

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Алиева А.М., Теплова Н.В., Байкова И.Е., Котикова И.А., Никитин И.Г.

МОЗГОВОЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР В КАЧЕСТВЕ НОВОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО МАРКЕРА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, 117997, Москва, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее частой причиной преждевременной смерти. Актуальной задачей современной кардиологии является поиск и изучение новых сердечно-сосудистых биологических маркеров. В настоящее время имеются доступные современные технологии для идентификации новых биомаркеров, вследствие чего целесообразна разработка мультибиомаркерной модели диагностики и прогнозирования течения ССЗ. Цель представленного обзора – рассмотреть мозговой нейротрофический фактор BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) в качестве нового кардиоваскулярного биомаркера. Проведенные к настоящему времени исследования, посвященные BDNF, указывают на потенциально диагностическую и прогностическую значимость оценки данного маркера у пациентов с кардиоваскулярной патологией. Благотворное влияние BDNF на состояние сердца и сосудов позволяют рассматривать данный маркер в качестве терапевтической мишени. Комбинация BDNF с другими биологическими маркерами, в частности, BNP и его предшественником, возможно, повысит его прогностическое значение. Тем не менее, вопросы, связанные с серийным тестированием данного маркера, в том числе и в условиях мультимаркерной панели, нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: биологические маркеры; сердечно-сосудистые заболевания; мозговой нейротрофический фактор; обзор.

Для цитирования: Алиева А.М., Теплова Н.В., Байкова И.Е., Котикова И.А., Никитин И.Г. Мозговой нейротрофический фактор в качестве нового кардиоваскулярного биологического маркера (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (7): 385-394. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-7-385-394>.

Для корреспонденции: Алиева Амина Магомедовна, канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова; e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.03.2023

Принята к печати 10.04.2023

Опубликовано 03.07.2023

Alieva A.M., Teplova N.V., Baykova I.E., Kotikova I.A., Nikitin I.G.

BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR AS A NEW CARDIOVASCULAR BIOLOGICAL MARKER (REVIEW OF LITERATURE)

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Russia

Cardiovascular disease (CVD) is the most frequent cause of premature death. An urgent task of modern cardiology is the search and study of new cardiovascular biological markers. Currently, there are available modern technologies for the identification of new biomarkers; therefore, it is advisable to develop a multibiomarker model for the diagnosis and prediction of CVD course. The aim of this review is to consider Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) as a new cardiovascular biomarker. The studies on BDNF conducted to date indicate the potential diagnostic and prognostic significance of the assessment of this marker in patients with cardiovascular pathology. The beneficial effects of BDNF on cardiac and vascular health allow us to consider this marker as a therapeutic target. Combination of BDNF with other biological markers, in particular BNP and its precursor, would probably increase its prognostic value. Nevertheless, issues related to serial testing of this marker, including multimarker panel conditions, need further study.

Key words: biological markers; cardiovascular diseases; cerebral neurotrophic factor; review.

For citation: Alieva A.M., Teplova N.V., Baykova I.E., Kotikova I.A., Nikitin I.G.

Brain-derived neurotrophic factor as a new cardiovascular biological marker (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (7): 385-394 (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-7-385-394>.

For correspondence: Alieva Amina Magomedovna, M.D., Associate Professor of the department of Hospital Therapy named after academician G.I. Storozhakov; e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Information about authors:

Alieva A.M., <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>;
Teplova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>;
Baykova I.E., <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>;
Kotikova I.A., <https://orcid.org/0000-0001-5352-8499>;
Nikitin I.G., <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>.

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Conflict of interests. *The authors declare no conflict of interests.*

Received 23.03.2023

Accepted 10.04.2023

Published 03.07.2023

Введение. Согласно данным Американской кардиологической ассоциации (АНА) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее частой причиной преждевременной смерти [1]. Актуальной задачей современной кардиологии является поиск и изучение новых сердечно-сосудистых биологических маркеров [2, 3]. Определение концентрации биомаркеров в крови является доступным методом диагностики и мониторинга состояния больного [2, 3]. Благодаря оценке биомаркеров клиницисты имеют возможность диагностировать болезнь на ее ранней стадии развития еще до возникновения тяжелой симптоматики или значимых структурных изменений органов [2 - 5]. Весьма важным аспектом использования биомаркеров у пациентов с ССЗ служит «биомониторинг» на фоне проводимого лечения. Волнообразное течение сердечно-сосудистой патологии с периодами ремиссии и прогрессирования заболевания обуславливает необходимость постоянного контроля состояния пациента и часто сопряжено с трудностями коррекции терапии [2 - 5]. Использование биомаркеров для оценки эффективности лечения или для выявления доклинического ухудшения позволяет существенно уменьшить вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [2, 3]. Кроме того, биомаркеры дают представление о весьма сложных патофизиологических процессах в человеческом организме и позволяют выявить терапевтические мишени для патогенетического варианта лечения [2, 3].

Цель представленного обзора – рассмотреть мозговой нейротрофический фактор BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) в качестве нового кардиоваскулярного биомаркера.

Методологический подход. В статье представлена литература, имеющая отношение к роли биологического маркера BDNF при кардиоваскулярной патологии. Мы провели анализ литературных источников, включавший все релевантные публикации до 17.03.2023 года, в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. При поиске статей использовали следующие ключевые слова: биологические маркеры, сердечно-сосудистые заболевания, мозговой нейротрофический фактор, biological markers, cardiovascular diseases, brain-derived neurotrophic factor. Списки литературы из определенных статей были также просмотрены для выявления дополнительных релевантных ссылок.

Биология BDNF. Семейство нейротрофинов NTs (neurotrophins) представлено фактором роста не-

рвов NGF (Nerve Growth Factor), BDNF, нейротрофином-3 (neurotrophin-3, NT-3) и нейротрофином-4/5 (neurotrophin-4/5, NT-4/5) [6]. NTs регулируют пролиферацию, дифференцировку, выживание и гибель нейронных и глиальных клеток [7]. В 1950-х годах был идентифицирован первый белок из семейства NTs – NGF. Позже, уже в 1989 году, из головного мозга свиньи был выделен второй белок – BDNF. Вскоре была изучена его структура [8]. В 1993 году экспрессия BDNF была обнаружена и в сердечно-сосудистой системе (ССС) [9]. В настоящее время хорошо известно, что BDNF является наиболее распространенным эндогенным нейротрофическим фактором в человеческом организме [6, 7].

В головном мозге BDNF участвует в нейропластичности, выживании нейронов, образовании новых синапсов, дендритном ветвлении и модуляции профилей, возбуждающих и тормозных нейротрансмиттеров [10, 11]. BDNF активен на всех стадиях развития и старения организма [10]. Экспериментальные мыши, лишённые BDNF, редко достигают зрелого возраста [12].

BDNF также присутствует в кишечнике, тимусе и селезенке [13]. Около 90% BDNF в крови находятся в тромбоцитах [10]. Все нейротрофические факторы являются полипептидами размером от 100 до 150 аминокислотных остатков. BDNF на 50% идентичен по своей структуре с другими NTs [8]. Ген BDNF человека локализован на 11-й хромосоме в области p14.1, состоит из 11 экзонов и 9 промоторов. Наиболее широко изученным однонуклеотидным полиморфизмом гена BDNF является полиморфизм Val66Met, также известный как полиморфизм rs6265 или G196A [14]. Экспрессия гена BDNF регулируется широким спектром эндогенных и экзогенных стимулов. BDNF транслируется как пронейротрофин (pro-BDNF), который может быть расщеплен в зрелый BDNF в цитоплазме эндопротеазами или во внеклеточном матриксе плазмином или матриксными металлопротеиназами (matrix metalloproteinases, MMP) [10].

Биологические эффекты BDNF опосредованы трансмембранной тропомиозин-связанной киназой B (tropomyosin receptor kinase B, TrkB). С одной стороны, связывание зрелого BDNF с рецептором TrkB может вызвать аутофосфорилирование остатка тирозина во внутриклеточном домене рецептора и активировать нисходящие сигнальные пути, связанные с нейрогенезом и нейропластичностью [15]. С другой стороны, связывание pro-BDNF с рецептором p75 (рецептор фактора роста нервов с низким родством/low-affinity

nerve growth factor receptor (LNGFR)) опосредует процессы, противоположные зрелому BDNF [16]. На сегодняшний день было обнаружено, что несколько сигнальных путей регулируются BDNF/TrkB: PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase, фосфатидилинозитол-3-киназа)/Akt (protein kinase B, протеинкиназа B), митоген-активированная протеинкиназа (mitogen-activated protein kinase, MAPK), фосфоинозитид фосфолипаза C (phosphoinositide phospholipase C, PLC γ), ядерный фактор κ B (карра B nuclear factor, NF- κ B) и др. [6 - 8].

Одним из наиболее известных агонистов TrkB-рецептора является соединение из группы флавоноидов – 7,8-дигидроксифлавонон (7,8-dihydroxyflavone, 7,8-DHF). Это соединение обратило на себя внимание в процессе идентификации молекул, способных имитировать действие BDNF, миметиков мозгового нейротрофического фактора [17]. Согласно данным V. Gupta и соавт. [18], 7,8-DHF активировал передачу сигналов TrkB и защищал ганглиозные клетки сетчатки от эксцитотоксического и окислительного стресса, усиливая выживаемость клеток Akt и киназ, регулируемых внеклеточными сигналами (extracellular signal-regulated kinases, ERK1 и ERK2). J. Kang и соавт. [19] установили, что 7,8-DHF подавляет индуцированное перекисью водорода повреждение миоцитов C2C12 путем поглощения активных форм кислорода (АФК) и активации сигнальных путей PI3K/Akt и ERK. Своевременное начатое лечение 7,8-DHF защищало незрелые клетки сетчатки от гипоксически-ишемического поражения путем модуляции сигнального пути MAPK/ERK [20]. Напротив, есть данные о том, что 7,8-DHF не влияет на сигналы ERK [11]. В исследовании H. Park и соавт. [22] описано ингибирование MAPK под действием 7,8-DHF. 7,8-DHF ингибировал воспаление, вызванное липополисахаридами, отрицательно регулируя активацию NF- κ B и MAPK. Согласно данным X. Han и соавт. [23], 7,8-DHF защищает клеточную линию PC12 от негативного влияния 6-гидроксидофамина путем модулирования путей PI3K/Akt и c-Jun n-терминальной киназы (c-Jun n-terminal kinase, JNK). Следует отметить, что указанные исследования изучали роль BDNF/TrkB в центральной нервной системе (ЦНС).

Биологический «портрет» системы BDNF/TrkB многообразный и противоречивый, а ее роль при сердечно-сосудистых заболеваниях полностью не выяснена. Согласно данным J. Zhao и соавт. [24], 7,8-DHF активирует рецептор TrkB и уменьшает токсическое влияние доксорубина (doxorubicin, DOX) на клетки сердца путем активации Akt и ингибирования ERK. Более того, 7,8-DHF уменьшал ишемическое повреждение миокарда путем активации Akt и предотвращал чрезмерное деление митохондрий [25]. Внутривенное введение 7,8-DHF вызывало антигипертензивный эффект у спонтанно-гипертензивных крыс вследствие вазодилатирующего эффекта [26]. Эндотелиальные клетки легочной артерии человека экспрессировали и секретировали BDNF в ответ на гипоксию, которая индуцировала экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 α) [27]. Необходимо провести дополнительные

работы, чтобы всесторонне прояснить роль 7,8-DHF в сердечно-сосудистой системе, что поможет понять молекулярные механизмы BDNF как в сердечных, так и в сосудистых клетках.

BDNF регулирует сокращение кардиомиоцитов и оказывает положительное влияние на сердечную функцию [28, 29]. Передача сигналов BDNF/ TrkB представляет собой путь, по которому периферическая нервная система напрямую и тонически влияет на функцию миокарда параллельно с β -адренергической системой [28]. Передача сигналов BDNF/TrkB необходима для нормального сокращения сердца и его расслабления. G. Fulgenzi и соавт. [29] сообщили, что сердечный BDNF участвует в сокращении сердца посредством активации TrkB.T1. Делеция TrkB.T1 в кардиомиоцитах вызывала дисрегулируемую передачу сигналов кальция и кардиомиопатию.

BDNF/TrkB уменьшал ишемическое повреждение сердца и апоптоз кардиомиоцитов, регулируя семейство каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (transient receptor potential, TRPM)-TRPC3/6 [30]. Тем не менее, другие исследования показали, что BDNF может усугубить воспаление в сердце стареющих крыс [31, 32]. Однако почему BDNF играет разные роли у молодых и старых крыс, остается не совсем понятным. Таким образом, требуется больше работ для дальнейшего изучения роли BDNF/TrkB при сердечном воспалении и старении. Основываясь на этих выводах, потенциальная роль BDNF при ишемии привлекает все больше и больше внимания. Тем не менее, молекулярный механизм BDNF в защите миокарда от ишемии должен быть прояснен более убедительными доказательствами.

Влияние BDNF на развитие сердца было впервые выявлено при изучении мутантных мышей, у которых отсутствовал BDNF. Эти мыши продемонстрировали раннюю постнатальную летальность [33]. Кроме того, у мышей с дефицитом BDNF наблюдались дефекты межпредсердной перегородки и выраженная хрупкость внутримиекардиальных сосудов [33]. Ультроструктурный анализ сердца мышей с дефицитом BDNF показал, что BDNF способствует стабилизации сердечных артериол и капилляров посредством воздействия на TrkB экспрессирующие эндотелиальные клетки и перicytes/гладкомышечные клетки сосудов [33]. Сверхэкспрессия BDNF в развивающемся сердце мышей приводила к гиперваскуляризации и увеличению плотности капилляров [33]. Таким образом, эти исследования показывают, что BDNF способствует выживанию эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клеток в сердце в позднем эмбриогенезе.

Эмбрионы, лишенные экспрессии TrkB, демонстрируют уменьшение количества субэпикардальных сосудов на поздних сроках беременности [34]. Механизм, лежащий в основе сосудистой недостаточности, которая приводит к поздней гестационной летальности, по-видимому, обусловлен уменьшением перicytes [35, 36]. Тканеспецифическая делеция TrkB в перicytes/гладкомышечных клетках сосудов приводила к нарушению функции перicytes капилляров сердца, однако сосудистые дефекты были не

такими серьезными, как у мышей с отсутствием TrkB [36].

В плазме и сыворотке крови концентрация BDNF имеет разные значения, что обусловлено дегрануляцией тромбоцитов и, как следствие, повышением уровня белка в крови. В плазме крови концентрация BDNF составляет не более нескольких пикограмм на миллилитр (пг/мл) [8]. До сих пор неясно, отражают ли уровни белка BDNF, измеренные в образцах сыворотки, уровни BDNF в мозге, поскольку исследования на животных моделях дали противоречивые результаты [10].

В настоящее время часто используемым набором для количественного определения BDNF в образцах супернатантов клеточных культур, сыворотки, плазмы крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) является Human BDNF Quantikine ELISA Kit (RnD Systems, США). Диапазон измерения составляет 20–4000 пг/мл. Аналитическая чувствительность составляет 20 пг/мл.

Роль BDNF/TrkB при сердечно-сосудистых заболеваниях. В настоящее время установлена важная роль оси BDNF/TrkB при сердечно-сосудистых заболеваниях (см. рисунок, см. таблицу).



Роль оси BDNF/TrkB при сердечно-сосудистой патологии.

Концентрация BDNF в сыворотке крови значительно ниже у больных с ИБС, чем у лиц контрольной группы [37]. Более высокий уровень BDNF в сыворотке крови связан со снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [38]. Уровни BDNF в плазме крови снижены у пациентов с сердечной недостаточностью и связаны с ее тяжестью [40]. Снижение сывороточных концентраций BDNF значительно связано с неблагоприятными исходами у пациентов с СН [41, 42]. Уровень BDNF в сыворотке

крови при выписке из стационара может быть полезным прогностическим биомаркером у пациентов с СН [43]. Кроме того, снижение уровня BDNF в сыворотке связано с непереносимостью физических нагрузок у пациентов с СН [44]. Концентрация BDNF в сыворотке крови связана с возникновением депрессии у пациентов с ишемической болезнью сердца [39]. Сывороточный уровень BDNF снижен у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и депрессией [45]. Таким образом, BDNF, возможно, является потенциальным диагностическим и прогностическим биомаркером при ССЗ.

BDNF/TrkB и ишемическая болезнь сердца. Y. Liu и соавт. [46] обнаружили, что интрамиокардиальная инъекция BDNF индуцировала ангиогенез при инфаркте миокарда (ИМ). Исследователи также установили, что одновременная инъекция основного фактора роста фибробластов (basic fibroblast growth factor, bFGF) и BDNF значительно увеличивала микрососудистую плотность и улучшала сердечную функцию по сравнению с введением только bFGF.

Согласно данным J. Hiltunen и соавт. [47], после ишемии-реперфузии экспрессия BDNF в миокарде левого желудочка (ЛЖ) увеличилась в два раза.

J. Ejiri и соавт. [48] обнаружили, что рекомбинантный BDNF значительно усиливал активность никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидазы (НАДФН-оксидаза, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX) и генерацию АФК в культивируемых клетках гладких мышц коронарной артерии (КА) человека. Также исследователи отметили достоверно более высокий уровень BDNF в плазме крови у пациентов с нестабильной стенокардией по сравнению с больными со стабильной стенокардией.

Результаты исследования S. Okada и соавт. [49] свидетельствуют о том, что при инфаркте миокарда экспрессия BDNF активируется нервными сигналами от сердца и BDNF защищает миокард от ишемического повреждения.

В исследовании K. Monisha и соавт. [37] определялись сывороточные уровни BDNF у 221 пациентов с ИБС (группа контроля – 105 человек без ИБС). Уровень BDNF в сыворотке крови был значительно ниже у пациентов с ИБС ($30,69 \pm 5,45$ нг/мл), чем у лиц контрольной группы ($46,58 \pm 7,95$ нг/мл). Многофакторный регрессионный анализ показал, что при ишемической болезни сердца нейтрофилы, общий холестерин, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока (Е/А) были связаны с низким уровнем BDNF.

A. Sustar и соавт. [50] провели анализ плазменных концентраций BDNF и полиморфизма BDNF Val66Met у 208 пациентов с ИБС и 156 здоровых лиц контрольной группы. Концентрация BDNF в плазме крови была значительно ($p < 0,01$) снижена у пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой, и на нее не влияли пол, возраст, курение или наличие полиморфизма BDNF Val66Met. Наличие полиморфизма BDNF Val66Met было достоверно связано с уровнем общего холестерина ($p = 0,004$), липопроте-

Циркулирующий BDNF как потенциальный биологический маркер при сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваниях (данные некоторых клинических исследований)

Заболевание	Биологический материал	Полученные результаты	Источник литературы
Ишемическая болезнь сердца	Сыворотка	BDNF значительно ниже у пациентов с ИБС по сравнению с лицами контрольной группы	Monisha K. и соавт. [37]
Сердечно-сосудистые заболевания	Сыворотка	Более высокий уровень BDNF связан со снижением риска ССЗ и смертности	Kaess B. и соавт. [38]
Депрессия при ИБС	Плазма	Снижение концентрации BDNF связано с возникновением депрессии при ИБС	Han W. и соавт. [39]
Сердечная недостаточность	Плазма	Низкая концентрация BDNF связана с тяжестью СН	Takashio S. и соавт. [40]
Сердечная недостаточность	Сыворотка	Пониженный уровень BDNF прогнозирует неблагоприятные клинические исходы у пациентов с СН	Fukushima A. и соавт. [41]
Сердечная недостаточность	Сыворотка	Низкий уровень BDNF независимо связан с повышенным риском неблагоприятных сердечных событий	Kadowaki S. и соавт. [42]
Сердечная недостаточность	Сыворотка	Уровень BDNF при выписке из стационара может быть полезным прогностическим биомаркером у пациентов с СН	Shibata A. и соавт. [43]
Сердечная недостаточность	Сыворотка	Снижение концентрации BDNF коррелирует с непереносимостью физических нагрузок у пациентов с СН	Fukushima A. и соавт. [44]
Сахарный диабет 2-го типа (СД2) с депрессией	Сыворотка	Отмечено снижение уровня BDNF у пациентов с СД2 и депрессией	Prabu P. и соавт. [45]

инов низкой плотности ($p=0,006$) и диастолическим артериальным давлением ($p=0,018$) у больных с ИБС и количеством тромбоцитов ($p=0,003$) у здоровых лиц. Таким образом, полученные результаты продемонстрировали более низкую концентрацию BDNF в плазме крови у пациентов с ИБС, что позволяет предположить, что данный маркер может быть связан с патогенезом ишемической болезни сердца. Для подтверждения этих выводов необходимо провести лонгитюдные исследования с большими выборками.

Целью исследования F. Esmaeili и соавт. [51] была оценка ассоциаций статуса метилирования BDNF, его уровня в сыворотке крови с тяжестью ИБС (84 пациента с ИБС без сахарного диабета со стенозом не менее 50% в одной из крупных коронарных артерий, группа контроля – 62 пациента без ИБС). Метилирование гена BDNF было значительно выше в группе ИБС, чем в группе без ИБС. После поправки на смешанные факторы, гиперметилирование гена BDNF увеличивало риск ишемической болезни сердца в общей популяции (отношение шансов (ОШ)=2,769; 95% доверительный интервал (ДИ), 1,033-7,423; $p=0,043$). Гиперметилирование гена BDNF было выше у пациентов с тяжелой ИБС, чем у пациентов с легкой ИБС. Уровень BDNF в сыворотке крови не отличался у пациентов с ИБС без СД и контрольных групп. Данные результаты показали, что гиперметилирование BDNF связано с повышенным риском ИБС. Кроме того, гиперметилирование BDNF продемонстрировало значительную корреляцию с тяжестью ишемической болезни сердца.

Роль BDNF/TrkB в сердечной недостаточности.

X. Yang и соавт. [52] исследовали роль передачи сигналов BDNF/TrkB в реакции сердечного стресса на физическую нагрузку и патологический стресс. Ав-

торы обнаружили, что экспрессия BDNF в миокарде была увеличена у мышей, подвергшихся физической нагрузке, и снижалась при СН у мышей. Нокаутные мыши с подавлением TrkB (TrkB KO) демонстрировали притупленный адаптивный сердечный ответ на физическую нагрузку с ослабленной активацией сетей факторов транскрипции, контролирующих митохондриальный биогенез/метаболизм, включая гамма-коактиватор рецептора, активируемого пролифератором пероксисом 1 альфа (PGC-1 α). В ответ на патологический стресс (трансаортальное сужение, ТАС) у мышей TrkB KO наблюдалось усугубление прогрессирования сердечной недостаточности. Подавление PGC-1 α у мышей TrkB KO, подвергшихся физической нагрузке или ТАС, приводило к снижению сердечной энергетики. BDNF индуцировал активацию PGC-1 α и биоэнергетику посредством нового сигнального пути, транскрипционного репрессорного белка Yin Yang 1 (YY1). В совокупности, данные результаты свидетельствуют о том, что BDNF миокарда играет критическую роль в регуляции клеточной энергетики в ответ на сердечный стресс.

Z. Zhang и соавт. [53] сообщили, что физические упражнения уменьшают выраженность атрофии мышц, вызванную сердечной недостаточностью, путем воздействия на BDNF, аденозинмонофосфат-активированную протеинкиназу (AMP activated protein kinase, AMPK) и рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом и их коактиваторов (peroxysome proliferator-activated receptors and their coactivator, PGC1 α). Физические упражнения после ИМ увеличивали синтез BDNF как в скелетных мышцах, так и в неинфарктных областях сердца, а также уменьшали сердечную дисфункцию после инфаркта миокарда [54]. Лечение BDNF улучшало физическую

выносливость у мышей СН [55]. Согласно данным J. Matsumoto и соавт. [56], влияние BDNF на физическую выносливость мышей с СН обусловлено усилением окисления жирных кислот посредством активации пути AMPK α -PGC-1 α в скелетных мышцах.

Согласно данным I. Nakano и соавт. [57], уровни BDNF в сыворотке крови были связаны с физической выносливостью и функцией скелетных мышц, но не с мышечной массой у пациентов с сердечной недостаточностью. Упражнения после инфаркта миокарда увеличивали синтез BDNF в паравентрикулярном ядре, но не в ростральном вентролатеральном продолговатом мозге. Физические упражнения снижали активность Akt в паравентрикулярном ядре и р-кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы типа II β (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, p-CaMKII β) в ростральном вентролатеральном продолговатом мозге, но передача сигналов BDNF-TrkB лишь опосредовала влияние физических упражнений на p-CaMKII β в ростральном вентролатеральном продолговатом мозге [58].

М. Rytka и соавт. [59] у 361 амбулаторных пациентов с СН с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ниже 50% оценивали сывороточные концентрации BDNF и N-концевого натрийуретического пептида про-В-типа (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP). Пациентов из групп с более низкой (ниже медианы) и более высокой (равной или выше медианы) концентрацией BDNF в сыворотке крови сравнивали с помощью анализа ковариации (ANCOVA) с поправкой на возраст, пол, индекс массы тела, частоту сердечных сокращений в покое и систолическое артериальное давление. Медиана возраста пациентов составила 63,8 года (межквартильный диапазон (IQR) 57,7-71,5 года), а медиана ФВ ЛЖ составила 31,0% (IQR 23,0-37,4). Лица с более низким уровнем BDNF (<23,5 нг/мл) имели значительно ($p \leq 0,05$) большие систолический и диастолический объемы правого и левого предсердий, больший конечно-диастолический размер правого желудочка (ПЖ), конечно-систолический размер левого желудочка, нижнюю систолическую экскурсию в плоскости трикуспидального кольца, меньшее время ускорения потока в выносящем тракте ПЖ, а также более высокую концентрацию NT-proBNP. Таким образом, у пациентов с сердечной недостаточностью с функцией выброса левого желудочка ниже 50% и более низкой концентрацией BDNF в сыворотке крови, наблюдается более выраженное ремоделирование и дисфункция сердца, чем у лиц с более высоким уровнем BDNF.

H. Varman и соавт. [60] анализировали прогностическую ценность BDNF у 108 пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ ($\leq 35\%$). Контрольную группу составили 50 человек. Первичными конечными точками исследования были смерть от ССЗ в течение длительного периода наблюдения и госпитализация по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности. Уровни NT-proBNP в сыворотке крови у пациентов с СН были выше, тогда как значения BDNF были ниже, чем в контрольной группе (NT-pro-BNP: 5010 ± 851 пг/мл против 33 ± 11 пг/мл, $p < 0,001$; BDNF: $8,64 \pm 1,12$ нг/

мл против $17,58 \pm 4,51$ нг/мл, $p < 0,001$). Многофакторный анализ показал, что снижение уровня BDNF в сыворотке крови было связано со смертью и повторной госпитализацией у пациентов с сердечной недостаточностью (ОШ=0,17, 95% ДИ: 0,05-0,53, $p=0,002$; ОШ=0,702, 95% ДИ: 0,54-0,92, $p=0,010$, соответственно). Таким образом, BDNF является информативным прогностическим биомаркером.

A. Shibata и соавт. [43] изучали прогностическую ценность сывороточного уровня BDNF у пациентов с СН. Кроме того, исследователи оценивали взаимосвязь между BDNF и толерантностью к физической нагрузке. В исследование проспективно включили 94 пациента, которые были госпитализированы по поводу декомпенсации СН и прошли кардиологическую реабилитацию. Корреляций между BDNF и пиковым потреблением кислорода (VO_2) отмечено не было. Анализ Каплана-Мейера показал, что сердечная смерть или повторная госпитализация из-за декомпенсации СН были значительно выше в группе с низким BDNF ($p=0,023$). Комбинация пиковых уровней VO_2 и BDNF позволила выделить подгруппы со значительно различающимися вероятностями событий ($p=0,005$). В частности, в группе с низким BDNF и низким пиковым VO_2 частота повторных госпитализаций в течение полугода после выписки была значительно выше, чем в других группах. Многофакторный анализ позиционировал BDNF как независимый фактор неблагоприятных событий (отношение рисков (ОР) 0,956; 95% ДИ 0,911-0,999; $p=0,046$).

Роль BDNF/TrkB и кардиотоксичность. Дозозависимая кардиотоксичность является основным побочным эффектом доксорубина (DOX), но молекулярные механизмы этого остаются неясными. Растет количество доказательств того, что нейротрофическая передача сигналов играет ключевую роль как в нейронах, так и в сердце [6]. Изучению биологической связи между нейротрофической передачей сигналов и DOX-индуцированной кардиотоксичностью посвящено несколько исследований, результаты которых представлены ниже.

Согласно данным P. Hang и соавт. [61], передача сигналов BDNF/TrkB нарушена при кардиотоксичности, вызванной DOX. Экспрессия сердечного белка BDNF была ниже у мышей, получавших DOX, чем у контрольных мышей. Внутривенное введение рекомбинантного BDNF человека улучшало функцию сердца и уменьшало апоптоз кардиомиоцитов путем активации сигналов Akt. J. Zhao и соавт. [62] показали, что миметик BDNF, 7,8-DHF, активировал рецептор TrkB и ослаблял DOX-индуцированную кардиотоксичность и митохондриальную дисфункцию у мышей.

В своем исследовании D. Liao и соавт. [63] определяли уровень нейротрофинов и их рецепторов в сердцах крыс после введения DOX. DOX вводили 7 раз в дозе 2,5 мг/кг 1 раз в 2 дня внутривентриально. Отмечено значимое повышение уровней креатинфосфокиназы (КФК), КФК-МБ, лактатдегидрогеназы, тропонина Т и аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови в группе DOX. Экспрессия гена и BDNF в сердцах зна-

чимо снижались после введения DOX. BDNF в сыворотке крови снижался у крыс, получавших DOX. DOX вызывал значительное снижение уровня тропомиозин-ассоциированной киназы A (TrkA) и соотношения фосфоTrkA (phospho, pTrkA)/TrkA и pTrkB/TrkB. Кроме того, введение DOX подавляло протеинкиназу B и фосфорилирование киназы. Настоящее исследование впервые продемонстрировало, что передача сигналов BDNF/TrkB и передача сигналов фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF)/TrkA была изменена под влиянием DOX, что указывает на участие нейротрофической передачи сигналов в DOX-индуцированной кардиотоксичности.

Роль BDNF/TrkB при диабете и ожирении. Установлено, что циркулирующий уровень BDNF снижается у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [64, 65]. Также выявлено, что прием метформина увеличивает концентрацию BDNF в крови [66].

Согласно данным метаанализа (2734 больных с СД и 6004 контрольных лиц), уровни BDNF в сыворотке крови были значительно ниже у пациентов с СД по сравнению с контрольной группой (стандартизованная средняя разница (SMD)=-1,00, $p<0,001$). Уровни BDNF в плазме крови не отличались у пациентов с СД по сравнению с контрольной группой. При проведении анализа в подгруппах концентрации BDNF в сыворотке крови были ниже у пациентов с СД (SMD=-1,26, $p<0,001$), СД и депрессией (SMD=-1,69, $p<0,001$), а также у пациентов с диабетической ретинопатией по сравнению с контрольной группой (SMD=-1,03, $p=0,01$). Данные результаты говорят о том, что снижение уровня BDNF может нарушать метаболизм глюкозы и участвовать в патогенезе сахарного диабета и его осложнений [65].

Согласно данным S. Sefidgari-Abrasi и соавт. [67], экспрессия рецепторов BDNF и TrkB в сердце снижены у крыс с СД2. Одновременное введение лактобактерий плантарум (*L. plantarum*) и инулина вызывало значительное повышение экспрессии сердечного серотонина и рецепторов BDNF ($p<0,001$), а также значительное снижение кардиального интерстициального ($p<0,001$) и периваскулярного фиброза ($p<0,001$) и апоптоза ($p=0,01$). Кроме того, наблюдалась сильная корреляция серотонинового рецептора 5-HT подтипа 2B (5-Hydroxytryptamine Receptor 2B, HTR2B) и TrkB с интерстициальным/периваскулярным фиброзом и апоптозом ($p<0,001$).

J. Gong и соавт. [68] сообщили, что при СД кавелин-3 оказывает защитное действие на сердце при ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда путем воздействия на β 2-адренорецепторы, а также на пути циклического аденозинмонофосфата (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)/протеинкиназа A (protein kinase A, PKA) и BDNF/TrkB.

T. Nakagawa и соавт. [69] доложили, что лечение BDNF увеличивало расход энергии у мышей с СД. Эффективность BDNF в регуляции метаболизма глюкозы и энергии была воспроизведена при интрацеребровентрикулярном введении, что позволяет предположить, что BDNF действовал непосредственно на гипоталамус.

J. Wood и соавт. [70] продемонстрировали, что лечение 7,8-DHF увеличивает мышечное митохондриальное дыхание и системный расход энергии, что приводит к уменьшению прироста массы тела и частично устраняет метаболические нарушения, вызванные ожирением. S. Cho и соавт. [71] выявили, что 7,8-DHF обладает антиоксидантным действием и защищает клетки от апоптотической гибели, вызываемой высоким содержанием глюкозы. Таким образом, 7,8-DHF может стать многообещающим кандидатом для лечения осложнений сахарного диабета.

C. Chan и соавт. [72] обнаружили, что активация мышечного рецептора TrkB регулирует энергетический обмен у мышей с ожирением. Более того, активация рецептора TrkB может снизить риск осложнений СД [73].

Роль BDNF/TrkB и аритмии сердца. В настоящее время в доступной нам литературе имеются данные только одного клинического исследования, посвященного изучению связи BDNF с аритмиями. В проспективном исследовании F. Rahman и соавт. [74] изучили, был ли BDNF связан с частотой фибрилляции предсердий (ФП). Они обнаружили, что уровень BDNF в сыворотке крови статистически не связан с возникновением ФП.

Заключение. Исследования в области изучения новых биологических маркеров должны помочь в ранней диагностике и подборе более эффективной терапии пациентов кардиологического профиля. Анализ лабораторных биологических маркеров основательно занял свою нишу в онкологии, однако применение их в области сердечно-сосудистых заболеваний пребывает в состоянии начального становления. В настоящее время имеются доступные современные технологии для идентификации новых биомаркеров, вследствие чего целесообразна разработка мультибиомаркерной модели диагностики и прогнозирования течения ССЗ. Проведенные к настоящему времени исследования, посвященные BDNF, указывают на потенциально диагностическую и прогностическую значимость оценки данного маркера у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Благоприятное влияние BDNF на состояние сердца и сосудов позволяют рассматривать данный маркер в качестве терапевтической мишени. Комбинация BDNF с другими биологическими маркерами, в частности, BNP и его предшественником, возможно, повысит его прогностическое значение. Тем не менее, вопросы, связанные с серийным тестированием данного маркера, в том числе и в условиях мультимаркерной панели, нуждаются в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 6-7, 9-74 см.
REFERENCES)

2. Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. Кардиология. 2021; 61 (5): 4-16. DOI: 10.18087/cardio.2021.5. n1530.
3. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., Жбанов И.В., Никитин И.Г. Клиническое значение определения биомаркеров крови у

- больных с хронической сердечной недостаточностью. Архив внутренней медицины. 2018; 8 (5): 333-45. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345.
4. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., Резник Е.В., Федулаев Ю.Н., Никитин И.Г. Значение копейтина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний. Клиническая медицина. 2020; 98 (3): 203-9. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209.
 5. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Воронкова К.В., Шнахова Л.М., Эттингер О.А., Ахмедова М.Ф., и др. Неоптерин – биомаркер хронической сердечной недостаточности (обзор современной литературы). *Consilium Medicum*. 2021; 23 (10): 756-9. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201113.
 8. Фоминова У.Н., Гурина О.И., Шепелева И.И., Попова Т.Н., Кекелидзе З.И., Чехонин В.П. Нейротрофический фактор головного мозга: структура и взаимодействие с рецепторами. Российский психиатрический журнал. 2018; (4): 64-72.
-
- REFERENCES
1. Perk J. The 2016 version of the European Guidelines on Cardiovascular Prevention. *Eur Heart J. Cardiovasc. Pharmacother*. 2017; 3 (1): 9-10. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvw030.
 2. Kozhevnikova M.V., Belenkov Yu.N. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. *Kardiologiya*. 2021; 61 (5): 4-16. DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1530. (in Russian)
 3. Aliyeva A.M., Reznik E.V., Hasanova E.T., Zhibanov I.V., Nikitin I.G. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2018; 8 (5): 333-45. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345. (in Russian)
 4. Aliyeva A.M., Almazova I.I., Pinchuk T.V., Resnick E.V., Fedulaev Yu.N., Nikitin I.G. The value of copeptin in the diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases. *Klinicheskaya meditsina*. 2020; 98 (3): 203-9. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209. (in Russian)
 5. Aliyeva A.M., Pinchuk T.V., Voronkova K.V., Shnakhova L.M., Ettinger O.A., Akhmedova M.F. et al. Neopterin is a biomarker of chronic heart failure (review of modern literature). *Consilium Medicum*. 2021; 23 (10): 756-9. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201113. (in Russian)
 6. Hang P.Z., Zhu H., Li P.F., Liu J., Ge F.Q., Zhao J. et al. The Emerging Role of BDNF/TrkB Signaling in Cardiovascular Diseases. *Life (Basel)*. 2021; 11 (1): 70. DOI: 10.3390/life11010070.
 7. Bazzari A.H., Bazzari F.H. BDNF Therapeutic Mechanisms in Neuropsychiatric Disorders. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23 (15): 8417. DOI: 10.3390/ijms23158417.
 8. Fominova U.N., Gurina O.I., Shepeleva I.I., Popova T.N., Kekelidze Z.I., Chexonin V.P. Neurotrophic factor of the brain: structure and interaction with receptors. *Rossiyskiy psikiatricheskii zhurnal*. 2018; (4): 64-72. (in Russian)
 9. Scarisbrick I.A., Jones E.G., Isackson P.J. Coexpression of mRNAs for NGF, BDNF, and NT-3 in the cardiovascular system of the pre- and postnatal rat. *J. Neurosci*. 1993; 13: 875-93. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.13-03-00875.1993.
 10. Lima Giacobbo B., Doorduyn J., Klein H.C., Dierckx R.A.J.O., Bromberg E., de Vries E.F.J. Brain-Derived neurotrophic factor in brain disorders: focus on neuroinflammation. *Mol. Neurobiol*. 2019; 56 (5): 3295-3312. DOI: 10.1007/s12035-018-1283-6.
 11. Li Y., Li F., Qin D., Chen H., Wang J., Wang J. et al. The role of brain derived neurotrophic factor in central nervous system. *Front Aging Neurosci*. 2022; 14: 986443. DOI: 10.3389/fnagi.2022.986443.
 12. Ernfors P., Lee K.-F., Jaenisch R. Mice lacking brain-derived neurotrophic factor develop with sensory deficits. *Nature*. 1994; 368: 147-50. DOI: 10.1038/368147a0.
 13. Sochal M., Ditmer M., Gabryelska A., Bialasiewicz P. The Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Immune-Related Diseases: A Narrative Review. *J. Clin. Med*. 2022; 11 (20): 6023. DOI: 10.3390/jcm11206023.
 14. Nguyen V.T., Hill B., Sims N., Heck A., Negron M., Lusk C. et al. Brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) single nucleotide polymorphism as a master modifier of human pathophysiology. *Neural. Regen. Res*. 2023; 18 (1): 102-6. DOI: 10.4103/1673-5374.343894.
 15. Lin C.C., Huang T.L. Brain-derived neurotrophic factor and mental disorders. *Biomed. J*. 2020; 43 (2): 134-42. DOI: 10.1016/j.bj.2020.01.001.
 16. Hing B., Sathyaputri L., Potash J.B. A comprehensive review of genetic and epigenetic mechanisms that regulate BDNF expression and function with relevance to major depressive disorder. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet*. 2018; 177 (2): 143-67. DOI: 10.1002/ajmg.b.32616.
 17. Yang S., Zhu G. 7,8-Dihydroxyflavone and Neuropsychiatric Disorders: A Translational Perspective from the Mechanism to Drug Development. *Curr. Neuropharmacol*. 2022; 20 (8): 1479-97. DOI: 10.2174/1570159X19666210915122820.
 18. Gupta V.K., You Y., Li J.C., Klistorner A., Graham S.L. Protective Effects of 7,8-Dihydroxyflavone on Retinal Ganglion and RGC-5 Cells Against Excitotoxic and Oxidative Stress. *J. Mol. Neurosci*. 2013; 49: 96-104. DOI: 10.1007/s12031-012-9899-x.
 19. Kang J.S., Choi I.-W., Han M.H., Kim G.-Y., Hong S.H., Park C. et al. The cytoprotective effects of 7,8-dihydroxyflavone against oxidative stress are mediated by the upregulation of Nrf2-dependent HO-1 expression through the activation of the PI3K/Akt and ERK pathways in C2C12 myoblasts. *Int. J. Mol. Med*. 2015; 36: 501-10. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2256.
 20. Huang H.-M., Huang C.-C., Tsai M.-H., Poon L.Y.-C., Chang Y.-C. Systemic 7,8-Dihydroxyflavone Treatment Protects Immature Retinas Against Hypoxic-Ischemic Injury via Müller Glia Regeneration and MAPK/ERK Activation. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2018; 59: 3124-35. DOI: 10.1167/iovs.18-23792.
 21. Tsai T., Klausmeyer A., Conrad R., Gottschling C., Leo M., Faissner A. et al. 7,8-Dihydroxyflavone leads to survival of cultured embryonic motoneurons by activating intracellular signaling pathways. *Mol. Cell Neurosci*. 2013; 56: 18-28. DOI: 10.1016/j.mcn.2013.02.007.
 22. Park H.Y., Kim G.Y., Hyun J.W., Hwang H.J., Kim N.D., Kim B.W. et al. 7,8-Dihydroxyflavone exhibits anti-inflammatory properties by downregulating the NF-kappaB and MAPK signaling pathways in lipopolysaccharide-treated RAW264.7 cells. *Int. J. Mol. Med*. 2012; 29: 1146-52. DOI: 10.3892/ijmm.2012.935.
 23. Han X., Cheng M.-N., Chen L., Fang H., Wang L.-J., Li X.-T. et al. 7,8-Dihydroxyflavone protects PC12 cells against 6-hydroxydopamine-induced cell death through modulating PI3K/Akt and JNK pathways. *Neurosci Lett*. 2014; 581: 85-8. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.08.016.
 24. Zhao J., Du J., Pan Y., Chen T., Zhao L., Zhu Y. et al. Activation of cardiac TrkB receptor by its small molecular agonist 7,8-dihydroxyflavone inhibits doxorubicin-induced cardiotoxicity via enhancing mitochondrial oxidative phosphorylation. *Free Radic. Biol. Med*. 2019; 130: 557-67. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.024.
 25. Wang Z., Wang S.-P., Shao Q., Li P.-F., Sun Y., Luo L.-Z. et al. Brain-derived neurotrophic factor mimetic, 7,8-dihydroxyflavone, protects against myocardial ischemia by rebalancing optic atrophy 1 processing. *Free Radic. Biol. Med*. 2019; 145: 187-97. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.033.
 26. Huai R., Han X., Wang B., Li C., Niu Y., Li R. et al. Vasorelaxing and Antihypertensive Effects of 7,8-Dihydroxyflavone. *Am. J. Hypertens*. 2013; 27: 750-60. DOI: 10.1093/ajh/hpt220.
 27. Helan M., Aravamudan B., Hartman W.R., Thompson M.A., Johnson B.D., Pabelick C.M. et al. BDNF secretion by human pulmonary artery endothelial cells in response to hypoxia. *J. Mol. Cell Cardiol*. 2014; 68: 89-97. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.01.006.
 28. Feng N., Huke S., Zhu G., Tocchetti C.G., Shi S., Aiba T. et al. Constitutive BDNF/TrkB signaling is required for normal cardiac contraction and relaxation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015; 112: 1880-5. DOI: 10.1073/pnas.1417949112.
 29. Fulgenzi G., Tomassoni-Ardori F., Babini L., Becker J., Barrick C., Puvarel S. et al. BDNF modulates heart contraction force and long-term homeostasis through truncated TrkB.T1 receptor activation. *J. Cell Biol*. 2015; 210: 1003-12. DOI: 10.1083/jcb.201502100.
 30. Hang P., Zhao J., Cai B., Tian S., Huang W., Guo J. et al. Brain-de-

- rived neurotrophic factor regulates TRPC3/6 channels and protects against myocardial infarction in rodents. *Int. J. Biol. Sci.* 2015; 11 (5): 536-45. DOI: 10.7150/ijbs.10754.
31. Cao L., Zhang L., Chen S., Yuan Z., Liu S., Shen X. et al. BDNF-mediated migration of cardiac microvascular endothelial cells is impaired during ageing. *J. Cell. Mol. Med.* 2012; 16: 3105-15. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01621.x.
 32. Halade G.V., Ma Y., Ramirez T.A., Zhang J., Dai Q., Hensler J.G. et al. Reduced BDNF attenuates inflammation and angiogenesis to improve survival and cardiac function following myocardial infarction in mice. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 2013; 305: H1830-H1842. DOI: 10.1152/ajpheart.00224.2013.
 33. Donovan M.J., Lin M.I., Wiegand P., Ringstedt T., Kraemer R., Hahn R. et al. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization. *Development.* 2000; 127 (21): 4531-40. DOI: 10.1242/dev.127.21.4531.
 34. Wagner N., Wagner K.D., Theres H., Englert C., Schedl A., Scholz H. Coronary vessel development requires activation of the TrkB neurotrophin receptor by the Wilms' tumor transcription factor Wt1. *Genes. Dev.* 2005; 19 (21): 2631-42. DOI: 10.1101/gad.346405.
 35. Kermani P., Hempstead B. BDNF Actions in the Cardiovascular System: Roles in Development, Adulthood and Response to Injury. *Front Physiol.* 2019; 10: 455. DOI: 10.3389/fphys.2019.00455.
 36. Anastasia A., Deinhardt K., Wang S., Martin L., Nichol D., Irmady K. et al. Trkb signaling in pericytes is required for cardiac microvessel stabilization. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e87406. DOI: 10.1371/journal.pone.0087406.
 37. Monisha K.G., Prabu P., Chokkalingam M., Murugesan R., Milenkovic D., Ahmed S.S. 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: 1-8. DOI: 10.1038/s41598-020-73296-6.
 38. Kaess B.M., Preis S.R., Lieb W., Beiser A.S., Yang Q., Chen T.C. et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor concentrations and the risk of cardiovascular disease in the community. *J. Am. Heart Assoc.* 2015; 4: e001544. DOI: 10.1161/JAHA.114.001544.
 39. Han W., Zhang C., Wang H., Yang M., Guo Y., Li G. et al. Alterations of irisin, adropin, preptin and BDNF concentrations in coronary heart disease patients comorbid with depression. *Ann. Transl. Med.* 2019; 7: 298. DOI: 10.21037/atm.2019.05.77.
 40. Takashio S., Sugiyama S., Yamamuro M., Takahama H., Hayashi T., Sugano Y. et al. Significance of Low Plasma Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Patients with Heart Failure. *Am. J. Cardiol.* 2015; 116: 243-9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.04.018.
 41. Fukushima A., Kinugawa S., Homma T., Masaki Y., Furihata T., Yokota T. et al. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Level Predicts Adverse Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure. *J. Card. Fail.* 2015; 21: 300-6. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.01.003.
 42. Kadowaki S., Shishido T., Honda Y., Narumi T., Otaki Y., Kinoshita D. et al. Additive clinical value of serum brain-derived neurotrophic factor for prediction of chronic heart failure outcome. *Heart Vessel.* 2015; 31: 535-44. DOI: 10.1007/s00380-015-0628-6.
 43. Shibata A., Hanatani A., Izumi Y., Kitada R., Iwata S., Yoshiyama M. Serum brain-derived neurotrophic factor level and exercise tolerance complement each other in predicting the prognosis of patients with heart failure. *Heart Vessel.* 2018; 33: 1325-33. DOI: 10.1007/s00380-018-1174-9.
 44. Fukushima A., Kinugawa S., Homma T., Masaki Y., Furihata T., Yokota T. et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels are correlated with exercise intolerance in patients with heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168: e142-e144. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.073.
 45. Prabu P., Poongothai S., Shanthirani C.S., Anjana R.M., Mohan V., Balasubramanyam M. Altered circulatory levels of miR-128, BDNF, cortisol and shortened telomeres in patients with type 2 diabetes and depression. *Acta Diabetol.* 2020; 57: 799-807. DOI: 10.1007/s00592-020-01486-9.
 46. Liu Y., Sun L., Huan Y., Zhao H., Deng J. Application of bFGF and BDNF to improve angiogenesis and cardiac function. *J. Surg. Res.* 2006; 136 (1): 85-91. DOI: 10.1016/j.jss.2006.04.034.
 47. Hiltunen J., Laurikainen A., Vakeva 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. DOI: 10.1002/path.878.
 48. Ejiri J., Inoue N., Kobayashi S., Shiraki R., Otsui K., Honjo T. et al. Possible Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Pathogenesis of Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2005; 112: 2114-20. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.476903.
 49. Okada S., Yokoyama M., Toko H., Tateno K., Moriya J., Shimizu I. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Protects Against Cardiac Dysfunction After Myocardial Infarction via a Central Nervous System-Mediated Pathway. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32: 1902-9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.248930.
 50. 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; 150 (1): 43-9. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1566_17.
 51. Esmacili F., Mansouri E., Emami M.A., Montazerghaem H., Hosseini Teshnizi S., Kheirandish M. et al. Association of Serum Level and DNA Methylation Status of Brain-Derived Neurotrophic Factor with the Severity of Coronary Artery Disease. *Indian J. Clin. Biochem.* 2022; 37 (2): 159-68. DOI: 10.1007/s12291-021-00974-1.
 52. Yang X., Zhang M., Xie B., Peng Z., Manning J.R., Zimmerman R. et al. Myocardial brain-derived neurotrophic factor regulates cardiac bioenergetics through the transcription factor Yin Yang 1. *Cardiovasc. Res.* 2022; cvac096. DOI: 10.1093/cvr/cvac096.
 53. Zhang Z., Wang B., Fei A. BDNF contributes to the skeletal muscle anti-atrophic effect of exercise training through AMPK-PGC1 α signaling in heart failure mice. *Arch. Med. Sci.* 2018; 15: 214-22. DOI: 10.5114/aoms.2018.81037.
 54. Lee H.W., Ahmad M., Wang H.-W., Leenen F.H.H. Effects of exercise training on brain-derived neurotrophic factor in skeletal muscle and heart of rats post myocardial infarction. *Exp. Physiol.* 2017; 102: 314-28. DOI: 10.1113/EP086049.
 55. Matsumoto J., Takada S., Kinugawa S., Furihata T., Nambu H., Kakutani N. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Improves Limited Exercise Capacity in Mice with Heart Failure. *Circulation.* 2018; 138: 2064-6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035212.
 56. Matsumoto J., Takada S., Furihata T., Nambu H., Kakutani N., Maekawa S. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Improves Impaired Fatty Acid Oxidation Via the Activation of Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase- α —Proliferator-Activated Receptor- γ Coactivator-1 α Signaling in Skeletal Muscle of Mice With Heart Failure. *Circ. Heart Fail.* 2020; 14 (1): e005890. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.00589.
 57. Nakano I., Kinugawa S., Hori H., Fukushima A., Yokota T., Takada S. et al. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels Are Associated with Skeletal Muscle Function but Not with Muscle Mass in Patients with Heart Failure. *Int. Heart J.* 2020; 61: 96-102. DOI: 10.1536/ihj.19-400.
 58. Lee H.W., Ahmad M., Wang H.W., Leenen F.H.H. Effects of exercise on BDNF-TrkB signaling in the paraventricular nucleus and rostral ventrolateral medulla in rats post myocardial infarction. *Neuropeptides.* 2020; 82: 102058. DOI: 10.1016/j.npep.2020.102058.
 59. Pytka M.J., Pałasz-Borkowska A., Tarchalski J.L., Nowak A., Przymuszała-Staszak D., Schneider A. et al. The serum concentration of brain-derived neurotrophic factor is lower in ambulatory and clinically stable patients with more advanced systolic heart failure. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2022; 132 (10): 16303. DOI: 10.20452/pamw.16303.
 60. Barman H.A., Sahin I., Atici A., Durmaz E., Yurtseven E., Ikitimur B. et al. Prognostic significance of brain-derived neurotrophic factor levels in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Anatol. J. Cardiol.* 2019; 22 (6): 309-16. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.37941.
 61. Hang P., Zhao J., Sun L., Li M., Han Y., Du Z. et al. Brain-derived neurotrophic factor attenuates doxorubicin-induced cardiac dysfunction through activating Akt signalling in rats. *J. Cell. Mol. Med.* 2016; 21: 685-96. DOI: 10.1111/jcmm.13012.

62. Zhao J., Du J., Pan Y., Chen T., Zhao L., Zhu Y. et al. Activation of cardiac TrkB receptor by its small molecular agonist 7,8-dihydroxyflavone inhibits doxorubicin-induced cardiotoxicity via enhancing mitochondrial oxidative phosphorylation. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 130: 557-67. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.024.
63. Liao D., Zhang C., Liu N., Cao L., Wang C., Feng Q. et al. Involvement of neurotrophic signaling in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Exp. Ther. Med.* 2020; 19 (2): 1129-35. DOI: 10.3892/etm.2019.8276.
64. Chan C.B., Ahuja P., Ye K. Developing Insulin and BDNF Mimetics for Diabetes Therapy. *Curr. Top. Med. Chem.* 2019; 19 (24): 2188-204. DOI: 10.2174/1568026619666191010160643.
65. Moosaie F., Mohammadi S., Saghzadeh A., Dehghani Firouzabadi F., Rezaei N. Brain-derived neurotrophic factor in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2023; 18 (2): e0268816. DOI: 10.1371/journal.pone.0268816.
66. Eyileten C., Mirowska-Guzel D., Milanowski L., Zaremba M., Rosiak M., Cudna A. et al. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor is Related to Platelet Reactivity and Metformin Treatment in Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Can. J. Diabetes.* 2019; 43 (1): 19-26. DOI: 10.1016/j.jcjd.2018.01.014.
67. Sefidgari-Abrasi S., Roshangar L., Karimi P., Morshedi M., Rahimiyan-Heravan M., Saghafi-Asl M. From the gut to the heart: L. plantarum and inulin administration as a novel approach to control cardiac apoptosis via 5-HT2B and TrkB receptors in diabetes. *Clin. Nutr.* 2021; 40 (1): 190-201. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.05.004.
68. Gong J., Zhou F., Wang S.X.X., Xu J., Xiao F. Caveolin-3 protects diabetic hearts from acute myocardial infarction/reperfusion injury through β 2AR, cAMP/PKA, and BDNF/TrkB signaling pathways. *Aging (Albany NY).* 2020; 12 (14): 14300-13. DOI: 10.18632/aging.103469.
69. Nakagawa T., Ono-Kishino M., Sugaru E., Yamanaka M., Taiji M., Noguchi H. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) regulates glucose and energy metabolism in diabetic mice. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2002; 18 (3): 185-91. DOI: 10.1002/dmrr.290.
70. Wood J., Tse M.C.L., Yang X., Brobst D., Liu Z., Pang B.P.S. et al. BDNF mimetic alleviates body weight gain in obese mice by enhancing mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. *Metabolism.* 2018; 87: 113-22. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.06.007.
71. Cho S.J., Kang K.A., Piao M.J., Ryu Y.S., Fernando P.D.S.M., Zhen A.X. et al. 7,8-Dihydroxyflavone Protects High Glucose-Damaged Neuronal Cells against Oxidative Stress. *Biomol. Ther. (Seoul).* 2019; 27 (1): 85-91. DOI: 10.4062/biomolther.2018.202.
72. Chan C.B., Tse M.C.L., Liu X., Zhang S., Schmidt R., Otten R. et al. Activation of Muscular TrkB by its Small Molecular Agonist 7,8-Dihydroxyflavone Sex-Dependently Regulates Energy Metabolism in Diet-Induced Obese Mice. *Chem. Biol.* 2015; 22: 355-68. DOI: 10.1016/j.chembiol.2015.02.003.
73. Allen R.S., Hanif A.M., Gogniat M.A., Prall B.C., Haider R., Aung M.H. et al. TrkB signalling pathway mediates the protective effects of exercise in the diabetic rat retina. *Eur. J. Neurosci.* 2018; 47 (10): 1254-65. DOI: 10.1111/ejn.13909.
74. Rahman F., Himali J.J., Yin X., Beiser A.S., Ellinor P.T., Lubitz S.A. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and risk of atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 2017; 183: 69-73. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.07.027.