen P.S., Yang Y.K., Hong J.S., Lu R.B. The BDNF Val66Met polymorphism and plasma brain-derived neurotrophic factor levels in Han Chinese heroin-dependent patients // *Sci. Rep*. 2015. Vol. 5. P. 8148.
10. Donovan M.J., Lin M.I., Wiegand P., Ringstedt T., Kraemer R., Hahn R., Wang S., Ibañez C.F., Rafii S., Hempstead B.L. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization // *Development*. 2000. Vol. 127, № 21. P. 4531–4540.
11. Donovan M.J., Miranda R.C., Kraemer R., McCaffrey T.A., Tessarollo L., Mahadeo D., Sharif S., Kaplan D.R., Tsoulfas P., Parada L. Neurotrophin and neurotrophin receptors in vascular smooth muscle cells: regulation of expression in response to injury // *Am. J. Pathol*. 1995. Vol. 147, № 2. P. 309–324.
12. Ejiri J., Inoue N., Kobayashi S., Shiraki R., Otsui K., Honjo T., Takahashi M., Ohashi Y., Ichikawa S., Terashima M. Possible Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Pathogenesis of Coronary Artery Disease // *Circulation*. 2005. Vol. 112, № 14. P. 2114–2120.
13. GBD Disease Injury Incidence Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 // *Lancet*. 2017. Vol. 390, № 10100. P. 1211–1259.
14. Halloway S., Jung M., Yeh A.Y., Liu J., McAdams E., Barley M., Dorsey S.G., Pressler S.J. An Integrative Review of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Serious Cardiovascular Conditions // *J. Nursing Research*. 2020. Vol. 69, № 5. P. 376–390.
15. Hiltunen, J.O., Laurikainen A., Väkevä A., Meri S., Saarma M. Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor mRNAs are regulated in distinct cell populations of rat heart after ischaemia and reperfusion // *J. Pathol*. 2001. Vol. 194, № 2. P. 247–253.
16. Jiang H., Huang S., Li X., Li X., Huang S., Zhang Y., Chen Z. Endothelial tyrosine kinase receptor B prevents VE-cadherin cleavage and protects against atherosclerotic lesion development in ApoE<sup>-/-</sup> mice // *Oncotarget*. 2015. Vol. 6, № 31. P. 30640–30649.
17. Jiang H., Liu Y., Zhang Y. Association of plasma brain-derived neurotrophic factor and cardiovascular risk factors and prognosis in angina pectoris // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2011. Vol. 415, № 1. P. 99–103.
18. Jiang R., Babyak M.A., Brummett B.H., Hauser E.R., Shah S.H., Becker, R.C., Siegler I.C., Singh A. Brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) polymorphism is associated with disease severity and incidence of cardiovascular events in a patient cohort // *Am. Heart. J*. 2017. Vol. 190. P. 40–45.
19. Jin H., Ji J., Zhu Y., Wang X., Li Y., Shi Q., Chen Y. Brain-Derived Neurotrophic Factor, a New Predictor of Coronary Artery Calcification // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021. Vol. 27. P. 1–9.
20. Jin H., Chen Y., Wang B., Zhu Y., Chen L., Han X., Ma G., Liu N. Association between brain-derived neurotrophic factor and von Willebrand factor levels in patients with stable coronary artery disease // *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018. Vol. 18, № 1. P. 23.



21. Kaess B.M., Preis S.R., Lieb W., Beiser A.S., Yang Q., Chen T.C., Hengstenberg C., Erdmann J., Schunkert H., Seshadri S., Vasan R.S. Circulating brain-derived neurotrophic factor concentrations and the risk of cardiovascular disease in the community // *J. Am. Heart Assoc.* 2015. Vol. 4, № 3. e001544.
22. Kermani P., Hempstead B. Brain-derived neurotrophic factor: a newly described mediator of angiogenesis // *Trends Cardiovasc Med.* 2007. Vol. 17, № 4. P. 140–143.
23. Komi D.E.A., Khomtchouk K., Santa Maria P.L. A review of the contribution of mast cells in wound healing: involved molecular and cellular mechanisms // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020. Vol. 58, №3. P. 298–312.
24. Krabbe K.S., Mortensen E.L., Avlund K., Pedersen A.N., Pedersen B.K. Brain-derived neurotrophic factor predicts mortality risk in older women // *J Am Geriatr Soc.* 2009. Vol. 57, № 8. P. 1447–1452.
25. Kurajoh M., Kadoya M., Morimoto A., Miyoshi A., Kanzaki A., Kakutani-Hatayama M., Hamamoto K., Shoji T. Plasma brain-derived neurotrophic factor concentration is a predictor of chronic kidney disease in patients with cardiovascular risk factors—Hyogo Sleep Cardio-Autonomic Atherosclerosis study // *PLoS One.* 2017. Vol. 12, № 6. e0178686 /journal.pone.0178686.
26. Lee I.T., Lee W.J., Tsai I.C., Liang K.W., Lin S.Y., Wan C.J., Fu C.P., Sheu W.H. Brain-derived neurotrophic factor not associated with metabolic syndrome but inversely correlated with vascular cell adhesion molecule-1 in men without diabetes // *Clin Chim Acta.* 2012. Vol. 413, № 9-10. P. 944–948.
27. Levenberg S., Burdick J.A., Kraehenbuehl T., Langer R. Neurotrophin-induced differentiation of human embryonic stem cells on three-dimensional polymeric scaffolds // *Tissue Eng.* 2005. Vol.11, № 3-4. P. 506–512.
28. Meloni M., Caporali A., Graiani G., Lagrasta C., Katare R., Van Linthout S., Spillmann F., Campesi I., Madeddu P., Quaini F., Emanuelli C. Nerve growth factor promotes cardiac repair following myocardial infarction // *Circ Res.* 2010. Vol. 106, № 7. P. 1275–1284.
29. Monisha K.G., Prabu P., Chokkalingam M., Murugesan R. Clinical utility of brain-derived neurotrophic factor as a biomarker with left ventricular echocardiographic indices for potential diagnosis of coronary artery disease // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10, № 1. P. 1–8.
30. Noren Hooten N., Ejiogu N., Zonderman A.B., Evans M.K. Protective Effects of BDNF against C-Reactive Protein-Induced Inflammation in Women // *Mediators Inflamm.* 2015. Vol. 2015. P. 9.
31. Okada S., Yokoyama M., Toko H., Tateno K., Moriya J., Shimizu I., Nojima A., Ito T., Yoshida Y. Brain-Derived Neurotrophic Factor Protects Against Cardiac Dysfunction After Myocardial Infarction via a Central Nervous System–Mediated Pathway // *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. Vol. 32, № 8. P. 1902–1909.
32. Shmelkov S.V., Meeus S., Moussazadeh N., Kermani P., Rashbaum W.K., Rabbany S.Y., Hanson M.A., Lane W.J., St. Clair R., Walsh K.A., Dias S. Cytokine preconditioning promotes codifferentiation of human fetal liver CD133+ stem cells into angiomyogenic tissue // *Circulation.* 2005. Vol. 111, № 9. P. 1175–1183.
33. Siao C.J., Lorentz C.U., Kermani P., Marinic T., Carter J., McGrath K., Padow V.A., Mark W. ProNGF, a cytokine induced after myocardial infarction in humans, targets pericytes to promote microvascular damage and activation // *J Exp Med.* 2012. Vol. 209, № 12. P. 2291–2305.
34. Smith A.J., Malan L., Uys A.S., Malan N.T., Harvey B.H., Ziemssen T. Attenuated brain-derived neurotrophic factor and hypertrophic remodelling: the SABPA study // *J Hum Hypertens.* 2015. Vol. 29, № 1. P. 33–39.
35. Sustar A., Nikolac Perkovic M., Nedic Erjavec G., Svob Strac D., Pivac N. A protective effect of the BDNF Met/Met genotype in obesity in healthy Caucasian subjects but not in patients with coronary heart disease // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016. Vol. 20, № 16. P. 3417–3426.
36. Sustar A., Perkovic M.N., Erjavec G.N., Strac D.S., Pivac N. Association between reduced brain-derived neurotrophic factor concentration & coronary heart disease // *Indian J Med Res.* 2019. Vol. 150, № 1. P. 43–49.
37. Taşçı I., Kabul H.K., Aydoğdu A. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) in cardio- metabolic physiology and diseases // *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2012. Vol. 12, № 8. P. 684–688.

## References

1. Gomazkov OA. Nejrotrofiny: terapevticheskij potencial i koncepciya «minipeptidov» [Neurotrophines: therapeutic potential and “minipeptide” conception]. *Neyrokhimiya.* 2012; 29(3):189. Russian.
2. Savina AA, Feyginova SI. Dinamika zabolevaemosti boleznyami sistemy krovoobrashcheniya vzroslogo naseleniya Rossijskoj Federacii v 2007-2019 gg. [Dynamics in incidence and prevalence of diseases of the circulatory system among adults in the Russian Federation in 2007-2019]. 2021; 67(2):1. Russian.
3. Amadio P, Colombo GI, Tarantino E, Gianellini S, Ieraci A, Brioschi M, Banfi C, Werba JP, Parolari A, Lee FS, Tremoli E, Barbieri SS. BDNFVal66met polymorphism: a potential bridge between depression and thrombosis. *Eur Heart J.* 2017;38(18):1426-35.
4. Brady R, Zaidi SI, Mayer C, Katz DM. BDNF is a target-derived survival factor for arterial baroreceptor and chemoafferent primary sensory neurons. *J Neurosci* 1999;19:2131-42.
5. Caporali A, Emanuelli C. Cardiovascular actions of neurotrophins. *Physiol Rev.* 2009; 89(1): 279-308.

6. Chaldakov GN, Stankulov IS, Fiore M, Ghenev PI, Aloe L. Nerve growth factor levels and mast cell distribution in human coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2001;159(1):57-66.
7. Chao MV. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(4):299-309.
8. Chan CB, Ahuja P, Ye K. Developing insulin and BDNF mimetics for diabetes therapy. *Curr Top Med Chem*. 2019;19(24):2188-204.
9. Chen SL, Lee SY, Chang YH, Wang TY, Chen SH, Chu CH, Chen PS, Yang YK, Hong JS, Lu RB. The BDNF Val66Met polymorphism and plasma brain-derived neurotrophic factor levels in Han Chinese heroin-dependent patients. *Sci. Rep*. 2015;5:8148.
10. Donovan MJ, Lin MI, Wiegand P, Ringstedt T, Kraemer R, Hahn R, Wang S, Ibañez C F, Rafii S, Hempstead BL. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization. *Development*. 2000;127(21):4531-40.
11. Donovan MJ, Miranda RC, Kraemer R, McCaffrey TA, Tessarollo L, Mahadeo D, Sharif S, Kaplan DR, Tsoulfas P, Parada L. Neurotrophin and neurotrophin receptors in vascular smooth muscle cells: regulation of expression in response to injury. *Am. J. Pathol*. 1995;147(2):309-24.
12. Ejiri, J, Inoue N, Kobayashi S, Shiraki R, Otsui K, Honjo T, Takahashi M. Possible Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Pathogenesis of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2005;112(14):2114-20.
13. GBD Disease Injury Incidence Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet*. 2017; 390(10100):1211-59.
14. Halloway S, Jung M, Yeh AY, Liu J, McAdams E, Barley M, Dorsey SG, Pressler SJ. An Integrative Review of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Serious Cardiovascular Conditions. *Nurs Res*. 2020;69(5):376-90.
15. Hiltunen JO, Laurikainen A, Väkevä A, Meri S, Saarna M. Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor mRNAs are regulated in distinct cell populations of rat heart after ischaemia and reperfusion. *J. Pathol*. 2001;194(2):247-53.
16. Jiang H, Huang S, Li X, Li X, Huang S, Zhang Y, Chen ZY. Endothelial tyrosine kinase receptor B prevents VE-cadherin cleavage and protects against atherosclerotic lesion development in ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Oncotarget*. 2015;6(31):30640-9.
17. Jiang H, Liu Y, Zhang Y. Association of plasma brain-derived neurotrophic factor and cardiovascular risk factors and prognosis in angina pectoris. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2011;415(1):99-103.
18. Jiang R, Babyak MA, Brummett BH, Hauser ER, Shah SH, Becker RC, Siegler IC, Singh A. Brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) polymorphism is associated with disease severity and incidence of cardiovascular events in a patient cohort. *Am. Heart. J*. 2017;190:40-5.
19. Jin H, Ji J, Zhu Y, Wang X, Li Y, Shi Q, Chen Y. Brain-Derived Neurotrophic Factor, a New Predictor of Coronary Artery Calcification. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021; 27:1-9.
20. Jin H, Chen Y, Wang B, Zhu Y, Chen L, Han X, Ma G, Liu N. Association between brain-derived neurotrophic factor and von Willebrand factor levels in patients with stable coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018;18(1):23.
21. Kaess BM, Preis SR, Lieb W, Beiser AS, Yang Q, Chen TC, Hengstenberg C, Erdmann J, Schunkert H, Seshadri S, Vasan RS. Circulating brain-derived neurotrophic factor concentrations and the risk of cardiovascular disease in the community. *J. Am. Heart Assoc*. 2015;4(3):e001544.
22. Kermani P, Hempstead B. Brain-derived neurotrophic factor: a newly described mediator of angiogenesis. *Trends Cardiovasc Med*. 2007;17:140-3.
23. Komi DEA, Khomtchouk K, Santa Maria PL. A review of the contribution of mast cells in wound healing: involved molecular and cellular mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58(3):298-312.
24. Krabbe KS, Mortensen EL, Avlund K, Pedersen AN, Pedersen BK. Brain-derived neurotrophic factor predicts mortality risk in older women. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(8):1447-52.
25. Kurajoh M, Kadoya M, Morimoto A, Miyoshi A, Kanzaki A, Kakutani-Hatayama M, Hamamoto K, Shoji T. Plasma brain-derived neurotrophic factor concentration is a predictor of chronic kidney disease in patients with cardiovascular risk factors - Hyogo Sleep Cardio-Autonomic Atherosclerosis study. *PLoS One*. 2017;12:e0178686.
26. Lee IT, Lee WJ, Tsai IC, Liang KW, Lin SY, Wan CJ, Fu CP, Sheu WH. Brain-derived neurotrophic factor not associated with metabolic syndrome but inversely correlated with vascular cell adhesion molecule-1 in men without diabetes. *Clin Chim Acta*. 2012;413(9-10):944-8.
27. Levenberg S, Burdick JA, Kraehenbuehl T, Langer R. Neurotrophin-induced differentiation of human embryonic stem cells on three-dimensional polymeric scaffolds. *Tissue Eng*. 2005;11(3-4):506-12.
28. Meloni M, Caporali A, Graiani G, Lagrasta C, Katare R, Van Linthout S, Spillmann F, Campesi I, Madeddu P, Quaini F, Emanueli C. Nerve growth factor promotes cardiac repair following myocardial infarction. *Circ Res*. 2010;106(7):1275-84.



29. Monisha KG, Prabu P, Chokkalingam M, Murugesan R. J. Clinical utility of brain-derived neurotrophic factor as a biomarker with left ventricular echocardiographic indices for potential diagnosis of coronary artery disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):16359.

30. Noren Hooten N, Ejiogu N, Zonderman AB, Evans MK. Protective Effects of BDNF against C-Reactive Protein-Induced Inflammation in Women. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:9.

31. Okada S, Yokoyama M, Toko H, Tateno K, Moriya J, Shimizu I, Nojima A, Ito T, Yoshida Y. Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system-mediated pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(8):1902-9.

32. Shmelkov SV, Meeus S, Moussazadeh N, Kermani P, Rashbaum WK, Rabbany SY, Hanson MA, Lane WJ, St Clair R, Walsh KA, Dias S. Cytokine preconditioning promotes codifferentiation of human fetal liver CD133+ stem cells into angiomyogenic tissue. *Circulation.* 2005;111(9):1175-83.

33. Siao CJ, Lorentz CU, Kermani P, Marinic T, Carter J, McGrath K, Padow VA, Mark W. ProNGF, a cytokine induced after myocardial infarction in humans, targets pericytes to promote microvascular damage and activation. *J Exp Med.* 2012;209(12):2291-305.

34. Smith AJ, Malan L, Uys AS, Malan NT, Harvey BH, Ziemssen T. Attenuated brain-derived neurotrophic factor and hypertrophic remodelling: the SABPA study. *J Hum Hypertens.* 2015;29(1):33-9.

35. Sustar A, Nikolac Perkovic M, Nedic Erjavec G, Svob Strac D, Pivac N. A protective effect of the BDNF Met/Met genotype in obesity in healthy Caucasian subjects but not in patients with coronary heart disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(16):3417-26.

36. Sustar A, Perkovic MN, Erjavec GN, Strac DS, Pivac N. Association between reduced brain-derived neurotrophic factor concentration & coronary heart disease. *Indian J Med Res.* 2019;150(1):43-9.

37. Taşçı I, Kabul HK, Aydoğdu A. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) in cardio- metabolic physiology and diseases, *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2012;12(8):684-8.

---

**Библиографическая ссылка:**

Атамась О.В., Антонюк М.В., Кытикова О.Ю. Нейротрофины при ишемической болезни сердца (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №1. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-1/1-2.pdf> (дата обращения: 17.01.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-1-1-2\*

**Bibliographic reference:**

Atamas OV, Antonyuk MV, Kytikova OYu. Nejtrotrofiny pri ishemichekoj bolezni serdca (obzor literatury) [Neurotrophins in coronary heart disease (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2022 [cited 2022 Jan 17];1 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-1/1-2.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-1-1-2

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-1/e2022-1.pdf>