УДК 576.316+616.89-008.454-008.64+616.12-008.46-005.4

НЕЙРО- И КАРДИОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА

© Инесса Юрьевна Буровенко, Юрий Юрьевич Борщев, Михаил Михайлович Галагудза

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова.
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. 197341, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15, лит. А

Контактная информация: Михаил Михайлович Галагудза — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор. E-mail: galagudza@almazovcentre.ru ORCID ID: 0000-0001-5129-9944

Поступила: 22.06.2021 ***Одобрена: 18.10.2021*** ***Принята к печати: 17.11.2021***

РЕЗЮМЕ. Сочетание патологий нейропсихического и кардиологического профилей становится характерной особенностью для существенной части больных во всех странах. Депрессия достаточно часто встречается у кардиологических пациентов. Установлена высокая связь показателей депрессии с ишемической болезнью сердца, частотой ангинозных эпизодов и смертностью. Коморбидная депрессия нарушает психосоциальную адаптацию, осложняет лечение и реабилитацию соматического больного. По мере накопления доказательств того, что существует значимая связь между депрессией и исходами хронической сердечной недостаточности, следует рассмотреть возможные патофизиологические механизмы, лежащие в основе этой связи. Научно обоснованные выводы о ключевой роли мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в поддержании психоневрологического здоровья и формировании психических заболеваний, в том числе депрессии, дополняются результатами исследований об участии данного трофогена в регуляции других физиологических систем, включая сердечно-сосудистую. Методом обзора научных данных из доступных литературных источников в данной работе проведен анализ сведений об основах молекулярно-генетических механизмов регуляции BDNF, его роли и участии в обеспечении функций нервной системы и головного мозга, а также сердечно-сосудистой системы. Новые данные о возможном кардиопротективном влиянии BDNF, в том числе через повышение устойчивости миокарда к ишемически-реперфузионному повреждению, требуют систематизации научных сведений. Безусловными перспективными направлениями исследований BDNF являются как разработка его миметиков, свободных от недостатков оригинальной молекулы, так и физиологических, в том числе алиментарных, способов модулирования активности цитокинов и трофогенов в органах и тканях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мозговой нейротрофический фактор; интерлейкин-2; депрессия; сердечная недостаточность.

NEURO- AND CARDIOTROPIC EFFECTS OF BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR

© Inessa Yu. Burovenko, Yuri Y. Borshchev, Mikhail M. Galagoudza

V.A. Almazov National Medical Research Center. 197341, Saint-Petersburg, ul. Akkuratova, 2. 197341, Saint-Petersburg, Parkhomenko Ave., 15, lit. A

Contact information: Mikhail M. Galagudza — MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Director. E-mail: galagudza@almazovcentre.ru ORCID ID: 0000-0001-5129-9944.

Received: 22.06.2021 ***Revised: 18.10.2021*** ***Accepted: 17.11.2021***

SUMMARY. The combination of psychiatric and cardiological pathologies is becoming a dramatic sign for majority of patients in all countries. Depression is quite common in cardiac patients. There is a high correlation between indicators of depression and coronary heart disease, an increase in heart attacks and mortality. Comorbid depression disrupts psychosocial adaptation,

complicates the treatment and rehabilitation of a somatic patient. As evidence of the association existence between depression and chronic heart failure outcomes accumulates, possible pathophysiological mechanisms underlying this association should be considered. Scientifically grounded conclusions about the key role of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in maintaining neuropsychiatric health and the formation of mental diseases, including depression, are supplemented by the results of studies on the participation of this neurotrophin in other physiological systems, including the cardiovascular system, in general, and the myocardium, in particular. In this paper the analysis of information on current knowledge about the basics of the molecular genetic mechanisms of BDNF regulation, his role and participation in securing functions of the nervous system and brain, as well as the cardiovascular system was carried out using the reviewing scientific data method. These new data on the possible cardioprotective effect of BDNF, including through increasing myocardial resistance to ischemic-reperfusion injury, require the systematization of scientific information. The undoubted prospects for research on the role of BDNF are both the development of its mimetics, free from the shortcomings of the original molecule, and physiological, including alimentary methods of modulating the activity of cytokines and neurotrophins in organs and tissues.

KEY WORDS: Brain-Derived Neurotrophic Factor; Interleukin-2; Depression; Heart Failure.

ВВЕДЕНИЕ

Сочетание патологий нейропсихического и кардиологического профилей становится характерной особенностью для существенной части больных во всех странах. Средняя распространенность депрессии в первичной медицинской сети составляет 10% [136]. Этот показатель среди амбулаторных соматических пациентов составляет 22–33% и превосходит такое распространенное заболевание, как артериальная гипертензия. Депрессия достаточно часто встречается у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с уровнем распространенности от 15 до 36% [93, 46, 74]. Высокие показатели встречаемости депрессии при ИБС важны в связи с увеличением частоты ангинозных приступов и смертностью [45, 18, 111]. Коморбидная депрессия нарушает психосоциальную адаптацию, осложняет лечение и реабилитацию соматического больного [5]. Усиленные профилактические меры и достижения в лечении острого инфаркта миокарда, сахарного диабета и гипертензии привели к снижению показателей смертности непосредственно от этих заболеваний, но обеспечили увеличение распространенности сердечной недостаточности, в особенности с сохраненной фракцией выброса [27]. Депрессия тесно связана с функциональными исходами у пожилых пациентов, попадающих в поле первичной медико-санитарной помощи, а также у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [127, 128]. По мере накопления доказательств того, что существует связь между депрессией и исходами ХСН, следует рассмотреть возможные патофизиологические механизмы, лежащие в основе этой связи. Помимо ассоциированного с депрессией несоблюдения режима лечения, приводящего к неблагоприятным исходам при ИБС [26, 145], существуют по крайней мере три других механизма вклада депрессии в патогенез ИБС [50, 102]: 1) усиление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси; 2) изменение активности вегетативной нервной системы; 3) нарушение механизмов активации тромбоцитов.

Учитывая общепринятую позицию исследователей о том, что на уровне организма координация физиологических процессов, помимо прочих механизмов, обеспечивается цитокинами (ЦК) и факторами роста, в этом обзоре приведены данные о связи интерлейкина-2 (IL-2) и мозгового нейротрофического фактора (BDNF) с ИБС и депрессией, а также перспективы применения указанных соединений с точки зрения трансляционной медицины.

НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Нейротрофические факторы — большая группа полипептидов, входящих в более обширное семейство факторов роста и регулирующих развитие, регенерацию нейронов и нейроглии, организующих функции мозга, нейромышечной интеграции и периферических тканей. Известно, что нейротрофические факторы оказывают свои эффекты аутокринно, паракринно и эндокринно как в центральной нервной системе, так и в периферических

тканях [94, 113]. Нейротрофические факторы экспрессируются во всей нервной системе, но имеют локальные особенности распределения [4, 8, 83]. Нейротрофические факторы реализуют свои эффекты через разные подтипы тирозинкиназных рецепторов пре- и постсинаптических мембран, активизирующих белковый синтез через сигнальные каскады, которые имеют определенную специфику для каждого подтипа рецептора [2, 143]. Известно, что клетки секретируют как зрелые молекулы нейротрофических факторов, так и их предшественники, роль которых пока не очевидна [6].

МОЗГОВОЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР (BDNF)

BDNF был впервые описан в 1987 г. [17] как белок с молекулярной массой 13,5 кДа, состоящий из 119 негликозилированных аминокислот. В организме человека ген *BDNF* находится в хромосоме 11 [38, 19]. BDNF экспрессируется в развивающемся и зрелом мозге млекопитающих. Он синтезируется не только в нейронах, но и в тромбоцитах, астроцитах, клетках микроглии, эндотелиоцитах, гепатоцитах [29, 30]. BDNF поддерживает дифференцировку [22], созревание [11] и выживание нейронов [57], а также проявляет нейропротективный эффект в неблагоприятных условиях, таких как глутаматергическая стимуляция, церебральная ишемия, гипогликемия и нейротоксичность [91]. Большинство BDNF –/– мышей умирают вскоре после рождения [39, 63], а у выживших отмечаются ненормальные поза, походка и координация движений, меньшие размеры по сравнению с дикими мышами [123]. Хорошо установлена значимость BDNF в долговременной потенциации (LTP), которая является важным компонентом синаптической пластичности [51]. LTP в гиппокампе нарушена у нокаутных мышей, лишенных BDNF [76], и восстанавливается при трансфекции в клетки гиппокампа гена BDNF [77]. Снижение LTP наблюдается у крыс с дефицитом рецепторов TrkB [142]. Участие BDNF в нейрогенезе и синаптической пластичности предполагает его важность для реализации таких когнитивных функций, как обучение и память. Показано, что содержание BDNF и фактора роста нервов (NGF) значительно выше в дорсальном гиппокампе, который участвует в процессах памяти, чем в вентральном, вовлеченном в эмоциональное поведение [144]. У крыс в процессе обучения активируется экспрессия мРНК BDNF в гиппокампе, сопряженная с активностью глутаматных NMDA-рецепторов [70]. Введение BDNF в гиппокамп крысы ведет к улучшению пространственной памяти в водном лабиринте Морриса [31]. С использованием трансгенных мышей было показано, что участие BDNF в процессах памяти опосредовано TrkB-рецепторами и их сигнальными путями [13, 75].

РЕЦЕПТОРЫ BDNF И ИХ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ

Существуют две основные изоформы TrkB, включая полноразмерную функциональную изоформу (140 кДа) и усеченную нефункциональную изоформу (90 кДа). Повышение уровня экспрессии TrkB в нервной системе связано главным образом с неврологическими расстройствами, а продукция этих рецепторов индуцируется в ответ на стресс и повреждение головного мозга [47]. Кроме высокоаффинных тирозинкиназных TrkB-рецепторов, BDNF проявляет свои эффекты, связываясь с иными, низкоаффинными p75-рецепторами [22, 67, 110]**.** PI3/Akt-киназный путь в основном отвечает за нейропротекцию, MAP/ERK-киназный каскад вовлечен в нейропротекцию, дифференцировку, а также синаптическую пластичность и нейрогенез, фосфолипаза C (PLC-γ) опосредует синаптическую пластичность, дифференцировку клеток и рост аксонов (рис. 1) [22, 110]. p75-рецепторы взаимодействуют со всеми белками семейства нейротрофических факторов. Они могут служить корецепторами для TrkB-рецепторов, усиливая опосредуемые ими функции, или стимулировать апоптоз [67]. TrkB- и p75-рецепторы часто находятся в непосредственной близости на клеточной мембране [21]. Основные внутриклеточные каскады, активируемые p75-рецепторами [78]:

- каскад, опосредованный NF-κB (Nuclear Factor kappa B), который стимулирует рост дендритов и увеличивает выживаемость аксонов;
- каскад, опосредованный JNK (c-Jun-N-terminal kinase), который ведет к гибели клеток путем апоптоза;
- каскад, опосредованный церамидом, который может способствовать как поддержанию жизнеспособности клеток, так и их апоптозу [3].

ЭФФЕКТЫ BDNF

Была выявлена важная роль BDNF в восстановлении функций мозга при различных патологических состояниях [20, 23, 71, 79].

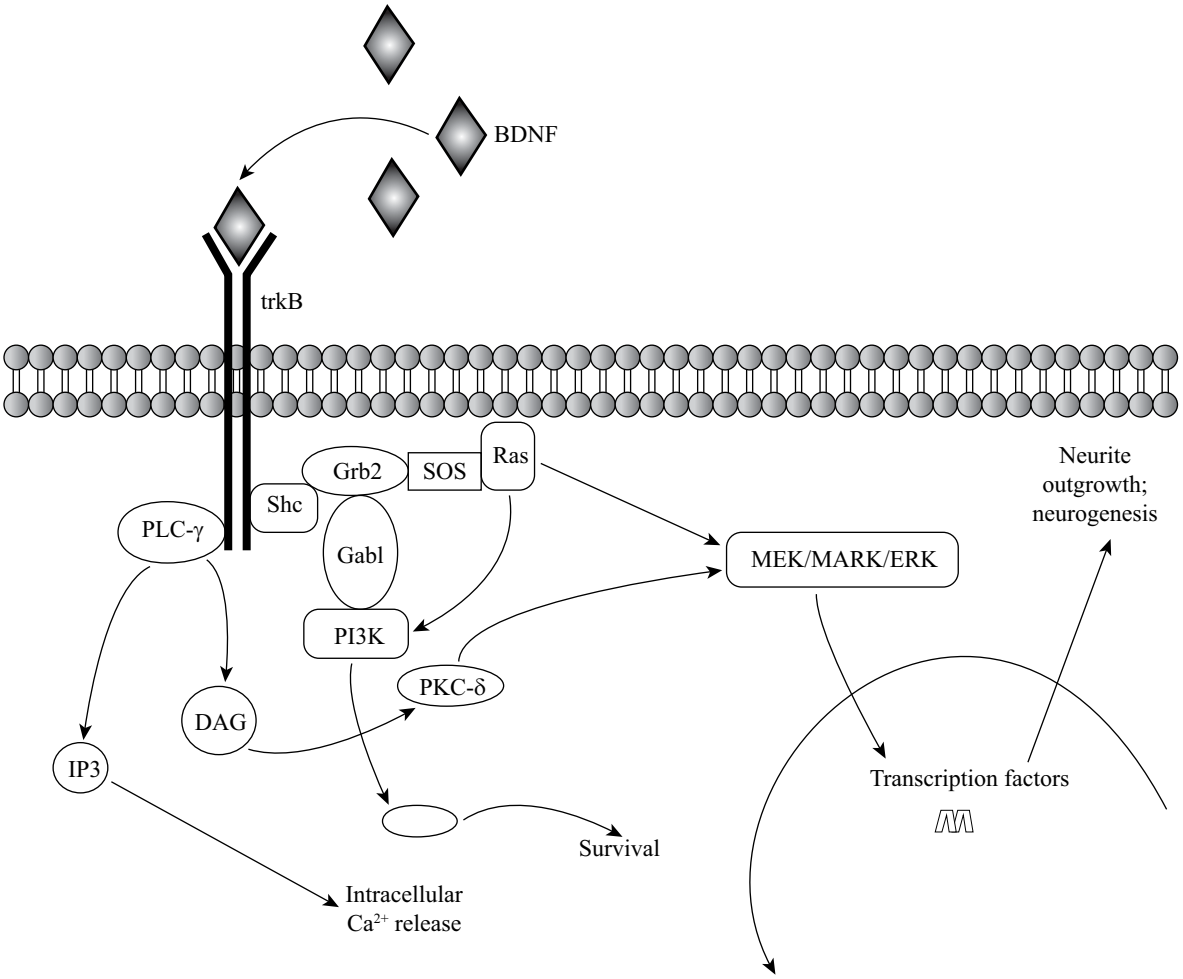


Рис. 1. Сигнальные пути TrkB-рецептора [56, 133]. Akt — протеинкиназа B; BDNF — мозговой нейротрофический фактор; DAG — диацилглицерин; ERK — классические митоген-активирующие протеинкиназы; Gab1 — адаптерный белок, связанный с Grb2; Grb2 — адаптерный белок (Growth Receptor Binding protein — белок, связывающий ростовые рецепторы); Intracellular Ca^{2+} release — высвобождение внутриклеточного кальция; IP3 — инозитол-1,4,5-трифосфат; MAPK — митоген-активирующая протеинкиназа; MEK — киназа MAPK и ERK; Neurite outgrowth; neurogenesis — рост аксонов, нейрогенез; PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа; PKC-δ — протеинкиназа C-δ; PLC-γ — фосфолипаза C-γ; Ras — семейство генов и белков, кодирующих G-белки; SOS — нуклеотидный рилизинг фактор (гуанин-нуклеотид заменяющий фактор); Shc — адаптерный белок ((Src homology 2 domain containing) transforming protein — двухдоменный трансформирующий белок, гомологичный Src); Survival — выживаемость; Transcription factors — факторы транскрипции; TrkB — тирозинкиназный рецептор II типа

Данные литературы свидетельствуют о том, что развитие различных нейродегенеративных заболеваний ассоциировано со снижением содержания BDNF. В свою очередь, во многих случаях снижение содержания BDNF [1, 24] сопровождается нейрональной дегенерацией [7, 97].

В многочисленных экспериментах на различных моделях ишемии головного мозга был продемонстрирован нейропротективный эффект экзогенного BDNF.

Так, интрацеребровентрикулярная инфузия BDNF после глобальной ишемии мозга у крыс, вызванной окклюзией средней мозговой артерии, предотвращала гибель нейронов поля CA1 гиппокампа [72]. На модели фотоиндуцированного тромбоза кровеносных сосудов головного мозга у крыс было отмечено уменьшение зоны некроза при интрацеребровентрикулярной инфузии BDNF [130]. Внутривенное введение BDNF в остром постишемическом периоде у крыс приводило к уменьшению зоны инфаркта в кортикальной и субкортикальной областях и снижению неврологического дефицита, а также к уменьшению числа апоптотических нейронов в зоне пенумбры [121]. Интраназальное введение BDNF через 2 часа после экспериментального

инсульта у крыс приводило к заметному повышению содержания BDNF в тканях мозга. При этом также снижалось число апоптотических нейронов [61]. Внутримозговое введение BDNF корректирует нарушения пищевого поведения у трансгенных мышей с дефицитом BDNF [53].

BDNF И ДЕПРЕССИЯ В КЛИНИКЕ И ЭКСПЕРИМЕНТЕ

На экспериментальных моделях депрессии было показано, что BDNF при внутримозговом введении оказывает выраженный антидепрессивный эффект [55, 56, 124]. Так, двукратное введение 300 нг BDNF в желудочки мозга мышам линии ASC с наследственной предрасположенностью к депрессивно-подобному поведению снижает время иммобилизации в тесте подвешивания за хвост, а также восстанавливает нарушенное сексуальное поведение [133]. На этой же линии мышей BDNF при внутримозговом введении (300 нг) статистически значимо увеличивал экспрессию генов серотониновых рецепторов 2-HT (1A), 5-HT(1A) и 5-HT(2A), а также функциональную активность рецептора 5-HT(2A) [104]. Однократное введение BDNF в гиппокамп крысам (0,25 мкг/кг в каждое полушарие) предотвращало время замирания в тесте выученной беспомощности, вызванной неизбегаемым электрическим раздражением, и время иммобилизации в тесте вынужденного плавания, причем эффект однократного введения BDNF был сравним с эффектами субхронического (7 дней) введения имипрамина или флуоксетина [124]. Антидепрессивный эффект BDNF при однократном внутримозговом введении крысам (1 мкг) в тесте вынужденного плавания был более продолжительным (сохранялся в течение 6 суток), чем эффект антидепрессантов [55]. Показано, что содержание BDNF в плазме крови снижается у людей, страдающих депрессией, и возвращается к норме после лечения антидепрессантами [114]. Аналогичные результаты были получены и на экспериментальных моделях депрессии [15]. При посмертном анализе у жертв суицида выявляется сниженное содержание BDNF в префронтальной коре и гиппокампе [68]. Генетические исследования показали связь между полиморфизмом Val66Met гена *BDNF* и предрасположенностью к депрессии [60]. Хорошо известно, что ключевую роль в регуляции нейрогенеза, синаптогенеза и синаптической пластичности в гиппокампе играет BDNF [37]. Хронический стресс приводит к снижению содержания BDNF в гиппокампе, уменьшению объема гиппокампа, угнетению гиппокампального нейрогенеза и ослаблению отрицательной обратной связи между гиппокампом и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой (ГГНС) [95]. Установлено, что ГГНС регулирует чувствительность серотониновой системы, влияя на синтез и активность транспортера серотонина [44]. Серотонин стимулирует пролиферацию клеток-предшественников в зубчатой извилине гиппокампа и регулирует чувствительность этих клеток к глюкокортикоидам [58]. Таким образом, дефицит серотонина может вести к угнетению нейрогенеза в гиппокампе. С другой стороны, известно, что BDNF регулирует функционирование серотонинергических нейронов. BDNF и его рецепторы TrkB экспрессируются серотонинергическими нейронами головного мозга [96]. BDNF из места синтеза в гиппокампе поступает путем ретроградного транспорта в ядра шва продолговатого мозга, где расположены тела серотонинергических нейронов [14]. Установлено, что у нокаутных мышей с дефицитом BDNF значительно снижена по сравнению с нормой серотонинергическая иннервация коры и гиппокампа [90]. Установлена связь между полиморфизмом Val66Met гена *BDNF* и повышенным риском развития и/или тяжестью протекания биполярного аффективного расстройства [15], тревожных расстройств [125], шизофрении [106], синдрома Ретта [15], расстройств пищевого поведения [119, 35] и др. Посмертные исследования показали снижение содержания BDNF в гиппокампе лиц, страдавших биполярным аффективным расстройством [73], и в некоторых отделах мозга у пациентов с шизофренией [139]. Содержание BDNF в плазме крови значительно снижено у лиц с обсессивно-компульсивным расстройством и расстройствами пищевого поведения по сравнению со здоровыми людьми [53, 126]

Исследования на животных-биомоделях показали, что дефицит BDNF ассоциирован с нарушениями пищевого поведения [85], повышенной тревожностью [117], с позитивными симптомами шизофрении, гиперактивностью [15], а также с когнитивными нарушениями [99, 2].

В экспериментах *in vitro* было показано, что гипоксия в сочетании с гипогликемией вызывает снижение экспрессии BDNF и TrkB в нейронах гиппокампа [59]. С помощью методов ПЦР-анализа и ИФА было показано, что после временной окклюзии средней

мозговой артерии у крыс происходит снижение содержания мРНК и белка BDNF в области CA1 гиппокампа, что сопровождается нейрональной дегенерацией [97]. На модели глобальной ишемии головного мозга наблюдали аналогичные изменения в гиппокампе [33]. Несколько иные данные были получены в исследовании Ferrer и соавт. (1998) [43]. Так, 5-минутная глобальная ишемия головного мозга у песчанок приводила к снижению числа BDNF-иммунореактивных нейронов в области CA1, однако TrkB-иммунореактивные клетки выживали. При этом авторы отмечали, что 95% выживших нейронов, экспрессирующих BDNF, вырабатывали также и TrkB. Существенное значение TrkB для нейропротекции подтверждено на модели ишемического инсульта *in vitro*. Так, на переживающих срезах гиппокампа было показано, что кислородная глюкозная депривация повышает уровень фосфорилирования TrkB в поле CA3, но не в более чувствительной области CA1, где ишемия приводила к угнетению электрической активности нейронов [131]. В эксперименте W. Huang и соавт. было показано, что экзогенный BDNF значительно усиливает экспрессию TrkB, что приводит к повышению выживаемости нейронов, а также к снижению уровня апоптоза. При этом ингибирование TrkB ослабляло нейропротективное действие BDNF [59]. В исследованиях на песчанках было также обнаружено незначительное содержание TrkB-иммунореактивных нейронов в поле CA1 в норме, однако большинство клеток экспрессировало BDNF [43].

В настоящее время предложены различные способы стимуляции эндогенной выработки BDNF [20, 82, 97]. Например, в работе T. Mokhtary и соавт. показано, что внутрижелудочковая инъекция трийодтиронина через 24 часа после ишемии мозга приводит к повышению содержания BDNF в гиппокампе [97]. Получены положительные результаты в экспериментальных работах по исследованию нейропротективного действия миметиков BDNF синтетического и растительного происхождения, являющихся агонистами TrkB-рецептора [86, 115, 120, 140]. В качестве способов повышения уровня содержания BDNF рассматривают физические упражнения [40], а также методы неинвазивной стимуляции головного мозга переменными токами [89]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что устойчивость нейронов к ишемии-реперфузии ассоциирована с содержанием в них белков BDNF и TrkB. Наименьшей устойчивостью к гибели в течение 14 дней после остановки сердца обладали нейроны с минимальным и умеренным содержанием исследуемых белков. При этом лучшую выживаемость продемонстрировали нейроны с наибольшим содержанием BDNF и TrkB. Выявленные факты раскрывают перспективность исследований различных способов повышения экспрессии BDNF и активации его рецептора TrkB в нейронах для защиты головного мозга от ишемического повреждения [108]. Наиболее перспективными направлениями использования BDNF в качестве терапевтического агента для профилактики и лечения энцефалопатий является создание низкомолекулярных миметиков BDNF и агонистов его рецептора TrkB, стимуляция выработки эндогенного белка BDNF, разработка способов улучшения доставки BDNF в головной мозг [109].

КАРДИОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ IL-2 И BDNF

Многочисленные крупные исследования показали, что пациенты с систолической сердечной недостаточностью имеют повышенные уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, включая TNFα, IL-1β, IL-6 и IL-2 [9, 34, 42, 118, 134]. Эти результаты подчеркивают потенциально общий патогенез атрофии скелетных мышц при болезни Крона и хронической систолической сердечной недостаточности и указывают на системное и/или локальное воспаление как потенциальный механизм саркопении, связанной с сердечной недостаточностью. Источник выработки цитокинов точно не установлен, но, вероятно, включает как миокард, так и периферические ткани, включая, помимо прочего, желудочно-кишечный тракт, печень и циркулирующие моноциты [65, 66, 136]. Основываясь на вышеизложенных результатах, разумно предположить, что манипулирование врожденными иммунными реакциями в контексте повреждения скелетных мышц или хронического заболевания может замедлить прогрессирование или обратить вспять саркопению при ХСН (что это?). Кроме того, можно предположить, что отдельные компоненты системы врожденного иммунитета могут участвовать в регуляции воспаления и восстановления тканей после стерильного повреждения [80].

До недавнего времени сообщения о прямом кардионегативном влиянии интерлейкина-2 (IL-2) воспринимались как вполне объяснимый факт. Известно, что терапия метастазирующей меланомы высокими дозами IL-2

может вызвать острый миокардит, характеризующийся диффузным поражением миокарда, а иногда и развитием острой сердечной недостаточности [132].

Известны различные механизмы процессинга и сигналинга IL-2, объясняющие разнонаправленность влияния этого цитокина в зависимости от множества факторов (концентрация, длительность, форма субстанции, способ введения и др.), в связи с чем теоретически обоснованно появились данные о возможных кардиопротективных эффектах IL-2. Так, например, ХСН связана с увеличением накопления лейкоцитов в сердце и легких, интенсификацией синтеза провоспалительных цитокинов и развитием фиброза. Как было показано, регуляторные Т-клетки (Treg, $CD4^+$ $CD25^+$ $FoxP3^+$) подавляют воспалительные реакции в различных клинических условиях. Исследуя эффекты комплексов JES6-1 (IL2/JES6-1) клона интерлейкина-2 (ИЛ-2) и моноклональных антител к ИЛ-2 (IL2/JES6-1) на индукцию Treg, индуцированное поперечным сужением аорты (ТАС) воспаление сердца и легких и прогрессирование ХСН у мышей авторы показали, что терминальная стадия ХСН вызывает массивное увеличение макрофагов и Т-клеток в легких, а также относительно умеренную инфильтрацию миокарда лейкоцитами. Введение IL2/JES6-1 значительно увеличивало Treg, подавляло накопление $CD4^+$ Т-клеток, резко ослабляло инфильтрацию лейкоцитов, включая уменьшение $CD45^+$ клеток, макрофагов, $CD8^+$ Т-клеток и $CD8^+$ эффекторной памяти, а также снижало экспрессию провоспалительных цитокинов и фиброз в легких мышей. Кроме того, IL2/JES6-1, вводимый до ТАС, ослаблял развитие гипертрофии и дисфункции ЛЖ у мышей. Данные показывают, что увеличение Treg за счет введения IL2/JES6-1 эффективно ослабляет легочное воспаление, гипертрофию правого желудочка и дальнейшую дисфункцию ЛЖ у мышей с существующей недостаточностью ЛЖ, предполагая, что стратегии правильного увеличения Treg могут быть полезны для снижения прогрессирования ХСН [138]. В другом исследовании устойчивое увеличение Treg было получено путем повторной инъекции IL-2/mAbCD25 во время инфузии ангиотензина II. IL-2/mAbCD25 избирательно увеличивал количество Treg в селезенке, не влияя на общее количество $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток. Увеличение количества Treg при введении IL-2/mAbCD25 предотвращало опосредованное ангиотензином II повышение жесткости аорты. Подавления гипертрофии медии аорты не наблюдалось, но накопление коллагена в аорте и толщина адвентиции были уменьшены [92]. При этом выводы проспективного популяционного исследования атеросклероза в отношении увеличения показателей растворимой фракции рецепторов к TNFα и IL-2 как предикторов ХСН однозначны. Показатели sTNFαR1 и sIL-2Rα связаны с развитием симптоматической СН, независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в многоэтнической когорте, включающей людей среднего и старшего возраста. Эти ассоциации оставались статистически значимыми после исключения участников, умерших от сердечных причин, и участников с нефатальным инфарктом миокарда [16].

Сведения о кардиотропном влиянии BDNF в доступной литературе появились сравнительно недавно. В работе B.M. Kaes и соавт. (2015) было высказано предположение, что объединенный BDNF и пиковое значение VO_2 можно использовать для прогнозирования ранних сердечных событий. В другой работе на большой выборке было обнаружено, что чем выше концентрация BDNF в сыворотке, тем ниже сердечно-сосудистые события и уровень смертности [64]. Позже в другом исследовании сделан противоположный вывод — уровень CA125 или BDNF в сыворотке имеет определенное значение для прогнозирования возникновения острой сердечной недостаточности после острого инфаркта миокарда, и этот уровень постоянно увеличивается с прогрессированием заболевания [141]. Было продемонстрировано, что TrkB FL существует в кардиомиоцитах, выделенных из здоровых и пораженных сердец грызунов, а уровни экспрессии TrkB T были заметно увеличены в пораженном сердце по сравнению с таковыми в здоровом сердце [105].

Необходимо привести ряд сообщений о возможной связи показателей IL-2 и BDNF в крови. Так, по-видимому, недостаточность продукции IL-2 при стрессе и черепно-мозговой травме может приводить к угнетению синтеза и выделения BDNF с последующим снижением его концентрации в сыворотке крови. В то же время введение rIL-2 интактным животным приводило к выраженному увеличению концентрации BDNF в сыворотке крови. Клинические наблюдения также свидетельствуют, что уровень BDNF достоверно снижался у лиц, получивших черепно-мозговую травму [41]. Кроме того, исследование больных с черепно-мозговой травмой пока-

зало, что уровень BDNF снижался пропорционально тяжести повреждения и может быть использован как маркер тяжести и исхода заболевания [122]. В эксперименте введение rIL-2 травмированным животным повышало концентрацию BDNF в сыворотке крови, причем изменения были особенно выражены у животных, получивших препарат сразу после черепно-мозговой травмы. Таким образом, полученные данные подтверждают способность экзогенного IL-2 усиливать выделение BDNF — важнейшего цитокина, необходимого для успешной нейрорепарации [9]. Так, при стрессе у животных повышается концентрация BDNF и мРНК его высокоаффинного рецептора TrkB в гипоталамических ядрах, секретирующих кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ), что приводит к увеличению уровня мРНК КРГ в гипоталамусе [12]. Глюкокортикоиды могут ограничивать увеличение экспрессии BDNF после черепно-мозговой травмы по механизму отрицательной обратной связи [101]. Источником BDNF в сыворотке крови могут быть как клетки мозга, так и периферические клетки [10, 28]. У здоровых лиц уровни BDNF в сыворотке коррелируют с его уровнями в цереброспинальной жидкости [100, 112]. Уровни BDNF в сыворотке и цереброспинальной жидкости в течение первой недели после тяжелой черепно-мозговой травмы изменялись разнонаправленно: уровни BDNF в сыворотке были снижены, а уровни BDNF в цереброспинальной жидкости были немного увеличены. Не выявлено повышения уровня экспрессии гена BDNF как после введения rIL-2 животным без черепно-мозговой травмы, так и на 7-е сутки после травмы у животных, получивших rIL-2 непосредственно после черепно-мозговой травмы. Однако при введении rIL-2 животным через 72 часа после черепно-мозговой травмы экспрессия гена BDNF была повышена, что может приводить к повышению уровня цитокина в ткани мозга и цереброспинальной жидкости, как это показано в клинических наблюдениях [41]. В дополнение к регулированию нескольких процессов, связанных с нервной системой, ось BDNF/TrkB выполняет кардиопротективную роль при некоторых сердечных заболеваниях [107, 69, 35]. Ось BDNF/TrkB может оказывать кардиопротективное действие, по крайней мере, частично, за счет стимуляции ангиогенеза в ишемизированном миокарде [36]. Предыдущие исследования продемонстрировали, что у мышей с генетической абляцией гена *BDNF* наблюдается повышенный апоптоз эндотелиоцитов в коронарных артериях и капиллярах; однако гиперэкспрессия BDNF в сердечной ткани увеличивает плотность капилляров [36]. Экзогенная доставка BDNF в ишемизированное сердце крыс улучшала ангиогенез и сердечную функцию [25, 87]. Кроме того, было установлено, что передача сигналов BDNF/TrkB важна для работы миокарда *in vivo* [105]. Потеря TrkB в кардиомиоцитах вызывала кардиомиопатию [49]. Клинические данные также показали, что BDNF играет полезную роль в сердечно-сосудистом гомеостазе [48, 129, 64]. Гипотеза о том, что ось BDNF/TrkB опосредует кардиопротективные эффекты физической нагрузки, основана на исследованиях, в которых физические тренировки вызывали повышение концентрации BDNF в плазме или сыворотке у людей [146]. У крыс с инфарктом миокарда физические упражнения увеличивают экспрессию BDNF в миокарде [81]. Кроме того, было установлено, что уровни секреции BDNF пропорциональны интенсивности напряжения сдвига при физической нагрузке [116]. Однако дополнительное исследование влияния напряжения сдвига на эндотелий дало противоречивые результаты [103].

Было установлено, что передача сигналов BDNF/TrkB модулирует силу сердечного сокращения и долгосрочный гомеостаз сердечной ткани [49]. Исследования на животных также показали повышенные уровни периферического BDNF после упражнений, а концентрация BDNF в сыворотке положительно коррелировала с ангиогенезом в миокарде и функцией левого желудочка. Однако повышенный уровень BDNF в сыворотке крови, наблюдаемый после физических упражнений у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и связь между его вариациями и улучшением прогноза полностью не исследована [137].

Предполагается, что экзогенный BDNF (70 нг/мл) вызывает только временное повышение уровней рецептора TrkB в культивируемых нейронах [52].

Предполагается, что экзогенное введение BDNF запускает только временное увеличение фосфорилирования TrkB [88], тогда как индуцированный физической нагрузкой эндогенный BDNF обладает большей биологической активностью, чем экзогенный BDNF, что подтверждает усиленный эффект BDNF в эндотелиальных клетках, подвергавшихся возросшему напряжению сдвига. Это указывает на то, что экспрессия эндогенного BDNF зависит от функции эндотелия *in vivo* [62, 54].

Помня о множественности механизмов индукции синтеза NO, необходимо заметить, что существует несколько линий доказательств связи изменений показателей NO и BDNF, которые предполагают, что NO модулирует экспрессию и процессинг BDNF *in vivo* и *in vitro* [32, 84].

В исследовании, направленном на изучение влияния физической нагрузки на изменения концентрации циркулирующего BDNF, показано, что повышение BDNF может быть важным для активации TrkB FL и связано с улучшением функции левого желудочка и ангиогенеза в миокарде у крыс после инфаркта миокарда, подвергшихся физической нагрузке. Эти результаты позволяют по-новому взглянуть не только на мониторинг сердечной функции, но и на выяснение справедливости вывода о прямой связи увеличения концентрации BDNF и состояния сердечно-сосудистой системы, а также о новых способах модулирования этих параметров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ключевая роль BDNF в регуляции нейрогенеза и нейропластичности предопределяет его место в исследованиях этиологии и патогенеза психоневрологических заболеваний. Однако результаты немногочисленных исследований последних лет показывают высокий потенциал использования BDNF для диагностики и лечения больных кардиологического профиля. Высокая частота коморбидности этих заболеваний придает данной теме на современном этапе развития общества особую остроту. Проведенный обзор литературных источников показывает высокий интерес специалистов из различных областей экспериментальной медицины к исследованию роли BDNF в физиологических процессах и формировании патологии, а также к изучению молекулярных механизмов процессинга, сигналинга и метаболизма данного трофогена для последующей трансляции в клиническую практику. Безусловно, перспективными направлениями являются как разработка миметиков BDNF, свободных от недостатков оригинальной молекулы, так и физиологических (в том числе алиментарных) способов модулирования концентрации цитокинов и трофогенов в органах и тканях.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-15-00153).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляутдин Р.Н., Романов Б.К., Лепахин В.К. и др. Рекомбинантный нейротрофический фактор головного мозга (brain derived nerve factor; BDNF): панацея для мозга? Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2014; 2: 22–30.
2. Гудашева Т.А., Поварнина П.Ю., Волкова А.А. и др. Дипептидный миметик фактора роста нервов стимулирует нейрогенез и синаптогенез в гиппокампе и стриатуме взрослых крыс с фокальной церебральной ишемией. Acta Naturae (русскоязычная версия). 2019; 11 (3(42)): 31–7.
3. Гудашева Т.А., Тарасюк А.В., Поварнина П.Ю., Середенин С.Б. Мозговой нейротрофический фактор и его низкомолекулярные миметики. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2017; (3): 3–13.
4. Коробцов А.В., Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю. Характеристика нейротрофинов и их локализация в неокортексе крыс при острой экспериментальной ишемии. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018; 4: 235–41.
5. Краснова В.Н. ред. Депрессия и соматические расстройства. Образовательная программа по депрессивным расстройствам. М.: Всемирная психиатрическая организация; 2008.
6. Крыжановская С.Ю., Запара М.А., Глазачев О.С. Нейротрофины и адаптация к средовым стимулам: возможности расширения «терапевтического потенциала». Краткий обзор. Вестник Международной академии наук. Русская секция. 2020; (1): 36–43.
7. Кулага Е.А., Гаврилова С.А., Буравков С.В., Кошелев В.Б. Динамика экспрессии мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в коре головного мозга крыс и влияние препарата «Семакс» на его продукцию при моделировании ишемического инсульта. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013; 12(3): 39–46.
8. Попова Н.К., Ильчибаева Т.В., Науменко В.С. Нейротрофические факторы (Bdnf, Gdnf) и серотонинергическая система мозга. Биохимия. 2017; 82(3): 449–59.
9. Серебряная Н.Б., Липатова Л.В., Сивакова Н.А., Василенко А.В. Рекомбинантный интерлейкин IL-2 человека как агент антиэпилептической терапии. Российский иммунологический журнал. 2014; 8(3): 723–6.
10. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты и нейровоспаление. Часть 1. Тромбоциты как регуляторы нейровоспаления и нейрорепарации. Цитокины и воспаление. 2017; 16(4): 5–12.
11. Acheson A., Conover J.C., Fandl J.P. et al. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. Nature. 1995; 374(6521): 450–3. DOI: 10.1038/374450a0.

12. Alexander N., Osinsky R., Schmitz A. et al. The BDNF Val66Met polymorphism affects HPA-axis reactivity to acute stress. Psychoneuroendocrinology. 2010; 35(6): 949–53.
13. Alonso M., Vianna M.R., Depino A.M. et al. BDNF-triggered events in the rat hippocampus are required for both short- and long-term memory formation. Hippocampus. 2002; 12(4): 551–60.
14. Anderson K.D., Alderson R.F., Altar C.A. et al. Differential distribution of exogenous BDNF, NGF, and NT-3 in the brain corresponds to the relative abundance and distribution of high-affinity and low-affinity neurotrophin receptors. J. Comp. Neurol. 1995; 357: 296–317.
15. Autry A.E., Monteggia L.M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. Pharmacol. Rev. 2012; 64: 2: 238–58.
16. Bakhshi H., Varadarajan V., Ambale-Venkatesh B. et al. Association of soluble interleukin-2 receptor α and tumour necrosis factor receptor 1 with heart failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. ESC Heart Fail. 2020; 7(2): 639–44. DOI: 10.1002/ehf2.12623.
17. Barde Y.A., Davies A.M., Johnson J.E. et al. Brain-derived neurotrophic factor. Prog Brain Res. 1987; 71: 185–9.
18. Barefoot J.C., Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. Circulation 1996; 93: 1976–80.
19. Bath K.G., Lee F.S. Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function. Cogn. Affect Behav. Neurosci. 2006; 6: 1: 79–85.
20. Berretta A., Tzeng Y.C., Clarkson A.N. Post-stroke recovery: the role of activity-dependent release of brain-derived neurotrophic factor. Expert. Rev. Neurother. 2014; 14(11): 1335–44. DOI: 10.1586/14737175.2014.969242.
21. Bibel M., Hoppe E., Barde Y.A. Biochemical and functional interactions between the neurotrophin receptors trk and p75(NTR). EMBO J. 1999; 18(3): 616–22.
22. Binder D.K., Scharfman H.E. Brain-derived neurotrophic factor. Growth Factors. 2004; 22(3): 123–31. DOI: 10.1080/08977190410001723308.
23. Budni J., Bellettini-Santos T., Mina F. et al. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. Aging Dis. 2015; 6(5): 331–41. DOI: 10.14336/AD.2015.0825.
24. Cai J., Hua F., Yuan L. et al. Potential therapeutic effects of neurotrophins for acute and chronic neurological diseases. BioMed Res. Int. 2014; 2014: 601084. DOI: 10.1155/2014/601084.
25. Cao L., Zhang L., Chen S. et al. BDNF mediated migration of cardiac microvascular endothelial cells is impaired during ageing. J Cell Mol Med. 2012; 16: 3105–15.
26. Carney R.M., Freedland K.E., Eisen S.A. et al. Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. Health Psychology. 1995; 14(1): 88–90. DOI: 10.1037/0278-6133.14.1.88
27. Centers for Disease Control and Prevention. Changes in mortality from heart failure—United States, 1980–1995. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1998; 47(30): 633–67.
28. Chacón-Fernández P., Säuberli K., Colzani M. et al. Brain-derived neurotrophic factor in megakaryocytes. J. Biol. Chem. 2016; 291(19): 9872–81.
29. Chen A.I., Xiong L.J., Tong Y.U., Mao M. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury. Biomed. Rep. 2013; 1(2): 167—76. DOI: 10.3892/br.2012.48.
30. Choi Y., Kang S.G., Kam K.Y. Changes in the BDNF-immunopositive cell population of neocortical layers I and II/III after focal cerebral ischemia in rats. Brain Res. 2015; 1605: 76–82. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.02.007.
31. Cirulli A., Berry A., Chiarotti F., Alleva E. Intrahippocampal administration of BDNF in adult rats affects short-term behavioral plasticity in the Morris water maze and performance in the elevated plus-maze. Hippocampus. 2004; 14(7): 802–7.
32. Cui X., Chopp M., Zacharek A. et al. Endothelial nitric oxide synthase regulates white matter changes via the BDNF/TrkB pathway after stroke in mice. PLoS One. 2013; 8: e80358.
33. de la Tremblaye P.B., Benoit S.M., Schock S., Plamondon H. CRHR1 exacerbates the glial inflammatory response and alters BDNF/TrkB/pCREB signaling in a rat model of global cerebral ischemia: implications for neuroprotection and cognitive recovery. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2017; 79(PtB): 234–48. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.021.
34. Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M. et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). Circulation. 2001; 103: 2055–59.
35. Dmitrzak-Weglarz M., Skibinska M., Slopien A. et al. BDNF Met66 allele is associated with anorexia nervosa in the Polish population. Psychiatr. Genet. 2007; 17: 245–6.
36. Donovan M.J., Lin M.I., Wiegn P. et al. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization. Development. 2000; 127: 4531–40.
37. Dwivedi Y. Involvement of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Late-Life Depression. Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2013; 21(5): 433–49.
38. Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H. et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. Cell. 2003; 112(2): 257–69.
39. Ernfors P., Lee K.F., Jaenisch R. Mice lacking brain-derived neurotrophic factor develop with sensory deficits. Nature. 1994; 368(6467): 147–50.

40. Fahimi A., Baktir M.A., Moghadam S. et al. Physical exercise induces structural alterations in the hippo-1campal astrocytes: exploring the role of BDNFTrkB signaling. Brain Struct. Funct. 2017; 222(4): 1797–1808. DOI:10.1007/s00429-016-1308-8.
41. Failla M.D., Conley Y.P., Wagner A.K. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in traumatic brain injuryrelated mortality: interrelationships between genetics and acute systemic and central nervous system BDNF profiles. Neurorehabil. Neural. Repair, 2016; 30(1): 83–93.
42. Ferrari R., Bachetti T., Confortini R. et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. Circulation. 1995; 92: 1479–86.
43. Ferrer I., López E., Pozas E. et al. Multiple neurotrophic signals converge in surviving CA1 neurons of the gerbil hippocampus following transient forebrain ischemia. J. Comp. Neurol. 1998; 394(4): 416–30. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9861(19980518)394:4<416::AIDCNE2>3.0.CO;2-4.
44. Figlewicz D.P. Endocrine regulation of neurotransmitter transport. Epilepsy Res. 1999; 37: 203–10.
45. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact of 6-month survival. JAMA. 1993; 270: 1819–25.
46. Freedland K.E., Carney R.M., Rich M.W. et al. Depression in elderly patients with heart failure. J Geriatric Psychiary. 1991; 24: 59–71.
47. Frisén J., Verge V.M., Fried K. et al. Characterization of glial trkB receptors: Differential response to injury in the central and peripheral nervous systems. Proc Natl Acad Sci USA. 1993; 90: 4971–5.
48. Fukushima A., Kinugawa S., Homma T. et al. Decreased serum brain derived neurotrophic factor levels are correlated with exercise intolerance in patients with heart failure. Int J Cardiol. 2013; 168(5): e142–4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.073.
49. Fulgenzi G., Tomassoni Ardori F., Babini L. et al. BDNF modulates heart contraction force and long term homeostasis through truncated TrkB.T1 receptor activation. J Cell Biol. 2015; 210: 1003–12.
50. Glassman A.H., Shapiro P.A. Depression and the course of coronary artery disease. Am J Psychiatry. 1998; 155: 4–11.
51. Gottmann K., Mittmann T., Lessmann V. BDNF signaling in the formation, maturation and plasticity of glutamatergic and GABAergic synapses. Experimental Brain Research. 2009; 199: 203–34. DOI: 10.1007/s00221-009-1994-z.
52. Guo W., Ji Y., Wang S., Sun Y. and Lu B. Neuronal activity alters BDNF TrkB signaling kinetics and downstream functions. J Cell Sci. 2014; 127: 2249–60.
53. Hashimoto K., Koizumi H., Nakazato M. et al. Role of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders: recent findings and its pathophysiological implications. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2005; 29: 499–504.
54. Hong J., Yifei C., Bilei W. et al. Association between brain derived neurotrophic factor and von Willebrand factor levels in patients with stable coronary artery disease. BMC Cardiovasc Disord. 2018; 18: 23. DOI: 10.1186/s12872-018-0762-z.
55. Hoshaw B.A., Malberg J.E., Lucki I. Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. Brain Res. 2005; 1037: 204–8.
56. Hu Y., Russek S.J. BDNF and the diseased nervous system: a delicate balance between adaptive and pathological processes of gene regulation. J. Neurochem. 2008; 105: 1–17.
57. Huang E.J., Reichardt L.F. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. Ann Rev Neurosci. 2001; 24: 677–736.
58. Huang G.J., Herbert J. The role of 5-HT1A receptors in the proliferation and survival of progenitor cells in the dentate gyrus of the adult hippocampus and their regulation by corticoids. Neurosci. 2005; 135: 803–13.
59. Huang W., Meng F., Cao J. et al. Neuroprotective role of exogenous brain-derived neurotrophic factor in hypoxia-hypoglycemia-induced hippocampal neuron injury via regulating Trkb/MiR134 signaling. J. Mol. Neurosci. 2017; 62(1): 35–42. DOI: 10.1007/s12031-017-0907-z.
60. Jiang C., Salton R. The Role of Neurotrophins in Major Depressive Disorder. Transl. Neurosci. 2013; 4(1): 46–58.
61. Jiang Y., Wei N., Lu T. et al. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats. Neuroscience. 2011; 172: 398–405. DOI:10.1016/j.neuroscience.2010.10.054.
62. Jin H., Chen Y., Wang B. et al. Association between brain derived neurotrophic factor and von Willebrand factor levels in patients with stable coronary artery disease. BMC Cardiovasc Disord. 2018; 18: 23.
63. Jones K.R., Farinas I., Backus C., Reichardt L.F. Targeted disruption of the BDNF gene perturbs brain and sensory neuron development but not motor neuron development. Cell. 1994; 76(6): 989–99.
64. Kaess B.M., Preis S.R., Lieb W. 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
65. Kapadia S.R., Oral H., Lee J. et al. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor-alpha gene and protein expression in adult feline myocardium. Circ Res. 1997; 81: 187–95.
66. Kapadia S.R., Yakoob K., Nader S. et al. Elevated circulating levels of serum tumor necrosis factor-alpha in patients with hemodynamically significant pressure and volume overload. J Am Coll Cardiol. 2000; 36: 208–12.

67. Kaplan D.R., Miller F.D. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. Current Opinion in Neurobiology. 2000; 10(3): 381–91.
68. Karege F., Vaudan G., Schwald M. et al. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. Mol. Brain Res. 2005; 136(1-2): 29–37.
69. Kermani P., Rafii D., Jin D.K. et al. Neurotrophins promote revascularization by local recruitment of TrkB+ endothelial cells and systemic mobilization of hematopoietic progenitors. J Clin Invest. 2005; 115(3): 653–63. DOI: 10.1172/JCI22655.
70. Kesslak J.P., Chuanq K.R., Berchtold N.C. Spatial learning is delayed and brain-derived neurotrohpic factor mRNA expression inhibited by administration of MK-801 in rats. Neurosci. Lett. 2003; 353: 2: 95–8.
71. Kimura A., Namekata K., Guo X. et al. Neuroprotection, growth factors and BDNF-TrkB signalling in retinal degeneration. Int. J. Mol.Sci. 2016; 17(9): pii: E1584. DOI: 10.3390/ijms17091584.
72. Kiprianova I., Freiman T.M., Desiderato S. et al. Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death and glial activation after global ischemia in the rat. J.Neurosci. Res. 1999; 56 (1): 21–7. DOI: 10.1002/(SICI)10974547(19990401)56:1<21::AID-JNR3>3.0.CO;2-Q.
73. Knable M.B., Barci B.M., Webster M.J. et al. Molecular abnormalities of the hippocampus in severe psychiatric illness: postmortem findings from the Stanley Neuropathology Consortium. Mol. Psychiatr. 2004; 9: 609–20.
74. Koenig H.G. Depression in hospitalized older patients with congestive heart failure. Gen Hosp Psychiatry 1998; 20: 29–43.
75. Koponen E., Võikar V., Riekki R. et al. Transgenic mice overexpressing the full-length neurotrophin receptor TrkB exhibit increased activation of the TrkB-PLCgamma pathway, reduced anxiety, and facilitated learning. Mol. Cell. Neurosci. 2004; 26(1): 166–81.
76. Korte M., Carroll P., Wolf E. et al. Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brainderived neurotrophic factor. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. 1995; 92: 19: 8856–60.
77. Korte M., Griesbeck O., Gravel C. et al. Virus-mediated gene transfer into hippocampal CA1 region restores long-term potentiation in brain-derived neurotrophic factor mutant mice. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1996; 93(22): 12547–52.
78. Kraemer B.R., Yoon S.O., Carter B.D. The biological functions and signaling mechanisms of the p75 neurotrophin receptor. Handb. Exp.Pharmacol. 2014; 220: 121–64.
79. Larpthaveesarp A., Ferriero D.M., Gonzalez F.F. Growth factors for the treatment of ischemic brain injury (growth factor treatment). Brain Sci. 2015; 5(2): 165–77. DOI: 10.3390/brainsci5020165.
80. Lavine K.J., Sierra O.L. Skeletal muscle inflammation and atrophy in heart failure. Heart Fail Rev. 2017; 22(2): 179–89. DOI: 10.1007/s10741-016-9593-0.
81. Lee H.W., Ahmad M., Wang H.W., Leenen F.H. Effects of exercise training on brain derived neurotrophic factor in skeletal muscle and heart of rats post myocardial infarction. Exp Physiol. 2017; 102: 314–28.
82. Lee T.H., Yang J.T., Ko Y.S. et al. Influence of ischemic preconditioning on levels of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and their high-affinity receptors in hippocampus following forebrain ischemia. Brain Res. 2008; 1187: 1–11. DOI:10.1016/j.brainres.2007.09.078.
83. Levy M.J.F., Boulle F., Steinbusch H.W. et al. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. Psychopharmacology (Berl). 2018; 235(8): 2195–2220. DOI: 10.1007/s00213-018-4950-4.
84. Li S.T., Pan J., Hua X.M. et al. Endothelial nitric oxide synthase protects neurons against ischemic injury through regulation of brain-derived neurotrophic factor expression. CNS Neurosci Ther. 2014; 20(2): 154–64. DOI: 10.1111/cns.12182.
85. Lindholm J.S.O., Castrén E. Mice with altered BDNF signaling as models for mood disorders and antidepressant effects. Frontiers in Behav. Neurosci. 2014; 8: 143. DOI:10.3389/fnbeh.2014.00143.
86. Liu C., Chan C.B., Ye K. 7,8-dihydroxyflavone, a small molecular TrkB agonist, is useful for treating various BDNF-implicated human disorders. Transl. Neurodegener. 2016; 5: 2. DOI: 10.1186/s40035-015-0048-7. PMID: 26740873 18.
87. Liu Y., Sun L., Huan Y., Zhao H. and Deng J. Application of bFGF and BDNF to improve angiogenesis and cardiac function. J Surg Res. 2006; 136: 85–91.
88. Lu B. Acute and gradual increases in BDNF concentration elicit distinct signaling and functions in neurons. Nat Neurosci. 2010; 13: 302–9.
89. Luo J., Zheng H., Zhang L. et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves functional recovery by enhancing neurogenesis and activating BDNF/TrkB signaling in ischemic rats. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18(2): pii: E455. DOI: 10.3390/ijms18020455.
90. Lyons W.E., Mamounas L.A., Ricaurte G.A. et al. Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1999; 96: 15239–44.
91. Maisonpierre P.C., Le Beau M.M., Espinosa R. et al. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations. Genomics. 1991; 10(3): 558–68. DOI: 10.1016/0888-7543(91)90436-i.
92. Majeed B., Tawinwung S., Eberson L.S. et al. Interleukin-2/Anti-Interleukin-2 Immune Complex Expands

Regulatory T Cells and Reduces Angiotensin II-Induced Aortic Stiffening. Int J Hypertens. 2014; 2014: 126365. DOI: 10.1155/2014/126365.
93. Maricle R.A., Hosenpud J.D., Norman D.J. et al. Depression in patients being evaluated for heart transplantation. Gen Hosp Psychiatry. 1989; 11: 418–24. sullivan
94. Marosi K., Mattson M.P. Hold the salt: vasopressor role for BDNF. Cell Metab. 2015; 21 (4): 509–10.
95. Masi G., Brovedani P. The Hippocampus, Neurotrophic Factors and Depression. Possible implications for the pharmacotherapy of depression. CNS Drugs. 2011; 25(11): 913–32.
96. Merlio J.P., Ernfors P., Jaber M., Persson H. Molecular cloning of rat trkC and distribution of cells expressing messenger RNAs for members of the trk family in the rat central nervous system. Neurosci. 1992; 51: 513–32.
97. Mokhtari T., Akbari M., Malek F. et al. Improvement of memory and learning by intracerebroventricular microinjection of T3 in rat model of ischemic brain stroke mediated by upregulation of BDNF and GDNF in CA1 hippocampal region. Daru. 2017; 25 (1): 4. DOI:10.1186/s40199-017-0169-x.
98. Monteggia L.M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. Pharmacol. Rev. 2012; 64: 2: 238–58.
99. Monteggia L.M., Barrot M., Powell C.M. et al. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2004; 101: 10827–32.
100. Morganti-Kossmann M.C., Yan E., Bye N. Animal models of traumatic brain injury: is there an optimal model to reproduce human brain injury in the laboratory? Injury. 2010; 41(1): S10–13.
101. Munoz M.J., Kumar R.G., Oh B.M. et al. Cerebrospinal fluid cortisol mediates brain-derived neurotrophic factor relationships to mortality after severe TBI: a prospective cohort study. Front. Mol. Neurosci. 2017; 10: 44. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00044.
102. Musselman D.L., Evans D.L., Nemeroff C.B. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. Arch Gen Psychiatry 1998; 55: 580–92.
103. Nakahashi T., Fujimura H., Altar C.A. et al. Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain derived neurotrophic factor. FEBS Lett. 2000; 470: 113–7.
104. Naumenko V.S., Kondaurova E.M., Bazovkina D.V. et al. Effect of brain-derived neurotrophic factor on behavior and key members of the brain seretonon system in genetically predisposed to behavioral disorders mouse strains. Neurosci. 2012; 214: 59–67.
105. Ning F., Sabine H., Guangshuo Z. et al. Constitutive BDNF/TrkB signaling is required for normal cardiac contraction and relaxation. Proc Natl Acad Sci USA. 2015; 112: 1880–5.
106. Numata S., Ueno S., Iga J. et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism in schizophrenia is associated with age at onset and symptoms. Neurosci. Lett. 2006; 401: 1–5.
107. Okada S., Yokoyama M., Toko H. 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): 1902–9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.248930.
108. Ostrova I.V., Avrushchenko M.Sh., Golubev A.M., Golubeva N.V. The contribution of brain-derived neurotrophic factor (bdnf) and its trkb receptor to hippocampal neuron resistance to ischemia-reperfusion (experimental study). General Reanimatology. 2018; 14(6): 41–50.
109. Ostrova I.V., Golubeva N.V., Kuzovlev A.N., Golubev A.M. Prognostic value and therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor (bdnf) in brain injuries (review). General Reanimatology. 2019; 15(1): 70–86.
110. Patapoutian A., Reichardt L.F. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. Current Opinion in Neurobiology. 2001; 11(3): 272–80.
111. Penninx B.W.J.H., Beekman A.T.F., Honig A. et al. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 221–7.
112. Pillai A. Decreased BDNF Levels in CSF of drug-naive first-episode psychotic subjects: correlation with plasma BDNF and psychopathology. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2010; 13(4): 535–9.
113. Pinho R. A., Aguiar A. S., Radák Z. Effects of resistance exercise on cerebral redox regulation and cognition: An interplay between muscle and brain. Antioxidants. 2019; 8(11): 529.
114. Polyakova M., Stuke K., Schuemberg K. et al. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. J. Affect. Disord. 2015; 174: 432–40.
115. Povarnina P., Gudasheva T.A., Seredenin S.B. Dimeric dipeptide mimetics of NGF and BDNF are promising agents for post-stroke therapy. JBiSE. 2018; 11(5): 100–107. DOI: 10.4236/jbise.2018.115009 19.
116. Prigent Tessier A., Quirié A., Maguin Gaté K. et al. Physical training and hypertension have opposite effects on endothelial brain derived neurotrophic factor expression. Cardiovasc Res. 2013; 100: 374–82.
117. Rattiner L.M., Davis M., French C.T., Ressler K.J. Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor B involvement in amygdaladependent fear conditioning. J. Neurosci. 2004; 24: 4796–4806.
118. Rauchhaus M., Doehner W., Francis D.P. et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. Circulation. 2000; 102: 3060–7.
119. Ribases M., Gratacos M., Fernandez-Aranda F. et al. Association of BDNF with restricting anorexia ner-

vosa and minimum body mass index: a family-based association study of eight European populations. Eur. J. Hum. Genet. 2005; 13: 428–434.
120. Sangiovanni E., Brivio P., Dell'Agli M., Calabrese F. Botanicals as modulators of neuroplasticity: focus on BDNF. Neural. Plast. 2017; 2017: 5965371. DOI: 10.1155/2017/5965371.
121. Schäbitz W.R., Sommer C., Zoder W. et al. Intravenous brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size and counterregulates Bax and Bcl-2 expression after temporary focal cerebral ischemia. Stroke. 2000; 31 (9): 2212–7. DOI: 10.1161/01.STR.31.9.
122. Schober M.E., Block B., Requena D.F. et al. Developmental traumatic brain injury decreased brain derived neurotrophic factor expression late after injury. Metab. Brain Dis. 2012; 27(2): 167–73.
123. Schwartz P.M., Borghesani P.R., Levy R.L. et al. Abnormal cerebellar development and foliation in BDNF (-/-) mice reveals a role for neurotrophins in CNS patterning. Neuron. 1997; 19(2): 269–81.
124. Shirayama Y., Chen A.C., Nakagawa S. et al. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. J. Neurosci. 2002; 22: 3251–61.
125. Soliman F., Glatt C.E., Bath K.G. et al. A genetic variant BDNF polymorphism alters extinction learning in both mouse and human. Science. 2010; 327: 863–6.
126. Suliman S., Hemmings S.M.J., Seedat S. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and meta-regression analysis. Frontiers in Integrative Neurosci. 2013; 7: 55. DOI:10.3389/fnint.2013.00055.
127. Sullivan M.D., Levy W.C., Spertus J.A., Russo J.E. Six-month heart failure outcomes: role of depression in a tertiary care sample. Circulation 2002; 106: 14.
128. Sullivan M.D., Newton K.A., Spertus J.A., Russo J. Six-month heart failure outcomes: role of depression in an elderly primary care sample. Circulation. 2002; 106: 13.
129. Swardfager W., Herrmann N., Marzolini S. et al. Brain derived neurotrophic factor, cardiopulmonary fitness and cognition in patients with coronary artery disease. Brain Behav Immun. 2011; 25: 1264–71.
130. Takeshima Y., Nakamura M., Miyake H. et al. Neuroprotection with intraventricular brain-derived neurotrophic factor in rat venous occlusion model. Neurosurgery. 2011; 68(5): 1334–41. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31820c048e.
131. Tecuatl C., Herrrera-López G., Martín-Ávila A. et al. TrkB-mediated activation of the phosphatidylinositol-3-kinase/Akt cascade reduces the damage inflicted by oxygen-glucose deprivation in area CA3 of the rat hippocampus. Eur. J. Neurosci. 2018; 47(9): 1096–1109. DOI: 10.1111/ejn.13880. PMID: 29480936.
132. Thavendiranathan P., Verhaert D., Kendra K.L., Raman S.V. Fulminant myocarditis owing to high-dose interleukin-2 therapy for metastatic melanoma. Br J Radiol. 2011; 84(1001): e99–102. DOI: 10.1259/bjr/13448473.
133. Tikhova M., Kulikov A.V. Antidepressant-like effects of central BDNF administration in mice of antidepressant sensitive catalepsy (ASC) strain. Chin J. Physiol. 2012; 55(4): 284–93.
134. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). J Am Coll Cardiol. 1996; 27: 1201–6.
135. Ustun T.B., Sartorius N., eds. Mental illness in general health practice: An international study. Chichester: John Wiley and Sons; 1995.
136. Vasan R.S., Sullivan L.M., Roubenoff R. et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. Circulation. 2003; 107: 1486–91.
137. Wang B.L., Jin H., Han X.Q. et al. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in exercise induced cardioprotection of post-myocardial infarction rats. Int J Mol Med. 2018; 42(5): 2867–80. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3841.
138. Wang H., Hou L., Kwak D. et al. Increasing Regulatory T Cells With Interleukin-2 and Interleukin-2 Antibody Complexes Attenuates Lung Inflammation and Heart Failure Progression. Hypertension. 2016; 68(1): 114–22. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07084.
139. Weickert C.S., Hyde T.M., Lipska B.K. et al. Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. Mol. Psychiatry 2003; 8: 592–610.
140. Wu C.H., Hung T.H., Chen C.C. et al. Post-injury treatment with 7,8-dihydroxyflavone, a TrkB receptor agonist, protects against experimental traumatic brain injury via PI3K/Akt signaling. PLoS One. 2014; 9(11): e113397. DOI: 10.1371/journal.pone. 0113397.
141. Wu H.B., Shao K., Wang Y.C. 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.
142. Xu B., Gottschalk W., Chow A. et al. The role of brain-derived neurotrophic factor receptors in the mature hippocampus: modulation of long-term potentiation through a presynaptic mechanism involving trkB. J. Neurosci. 2000; 20: 18: 6888–97.
143. Zheng K., Zhang Q., Sheng Z., Li Y., Lu H. Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF) Protects Myocardial Cells from Oxygen Glucose Deprivation (OGD)/Re-Oxygenation via Activation of Akt-Nrf2 Signaling. Cell Physiol Biochem. 2018; 51: 1852–62.
144. Zhu S.W., Yee B.K., Nyffeler M. et al. Influence of differential housing on emocional behavior and neu-

rotrophin levels in mice. Behav. Brain Res. 2006; 169: 10–20.
145. Zigelstein R.C., Bush D.E., Fauerbach J.A. Depression, adherence behavior, and coronary disease outcomes. Arch Intern Med. 1998; 158: 808–9.
146. Zoladz J.A., Pilc A: The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: From animal to human studies. J Physiol Pharmacol. 2010; 61: 533–41.

REFERENCES

1. Alyautdin R.N., Romanov B.K., Lepakhin V.K. i dr. Rekombinantnyy neyrotroficheskiy faktor golovnogo mozga (brain derived nerve factor; BDNF): panatseya dlya mozga? [Recombinant brain derived nerve factor (BDNF): a panacea for the brain?]Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie. 2014; 2: 22–30. (in Russian).
2. Gudasheva T.A., Povarnina P.Yu., Volkova A.A. i dr. Dipeptidnyy mimetik faktora rosta nervov stimuliruet neyrogenez i sinaptogenez v gippokampe i striatume vzroslykh krys s fokal'noy tserebral'noy ishemiey. [A nerve growth factor dipeptide mimetic stimulates neurogenesis and synaptogenesis in the hippocampus and striatum of adult rats with focal cerebral ischemia]. Acta Naturae (russkoyazychnaya versiya). 2019; 11 (3(42)): 31–7. (in Russian).
3. Gudasheva T.A., Tarasyuk A.V., Povarnina P.Yu., Seredenin S.B. Mozgovoy neyrotroficheskiy faktor i ego nizkomolekulyarnye mimetiki. [Brain-derived neurotrophic factor and its low-molecular mimetics]. Farmakokinetika i farmakodinamika. 2017; (3): 3–13. (in Russian).
4. Korobtsov A.V., Kalinichenko S.G., Matveeva N.Yu. Kharakteristika neyrotrofinov i ikh lokalizatsiya v neokortekse krys pri ostroy eksperimental'noy ishemii. [Characterization of neurotrophins and their localization in the neocortex of rats with acute experimental ischemia]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2018; 4: 235–41. (in Russian).
5. Krasnova V.N. red. Depressiya i somaticheskie rasstroystva. Obrazovatel'naya programma po depressivnym rasstroystvam. [Depression and somatic disorders. Depressive Disorders Education Program] M.: Vsemirnaya psikhiatricheskaya organizatsiya; 2008. (in Russian).
6. Kryzhanovskaya S.Yu., Zapara M.A., Glazachev O.S. Neyrotrofiny i adaptatsiya k sredovym stimulam: vozmozhnosti rasshireniya "terapevticheskogo potentsiala"(kratkiy obzor). [Neurotrophins and adaptation to environmental stimuli: opportunities for expanding "therapeutic capacity" (mini-review)]. Vestnik Mezhdunarodnoy akademii nauk (Russkaya sektsiya). 2020; (1): 36–43. (in Russian).
7. Kulaga E.A., Gavrilova S.A., Buravkov S.V., Koshelev V.B. Dinamika ekspressii mozgovogo neyrotroficheskogo faktora (BDNF) v kore golovnogo mozga krys i vliyanie preparata «Semaks» na ego produktsiyu pri modelirovanii ishemicheskogo insul'ta. [Dynamics of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in the rats cerebral cortex and the effect of the drug «Semax» for BDNF production after ischemic stroke]. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya. 2013; 12(3): 39–46. (in Russian).
8. Popova N.K., Il'chibaeva T.V., Naumenko V.S. Neyrotroficheskie faktory (Bdnf, Gdnf) i serotoninergicheskaya sistema mozga. [Neurotrophic factors (bdnf, gdnf) and the serotonergic system]. Biokhimiya. 2017; 82(3): 449–59. (in Russian).
9. Serebryanaya N.B., Lipatova L.V., Sivakova N.A., Vasilenko A.V. Rekombinantnyy interleykin IL-2 cheloveka kak agent antiepilepticheskoy terapii. [The recombinant human interleukin-2 (IL-2) as the agent of antiepileptic therapies]. Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal. 2014; 8(3): 723–26. (in Russian).
10. Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakutseni P.P. Trombotsity i neyrovospalenie. Chast' 1: Trombotsity kak regulyatory neyrovospaleniya i neyroreparatsii. [Cytokines and Inflammation]. Tsitokiny i vospalenie. 2017; 16(4): 5–12. (in Russian).
11. Acheson A., Conover J.C., Fandl J.P. et al. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. Nature. 1995; 374(6521): 450–3. DOI: 10.1038/374450a0
12. Alexander N., Osinsky R., Schmitz A. et al. The BDNF Val66Met polymorphism affects HPA-axis reactivity to acute stress. Psychoneuroendocrinology. 2010; 35(6): 949–53.
13. Alonso M., Vianna M.R., Depino A.M. et al. BDNF-triggered events in the rat hippocampus are required for both short- and long-term memory formation. Hippocampus. 2002; 12(4): 551–60.
14. Anderson K.D., Alderson R.F., Altar C.A. et al. Differential distribution of exogenous BDNF, NGF, and NT-3 in the brain corresponds to the relative abundance and distribution of high-affinity and low-affinity neurotrophin receptors. J. Comp. Neurol. 1995; 357: 296–317.
15. Autry A.E., Monteggia L.M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. Pharmacol. Rev. 2012; 64: 2: 238–58.
16. Bakhshi H., Varadarajan V., Ambale-Venkatesh B. et al. Association of soluble interleukin-2 receptor α and tumour necrosis factor receptor 1 with heart failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. ESC Heart Fail. 2020; 7(2): 639–44. DOI: 10.1002/ehf2.12623.
17. Barde Y.A., Davies A.M., Johnson J.E. et al. Brain-derived neurotrophic factor. Prog Brain Res. 1987; 71: 185–9.

18. Barefoot J.C., Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. Circulation 1996; 93: 1976–80.
19. Bath K.G., Lee F.S. Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function. Cogn. Affect Behav. Neurosci. 2006; 6: 1: 79–85.
20. Berretta A., Tzeng Y.C., Clarkson A.N. Post-stroke recovery: the role of activity-dependent release of brain-derived neurotrophic factor. Expert. Rev. Neurother. 2014; 14(11): 1335–44. DOI: 10.1586/14737175.2014.969242.
21. Bibel M., Hoppe E., Barde Y.A. Biochemical and functional interactions between the neurotrophin receptors trk and p75(NTR). EMBO J. 1999; 18(3): 616–22.
22. Binder D.K., Scharfman H.E. Brain-derived neurotrophic factor. Growth Factors. 2004; 22(3): 123–31. DOI: 10.1080/08977190410001723308
23. Budni J., Bellettini-Santos T., Mina F. et al. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. Aging Dis. 2015; 6(5): 331–41. DOI: 10.14336/AD.2015.0825.
24. Cai J., Hua F., Yuan L. et al. Potential therapeutic effects of neurotrophins for acute and chronic neurological diseases. BioMed Res. Int. 2014; 2014: 601084. DOI: 10.1155/2014/601084.
25. Cao L., Zhang L., Chen S. et al. BDNF mediated migration of cardiac microvascular endothelial cells is impaired during ageing. J Cell Mol Med. 2012; 16: 3105–15.
26. Carney R.M., Freedland K.E., Eisen S.A. et al. Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. Health Psychology. 1995; 14(1): 88–90. DOI: 10.1037/0278-6133.14.1.88
27. Centers for Disease Control and Prevention. Changes in mortality from heart failure—United States, 1980–1995. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1998; 47(30): 633–67.
28. Chacón-Fernández P., Säuberli K., Colzani M. et al. Brain-derived neurotrophic factor in megakaryocytes. J. Biol. Chem. 2016; 291(19): 9872–81.
29. Chen A.I., Xiong L.J., Tong Y.U., Mao M. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury. Biomed. Rep. 2013; 1(2): 167—76. DOI: 10.3892/br.2012.48.
30. Choi Y., Kang S.G., Kam K.Y. Changes in the BDNF-immunopositive cell population of neocortical layers I and II/III after focal cerebral ischemia in rats. Brain Res. 2015; 1605: 76–82. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.02.007.
31. Cirulli A., Berry A., Chiarotti F., Alleva E. Intrahippocampal administration of BDNF in adult rats affects short-term behavioral plasticity in the Morris water maze and performance in the elevated plus-maze. Hippocampus. 2004; 14(7): 802–7.
32. Cui X., Chopp M., Zacharek A. et al. Endothelial nitric oxide synthase regulates white matter changes via the BDNF/TrkB pathway after stroke in mice. PLoS One. 2013; 8: e80358.
33. de la Tremblaye P.B., Benoit S.M., Schock S., Plamondon H. CRHR1 exacerbates the glial inflammatory response and alters BDNF/TrkB/pCREB signaling in a rat model of global cerebral ischemia: implications for neuroprotection and cognitive recovery. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2017; 79(PtB): 234–48. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.021.
34. Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M. et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). Circulation. 2001; 103: 2055–59.
35. Dmitrzak-Weglarz M., Skibinska M., Slopien A. et al. BDNF Met66 allele is associated with anorexia nervosa in the Polish population. Psychiatr. Genet. 2007; 17: 245–6.
36. Donovan M.J., Lin M.I., Wiegn P. et al. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization. Development. 2000; 127: 4531–40.
37. Dwivedi Y. Involvement of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Late-Life Depression. Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2013; 21(5): 433–49.
38. Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H. et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. Cell. 2003; 112(2): 257–69.
39. Ernfors P., Lee K.F., Jaenisch R. Mice lacking brain-derived neurotrophic factor develop with sensory deficits. Nature. 1994; 368(6467): 147–50.
40. Fahimi A., Baktir M.A., Moghadam S. et al. Physical exercise induces structural alterations in the hippo-1campal astrocytes: exploring the role of BDNFTrkB signaling. Brain Struct. Funct. 2017; 222(4): 1797–1808. DOI:10.1007/s00429-016-1308-8.
41. Failla M.D., Conley Y.P., Wagner A.K. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in traumatic brain injuryrelated mortality: interrelationships between genetics and acute systemic and central nervous system BDNF profiles. Neurorehabil. Neural. Repair, 2016; 30(1): 83–93.
42. Ferrari R., Bachetti T., Confortini R. et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. Circulation. 1995; 92: 1479–86.
43. Ferrer I., López E., Pozas E. et al. Multiple neurotrophic signals converge in surviving CA1 neurons of the gerbil hippocampus following transient forebrain ischemia. J. Comp. Neurol. 1998; 394(4): 416–30. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9861(19980518)394:4<416:AIDCNE2>3.0.CO;2-4.
44. Figlewicz D.P. Endocrine regulation of neurotransmitter transport. Epilepsy Res. 1999; 37: 203–10.
45. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression following myocardial infarction: impact of 6-month survival. JAMA. 1993; 270: 1819–25.

46. Freedland K.E., Carney R.M., Rich M.W. et al. Depression in elderly patients with heart failure. J Geriatric Psychiary. 1991; 24: 59–71.
47. Frisén J., Verge V.M., Fried K. et al. Characterization of glial trkB receptors: Differential response to injury in the central and peripheral nervous systems. Proc Natl Acad Sci USA. 1993; 90: 4971–5.
48. Fukushima A., Kinugawa S., Homma T. et al. Decreased serum brain derived neurotrophic factor levels are correlated with exercise intolerance in patients with heart failure. Int J Cardiol. 2013; 168(5): e142–4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.073.
49. Fulgenzi G., Tomassoni Ardori F., Babini L. et al. BDNF modulates heart contraction force and long term homeostasis through truncated TrkB.T1 receptor activation. J Cell Biol. 2015; 210: 1003–12.
50. Glassman A.H., Shapiro P.A. Depression and the course of coronary artery disease. Am J Psychiatry. 1998; 155: 4–11.
51. Gottmann K., Mittmann T., Lessmann V. BDNF signaling in the formation, maturation and plasticity of glutamatergic and GABAergic synapses. Experimental Brain Research. 2009; 199: 203–34. DOI: 10.1007/s00221-009-1994-z
52. Guo W., Ji Y., Wang S., Sun Y. and Lu B. Neuronal activity alters BDNF TrkB signaling kinetics and downstream functions. J Cell Sci. 2014; 127: 2249–60.
53. Hashimoto K., Koizumi H., Nakazato M. et al. Role of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders: recent findings and its pathophysiological implications. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2005; 29: 499–504.
54. Hong J., Yifei C., Bilei W. et al. Association between brain derived neurotrophic factor and von Willebrand factor levels in patients with stable coronary artery disease. BMC Cardiovasc Disord. 2018; 18: 23. DOI: 10.1186/s12872-018-0762-z
55. Hoshaw B.A., Malberg J.E., Lucki I. Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. Brain Res. 2005; 1037: 204–8.
56. Hu Y., Russek S.J. BDNF and the diseased nervous system: a delicate balance between adaptive and pathological processes of gene regulation. J. Neurochem. 2008; 105: 1–17.
57. Huang E.J., Reichardt L.F. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. Ann Rev Neurosci. 2001; 24: 677–736.
58. Huang G.J., Herbert J. The role of 5-HT1A receptors in the proliferation and survival of progenitor cells in the dentate gyrus of the adult hippocampus and their regulation by corticoids. Neurosci. 2005; 135: 803–13.
59. Huang W., Meng F., Cao J. et al. Neuroprotective role of exogenous brain-derived neurotrophic factor in hypoxia-hypoglycemia-induced hippocampal neuron injury via regulating Trkb/MiR134 signaling. J. Mol. Neurosci. 2017; 62(1): 35–42. DOI: 10.1007/s12031-017-0907-z.
60. Jiang C., Salton R. The Role of Neurotrophins in Major Depressive Disorder. Transl. Neurosci. 2013; 4(1): 46–58.
61. Jiang Y., Wei N., Lu T. et al. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats. Neuroscience. 2011; 172: 398–405. DOI:10.1016/j.neuroscience.2010.10.054.
62. Jin H., Chen Y., Wang B. et al. Association between brain derived neurotrophic factor and von Willebrand factor levels in patients with stable coronary artery disease. BMC Cardiovasc Disord. 2018; 18: 23.
63. Jones K.R., Farinas I., Backus C., Reichardt L.F. Targeted disruption of the BDNF gene perturbs brain and sensory neuron development but not motor neuron development. Cell. 1994; 76(6): 989–99.
64. Kaess B.M., Preis S.R., Lieb W. 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
65. Kapadia S.R., Oral H., Lee J. et al. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor-alpha gene and protein expression in adult feline myocardium. Circ Res. 1997; 81: 187–95.
66. Kapadia S.R., Yakoob K., Nader S. et al. Elevated circulating levels of serum tumor necrosis factor-alpha in patients with hemodynamically significant pressure and volume overload. J Am Coll Cardiol. 2000; 36: 208–12.
67. Kaplan D.R., Miller F.D. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. Current Opinion in Neurobiology. 2000; 10(3): 381–91.
68. Karege F., Vaudan G., Schwald M. et al. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. Mol. Brain Res. 2005; 136(1-2): 29–37.
69. Kermani P., Rafii D., Jin D.K. et al. Neurotrophins promote revascularization by local recruitment of TrkB+ endothelial cells and systemic mobilization of hematopoietic progenitors. J Clin Invest. 2005; 115(3): 653–63. DOI: 10.1172/JCI22655
70. Kesslak J.P., Chuanq K.R., Berchtold N.C. Spatial learning is delayed and brain-derived neurotrohpic factor mRNA expression inhibited by administration of MK-801 in rats. Neurosci. Lett. 2003; 353: 2: 95–8.
71. Kimura A., Namekata K., Guo X. et al. Neuroprotection, growth factors and BDNF-TrkB signalling in retinal degeneration. Int. J. Mol.Sci. 2016; 17(9): pii: E1584. DOI: 10.3390/ijms17091584.
72. Kiprianova I., Freiman T.M., Desiderato S. et al. Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death and glial activation after global ischemia in the rat. J.Neurosci. Res. 1999; 56 (1): 21–7. DOI:

10.1002/(SICI)10974547(19990401)56:1<21::AID-JNR3>3.0.CO;2-Q.

73. Knable M.B., Barci B.M., Webster M.J. et al. Molecular abnormalities of the hippocampus in severe psychiatric illness: postmortem findings from the Stanley Neuropathology Consortium. Mol. Psychiatr. 2004; 9: 609–20.
74. Koenig H.G. Depression in hospitalized older patients with congestive heart failure. Gen Hosp Psychiatry 1998; 20: 29–43.
75. Koponen E., Võikar V., Riekki R. et al. Transgenic mice overexpressing the full-length neurotrophin receptor TrkB exhibit increased activation of the TrkB-PLCgamma pathway, reduced anxiety, and facilitated learning. Mol. Cell. Neurosci. 2004; 26(1): 166–81.
76. Korte M., Carroll P., Wolf E. et al. Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brainderived neurotrophic factor. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. 1995; 92: 19: 8856–60.
77. Korte M., Griesbeck O., Gravel C. et al. Virus-mediated gene transfer into hippocampal CA1 region restores long-term potentiation in brain-derived neurotrophic factor mutant mice. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1996; 93(22): 12547–52.
78. Kraemer B.R., Yoon S.O., Carter B.D. The biological functions and signaling mechanisms of the p75 neurotrophin receptor. Handb. Exp.Pharmacol. 2014; 220: 121–64.
79. Larpthaveesarp A., Ferriero D.M., Gonzalez F.F. Growth factors for the treatment of ischemic brain injury (growth factor treatment). Brain Sci. 2015; 5(2): 165–77. DOI: 10.3390/brainsci5020165.
80. Lavine K.J., Sierra O.L. Skeletal muscle inflammation and atrophy in heart failure. Heart Fail Rev. 2017; 22(2): 179–89. DOI: 10.1007/s10741-016-9593-0.
81. Lee H.W., Ahmad M., Wang H.W., Leenen F.H. Effects of exercise training on brain derived neurotrophic factor in skeletal muscle and heart of rats post myocardial infarction. Exp Physiol. 2017; 102: 314–28.
82. Lee T.H., Yang J.T., Ko Y.S. et al. Influence of ischemic preconditioning on levels of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and their high-affinity receptors in hippocampus following forebrain ischemia. Brain Res. 2008; 1187: 1–11. DOI:10.1016/j.brainres.2007.09.078.
83. Levy M.J.F., Boulle F., Steinbusch H.W. et al. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. Psychopharmacology (Berl). 2018; 235(8): 2195–2220. DOI: 10.1007/s00213-018-4950-4.
84. Li S.T., Pan J., Hua X.M. et al. Endothelial nitric oxide synthase protects neurons against ischemic injury through regulation of brain-derived neurotrophic factor expression. CNS Neurosci Ther. 2014; 20(2): 154–64. DOI: 10.1111/cns.12182.
85. Lindholm J.S.O., Castrén E. Mice with altered BDNF signaling as models for mood disorders and antidepressant effects. Frontiers in Behav. Neurosci. 2014; 8: 143. DOI:10.3389/fnbeh.2014.00143.
86. Liu C., Chan C.B., Ye K. 7,8-dihydroxyflavone, a small molecular TrkB agonist, is useful for treating various BDNF-implicated human disorders. Transl. Neurodegener. 2016; 5: 2. DOI: 10.1186/s40035-015-0048-7. PMID: 26740873 18.
87. Liu Y., Sun L., Huan Y., Zhao H. and Deng J. Application of bFGF and BDNF to improve angiogenesis and cardiac function. J Surg Res. 2006; 136: 85–91.
88. Lu B. Acute and gradual increases in BDNF concentration elicit distinct signaling and functions in neurons. Nat Neurosci. 2010; 13: 302–9.
89. Luo J., Zheng H., Zhang L. et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves functional recovery by enhancing neurogenesis and activating BDNF/TrkB signaling in ischemic rats. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18(2): pii: E455. DOI: 10.3390/ijms18020455.
90. Lyons W.E., Mamounas L.A., Ricaurte G.A. et al. Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1999; 96: 15239–44.
91. Maisonpierre P.C., Le Beau M.M., Espinosa R. et al. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations. Genomics. 1991; 10(3): 558–68. DOI: 10.1016/0888-7543(91)90436-i
92. Majeed B., Tawinwung S., Eberson L.S. et al. Interleukin-2/Anti-Interleukin-2 Immune Complex Expands Regulatory T Cells and Reduces Angiotensin II-Induced Aortic Stiffening. Int J Hypertens. 2014; 2014: 126365. DOI: 10.1155/2014/126365.
93. Maricle R.A., Hosenpud J.D., Norman D.J. et al. Depression in patients being evaluated for heart transplantation. Gen Hosp Psychiatry. 1989; 11: 418–24. sullivan.
94. Marosi K., Mattson M.P. Hold the salt: vasopressor role for BDNF. Cell Metab. 2015; 21 (4): 509–10.
95. Masi G., Brovedani P. The Hippocampus, Neurotrophic Factors and Depression. Possible implications for the pharmacotherapy of depression. CNS Drugs. 2011; 25(11): 913–32.
96. Merlio J.P., Ernfors P., Jaber M., Persson H. Molecular cloning of rat trkC and distribution of cells expressing messenger RNAs for members of the trk family in the rat central nervous system. Neurosci. 1992; 51: 513–32.
97. Mokhtari T., Akbari M., Malek F. et al. Improvement of memory and learning by intracerebroventricular microinjection of T3 in rat model of ischemic brain stroke mediated by upregulation of BDNF and GDNF in CA1 hippocampal region. Daru. 2017; 25 (1): 4. DOI: 10.1186/s40199-017-0169-x.

98. Monteggia L.M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. Pharmacol. Rev. 2012; 64: 2: 238–58.
99. Monteggia L.M., Barrot M., Powell C.M. et al. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2004; 101: 10827–32
100. Morganti-Kossmann M.C., Yan E., Bye N. Animal models of traumatic brain injury: is there an optimal model to reproduce human brain injury in the laboratory? Injury. 2010; 41(1): S10–13.
101. Munoz M.J., Kumar R.G., Oh B.M. et al. Cerebrospinal fluid cortisol mediates brain-derived neurotrophic factor relationships to mortality after severe TBI: a prospective cohort study. Front. Mol. Neurosci. 2017; 10: 44. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00044.
102. Musselman D.L., Evans D.L., Nemeroff C.B. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. Arch Gen Psychiatry 1998; 55: 580–92.
103. Nakahashi T., Fujimura H., Altar C.A. et al. Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain derived neurotrophic factor. FEBS Lett. 2000; 470: 113–7.
104. Naumenko V.S., Kondaurova E.M., Bazovkina D.V. et al. Effect of brain-derived neurotrophic factor on behavior and key members of the brain seretonon system in genetically predisposed to behavioral disorders mouse strains. Neurosci. 2012; 214: 59–67.
105. Ning F., Sabine H., Guangshuo Z. et al. Constitutive BDNF/TrkB signaling is required for normal cardiac contraction and relaxation. Proc Natl Acad Sci USA. 2015; 112: 1880–5.
106. Numata S., Ueno S., Iga J. et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism in schizophrenia is associated with age at onset and symptoms. Neurosci. Lett. 2006; 401: 1–5.
107. Okada S., Yokoyama M., Toko H. 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): 1902–9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.248930.
108. Ostrova I.V., Avrushchenko M.Sh., Golubev A.M., Golubeva N.V. The contribution of brain-derived neurotrophic factor (bdnf) and its trkb receptor to hippocampal neuron resistance to ischemia-reperfusion (experimental study). General Reanimatology. 2018; 14(6): 41–50.
109. Ostrova I.V., Golubeva N.V., Kuzovlev A.N., Golubev A.M. Prognostic value and therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor (bdnf) in brain injuries (review). General Reanimatology. 2019; 15(1): 70–86.
110. Patapoutian A., Reichardt L.F. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. Current Opinion in Neurobiology. 2001; 11(3): 272–80.
111. Penninx B.W.J.H., Beekman A.T.F., Honig A. et al. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 221–7.
112. Pillai A. Decreased BDNF Levels in CSF of drug-naive first-episode psychotic subjects: correlation with plasma BDNF and psychopathology. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2010; 13(4): 535–9.
113. Pinho R. A., Aguiar A. S., Radák Z. Effects of resistance exercise on cerebral redox regulation and cognition: An interplay between muscle and brain. Antioxidants. 2019; 8(11): 529.
114. Polyakova M., Stuke K., Schuemberg K. et al. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. J. Affect. Disord. 2015; 174: 432–40.
115. Povarnina P., Gudasheva T.A., Seredenin S.B. Dimeric dipeptide mimetics of NGF and BDNF are promising agents for post-stroke therapy. JBiSE. 2018; 11(5): 100–107. DOI: 10.4236/jbise.2018.115009 19.
116. Prigent Tessier A., Quirié A., Maguin Gaté K. et al. Physical training and hypertension have opposite effects on endothelial brain derived neurotrophic factor expression. Cardiovasc Res. 2013; 100: 374–82.
117. Rattiner L.M., Davis M., French C.T., Ressler K.J. Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor B involvement in amygdaladependent fear conditioning. J. Neurosci. 2004; 24: 4796–4806
118. Rauchhaus M., Doehner W., Francis D.P. et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. Circulation. 2000; 102: 3060–7.
119. Ribases M., Gratacos M., Fernandez-Aranda F. et al. Association of BDNF with restricting anorexia nervosa and minimum body mass index: a family-based association study of eight European populations. Eur. J. Hum. Genet. 2005; 13: 428–434
120. Sangiovanni E., Brivio P., Dell'Agli M., Calabrese F. Botanicals as modulators of neuroplasticity: focus on BDNF. Neural. Plast. 2017; 2017: 5965371. DOI: 10.1155/2017/5965371.
121. Schäbitz W.R., Sommer C., Zoder W. et al. Intravenous brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size and counterregulates Bax and Bcl-2 expression after temporary focal cerebral ischemia. Stroke. 2000; 31 (9): 2212–7. DOI: 10.1161/01.STR.31.9
122. Schober M.E., Block B., Requena D.F. et al. Developmental traumatic brain injury decreased brain derived neurotrophic factor expression late after injury. Metab. Brain Dis. 2012; 27(2): 167–73.
123. Schwartz P.M., Borghesani P.R., Levy R.L. et al. Abnormal cerebellar development and foliation in BDNF (-/-) mice reveals a role for neurotrophins in CNS patterning. Neuron. 1997; 19(2): 269–81.
124. Shirayama Y., Chen A.C., Nakagawa S. et al. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant

effects in behavioral models of depression. J. Neurosci. 2002; 22: 3251–61.
125. Soliman F., Glatt C.E., Bath K.G. et al. A genetic variant BDNF polymorphism alters extinction learning in both mouse and human. Science. 2010; 327: 863–6.
126. Suliman S., Hemmings S.M.J., Seedat S. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and meta-regression analysis. Frontiers in Integrative Neurosci. 2013; 7: 55. DOI:10.3389/fnint.2013.00055.
127. Sullivan M.D., Levy W.C., Spertus J.A., Russo J.E. Six-month heart failure outcomes: role of depression in a tertiary care sample. Circulation 2002; 106: 14.
128. Sullivan M.D., Newton K.A., Spertus J.A., Russo J. Six-month heart failure outcomes: role of depression in an elderly primary care sample. Circulation. 2002; 106: 13.
129. Swardfager W., Herrmann N., Marzolini S. et al. Brain derived neurotrophic factor, cardiopulmonary fitness and cognition in patients with coronary artery disease. Brain Behav Immun. 2011; 25: 1264–71.
130. Takeshima Y., Nakamura M., Miyake H. et al. Neuroprotection with intraventricular brain-derived neurotrophic factor in rat venous occlusion model. Neurosurgery. 2011; 68(5): 1334–41. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31820c048e.
131. Tecuatl C., Herrrera-López G., Martín-Ávila A. et al. TrkB-mediated activation of the phosphatidylinositol-3-kinase/Akt cascade reduces the damage inflicted by oxygen-glucose deprivation in area CA3 of the rat hippocampus. Eur. J. Neurosci. 2018; 47(9): 1096–1109. DOI: 10.1111/ejn.13880. PMID: 29480936
132. Thavendiranathan P., Verhaert D., Kendra K.L., Raman S.V. Fulminant myocarditis owing to high-dose interleukin-2 therapy for metastatic melanoma. Br J Radiol. 2011; 84(1001): e99–102. DOI: 10.1259/bjr/13448473.
133. Tikhova M., Kulikov A.V. Antidepressant-like effects of central BDNF administration in mice of antidepressant sensitive catalepsy (ASC) strain. Chin J. Physiol. 2012; 55(4): 284–93.
134. Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). J Am Coll Cardiol. 1996; 27: 1201–6.
135. Ustun T.B., Sartorius N., eds. Mental illness in general health practice: An international study. Chichester: John Wiley and Sons; 1995.
136. Vasan R.S., Sullivan L.M., Roubenoff R. et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. Circulation. 2003; 107: 1486–91.
137. Wang B.L., Jin H., Han X.Q. et al. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in exercise induced cardioprotection of post-myocardial infarction rats. Int J Mol Med. 2018; 42(5): 2867–80. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3841.
138. Wang H., Hou L., Kwak D. et al. Increasing Regulatory T Cells With Interleukin-2 and Interleukin-2 Antibody Complexes Attenuates Lung Inflammation and Heart Failure Progression. Hypertension. 2016; 68(1): 114–22. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07084.
139. Weickert C.S., Hyde T.M., Lipska B.K. et al. Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. Mol. Psychiatry 2003; 8: 592–610.
140. Wu C.H., Hung T.H., Chen C.C. et al. Post-injury treatment with 7,8-dihydroxyflavone, a TrkB receptor agonist, protects against experimental traumatic brain injury via PI3K/Akt signaling. PLoS One. 2014; 9(11): e113397. DOI: 10.1371/journal.pone. 0113397.
141. Wu H.B., Shao K., Wang Y.C. 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.
142. Xu B., Gottschalk W., Chow A. et al. The role of brain-derived neurotrophic factor receptors in the mature hippocampus: modulation of long-term potentiation through a presynaptic mechanism involving trkB. J. Neurosci. 2000; 20: 18: 6888–97.
143. Zheng K., Zhang Q., Sheng Z., Li Y., Lu H. Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF) Protects Myocardial Cells from Oxygen Glucose Deprivation (OGD)/Re-Oxygenation via Activation of Akt-Nrf2 Signaling. Cell Physiol Biochem. 2018; 51: 1852–62.
144. Zhu S.W., Yee B.K., Nyffeler M. et al. Influence of differential housing on emocional behavior and neurotrophin levels in mice. Behav. Brain Res. 2006; 169: 10–20.
145. Zigelstein R.C., Bush D.E., Fauerbach J.A. Depression, adherence behavior, and coronary disease outcomes. Arch Intern Med. 1998; 158: 808–9.
146. Zoladz J.A., Pilc A: The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: From animal to human studies. J Physiol Pharmacol. 2010; 61: 533–41.