



Нейротрофический фактор головного мозга в патогенезе коморбидности ишемической болезни сердца и депрессии: обзор

Кытикова О. Ю., Антонюк М. В., Новгородцева Т. П., Гвозденко Т. А.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и депрессия характеризуются высокой коморбидностью, имеющей двусторонний характер, однако ее патогенез практически не изучен.

В последнее десятилетие стали изучаться нейрогенные механизмы воспалительной реакции и нейротрофический фактор головного мозга (от англ. brain-derived neurotrophic factor, BDNF), который может объяснить связь между депрессией и ИБС. Обзор обобщает имеющуюся в литературе информацию, посвященную роли BDNF в патогенезе ИБС и депрессии, а также их коморбидного течения за период 2019–2024 гг. На основании анализа литературы нами выделены компоненты и системы, наиболее перспективные для изучения роли BDNF в патогенезе данных мультифакториальных заболеваний (генетический компонент, воспаление, нейровоспаление, эндотелиальная дисфункция и чрезмерная активация тромбоцитов, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, липопротеины низкой плотности и триглицериды). В обзоре подчеркивается важная роль BDNF в развитии депрессии при ИБС и необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, депрессия, нейротрофический фактор головного мозга.

Отношения и деятельность: нет.

Владивостокский филиал ФГБНУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, Владивосток, Россия.

Кытикова О. Ю.* — д.м.н., с.н.с. лаборатории восстановительного лечения, ORCID: 0000-0001-5018-0271, Антонюк М. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения, ORCID: 0000-0002-2492-3198, Новгородцева Т. П. — д.б.н., профессор, зам. директора по научной работе, г.н.с. лаборатории биомедицинских исследований, ORCID: 0000-0002-6058-

201X, Гвозденко Т. А. — д.м.н., профессор РАН, г.н.с. лаборатории восстановительного лечения, ORCID: 0000-0002-6413-9840.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kytikova@yandex.ru

ИБС — ишемическая или коронарная болезнь сердца, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦНС — центральная нервная система, BDNF — нейротрофический фактор головного мозга, CRF — кардиореспираторная выносливость, IL — интерлейкин, JNK — Jun N-киназа, MAPK — mitogen-activated protein kinase, mTOR — mechanistic target of rapamycin, NF-κB — nuclear Factor kappa B, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, PLC-γ — phospholipase C gamma, pro-BDNF — промежуточная форма BDNF, p75NTR — нетирозинкиназный низкоаффинный рецептор, TNF-α — фактор некроза опухоли-α, TrkB — высокоаффинный тирозинкиназный рецептор B, VO2peak — максимальное потребление кислорода, VO2@AT — потребление кислорода на анаэробном пороге.

Рукопись получена 09.05.2024

Рецензия получена 18.09.2024

Принята к публикации 30.09.2024



Для цитирования: Кытикова О. Ю., Антонюк М. В., Новгородцева Т. П., Гвозденко Т. А. Нейротрофический фактор головного мозга в патогенезе коморбидности ишемической болезни сердца и депрессии: обзор. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11S):5945. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5945. EDN KWSZOB

Brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of comorbid coronary artery disease and depression: a review

Kytikova O. Yu., Antonyuk M. V., Novgorodtseva T. P., Gvozdenko T. A.

Coronary artery disease (CAD) and depression are characterized by high bilateral comorbidity, but its pathogenesis is practically not studied.

In the last decade, neurogenic mechanisms of the inflammatory response and brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which can explain the relationship between depression and CAD, have been studied. The review summarizes the available information on BDNF role in the pathogenesis of CAD and depression, as well as their comorbid course for the period of 2019–2024. Based on the literature review, we identified the components and systems that are most promising for studying the BDNF role in the pathogenesis of these multifactorial diseases (genetics, inflammation, neuroinflammation, endothelial dysfunction and platelet hyperactivation, hypothalamic-pituitary-adrenal system, low-density lipoproteins and triglycerides). The review emphasizes the important role of BDNF in the development of depression in CAD and the need for further research in this area.

Keywords: coronary artery disease, depression, brain-derived neurotrophic factor.

Relationships and Activities: none.

Vladivostok branch of the Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Therapy, Vladivostok, Russia.

Kytikova O. Yu.* ORCID: 0000-0001-5018-0271, Antonyuk M. V. ORCID: 0000-0002-2492-3198, Novgorodtseva T. P. ORCID: 0000-0002-6058-201X, Gvozdenko T. A. ORCID: 0000-0002-6413-9840.

*Corresponding author:

kytikova@yandex.ru

Received: 09.05.2024 **Revision Received:** 18.09.2024 **Accepted:** 30.09.2024

For citation: Kytikova O. Yu., Antonyuk M. V., Novgorodtseva T. P., Gvozdenko T. A. Brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of comorbid coronary artery disease and depression: a review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11S):5945. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5945. EDN KWSZOB

Ключевые моменты

- Ишемическая болезнь сердца и депрессия характеризуются высокой коморбидностью, имеющей двусторонний характер.
- Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) вовлечен в патогенез ишемической болезни сердца, депрессии и их мультиморбидного течения.
- Компоненты и системы, перспективные для изучения роли BDNF в патогенезе данных мультифакториальных заболеваний, включают в себя генетический компонент, воспаление, нейровоспаление, эндотелиальную дисфункцию и чрезмерную активацию тромбоцитов, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, липопротеины низкой плотности и триглицериды.

Key messages

- Coronary artery disease and depression are characterized by high bilateral comorbidity.
- Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is involved in the pathogenesis of coronary artery disease, depression and their multimorbid course.
- Components and systems promising for studying the BDNF role in the pathogenesis of these multifactorial diseases include the genetic component, inflammation, neuroinflammation, endothelial dysfunction and platelet hyperactivation, the hypothalamic-pituitary-adrenal system, low-density lipoproteins and triglycerides.

Ишемическая или коронарная болезнь сердца (ИБС) и депрессия являются одними из ведущих причин глобального бремени болезней [1] и характеризуются высокой коморбидностью (10-20%) [2, 3]. Распространенность депрессии у больных с ИБС достигает 45-51% [4], что значительно выше распространенности депрессии среди населения в целом (4,4%)¹. Депрессия также связана с относительным риском развития будущих сердечных событий и смертности от всех причин больных ИБС [5-7]. Если коморбидность ИБС и депрессии очевидна и имеет двусторонний характер [1, 8], то изучение общих патогенетических путей, связывающих данные заболевания, все еще находится в начальной стадии [9, 10]. Изучение данных связей необходимо для разработки эффективных терапевтических вмешательств, направленных на повышение качества жизни пациентов и улучшение сердечно-сосудистых исходов [10].

ИБС, несмотря на улучшение образа жизни и внедрение новых терапевтических стратегий в отношении дислипидемии и артериальной гипертензии, остается наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) в мире [11, 12]. В 2017г было зарегистрировано 10,6 млн случаев ИБС и 8,9 млн смертей, связанных с данной патологией, при этом глобальное количество лет жизни с поправкой на инвалидность (DALY) составило 170,3 млн¹. Исследования биомаркеров ИБС стремительно выросли за последние десятилетия [13]. Несколько связанных с воспалением факторов считаются био-

маркерами ИБС (С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, белок сывороточного амилоида А, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкины (IL) 6, 8, 18 (IL-6, IL-8, IL-18), молекулы клеточной адгезии (E-selectin, P-selectin), ICAM-1, VCAM-1 и микрочастицы). Кроме того, недавно открыты новые биомаркеры ИБС — галектин-3, адипонектин, иризин, резистин и ряд других [14]. В качестве маркера ИБС внимание ученых привлек также нейротрофический фактор головного мозга (от англ. brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [15-17].

Депрессия — распространенное, фенотипически гетерогенное аффективное расстройство, которым страдает >350 млн человек в мире¹ [18]. В 2008г депрессия занимала третье место среди всех причин глобального бремени болезней, и по прогнозам выйдет на первое место к 2030г, поэтому исследование патогенеза и стратегии лечения данного заболевания является серьезной проблемой мирового общества¹. Одна из широко известных гипотез депрессии основана на моноаминергической теории [19], хотя недавние исследования сфокусированы на нарушении регуляции оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники [20], генетической предрасположенности [21], эпигенетических модификациях [22], окислительном стрессе [23], дисрегуляции нервной и иммунной систем [18, 24, 25]. Депрессия характеризуется повышением концентрации маркеров воспаления — IL 1-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, растворимого рецептора интерлейкина-2 (IL-1RA), хемокинов, СРБ, интерферона- γ , TNF- α [8, 25]. Метаболиты кинуренина, продукты окислительного и нитрозивного стресса, уровень глутамата, кортизола, гормонов щитовидной железы, общего холестерина, моноаминов, норадреналина, триптофана, эндоканнабиноидов и BDNF также рассматриваются в качестве маркеров депрессии [24-27].

¹ WHO. Depression. 2022. <https://www.who.int/health-topics/depression>.

Таблица 1

Количество литературных источников по теме исследования (2019-2024гг)

Ключевые слова	Количество литературных источников (2019-2024гг)
depression and coronary heart disease and comorbidity	277
BDNF and depression	2443
BDNF and coronary heart disease	52
BDNF and coronary heart disease and depression	16

Сокращение: BDNF — нейротрофический фактор головного мозга.

Несмотря на то, что единой точки зрения на патогенез формирования коморбидности депрессивных расстройств и ИБС не существует, в литературе обсуждается роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, эндоканнабиноидной, симпатической, иммунной и нервной систем, генетического компонента [3, 8, 28, 29]. Не отрицается роль субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции, нарушений метаболизма липидов, кишечного микробиома и роль микроРНК [30-32]. Кроме того, в патогенез мультиморбидности данных заболеваний могут быть вовлечены и другие параметры, такие как курение, ожирение, низкая физическая активность и факторы окружающей среды [10].

Антидепрессанты, психотерапия, а также их сочетание не оказали существенного влияния на исходы ИБС у пациентов с ИБС и коморбидной депрессией. Необходимы дополнительные исследования для изучения роли нейростимуляционного лечения, дополнительных и альтернативных методов лечения [5, 10, 32].

В последнее десятилетие в патогенезе кардиометаболических заболеваний пристальное внимание уделяется нейрогенным механизмам воспалительной реакции [33, 34]. Нейровоспаление вовлечено в патогенез депрессии и рассматривается в качестве ключевой терапевтической мишени для лечения данной патологии [19, 35]. Однако нейровоспалительные механизмы коморбидности ИБС и депрессии описаны в единичных работах [36]. В этой связи перспективным биологическим маркером, связанным с депрессией и ИБС, может являться BDNF [37-40].

В доступной литературе встречается достаточное количество обзорных статей, посвященных анализу уровня BDNF при ИБС и депрессии, однако патофизиологические и патогенетические механизмы взаимосвязи BDNF с этими коморбидными состояниями освещены недостаточно. Кроме того, имеющиеся в литературе данные достаточно противоречивы, хотя механизмы действия BDNF в нервной и сердечно-сосудистой системах делают данный нейротрофин многообещающей терапевтической целью при депрессии с сопутствующей ИБС.

Цель обзора — на основании анализа литературы выделить факторы, которые могут объяснить роль

BDNF в формировании мультиморбидного течения ИБС и депрессии.

Методология исследования

Методология исследования включала в себя анализ вторичных данных, отражающих прогресс в понимании патогенетических механизмов, связывающих ИБС с депрессией, а также механизмов действия BDNF и его функции в нервной и сердечно-сосудистой системах. Научные источники по заданной теме были получены из базы данных PubMed с ключевыми словами из темы исследования "BDNF, coronary heart disease, depression, comorbidity". Булевы операторы (AND, OR, кавычки, скобки) использовались для уточнения поиска и корректировки исследовательского подхода. Фокус поиска был сужен с помощью диапазона дат публикаций с 2019 по 2024гг. Стратегия поиска оказалась успешной, т.к. количество результатов сократилось до 16 источников для ключевых слов "BDNF and coronary heart disease and depression". Все полученные статьи соответствовали научным критериям и теме исследования. Эти статьи включали только те источники информации, которые раскрывали структуру BDNF и его функции в патогенезе ИБС, депрессии и их коморбидного течения (табл. 1).

Результаты

На основании анализа известных механизмов действия BDNF и общих факторов коморбидности депрессии и ИБС, в обзоре обсуждаются факторы, которые могут объяснить роль BDNF в формировании мультиморбидного течения ИБС и депрессии, такие как: генетический компонент, воспаление, нейровоспаление, эндотелиальная дисфункция и чрезмерная активация тромбоцитов, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, липопротеины низкой плотности (ЛНП) и триглицериды (ТГ). Нами предполагается существенная роль BDNF в развитии депрессии при ИБС и необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении. Данный обзор подчеркивает важность диагностических стратегий у больных с депрессией для снижения общей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Таблица 2

Классификация нейротрофических факторов

Семейство	Члены семейства
Нейротрофины (NT)	нейротрофин 3 (NT3), нейротрофин 4 (4/5) (NT4), фактор роста нервных клеток (NGF), BDNF
Семейство цилиарного нейротрофического фактора, или нейрокинов (нейропозитивные цитокины) (CNTF)	CNTF, ингибирующий фактор лейкемии (LIF), интерлейкин-6, кардиотрофины 1 и 2, пролактин, гормон роста, лептин, интерфероны (-α, -β, -γ) и онкостатин М
Семейство мезэнцефалического астроцитарного нейротрофического фактора (MANF)	MANF (или Arginine-Rich, Mutated in Early-stage Tumors, ARMET)
Семейство нейротрофического фактора глиальных клеток (GDNF)	GDNF, неутурин (NRTN), артемин (ARTN) и персефин (PSPN)
Семейство эфринов	ephrin A1, A2, A3, A4, A5, B1, B2, и B3
Другие семейства	эпидермальный фактор роста (EGF), нейрегулин, трансформирующие факторы роста альфа и бета (TGF-α and TGF-β)
Биомолекулы, идентифицированные как нейротрофические факторы	инсулиноподобные нейротрофические факторы (IGF1/2), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), интерлейкины 1, 2, 3, 5, 8 и ряд других

Сокращение: BDNF — нейротрофический фактор головного мозга.

Таблица 3

Рецепторы BDNF и их сигнальные пути

Рецепторы	Сигнальный путь
TrkB	PI3K/AKT/mTOR, ERK/MAPK, PLC-γ
p75NTR	NF-κB; JNK

Сокращения: JNK — Jun N-терминальные киназы, MAPK — mitogen-activated protein kinase, mTOR — mechanistic target of rapamycin, NF-κB — nuclear Factor kappa B, PLC-γ — phospholipase C gamma, p75NTR — нетирозинкиназный низкоаффинный рецептор, TrkB — высокоаффинный протеин-тирозинкиназный рецептор B.

Нейротрофический фактор головного мозга

BDNF — это белок с молекулярной массой 14 кДа, принадлежащий к классу цитокинов, семейству эндогенных нейротрофических факторов и подсемейству нейротрофинов [17, 41, 42] (табл. 2).

BDNF экспрессируется в гиппокампе, коре головного мозга, среднем мозге, таламусе, гипоталамусе, продолговатом мозге, при этом он способен преодолевать гематоэнцефалический барьер [43]. BDNF также обнаружен в иммунных клетках, лейкоцитах, тромбоцитах, эндотелиальных клетках, кардиомиоцитах, клетках печени, поджелудочной железы, мышечной и жировой тканях [42, 44, 45].

Синтез и созревание промежуточных форм BDNF (pro-BDNF) проходят в эндоплазматическом ретикулуме, в то время как формирование его зрелой изоформы происходит в аппарате Гольджи [41, 46]. Секреция BDNF регулируется уровнем цитоплазматического Ca²⁺.

Как зрелый BDNF, так и pro-BDNF активируются посредством взаимодействия со специфическими рецепторами, расположенными в ядре и мембране клетки. К ним относятся высокоаффинный протеин-тирозинкиназный рецептор B (от англ. tropomyosin receptor kinase B, TrkB, (изоформы TrkB-FL, Trk B.T1, Trk B.T2)) и нетирозинкиназный низкоаффинный рецептор (p75NTR) из группы TNF-рецепторов [41].

Через данные рецепторы активируются PI3K/AKT/mTOR (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase — PI3K/v-akt murine thymoma viral oncogene homologue — AKT/mechanistic target of rapamycin — mTOR) и ERK/MAPK (extracellular signal-regulated kinase — ERK, mitogen-activated protein kinase — MAPK) сигнальные пути, фосфолипаза C гамма (phospholipase C gamma — PLC-γ), а также Jun N-терминальные киназы (Jun N-terminal kinase, JNK) сигнальный каскад и провоспалительный ядерный транскрипционный фактор NF-κB (nuclear Factor kappa B) (табл. 3).

Известно, что путь BDNF-TrkB координирует многочисленные клеточные функции, такие как выживание, рост и дифференцировка нейронов, а также процессы памяти и обучения в центральной нервной системе (ЦНС). Активация PI3K/AKT/mTOR сигнального пути связана с нарушением регуляции аксонов, выработкой аденозинфосфокиназы, снижением уровня окислительного фосфорилирования и апоптозом нейронов, обеспечивая защитный и антиапоптотический эффект [41].

MAPK пути объединяют протеинкиназы, регулируемые внеклеточными сигналами (extracellular signal-regulated kinase, ERK), ERK5 (extracellular signal-regulated kinase 5), c-JNK и семейство киназ p38. Все MAPK пути вовлечены в регуляцию клеточного метаболизма, внутриклеточных сигнальных путей, экспрессию ряда генов, а также контроль роста,

деления, дифференцировки, апоптоза клеток и ответы клеток на температурные, осмотические и оксидативные воздействия. PLC- γ опосредует синаптическую пластичность и рост аксонов [47].

С другой стороны, pro-BDNF связывается с рецептором p75NTR. Рецептор p75NTR играет важную роль в выживании нейронов во время развития, но также может опосредовать гибель нервных клеток как в норме, так и при патологии. Этот рецептор на С-концевой стороне содержит один цитоплазматический домен, лишенный каталитической активности, который может способствовать активации JNK сигнального каскада, стимулирующего апоптоз. Кроме того, JNK вовлечен в регуляцию экспрессии противовоспалительных PPARs (PPAR α (NR1C1), PPAR β/δ (NR1C2) и PPAR γ (NR1C3)). Связывание pro-BDNF с p75NTR также активирует провоспалительный NF- κ B [47].

Следовательно, BDNF и pro-BDNF способны активировать различные рецепторы и опосредовать развитие противоположных эффектов, таких как выживание или гибель нейронов.

Связь BDNF с сердечно-сосудистой патологией

Роль BDNF в патогенезе ССЗ является одним из приоритетов современных исследований [16, 17, 29, 45, 48]. В литературе широко описана роль BDNF в метаболических процессах, связанных с контролем гомеостаза глюкозы, окислительным стрессом, энергетическим обменом, метаболизмом липидов, которые вовлечены в патогенез ССЗ [44, 45]. Недавно обнаружено, что BDNF проявляет модулирующую активность в отношении метаболизма холестерина [39].

Функции BDNF в сердечно-сосудистой системе прекрасно обобщены в обзоре Kermani P, et al. Хорошо известно, что BDNF влияет на механизмы выживания перикардиальных, эндотелиальных и гладкомышечных сосудистых клеток в позднем эмбриогенезе [49]. Меньше известно о влиянии BDNF на функцию сердца и сократительную способность кардиомиоцитов у взрослых. BDNF связан с ангиогенезом и ревазуляризацией [16, 17, 29]. Интересно, что локус *trkB* образует различные изоформы *trkB*, которые также экспрессируют продукт, не обладающий тирозинкиназной активностью (TrkB Δ 1). Неизвестно каким образом TrkB Δ 1 опосредует эффекты BDNF, однако кардиомиоцит является локальным источником BDNF. TrkB Δ 1 распространен в сердце взрослых мышей, тогда как изоформа TrkB экспрессируется в неонатальном сердце. Эти результаты указывают на важность локального синтеза BDNF для поддержания сердечной функции.

Рецептор BDNF — TrkB, рассматривается как фактор, влияющий на иммунные и метаболические пути патогенеза атеросклероза [50–52]. В ряде работ подтверждено, что экспрессия TrkB значительно снижается у пациентов с коронарным атеросклерозом

[34, 53, 54]. Интересно, что локально наблюдается повышенная экспрессия BDNF гладкомышечными клетками сосудов. Как упоминалось выше, BDNF хранится в основном в тромбоцитах [42, 44, 45]. Адгезия тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке в зоне атеросклероза приводит к высвобождению BDNF и созданию его высоких локальных концентраций в месте повреждения. Это опровергает атерогенные свойства BDNF и указывает на роль других активаторов TrkB в патогенезе атеросклероза. Развитие атеросклероза запускается комплексом патологических изменений сосудистого гомеостаза, процессами старения, нарушениями работы регуляторных генов, которые затрагивают ERK/MAPK и PI3K/AKT/mTOR сигнальные пути [55]. Amadio P, et al. показали, что BDNF может способствовать атерогенезу посредством индуцированного им окислительного стресса [45]. Простагландин E2 влияет на поляризацию макрофагов 2 типа и активирует сигнальный путь BDNF/TrkB, что снижает риск развития атеросклероза коронарных артерий [56].

В последнее время появляется все больше данных, подчеркивающих, что путь BDNF/TrkB тесно связан с развитием и исходом ССЗ, включая ИБС, сердечную недостаточность, кардиомиопатию, гипертоническую болезнь и метаболические заболевания [15, 17]. Например, миметик BDNF 7,8-дигидроксифлавонол защищал от кардиотоксичности, вызванной доксорубицином, путем активации TrkB, Akt и ингибирования ERK/MAPK [57].

На основе анализа 475 англоязычных статей Halloway S, et al. сообщают, что уровень BDNF снижается у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и инсультом, но повышается у пациентов с нестабильной стенокардией и недавно перенесенным инфарктом миокарда [16].

Так, на многих экспериментальных моделях ХСН было продемонстрировано снижение уровня BDNF [58]. Bahls M, et al. изучали связь BDNF с эхокардиографическими параметрами и маркером ХСН — N-концевым промозговым натрийуретическим пептидом (NT-proBNP) в когорте из 2976 человек (средний возраст 48 лет, 45% мужчин). Авторы исследования выявили, что низкие значения BDNF связаны с более высокими уровнями NT-proBNP и развитием ремоделирования сердца [59]. Также было показано, что концентрации BDNF имеют прогностическое значение в отношении клинических исходов у пациентов с ХСН [60].

Клинические исследования указывают на роль BDNF в качестве биомаркера прогноза, смертности и функционального исхода среди выживших после перенесенного ишемического инсульта [61]. При ишемическом preconditionировании пациентов с ИБС запускаются механизмы кардиопротекции и метаболической адаптации к нелетальной ишемии,

что сопровождается 6-кратным увеличением уровня BDNF [62].

Есть доказательства специфических для пола ассоциаций BDNF и физиологических исходов [63]. В настоящее время неясно, связан ли BDNF с кардиореспираторной выносливостью (CRF). Schmalhofer ML, et al. проанализировали связь уровня BDNF в сыворотке с параметрами CRF у 1607 лиц (средний возраст 48 лет): максимальным потреблением кислорода (VO₂peak), максимальным потреблением кислорода, нормализованным по массе тела (VO₂peak/кг), и потреблением кислорода на анаэробном пороге (VO₂@AT). У женщин повышение VO₂peak, VO₂peak/кг и VO₂@AT было связано с повышением концентрацией BDNF в сыворотке крови, в то время как у мужчин значимых ассоциаций обнаружено не было. Необходимы дальнейшие исследования для оценки связи между CRF и BDNF у лиц разного пола [63].

В своем обзоре Kermani P, et al. проанализировали ряд работ, оценивающих терапевтическое действие внутрисердечных инъекций BDNF при ишемии миокарда в эксперименте [49]. Были получены довольно противоречивые результаты — от положительных эффектов до увеличения размера инфаркта. Kermani P, et al. считают, что различия в результатах могут отражать вид, возраст животных, а также различия в рекрутировании гемопоэтических клеток, способных реагировать на BDNF в условиях ишемии. Например, клетки молодых животных экспрессируют TrkB, тогда как клетки старых животных экспрессируют TrkBT1, замедляющую ангиогенез [40].

В заключении стоит отметить, что участие BDNF в патогенезе ССЗ продолжает изучаться [48, 53, 59]. BDNF играет важную роль в регуляции развития сердца и крупных сосудов, в поддержании функции эндотелия, перикардиальных и кардиомиоцитов, а также функции сердца у взрослых. Эти терапевтические мишени могут быть направлены на восстановление миокарда после ишемии. Тем не менее доклинические исследования продемонстрировали способность BDNF индуцировать рекрутирование ряда клеток в области ишемии. Остаются нерешенными вопросы роли BDNF в атерогенезе. Kermani P, et al. подчеркивают, что терапевтические вмешательства, направленные на BDNF в ЦНС, будут сопряжены с последствиями для сердечно-сосудистой системы, что требует дополнительных исследований [49].

Связь BDNF с развитием депрессии

BDNF вовлечен в целый спектр психических и психоневрологических заболеваний, таких как шизофрения [64], посттравматическое стрессовое расстройство [65], расстройства аутистического спектра у детей [66], когнитивные нарушения [67], болезнь Гентингтона, болезнь Альцгеймера, тревожные расстройства [68], а также депрессия [25, 26] и ряд других патологий [69]. В связи с этим BDNF является

одной из самых изученных молекул в неврологии и психиатрии [65, 70].

Моноаминергическая теория долгое время была основой патогенеза депрессии, однако в середине 1990-х годов было установлено, что развитие данного патологического состояния основано не только на недостатке серотонина, норадреналина и дофамина в синаптической щели, но и обусловлено структурными и функциональными изменениями в синапсах [19]. В качестве основной причины уменьшения синаптической пластичности и атрофии нейронов головного мозга рассматривается нарушение выработки BDNF [70]. Сегодня достаточно активно развивается нейротрофическая теория депрессии, которая базируется на утверждении, что низкий уровень BDNF, возникающий в результате атрофии гиппокампа и амигдалы, нарушает процессы нейрогенеза и нейропластичности, тем самым иницируя развитие депрессии [70, 71]. BDNF также рассматривается в качестве маркера депрессии [24, 25].

Исследование He T, et al. представляет собой объемный анализ роли BDNF в депрессии и ее лечении, базирующийся на анализе 5300 публикаций из базы данных Web of Science [26]. Интересно, что ряд доклинических и клинических исследований показал противоречивые результаты в отношении уровня BDNF при депрессии [72].

В большинстве исследований было отмечено значительное снижение уровня BDNF у пациентов с депрессией [70-72]. При этом если пониженные уровни BDNF связаны со снижением синаптической пластичности и атрофией нейронов, то его повышенные уровни связаны с их выживанием и дифференцировкой. В работе Brattico E, et al. рассмотрены преимущества повышения эндогенного уровня BDNF и улучшения функционирования человеческого мозга [73].

Tiwari S, et al. провели метаанализ англоязычной литературы в PubMed и Web of Science, касающейся BDNF и депрессии, включая период до 1 июня 2020г [72]. Результаты продемонстрировали, что уровни BDNF значительно снижались при депрессии, в сравнении со здоровыми людьми ($p < 0,0001$), однако была обнаружена значительная неоднородность исследований ($p < 0,001$). Например, возраст и пол не влияли на гетерогенность данных BDNF, в отличие от приема алкоголя в анамнезе. Хотя снижение экспрессии BDNF отражает риск депрессии, он не отражает определенную связь между ними, необходимо учитывать все факторы, влияющие на BDNF, чтобы подтвердить его роль как биомаркера депрессии.

Роль BDNF в патогенезе коморбидности ИБС и депрессии

В ряде исследований изучалась роль BDNF во взаимосвязи между ССЗ и депрессией [29, 38, 71]. Tschorn M, et al. выявили связь между ИБС и концентрацией

BDNF в сыворотке крови ($p=0,02$), в то время как связей между депрессией, сопутствующими соматическими заболеваниями и концентрациями BDNF авторами обнаружено не было. Хотя концентрация BDNF у пациентов с депрессией (уровень депрессии >7 по показателю опросника по состоянию здоровья (Patient Health Questionnaire, PHQ-9), используемого для выявления и оценки депрессии) была снижена ($p=0,04$), после учета искажающих факторов это не было статистически значимым ($p=0,15$). Эти данные показали, что ИБС связана с низкими концентрациями BDNF, независимо от потенциальных искажающих факторов и наличия депрессивных симптомов [29]. Tiwari S, et al. подчеркивают, что необходимо учитывать все факторы, влияющие на BDNF [72]. Из-за большого числа патологий, связанных с BDNF (воспаление, сердечно-сосудистые патологии и нейродегенеративные заболевания), очевидно, важен точный учет сопутствующей патологии.

На основании представленных выше известных механизмов действия BDNF и общих факторов коморбидности депрессии и ИБС, нами выделены компоненты и системы, наиболее перспективные для изучения роли BDNF в патогенезе коморбидности данных заболеваний.

Генетический компонент

Роль генетического компонента в развитии ИБС достаточно широко освещена. Так, исследования GWAS (genome-wide association studies) выявили наличие значимой связи между 321 хромосомным локусом и ИБС [74]. С помощью TWAS (transcriptome-wide association studies) было выявлено 114 генов предрасположенности к ИБС (из них 96 находились в пределах ранее идентифицированных локусов риска GWAS, а 18 были новыми) [75]. Выявление новых генов предполагает наличие ранее неизвестных механизмов, вызывающих данное заболевание. Например, установлено, что генетически детерминированный риск развития ИБС увеличивает риск возникновения заболевания за счет развития атеросклероза в целом, а не за счет развития бляшек с определенными особенностями или их локализации [76].

Известно, что ~30-50% случаев депрессии также имеют генетический компонент [7]. На сегодняшний день выявлено >100 генетических локусов, ассоциированных с данной патологией [7]. Howard DM, et al. проанализировали данные 807553 человек (246363 больных и 561190 здоровых из группы контроля), включенные в три крупнейших исследования депрессии [77]. Авторами было идентифицировано 269 генов, ассоциированных с депрессией, включая гены, связанные с нейротрансмиссией.

Таким образом, ИБС и депрессия имеют генетический компонент, однако, по мнению ряда авторов, это не обязательно объясняет возникновение их коморбидного течения [3, 6]. Так, по данным

Baltramonaityte V, et al., ИБС и депрессия не имели общего генетического компонента [3]. Wium-Andersen MK, et al. на основе изучения 23498 монозиготных и 39540 однополых дизиготных близнецов высказали сомнение, что одновременное возникновение депрессии и ССЗ можно объяснить общими генетическими факторами [6]. Кроме того, авторы данного исследования подчеркнули, что конкретные гены, связывающие депрессию и ИБС, неизвестны.

Интересно, что Howard DM, et al. выявили корреляции между генами депрессии и ИБС ($r_G=0,13$, $s.e.=0,02$) [77]. Hagenaars SP, et al. обнаружили значимые корреляции между депрессией и индексом массы тела, поздним началом развития депрессии и индексом массы тела, между ИБС и диабетом 2 типа, между ИБС и ранним и поздним началом развития депрессии. Авторы подчеркнули, что данные корреляции могут отражать наличие общего генетического компонента между данными патологиями [78].

По данным Torgersen K, et al., на сегодняшний день идентифицированы 79 генетических локусов, связанных с депрессией, ИБС или сердечно-сосудистыми факторами риска. Так, 6 генетических локусов были связаны с депрессией и ИБС, 69 — с артериальным давлением, 49 — с липидами сыворотки крови, 9 — с диабетом 2 типа и 8 — с СРБ. Эти результаты предполагают существование общих генетических механизмов между депрессией и повышенным риском развития ССЗ [37].

Ген *BDNF* представляет собой однонуклеотидный полиморфизм, который заменяет валин на метионин в положении 66 в pro-BDNF (Val66Met). Было установлено, что мутация Val66Met коррелирует с возникновением депрессии, т.к. она снижает активность молекулы и изменяет соотношение BDNF/pro-BDNF [27]. У пациентов с депрессией наблюдается отрицательная связь между уровнем BDNF в сыворотке крови и уровнями miR-132/miR-182 [79].

Было продемонстрировано, что полиморфизм Val66Met, связанный с *BDNF*, также вовлечен в патогенез ИБС и связан с повышенной склонностью к артериальному тромбозу, связанному с острым инфарктом миокарда [80]. В исследовании Sandrini L, et al. обнаружено, что при полиморфизме *BDNF* Val66met замедляется репарация сердечной мышцы, что обусловлено накоплением провоспалительных (M1) макрофагов и снижением активности противовоспалительных (M2) макрофагов [80]. Носитель полиморфизма *BDNF* rs6265 (Val66Met), который связан с повышенным риском развития ССЗ, демонстрирует нарушение сократимости кардиомиоцитов [81].

Таким образом, несмотря на существующую в литературе противоречивость взглядов на роль генетического компонента в возникновении коморбидного течения ИБС и депрессии, большинство исследова-

телей сходятся во мнении, что нацеливание на генетическую составляющую данных патологий является перспективным направлением исследований.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

Подтверждено, что депрессия связана с гиперактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и нарушением регуляции вегетативной нервной системы при хроническом стрессе [38]. Закономерное повышение уровня глюкокортикоидов приводит к развитию гипергликемии, резистентности к инсулину и диабету, который является фактором риска ССЗ [82]. BDNF играет важную модулирующую роль в метаболических процессах. В исследовании Han M, et al. впервые была выявлена роль BDNF в дисбалансе энергетического гомеостаза, влияющего на предрасположенность к развитию депрессии у больных ИБС [38]. Так, у больных ИБС, не имеющих депрессии, отмечалось снижение уровней таких регуляторов энергетического обмена, как иризин ($p=0,002$), адрипин ($p<0,001$), прептин ($p<0,001$), а также BDNF ($p<0,001$). Сходные результаты получены у больных ИБС с депрессией в отношении иризина, адрипина и BDNF по сравнению с больными ИБС без депрессии ($P=0,006$; $P=0,003$; $P=0,002$, соответственно). Корреляционный анализ выявил отрицательные корреляции между показателями PHQ-9, используемого для выявления и оценки депрессии, и уровнем иризина, адрипина и BDNF, а уровень иризина положительно коррелировал с BDNF ($r=0,38$, $p<0,01$). В данном исследовании впервые выявлена роль энергетического гомеостаза в предрасположенности к депрессии у больных ИБС, при этом иризин и BDNF вовлечены в дисбаланс энергетического гомеостаза, возникающий при депрессии у больных ИБС [38].

Эндотелиальная дисфункция и чрезмерная активация тромбоцитов

Коморбидность ИБС и депрессии может быть обусловлена эндотелиальной дисфункцией и гиперреактивностью тромбоцитов.

Хронический стресс при депрессии активирует рецепторы тромбоцитов, что приводит к дисфункции эндотелия и развитию ССЗ [45]. Чрезмерная активация тромбоцитов у пациентов с депрессией связана с ССЗ и повышенным риском тромботических осложнений, которые относятся к основным причинам заболеваемости и смертности пациентов. Активация тромбоцитов является одной из наиболее привлекательных мишеней для исследования коморбидности данных патологий по ряду причин [83]. Так, белок рилин, регулирующий позиционирование стволовых клеток в период нейrogenеза, также присутствует в тромбоцитах [83]. BDNF, участвующий в патофизиологии депрессии, синтезируется в мегакариоцитах и накапливается в тромбоцитах, где он вовлечен в патогенез тромбоза [45]. Amadio P, et al.

подчеркивают, что информации о влиянии BDNF на функцию тромбоцитов крайне мало, однако тот факт, что BDNF способен высвобождаться при активации тромбоцитов, заслуживает внимания [45]. Состояние гиперактивации тромбоцитов у пациентов с депрессией приводит к истощению резервуаров BDNF, отрицательно влияя на эндотелиальную функцию и стабильность тромбов.

Тромбоциты имеют сходство с нейронами в отношении поглощения, накопления, метаболизма и высвобождения нейротрансммиттера серотонина (5-гидрокси-триптамин, 5-НТ) [83]. Снижение уровня 5-НТ, связанное с депрессией, усиливает вазоконстрикцию, приводя к агрегации тромбоцитов и тромбозу.

Липиды

Сообщалось о причинно-следственных связях между депрессией и маркерами кардиометаболических заболеваний, например, с уровнем холестерина, ЛНП и ТГ [8, 39, 84].

Гиперхолестеринемия является важным фактором риска ИБС [85]. С изменениями гомеостаза холестерина также связаны многие нейродегенеративные заболевания и нарушения развития нервной системы [86]. ЦНС содержит 20% холестерина всего организма, при этом большая его часть локализована в плазматической мембране нейронов и астроцитов, а также в миелиновых оболочках. Холестерин выполняет не только структурные функции, но и вовлечен в синаптогенез и высвобождение нейромедиаторов, а также является ключевым компонентом липидных рафтов, регулируя активность рецептора γ -аминомасляной кислоты и рецепторов нейротрофинов (Trk и p75NTR) [87]. Истощение холестерина в липидных рафтах нарушает функции рецепторов нейротрофинов и нижестоящие сигнальные каскады, однако роль BDNF в модуляции метаболизма холестерина заслуживает дальнейшего изучения.

В обзоре Colardo M, et al. были обобщены современные знания о роли нейротрофинов как главных регуляторов гомеостаза холестерина [39]. В совокупности эти результаты показали, что BDNF управляет сложной гомеостатической регуляцией холестерина. BDNF активирует биосинтез холестерина в различных типах клеток и подавляет его поглощение нейрональными клетками, что указывает на нейропротекторную роль BDNF при предотвращении токсичности, вызванной избыточным содержанием холестерина. Необходимо более глубокое понимание молекулярных аспектов, связывающих BDNF и метаболизм холестерина, что может быть полезным при разработке терапевтических стратегий в отношении ИБС и депрессии, характеризующихся нарушениями гомеостаза холестерина.

Wei YG, et al. показали, что повышенный уровень ТГ и сниженный уровень холестерина липопротеи-

нов высокой плотности (ЛВП) могут быть связаны с первым эпизодом депрессии [84]. По сравнению со здоровыми, у больных с первым эпизодом депрессии отмечались более высокие уровни ТГ (SMD 0,29, 95% доверительный интервал: 0,09, 0,48, $P=0,004$) и более низкие уровни холестерина ЛВП (SMD -0,54, 95% доверительный интервал: -0,86, -0,22, $p=0,001$).

Howard DM, et al. были выявлены генетические корреляции между депрессией и ТГ ($r_G=0,14$, s.e.=0,02) [77]. Интересно, что Mulchandani R, et al. не обнаружили статистически значимой связи между уровнем общего холестерина ($P=0,84$), холестерина ЛНП ($P=0,19$), холестерина ЛВП ($P=0,76$) и ТГ ($P=0,12$) с депрессией [88].

Воспаление

Недавние данные свидетельствуют о возможной роли иммунной дисрегуляции и системного воспаления в этиопатогенезе депрессии [30, 40]. В большом количестве исследований сообщается о связи между депрессией и высокими уровнями СРБ, воспалительными цитокинами [8, 40]. Так, у пациентов с острым эпизодом депрессии наблюдается увеличение уровней провоспалительных иммунных маркеров (СРБ, IL-3, IL-6, IL-12, IL-18, sIL-2R и TNF- α) и снижение уровня противовоспалительного IL-4. Эти результаты подтверждают, что депрессия является провоспалительным состоянием [40]. Интересно, что концентрация данных маркеров воспаления имеет тенденцию к снижению после купирования острой депрессии, однако показатели воспалительной реакции остаются повышенными у резистентных к лечению пациентов [31]. Khandaker GM, et al. считают, что с депрессией наиболее связаны СРБ и IL-6 [8]. Монотерапия антидепрессантами или психотерапией приводит к ремиссии примерно 50% ранее не леченных пациентов, однако больные с повышенным уровнем воспалительных маркеров представляют относительно резистентную к лечению популяцию [8, 31, 40]. Таким образом, на основании данных литературы можно предположить, что воспаление играет важную роль в патогенезе депрессии.

Иммунное воспаление может быть общим этиологическим фактором психических расстройств и ИБС [30]. Cai L, et al. продемонстрировали связь депрессии, качества сна, клеточно-опосредованных иммунных функций и ИБС [89]. Депрессия может приводить к нарушениям сна и нарушению клеточно-опосредованного иммунитета, что выражается в нарушении процентного содержания CD3+CD8+ Т-клеток, CD3+ Т-клеток, соотношения CD4+/CD8+ Т-клеток у пациентов с ИБС [89].

Депрессия вызывает активацию нервной системы, нарушение сердечного ритма, иммунные и воспалительные реакции, а также гиперкоагуляцию, которые влияют на функционирование сердечно-

сосудистой системы [89]. Современные исследования предполагают, что воспаление также играет важную роль в патогенезе атеросклероза, и соответственно, ИБС [90].

Провоспалительные цитокины TNF- α , IL-1 и IL-6 стимулируют центральную нейротрансмиссию серотонина. Они также участвуют в патогенезе и прогрессировании ИБС. Подобные биологические механизмы могут объяснить связь между депрессией и ИБС. Необходимы исследования о роли BDNF в воспалительных каскадах, объединяющих ИБС и депрессию [91].

Нейровоспаление

В последние годы как в патогенезе кардиометаболических заболеваний, так и в патогенезе депрессии пристальное внимание уделяется нейрогенным механизмам воспалительной реакции [33-35]. Интересно, что BDNF вовлечен в регуляцию нейровоспаления. Ниже будут рассмотрены механизмы запуска нейровоспаления при ИБС и депрессии, а также роль BDNF в его регуляции.

Барьерная система головного мозга (гематоэнцефалический, ликвороэнцефалический и гематоликторный барьеры) изолирует его от циркулирующих в крови клеток иммунной системы, поэтому автономную функцию иммунологической защиты в головном мозге осуществляют микроглиальные клетки. Данные резидентные макрофаги классифицируют по фенотипам: M0 — фенотип микроглии в состоянии покоя, которая при этом активно отслеживает патогены, регулирует процессы образования новых нейронов, их физиологическую активность, синаптическую пластичность и процессы апоптоза; M1 — провоспалительный фенотип, характеризующийся секрецией ФНО- α , IL-1 β , IL-6, хемокинов, и активных форм кислорода, инициирующих острый ответ; M2 — противовоспалительный фенотип, характеризующийся продукцией BDNF, IL-4, IL-10, участвующих в разрешении воспаления [92]. В здоровом мозге микроглия находится в состоянии покоя, при патологии происходит поляризация микроглии по M1 фенотипу, далее по фенотипу M2 и при восстановлении повреждения происходит возвращение микроглии в состояние M0. Благодаря такой фенотипической пластичности микроглии способна как активировать, так и блокировать воспаление. Если основной функцией микроглии в интактном мозге является поддержание баланса провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, то при повреждении барьерной функции мозга защитная функция микроглии трансформируется в патологическую активацию и приводит к развитию эндогенной воспалительной реакции нервной ткани (нейровоспаление). Нейровоспаление связано с истощением серотонина в головном мозге и нарушением регуляции оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники,

которые приводят к нарушению нейрогенеза в гиппокампе. Этот каскад запускается любым хроническим воспалительным процессом, включающим увеличение циркулирующих провоспалительных маркеров, которые способны преодолевать гематоэнцефалический барьер и активировать микроглию. Это также может быть следствием развития нейровоспаления головного мозга при нейродегенеративных заболеваниях. Развитие атеросклеротических поражений сосудов сопряжено с развитием периферического воспаления, влияющего на реактивность эндотелия и функцию миокарда. Периферическое воспаление также влияет на ЦНС, запуская механизмы депрессивного настроения и нарушения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы [35]. Таким образом, любое хроническое воспаление приводит к увеличению циркулирующих провоспалительных маркеров, которые способны преодолевать гематоэнцефалический барьер и активировать микроглию, вызывая развитие нейровоспаления [35].

Недавние исследования показали, что дисфункция микроглии связана с нервно-психическими заболеваниями, такими как депрессия, которые получили название "микроглиопатия". Ряд блестящих обзоров суммируют последние достижения в изучении роли микроглии в физиологии и этиологии депрессии [93, 94].

Нейровоспаление также рассматривается как важный механизм ССЗ [33, 34]. Персистирующие воспалительные процессы считаются триггерами нарушений функции мозга у пациентов с ССЗ [9]. Микроглия выполняет посредническую роль между ЦНС и периферической нервной системой, поэтому может представлять потенциальную мишень лечения ССЗ, включая артериальную гипертонию, инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, ишемию/реперфузию миокарда и желудочковые аритмии [36].

Так как процесс разрешения воспаления происходит при дисбалансе провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, нарушение экспрессии BDNF может рассматриваться как терапевтическая мишень нейровоспаления, объединяющего патогенез коморбидного течения ИБС и депрессии. BDNF является основным игроком в нейрогенезе, росте и выживании нейронов, важным медиатором связи между микроглией и нейронами и вносит вклад во многие функции мозга через активацию рецептора TrkB [24, 36]. BDNF активирует IL-4, IL-13, модулируя иммунный ответ за счет стимуляции Т-хелперов 2 типа и синтеза компонентов

внеклеточного матрикса. Однако стоит отметить, что гетерогенность фенотипов микроглии создает трудности в разработке терапевтических стратегий на их основе. Были предложены интересные подходы, направленные на модуляцию специфического фенотипа микроглии отличные от тотального ингибирования микроглии.

Таким образом, BDNF может рассматриваться как микроглиальный цитокин, вовлеченный в регуляцию нейровоспаления, а микроглия может представлять интересную мишень для лечения атеросклеротических ССЗ (ИБС) и депрессии, а также их коморбидного течения.

Заключение

Несмотря на доказанный факт коморбидного течения ИБС и депрессии, механизм данной патофизиологической связи остается малоизученным. Мировые публикации достаточно полно описывают механизмы действия BDNF в сердечно-сосудистой и нервной системах, а также его роль в патогенезе ИБС и депрессии, однако вклад данного нейротрофина в формирование их полиморбидности практически не освещен.

В данном обзоре были выделены компоненты и системы, наиболее перспективные для изучения роли BDNF в патогенезе данных мультифакториальных заболеваний (генетический компонент, воспаление, нейровоспаление, эндотелиальная дисфункция и чрезмерная активация тромбоцитов, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, ЛНП и ТГ). Наиболее значительный интерес вызывает нейровоспаление, сопровождающее ИБС и депрессию, а также тот факт, что BDNF вовлечен в его регуляцию. Увеличение числа циркулирующих провоспалительных маркеров, сопровождающих хроническое воспаление, приводит к активации микроглии и развитию нейровоспаления. Так как разрешение воспаления зависит от баланса провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, нарушение экспрессии BDNF может быть мишенью для купирования нейровоспаления, отвечающего за коморбидность ИБС и депрессии.

Учитывая имеющиеся данные, целесообразны дальнейшие исследования, направленные на разработку технологий терапевтического воздействия на данные мультифакторные заболевания.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019;392:1789-858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- Tschorn M, Rieckmann N, Arolt, et al. Diagnostic accuracy of German depression screenings in patients with coronary heart disease. *Psychiatrische Praxis*. 2019;46(1): 41-8. doi:10.1055/s-0042-123434.
- Baltramonaityte V, Pingault JB, Cecil CAM, et al. EarlyCause Consortium. A multivariate genome-wide association study of psycho-cardiometabolic multimorbidity. *PLoS Genet*. 2023;19(6). doi:10.1371/journal.pgen.1010508.
- Wu Y, Zhu B, Chen Z, et al. New Insights Into the Comorbidity of Coronary Heart Disease and Depression. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46(3):100413. doi:10.1016/j.cpcardiol.2019.03.002.
- Cao H, Baranova A, Zhao Q, et al. Bidirectional associations between mental disorders, antidepressants and cardiovascular disease. *BMJ Ment Health*. 2024;27(1):e300975. doi:10.1136/bmjment-2023-300975.
- Nagibina YuV, Kubareva MI, Knyazeva DS. Medical and social characteristics of patients with coronary heart disease with different levels of depression. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(6):142-51. (In Russ.) Нагибина Ю.В., Кубарева М.И., Князева Д.С. Медико-социальные особенности больных ишемической болезнью сердца с различным уровнем депрессии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):142-51. doi:10.15829/1728-8800-2019-1930.
- Nagibina YuV, Kubareva MI, Knyazeva DS. Gender characteristics of medical and social indicators of patients with coronary heart disease with different levels of depression. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2425. (In Russ.) Нагибина Ю.В., Кубарева М.И., Князева Д.С. Гендерные особенности медико-социальных показателей больных ишемической болезнью сердца с различным уровнем депрессии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2425. doi:10.15829/1728-8800-2021-2425.
- Khandaker GM, Zuber V, Rees JMB, et al. Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort. *Mol Psychiatry*. 2020;25(7):1477-86. doi:10.1038/s41380-019-0395-3.
- Traub J, Schürmann P, Schmitt D, et al. Features of metabolic syndrome and inflammation independently affect left ventricular function early after first myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2023;370:43-50. doi:10.1016/j.ijcard.2022.10.142.
- Xu L, Zhai X, Shi D, Zhang Y. Depression and coronary heart disease: mechanisms, interventions, and treatments. *Front Psychiatry*. 2024;15:1328048. doi:10.3389/fpsy.2024.1328048.
- Ferrari R, Pavaresi R, Censi S, et al. The New ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes: the Good and the Not So Good. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46(3):100554. doi:10.1016/j.cpcardiol.2020.100554.
- Jurisch D, Laufs U. Chronic coronary syndrome: New classification of stable coronary artery disease. *Internist (Berl)*. 2021;62(1):47-57. doi:10.1007/s00108-020-00910-0.
- Chaturvedi S, De Marchis GM. Inflammatory Biomarkers and Stroke Subtype: An Important New Frontier. *Neurology*. 2024;102(2):208098. doi:10.1212/WNL.000000000000208098.
- Christou GA, Andriopoulou CE, Liakopoulou A, et al. Unraveling the role of resistin, retinol-binding protein 4 and adiponectin produced by epicardial adipose tissue in cardiac structure and function: evidence of a paracrine effect. *Hormones (Athens)*. 2023;22(2):321-30. doi:10.1007/s42000-023-00447-5.
- Atamas O, Antonyuk M, Novgorodtseva T, et al. BDNF/TrkB signalling in stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(12):5535. (In Russ.) Атамас О.В., Антонюк М.В., Новгородцева Т.П. и др. BDNF/TrkB-сигналинг при стабильной ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(12):5535. doi:10.15829/1560-4071-2023-5535.
- Halloway S, Jung M, Yeh AY, et al. An Integrative Review of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Serious Cardiovascular Conditions. *Nurs Res*. 2020;69(5):376-90. doi:10.1097/NNR.0000000000000454.
- Hang PZ, Zhu H, Li PF, et al. The Emerging Role of BDNF/TrkB Signaling in Cardiovascular Diseases. *Life (Basel)*. 2021;11(1):70. doi:10.3390/life11010070.
- Sampogna G, Toni C, Catapano P, et al. New trends in personalized treatment of depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2024;37(1):3-8. doi:10.1097/YCO.0000000000000903.
- Perez-Caballero L, Torres-Sanchez S, Romero-López-Alberca C, et al. Monoaminergic system and depression. *Cell Tissue Res*. 2019;377(1):107-13. doi:10.1007/s00441-018-2978-8.
- Menke A. The HPA Axis as Target for Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2024;22(5): 904-15. doi:10.2174/1570159X21666230811141557.
- Khandia R, Gurjar P, Kamal MA. Relative synonymous codon usage and codon pair analysis of depression associated genes. *Sci Rep*. 2024;14(1):3502. doi:10.1038/s41598-024-51909-8.
- Chen HS, Wang F, Chen JG. Epigenetic mechanisms in depression: Implications for pathogenesis and treatment. *Curr Opin Neurobiol*. 2024;85:102854. doi:10.1016/j.conb.2024.102854.
- Wei Y, Gao H, Luo Y. Systemic inflammation and oxidative stress markers in patients with unipolar and bipolar depression: A large-scale study. *J Affect Disord*. 2024;346:154-66. doi:10.1016/j.jad.2023.10.156.
- Murawska-Ciałowicz E, Wiatr M, Ciałowicz M. BDNF Impact on Biological Markers of Depression-Role of Physical Exercise and Training. 2021;18(14):7553. doi:10.3390/ijerph18147553.
- Burovenko IYu, Borshchev YuYu, Galagudza MM. Neuro and cardiotropic effects of brain neurotrophic factor. *University Therapeutic Journal*. 2021;3(4):83-102. (In Russ.) Буровенко И.Ю., Борщев Ю.Ю., Галагудза М.М. Нейро и кардиотропные эффекты мозгового нейротрофического фактора. *University Therapeutic Journal*. 2021;3(4):83-102.
- He T, Wu Z, Zhang X, et al. A Bibliometric Analysis of Research on the Role of BDNF in Depression and Treatment. *Biomolecules*. 2022;12(10):1464. doi:10.3390/biom12101464.
- Wang Y, Cai X, Ma Y, et al. Metabolomics on depression: A comparison of clinical and animal research. *J Affect Disord*. 2024;349:559-68. doi:10.1016/j.jad.2024.01.053.
- Hassan Almalki W. A study of abnormal cannabidiols system-mediated cardiovascular protection in disrupted gut/brain axis associated depression. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021;35(12):e22930. doi:10.1002/jbt.22930.
- Tschorn M, Kuhlmann SL, Rieckmann N, et al. Brain-derived neurotrophic factor, depressive symptoms and somatic comorbidity in patients with coronary heart disease. *Acta Neuropsychiatr*. 2021;33(1):22-30. doi:10.1017/neu.2020.31.
- Caruso G, Fresta CG, Grasso M, et al. Inflammation as the Common Biological Link Between Depression and Cardiovascular Diseases: Can Carnosine Exert a Protective Role? *Curr Med Chem*. 2020;27(11):1782-800. doi:10.2174/0929867326666190712091515.
- Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. 2020;107(2):234-56. doi:10.1016/j.neuron.2020.06.002.
- Akosisle W, Tiyatibe B, Colquhoun D, Young R. Management of depression in patients with coronary artery disease: A systematic review. *Asian J Psychiatr*. 2023;83:103534. doi:10.1016/j.ajp.2023.103534.
- Kytikova O, Novgorodtseva T, Denisenko Y, et al. Brain-derived neurotrophic factor and coronary artery disease. *Russian Open Medical Journal*. 2022;11(2):202. doi:10.15275/rusomj.2022.0202.
- Zietz A, Gorey S, Kelly PJ, et al. Targeting inflammation to reduce recurrent stroke. *Int J Stroke*. 2024;19(4):379-87. doi:10.1177/17474930231207777.
- Troubat R, Barone P, Leman S, et al. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci*. 2021;53(1):151-71. doi:10.1111/ejn.14720.
- Wang M, Pan W, Xu Y, et al. Microglia-Mediated Neuroinflammation: A Potential Target for the Treatment of Cardiovascular Diseases. *J Inflamm Res*. 2022;15:3083-94. doi:10.2147/JIR.S350109.
- Shpak AA, Gekht AB, Druzhkova TA, et al. Brain-derived neurotrophic factor and ciliary neurotrophic factor in patients with depression. *Neurochemistry*. 2020;37(2):188-92. (In Russ.) Шпак А.А., Гехт А.Б., Дружкова Т.А. и др. Нейротрофический фактор головного мозга и цилиарный нейротрофический фактор у пациентов с депрессией. *Нейрохимия*. 2020;37(2):188-92. doi:10.31857/S1027813320020119.
- Vyalova NM, Levchuk LA. Role of BDNF in the formation of depressive disorders. *Basic research*. 2014;10(4):771-5. (In Russ.) Вялова Н.М., Левчук Л.А. Роль BDNF в формировании депрессивных расстройств. *Фундаментальные исследования*. 2014;10(4): 771-5.
- Shepeleva II, Chekhonin IV, Chernysheva AA, et al. Role of brain neurotrophic factor in the pathogenesis of depressive disorders. *Molecular medicine*. 2021;19(3):8-16. (In Russ.) Шепелева И.И., Чехонин И.В., Чернышева А.А. и др. Роль мозгового нейротрофического фактора в патогенезе депрессивных расстройств. *Молекулярная медицина*. 2021;19(3):8-16.
- Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM, et al. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain Behav Immun*. 2020;87:901-9. doi:10.1016/j.bbi.2020.02.010.
- Kojima M, Ishii C, Sano Y, et al. Journey of brain-derived neurotrophic factor: from intracellular trafficking to secretion. *Cell Tissue Res*. 2020;382(1):125-34. doi:10.1007/s00441-020-03274-x.
- Sahay A, Kale A, Joshi S. Role of neurotrophins in pregnancy and offspring brain development. *Neuropeptides*. 2020;83:102075. doi:10.1016/j.npep.2020.102075.
- Müller P, Duderstadt Y, Lessmann V, Müller NG. Lactate and BDNF: Key Mediators of Exercise Induced Neuroplasticity? *J Clin Med*. 2020;9(4):1136. doi:10.3390/jcm9041136.
- Brigadski T, Leßmann V. The physiology of regulated BDNF release. *Cell Tissue Res*. 2020;382(1):15-45. doi:10.1007/s00441-020-03253-2.
- Amadio P, Cosentino N, Elgini S, et al. Potential Relation between Plasma BDNF Levels and Human Coronary Plaque Morphology. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(6):1010. doi:10.3390/diagnostics11061010.
- Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21:7777. doi:10.3390/ijms21207777.

47. Britt RD Jr, Thompson MA, Wicher SA, et al. Smooth muscle brain-derived neurotrophic factor contributes to airway hyperreactivity in a mouse model of allergic asthma. *FASEB J*. 2019;33(2):3024-34. doi:10.1096/fj.201801002R.
48. László A, Lénárt L, Illésy L, et al. The role of neurotrophins in psychopathology and cardiovascular diseases: psychosomatic connections. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019; 126(3):265-78. doi:10.1007/s00702-019-01973-6.
49. 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.
50. Mauricio D, Castelblanco E, Alonso N. Cholesterol and Inflammation in Atherosclerosis: An Immune-Metabolic Hypothesis. *Nutrients*. 2020;12(8):2444. doi:10.3390/nu12082444.
51. Ruscica M, Corsini A, Ferri N, et al. Clinical approach to the inflammatory etiology of cardiovascular diseases. *Pharmacol. Res.* 2020;159:104916. doi:10.1016/j.phrs.2020.104916.
52. Ruparelia N, Choudhury R. Inflammation and atherosclerosis: What is on the horizon? *Heart*. 2020;106:80-5. doi:10.1136/heartjnl-2018-314230.
53. Monisha KG, Prabu P, Chokkalingam M, et al. Clinical utility of brain-derived neurotrophic factor as a biomarker with left ventricular echocardiographic indices for potential diagnosis of coronary artery disease. *Sci Rep*. 2020;10(1):16359. doi:10.1038/s41598-020-73296-6.
54. Kim HW, Shi H, Winkler MA, et al. Perivascular Adipose Tissue and Vascular Perturbation/Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(11):2569-76. doi:10.1161/ATVBAHA.120.312470.
55. Shafi O. Switching of vascular cells towards atherogenesis, and other factors contributing to atherosclerosis: a systematic review. *Thromb J*. 2020;18(1):28. doi:10.1186/s12959-020-00240-z.
56. Bi C, Fu Y, Zhang Z, et al. Prostaglandin E2 confers protection against diabetic coronary atherosclerosis by stimulating M2 macrophage polarization via the activation of the CREB/BDNF/TrkB signaling pathway. *FASEB J*. 2020;34(6):7360-71. doi:10.1096/fj.201902055R.
57. Zhao J, Du J, Pan Y. 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.
58. Lin B, Zhao H, Li L, et al. Sirt1 improves heart failure through modulating the NF-kappaB p65/microRNA-155/BNDF signaling cascade. *Aging (Albany NY)*. 2020;12. doi:10.18632/aging.103640.
59. Bahlis M, Könnemann S, Markus MR, et al. Brain-derived neurotrophic factor is related with adverse cardiac remodeling and high NTproBNP. *Scientific Reports*. 2018;9(1):1-9. doi:10.1038/s41598-019-51776-8.
60. Kim JM, Stewart R, Kim JW, et al. Modifying effects of depression on the association between BDNF methylation and prognosis of acute coronary syndrome. *Brain Behav Immun*. 2019;81:422-9. doi:10.1016/j.bbi.2019.06.038.
61. Kotlega D, Zembron-Lacny A, Morawin B, et al. Free Fatty Acids and Their Inflammatory Derivatives Affect BDNF in Stroke Patients. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:6676247. doi:10.1155/2020/6676247.
62. Rytter N, Carter H, Piil P, et al. Ischemic Preconditioning Improves Microvascular Endothelial Function in Remote Vasculature by Enhanced Prostacyclin Production. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(15):e016017. doi:10.1161/JAHA.120.016017.
63. Schmalhofer ML, Markus MR, Gras JC, et al. Sex-Specific associations of brain-derived neurotrophic factor and cardiorespiratory fitness in the general population. *Biomolecules*. 2019;9(10):630. doi:10.3390/biom9100630.
64. Han M, Deng C. BDNF as a pharmacogenetic target for antipsychotic treatment of schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2020;726:133870. doi:10.1016/j.neulet.2018.10.015.
65. Notaras M, van den Buuse M. Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders. *Mol. Psychiatry*. 2020;25(10):2251-74. doi:10.1038/s41380-019-0639-2.
66. Liu YK, Gao H, Jin SB, et al. Association of neonatal blood levels of brain-derived neurotrophic factor with development of autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr*. 2021;17(2):164-70. doi:10.1007/s12519-021-00415-2.
67. Halloway S, Schoeny ME, Barnes LL, et al. A study protocol for MindMoves: A lifestyle physical activity and cognitive training intervention to prevent cognitive impairment in older women with cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials*. 2021;101:106254. doi:10.1016/j.cct.2020.106254.
68. Wenceslau CV, de Souza DM, Mambelli-Lisboa NC, et al. Restoration of BDNF, DARPP32, and D2R Expression Following Intravenous Infusion of Human Immature Dental Pulp Stem Cells in Huntington's Disease 3-NP Rat Model. *Cells*. 2022;11:1664. doi:10.3390/cells11101664.
69. Kussainova A, Kassym L, Akhmetova A, et al. Associations between serum levels of brain-derived neurotrophic factor, corticotropin releasing hormone and mental distress in vitiligo patients. *Sci Rep*. 2022;12(1):7260. doi:10.1038/s41598-022-11028-8.
70. Duman RS, Deyama S, Fogaça MV. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants. *Eur J Neurosci*. 2021;53(1):126-39. doi:10.1111/ejn.14630.
71. Dvojnikov A, Nikolac Perkovic M, Sagud M, et al. Effect of vortioxetine vs. escitalopram on plasma BDNF and platelet serotonin in depressed patients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2021;105:110016. doi:10.1016/j.pnpbp.2020.110016.
72. Tiwari S, Qi L, Wong J, et al. Association of peripheral manifestation of brain-derived neurotrophic factor with depression: A meta-analysis. *Brain Behav*. 2022;12(6):e32581. doi:10.1002/brb3.2581.
73. Brattico E, Bonetti L, Ferretti G, et al. Putting Cells in Motion: Advantages of Endogenous Boosting of BDNF Production. *Cells*. 2021;10(1):183. doi:10.3390/cells10010183.
74. Koyama S, Ito K, Terao C, et al. Population-specific and trans-ancestry genome-wide analyses identify distinct and shared genetic risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2021;52(11):1169-77. doi:10.1038/s41588-020-0705-3.
75. Li L, Chen Z, von Scheidt M, et al. Transcriptome-wide association study of coronary artery disease identifies novel susceptibility genes. *Basic Res Cardiol*. 2022;117(1):6. doi:10.1007/s00395-022-00917-8.
76. Christiansen MK, Nyegaard M, Jensen HK. Polygenic risk scores in coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*. 2023;38(1):39-46. doi:10.1097/HCO.0000000000001007.
77. Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*. 2019;22(3):343-52. doi:10.1038/s41593-018-0326-7.
78. Hagenaars SP, Coleman JRI, Choi SW, et al. Genetic comorbidity between major depression and cardio-metabolic traits, stratified by age at onset of major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2020;183(6):309-30. doi:10.1002/ajmg.b.32807.
79. Arosio B, Guerini FR, Voshara RCO, Aprahamian I. Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Major Depression: Do We Have a Translational Perspective? *Front Behav Neurosci*. 2021. doi:10.3389/fnbeh.2021.626906: 33643008.
80. Sandrini L, Castiglioni L, Amadio P, et al. Impact of BDNF Val66Met Polymorphism on Myocardial Infarction: Exploring the Macrophage Phenotype. *Cells*. 2020;9(5):1084. doi:10.3390/cells9051084.
81. Raucci FJ Jr, Singh AP, Soslow J, et al. The BDNF rs6265 Polymorphism is a Modifier of Cardiomyocyte Contractility and Dilated Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7466. doi:10.3390/ijms21207466.
82. Kim OY, Song J. The importance of BDNF and RAGE in diabetes-induced dementia. *Pharmacol Res*. 2020;160:105083. doi:10.1016/j.phrs.2020.105083.
83. Canobbio I. Blood platelets: Circulating mirrors of neurons? *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(4):564-5. doi:10.1002/rth2.12254.
84. Wei YG, Cai DB, Liu J. Cholesterol and triglyceride levels in first-episode patients with major depressive disorder: A meta-analysis of case-control studies. *J Affect Disord*. 2020;266:465-72. doi:10.1016/j.jad.2020.01.114.
85. Wu X, Qiu W, He H. Associations of the triglyceride-glucose index and remnant cholesterol with coronary artery disease: a retrospective study. *Lipids Health Dis*. 2024;23(1):45. doi:10.1186/s12944-024-02036-w.
86. de Oliveira J, Moreira ELG, de Bem AF. Beyond cardiovascular risk: Implications of Familial hypercholesterolemia on cognition and brain function. *Ageing Res Rev*. 2024; 93:102149. doi:10.1016/j.arr.2023.102149.
87. Korade Z, Anderson A, Balog M, et al. Chronic Aripiprazole and Trazodone Polypharmacy Effects on Systemic and Brain Cholesterol Biosynthesis. *Biomolecules*. 2023; 13(9):1321. doi:10.3390/biom13091321.
88. Mulchandani R, Lyngdoh T, Nangia R, et al. Relationship between serum lipids and depression: A cross sectional survey among adults in Haryana, India. *Indian J Psychiatry*. 2023;65(1):61-7. doi:10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_967_21.
89. Cai L, Wei L, Yao J, et al. Impact of depression on the quality of sleep and immune functions in patients with coronary artery disease. *Gen Psychiatr*. 2022;35(6):e100918. doi:10.1136/gpsych-2022-100918.
90. Libby P. Inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis. *Vascul Pharmacol*. 2024;154:107255. doi:10.1016/j.vph.2023.107255.
91. Neumann J, Hofmann B, Dhein S, et al. Cardiac Roles of Serotonin (5-HT) and 5-HT-Receptors in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4765. doi:10.3390/ijms24054765.
92. Tanaka M, Sackett S, Zhang Y. Endocannabinoid Modulation of Microglial Phenotypes in Neuropathology. *Front Neurol*. 2020;11:87. doi:10.3389/fneur.2020.00087.
93. Deng SL, Chen JG, Wang F. Microglia: A Central Player in Depression. *Curr Med Sci*. 2020;40(3):391-400. doi:10.1007/s11596-020-2193-1.
94. Lu W, Wen J. Neuroinflammation and Post-Stroke Depression: Focus on the Microglia and Astrocytes. *Aging Dis*. 2024. doi:10.14336/AD.2024.0214-1.