



Система нейротрофинов в патогенезе легочной артериальной гипертензии и дисфункции правого желудочка

Андреева Е. М., Гончарова Н. С., Михайлов Е. Н., Моисеева О. М.

Легочная гипертензия (ЛГ) — патофизиологическое и гемодинамическое состояние, которое осложняет течение разнообразных заболеваний, крайне неблагоприятно влияет на показатели заболеваемости и выживаемости в целом.

Поиск новых патофизиологических механизмов развития и прогрессирования ЛГ, маркеров прогнозирования течения ЛГ и возможных мишеней для создания таргетной терапии остается актуальным.

Настоящий обзор посвящен роли системы нейротрофинов (НТ) в патогенезе ЛГ, возможному использованию НТ и рецепторов к ним в качестве лабораторного маркера тяжести ЛГ, а также в качестве потенциальной мишени для воздействия на процессы ремоделирования легочной артерии при ЛГ. Кроме того, охарактеризовано участие системы НТ в неангиогенезе и восстановлении нервной и мышечной тканей.

Ключевые слова: нейротрофины, легочная гипертензия, ремоделирование.

Отношения и деятельность. Работа поддержана грантом Минобрнауки, соглашение № 075-15-2020-800.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Андреева Е. М.* — лаборант-исследователь НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда, ORCID: 0000-0001-6081-1559, Гончарова Н. С. — с.н.с. НИЛ кардиомиопатии, ORCID: 0000-0001-6954-7096, Михайлов Е. Н. — д.м.н., профессор, зам. директора института сердца и сосудов по научной части, руководитель и г.н.с. НИЛ нейромодуляции, ORCID: 0000-0002-6553-9141, Моисеева О. М. — д.м.н., директор института сердца и сосудов, руководитель и г.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

eliza.a.andreeva@gmail.com

ГМК — гладкомышечные клетки, ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, НТ — нейротрофины, ЛА — легочные артерии, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ММП — матриксная металлопротеиназа, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭК — эндотелиальные клетки, NGF — фактор роста нервов, NT — neurotrophin, нейротрофины, BDNF — (Brain-derived neurotrophic factor) нейротрофический фактор мозгового происхождения, NT-3 — (neurotrophin-3) нейротрофин-3, NT-4 — (neurotrophin-4) нейротрофин-4, p75NTR — низко-аффинный рецептор p75 нейротрофинов, Trk — высоко-аффинный тирозинкиназный рецептор, VEGF — (vascular endothelium growth factor) фактор роста эндотелия сосудов, Akt — (Protein kinase B) протеинкиназа B, Ras — G-белок связанная молекула, задействованная в MAPK сигналинге, PI3K — (Phosphoinositole 3-kinases) фосфоинозитол-3-киназа, PLC/Rac — (Phospholipase C) фосфолипаза C, ELK1 — (ETS Like-1 protein) ETS-подобный белок 1, CREB — cyclic AMP response element binding protein, MAPK — (mitogen-activated protein kinase) митоген-активированная протеинкиназа.

Рукопись получена 29.12.2021

Рецензия получена 17.01.2022

Принята к публикации 21.01.2022



Для цитирования: Андреева Е. М., Гончарова Н. С., Михайлов Е. Н., Моисеева О. М. Система нейротрофинов в патогенезе легочной артериальной гипертензии и дисфункции правого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4840. doi:10.15829/1560-4071-2022-4840

Neurotrophins in the pathogenesis of pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction

Andreeva E. M., Goncharova N. S., Mikhailov E. N., Moiseeva O. M.

Pulmonary hypertension (PH) is a pathophysiological and hemodynamic condition that complicates the course of various diseases and negatively affects morbidity and mortality.

The search for the new pathophysiological mechanisms for PH development and progression, the markers for predicting the PH course, and the possible targets for therapy remains relevant.

This review is devoted to the role of neurotrophin (NT) system in PH pathogenesis, the possible use of NT and their receptors as a laboratory marker of its severity, and also as a potential target for influencing the pulmonary artery remodeling in PH. In addition, the participation of NTs in neoangiogenesis and restoration of nervous and muscle tissues was described.

Keywords: neurotrophins, pulmonary hypertension, remodeling.

Relationships and Activities. This work was supported by the Ministry of science and higher education (agreement № 075-15-2020-800).

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Andreeva E. M.* ORCID: 0000-0001-6081-1559, Goncharova N. S. ORCID: 0000-0001-6954-7096, Mikhailov E. N. ORCID: 0000-0002-6553-9141, Moiseeva O. M. ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Corresponding author:

eliza.a.andreeva@gmail.com

Received: 29.12.2021 **Revision Received:** 17.01.2022 **Accepted:** 21.01.2022

For citation: Andreeva E. M., Goncharova N. S., Mikhailov E. N., Moiseeva O. M. Neurotrophins in the pathogenesis of pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4840. doi:10.15829/1560-4071-2022-4840

Современное представление о патогенезе легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) основано на ключевом значении эндотелиальной дисфункции, развитие которой сопровождается снижением син-

теза вазодилататорных субстанций (оксида азота, простациклина) и увеличением продукции вазоконстрикторов, цитокинов и ростовых факторов [1], что, в конечном итоге, ведет к ремоделированию ле-

гочных артерий (ЛА) и увеличению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). Механизм действия современной ЛАГ-специфической терапии основан на использовании синтетических вазодилаторов (простаноиды) малого круга кровообращения или препаратов, активирующих рецепторы к ним (агонисты IP рецепторов), воздействии на разные звенья синтеза оксида азота (ингибиторы фосфодиэстеразы 5-типа, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы), блокировании рецепторов вазоконстрикторных агентов (антагонисты эндотелиновых рецепторов) [2]. Однако, несмотря на внедрение стартовой комбинированной ЛАГ-специфической терапии в последние года, выживаемость пациентов с ЛАГ остается низкой [3]. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (СН) доказана гиперактивация симпатической нервной системы в сочетании со снижением парасимпатического влияния и активностью барорефлекса, что наблюдается и у пациентов с ЛАГ.

Наряду с хорошо известными ростовыми факторами, такими как ангиотензин II, альдостерон, тромбоцитарный фактор роста или фактор роста фибробластов-2, вовлеченными в процессы ремоде-

лирования сосудов и миокарда, обсуждается участие нейротрофических факторов в сопряжении автономной нервной системы и ремоделирования ЛА и сердца при ЛАГ [4, 5].

Целью данного обзора стало освещение роли системы нейротрофинов (НТ) в патогенезе ЛАГ как возможной мишени для создания новых ЛАГ-специфических препаратов.

Нейротрофины

НТ получили свое название благодаря первоначальному обнаружению в нервном отростке и от греческого “*trophe*”, означающего питание, что подчеркивает трофическую функцию, участие в дифференцировке, выживание/гибель нейронов, и скорости проведения нервного импульса по нервным волокнам [6].

Семейство НТ состоит из четырех полипептидов с похожей структурой и функцией: NGF (фактор роста нервов), BDNF (нейротрофический фактор мозгового происхождения), NT-3 (нейротрофин-3) и NT-4 (нейротрофин-4) [7]. Существует два типа рецепторов НТ: низко-аффинный рецептор p75 (p75NTR) и высоко-аффинный тирозинкиназный рецептор (Trk) [8]. Среди тирозинкиназных рецеп-

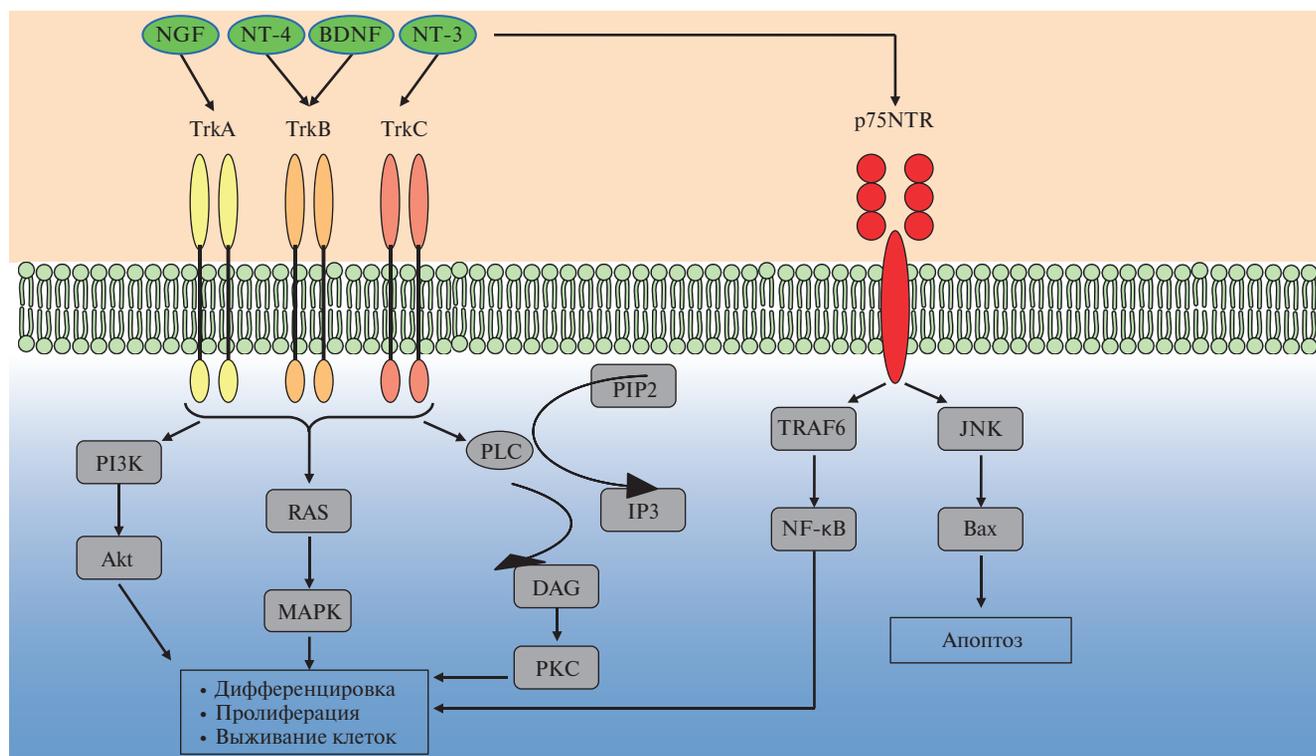


Рис. 1. Схематическое изображение сигнальных путей НТ. Адаптировано с модификациями из: Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361(1473):1545-64. doi:10.1098/rstb.2006.1894.

Сокращения: Akt — протеинкиназа B, Bax — митохондриальный канал Bax, BDNF — нейротрофический фактор мозгового происхождения, DAG — диацилглицерол, IP3 — инозитол-трифосфат, JNK — янус-киназа, MAPK — митоген-активированная протеинкиназа, NF-κB — фактор транскрипции, NGF — нейротрофический фактор роста, NT-3 — нейротрофин-3, NT-4 — нейротрофин-4, p75NTR — низкоаффинный рецептор к нейротрофинам, PI3K — фосфоинозитол 3 киназа, PIP2 — фосфоинозитол дифосфат, PLC — фосфолипаза C, PKC — протеинкиназа C, RAS — G-белок связанная молекула, задействованная в MAPK сигналинге, Trk (A, B, C) — тирозинкиназные рецепторы к нейротрофинам, TRAF6 — TNF рецептор ассоциированный фактор 6.

торов выделяют три подтипа: TrkA, TrkB и TrkC, которые различаются по степени аффинности к различным НТ (рис. 1). NGF связывается с TrkA, BDNF и NT-4 с TrkB, а NT-3 с TrkC. Однако в больших концентрациях NT-3 способен связываться с рецепторами TrkA и TrkB [9]. TrkA рецепторы имеют несколько изоформ рецептора TrkA-I, TrkA-II, TrkA-III, которые по-разному представлены в органах и тканях. TrkA-II локализуется в нервной системе, в то время как TrkA-I распространен во всех тканях; TrkA-III экспрессируется клетками-предшественниками нервного ствола и нервного гребня, обладает проонкогенной активностью и опосредует процессы неангиогенеза [9]. В отличие от Trk рецептор p75NTR не является узко специфичным и может взаимодействовать со всеми НТ [10].

Рецепторы к НТ экспрессируют не только клетки нервной системы, но, например, в ЛА рецепторы к НТ располагаются на эндотелиальных клетках (ЭК), гладкомышечных клетках (ГМК), фибробластах, нейронах, мезенхимальных клетках, клетках иммунной системы и на альвеолоцитах [7, 10]. Причем на ГМК бронхов, железистом эпителии, макрофагах (интерстициальных и альвеолярных) и кардиомиоцитах обнаружена экспрессия только рецепторов Trk. Альвеолярные клетки экспрессируют TrkA и TrkC. Уровень экспрессии Trk рецепторов на ЭК, ГМК сосудов и кардиомиоцитах регулируется ауто-/паракринным способом [11].

В нормальных условиях рецептор p75NTR практически не экспрессируется ЭК, ГМК (как *in vitro*, так и *in vivo*) [10, 11] и кардиомиоцитами [11]. Тогда как в условиях гипоксии, дислипидемии и гипергликемии индуцируется экспрессия p75NTR. Рецептор p75NTR присутствует на перичитах и периваскулярных мезенхимальных клетках, в опухолях, на парасимпатических внутрилегочных ганглионарных нейронах, сателлитных клетках и ГМК ЛА [10].

В кровеносных сосудах, иннервируемых NGF-чувствительными нейронами, непосредственный контакт ЭК и ГМК с нейронами отсутствует [12]. При этом существует реципрокная регуляция между синтезом NGF ГМК и метаболизмом нейронов [13]: ГМК синтезируют NGF, который далее поступает во внеклеточное пространство, связывается с соответствующими рецепторами, а затем поглощается нервными окончаниями. Это подтверждает паракринный механизм регуляции трофической функции и тесную взаимосвязь различных тканей. В эмбриональном периоде НТ контролируют формирование симпатической иннервации сосудов [12]. NT-3 и BDNF участвуют в развитии сердца и сосудистой сети миокарда. Дефицит BDNF сопровождается нарушением клеточных контактов и эндотелизации сердца, что приводит к контакту крови с субэндотелиальным слоем и тромбообразованию. NGF является аутокринным фактором

выживания кардиомиоцитов: кардиомиоциты новорожденных мышей подвергаются апоптозу при обработке нейтрализующими анти-NGF антителами или ингибитором рецептора TrkA-K252a. В постнатальном периоде с помощью ауто- и паракринного механизма НТ контролируют процессы миграции, дифференцировки, гипертрофии, пролиферации, выживания и апоптоза ЭК, ГМК сосудов, кардиомиоцитов, а также процессы неоваскуляризации. НТ могут индуцировать синтез провоспалительных цитокинов ЭК и ГМК сосудов. Поэтому воздействие на НТ и их рецепторы можно рассматривать как способ влияния на процессы ремоделирования сосудов [11, 14].

Помимо экспрессии в тканях, существуют свободно циркулирующие в крови НТ. У здоровых пациентов концентрация BDNF составляет ~21628,3 пг/мл, а NGF — 14,6 пг/мл [15]. В эксперименте у здоровых добровольцев, пребывавших в условиях гипоксии (15% O₂) в течение 72 ч, концентрация BDNF в сыворотке была в 3 раза выше по сравнению с группой контроля. Увеличение секреции BDNF ЭК человека *in vitro* зарегистрировано в условиях 24 ч гипоксии. Гипоксия и окислительный стресс индуцируют экспрессию NGF в перичитах у пациентов с легочной гипертензией (ЛГ), ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [9]. Экспрессия NGF кардиомиоцитами *in vitro* также повышается в условиях гипоксии/реоксигенации и после инкубации с высокими уровнями ангиотензина II [11, 14], что модулирует высвобождение норадреналина из нервных окончаний [13].

Взаимосвязь НТ и нервной ткани

NGF и клетки симпатической нервной системы в тканях, иннервируемых симпатической нервной системой, взаимодействуют по принципу положительной обратной связи: более высокие концентрации NGF запускают синтез катехоламинов. В свою очередь, норэпинефрин является мощным стимулятором синтеза NGF фибробластами сосудов и кардиомиоцитами сердца взрослых мышей, обеспечивая взаимное трофическое влияние. Например, секреция NGF ГМК сосудов новорожденных крыс *in vitro* увеличивается при инкубации с агонистами α-адренорецепторов и снижается при добавлении в культуру клеток агонистов β-адренорецепторов [13]. Гиперэкспрессия NGF в сердце у мышей приводит к увеличению плотности симпатической иннервации в сердце, в т.ч. у трансгенных мышей [16], которая при этом не связана с пагубным воздействием на структуру и производительность левого желудочка (ЛЖ) [17]. В легких мышей гиперэкспрессия NGF сопровождается локальной гипериннервацией тканей [18]. Положительная корреляционная связь между высокой концентрацией NGF и плотностью симпатической иннервации сердца обнаружена и у крупных млекопитающих, таких как собака, кролик и корова [19].

NGF — мощный регулятор выживаемости и функционирования симпатических и сенсорных нейронов [11]. В эксперименте на крысах изучали возможность регенерации нервных волокон в условиях деафферентации ганглиев. Показано, что нарушение афферентной импульсации не приводит к повышению уровня экспрессии NGF, NT-3 и мРНК рецепторов p75, TrkA и TrkC. Однако инфузия экзогенного NGF влекла за собой увеличение экспрессии NT-3 и мРНК TrkC, что сопровождалось регенерацией аксонов [20]. Кроме того, повреждение периферических нервов NGF стимулирует ангиогенные ростовые факторы, включая VEGF (рис. 2), и опосредованно активирует рост сосудов [21].

Роль НТ в ангиогенезе

НТ принимают активное участие в ангиогенезе у взрослых млекопитающих. NGF и BDNF инициируют ангиогенез через Trk рецепторы путем повышения уровня экспрессии VEGF-A и VEGF-рецепторов [11].

Emanueli C, et al. вызывали ишемию задней конечности мышей путем резекции левой бедренной артерии. Затем длительно вводили антитела к NGF, что приводило к блокаде спонтанной капилляризации и усиливало апоптоз миоцитов. Тогда как внутримышечное введение экзогенного NGF в течение 14 дней сопровождалось активацией ангиогенеза на уровне артериол и капилляров, с восстановлением коэффициента перфузии конечности до исходного уровня без ишемизации, а к 21 дню превышением такового по сравнению с группой контроля. Местное введение NGF в мышцу сопровождалось вазодилатацией, увеличением капилляров в мышце даже при отсутствии ишемии. Таким образом, стимуляция роста сосудов с помощью введения NGF реализуется посредством активации системы VEGF-Akt-NO (рис. 2): усиление фосфорилирования Akt приводит к активации VEGF, ангиопоэтина, повышает выживаемость, уменьшает апоптоз ЭК и гладкомышечных клеток, обеспечивая правильное развитие кровеносных сосудов [21].

НТ в ремоделировании ЛА

Данные об экспрессии НТ в ЛА у человека ограничены материалом, полученным от пациентов, перенесших хирургические вмешательства по поводу новообразований и во время трансплантации легких. Наибольшая продукция НТ и экспрессии рецепторов к ним наблюдается в адвентиции и в части меди, прилегающей к эндотелию. Тогда как в слоях меди, обращенных к адвентиции, экспрессия НТ и их рецепторов уменьшается. Наибольший уровень экспрессии НТ и рецепторов в проксимальной части ЛА и в норме отсутствует в ЛА среднего и мелкого калибра, но может обнаруживаться на минимальном уровне в адвентиции [12] (рис. 1, 2). Неравномерность распределения ГМК, продуцирующих НТ в медиальном слое сосудов, связана с на-

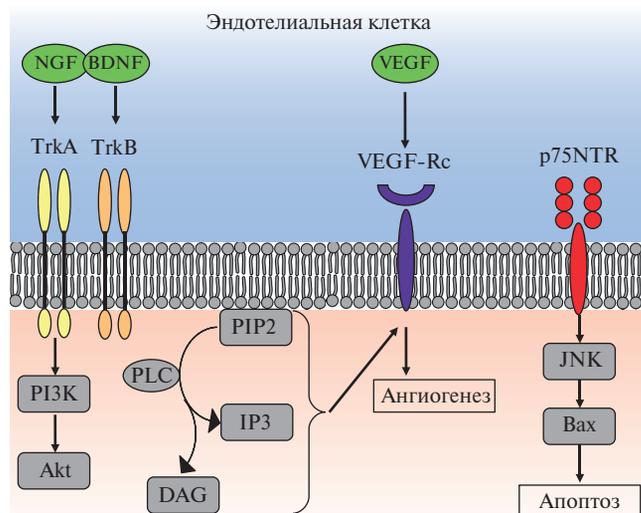


Рис. 2. Схематическое изображение системы НТ ЭК. Адаптировано с модификациями из: Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361(1473):1545-64. doi:10.1098/rstb.2006.1894. **Сокращения:** Akt — протеинкиназа B, BDNF — нйротрофический фактор мозгового происхождения, Bax — митохондриальный канал Bax, DAG — диацилглицерол, IP3 — инозитол-трифосфат, JNK — янус-киназа, NGF — нейротрофический фактор роста, PI3K — фосфоинозитол 3 киназа, PIP2 — фосфоинозитол дифосфат, PLC — фосфолипаза C, Trk (A, B) — тирозинкиназные рецепторы к нейротрофинам, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов, VEGF-Rc — рецептор к фактору роста эндотелия сосудов, p75NTR — низкоаффинный рецептор к нейротрофинам.

пряженностью сдвига, различающейся на разных участках артерий, где НТ могут действовать как ауто-и/или паракринные факторы, регулирующие миграцию и пролиферацию ГМК [12]. Это сопоставимо с данными о распределении нервных волокон в ЛА: с максимальной плотностью в стволе и проксимальных отделах ветвей ЛА, которые являются наиболее мускуляризованными, с постепенным уменьшением к периферии, где толщина меди закономерно уменьшается [22]. Однако у детей с ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца регистрировалось увеличение количества адренергических аксонов в адвентиции интраацинарных артерий мышечного типа [23]. Тем не менее количество нервных волокон в стволе и проксимальных отделах ЛА у пациентов с ЛГ и без нее не различалось [24]. Мускуляризация дистальных отделов ЛА и вазоспазм, характерные для пациентов с ЛАГ, могут ассоциироваться с активацией как симпатической нервной системы, так и системы НТ, которая поддерживает гипертрофическое ремоделирование ЛА.

Участие системы НТ в ремоделировании ЛА может быть разнонаправленным и зависит от текущих условий. В норме ЭК, ГМК, фибробласты, нервные окончания ствола, главных и долевых ветвей ЛА способны синтезировать НТ и экспрессировать рецепторы к ним для реализации базовых трофических

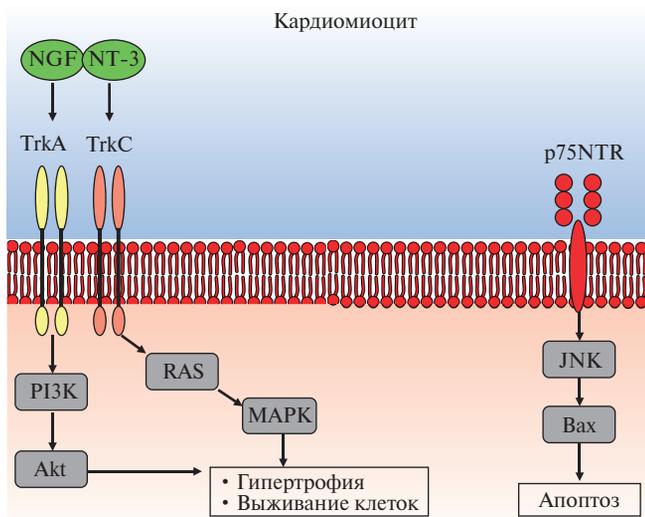


Рис. 3. Схематическое изображение системы НТ кардиомиоцита. Адаптировано с модификациями из: Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361(1473):1545-64. doi:10.1098/rstb.2006.1894.

Сокращения: Akt — протеинкиназа В, Вах — митохондриальный канал Вах, JNK — янус-киназа, MAPK — митоген-активированная протеинкиназа, NGF — нейротрофический фактор роста, NT-3 — нейротрофи-3, PI3K — фосфоинозитол 3 киназа, RAS — G-белок связанная молекула, задействованная в MAPK сигналинге, Trk (A, C) — тирозинкиназные рецепторы к нейротрофинам, p75NTR — низкоаффинный рецептор к нейротрофинам.

процессов, вазодилатации. Тогда как в условиях ЛГ при гипоксии гиперэкспрессия НТ и их рецепторов наблюдается и в клетках иммунной системы, таких как лимфоциты, макрофаги, тучные клетки, инфильтрирующих стенку ЛА и периваскулярное пространство [9, 25].

Данные о НТ при различных нозологиях ЛГ крайне скудные. Установлено, что у пациентов с ЛГ, ассоциированной с ХОБЛ, экспрессия НТ (NGF) в препаратах ЛА повышена [9]. В то время как у пациентов с идиопатической ЛАГ (ИЛАГ) концентрация NGF в эндотелиальном слое ЛА ниже по сравнению с контрольной группой (пациенты с карциномой), однако регистрировалась повышенная экспрессия и активность фосфорилированных TrkA и p75 рецепторов во всех образцах ЛА (*in vitro*). Гипоксия и окислительный стресс у пациентов с ЛГ и ХОБЛ индуцируют гиперэкспрессию NGF. Тогда как у пациентов с ИЛАГ процессы воспаления, гипоксии менее выражены [4].

Высказывается предположение об участии клеток воспаления в начальных процессах ремоделирования ЛА. NGF стимулирует активацию и выживание иммунных клеток, потенцирует врожденный иммунный ответ и влияет на опосредованные В- и Т-клеточные ответы [26]. Быстрая, негеномная, передача сигналов НТ может резко усиливать или ингибировать секрецию противовоспалительных цитокинов, стимули-

ровать миграцию клеток стенки ЛА и дальнейшую модуляцию иммунного ответа. В медленном, геномном, сигналинге НТ модулируют экспрессию цитокинов и рецепторов иммунных клеток [27]. Так, при совместной инкубации *in vitro* NGF и ГМК ЛА человека индуцируется синтез и секреция IL-1 β (через PI3K путь) и TNF- α (через PKCs, p38 и NF- κ B путь), содержание которых повышено у пациентов с ЛАГ в крови и в ЛА [4].

Нарушение процессов апоптоза, накопление клеточной массы в стенке ЛА является следующей характеристикой процесса ремоделирования ЛА. Активация рецепторов к НТ приводит к запуску трех сигнальных путей (Ras/Raf, PI3K (Phosphoinositole 3-kinases, фосфоинозитол-3-киназа), PLC/Rac (фосфолипаза C)). Через путь Ras/Raf инициируется транскрипция генов *ELK1* и *CREB*, способствующих выживанию клеток. НТ (через p75NTR-NF- κ B) запускают программы выживания клеток, в то время как взаимодействие предшественников НТ (про-NGF и про-BDNF) с p75NTR активирует каспазу 3/9, через которую реализуются процессы апоптоза (рис. 1) [10]. Активация NGF PI3K-пути индуцирует пролиферацию и миграцию ЭК (через экспрессию VEGF) [28]; миграцию ГМК через PLC/Rac путь и гипертрофию ГМК через Ras/Raf сигнальный путь, что приводит к гипертрофии интимы и меди и, соответственно, уменьшению просвета сосуда [9].

Но и кардиомиоциты чувствительны к НТ: NT-3 через TrkC рецептор активирует MAPK-путь и запускает гипертрофию кардиомиоцитов у крыс (рис. 3). При этом добавление NT-3 к культуре уже стимулированных ET-1 кардиомиоцитов крыс дополнительно потенцирует гипертрофию кардиомиоцитов [29]. Тогда как инкубация кардиомиоцитов новорожденных мышей совместно с антителами анти-NGF или ингибитором рецептора TrkA-K252a NGF сопровождалась увеличением числа кардиомиоцитов, находящихся в состоянии апоптоза [11].

Вазоспазм мелких ЛА считается проявлением нарушения кальциевого гомеостаза ГМК, наглядно выраженным у пациентов с ИЛАГ, длительных респондеров терапии блокаторами кальциевых каналов. НТ регулируют содержание кальция внутри клетки. BDNF, NT-3 и NT-4 [30, 31] связываются с TrkB и TrkC рецепторами, активируют входящий ток кальция из экстрацеллюлярного пространства, что увеличивает внутриклеточный запас кальция, вызывает вазоспазм и инициирует гипертрофию ГМК [32].

Трансформация ГМК ЛА в миофибробласты, изменение состава внеклеточного матрикса и замещение ГМК фибробластами является финальной и необратимой стадией ремоделирования ЛА у пациентов с ЛАГ. BDNF значительно увеличивает выработку и отложение коллагенов I и III типа (реже фибронек-

тина), повышает экспрессию и активность ММП-2, ММП-9, которые, в свою очередь, необходимы для внеклеточного расщепления секретируемых про-НТ [33, 34]. BDNF и NT-3 в большей степени стимулируют секрецию про-ММП-9 [35], необходимых для изменения структуры матрикса, миграции клеток. НТ вызывают и противоположные эффекты. В эксперименте *in vitro* с использованием ЛА человека, взятых в ходе лобэктомии или пневмонэктомии, VEGF-A, BDNF и NT-3 вызывали расслабление стенки ЛА посредством активации пути PI3K-Akt, с последующим фосфорилированием эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и выработки оксида азота [8, 9].

Интересно исследование Goten C, et al. (2021), изучающее взаимосвязь количества мононуклеарных клеток периферической крови, экспрессирующих pNGF (NGFR+ мононуклеарные клетки), с клиническими, гемодинамическими показателями у пациентов с ЛАГ (n=30) по сравнению с группой здоровых (n=15). Обнаружена прямая корреляционная зависимость между количеством NGFR+ мононуклеарных клеток и средним давлением в ЛА, ЛСС и сердечным индексом, и отрицательная корреляционная связь с дистанцией прохождения в тесте 6-минутной ходьбы. В течение 12 мес. периода наблюдения свобода от больших нежелательных событий (смертность от всех причин, трансплантация легких) была выше у пациентов с более низкой частотой обнаружения NGFR+ мононуклеарных клеток. Ассоциация большей доли NGFR+ мононуклеарных клеток с основными детерминантами прогноза у пациентов с ЛАГ и показателями выживаемости рассматривается авторами как косвенное выражение тяжести процессов ремоделирования ЛА, что соотносится с представлением об апоптозе ЭК ЛА при активации рецепторов NGF. Таким образом, определение доли NGFR+ мононуклеарных клеток в периферической крови может стать маркером тяжести и прогноза ЛАГ [36].

Блокада НТ/рецепторов к ним

Известны 3 группы препаратов, подавляющих действие NGF: (1) анти-NGF антитела (ABT-110, альфа-D11, AMG403, фулранумаб, Medi-578, muMab911, REGN475, танезумаб); (2) препараты, ингибирующие связывание NGF и TrkA; и (3) препараты, которые напрямую ингибируют ферментативную активность TrkA. Препараты применяют в лечении остеоартрита, в онкологии, терапии болевого синдрома и лечении бронхиальной астмы [37-40].

Действие антител к NGF было изучено в эксперименте *in vitro* с использованием ткани легких пациентов ЛГ-ХОБЛ (n=5), ИЛАГ (n=12) и пациентов с карциномой легких (n=10), которым выполнялась лобэктомия, трансплантация легких, а также в эксперименте с монокроталиновой и гипоксической моделью ЛАГ у мышей. При инкубации NGF с ЛА

базальный тонус *ex vivo* не изменялся, тогда как при преинкубации ЛА с фенилэфрином или простагландином F2 α добавление NGF усиливало вазоконстрикторные эффекты. Введение анти-NGF антител крысам с моделью ЛАГ приводило к уменьшению гиперреактивности ЛА, тяжести ремоделирования и выраженности воспалительной инфильтрации стенки ЛА. Толщина медики интраацинарных ЛА была выше у крыс группы ЛАГ без лечения по сравнению с крысами с ЛАГ, получавшими анти-NGF антитела, что демонстрирует возможности обратного ремоделирования на фоне введения антител. Также уменьшался уровень экспрессии маркера инфильтрации воспалительных клеток CD45 в паренхиме легких после введения анти-NGF антител у крыс с ЛАГ. Профилактическое введение анти-NGF антител крысам с последующим моделированием ЛА предотвращало утолщение медиального слоя и повышенную секрецию IL-1 и TNF- α . В то время как секреция провоспалительных цитокинов ЛА была значительно увеличена у крыс в группе ЛАГ без введения антител к NGF [4].

НТ при правожелудочковой СН при ЛГ

Размеры правых камер сердца и сократительная способность миокарда правого желудочка (ПЖ) определяют прогноз пациентов с ЛАГ [2]. Однако возможности влияния на процессы ремоделирования ПЖ ограничены преимущественно применением препаратов, снижающих ЛСС (ЛАГ-специфическая терапия), независимый эффект ЛАГ-специфических препаратов на миокард ПЖ не известен. Возможность оказывать влияние на рецепторы альтернативной сигналинговой системы с целью сохранения функции миокарда ПЖ имеет важное научно-практическое значение.

Так, в эксперименте на крысах моделирование СН осуществлялось путем гиперсолевой диеты у солечувствительных крыс, группой контроля служили солеустойчивые крысы, у которых за период эксперимента СН не индуцировалась. Авторы измеряли активность сердечной симпатической нервной системы (плотность норадреналиновых нервных волокон в сердце путем иммунофлуоресценции, обратный захват норадреналина путем радиометрии с ³H-норадреналином, после его инфузии во время экстракорпоральной перфузии сердца), а также уровни НТ путем иммуноблотинга и определения РНК НТ (NGF, NT-3, BDNF, CNTF) на 30, 40 и 50 день от начала эксперимента. Выявлено значимое уменьшение плотности симпатических нервных волокон на 40 и 50 день эксперимента у чувствительных к соли крыс по сравнению с резистентными, снижение обратного захвата норадреналина у группы СН, что и отражает одну из теорий гипертонии при СН — появление пула нейронов, неспособных к обратному захвату норадреналина [41-43].

Авторы выявили достоверное уменьшение концентраций NGF и NT-3 и увеличение уровня BDNF

и CNTF у животных с СН по сравнению с группой контроля. Данные результаты трактуются как разнонаправленное влияние НТ на симпатическую иннервацию сердца. Сопряжение NGF/NT-3 стимулирует рост нервных волокон, тогда как сочетание BDNF/CNTF, наоборот, подавляет их рост. При этом экспрессия НТ изменяется раньше, чем параметры активности симпатической нервной системы. Таким образом, сопряжение НТ и симпатической нервной системы динамическое и изменяется с течением хронической СН [19, 44].

Значительный интерес представляет определение уровня НТ в плазме крови при сердечно-сосудистой патологии в клинической практике. Bahlis M, et al. (2019) измеряли уровень BDNF в сыворотке крови (метод определения — иммуноферментный анализ) у 2976 пациентов (средний возраст 48 лет, 45% мужчин) без патологии почек, перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе и фракцией выброса ЛЖ >40%. Низкий уровень BDNF был ассоциирован с высоким содержанием мозгового натрийуретического пропептида, массой миокарда ЛЖ, однако корреляционных связей между уровнем BDNF и показателями диастолической дисфункции миокарда ЛЖ не найдено.

Наряду с этим, уровень BDNF в плазме крови коррелировал с разнообразными факторами риска метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний, такими как индекс массы тела, уровень диастолического артериального давления, холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридами. Более того, у пациентов в состоянии депрессии регистрировалось значимое снижение уровня BDNF в крови. Таким образом, отсутствие высокой специфичности существенно ограничивает исполь-

зование BDNF в качестве биомаркера тяжести хронической СН. Тем не менее очевидная взаимосвязь системы НТ, симпатической нервной системы и метаболических нарушений требует дальнейшего изучения в контексте возможного влияния на процесс ремоделирования сердца [45].

Заключение

Использование трофических свойств НТ может быть полезным для восстановления роста нервных окончаний при травмах, а индукция неоваскуляризации и восстановления мышечной ткани актуальна при хронической ишемии.

Остается неясным, изменяется ли синтез и экспрессия рецепторов НТ в крупных сосудах в зонах денервации. Возможно, таргетное воздействие на систему НТ способно усиливать эффект денервации крупных сосудов и делать его более устойчивым.

Учитывая сопряженность симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и процессов ремоделирования сердца и сосудов, оценка уровня рецептора NGF, циркулирующего в крови, в качестве лабораторного маркера тяжести ЛАГ представляет большой интерес для дальнейшего изучения на больших выборках пациентов с ЛГ различной этиологии.

Таргетное введение антител к рецепторам НТ потенциально может уменьшать выраженность гипертрофии сердца и сосудов, воздействуя на процессы ремоделирования и воспаления, что требует дальнейшего изучения в условиях эксперимента на крупных животных.

Отношения и деятельность. Работа поддержана грантом Минобрнауки, соглашение № 075-15-2020-800.

Литература/References

- Humbert M, Lau EM, Montani D, et al. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2014;130(24):2189-208. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.006974.
- Avdeev SN, Barbarash OL, Bautin AE, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4683. (In Russ.) Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4683. doi:10.15829/1560-4071-2021-4683.
- Boucly A, Savale L, Jais X, et al. Association between Initial Treatment Strategy and Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(7):842-54. doi:10.1164/rccm.202009-3698OC.
- Freund-Michel V, Cardoso Dos Santos M, Guignabert C, et al. Role of Nerve Growth Factor in Development and Persistence of Experimental Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(3):342-55. doi:10.1164/rccm.201410-1851OC.
- Pius-Sadowska E, Machaliński B. Pleiotropic activity of nerve growth factor in regulating cardiac functions and counteracting pathogenesis. *ESC Heart Fail*. 2021;8(2):974-87. doi:10.1002/ehf2.13138.
- Dechant G, Neumann H. Neurotrophins. *Adv Exp Med Biol*. 2002;513:303-34. doi:10.1007/978-1-4615-0123-7_11.
- Chao MV, Rajagopal R, Lee FS. Neurotrophin signalling in health and disease. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110(2):167-73. doi:10.1042/CS20050163.
- Meuchel LW, Thompson MA, Cassivi SD, et al. Neurotrophins induce nitric oxide generation in human pulmonary artery endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 2011;91(4):668-76. doi:10.1093/cvr/cvr107.
- Liu P, Li S, Tang L. Nerve Growth Factor: A Potential Therapeutic Target for Lung Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9112. doi:10.3390/ijms22179112.
- Ricci A, Felici L, Mariotta S, et al. Neurotrophin and neurotrophin receptor protein expression in the human lung. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2004(1):12-9. doi:10.1165/rcmb.2002-0110OC.
- Caporali A, Emanuelli C. Cardiovascular actions of neurotrophins. *Physiol Rev*. 2009;89(1):279-308. doi:10.1152/physrev.00007.2008.
- Ricci A, Greco S, Amenta F, et al. Neurotrophins and neurotrophin receptors in human pulmonary arteries. *J Vasc Res*. 2000;37(5):355-63. doi:10.1159/000025751.
- Rush RA, Mayo R, Zettler C. The regulation of nerve growth factor synthesis and delivery to peripheral neurons. *Pharmacol Ther*. 1995;65(1):93-123. doi:10.1016/0163-7258(94)00059-c.
- Cardouat G, Guibert C, Freund-Michel V. Expression et rôle du facteur de croissance des nerfs NGF dans l'hypertension pulmonaire [The expression and role of nerve growth factor (NGF) in pulmonary hypertension]. *Rev Mal Respir*. 2020;37(3):205-9. French. doi:10.1016/j.rmr.2020.02.002.
- Ziegenhorn AA, Schulte-Herbrüggen O, Danker-Hopfe H, et al. Serum neurotrophins—a study on the time course and influencing factors in a large old age sample. *Neurobiol Aging*. 2007;28(9):1436-45. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.011.
- Xing J, Lu J, Li J. Nerve growth factor decreases in sympathetic and sensory nerves of rats with chronic heart failure. *Neurochem Res*. 2014;39(8):1564-70. doi:10.1007/s11064-014-1348-5.
- Kiriazis H, Du XJ, Feng X, et al. Preserved left ventricular structure and function in mice with cardiac sympathetic hyperinnervation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(4):H1359-65. doi:10.1152/ajpheart.01010.2004.

18. Hoyle GW, Mercer EH, Palmiter RD, et al. Expression of NGF in sympathetic neurons leads to excessive axon outgrowth from ganglia but decreased terminal innervation within tissues. *Neuron*. 1993;10(6):1019-34. doi:10.1016/0896-6273(93)90051-r.
19. Shelton DL, Reichardt LF. Expression of the beta-nerve growth factor gene correlates with the density of sympathetic innervation in effector organs. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984;81(24):7951-5. doi:10.1073/pnas.81.24.7951.
20. DeCouto SA, Jones EE, Kudwa AE, et al. The effects of deafferentation and exogenous NGF on neurotrophins and neurotrophin receptor mRNA expression in the adult superior cervical ganglion. *Brain Res Mol Brain Res*. 2003;119(1):73-82. doi:10.1016/j.molbrainres.2003.08.015.
21. Emanuelli C, Salis MB, Pinna A, et al. Nerve Growth Factor Promotes Angiogenesis and Arteriogenesis in Ischemic Hindlimbs. *Circulation*. 2002;106(17):2257-62. doi:10.1161/01.cir.0000033971.56802.c5.
22. Bristow MR, Quaafe RA. The adrenergic system in pulmonary arterial hypertension: bench to bedside (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ*. 2015;5(3):415-23. doi:10.1086/682223.
23. Stenmark KR, Nozik-Grayck E, Gerasimovskaya E, et al. The adventitia: Essential role in pulmonary vascular remodeling. *Compr Physiol*. 2011;1(1):141-61. doi:10.1002/cphy.c090017.
24. Mitrofanova LB, Perminova AA, Goncharova NS, Mikhailov EN. Histological and immunohistochemical study of nerve fibers and ganglia in the periarterial adipose tissue of the pulmonary artery bifurcation in patients with and without pulmonary hypertension. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2019;25(5):498-509. (In Russ.) Митрофанова Л.Б., Перминова А.А., Гончарова Н.С., Михайлов Е.Н. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование нервных волокон и ганглиев в периартериальной жировой ткани бифуркации легочной артерии у пациентов с легочной гипертензией и без нее. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):498-509. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-498-509.
25. Kwapiszewska G, Chwalek K, Marsh LM, et al. BDNF/TrkB signaling augments smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. *Am J Pathol*. 2012;181(6):2018-29. doi:10.1016/j.ajpath.2012.08.028.
26. Minnone G, De Benedetti F, Bracci-Laudiero L. NGF and Its Receptors in the Regulation of Inflammatory Response. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):1028. doi:10.3390/ijms18051028.
27. Prakash Y, Thompson MA, Meuchel L, et al. Neurotrophins in lung health and disease. *Expert Rev Respir Med*. 2010;4(3):395-411. doi:10.1586/ers.10.29.
28. Urzua U, Tapia V, Geraldo MP, et al. Nerve growth factor stimulates cellular proliferation of human epithelial ovarian cancer. *Horm Metab Res*. 2012;44(9):656-61. doi:10.1055/s-0032-1304617.
29. Kawaguchi-Manabe H, Ieda M, Kimura K, et al. A novel cardiac hypertrophic factor, neurotrophin-3, is paradoxically downregulated in cardiac hypertrophy. *Life Sci*. 2007;81(5):385-92. doi:10.1016/j.lfs.2007.05.024.
30. Prakash YS, Iyanoye A, Ay B, et al. Neurotrophin effects on intracellular Ca²⁺ and force in airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;291(3):L447-56. doi:10.1152/ajplung.00501.2005.
31. Hartman W, Helan M, Smelter D, et al. Role of Hypoxia-Induced Brain Derived Neurotrophic Factor in Human Pulmonary Artery Smooth Muscle. *PLoS One*. 2015;10(7):e0129489. doi:10.1371/journal.pone.0129489.
32. Blum R, Konnerth A. Neurotrophin-mediated rapid signaling in the central nervous system: mechanisms and functions. *Physiology (Bethesda)*. 2005;20:70-8. doi:10.1152/physiol.00042.2004.
33. Freeman MR, Sathish V, Manlove L, et al. Brain-derived neurotrophic factor and airway fibrosis in asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2017;313(2):L360-L370. doi:10.1152/ajplung.00580.2016.
34. Lee TH, Yeh CF, Lee YT, et al. Fibroblast-enriched endoplasmic reticulum protein TXNDC5 promotes pulmonary fibrosis by augmenting TGFβ signaling through TGFBR1 stabilization. *Nat Commun*. 2020;11(1):4254. doi:10.1038/s41467-020-18047-x.
35. Dagnell C, Kemi C, Klominek J, et al. Effects of neurotrophins on human bronchial smooth muscle cell migration and matrix metalloproteinase-9 secretion. *Transl Res*. 2007;150(5):303-10. doi:10.1016/j.trsl.2007.05.001.
36. Goten C, Usui S, Takashima SI, et al. Circulating nerve growth factor receptor positive cells are associated with severity and prognosis of pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2021;11(1):2045894021990525. doi:10.1177/2045894021990525.
37. Drilon A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl_8):viii23-viii30. doi:10.1093/annonc/mdz282.
38. She W, Mei Z, Zhao H, et al. Nebulized Inhalation of Anti-Nerve Growth Factor Microspheres Inhibits Airway Remodeling in an Ovalbumin-Induced Rat Asthma Model. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2019;32(2):70-7. doi:10.1089/jamp.2018.1453.
39. 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.
40. Oo WM, Hunter DJ. Nerve Growth Factor (NGF) Inhibitors and Related Agents for Chronic Musculoskeletal Pain: A Comprehensive Review. *BioDrugs*. 2021;35(6):611-41. doi:10.1007/s40259-021-00504-8.
41. Sun F, Lu Z, Zhang Y, et al. Stagedependent changes of β2adrenergic receptor signaling in right ventricular remodeling in monocrotalineinduced pulmonary arterial hypertension. *Int J Mol Med*. 2018;41(5):2493-504. doi:10.3892/ijmm.2018.3449.
42. Liang CS, Fan TH, Sullebarger JT, et al. Decreased adrenergic neuronal uptake activity in experimental right heart failure. A chamber-specific contributor to beta-adrenoceptor downregulation. *J Clin Invest*. 1989;84(4):1267-75. doi:10.1172/JCI114294.
43. Peters EL, Bogaard HJ, Vonk Noordegraaf A, et al. Neurohormonal modulation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2021;58(4):2004633. doi:10.1183/13993003.04633-2020.
44. Kreusser MM, Buss SJ, Krebs J, et al. Differential expression of cardiac neurotrophic factors and sympathetic nerve ending abnormalities within the failing heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;44(2):380-7. doi:10.1016/j.yjmcc.2007.10.019.
45. Bahls M, Könemann S, Markus MRP, et al. Brain-derived neurotrophic factor is related with adverse cardiac remodeling and high NTproBNP. *Sci Rep*. 2019;9(1):15421. doi:10.1038/s41598-019-51776-8.