

## ФАКТОР РОСТА НЕРВНЫХ КЛЕТОК И ПОСТИНФАРКТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА

Кытикова О.Ю.,  
Новгородцева Т.П.,  
Антонюк М.В.,  
Денисенко Ю.К.,  
Атамась О.В.

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

Автор, ответственный за переписку:  
Кытикова Оксана Юрьевна,  
e-mail: kytikova@yandex.ru

### РЕЗЮМЕ

*Распространённость внезапной смерти от хронической сердечной недостаточности и аритмий, вызванных инфарктом миокарда, является сложной проблемой кардиологии. После перенесенного инфаркта миокарда запускается процесс ремоделирования сердца – известный как компенсаторно-приспособительная реакция, включающая в себя изменения структуры и функции кардиомиоцитов, стромальных элементов и внеклеточного матрикса, геометрии и архитектоники полости левого желудочка, которые регулируются механическими, нейрогуморальными и генетическими факторами. Неблагоприятное ремоделирование левого желудочка связано с развитием сердечной недостаточности и повышенной смертностью. Концепция постинфарктного ремоделирования сердца является актуальным вопросом медицины, так как механизмы развития и прогрессирования неблагоприятных постинфарктных изменений в миокарде полностью не определены. В последние годы внимание учёных приковано к нейротрофическим факторам, вовлечённым в процессы ремоделирования симпатической нервной системы и сосудистой системы после перенесённого инфаркта миокарда. Фактор роста нервов (NGF, nerve growth factor) – белок из семейства нейротрофинов, необходимый для выживания и развития симпатических и сенсорных нейронов, который также играет важную роль в васкулогенезе. Острый инфаркт миокарда и сердечная недостаточность характеризуются изменениями в экспрессии и активности нейротрофических факторов и их рецепторов, что оказывает влияние на иннервацию сердечной мышцы, а также прямое воздействие на кардиомиоциты, эндотелиальные и гладкомышечные сосудистые клетки. Идентификация молекулярных механизмов, участвующих во взаимодействиях между кардиомиоцитами и нейронами, а также изучение эффектов, оказываемых NGF в сердечно-сосудистой системе, поможет улучшить понимание процесса ремоделирования сердца. Данный обзор обобщает имеющуюся в литературе информацию (2019–2021 гг.), посвящённую патофизиологическим и патогенетическим механизмам взаимосвязи процессов ремоделирования миокарда и функций NGF в сердечно-сосудистой системе.*

**Ключевые слова:** нейротрофины, фактор роста нервов, постинфарктное ремоделирование сердца

Статья поступила: 07.12.2021  
Статья принята: 18.03.2022  
Статья опубликована: 20.05.2022

**Для цитирования:** Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Денисенко Ю.К., Атамась О.В. Фактор роста нервных клеток и постинфарктное ремоделирование сердца. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 113-124. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.13

## NERVE GROWTH FACTOR AND POST-INFARCTION CARDIAC REMODELING

**Kytikova O.Yu.,  
Novgorodtseva T.P.,  
Antonyuk M.V.,  
Denisenko Yu.K.,  
Atamas O.V.**

Vladivostok Branch of Far Eastern  
Scientific Centre of Physiology  
and Pathology of Respiration –  
Institute of Medical Climatology  
and Rehabilitative Treatment  
(Russkaya str. 73G, Vladivostok 690105,  
Russian Federation)

Corresponding author:  
**Oxana Yu. Kytikova,**  
e-mail: kytikova@yandex.ru

**ABSTRACT**

*The prevalence of sudden death from chronic heart failure and cardiac arrhythmias caused by myocardial infarction is a complex problem in cardiology. Post-infarction cardiac remodeling occurs after myocardial infarction. This compensatory-adaptive reaction, regulated by mechanical, neurohumoral and genetic factors, includes the structural and functional changes of cardiomyocytes, stromal elements and extracellular matrix, geometry and architectonics of the left ventricular cavity. Adverse left ventricular remodeling is associated with heart failure and increased mortality. The concept of post-infarction cardiac remodeling is an urgent problem, since the mechanisms of development and progression of adverse post-infarction changes in the myocardium are completely unexplored. In recent years, the scientist attention has been focused on neurotrophic factors involved in the sympathetic nervous system and the vascular system remodeling after myocardial infarction. Nerve growth factor (NGF) is a protein from the neurotrophin family that is essential for the survival and development of sympathetic and sensory neurons, which also plays an important role in vasculogenesis. Acute myocardial infarction and heart failure are characterized by changes in the expression and activity of neurotrophic factors and their receptors, affecting the innervation of the heart muscle, as well as having a direct effect on cardiomyocytes, endothelial and smooth muscle vascular cells. The identification of the molecular mechanisms involved in the interactions between cardiomyocytes and neurons, as well as the study of the effects of NGF in the cardiovascular system, will improve understanding of the cardiac remodeling mechanism. This review summarizes the available scientific information (2019–2021) about mechanisms of the link between post-infarction cardiac remodeling and NGF functions.*

**Key words:** neurotrophins, nerve growth factor, post-infarction cardiac remodeling

Received: 07.12.2021  
Accepted: 18.03.2022  
Published: 20.05.2022

**For citation:** Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Denisenko Yu.K., Atamas O.V. Nerve growth factor and post-infarction cardiac remodeling. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(2): 113-124. doi: 10.29413/ABS.2022-7.2.13

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на современные научные достижения в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), данная патология доминирует в структуре заболеваемости и смертности населения развитых стран мира [1, 2]. Значимое место в показателях инвалидизации и смертности населения от ИБС занимает острый инфаркт миокарда (ОИМ) [3, 4], на долю которого приходится 7,3 млн случаев смерти в год в мире [5].

После перенесённого ОИМ запускается процесс ремоделирования сердца, известный как компенсаторно-приспособительная реакция, включающая в себя изменения структуры и функции кардиомиоцитов, стромальных элементов и внеклеточного матрикса, геометрии и архитектоники полости левого желудочка (ЛЖ), которые регулируются механическими, нейрогуморальными и генетическими факторами [6]. Неблагоприятное ремоделирование ЛЖ лежит в основе развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [4]. Распространённость внезапной смерти от ХСН и аритмий, вызванных ОИМ, является сложной проблемой кардиологии [7, 8], поэтому вопросы патофизиологии процессов ремоделирования сердца активно изучаются для разработки эффективных лечебно-профилактических стратегий.

Во время эмбриогенеза рост и развитие кровеносных сосудов и нервов управляются общими сигнальными механизмами. За последнее десятилетие моделирование нейрокардиальных заболеваний с использованием индуцированных плюрипотентных стволовых клеток *in vitro* расширило имеющиеся научные представления о связи между сердечно-сосудистой и нервной системами [9]. Поскольку данные системы – важная часть физиологического гомеостаза и тесно взаимосвязаны между собой, двойное нацеливание на них является новым терапевтическим подходом в биомедицинской инженерии, направленным на ускорение нейроваскулярной регенерации [10, 11].

В настоящее время внимание учёных приковано к нейротрофическим факторам (NTFs, neurotrophic factors), которые участвуют в контроле функционирования нервной, сердечно-сосудистой, иммунной и эндокринной систем [12, 13]. Имеются данные о роли NTFs в патогенезе метаболических [14], нейродегенеративных заболеваний [15, 16] и сердечно-сосудистой патологии [12, 17, 18]. Одним их представителей семейства NTFs является фактор роста нервов (NGF, nerve growth factor), который необходим для выживания и развития симпатических и сенсорных нейронов, а также играет важную роль в иннервации сердца [19]. В частности, экспрессия NGF является основным механизмом ремоделирования симпатической нервной системы после перенесённого ОИМ [20]. Кроме участия в нейрогенезе, NGF вовлечён в ангиогенез, что делает его важной терапевтической мишенью в кардиологии [21]. Поэтому изучение роли NGF в сердечно-сосудистой системе поможет улучшить понимание процесса ремоделирования сердца.

В доступной литературе имеется достаточное количество статей, посвящённых структуре и функциям NGF

в нервной и сердечно-сосудистой системах [22–29], однако обзорных работ, раскрывающих его роль в постинфарктном ремоделировании сердца, немного [30–35]. Научные источники по заданной теме были получены из базы данных PubMed с ключевыми словами из темы исследования: neurotrophins, nerve growth factor, post-infarction, cardiac remodeling. Булевы операторы (AND, OR, кавычки, скобки), использовались для уточнения поиска и корректировки исследовательского подхода. Фокус поиска был сужен с помощью диапазона дат публикаций с 2019 по 2021 г. Для ключевых слов 'cardiac remodeling' AND (NT OR NGF) было получено 250 статей; для 'cardiac remodeling' AND (neurotrophins OR nerve growth factor) – 63 статьи; для 'cardiac remodeling' AND neurotrophins AND nerve growth factor – 44 статьи; для 'remodeling' AND myocardial infarction AND (nerve growth factor OR neurotrophins) – 18 статей; для 'cardiac remodeling after myocardial infarction' AND (neurotrophins OR nerve growth factor) – 13 статей. Стратегия поиска оказалась успешной, так как количество результатов существенно сократилось. Все полученные статьи соответствовали научным критериям и теме исследования. Эти статьи включали только те источники информации, которые раскрывали структуру и функции нейротрофинов, функционирование их отдельных представителей (в частности, фактора роста нервов) в сердечно-сосудистой системе и участие в постинфарктном ремоделировании сердца.

Идентификация молекулярных механизмов, участвующих во взаимодействиях между кардиомиоцитами и нейронами, изучение эффектов, оказываемых NGF в сердечно-сосудистой системе, может улучшить понимание развития, функций и болезней сердца.

## ПОСТИНФАРКТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА

В конце 70-х годов XX века для обозначения структурных и геометрических изменений миокарда, развивающихся после перенесённого ОИМ, N. Sharp ввёл термин «ремоделирование сердца». Позднее M. Pfeffer расширил данное понятие, описывая структурное ремоделирование как структурно-геометрические изменения ЛЖ, включающие процессы гипертрофии миокарда и дилатации сердца, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функции [6]. В современном понимании ремоделирование рассматривается как компенсаторно-приспособительная реакция, включающая изменения структуры и функции кардиомиоцитов, стромальных элементов и внеклеточного матрикса, геометрии и архитектоники полости ЛЖ, которые регулируются механическими, нейрогуморальными и генетическими факторами.

Ремоделирование ЛЖ (увеличение его конечного диастолического объёма на 20 %) в первый год после ОИМ наблюдается у 48 % пациентов, из них в течение первых трёх месяцев – у 64 % пациентов [36], и продолжается в течение нескольких месяцев или даже лет [37].

Концепция постинфарктного «ремоделирования сердца» является одним из сложных вопросов кардиологии, так как механизмы развития и прогрессирования неблагоприятных постинфарктных изменений в миокарде окончательно не определены [4, 36].

В течение первых нескольких суток после развития ОИМ инфарктная зона истончается, что приводит к выпячиванию некротизированного участка миокарда. При этом структурно-функциональные изменения сердечной мышцы затрагивают поражённые и интактные участки миокарда, что является компенсаторным процессом, направленным на поддержание насосной функции сердца [38]. Как основной компонент сердечной жировой ткани эпикардальная жировая ткань играет важную роль в репарации сердечной мышцы за счёт секреции адипокинов, адипонектина, резистина, фактора роста эндотелия сосудов, воспалительных цитокинов и хемокинов, влияющих на прилежащий миокард. Недавние исследования подчеркнули вовлечённость сердечной жировой ткани в ремоделирование сердца (уменьшение размера зоны инфаркта, усиление неоваскуляризации и регулирование иммунного ответа) [39].

При отсутствии восстановления коронарного кровотока после ОИМ наблюдается дезадаптация микроциркуляторного русла, в котором поддерживается необходимый для жизнедеятельности тканевой гемостаз, а также нарушения ангиогенеза. Недавно была установлена ключевая роль рекрутируемых макрофагов в стимуляции ангиогенеза на ранней стадии ответа на гипертрофический стимул, а также при переходе от компенсированной к декомпенсированной гипертрофии [40]. Когда адаптивные возможности ремоделирования снижаются, тоногенная дилатация трансформируется в миогенную, развивается ограничение насосной функции сердца и ХСН [4, 41].

Симпатическая денервация в зоне инфаркта и симпатическая гипериннервация в пограничной зоне инфаркта вызывают неравномерную регенерацию симпатических нервов, нарушение их плотности и структуры – этот процесс известен как симпатическое ремоделирование [42]. Симпатическое ремоделирование может вызывать электрофизиологические нарушения и повышенную гетерогенность норадренергической передачи, что увеличивает риск развития желудочковой аритмии и внезапной сердечной смерти после ОИМ. В отличие от острой аритмии после перенесённого ОИМ, механизм развития аритмий при ХСН полностью не ясен [41]. В целом реваскуляризация и другие технологии снижения риска развития желудочковых аритмий у пациентов с ОИМ на фоне ИБС активно применяются в настоящее время. Однако у 5–6 % всех больных с ОИМ наблюдается острый коронарный синдром с необструктивными коронарными артериями, и методы лечения аритмий у таких больных всё ещё разрабатываются [43].

Таким образом, ремоделирование ЛЖ включает в себя ангиогенез, нейрогенез и связано с развитием сердечной недостаточности и повышенной смертностью [36, 41]. Следовательно, любое вмешательство, направленное на факторы, связанные с симпатическим ремо-

делированием, может снизить риск внезапной сердечной смерти [41, 44]. Поскольку ремоделирование ЛЖ – это мультифакторный процесс, в настоящее время активно изучаются патологические феномены, лежащие в основе его развития, в частности взаимоотношения между кардиомиоцитами и нейронами. Острый инфаркт миокарда и сердечная недостаточность характеризуются изменениями в экспрессии и активности нейротрофических факторов и их рецепторов, что оказывает влияние на иннервацию сердечной мышцы, а также прямое воздействие на кардиомиоциты, эндотелиальные и гладкомышечные сосудистые клетки.

## НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РОСТА

Нейротрофические факторы представляют собой большую группу полипептидных соединений, классифицируемых в несколько семейств [19, 45] (табл. 1).

В дополнение к имеющейся классификации семейств NTFs существует ряд биомолекул, идентифицированных как нейротрофические факторы: инсулиноподобные нейротрофические факторы (IGF1/2, insulin-like growth factor-1/2 receptor), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF, vascular endothelial growth factor), фактор роста фибробластов (FGF, fibroblast growth factor), тромбоцитарный фактор роста (PDGF, platelet-derived growth factor), интерлейкины 1, 2, 3, 5, 8 (IL-1, -2, -3, -5, -8) и другие [19, 45].

NTFs являются лигандами высокоафинных протеин-тирозинкиназных рецепторов (TrkA, TrkB, TrkC, tropomyosin receptor kinase A, B, C), а также взаимодействуют с рецептором фактора роста нервов (NGFR, nerve growth factor receptor), также известным как рецептор нейротрофинов LNGFR или p75 (p75(NTR)/P75NTR, p75 neurotrophin receptor) [22, 23]. LNGFR принадлежит к надсемейству рецепторов фактора некроза опухоли (TNF-рецепторы). Связывание NTFs с протеин-тирозинкиназными рецепторами приводит к активации PI3/АКТ-киназного каскада, обеспечивающего нейропротекцию; MAP/ERK-киназного каскада, ответственного как за нейропротекцию, так и за нейрогенез и синаптическую пластичность; фосфолипазы C гамма (PLC- $\gamma$ , phospholipase C gamma), опосредующей синаптическую пластичность и рост аксонов [19]. Связывание NTFs с p75-рецепторами активирует провоспалительный ядерный транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa B); JNK-сигнальный каскад (c-Jun-N-terminal Kinase), стимулирующий апоптоз; каскад, опосредованный церамидом, который может способствовать как выживаемости клеток, так и их апоптозу. В целом Trk-рецепторы способствуют пролиферации, дифференцировке и выживанию клеток. При этом p75 может играть противоположную роль. Например, при сниженной экспрессии TrkA он может способствовать апоптозу клетки [20].

Прежде всего, NTFs играют роль в развитии и функционировании нервной системы [21]. Кроме того, описано влияние NTFs на энергетический метаболизм и иммунную систему. Несколько типов иммунных клеток

**ТАБЛИЦА 1**  
**КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

**TABLE 1**  
**CLASSIFICATION OF NEUROTROPHIC FACTORS**

Семейство	Члены семейства
Семейство нейротрофинов (NT, neurotrophins)	Нейротрофин 3 (NT3) Нейротрофин 4 (4/5) (NT4) Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) Фактор роста нервных клеток (NGF)
Семейство цилиарного нейротрофического фактора или нейрокинов (нейропозитические цитокины) (CNTF, ciliary neurotrophic factor)	CNTF Ингибирующий фактор лейкемии (LIF, leukemia inhibitory factor) Интерлейкин-6 (IL-6) Кардиотрофины 1 и 2 Пролактин Гормон роста Лептин Интерфероны (IFN- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$ ) Онкостатин М
Семейство мезэнцефалического астроцитарного нейротрофического фактора (MANF, mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor)	MANF (называемый также ARMET (Arginine-Rich, Mutated in Early-stage Tumors))
Семейство нейротрофического фактора глиальных клеток (GDNF, glial cell line-derived neurotrophic factor)	GDNF Неурутин (NRTN) Артемин (ARTN), Персефина (PSPN)
Семейство эпидермального фактора роста (EGF, epidermal growth factor)	EGF Нейрегулин Трансформирующие факторы роста $\alpha$ и $\beta$ (TGF, transforming growth factor)
Семейство эфринов (ephrin)	Ephrin A1, A2, A3, A4, A5, B1, B2, B3

(включая дендритные, тучные клетки, эозинофилы, макрофаги, Т- и В-лимфоциты) являются основным источником NTFs при развитии воспаления [45].

Однако всё больше данных свидетельствуют о том, что NTFs также экспрессируются в периферической сосудистой сети и эндотелиальных клетках [12, 17, 18]. На раннем этапе развития сердечно-сосудистой системы NTFs и их рецепторы важны для соответствующего формирования сердца и регуляции роста сосудов. В постнатальном периоде эти факторы контролируют выживание эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, а также регулируют ангиогенез и васкулогенез. Появились убедительные доказательства того, что влияние NTFs на сердечно-сосудистые функции значительно превышает роль данных факторов в нервной регуляции сердечной функции. Атеросклероз, гипертония, диабет, острый инфаркт миокарда и сердечная недостаточность характеризуются изменениями в экспрессии или активности NTFs и/или их рецепторов, что оказывает не только влияние на иннервацию

сердечной мышцы, но и прямое воздействие на кардиомиоциты, эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки сосудов [20].

Далее будет рассмотрен NGF – один из наиболее распространённых нейротрофических факторов, участвующий в развитии и поддержании нормального функционирования нервной и сердечно-сосудистой систем.

### **ФАКТОР РОСТА НЕРВОВ**

NGF был обнаружен Ритой Леви-Монтальчини в начале 1950-х годов. NGF состоит из 118 аминокислот, его молекулярная масса составляет 130 кДа. С помощью рентгеновской кристаллографии в 1991 году было установлено, что структура NGF представлена бета-слоями, связанными тремя дисульфидными связями между остатками цистеина. NGF включает в себя три субъединицы –  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  [19]. Только субъединица  $\beta$  проявляет нейрон-стимулирующую активность.

NGF синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме в его просомальной форме (proNGF), а затем переносится в аппарат Гольджи, где расщепляется кальций-зависимой сериновой протеазой и фуринконвертазой, образуя белок  $\beta$ -NGF [46].

NGF связывается по меньшей мере с двумя классами рецепторов – p75 (p75NTR) и TrkA [20]. Как отмечалось выше, TrkA определяет выживаемость и дифференцировку клеток, рецептор p75NTR запускает апоптоз [22, 23]. proNGF создаёт сигнальный комплекс, одновременно взаимодействуя с p75NTR и сортилином, членом семейства рецепторов Vps10p-domain [46, 47].

Помимо нервных клеток, NGF синтезируется ненейрональными клетками, такими как иммунные клетки, эпителиальные клетки, кератиноциты, клетки гладких мышц, фибробласты.

NGF широко изучается на предмет его способности управлять эндогенной регенерацией тканей, происходящих из эктодермы [24]. Данный фактор роста довольно многообещающий благодаря множественности его клеточных мишеней [19, 48]. Он играет решающую роль в активации иммунной и эндокринной систем, в болевом пути, заживлении ран, росте аксонов и ремиелинизации [15, 16]. Дисбаланс NGF/proNGF связан с воспалением и нейродегенерацией [25]. Всё больше данных свидетельствуют о том, что в дополнение к своим нейротрофическим функциям proNGF и NGF участвуют в нескольких биологических процессах, включая иммунный ответ, воспалительный ответ, лёгочную гипертензию, заживление ран и метастазирование рака [45, 46, 49]. Исследования NGF и его рецепторов обозначили новые терапевтические подходы при злокачественных новообразованиях, диабете, хронических ранах и сердечно-сосудистых заболеваниях. Одним из плеiotропных эффектов NGF, связанных с сердечно-сосудистой системой, является его влияние на выживание кардиомиоцитов в нормальном и патологическом сердце *in vitro* и *in vivo*, проангиогенный эффект, влияние на симпатическую, парасимпатическую и сенсорную иннервацию сердца [20].

## ФАКТОР РОСТА НЕРВОВ, НЕЙРОГЕНЕЗ И АНГИОГЕНЕЗ

NGF важен для развития и поддержания нормального функционирования центральной и периферической нервной систем [19, 24, 45]. Так, NGF, секретлируемый органами-мишенями, активирует рецепторы TrkA, локализованные в дистальных аксонах [48]. Комплекс NGF/TrkA запускает активацию фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы B (PI3K/AKT) [22]. В присутствии NGF ингибирование любой части сигнального пути PI3K/AKT значительно снижает выживаемость культивируемых симпатических нейронов [23]. Эндосомы, несущие активные комплексы NGF-TrkA, передают в дендритные клетки сигналы, необходимые для регулирования роста, дифференцировки, выживания и образования нейронов. Таким образом, с помощью сигнальных эндосом инициированные в дистальном аксоне сигналы

распространяются внутри клетки. Этот механизм считается основой поддержания выживания и функционирования нейронов [48].

NGF не только играет важную роль в поддержании роста симпатических нейритов и повышении активности ферментов, связанных с синтезом катехоламинов, но также является медиатором боли, участвует в ускорении скорости заживления ран и переломов, реализации иммунного и воспалительного ответов, метастазировании рака [45, 46, 49–51]. По сравнению с синовиальной жидкостью здоровых суставов концентрация NGF выше в синовиальной жидкости суставов со структурными остеоартритическими изменениями ( $p = 0,032$ ) или острым септическим воспалением ( $p = 0,006$ ) [50]. В нескольких исследованиях было высказано предположение, что NGF и его рецепторы являются важными компонентами заживления ран как *in vivo*, так и *in vitro* [51]. Ключом к пониманию роли NGF как медиатора боли явилось открытие того, что мутации (R121W, V232fs и R221W) в гене NGF вызывают наследственную сенсорную и вегетативную neuropатию типа V (HSAN V, painless disease Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy type V) [26]. Клинические исследования показали, что ингибиторы NGF значительно уменьшают боль в суставах и улучшают функцию по сравнению с нестероидными противовоспалительными препаратами на срок до 8 недель [52].

Функциональное восстановление нервов зависит от синергетического взаимодействия между ангиогенезом и нейрогенезом.

Ангиогенез состоит из инициируемых ишемией или воспалением каскадных реакций, в результате которых возникают пролиферация эндотелиальных клеток и формирование новой сосудистой сети. В отличие от хорошо охарактеризованного развития артерий, морфогенез коронарных артерий остаётся областью активных исследований, так как коронарные артерии развиваются в результате как ангиогенеза, так и васкулогенеза [41, 53]. На сегодняшний день динамика факторов ангиогенеза у пациентов с ОИМ изучена недостаточно [54]. Восстановление тканей после ОИМ включает устойчивый ангиогенный ответ, который начинается в пограничной зоне инфаркта и распространяется непосредственно в очаг инфаркта. Новые капилляры возникают в результате ангиогенеза из уже существующих эндотелиальных клеток в пограничной зоне ОИМ. Восстановление тканей включает взаимодействия множества клеток, при этом популяции макрофагов и фибробластов составляют основу ангиогенного ответа. Усиление эндогенного ангиогенного ответа после ОИМ способствует уменьшению рубцевания и предотвращает развитие неблагоприятного ремоделирования ЛЖ. Таким образом, улучшенное понимание механизмов ангиогенеза после ОИМ открывает множество терапевтических возможностей проангиогенной терапии.

NGF вовлечён в постнатальный ангиогенез и васкулогенез посредством аутокринных и паракринных механизмов и оказывает проангиогенный эффект [19]. Ангиогенное действие NGF опосредуется прямым воздействием на сосудистые эндотелиальные клетки или кос-

венно, путём влияния на действие других эндогенных факторов роста, таких как VEGF [21].

Сигналы VEGF реализуются через рецепторы фактора роста эндотелия сосудов VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3, при этом VEGFR2 является основным преобразователем эффектов VEGFA40. В экспериментальных условиях показано, что эпителиальные клетки в области инфаркта экспрессируют VEGFR2 [55]. В то же время моноциты, макрофаги, фибробласты, кардиомиоциты и эпикардальные клетки продуцируют VEGFA в области инфаркта [56]. Некоторые исследования обнаружили повышенные уровни экспрессии VEGFA и VEGFR2 в миокарде без инфаркта, однако это не запускало ангиогенез, что свидетельствует о необходимости наличия стимулирующих сигналов.

В экспериментальных условиях как NGF, так и VEGF вносили вклад в рост аксонов и неоваскуляризацию, необходимые для улучшения функционального восстановления нервов [21]. Однако интегрированный VEGF вносил больший вклад в ангиогенез, тогда как NGF в основном влиял на нейрогенез.

В работе S. Yang и соавт. продемонстрировано, что NGF не только способствует поддержанию роста симпатических нейритов, но также стимулирует другие факторы роста (VEGF), которые могут способствовать остеогенезу и ангиогенезу во время ранней стадии заживления перелома [57].

Таким образом, NGF не только влияет на развитие и функционирование нервной системы, но и оказывает воздействие на периферические ткани, включая сосудистую сеть и эпителиальные клетки, а также регулирует ангиогенез и васкулогенез. Представленные выше данные подчёркивают роль NGF в качестве связующего звена между ангиогенезом и нейрогенезом. Понимание функций NGF в сердечно-сосудистой системе может иметь решающее значение для разработки новых терапевтических стратегий [20].

## **РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА НЕРВОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ/ИНФАРКТЕ МИОКАРДА И РАЗВИТИИ АРИТМИЙ**

Сердце иннервируется симпатическими, парасимпатическими и сенсорными нейронами [27, 41]. Ремоделирование миокарда при ИБС сопровождается перестройкой вегетативной нервной системы (ВНС) сердца и нарушениями симпатических и парасимпатических регуляторных механизмов. Дисбаланс электрофизиологических процессов в миокарде, дискоординация афферентных связей и эфферентной импульсации приводят к электрической нестабильности миокарда и возникновению фатальных нарушений ритма [58]. С растущим пониманием роли ВНС в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний научное сообщество стало уделять огромное внимание вегетативной модуляции в терапии кардиологической патологии [59].

Развитие и функционирование вегетативной нервной системы находится под влиянием NTFs [20, 27, 48].

Изменения экспрессии нейротрофических факторов в сердце и сосудистой сети способствуют ремоделированию нейронов (например, гипериннервации симпатической нервной системы или денервации). Учитывая связь дисфункции эндотелия, атеросклероза, гипертрофии ЛЖ, сердечной недостаточности, предсердных и желудочковых аритмий с активацией симпатической нервной системы, адренергическая перегрузка стала важнейшей целью нейромодулирующих терапевтических вмешательств [27]. Так, симпатическая денервация рассматривается как один из эффективных терапевтических подходов при желудочковых аритмиях [60]. Избыточный рост симпатических волокон в миокарде является причиной нарушений его иннервации и создаёт предпосылки для развития желудочковой экстрасистолии [41]. Несовместимые с жизнью желудочковые нарушения ритма являются ведущей причиной случаев внезапной кардиальной смерти и коррелируют с ремоделированием сердца. Повышение экспрессии NGF (продуцируемого макрофагами и миофибробластами) наблюдается в зоне ишемии сразу после ОИМ и направлено на регенерацию симпатических нервов и протекцию кардиомиоцитов [29].

Хотя роль «внешней» части ВНС (нервы, идущие от головного мозга и грудных паравerteбральных ганглиев) исторически привлекала больше внимания, «внутренняя» ВНС сердца может влиять как независимо на сердечную функцию, так и на эффекты внешней ВНС [61]. Внутрисердечная нервная система представляет собой нейронную сеть, состоящую из ганглиозных сплетений и связок Маршалла. Данный автономный интегративный центр играет роль в контроле активности водителя ритма синоатриальных и атриовентрикулярных узлов. Правое ганглионарное сплетение, которое является критическим медиатором активности синоатриального узла, имеет особую паракринную нейромодуляторную сеть по сравнению с центральной нервной системой, что обеспечивает его нейропластичность. Это послужило основой для последующих исследований вагусного контроля правого ганглионарного сплетения для регулирования сердечной функции [62].

Ремоделирование внутрисердечной вегетативной нервной системы, включая нервные волокна, мускариновые и  $\beta$ -адренорецепторы, играет роль в развитии фибрилляции предсердий (ФП) [30, 63], которая является наиболее частым нарушением сердечного ритма с высокими показателями смертности [64]. G. Gussak и соавт. обнаружили, что уровни NGF резко повышаются в ушке левого предсердия и предположили, что высвобождение NGF вероятно, также прямо связано со стимуляцией предсердий и развитием их фибрилляций [31]. По мнению M. Yang и соавт., влияние NGF на развитие ФП больше связано с ионным ремоделированием [32]. Очевидно, что роль NGF в развитии нарушений ритма крайне важна с позиций таргетной терапии и изучения его в качестве биохимического маркера аритмий.

Ключевым регулятором экспрессии NGF в кардиомиоцитах является эндотелин-1, который синтезируют

ется в основном эндотелиальными клетками. Интересна роль эндотелина-1 в качестве потенциальной фармакологической мишени аритмий, наблюдаемых после перенесённого инфаркта миокарда (ИМ). Введение эндотелина-1 *in vivo* усиливает симпатическую активность сердечной мышцы и способствует развитию желудочковой аритмии, при этом уровни экспрессии рецептора эндотелина, провоспалительных цитокинов и выработка NGF в левом звездчатом ганглии также увеличиваются [33]. Селективные блокаторы рецепторов эндотелина-1 ослабляют реиннервацию симпатической нервной системы сердечной мышцы за счёт восстановления активности сигнального пути PI3K/АКТ/GSK-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ ), который участвует в регуляции активности NGF.

Постинфарктный синдром связан с увеличением количества активных форм кислорода (АФК) и повышением экспрессии NGF на уровне мРНК. Если сразу после ОИМ в зоне ишемии наблюдается повышение экспрессии NGF, то по мере прогрессирования патологического процесса и развития ХСН наблюдается снижение содержания NGF в кардиомиоцитах и, соответственно, замедление темпов роста симпатических нервов, что происходит в результате имеющегося окислительного стресса [28]. Роль окислительного стресса и воспаления в развитии сердечно-сосудистых заболеваний получает всё большее признание [65, 66]. В эксперименте *in vitro*, проведённом Y. Wang и соавт., было показано, что при индуцированном перевязкой коронарной артерии ИМ повышался уровень не только NGF, но и NF- $\kappa$ B, который считается регулятором воспаления и участвует в гипериннервации симпатических нервов после ОИМ. Авторы продемонстрировали, что его блокада может предотвратить развитие гипериннервации сердечной симпатической нервной системы [29].

Апоцинин считается антиоксидантным агентом, который ингибирует активность НАДФН-оксидазы и удаляет АФК. В эксперименте продемонстрировано, что апоцинин улучшает дисфункцию ЛЖ, уменьшает окислительный стресс, предотвращает снижение экспрессии NGF и TrKA и уменьшает апоптоз кардиомиоцитов после ОИМ [34]. Эти данные предполагают, что стратегии предотвращения восстановления NGF путём ингибирования окислительного стресса могут иметь значение для улучшения дисфункции ЛЖ при ХСН.

Защита миокарда от ишемических и реперфузионных повреждений является ведущей задачей кардиологии. Данные X.Y. Cheng и соавт. свидетельствуют о том, что кардиопротективные эффекты интратекального введения морфина реализуются посредством влияния на экспрессию спинномозгового NGF, который включает ноцицептор TRPV1 [35]. Таким образом, модуляция экспрессии NGF может регулировать паттерны симпатической иннервации, обеспечивая потенциальные точки доступа для новых терапевтических стратегий, направленных на предотвращение летальных аритмий.

Таким образом, повышение экспрессии NGF после ОИМ направлено на восстановление миокарда и снижение выраженности окислительного стресса.

## МОДУЛЯТОРЫ ФУНКЦИЙ ФАКТОРА РОСТА НЕРВОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА

В обзоре M.M. Bostan и соавт. проанализированы маркеры, которые позволяют идентифицировать шесть основных процессов, способствующих ремоделированию: некроз, нейрогормональная активация, воспалительная реакция, гипертрофия и фиброз, апоптоз, смешанные процессы [67]. Некоторые биомаркеры, такие как creatine kinase-myocardial band (CK-MB), troponin, N-terminal-pro type B natriuretic peptide (NT-proBNP), активно применяются в протоколе оценки пациентов после перенесённого ИМ. Воспалительные биомаркеры, например, микроРНК (miRNA/miR), всё ещё изучаются. МикроРНК играют важную роль в нормальном миокарде, при инфаркте миокарда и атеросклерозе [68]. Так, биомаркером реперфузии микрососудов является сывороточный уровень MiR-98-5p (член семейства miRNA). В исследовании Y. Hu и соавт. NGF описан как новая мишень для miR-98-5p [69]. Авторы данного исследования оценивали корреляции между уровнями miR-98-5p в сыворотке крови и показателями реперфузии микрососудов у пациентов, перенёвших первичное чрескожное коронарное вмешательство после ИМ с подъёмом сегмента ST. MiR-98-5p способствует дисфункции микрососудов, воздействуя на активность NGF.

Наряду с идентификацией биомаркеров актуальна стратегия поиска эффективных методов фармакологической коррекции процессов ремоделирования сердца после перенесённого ОИМ [41, 70]. Однако вопросы эффективного влияния на нейрогенез и ангиогенез требуют детализации.

Так, клинические испытания с использованием NTFs в качестве нейропротекторов долгое время претерпевали неудачи из-за плохой селективности рецепторов [71]. На сегодняшний день изучаются низкомолекулярные пептидные и непептидные миметики, являющиеся агонистами или модуляторами Trk- или p75-рецепторов. В обзоре T.A. Gudasheva и соавт. анализируются взаимосвязи между структурой дипептидных миметиков NGF, механизмами их действия и фармакологическими свойствами [72].

В недавнем исследовании W. Luo и соавт. показано, что обогащение наночастицами NGF фибриновых пластырей, содержащих мезенхимальные стволовые клетки, выделенные из пуповины человека (hUCMSC (human umbilical cord mesenchymal stem cell) fibrin patches), усилило способность трансплантированных hUCMSC снижать апоптоз и стимулировать ангиогенез миокарда после перенесённого ОИМ в эксперименте [73]. Эти результаты демонстрируют многообещающий терапевтический потенциал фибриновых сердечных пластырей hUCMSC, нагруженных наночастицами NGF.

В обзоре H.U. Saragovi и соавт. были проанализированы стратегии нейрозащиты, базирующиеся на применении NTFs, и связанные с ними проблемы [74]. Авторы указывают, что можно ожидать прогресс в связи с продвижениями в изучении сложной физиологии NT-



рецепторов, например, в результате сочетанного применения синергетической нейрозащитной и антинейротоксической комбинаций.

Что касается применения NTFs в качестве метода влияния на ангиогенез, необходимы доклинические и клинические исследования и испытания, чтобы лучше понять их влияние на сердечно-сосудистую систему. Например, остро стоят вопросы сердечно-сосудистых осложнений, связанных с применением фактора роста эндотелия сосудов-1 (VEGF1) [75]. Однако стоит учитывать, что VEGF больше влияет на ангиогенез, чем NGF. Посредством TrkA NGF поддерживает выживаемость эпителиальных клеток *in vitro* и *in vivo* и индуцирует ангиогенез, который частично опосредован повышением активности VEGF [21]. Поэтому остро ощущается недостаток исследований в этом направлении.

Таким образом, стратегия поиска эффективных методов фармакологической коррекции процессов ремоделирования сердца после перенесённого ИМ является интересным и перспективным направлением исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механизмы развития и прогрессирования неблагоприятных постинфарктных изменений в миокарде полностью не определены, однако вовлечённость нейротрофических факторов в процессы ремоделирования симпатической нервной системы и процессы ангиогенеза после перенесённого инфаркта миокарда вносит некоторую ясность в данный вопрос. На раннем этапе развития сердечно-сосудистой системы NTFs и их рецепторы важны для формирования сердца и регуляции роста сосудов. В постнатальном периоде NTFs контролируют выживание эндотелиальных и гладкомышечных сосудистых клеток и кардиомиоцитов, а также регулируют ангиогенез и васкулогенез с помощью аутокринных и паракринных механизмов.

Фактор роста нервов является связующим звеном в координации функционирования нервной и сердечно-сосудистой систем. Ангиогенное действие NGF опосредуется прямым воздействием на сосудистые эндотелиальные клетки через регуляцию их пролиферации и миграции, а также посредством влияния на VEGF. Нарушение иннервации сердца в значительной мере обусловлено дисбалансом экспрессии NGF в миокарде при его ремоделировании, следующим за ишемическим повреждением. Дальнейшая идентификация молекулярных механизмов, участвующих во взаимодействиях между кардиомиоцитами и нейронами, поможет расширить понимание процесса ремоделирования симпатической нервной системы после инфаркта миокарда и приведёт к поиску новых и эффективных методов лечения.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ. Heart disease and stroke statistics-2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141(9): 139-596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757
2. Shih J-Y, Chen Z-C, Chang H-Y. Risks of age and sex on clinical outcomes post myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019; 23: 100350. doi: 10.1016/j.ijcha.2019.100350
3. Report on cardiovascular health and diseases in China 2019: An updated summary. *Chinese Circulation Journal*. 2020; 35(9): 833-854.
4. Timmis A, Townsend N, Gale CP. European Society of Cardiology: Cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020; 41: 12-85. doi: 10.1093/eurheartj/ehz859
5. Maglietta G, Ardissino M, Malagoli Tagliazucchi G. Long-term outcomes after early-onset myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(16): 2113-2115. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1000
6. Pfeffer MA. Survival after an experimental myocardial infarction: Beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation*. 1985; 2(72): 406-412.
7. Guo Y, Zhang C, Ye T, Chen X, Liu X, Chen X, et al. Pinocembrin ameliorates arrhythmias in rats with chronic ischaemic heart failure. *Ann Med*. 2021; 53(1): 830-840. doi: 10.1080/07853890.2021.1927168
8. Wu Y, Liu H, Wang X. Cardioprotection of pharmacological postconditioning on myocardial ischemia/reperfusion injury. *Life Sci*. 2021; 264: 118628. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118628
9. Maida CD, Norrito RL, Daidone M. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: Focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(18): 6454. doi: 10.3390/ijms21186454
10. Morton AB, Jacobsen NL, Segal SS. Functionalizing biomaterials to promote neurovascular regeneration following skeletal muscle injury. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021; 320(6): C1099-C1111. doi: 10.1152/ajpcell.00501.2020
11. Gonçalves RC, Banfi A, Oliveira MB. Strategies for revascularization and promotion of angiogenesis in trauma and disease. *Biomaterials*. 2021; 269: 120628. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.120628
12. László A, Lénárt L, Illésy L. The role of neurotrophins in psychopathology and cardiovascular diseases: Psychosomatic connections. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019; 126(3): 265-278. doi: 10.1007/s00702-019-01973-6
13. Kotlega D, Zembron-Lacny A, Morawin B. Free fatty acids and their inflammatory derivatives affect BDNF in stroke patients. *Mediators Inflamm*. 2020; 2020: 6676247. doi: 10.1155/2020/6676247
14. Jamali A, Shahrbanian S, Morteza Tayebi S. The effects of exercise training on the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the patients with type 2 diabetes: A systematic review of the randomized controlled trials. *J Diabetes Metab Disord*. 2020; 19(1): 633-643. doi: 10.1007/s40200-020-00529-w
15. Wang J, Amidfar M, Eyiletlen C. Nerve growth factor in metabolic complications and Alzheimer's disease: Physiology and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020; 1866(10): 165858. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165858
16. Xue Y, Liang H, Yang R. The role of pro- and mature neurotrophins in the depression. *Behav Brain Res*. 2021; 404: 113162. doi: 10.1016/j.bbr.2021.113162

17. Hang PZ, Zhu H, Li PF. The emerging role of BDNF/TrkB signaling in cardiovascular diseases. *Life (Basel)*. 2021; 11(1): 70. doi: 10.3390/life11010070
18. Halloway S, Jung M, Yeh AY. An integrative review of brain-derived neurotrophic factor and serious cardiovascular conditions. *Nurs Res*. 2020; 69(5): 376-390. doi: 10.1097/NNR.0000000000000454
19. Wise BL, Seidel MF, Lane NE. The evolution of nerve growth factor inhibition in clinical medicine. *Nat Rev Rheumatol*. 2021; 17(1): 34-46. doi: 10.1038/s41584-020-00528-4
20. Pius-Sadowska E, Machaliński B. Pleiotropic activity of nerve growth factor in regulating cardiac functions and counteracting pathogenesis. *ESC Heart Fail*. 2021; 8(2): 974-987. doi: 10.1002/ehf2.13138
21. Li R, Xu J, Rao Z. Facilitate angiogenesis and neurogenesis by growth factors integrated decellularized matrix hydrogel. *Tissue Eng Part A*. 2021; 27(11-12): 771-787. doi: 10.1089/ten.TEA.2020.0227
22. Yan T, Zhang Z, Li D. NGF receptors and PI3K/AKT pathway involved in glucose fluctuation-induced damage to neurons and alpha-lipoic acid treatment. *BMC Neuroscience*. 2020; 21(1): 38. doi: 10.1186/s12868-020-00588-y
23. Xu F, Na L, Li Y. Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours. *Cell Biosci*. 2020; 10: 54. doi: 10.1186/s13578-020-00416-0
24. Baldassarro VA, Lorenzini L, Bighinati A. NGF and endogenous regeneration: From embryology toward therapies. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1331: 51-63. doi: 10.1007/978-3-030-74046-7\_5
25. Dahlström M, Nordvall G, Sundström E. Identification of amino acid residues of nerve growth factor important for neurite outgrowth in human dorsal root ganglion neurons. *Eur J Neurosci*. 2019; 50: 3487-3501. doi: 10.1111/ejn.14513
26. Testa G, Cattaneo A, Capsoni S. Understanding pain perception through genetic painlessness diseases: The role of NGF and proNGF. *Pharmacol Res*. 2021; 169: 105662. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105662
27. Grassi G, Quarti-Trevano F, Esler MD. Sympathetic activation in congestive heart failure: An updated overview. *Heart Fail Rev*. 2021; 26(1): 173-182. doi: 10.1007/s10741-019-09901-2
28. Ceci FM, Ferraguti G, Petrella C, Greco A, Tirassa P, Iannitelli A, et al. Nerve growth factor, stress and diseases. *Curr Med Chem*. 2021; 28(15): 2943-2959. doi: 10.2174/0929867327999200818111654
29. Wang Y, Tan J, Yin J, Hu H, Shi Y, Wang Y, et al. Targeting blockade of nuclear factor-kappaB in the hypothalamus paraventricular nucleus to prevent cardiac sympathetic hyperinnervation post myocardial infarction. *Neurosci Lett*. 2019; 707: 134319. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134319
30. Oliveira ÍM, Silva Júnior ELD, Martins YO, Rocha HAL, Scanavacca MI, Gutierrez PS. Cardiac autonomic nervous system remodeling may play a role in atrial fibrillation: A study of the autonomic nervous system and myocardial receptors. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 117(5): 999-1007. doi: 10.36660/abc.20200725
31. Gussak G, Pfenniger A, Wren L, Gilani M, Zhang W, Yoo S, et al. Region-specific parasympathetic nerve remodeling in the left atrium contributes to creation of a vulnerable substrate for atrial fibrillation. *JCI Insight*. 2019; 4(20): e130532. doi: 10.1172/jci.insight.130532
32. Yang M, Zhang S, Liang J, Tang Y, Wang X, Huang C, et al. Different effects of norepinephrine and nerve growth factor on atrial fibrillation vulnerability. *J Cardiol*. 2019; 74: 460-465. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.04.009
33. Wang Z, Li S, Lai H, Zhou L, Meng G, Wang M, et al. Interaction between endothelin-1 and left stellate ganglion activation: A potential mechanism of malignant ventricular arrhythmia during myocardial ischemia. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 6508328. doi: 10.1155/2019/6508328
34. Jie X, Yang H, Wang K, Zhu ZF, Wang JP, Yang LG, et al. Apocynin prevents reduced myocardial nerve growth factor, contributing to amelioration of myocardial apoptosis and failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021; 48(5): 704-716. doi: 10.1111/1440-1681.13465
35. Cheng XY, Chen C, He SF, Huang CX, Zhang L, Chen ZW, et al. Spinal NGF induces anti-intrathecal opioid-initiated cardioprotective effect via regulation of TRPV1 expression. *Eur J Pharmacol*. 2019; 844: 145-155. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.12.007
36. van der Bijl P, Abou R, Goedemans L, Gersh BJ, Holmes DR Jr, Ajmone Marsan N, et al. Left ventricular post-infarct remodeling: Implications for systolic function improvement and outcomes in the modern era. *JACC Heart Fail*. 2020; 8(2): 131-140. doi: 10.1016/j.jchf.2019.08.014
37. Schuttler D, Clauss S, Weckbach LT, Brunner S. Molecular mechanisms of cardiac remodeling and regeneration in physical exercise. *Cells*. 2019; 8(10): 1128. doi: 10.3390/cells8101128
38. Smit M, Coetzee AR, Lochner A. The pathophysiology of myocardial ischemia and perioperative myocardial infarction. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020; 34(9): 2501-2512. doi: 10.1053/j.jvca.2019.10.00
39. Lin Y, Ding S, Chen Y, Xiang M, Xie Y. Cardiac adipose tissue contributes to cardiac repair: A review. *Stem Cell Rev Rep*. 2021; 17(4): 1137-1153. doi: 10.1007/s12015-020-10097-4
40. Revelo X, Parthiban P, Chen C, Barrow F, Fredrickson G, Wang H, et al. Cardiac resident macrophages prevent fibrosis and stimulate angiogenesis. *Circ Res*. 2021; 129(12): 1086-1101. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319737
41. Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, Staněk V, Kettner J, Kautzner J, et al. Heart failure after myocardial infarction: Incidence and predictors. *ESC Heart Fail*. 2021; 8(1): 222-237. doi: 10.1002/ehf2.13144
42. Yu TS, Ge LZ, Cao JM. Research advances in sympathetic remodeling after myocardial infarction and its significance in forensic science. *Fa Yi Xue Za Zhi*. 2019; 35(1): 68-73. doi: 10.12116/j.issn.1004-5619.2019.01.013
43. Kosmas N, Manolis AS, Dargès N, Iliodromitis EK. Myocardial infarction or acute coronary syndrome with non-obstructive coronary arteries and sudden cardiac death: A missing connection. *Europace*. 2020; 22(9): 1303-1310. doi: 10.1093/europace/eaab156
44. Lyu J, Wang M, Kang X, Xu H, Cao Z, Yu T, et al. Macrophage-mediated regulation of catecholamines in sympathetic neural remodeling after myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*. 2020; 115(5): 56. doi: 10.1007/s00395-020-0813-3
45. Kytikova OY, Novgorodtseva TP, Antonyuk MV, Gvozdenko TA. The role of regulatory neuropeptides and neurotrophic factors in asthma pathophysiology. *Russian Open Medical Journal*. 2019; 8(4): e0402. doi: 10.15275/rusomj.2019.0402
46. Cuello AC, Levi-Montalcini R. NGF metabolism in health and in the Alzheimer's pathology. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1331: 119-144. doi: 10.1007/978-3-030-74046-7\_9

47. Paoletti F, Merzel F, Cassetta A, Ogris I, Covaceuszach S, Grdadolnik J, et al. Endogenous modulators of neurotrophin signaling: Landscape of the transient ATP-NGF interactions. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021; 19: 2938-2949. doi: 10.1016/j.csbj.2021.05.009
48. Yamashita N. NGF signaling in endosomes. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1331: 19-29. doi: 10.1007/978-3-030-74046-7\_3
49. Rowe CW, Dill T, Faulkner S, Gedye C, Paul JW, Tolosa JM, et al. The precursor for nerve growth factor (proNGF) in thyroid cancer lymph node metastases: Correlation with primary tumour and pathological variables. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(5924). doi: 10.3390/ijms20235924
50. Kendall A, Nyström S, Ekman S, Hultén LM, Lindahl A, Hansson E, et al. Nerve growth factor in the equine joint. *Vet J*. 2021; 267: 105579. doi: 10.1016/j.tvjl.2020.105579
51. Liu Z, Wu H, Huang S. Role of NGF and its receptors in wound healing (Review). *Exp Ther Med*. 2021; 21(6): 599. doi: 10.3892/etm.2021.10031
52. Seidel MF, Lane NE. The evolution of nerve growth factor inhibition in clinical medicine. *Nat Rev Rheumatol*. 2021; 17(1): 34-46. doi: 10.1038/s41584-020-00528-4
53. Kang L, Andersen ND, Turek JW. Commentary: Connecting the dots: Coronary artery development as a combination of vasculogenesis and angiogenesis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021; S0022-5223(21)01224-1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.08.026
54. Wu X, Reboil MR, Korf-Klingebiel M, Wollert KC. Angiogenesis after acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2021; 117(5): 1257-1273. doi: 10.1093/cvr/cvaa287
55. Kurotsu S, Osakabe R, Isomi M, Tamura F, Sadahiro T, Muraoka N, et al. Distinct expression patterns of Flk1 and Flt1 in the coronary vascular system during development and after myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019; 495: 884-891. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.11.094
56. Ferraro B, Leoni G, Hinkel R, Ormanns S, Paulin N, Ortega-Gomez A, et al. Pro-angiogenic macrophage phenotype to promote myocardial repair. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 2990-3002. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.503
57. Yang S, Cheng J, Man C, Jiang L, Long G, Zhao W, et al. Effects of exogenous nerve growth factor on the expression of BMP-9 and VEGF in the healing of rabbit mandible fracture with local nerve injury. *J Orthop Surg Res*. 2021; 16(1): 74. doi: 10.1186/s13018-021-02220-z
58. Julian K, Prichard B, Raco J, Jain R, Jain R. A review of cardiac autonomics: From pathophysiology to therapy. *Future Cardiol*. 2022; 18(2): 125-133. doi: 10.2217/fca-2021-0041
59. Kusayama T, Wan J, Yuan Y, Chen PS. Neural mechanisms and therapeutic opportunities for atrial fibrillation. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2021; 17(1): 43-47. doi: 10.14797/FVDN2224
60. Shah R, Assis F, Alugubelli N, Okada DR, Cardoso R, Shivkumar K, et al. Cardiac sympathetic denervation for refractory ventricular arrhythmias in patients with structural heart disease: A systematic review. *Heart Rhythm*. 2019; 16(10): 1499-1505. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.06.018
61. Aksu T, Gupta D, Pauza DH. Anatomy and physiology of intrinsic cardiac autonomic nervous system: Da Vinci anatomy card #2. *JACC Case Rep*. 2021; 3(4): 625-629. doi: 10.1016/j.jaccas.2021.02.018
62. Moss A, Robbins S, Achanta S, Kuttippurathu L, Turick S, Nieves S, et al. A single cell transcriptomics map of paracrine networks in the intrinsic cardiac nervous system. *iScience*. 2021; 24(7): 102713. doi: 10.1016/j.isci.2021.102713
63. Kusayama T, Wan J, Yuan Y, Chen PS. Neural mechanisms and therapeutic opportunities for atrial fibrillation. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2021; 17(1): 43-47. doi: 10.14797/FVDN2224
64. Kotalczyk A, Mazurek M, Kalarus Z, Potpara TS, Lip GYH. Stroke prevention strategies in high-risk patients with atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2021; 18(4): 276-290. doi: 10.1038/s41569-020-00459-3
65. Sethwala AM, Goh I, Amerena JV. Combating inflammation in cardiovascular disease. *Heart Lung Circ*. 2021; 30(2): 197-206. doi: 10.1016/j.hlc.2020.09.003
66. Hutchings G, Kruszyna Ł, Nawrocki MJ, Strauss E, Bryl R, Spaczyńska J, et al. Molecular mechanisms associated with ROS-dependent angiogenesis in lower extremity artery disease. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(5): 735. doi: 10.3390/antiox10050735
67. Bostan MM, Stătescu C, Anghel L, Șerban IL, Cojocaru E, Sascău R. Post-myocardial infarction ventricular remodeling biomarkers – The key link between pathophysiology and clinic. *Biomolecules*. 2020; 10(11): 1587. doi: 10.3390/biom10111587
68. Henning RJ. Cardiovascular exosomes and MicroRNAs in cardiovascular physiology and pathophysiology. *J Cardiovasc Transl Res*. 2021; 14(2): 195-212. doi: 10.1007/s12265-020-10040-5
69. Hu Y, Xiong J, Wen H, Wei H, Zeng X. MiR-98-5p promotes ischemia/reperfusion-induced microvascular dysfunction by targeting NGF and is a potential biomarker for microvascular reperfusion. *Microcirculation*. 2021; 28(1): e12657. doi: 10.1111/micc.12657
70. Zhao W, Zhao J, Rong J. Pharmacological modulation of cardiac remodeling after myocardial infarction. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 2020: 8815349. doi: 10.1155/2020/8815349
71. Pentz R, Iulita MF. The NGF metabolic pathway: New opportunities for biomarker research and drug target discovery: NGF pathway biomarkers and drug targets. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1331: 31-48. doi: 10.1007/978-3-030-74046-7\_4
72. Gudasheva TA, Povarnina PY, Tarasiuk AV, Seredenin SB. Low-molecular mimetics of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: Design and pharmacological properties. *Med Res Rev*. 2020; 41(5): 2746-2774. doi: 10.1002/med.21721
73. Luo W, Gong Y, Qiu F, Yuan Y, Jia W, Liu Z, et al. NGF nanoparticles enhance the potency of transplanted human umbilical cord mesenchymal stem cells for myocardial repair. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021; 320(5): H1959-H1974. doi: 10.1152/ajp-heart.00855.2020
74. Saragovi HU, Galan A, Levin LA. Neuroprotection: Pro-survival and anti-neurotoxic mechanisms as therapeutic strategies in neurodegeneration. *Front Cell Neurosci*. 2019; 13: 231. doi: 10.3389/fncel.2019.00231
75. Dobbin SJH, Petrie MC, Myles RC, Touyz RM, Lang NN. Cardiotoxic effects of angiogenesis inhibitors. *Clin Sci (Lond)*. 2021; 135(1): 71-100. doi: 10.1042/CS20200305

#### Сведения об авторах

**Кыттикова Оксана Юрьевна** – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: kytikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

**Новгородцева Татьяна Павловна** – доктор биологических наук, профессор, заместитель директора по научной работе, главный научный сотрудник лабораторий биомедицинских исследований, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: nauka@niivl.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

**Антонюк Марина Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией восстановительного лечения, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: antonyukm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>

**Денисенко Юлия Константиновна** – доктор биологических наук, заведующая лабораторией биомедицинских исследований, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: karaman@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

**Атамас Ольга Владимировна** – врач-кардиолог, аспирант лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, e-mail: atamas.ov@dvfu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2623-7183>

#### Information about the authors

**Oxana Yu. Kytikova** – Dr. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, e-mail: kytikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>

**Tatyana P. Novgorodtseva** – Dr. Sc. (Biol.), Professor, Deputy Director for Science, Chief Research Officer at the Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, e-mail: nauka@niivl.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>

**Marina V. Antonyuk** – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, e-mail: antonyukm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>

**Yulia K. Denisenko** – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, e-mail: karaman@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>

**Olga V. Atamas** – Cardiologist, Postgraduate at the Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, e-mail: atamas.ov@dvfu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2623-7183>