

УДК 616.8-008.6-02:612.1:616.1  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-153-163>

## Нейротрофический фактор мозга: значение в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы

Ласукова Т.В., Загулова Д.В., Колобовникова Ю.В., Носарев А.В., Мартюшева Э.В., Петрова И.В., Степовая Е.А., Акбашева О.Е.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

В лекции проведен анализ литературных данных о роли нейротрофического фактора мозга (BDNF) в развитии и функционировании сердечно-сосудистой системы и его участии в патогенезе сердца и сосудов. Информация структурирована в соответствии с многофункциональными свойствами и эффектами BDNF, позволяющими рассматривать нейротрофический фактор мозга в качестве терапевтической мишени для ослабления миокардиальной дисфункции и восстановления деятельности сердца при ишемии/реперфузии.

Приведены данные о способности нейрокина оказывать кардиопротекторное действие посредством активации ангиогенеза и неоваскуляризации ишемизированной ткани миокарда путем повышения жизнеспособности эндотелиоцитов. Известно, что вегетативный тонус является важнейшим показателем состояния сердечно-сосудистой системы. Вопрос о характере влияния нейротрофического фактора мозга на активность симпатических и парасимпатических нейронов остается открытым. Однако в настоящее время преобладает мнение о том, что BDNF регулирует частоту сердечных сокращений, усиливая парасимпатическую активность стволовых структур головного мозга. На основании экспериментальных и клинических сведений рассматриваются перспективы применения аналогов нейрокина в кардиологической практике.

**Ключевые слова:** нейротрофический фактор мозга, сердце, сосуды, ангиогенез, кардиопротекция, вегетативная регуляция сердца

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

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

**Для цитирования:** Ласукова Т.В., Загулова Д.В., Колобовникова Ю.В., Носарев А.В., Мартюшева Э.В., Петрова И.В., Степовая Е.А., Акбашева О.Е. Нейротрофический фактор мозга: значение в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(4):153–163. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-153-163>.

## Brain-derived neurotrophic factor: significance in the physiology and pathology of the cardiovascular system

Lasukova T.V., Zagulova D.V., Kolobovnikova Yu.V., Nosarev A.V., Martynusheva E.V., Petrova I.V., Stepovaya E.A., Akbasheva O.E.

<sup>1</sup> Siberian State Medical University  
2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

The lecture provides an analysis of literature data on the role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the development and functioning of the cardiovascular system and its involvement in the heart and blood vessels pathogenesis. The information is structured according to the multifunctional properties and effects of BDNF allowing the

✉ Ласукова Татьяна Викторовна, [tlasukova@mail.ru](mailto:tlasukova@mail.ru)

brain-derived neurotrophic factor to be considered as a therapeutic target for attenuating myocardial dysfunction and restoring cardiac function during ischemia/reperfusion.

The lecture contains data on the ability of neurotrophin to exert a cardioprotective effect by activating angiogenesis and neovascularization of ischemic myocardial tissue via increasing endothelial cell viability. It is known that vegetative tone is the most important indicator of the state of the cardiovascular system. The nature of brain-derived neurotrophic factor affecting the activity of sympathetic and parasympathetic neurons is yet to be determined. However, the current prevailing view is that BDNF regulates heart rate by enhancing parasympathetic activity of the brainstem structures. Based on experimental and clinical data, the prospects for the use of neurotrophin analogues in cardiology practice are considered.

**Keywords:** brain-derived neurotrophic factor, heart, blood vessels, angiogenesis, cardioprotection, autonomic regulation of heart

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**For citation:** Lasukova T.V., Zagulova D.V., Kolobovnikova Yu.V., Nosarev A.V., Martyusheva E.V., Petrova I.V., Stepovaya E.A., Akbasheva O.E. Brain-derived neurotrophic factor: significance in the physiology and pathology of the cardiovascular system. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(4):153–163. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-4-153-163>.

## ВВЕДЕНИЕ

Ключевым представителем семейства нейротрофинов/нейрокинов является нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [1, 2]. В научной литературе широко представлены сведения о нейропротекторных эффектах BDNF, включающих позитивное влияние на рост, развитие и регенерацию нервной системы. Накоплено множество данных о том, что BDNF, помимо регуляции нейропластичности, участвует в патогенезе многих иммунных, воспалительных и метаболических реакций организма [3–5]. Нейротрофин действует через рецепторы тирозинкиназы, связанные с тропомиозином (тип TrkB), которые синтезируются также и в нейрональных тканях [3–5], включая сердце и сосуды [6].

Интерес к исследованию роли нейротрофического фактора мозга в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы связан с участием BDNF в нервной регуляции функции сердца [7–10]. Известно, что рецепторы к BDNF типа TrkB локализируются в нейронах гипоталамуса и ствола мозга, где расположены центры контроля сердечно-сосудистой системы [11, 12]. Нейрокин влияет и на развитие и метаболизм симпатической нервной системы, действуя как трофический фактор, регулятор роста сердечных нервов и разветвлений их аксонов [13]. Соответственно, изменение активности симпатического звена регуляции сердечной деятельности может быть связано с дисфункцией механизмов сигнализации BDNF [6]. Существуют доказательства того, что BDNF регулирует частоту сердечных сокращений, усиливая парасимпатическую активность стволовых структур головного мозга [14].

Во многих случаях нарушения/изменение синтеза BDNF связаны с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, такими как высокое артериальное давление, аритмии, инфаркт миокарда (ИМ) и атерогенез [6]. Анализ научных данных последних лет показал, что BDNF играет фундаментальную роль в оценке риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку более низкие концентрации BDNF часто связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями [15].

Материал лекции фокусируется на анализе данных о роли BDNF в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы, позволяющих рассматривать нейротрофический фактор мозга в качестве перспективной терапевтической мишени для ослабления миокардиальной дисфункции и восстановления деятельности сердца.

## РОЛЬ ОСИ BDNF/TRKB В ФИЗИОЛОГИИ СЕРДЦА И СОСУДОВ

Нейротрофический фактор мозга принимает непосредственное участие в процессах формирования и развития сердечно-сосудистой системы в пренатальном периоде [1, 16]. В первую очередь, речь идет о влиянии BDNF на ангиогенез: в эндотелии коронарных артерий происходит усиленная экспрессия рецепторов BDNF/TrkB [1], способствуя развитию капилляров в ткани сердца в позднем периоде беременности [17–19]. Во время эмбриогенеза нейротрофин принимает участие в формировании стенки коронарных сосудов посредством прямого ангиогенного воздействия на эндотелиальные клетки, экспрессирующие киназу рецептора тропомиозина В (TrkB)

[1]. Дефицит BDNF приводит к апоптозу эндотелиоцитов, отсутствию значительной доли интрамиокардиальных кровеносных сосудов, кровоизлиянию в стенки желудочков, дефектам межпредсердной перегородки, снижению сократимости сердца и ранней постнатальной смерти у мышей [20–23].

Подтверждением ключевой роли нейротрофина в физиологии сердца являются оригинальные эксперименты большой группы китайских ученых [24]. Исследования проводили на кардиомиоцитах развивающегося сердца мышей, у которых подавлялась экспрессия BDNF под контролем промотора тяжелой цепи миозина 6 (MYH6). Установлено, что удаление BDNF из кардиомиоцитов не влияет на рост и развитие сердца. Однако в дальнейшем у молодых животных наблюдался целый ряд патологических изменений: гибель кардиомиоцитов, дегенерация миокарда, тромбоз ушка левого предсердия, снижение сердечной функции, усиление воспаления и генерации активных форм кислорода, а также метаболические нарушения [24].

Кроме того, подавление экспрессии BDNF на стадии развития кардиомиоцитов приводило к ослаблению регенеративных процессов после ИМ в сердцах взрослых животных. Авторы резюмируют, что синтезируемый в кардиомиоцитах BDNF незаменим для поддержания структурной и функциональной целостности сердечной мышцы взрослых особей и регенерации после инфаркта миокарда [24].

В период эмбриогенеза BDNF стимулирует развитие холинергического фенотипа автономных нейронов ствола мозга, способствует повышению их жизнеспособности [14]. Показано участие BDNF в нейрогенезе сенсорных и симпатических нейронов [25, 26].

У взрослых млекопитающих BDNF принимает участие в автономной регуляции деятельности сердца, оказывает выраженное ангиогенное и ангиопротекторное действие [1, 22, 23]. Результаты М. Cefis и соавт. позволяют рассматривать эндотелиальный BDNF как полноценный и зависимый от оксида азота фактор, вырабатываемый эндотелием и оказывающий аутокринное действие на состояние стенки сосуда [27]. Исследованиями B.L. Wang и соавт. установлено, что у крыс с регулярной физической нагрузкой наблюдался повышенный ангиогенез миокарда и улучшенная функция сердца, которые ослаблялись под воздействием блокатора BDNF K252a [28].

Эксперименты с микрокриноэксекцией BDNF в субфорикулярный орган крыс позволили установить значительное снижение артериального давления без существенного эффекта на частоту сердечных сокращений [7]. Эти наблюдения позволяют предпо-

ложить, что субфорикулярный орган является местом в ЦНС, где циркулирующий BDNF может влиять на состояние сердечно-сосудистой системы [7]. Однако продемонстрировано непосредственное участие BDNF в регуляции артериального давления [29] на уровне катехоламинергической сигнализации между нейронами ядра одиночного тракта и паравентрикулярными ядрами гипоталамуса (ПВЯ).

Авторами отмечалось снижение чувствительности нейронов ПВЯ к ингибирующему гипотензивному  $\beta$ -адренергическому входу от ядра одиночного тракта. Этот факт они объясняют BDNF-опосредованным снижением экспрессии  $\beta_1$ -адренергических рецепторов в ПВЯ, что и приводит к повышению артериального давления [29]. Немаловажными представляются результаты исследований N. Feng и соавт. о роли BDNF в циркуляции ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в кардиомиоцитах [23]. Установлено, что регуляция сокращения/расслабления миокарда посредством  $\text{Ca}^{2+}$ /кальмодулин-зависимой протеинкиназы II происходит с участием этого нейрокина и рецепторов TrkB [23].

В экспериментах на мышцах с нокаутом TrkB отмечалось нарушение инотропных процессов в сердце [23]. Авторы полагают, что сигнальный путь BDNF/TrkB включает ранее не выявленный механизм, с помощью которого периферическая нервная система напрямую и постоянно влияет на функцию миокарда параллельно с  $\beta$ -адренергическим контролем. На культуре нейронов гиппокампа также наблюдалось увеличение внутриклеточной концентрации кальция при активации комплекса BDNF–TrkB с участием сигнального пути PLC $\gamma$ /IP3 [30]. Такое повышение уровня кальция способствует активации миозина II, который способствует перемещению цитоплазматического белка Drp1 (Dynamin-Related Protein 1) из цитоплазмы в митохондрии, тем самым ускоряя деление митохондрий и синтез АТФ [30].

Показано, что при связывании BDNF со своим рецептором TrkB в мозге происходит активация киназ PI3K и Akt [31]. Киназа Akt впоследствии активирует mTOR (mechanistic target of rapamycin), ключевой регулятор клеточного роста и метаболизма. Последний стимулирует трансляцию мРНК, кодирующих переносчик глюкозы GLUT3 и переносчик монокарбонилатов 2, тем самым усиливая поглощение глюкозы и лактата клетками [31]. Основываясь на этих результатах, авторы полагают, что аналогичный механизм может существовать и в кардиомиоцитах, где комплекс BDNF–TrkB, активируя нижестоящие сигнальные пути, способствует делению митохондрий и выработке АТФ, тем самым улучшая энергоснабжение кардиомиоцитов и оказывая защитное воздействие на сердце [30].

Таким образом, есть все основания считать, что нейрокин BDNF во многом определяет процессы развития и функционирования сердца и сосудистой системы. Ключевыми эффектами этой регуляции являются: ангиогенное и ангиопротекторное действие, улучшение энергоснабжения кардиомиоцитов, участие в поддержании внутриклеточного гомеостаза ионов кальция, что в конечном итоге способствует повышению сократительной способности сердца.

Основные аспекты многофункциональной активности BDNF в условиях патологии сердечно-сосудистой системе представлены в следующих разделах.

## **РОЛЬ BDNF В ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что BDNF играет важную роль не только в физиологии, но при патологии сердечно-сосудистой системы [2, 30]. Известно, что комплекс BDNF/TrkB экспрессируется в сердечно-сосудистой системе и тесно связан с развитием и исходом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, кардиомиопатию, гипертонию и метаболические заболевания [32]. В связи с этим значительные усилия исследователей концентрируются на изучении вклада BDNF в патогенез заболеваний сердца и возможности применения аналогов нейрокина в кардиологической практике [2, 30].

## **ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА**

Эндотелиальная дисфункция считается инициирующим фактором формирования атеросклеротических поражений и связана со всеми стадиями атеросклероза. Сосудистый эндотелий покрывает люминальную поверхность кровеносных сосудов и обеспечивает физический барьер, который контролирует движение плазменных белков и циркулирующих клеток через кровеносный сосуд. Дисфункция эндотелиального барьера приводит к утечке липопротеинов и экстравазации моноцитов в стенки сосудов, тем самым ускоряя атеросклероз [33]. Активные формы кислорода играют решающую роль в патогенезе ИБС и нестабильности бляшек [34].

Исследованиями J. Eijiri и соавт. показано, что макрофаги, гладкомышечные клетки и фибробласты являются основными источниками BDNF в атеросклеротических бляшках у людей [34]. При этом BDNF может привести к нестабильности этих образований из-за его способности вызывать окислительный стресс и образование супероксидных радикалов [34–36] путем активации системы оксидазы НАДФН в коронарных сосудах [34]. Повышенный уровень

BDNF в коронарных сосудах связывают также с активацией тромбоцитов и воспалительной реакцией [2, 37]. Отсюда следует, что повышение уровня нейротрофина в этих условиях только усугубляет данную патологию.

Однако другими авторами было обнаружено, что концентрация BDNF в плазме обратно пропорциональна уровням триглицеридов, ЛПНП-холестерина и фибриногена [2, 38]. Интересно, что уровень BDNF в плазме был идентифицирован как независимый предиктор коронарной и общей смертности [2]. Более того, концентрации BDNF в сыворотке пациентов с ИБС также были связаны с воспалительными биомаркерами (такими как растворимый Р-селектин, тромбоцитарный прокоагулянтный воспалительный маркер) [37]. Экспериментальные работы ряда авторов доказывают, что у мышей с отсутствием BDNF отмечается нарушение выживаемости эндотелиоцитов коронарных артерий и капилляров, тогда как сверхэкспрессия BDNF в тканях сердца способствует увеличению плотности капилляров [19]. Есть сообщения о том, что уровень BDNF снижается в крови у пациентов с острым коронарным синдромом [2, 39].

Наконец, по данным H. Jiang и соавт., активация TrkB-рецепторов может стимулировать синтез сосудистого эндотелиального кадгерина и восстанавливать целостность эндотелиального барьера в условиях атерогенеза при ИБС [20].

Таким образом, большинство авторов сходится во мнении в пользу защитной роли BDNF при ишемической болезни сердца, а повышенный уровень BDNF в сыворотке крови связывают с более низким риском развития ИБС и смертности [36, 38, 40, 41].

## **ИШЕМИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ, ИНФАРКТ МИОКАРДА**

Известно, что главными проявлениями ишемии/реперфузии миокарда являются: некроз и апоптоз кардиомиоцитов; реперфузионная сократительная дисфункция сердца; аритмии; дисфункция эндотелия коронарных артерий, которая приводит к феномену неполного восстановления коронарной перфузии [42, 43]. Показано, что сигнальные пути, связанные с BDNF, играют важную роль в механизмах кардиопротекции при развитии инфаркта миокарда или гипоксии, сопровождающейся реоксигенацией [44].

По данным P. Hang и соавт., BDNF заметно ингибирует апоптоз кардиомиоцитов за счет повышения экспрессии и активности Bcl-2 и снижения экспрессии и активности каспазы-3 в ишемизированном миокарде [45]. В другом исследовании P. Hang и соавт. также задокументировали, что BDNF оказывает кардиопротекторный эффект, снижая проапоптотиче-



скую роль miRNA-195 в кардиомиоцитах крыс после ишемии/реоксигенации миокарда [46].

Исследования последних лет показали, что экспрессия рецепторов TrkB в клетках миокарда снижается после ишемии сердца и происходит связывание BDNF с другим субтипом НТ-рецепторов – p75NTR [30]. Показано, что в условиях гипоксии BDNF активирует p75NTR и преобразует его в рецептор TrkB, тем самым способствуя пролиферации клеток миокарда. Реактивация p75NTR после гипоксии усиливает активность BDNF. Таким образом, повышение экспрессии BDNF в условиях гипоксии может быть достигнуто за счет активации p75NTR [30]. Авторы заключают, что BDNF защищает сердце, вероятно, посредством подавления апоптоза, снижая экспрессию каспазы-3 и расщепленной каспазы-9 [30].

Антиапоптотный эффект нейротрофического фактора был подтвержден другими китайскими учеными в экспериментах на модели коронароокклюзии левой коронарной артерии у крыс [47]. Авторам удалось путем повышения экспрессии деацетилазы сиртуина 1 (Sirt1) стимулировать синтез BDNF, что в конечном итоге способствовало повышению инотропной функции сердца и снижению апоптоза кардиомиоцитов [47].

Установлено, что BDNF способствует неоваскуляризации ишемической ткани посредством рекрутирования эндотелиоцитов [48]. У мышей с отсутствием BDNF фиксировалась высокая летальность в постнатальном онтогенезе из-за нарушенной адгезии эндотелиоцитов, сопровождающейся многочисленными кровоизлияниями в кардиомиоцитах [3], что указывает на участие BDNF в ангиогенных процессах [21]. Проангиогенная роль BDNF, по мнению некоторых авторов, реализуется двумя путями: а) локальная активация рецептора тропомиозинкиназы B, экспрессируемого на эндотелиоцитах; б) вовлечение клеток костномозгового происхождения, которые способствуют неоваскуляризации [1, 21, 48].

Таким образом, BDNF активирует факторы, стимулирующие выживаемость и ангиогенез кардиомиоцитов после ИМ [21, 22]. На моделях *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано, что BDNF запускает противоишемические защитные механизмы миокарда через сигнальные пути, включающие фактор роста эндотелия сосудов [21, 49], протеинкиназу B (Akt) [50] или каналы транзитного рецепторного потенциала (TRPC) [42, 51] и активацию макрофагов [19, 52].

Исследования показали, что экзогенная доставка BDNF в ишемическое сердце улучшает ангиогенез и сократительную функцию левого желудочка [22]. Установлено, что экспрессия BDNF в миокар-

де снижалась на модели сердечной недостаточности у мышей и у людей с сердечной недостаточностью [53]. Согласно данным этих исследователей, у мышей с нокаутированными рецепторами TrkB наблюдается сниженная адаптивная реакция сердца на физическую нагрузку с ослабленной активацией сетей факторов транскрипции, контролирующих биогенез/метаболизм митохондрий, включая коактиватор 1-альфа гамма-рецептора PGC-1 $\alpha$  [53].

В ответ на патологический стресс (трансаортальное пережатие, ТАП) у мышей с нокаутированным геном *cTrkB* имеет место прогрессирование сердечной недостаточности. У мышей с нокаутированным геном *cTrkB* этими учеными обнаружено и снижение уровня PGC-1 $\alpha$ , одного из ключевых регуляторов биогенеза митохондрий в поперечнополосатых мышцах [53]. Соответственно, на фоне физических нагрузок или стресса (ТАП) у экспериментальных животных с нокаутированным геном *cTrkB* происходит значительное снижение процессов энергообеспечения сердца. Наконец, этим исследователям удалось выяснить, что BDNF вызывает повышение уровня PGC-1 $\alpha$  и биоэнергетики посредством нового сигнального пути – плейотропного фактора транскрипции Yin Yang 1 [53].

Исследования других авторов служат подтверждением того, что BDNF играет важнейшую роль в регулировании клеточной энергетики в ишемизированном сердце [53, 54]. Результаты исследований другого коллектива ученых также позволяют утверждать, что нейротрофический фактор способен улучшать состояние ишемизированного миокарда посредством ослабления митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов и повышения таким образом продукции АТФ [54]. В качестве экспериментальной модели нарушения функции митохондрий *in vitro* P.Z. Hang и соавт. применяли специфический блокатор дыхательного комплекса этих органелл ротенон (Rot).

Авторы обнаружили, что миметик нейротрофического фактора 7,8-дигидроксифлавонон (7,8-ДГФ) дозозависимо устраняет Rot-индуцированную гибель клеток [54]. Так, на фоне 7,8-ДГФ снижалось высвобождение лактатдегидрогеназы, митохондриальных активных форм кислорода, восстанавливался митохондриальный мембранный потенциал [54]. Одним из возможных молекулярных механизмов реализации митопротекторного эффекта 7,8-ДГФ, по мнению авторов, является сигнальный путь с участием белка кардиомиоцитов p-STAT3 [54]. В экспериментах этого же коллектива китайских ученых было продемонстрировано митопротекторное действие аналогов нейротрофического фактора: 7,8-ДГФ и

7,8,3'-тригидроксифлавоны (THF) на другой модели митохондриальной дисфункции [55]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что BDNF играет важнейшую роль в регулировании клеточной энергетики в ишемизированном сердце [53–55].

Исследователи из Италии выполняли эксперименты по влиянию ишемии на кардиомиоциты мышей дикого типа, нокаутированных по гену  $\beta_3$ -адренорецепторов и нокаутированных по гену *BDNF*. Оказалось, что в сердцах мышей дикого типа уровень BDNF резко снижается спустя 4 нед после ИМ, когда возникала дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и нарушение ангиогенеза. Применение агониста TrkB-рецепторов LM22A-4 нокаутированным по гену *BDNF* животным ослабляло развитие дисфункции ЛЖ и нарушение ангиогенеза [56]. Авторы установили, что агонист  $\beta_3$ -адренорецепторов BRL-37344 увеличивает содержание BDNF в кардиомиоцитах.

Таким образом, применение агонистов TrkB-рецепторов может ослабить ишемическую дисфункцию ЛЖ посредством восполнения содержания BDNF в миокарде, а стимуляция  $\beta_3$ -адренорецепторов сердца служит одним из способов предотвращения хронической постинфарктной недостаточности, основанном на повышении уровня BDNF [56].

Наконец, имеются единичные сообщения, свидетельствующие об антиаритмическом эффекте нейротрофина [57, 58]. Авторами было обнаружено значительное снижение средней ежемесячной продолжительности эпизодов фибрилляции предсердий после введения низкой дозы BDNF более чем в 6 раз [58]. В работе F. Rahman и соавт. отмечается наличие корреляции низких концентраций BDNF с факторами риска мерцательной аритмии [57].

Таким образом, существенный объем доказательств предполагает защитную и позитивную роль BDNF при ишемии-реперфузии сердца и (или) ИМ, тем не менее до сих пор все еще нельзя объяснить противоположную активность нейрокина на некоторых экспериментальных моделях [51].

## РОЛЬ BDNF В СИМПАТИЧЕСКОЙ И ПАРАСИМПАТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Ростральный вентролатеральный продолговатый мозг (РВПМ) является важной интегративной областью в контроле частоты сердечных сокращений (ЧСС), включает симпато-возбуждающие нейроны, которые играют важную роль в регуляции активности симпатических нервов [59]. Симпато-возбуждающие нейроны в РВПМ тонически контролируют активность симпатических нейронов, посылая воз-

буждающие сигналы преганглионарным симпатическим нейронам в интермедиолатеральном клеточном столбе в спинном мозге [59].

Было показано, что BDNF экспрессируется в ряде нейронных групп в пределах этого пути, что предполагает его роль в сердечно-сосудистой регуляции [60]. Нейротрофический фактор участвует в развитии и функционировании артериальной барорецепторной системы [61], а инъекция в РВПМ повышает артериальное давление [60]. BDNF и его рецепторы TrkB локализуются в нейронах гипоталамуса и ствола мозга, где расположены вегетативные центры BDNF – необычный нейротрофин, который действует не только как классический нейротрофический фактор, способствующий выживанию и дифференцировке нейронов, но и как нейротрансмиттер [60]. В качестве возможного объяснения синаптической передачи, зависящей от BDNF как ключевого компонента регуляции ЧСС, предложено две линии доказательств:

1) физические упражнения и прерывистое голодание, которые увеличивают экспрессию BDNF во многих регионах мозга [14, 62], могут снижать ЧСС в состоянии покоя за счет увеличения парасимпатической активности [14, 63];

2) BDNF вызывает экспрессию холинацетилтрансферазы и увеличивает синтез и высвобождение ацетилхолина (АХ) в развивающихся автономных нейронах в культуре [14]. Преганглионарные холинергические кардиоингибиторные вагальные нейроны ствола мозга посылают свои аксоны через блуждающий нерв к сердцу, где они высвобождают АХ на клетки сердечных ганглиев и тем самым снижают ЧСС [14]. Вагальные преганглионарные нейроны ствола мозга экспрессируют высокоаффинный рецептор TrkB [14] и продуцируют BDNF [14].

Исследование R. Wan с соавт. продемонстрировало, что интрацеребровентрикулярное введение BDNF мышам с гаплонедостаточностью (BDNF+/-) усиливает активность парасимпатических ядер NA (nucleus ambiguus), снижая ЧСС. В совокупности эти результаты указывают на то, что сигнализация BDNF необходима для нормальной кардиоингибиторной парасимпатической регуляции сердца в состоянии покоя [14].

Исследования бимодальных неонатальных симпатических нейронов, которые поддерживают двойной нейротрансмиттерный статус (адренергический и холинергический) в совместной культуре с кардиомиоцитами [64], показали, что BDNF, действуя через паннейротрофиновый рецептор p75NTR, вызывает быстрое переключение передачи в сторону высво-

бождения АХ [64, 65], что приводит к замедлению спонтанного сокращения кардиомиоцитов [14]. Симпатические нейроны экспрессируют TrkA и TrkB, которые не активируются BDNF и экспрессируют p75NTR, но не BDNF-специфический TrkB [66]. По-видимому, в симпатических нейронах BDNF действует как агонист p75NTR [66].

Следует отметить, что BDNF, вероятно, влияет на нейроны, которые обеспечивают глутаматергический или ГАМК-ергический вход в ЦНС. Действительно, BDNF усиливает высвобождение глутамата из пресинаптических окончаний нейронов гиппокампа и зрительной коры [14], а также изменяет активность в ГАМКергических синапсах [14]. Эти результаты указывают на новый фон и потенциальную роль измененной сигнализации BDNF при расстройствах, связанных с нарушением регуляции автономной функции. В соответствии с этим было показано, что мыши-мутанты Хантингтина демонстрируют повышенную ЧСС, связанную со значительным снижением уровней BDNF в стволе мозга [14]. Повышенный уровень BDNF был обнаружен у пациентов с болезнью Шагаса, явление, приписываемое как воспалительным процессам, так и сердечной автономной дисфункции [67].

Группой исследователей оценивалось влияние нейротрофического фактора головного мозга на вегетативный тонус сердца с использованием показателей вариабельности сердечного ритма (BCP) [68]. Проводили сравнительный анализ параметров BCP и уровня сывороточного BDNF у пациентов с диагностированным генерализованным тревожным расстройством (ГТР) и здоровых испытуемых. Авторы отмечали значительное снижение вариабельности сердечного ритма у этих пациентов по сравнению с контрольной группой. Значительно более высокие уровни BDNF в плазме крови были отмечены у здоровых людей по сравнению с пациентами с ГТР на начальном этапе исследования [68]. После фармакологической коррекции пароксетином отмечалось увеличение BCP и BDNF [68].

Согласно результатам наших исследований, проведенных на 28 здоровых добровольцах в возрасте от 20 до 22 лет, показатели BCP также демонстрируют тесную взаимосвязь с уровнем нейротрофического фактора мозга в плазме крови. Была установлена статистически достоверная отрицательная корреляция содержания BDNF в крови испытуемых с абсолютной мощностью параметров VLF. Данный факт может служить доказательством церебральных эрготропных влияний нейротрофина на нижележащие уровни вегетативной регуляции и указывать на взаимосвязь содержания BDNF в плазме крови с пси-

хоэмоциональным напряжением и функциональным состоянием коры головного мозга.

Содержание НТ в тканях, иннервируемых симпатической нервной системой, изменяется с возрастом и эти изменения связаны с измененной симпатической функцией при сердечных заболеваниях [66]. Существуют доказательства того, что фактор роста нервов NGF (nerve growth factor) и BDNF оказывают функционально антагонистическое действие на рост симпатических нейронов; было показано, что BDNF ингибирует рост симпатических нервов через p75NTR [69] и необходим для нормальной запрограммированной гибели клеток и регуляции количества нейронов во время развития [70]. BDNF также способствует локальной дегенерации аксонов и подавляет стимулируемую NGF *in vitro* сигнализацию TrkA [70].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейротрофины были исследованы с точки зрения их эффектов на развитие и функционирование нервной системы и долгое время изучались исключительно в области нейронауки. В лекции мы сосредоточились на описании важности наиболее изученного представителя этого класса нейрокинов – BDNF в поддержании сердечно-сосудистого фенотипа и гомеостаза. Речь идет о многофункциональных свойствах BDNF и потенциальных эффектах BDNF, лежащих в основе состояний устойчивости/недостаточности сердца.

В дополнение к его важной роли в нейробиологии появляется все больше доказательств того, что BDNF также участвует в развитии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы. Известно, что BDNF способствует кардиопротекции посредством активации ангиогенеза и неоваскуляризации ишемической ткани путем привлечения эндотелиоцитов и регулирования их выживания. Исследования показали, что BDNF и его рецепторы экспрессируются в различных тканях, включая сердце, эндотелий, макрофаги, гладкомышечные клетки сосудов и атеросклеротические коронарные артерии [6, 53, 71–73].

По данным R. Samal и соавт., BDNF-опосредованный эффект не ограничивается только нейронами или эндотелиоцитами, но может также оказывать регуляторное воздействие на сердечные клетки-предшественники, способствовать восстановлению сердца и ослаблять миокардиальную дисфункцию [16]. За последнее десятилетие клеточная терапия стала потенциальной альтернативой в этом отношении. Данные показывают, что подмножество недифференцированных прогениторных клеток находится во взрослом сердце и способно стимулировать регенерацию поврежденного миокарда, тем самым предла-



гая новые возможности для эндогенных механизмов восстановления сердца [16]. Кроме того, циркулирующий BDNF также был выявлен как новый потенциальный биомаркер как для диагностики, так и для прогнозирования ССЗ [32].

Поэтому необходимы дальнейшие исследования нейротрофинов с целью создания новых эффективных терапевтических стратегий для терапии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Kermani P., Hempstead B. Brain-derived neurotrophic factor: a newly described mediator of angiogenesis. *Trends Cardiovasc. Med.* 2007;(4):140–143. DOI: 10.1016/j.tcm.2007.03.002.
2. Taşçı İ., Kabul H.K., Aydoğdu A. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) in cardiometabolic physiology and diseases. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2012;12(8):684–688. DOI: 10.5152/akd.2012.221.
3. Niitsu T., Oda Y., Idemoto K., Ota K., Liu J., Sasaki T. et al. Association between serum levels of glial cell line-derived neurotrophic factor and inattention in adult patients with attention deficits/hyperactivity disorder. *Psychiatry Res.* 2021; 296:113674. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113674.
4. Heermann S., Mätlik K., Hinz U., Fey J., Arumae U., Kriegstein K. Glia cell line-derived neurotrophic factor mediates survival of murine sympathetic precursors. *J. Neurosci. Res.* 2013;91(6):780–785. DOI: 10.1002/jnr.2318.
5. Xie Y., Zhao W., Zuo Z. Glial cell-derived neurotrophic factor decrease may mediate learning, memory and behavior impairments in rats after neonatal surgery. *Brain Res. Bull.* 2022;178:9–16. DOI:10.1016/j.brainresbull.2021.10.020.
6. Pius-Sadowska E., Machaliński B. BDNF – A key player in cardiovascular system. *J. Molecular and Cellular Cardiology.* 2017;110:54–60. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2017.07.007.
7. Black E.A.E., Smith P.M., McIsaac W., Ferguson A.V. Brain-derived neurotrophic factor acts at neurons of the subfornical organ to influence cardiovascular function. *Physiol. Rep.* 2018;6(10):e13704. DOI: 10.14814/phy2.13704.
8. Caporali A., Emanuelli C. Cardiovascular actions of neurotrophins. *Physiol. Rev.* 2009;89(1):279–308. DOI: 10.1152/physrev.00007.2008.
9. Ieda M., Fukuda K., Hisaka Y., Kimura K., Kawaguchi H., Fujita J. et al. Endothelin-1 regulates cardiac sympathetic innervation in the rodent heart by controlling nerve growth factor expression. *J. Clin. Invest.* 2004;113(6):876–884. DOI: 10.1172/JCI19480.
10. Ieda M., Kanazawa H., Ieda Y., Kimura K., Matsumura K., Tomita Y. et al. Nerve growth factor is critical for cardiac sensory innervation and rescues neuropathy in diabetic hearts. *Circulation.* 2006;114(22):2351–2363. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627588.
11. Clark C.G., Hasser E.M., Kunze D.L., Katz D.M., Kline D.D. Endogenous brain-derived neurotrophic factor in the nucleus tractus solitarius tonically regulates synaptic and autonomic function. *J. Neurosci.* 2011;31(34):12318–12329. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0746-11.2011.
12. Zhang L., Fang Y., Lian Y., Chen Y., Wu T., Zheng Y. et al. Brain-derived neurotrophic factor ameliorates learning deficits in a rat model of Alzheimer's disease induced by  $\text{A}\beta$ 1-42. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122415. DOI: 10.1371/journal.pone.0122415.
13. Mias C., Coatrieux C., Denis C., Genet G., Seguelas M.H., Laplace N. et al. Cardiac fibroblasts regulate sympathetic nerve sprouting and neurocardiac synapse stability. *PLoS One.* 2013;(11):e79068. DOI: 10.1371/journal.pone.0079068.
14. Wan R., Weigand L.A., Bateman R., Griffioen K., Mendelowitz D., Mattson M.P. Evidence that BDNF regulates heart rate by a mechanism involving increased brainstem parasympathetic neuron excitability. *J. Neurochem.* 2014;(4):573–580. DOI: 10.1111/jnc.12656.
15. Fioranelli M., Garo M.L., Rocchia M.G., Prizbelek B., Sconci F.R. Brain-Heart Axis: Brain-Derived Neurotrophic Factor and Cardiovascular Disease-A Review of Systematic Reviews. *Life (Basel).* 2023;13(12):2252. DOI: 10.3390/life13122252.
16. Samal R., Ameling S., Dhople V., Sappa P.K., Wenzel K., Völker U. et al. Brain derived neurotrophic factor contributes to the cardiogenic potential of adult resident progenitor cells in failing murine heart. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120360. DOI: 10.1371/journal.pone.0120360.
17. Fulgenzi G., Tomassoni-Ardori F.L., Babini J., Becker C., Barrick S. et al. BDNF modulates heart contraction force and long-term homeostasis through truncated TrkB.T1 receptor activation. *J. Cell. Biol.* 2015;210(6):1003–1012.
18. Anastasia K., Deinhardt S., Wang L., Martin D., Nichol K. Trkb signaling in pericytes is required for cardiac microvessel stabilization. *PLoS One.* 2014;9(1):e87406.
19. Hong J.H., Park H.M., Byun K.H., Lee B.H., Kang W.C., Jeong G.B. BDNF expression of macrophages and angiogenesis after myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2014;176(3):1405–1408. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.019.
20. Jiang H., Huang S., Li X., Li X., Zhang Y., Chen Z.Y. Tyrosine kinase receptor B protects against coronary artery disease and promotes adult vasculature integrity by regulating Ets1-mediated VE-cadherin expression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015;(3):580–588. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304405.
21. 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. Heart Circ. Physiol.* 2013;305(12):H1830–842. DOI: 10.1152/ajpheart.00224.2013
22. 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. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32(8):1902–1909. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.248930.
23. 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(6):1880–1885. DOI: 10.1073/pnas.1417949112.
24. Li L., Guo H., Lai B., Liang C., Chen H., Chen Y. et al. Ablation of cardiomyocyte-derived BDNF during development



- causes myocardial degeneration and heart failure in the adult mouse heart. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:967463. DOI: 10.3389/fcvm.2022.967463.
25. Hildreth V., Anderson R.H., Henderson D.J. Autonomic innervation of the developing heart: origins and function. *Clin. Anat.* 2009;22(1):36–46.
  26. Jahed A., Kawaja M.D. The influences of p75 neurotrophin receptor and brain-derived neurotrophic factor in the sympathetic innervation of target tissues during murine postnatal development. *Auton. Neurosci.* 2005;118(1-2):32–42.
  27. Cefis M., Quirié A., Pernet N., Marie C., Garnier P., Prigent-Tessier A. Brain-derived neurotrophic factor is a full endothelium-derived factor in rats. *Vascul. Pharmacol.* 2020;128–129:106674. DOI: 10.1016/j.vph.2020.106674.
  28. Wang B.L., Jin H., Han X.Q., Xia Y., Liu N.F. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in exercise-induced cardioprotection of post-myocardial infarction rats. *Int. J. Mol. Med.* 2018;42(5):2867–2880. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3841.
  29. Thorsdottir D., Cruickshank N.C., Einwag Z., Hennig G.W., Erdos B. BDNF downregulates  $\beta$ -adrenergic receptor-mediated hypotensive mechanisms in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2019;317(6):H1258–H1271. DOI: 10.1152/ajpheart.00478.2019.
  30. Lei M., Liu Q., Nie J., Huang R., Mei Y., Pan D. et al. Impact and mechanisms of action of BDNF on neurological disorders, cancer, and cardiovascular diseases. *CNS Neurosci. Ther.* 2024;30(12):e70138. DOI: 10.1111/cns.70138.
  31. Soman K.S., Swain M., Dagda R.K. BDNF-TrkB signaling in mitochondria: implications for neurodegenerative diseases. *Mol. Neurobiol.* 2025;62(2):1756–1769. DOI: 10.1007/s12035-024-04357-4.
  32. 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.
  33. Pober J.S., Sessa W.C. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2007;7(10):803–815. DOI: 10.1038/nri2171.
  34. 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(14):2114–2020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.476903
  35. Hooten N.N., Ejiogu N., Zonderman A.B., Evans M.K. Protective Effects of BDNF against C-reactive protein-induced inflammation in women. *Mediators Inflamm.* 2015;(2015):516783. DOI: 10.1155/2015/516783.
  36. 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(3):e001544. DOI: 10.1161/JAHA.114.001544.
  37. Lorgis L., Amoureux S., de Maistre E., Sicard P., Bejot Y., Zeller M. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor and platelet activation evaluated by soluble P-selectin and soluble CD-40-ligand in patients with acute myocardial infarction. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2010;24(4):525–530. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2009.00790.x
  38. 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):43–49. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR\_1566\_17.
  39. Wu H.B., Shao K., Wang Y.C., Wang X.C., Liu H.L., Xie Y.T. et al. Research progress of CA125 and BDNF in serum of patients with acute myocardial infarction for predicting acute heart failure. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2020;75(1):99–106. DOI: 10.3233/CH-190738.
  40. Williams M.S., Ngongang C.K., Ouyang P., Betoudji F., Harter C., Wang N.Y. et al. Gender differences in platelet brain derived neurotrophic factor in patients with cardiovascular disease and depression. *J. Psychiatr. Res.* 2016;78:72–77. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.03.013.
  41. 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 Vessels*. 2016;31(4):535–544. DOI: 10.1007/s00380-015-0628-6.
  42. Kalogeris T., Baines C.P., Krenz M., Korthuis R.J. Ischemia/reperfusion. *Compr. Physiol.* 2016;7(1):113–170. DOI: 10.1002/cphy.c160006.
  43. Murphy E., Steenbergen C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. *Physiol. Rev.* 2008;88(2):581–609. DOI: 10.1152/physrev.00024.2007.
  44. Zhao R., Wang X., Wang H., Yu T., Wang Q., Yang X. et al. Inhibition of long noncoding RNA BDNF-AS rescues cell death and apoptosis in hypoxia/reoxygenation damaged murine cardiomyocyte. *Biochimie*. 2017;138:43–49. DOI: 10.1016/j.biochi.2017.03.018.
  45. Hang P., Zhao J., Cai B., Tian S., Huang W., Guo J. et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates TRPC3/6 channels and protects against myocardial infarction in rodents. *Int. J. Biol. Sci.* 2015;11(5):536–545. DOI: 10.7150/ijbs.10754.
  46. Hang P., Sun C., Guo J., Zhao J., Du Z. BDNF-mediated down-regulation of microRNA-195 inhibits ischemic cardiac apoptosis in rats. *Int. J. Biol. Sci.* 2016;12(8):979–989. DOI: 10.7150/ijbs.15071.
  47. Lin B., Zhao H., Li L., Zhang Z., Jiang N., Yang X. et al. Sirt1 improves heart failure through modulating the NF- $\kappa$ B p65/microRNA-155/BDNF signaling cascade. *Aging (Albany NY)*. 2020;13(10):14482–14498. DOI: 10.18632/aging.103640.
  48. Kermani P., Rafii D., Jin D.K., Whitlock P., Schaffer W., Chiang A. Neurotrophins promote revascularization by local recruitment of TrkB<sup>+</sup> endothelial cells and systemic mobilization of hematopoietic progenitors. *J. Clin. Invest.* 2005;115(3):653–663. DOI: 10.1172/JCI22655.
  49. Nakamura K., Martin K.C., Jackson J.K., Beppu K., Woo C.W., Thiele C.J. Brain-derived neurotrophic factor activation of TrkB induces vascular endothelial growth factor expression via hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in neuroblastoma cells. *Cancer Res.* 2006;66(8):4249–4255. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2789.
  50. Katare R.G., Kakinuma Y., Arikawa M., Yamasaki F., Sato T. Chronic intermittent fasting improves the survival following large myocardial ischemia by activation of BDNF/VEGF/PI3K signaling pathway. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2009;46(3):405–412. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2008.10.027.

51. Coull J.A., Beggs S., Boudreau D., Boivin D., Tsuda M., Inoue K. et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature*. 2005;438(7070):1017–1021. DOI: 10.1038/nature04223.
52. Yang H., Feng G.D., Liang Z., Vitale A., Jiao X.Y., Ju G. et al. *In vitro* beneficial activation of microglial cells by mechanically-injured astrocytes enhances the synthesis and secretion of BDNF through p38MAPK. *Neurochem. Int.* 2012;61(2):175–186. DOI: 10.1016/j.neuint.2012.04.020.
53. 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.* 2023;119(2):571–586. DOI: 10.1093/cvr/cvac096.
54. Hang P.Z., Ge F.Q., Zhang M.R., Li Q.H., Yu H.Q., Song Y.C. et al. BDNF mimetic 7,8-dihydroxyflavone rescues rotenone-induced cytotoxicity in cardiomyocytes by ameliorating mitochondrial dysfunction. *Free Radic. Biol. Med.* 2023;198:83–91. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.02.006.
55. Zhang M.R., Zuo B.Y., Song Y.C., Guo D.D., Li Q.L., Lyu J.X. et al. BDNF mimetics recover palmitic acid-induced injury in cardiomyocytes by ameliorating Akt-dependent mitochondrial impairments. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2024;486:116951. DOI: 10.1016/j.taap.2024.116951.
56. Cannavo A., Jun S., Rengo G., Marzano F., Agrimi J., Liccardo D. et al.  $\beta$ 3AR-dependent brain-derived neurotrophic factor (BDNF) generation limits chronic postischemic heart failure. *Circ. Res.* 2023;132(7):867–881. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321583.
57. 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.
58. Fioranelli M., Spadafora L., Bernardi M., Rocchia M.G., Del Buono M.G., Cacioli G. et al. Impact of low-dose Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) on atrial fibrillation recurrence. *Minerva Cardiol. Angiol.* 2023;71(6):673–680. DOI: 10.23736/S2724-5683.23.06324-X.
59. Arslan D., Ünal Çevik I. Interactions between the painful disorders and the autonomic nervous system. *Agri.* 2022;34(3):155–165. DOI: 10.14744/agri.2021.43078.
60. Wang H., Zhou X.F. Injection of brain-derived neurotrophic factor in the rostral ventrolateral medulla increases arterial blood pressure in anesthetized rats. *Neuroscience*. 2002;112(4):967–975. DOI: 10.1016/S0306-4522(02)00085-4.
61. Kadoya M., Koyama H., Kanzaki A., Kurajoh M., Hatayama M., Shiraishi J. et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor and reverse dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with cardiovascular risk factors. *PLoS One*. 2014;9(8):e105977. DOI: 10.1371/journal.pone.0105977.
62. Wu S.Y., Wang T.F., Yu L., Jen C.J., Chuang J.I., Wu F.S. et al. Running exercise protects the substantia nigra dopaminergic neurons against inflammation-induced degeneration via the activation of BDNF signaling pathway. *Brain Behav. Immun.* 2011;25(1):135–146. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.09.006.
63. Buchheit M., Chivot A., Parouty J., Mercier D., Al Hadad H., Laursen P.B. et al. Monitoring endurance running performance using cardiac parasympathetic function. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2010;108(6):1153–1167. DOI: 10.1007/s00421-009-1317-x.
64. Hasan W. Autonomic cardiac innervation: development and adult plasticity. *Organogenesis*. 2013;9(3):176–193. DOI: 10.4161/org.24892.
65. Felder E., Dechant G. Neurotrophic factors acutely alter the sorting of the vesicular acetylcholine transporter and the vesicular monoamine transporter 2 in bimodal sympathetic neurons. *Mol. Cell. Neurosci.* 2007;34(1):1–9. DOI: 10.1016/j.mcn.2006.09.005.
66. Luther J.A., Birren S.J. Neurotrophins and target interactions in the development and regulation of sympathetic neuron electrical and synaptic properties. *Auton. Neurosci.* 2009;151(1):46–60. DOI: 10.1016/j.autneu.2009.08.009.
67. Lima M.M., Nunes M.C., Nascimento B., Costa H.S., Sousa L.A., Teixeira A.L. et al. Improvement of the functional capacity is associated with BDNF and autonomic modulation in Chagas disease. *Int. J. Cardiol.* 2013;167(5):2363–2366. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.11.055.
68. Dutt R., Shankar N., Srivastava S., Yadav A., Ahmed R.S. Cardiac autonomic tone, plasma BDNF levels and paroxetine response in newly diagnosed patients of generalised anxiety disorder. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2020;24(2):135–142. DOI: 10.1080/13651501.2020.1723642.
69. Kreusser M.M., Buss S.J., Krebs J., Kinscherf R., Metz J., Katus H.A. et al. Differential expression of cardiac neurotrophic factors and sympathetic nerve ending abnormalities within the failing heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2008;44(2):380–387. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2007.10.019.
70. Davies A.M. Extracellular signals regulating sympathetic neuron survival and target innervation during development. *Auton. Neurosci.* 2009;151(1):39–45. DOI: 10.1016/j.autneu.2009.07.011.
71. Montone R.A., Camilli M., Del Buono M.G., Russo M., Rinaldi R., Canonico F. et al. Brain-derived neurotrophic factor in patients with acute coronary syndrome. *Trans Res.* 2021; 231:39–54. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.11.006.
72. Казаков С.Д., Королева Е.С., Бразовская Н.Г., Зайцев А.А., Иванова С.А., Алифиров В.М. Оценка уровня сывороточного BDNF при комплексной реабилитации пациентов с ишемическим инсультом с использованием традиционных подходов к восстановлению моторных функций. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(3):38–45. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-3-38-45

## Вклад авторов

Ласукова Т.В., Загулова Д.В. – разработка концепции и дизайна публикации, сбор, анализ, систематизация данных. Колобовникова Ю.В. – окончательное утверждение рукописи для публикации. Петрова И.В. – анализ и интерпретация данных. Носарев А.В. – поиск литературы, анализ и интерпретация данных. Мартюшева Э.В. – оформление и отправка рукописи.

## Информация об авторах

**Ласукова Татьяна Викторовна** – д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии, СибГМУ, г. Томск, [tlasukova@mail.ru](mailto:tlasukova@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0003-3274-6010>  
+79618874299

**Загулова Диана В.** – д-р мед. наук, зав. лабораторией экспериментальной физиологии, профессор кафедры нормальной физиологии, СибГМУ, г. Томск, [zagulova.d@ssmu.ru](mailto:zagulova.d@ssmu.ru), <http://orcid.org/0000-0002-7269-5468>

**Колобовникова Юлия Владимировна** – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой нормальной физиологии, декан медико-биологического факультета, СибГМУ, г. Томск, [kolobovnikova.julia@mail.ru](mailto:kolobovnikova.julia@mail.ru), <http://orcid.org/0000-0001-7156-2471>

**Носарев Алексей Валерьевич** – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры биофизики и функциональной диагностики, профессор кафедры нормальной физиологии, СибГМУ, г. Томск, [avnosarev@yandex.ru](mailto:avnosarev@yandex.ru), <http://orcid.org/0000-0002-0119-9707>

**Мартюшева Эрна Владимировна** – аспирант, кафедра нормальной физиологии, СибГМУ, г. Томск, [totumacheva.erna@yandex.ru](mailto:totumacheva.erna@yandex.ru), <http://orcid.org/0009-0007-8323-5401>

**Петрова Ирина Викторовна** – д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск, [ivpetrova57@yandex.ru](mailto:ivpetrova57@yandex.ru), <http://orcid.org/00000001-9034-4226>

**Степовая Елена Алексеевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ, Томск, [stepovaya.ea@ssmu.ru](mailto:stepovaya.ea@ssmu.ru), <http://orcid.org/0000-0001-9339-6304>

**Акбашева Ольга Евгеньевна** – д-р мед. наук, профессор кафедра биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, СибГМУ, Томск, [akbasheva.oe@ssmu.ru](mailto:akbasheva.oe@ssmu.ru), <http://orcid.org/0000-0003-0680-8249>

(✉) **Ласукова Татьяна Викторовна**, [tlasukova@mail.ru](mailto:tlasukova@mail.ru)

Поступила в редакцию 23.04.2025;  
одобрена после рецензирования 13.05.2025;  
принята к публикации 29.05.2025