



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-19-27>
УДК 616.127-007-07(048.8)

Медиаторы и сигнальные пути развития миокардиального фиброза

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

Владивостокский филиал «Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения (ДНЦ ФПД, Владивосток), 690105, Российская Федерация, Владивосток, ул. Русская, 73г

Аннотация

Миокардиальный фиброз тесно связан с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), характеризующимися повышенными показателями смертности в мире. В основе развития миокардиального фиброза лежит дифференцировка фибробластов в миофибробласты, в избытке синтезирующие компоненты внеклеточного матрикса. Ключевым регулятором дифференцировки фибробластов в миофибробласты является трансформирующий фактор роста бета. В последние годы пристальное внимание в патогенезе фиброза отводится и другим факторам роста, в частности нейротрофинам. Недавно обнаружено, что фибробласты экспрессируют нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), а его рецепторы вовлечены в патогенез развития фиброза различных органов и тканей. Роль BDNF и его рецепторов в патогенезе миокардиального фиброза только начинает изучаться. Представленный обзор обобщает информацию, имеющуюся в научной литературе (с 2019 по 2023 гг.), посвященную патофизиологическим и патогенетическим механизмам взаимосвязи BDNF с фиброзом сердца. Согласно проанализированным данным, механизмы действия BDNF в сердечно-сосудистой системе и патогенез фиброза сердца имеют общие точки пересечения, что делает нейротрофин многообещающей терапевтической целью при фиброзе сердца. Дальнейшее исследование этих аспектов позволит использовать разносторонние эффекты BDNF для разработки технологий профилактики фиброза сердца.

Ключевые слова:	нейротрофический фактор головного мозга; фиброз; миокард; передача сигнала; внеклеточный матрикс.
Финансирование:	исследование проведено за счет бюджетных средств.
Для цитирования:	Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Новгородцева Т.П., Гвозденко Т.А. Медиаторы и сигнальные пути развития миокардиального фиброза (обзор). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(3):19–27. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-19-27

Mediators and signaling pathways in myocardial fibrosis

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

Vladivostok branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration" – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, 73-g, Russkaya str., Vladivostok, 690105, Russian Federation

Abstract

Myocardial fibrosis is closely associated with severe cardiovascular diseases, characterized by increased mortality rates worldwide. The development of myocardial fibrosis is based on the differentiation of fibroblasts into myofibroblasts, which synthesize components of the extracellular matrix in excess. A key regulator of fibroblast differentiation into myofibroblasts is transforming growth factor-beta. In recent years, close attention in the pathogenesis of fibrosis has been given to other growth factors – neurotrophins. It was recently discovered that fibroblasts express brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and its receptors are involved in the pathogenesis of fibrosis of various organs and tissues. The role of BDNF and its receptors in the pathogenesis of myocardial fibrosis is just beginning to be studied. This review summarizes the information available in the literature (2019–2023) on the pathophysiological and pathogenetic mechanisms of the relationship between BDNF and cardiac fibrosis. Data presented in the literature showed that the mechanisms of action of BDNF in the cardiovascular system and the pathogenesis of cardiac fibrosis have common points of intersection, which makes this neurotrophin a promising therapeutic target for cardiac fibrosis. Further investigation of these aspects will allow the use of various external effects of BDNF to develop technology for the prevention of cardiac fibrosis.

Keywords:	brain-derived neurotrophic factor; fibrosis; myocardium; signal transduction; extracellular matrix.
Funding:	the study was carried out with budget funds.
For citation:	Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V., Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A. Mediators and signaling pathways in myocardial fibrosis (review). <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(3):19–27. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-3-19-27

Введение

На протяжении последних лет сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются на лидирующих позициях среди причин общей смертности в мире, ежегодно унося 18 млн человеческих жизней [1, 2]. Несмотря на гетерогенность этиологических причин, прогрессирование подавляющего большинства ССЗ (инфаркт миокарда (ИМ), сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, миокардит, гипертрофия сердца и дилатационная кардиомиопатия) сопровождается развитием миокардиального фиброза [3, 4]. Известно, что органная недостаточность, возникающая в результате развития фиброза, является основной причиной инвалидности и смерти в мире [1]. Терапия фиброза крайне ограничена [5].

Однако, если ранее предполагалась необратимость фиброза, то новые данные указывают на обратное [6]. Поэтому выявление фиброза на ранних этапах развития может оказать существенное влияние на дальнейшую тактику его ведения и лечения, снижая смертность.

Миокардиальный фиброз развивается как результат избыточного синтеза миофибробластами компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген и фибронектин [1]. Ключевым регулятором дифференцировки фибробластов в миофибробласты является трансформирующий фактор роста бета (от англ. transforming growth factor beta, TGF-β) [6–18]. TGF-β в настоящее время рассматривается в качестве одной из основных терапевтиче-

ских мишеней фиброза [8, 19–21]. В то же время недавние экспериментальные данные указывают на развитие сердечно-сосудистых осложнений при ингибировании TGF-β сигнального пути, что подчеркивает актуальность не только изучения новых терапевтических подходов [22, 23], но и поиск медиаторов, вовлеченных в патогенез фиброза.

Перспективной, но практически не изученной мишенью терапии фиброза является нейротрофический фактор головного мозга (от англ. brain-derived neurotrophic factor, BDNF), принадлежащий к семейству факторов роста – нейротрофинам и действующий через ряд рецепторов, в том числе активирующих сигнальные пути, вовлеченные в патогенез фиброза [20, 24].

В настоящем обзоре обобщена имеющаяся в литературе информация за последние 4 года (2019–2023 гг.), отражающая прогресс в понимании патогенетических механизмов, связывающих BDNF с развитием фиброза сердца. В качестве источника данных в этом исследовании была выбрана база данных PubMed. Мы выбрали "brain-derived neurotrophic factor, fibrosis, myocardium, signal transduction, extracellular matrix" в качестве стратегии поиска (табл. 1).

В доступной литературе встречается достаточное количество обзорных статей, посвященных изменениям уровня BDNF при ССЗ, а также роли данного нейротрофина в патогенезе фиброза легких, печени желчного пузыря, почек и кожи [20, 25–29], однако патофизиологиче-

Таблица 1. Количество литературных источников по теме исследования (2019–2023 гг.)

Table 1. Number of literary sources on the research topic (2019–2023)

Ключевые слова	Количество литературных источников
'fibrosis' AND myocardium	16 087
'fibrosis' AND myocardium AND extracellular matrix AND signal transduction	305
BDNF	9 364
'BDNF' AND myocardium	83
'BDNF' AND fibrosis	39
'BDNF' AND fibrosis AND myocardium	9

ские и патогенетические механизмы взаимосвязи BDNF с фиброзом сердца освещены недостаточно [24, 30]. Кроме того, представленные данные достаточно противоречивы, хотя механизмы действия BDNF в сердечно-сосудистой системе и патогенез фиброза сердца имеют общие точки пересечения, что делает указанный нейротрофин многообещающей терапевтической целью при фиброзе сердца.

1. Фиброз сердца

Накопление компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген и фибронектин, является необходимым этапом восстановления органов после повреждения, однако их чрезмерное накопление результируется в развитии фиброза [6, 31].

Патологический фиброз миокарда является дезадаптивной реакцией восстановления миокарда, сопровождающейся избыточным отложением коллагена в миокарде за счет преобладания процессов его синтеза над распадом (соотношение коллагена I/III) и ведущей к структурным изменениям сердца и систолической и диастолической дисфункции [1].

Миокардиальный фиброз подразделяется на заместительный (локальный, очаговый) и диффузный (реактивный) фиброз [32]. Заместительный фиброз характеризуется замещением погибших кардиомиоцитов рубцовой тканью с целью предотвращения разрыва стенки желудочка после перенесенного острого ИМ, при этом сократительная способность миокарда не может быть восстановлена [3]. Диффузный фиброз развивается в интерстициальном или периваскулярном пространстве как ответ на повышенное внутрисердечное давление и не сопровождается выраженной потерей функции клеток [3]. Однако данный процесс увеличивает жесткость стенки желудочка и влияет на сократительную функцию сердца, что вызывает аритмию и может привести к внезапной сердечной смерти. Данный тип фиброза наблюдается при гипертонической болезни, гипертрофической кардиомиопатии, а также при аортальном стенозе [33].

Основными типами клеток, вовлеченными в патогенез фиброза сердца, являются фибробласты, миофибробласты, кардиомиоциты, эндотелиальные клетки сердца, моноциты, нейтрофилы и Т-клетки [3, 31, 34].

Во время ремоделирования сердца активируются Т-лимфоциты, В-лимфоциты и макрофаги, влияющие на избыточную продукцию коллагена фибробластами и развитие миокардиального фиброза [34]. Макрофаги рассматриваются как важное звено патогенеза миокардиального фиброза, так как секретируют про- или антифибротические медиаторы, которые модулируют активность кардиальных фибробластов и отложение внеклеточного матрикса [35].

В обзоре M.D. Tallquist наиболее полно описаны современные подходы к идентификации и классификации сердечных фибробластов [36]. Фибробласты секретируют факторы роста, цитокины и хемокины, необходимые для клеточного гомеостаза, а также регулируют синтез и деградацию коллагена [13]. Пролиферация фибробластов запускается биологически активными веществами, образующимися при активации иммунной системы вследствие окислительного стресса (инфекции, воспаление), а также коронарогенной ишемии и перегрузки давлением при артериальной гипертензии [37]. При повреждении ткани фибробласты способны дифференцироваться в миофибробласты, адипоцитоподобные клетки, хондроциты и остеобласты [36, 38]. Дифференцироваться в миофибробласты также способны мезенхимальные стволовые клетки, эпителиоциты, перициты и лейкоциты [39]. Превращение фибробластов в миофибробласты нарушает баланс внеклеточного матрикса в сердце и играет решающую роль в развитии фиброза сердца [13, 40].

Таким образом, фиброз сердца характеризуется избыточным отложением белков внеклеточного матрикса и дифференцировкой фибробластов в миофибробласты. Данные процессы запускаются множественными медиаторами, которые будут кратко суммированы ниже.

2. Основные медиаторы и сигнальные пути, вовлеченные в патогенез миокардиального фиброза

В патогенез фиброза вовлечены различные системы: окислительно-восстановительного гомеостаза, иммунная, ренин-ангиотензиновая системы, адренергических рецепторов и ряд других, таких как механочувствительные интегрины и ионные каналы [3, 6]. Соответственно, активацию фибробластов вызывает огромное число медиаторов: хемокины, провоспалительные цитокины и факторы роста (рис. 1).

В последние годы пристальное внимание в патогенезе фиброза отводится факторам роста, а также входящим в данное семейство нейротрофинам и биомолекулам, идентифицированным как нейротрофические факторы: TGF- β , фактор роста эндотелия сосудов (от англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), фактор роста фибробластов 21 и 23 (от англ. fibroblast growth factor, FGF 23, FGF 21), тромбоцитарный фактор роста (от англ. platelet-derived growth factor, PDGF), эпидермальный фактор роста (от англ. the epidermal growth factor, EGF), а также BDNF [8, 9, 13, 41].

Кроме того, в литературе обсуждаются фактор некроза опухоли- α (от англ. tumor necrosis factor alpha, TNF- α), фактор роста соединительной ткани (от англ. connective tissue growth factor, CTGF), ядерный фактор эритроидного происхождения 2 (от англ. nuclear erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), интерлейкин-1 α/β (IL-1 α/β), адренорецепторы,

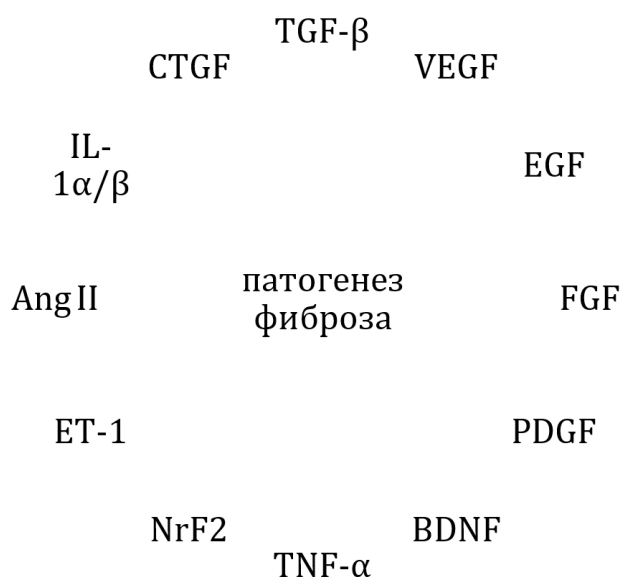


Рис. 1. Медиаторы, вовлеченные в патогенез фиброза
Fig. 1. Mediators involved in the pathogenesis of fibrosis

ангиотензин II (AngII), эндотелин-1 (от англ. endotelin-1, ET-1) и другие факторы, вовлеченные в патогенез фиброза [42].

Несмотря на широкий спектр изучаемых профибротических факторов, на сегодняшний день в качестве ведущих сигнальных путей миокардиального фиброза и, соответственно, его терапевтических мишеней, выделены TGF-β сигнальный путь, ренин-ангиотензин-альдостероновая система и адренергические рецепторы [3, 6].

2.1. TGF-β сигнальный путь

TGF-β играет важную роль в активации фибробластов и развитии фиброза посредством сигнального пути Smad 2/3 (канонический путь) или через Smad-независимый путь (неканонический путь) [7, 8, 41, 43]. Сигнальный путь TGF-β/Smad и другие сигнальные пути TGF-β (MAPK (от англ. mitogen-activated protein kinase – MAPK) играют ключевую роль в прогрессировании миокардиального фиброза [19]. Пути передачи сигналов TGF-β при миокардиальном фиброзе представлены на рисунке 2.

Сигнальный путь Smad является основным для TGF-β и объединяет цитоплазматические белки, преобразующие и передающие сигнал от поверхностных рецепторов в клеточное ядро: белки SMA (от англ. small worm phenotype) нематод *Caenorhabditis elegans* и белки MAD (от англ. mothers against decapentaplegic) плодовой мушки *Drosophila melanogaster*, которые гомологичны белкам Smad у человека.

В каноническом пути TGF-β1 связывается с рецепторами TGF-β 1 и II типов (TβRI, TβRII), что приводит к фосфорилированию Smad2/3, образованию комплекса с Smad4 и стимуляции пролиферации и дифференцировки миофибробластов, способствуя развитию фиброгенеза в миокарде [41]. Неканонический путь объединяет несколько MAPK, включая внеклеточные регулируемые сигналами киназы (ERK), JNK киназы (от англ. c-Jun-N-terminal kinase), семейство Rho малых ГТФаз, TGF-β-активируемую киназу 1 и p38 MAPK [43]. Стоит отметить, что система матриксной металлопротеиназы/ингибиторов тканей (MMP/TIMP), которая индуцируется TGF-β, может приводить к деградации нативного внеклеточного матрикса [8].

Трансформация фибробластов в миофибробласты также может регулироваться сигнальным путем WNT (от англ. wingless int1), который наряду с TGF-β рассматривается как ключевой профибротический фактор в сердце, взаимодействующий через некодирующие РНК [40]. Активация сигнального пути WNT/β-катенина с помощью TGF-β подробно описана в литературе [40]. TGF-β запускает процесс фосфорилирования Akt за счет активации PI3K и инактивирует фермент, участвующий в деградации β-катенина (киназа гликогенсинтазы 3β, GSK3β), что способствует развитию миокардиального фиброза. GSK-3β играет важную роль в регуляции фиброза миокарда также посредством прямого взаимодействия со Smad-3. В исследовании Т. Methatham и соавт. показано, что TGF-β может быть медиатором регуляции KLF5 (от англ. Krüppel-like factor 5), иммунной активации и активации сигнального пути Wnt/β-катенина, который также играет роль в индукции передачи сигналов TGF-β [44].

Таким образом, TGF-β играет центральную роль в развитии фиброза посредством сигнальных путей Smad и WNT/β-катенин, однако роль TGF-β в активации фиброза важно рассматривать в контексте передачи сигналов другими цитокинами и факторами роста [8].

В экспериментальном исследовании Т. Zhang и соавт. на моделях фиброза почек, легких и печени было впервые продемонстрировано, что развитие фиброза обусловлено действием киназы NUAК1 (от англ. family kinase 1), экспрессия которой регулируется через профибротические сигнальные пути TGF-β/Smad и YAP/TAZ (от англ. Yes-associated protein (YAP) and PDZ-binding motif (TAZ)) [7]. Авторы данного исследования также впервые показали, что ингибирование NUAК1 непосредственно после повреждения или начала развития фиброза уменьшало его прогрессирование. Общие сигнальные пути развития фиброза в различных органах указывают на перспективность изучения NUAК1 и в развитии миокардиального фиброза.

TGF-β и его рецепторы остаются важнейшими терапевтическими мишенями миокардиального фиброза [9, 19–21]. В настоящее время изучаются некодирующие РНК, нацеленные на TGF-β и его сигнальные пути [7, 8]. В работе С. Li и соавт. обсуждаются последние достижения исследований в области некодирующих РНК (микроРНК (miRNAs), длинноцепочечных некодирующих РНК (lncRNAs), кольцевых РНК (circRNAs)), нацеленных на сигнальный путь TGF-β/Smad и сигнальные пути MAPK (ERK1/2, p38MAPK и JNK) при миокардиальном фиброзе [19]. Авторы суммировали доказательства, касающиеся участия некодирующих РНК в развитии и прогрессировании миокардиального фиброза посредством регуляции TGF-β-индуцированного сигнального пути Smad 2/3 или через Smad-независимый путь. Приводятся данные, что некодирующие РНК могут быть использованы в качестве новых методов лечения миокардиального фиброза только у конкретного пациента, учитывая различную экспрессию и роль нкРНК в разных образцах. Обсуждаются немногочисленные исследования, посвященные роли miRNAs и lncRNAs в регуляции сигнального пути TGF-β/Smad при миокардиальном фиброзе. Авторы подчеркивают, что miRNAs, circRNAs и lncRNAs совместно регулируют сигнальный путь TGF-β/Smad и тем самым вовлечены в прогрессирование миокардиального фиброза.

Пирфенидон является одобренным FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продук-

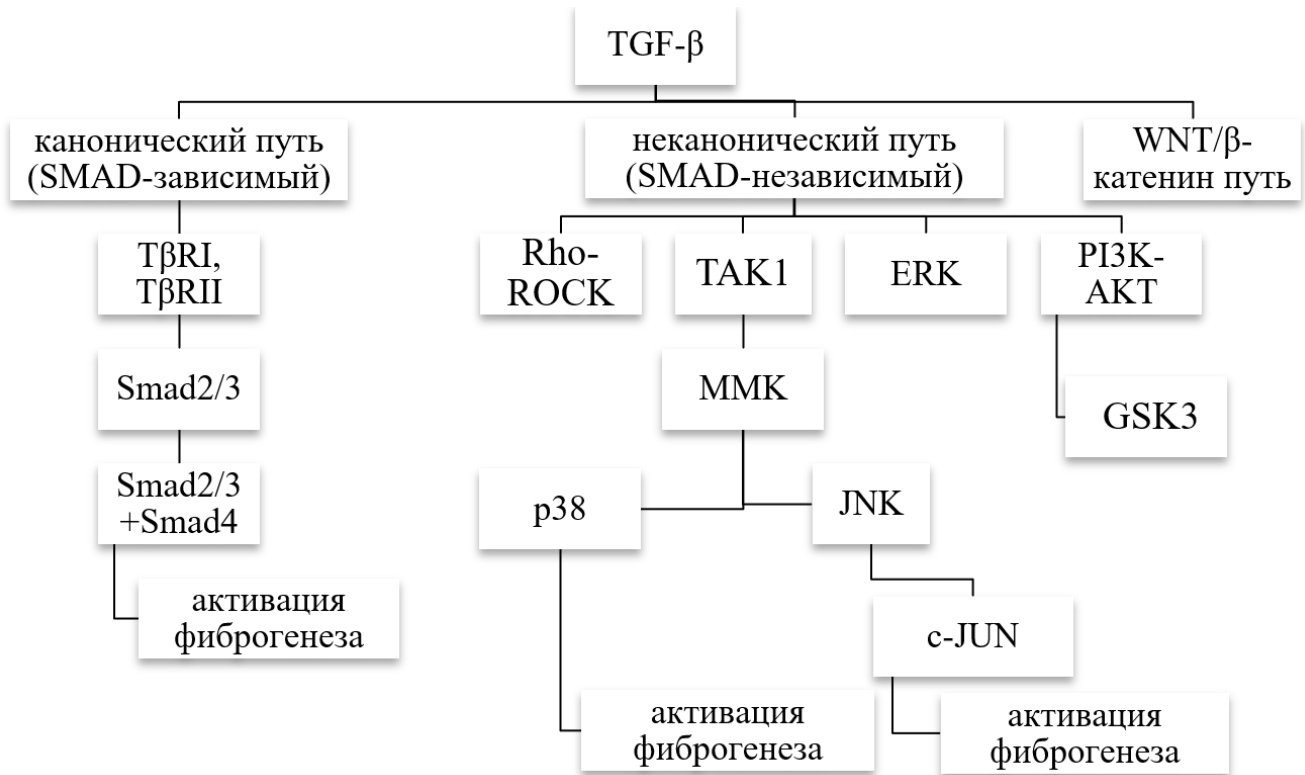


Рис. 2. Сигнальные пути TGF- β при миокардиальном фиброзе
Fig. 2. TGF- β signaling pathways in myocardial fibrosis

тов и медикаментов (от англ. Food and Drug Administration) лекарством для лечения идиопатического легочного фиброза, нивелирующим окислительный стресс и снижающим экспрессию TGF- β . В то же время недавние экспериментальные данные указывают на развитие сердечно-сосудистых осложнений при ингибировании TGF- β сигнального пути [22], что позволяет предположить большую безопасность при сохраненной эффективности подхода нацеливания на неканоническую передачу сигналов TGF- β . Например, ингибирование p38 рассматривается как терапевтический подход, позволяющий предотвращать активацию миофибробластов и развитие фиброза в результате ишемии [23].

2.2. Адренорецепторы

Развитие сердечной недостаточности приводит к компенсаторной активации симпатической нервной системы для поддержания насосной функции сердца, что результируется в усилении синтеза сократительных белков в кардиомиоцитах и образовании коллагена фибробластами сердца. В конечном счете это приводит к развитию гипертрофии и фиброза сердца. Активация симпатической нервной системы вызывает высвобождение неселективного агониста адренергических рецепторов норэпинефрина для увеличения сердечного выброса и поддержания артериального давления. При симпатической активации эффективна блокада β 1-адренорецепторов. В то же время миофибробласты больных с сердечной недостаточностью устойчивы к агонистам β 2-адренорецепторов из-за повышения уровня G-протеин-связанной рецепторной киназы 2 (GRK2) [10]. В этой связи воздействие на активность GRK2 стало привлекательной стратегией борьбы с фиброзом [11]. Продемонстрировано, что агонисты β 3-адренорецепторов (мигабегрон) также предотвраща-

ют развитие миокардиального фиброза, однако необходимы дополнительные исследования для изучения данных механизмов [12].

2.3. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Структурно-функциональные изменения миокарда при хронической активации симпатической нервной системы в значительной мере опосредованы выработкой AngII и альдостерона.

Гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является патогенетическим звеном ССЗ, от гипертонии до сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. В ответ на воспаление нейрогуморальные пути (ренин-ангиотензин-альдостероновая система) способствуют дифференцировке фибробластов в миофибробласты, что приводит к избыточному отложению белков внеклеточного матрикса и фиброзу сердца. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система опосредует развитие фиброза через TGF β и через TGF β -независимые пути [13]. Макрофаги и фибробласты продуцируют ренин и ангиотензинпревращающий фермент и индуцируют продукцию AngII. AngII является основным гормоном, инициирующим развитие фиброза сердца, посредством продукции TGF- β 1 (посредством KLF5, Smad), и увеличения активности NADPH-оксидазы [14]. AngII стимулирует пролиферацию фибробластов сердца и усиливает активность синтеза коллагена посредством рецептора ангиотензина I первого типа и эндотелина I и активации ERK PI3K/AKT (от англ. extracellular signal-regulated kinase – ERK, phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), kinases AKT), p38 MAPK и JNK сигнальный каскадов. Проренин стимулирует продукцию TGF- β через ERK1/2. Альдостерон является ключевым фактором воспаления, развития эндотелиальной дисфункции, ангиогенеза и фиброза [15].

Однако в некоторых исследованиях показано, что альдостерон подавляет ангиогенез [16]. Альдостерон активирует воспалительный и прооксидантный каскад за счет TGF- β , эндотелина 1, галектина-3, остеоопонтина, а также активирует пути ERK1/2 / PI3K и JNK [17]. Его прямое профибротическое действие обусловлено активацией минералокортикоидных рецепторов [18].

Ангиотензин 1-7, аламандин, рецептор ангиотензина II второго типа (AT2R) оказывают антифибротический эффект. Так, AT2R ингибирует эффекты AT1R и оказывает антифибротическое, антипролиферативное и противовоспалительное действие [45].

Преимущества ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы для предотвращения ремоделирования и развития фиброза были продемонстрированы как в экспериментальных, так и в клинических условиях. Ослабление передачи сигналов Ang II может быть достигнуто с помощью блокаторов рецепторов ангиотензина и с помощью ингибиторов АПФ. Применение блокаторов рецепторов ангиотензина в сочетании с ингибитором неприлизина, снижающим деградацию натрийуретических пептидов, действует синергетически, уменьшая фиброз в эксперименте, что приводит к одобрению FDA сакубитрила/валсартана. Ингибирование альдостерона с помощью антагонистов минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон) также продемонстрировало антифибротические эффекты [46].

При многообещающих перспективах ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в отношении предотвращения прогрессирования фиброза стоит отметить, что 4 проспективных, рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследования эффективности применения кандесартана, периндоприла, ирбесартана и спиронолактона у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка показали, что этот подход не оправдал себя. Заслуживает внимания работа S.E. Kjeldsen и соавт., которые считают, что блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, включая антагонисты минералокортикоидных рецепторов и антагонисты альдостерона, должны использоваться в лечении таких пациентов, основываясь на анализе эффективности данных препаратов при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса [47].

Многие изучаемые на сегодняшний день факторы, вовлеченные в патогенез миокардиального фиброза, так или иначе связаны с TGF- β сигнальным путем, и терапевтическое нацеливание на данные факторы является подходом к ограничению развития миокардиального фиброза [39].

Так, TGF- β напрямую связывается с CTGF (также известный как CCN2) – членом семейства матрицеллюлярных белков CCN, усиливая его реакции. CTGF влияет на дифференцировку резидентных фибробластов или фиброцитов в миофибробласты. Местная гипертензия как результат ремоделирования сосудистой сети вызывает выработку CTGF, который способствует еще большему ремоделированию тканей и прогрессированию фиброза [37].

Nrf2 рассматривается как одна из перспективных терапевтических мишеней фиброза сердца [48]. Нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза изменяет структуру и функцию кардиомиоцитов, что приводит

к нарушению сократительной функции сердца, развитию гипертрофии миокарда и фиброзу [13]. Повышенное образование активных форм кислорода через PI3K-Akt путь активирует Nrf2, который регулирует экспрессию нескольких сотен генов, вовлеченных в защиту клеток от окислительного стресса, и вовлечен в регуляцию нескольких антифибротических путей [48]. Так, Nrf2 может блокировать путь TGF- β /SMAD, что приводит к снижению синтеза коллагена и предотвращению развития патологического фиброза. Nrf2/Keap1/ARE (antioxidant-responsive element) сигнальный путь является основой антиоксидантной системы организма и мишенью терапии фиброза. Известно, что активность Nrf2 зависит от его взаимодействия с белком Keap1. При окислительном стрессе данное взаимодействие нарушается, что приводит к активации транскрипции генов, вовлеченных в защиту клеток от окислительного стресса. В настоящее время модификация Keap1 для высвобождения Nrf2 и прямое прерывание белок-белковых взаимодействий между Nrf2 и Keap1 рассматривается как мощная цитопротекторная стратегия для лечения различных патологий.

Таким образом, TGF- β , ренин-ангиотензин-альдостероновая система и адренергические рецепторы являются ведущими сигнальными путями фиброза и его терапевтическими мишенями. В последние годы ученые обратили пристальное внимание на ряд нейротрофинов, вовлеченных в патогенез фиброза, в частности BDNF, который будет рассмотрен нами ниже.

3. Нейротрофический фактор головного мозга

3.1. BDNF, его рецепторы и сигнальные пути

BDNF принадлежит к семейству эндогенных нейротрофических факторов и подсемейству нейротрофинов [20]. BDNF обнаружен в астроцитах, клетках микроглии, иммунных клетках, кардиомиоцитах, лейкоцитах, тромбоцитах, эндотелиальных клетках, клетках печени, поджелудочной железы, мышечной и жировой тканях [20, 25–29].

BDNF действует через высокоаффинный протеин-тирозинкиназный рецептор B (от англ. tropomyosin receptor kinase B, TrkB) и нетирозинкиназный низкоаффинный рецептор p75NTR из группы TNF-рецепторов и активирует ряд сигнальных путей [24, 30].

Так, активация PI3K/AKT/mTOR сигнального пути (от англ. phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase/akt murine thymoma viral oncogene homologue/mechanistic target of rapamycin) связана с нарушением регуляции аксонов, выработкой активных форм кислорода, снижением уровня окислительного фосфорилирования и апоптозом нейронов [48].

Активация путей MAPK (ERK, ERK5, JNK и семейство киназ p38) вовлечена в регуляцию клеточного метаболизма, внутриклеточных сигнальных путей и экспрессию ряда генов, а также контроль роста, деления, дифференцировки, апоптоза клеток и ответов клеток на температурные, осмотические и окислительные воздействия [19]. JNK и p38 также участвуют в регуляции экспрессии PPARs, обладающих противовоспалительным механизмом действия.

BDNF также активирует фосфолипазу C гамма (от англ. phospholipase C gamma – PLC- γ), которая опосредует синаптическую пластичность и рост аксонов [27].

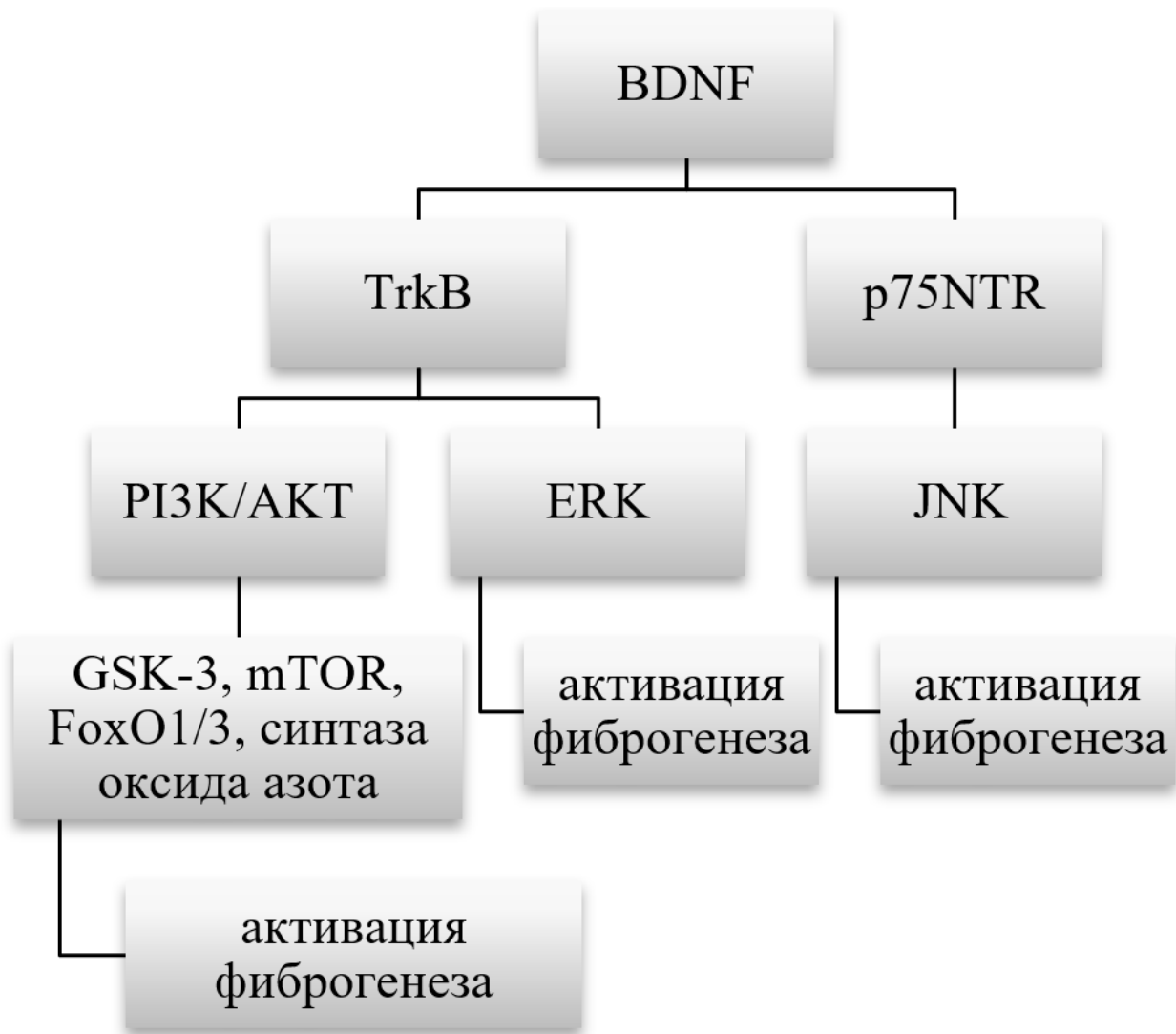


Рис. 3. Рецепторы и сигнальные пути BDNF, вовлеченные в патогенез фиброза
Fig. 3. BDNF receptors and signaling pathways involved in the pathogenesis of fibrosis

3.2. Роль BDNF в развитии миокардиального фиброза

BDNF играет важную роль в регуляции развития сердца и крупных сосудов, в поддержании функции эндотелия, перицитов и кардиомиоцитов, а также функции сердца у взрослых [20]. В литературе широко описана роль BDNF в метаболических процессах, связанных с окислительным стрессом и энергетическим обменом, которые вовлечены в патогенез ССЗ [20].

В последние годы все больше внимания уделяется отношениям между BDNF и фиброзом различных органов и тканей, однако в этом вопросе также существует достаточно противоречий [20]. Сведения о роли BDNF в развитии миокардиального фиброза немногочисленны. В настоящем обзоре суммированы данные литературы о рецепторах и сигнальных путях BDNF, связанных с развитием фиброза (рис. 3).

BDNF действует через TrkB, активируя сигнальный путь PI3K/Akt, который участвует в возникновении, прогрессировании и формировании миокардиального фиброза через ряд молекул, включая mTOR, GSK-3, белки O1/3 forkhead box (FoxO1/3) и синтазу оксида азота [24]. BDNF через TrkB активирует некоторые пути MAPK (ERK

путь), вовлеченные в патогенез фиброза. Имеются данные, что сигнальный путь ERK/Akt также может активироваться при миокардиальном фиброзе [30].

BDNF действует и через другой свой рецептор – p75NTR, активируя пути MAPK (JNK-путь). В недавних исследованиях показано, что p75NTR вовлечен в развитие фиброза [49]. Кроме того, p75NTR обладает высокой плейотропностью, поэтому блокада связывания данного рецептора с его лигандами имеет большой терапевтический потенциал. Неопровержимые данные свидетельствуют о причастности JNK к фиброзу [38]. Продемонстрирована возможность ингибирования легочного фиброза у мышей через JNK/p38 MAPK/NF-κB опосредованные сигнальные пути NF-κB [50].

Как отмечалось выше, SMAD-независимый путь для основного профибротического фактора TGF-β объединяет PI3K/Akt, ERK, JNK и p38 MAPK (см. рис. 2). TGF-β также запускает процесс фосфорилирования Akt за счет активации PI3K и инактивирует GSK3β, что способствует развитию миокардиального фиброза [40].

На основании представленных литературных данных можно отметить, что факторы роста BDNF и TGF-β активируют общие профибротические пути. Однако в отличие

от TGF- β эффекты BDNF на развитие миокардиального фиброза остаются неизученными. Данные литературы свидетельствуют о том, что в различных органах BDNF способен как стимулировать, так и предотвращать развитие фиброза. Так, снижение экспрессии BDNF в сердце ассоциируется с развитием интерстициального фиброза [25], в то время как снижение выработки данного нейротрофина в почках предотвращает развитие их фиброза [26]. Экспрессия BDNF увеличивается при бронхиальной астме [27], патологии печени [28] и мочевого пузыря [29], способствуя развитию фиброза данных органов. Возможно, такие разнонаправленные эффекты BDNF обусловлены взаимодействием с различными рецепторами в различных органах и тканях [20].

Заключение

Согласно проанализированным источникам литературы, TGF- β , ренин-ангиотензин-альдостероновая система и адренергические рецепторы являются ведущими сигнальными путями развития миокардиального фиброза и его терапевтическими мишенями.

При многообещающих перспективах стоит отметить, что ингибирование данных путей для предотвращения прогрессирования миокардиального фиброза нуждается в детализации из-за развития осложнений и/или недостаточной эффективности.

Механизмы действия BDNF в сердечно-сосудистой системе и патогенез фиброза сердца демонстрируют свое сходство, причем TGF- β и BDNF стимулируют общие пути PI3K/Akt и MAPK, способствующие профибротическим процессам. Продолжение научных исследований в данной области может открыть перспективы для разработки терапевтических технологий регуляции BDNF и оптимизации стратегии профилактики фиброзных изменений в миокарде.

References / Литература

- Virani S.S. Heart disease and stroke statistics – 2021 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):254–743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>.
- Lavie C.J. Progress in Cardiovascular Diseases Statistics 2022. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2022;73:94–95. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2022.08.005>.
- Maruyama K., Imanaka-Yoshida K. The pathogenesis of cardiac fibrosis: A review of recent progress. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(5):2617. <https://doi.org/10.3390/ijms23052617>.
- Xue K., Chen S., Chai J., Yan W., Zhu X., Dai H. et al. Upregulation of periostin through CREB participates in myocardial infarction – induced myocardial fibrosis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2022;79(5):687–697. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001244>.
- Liu M., López de Juan Abad B., Cheng K. Cardiac fibrosis: Myofibroblast-mediated pathological regulation and drug delivery strategies. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2021;173:504–519. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.03.021>.
- Travers J.G., Sharp C.A., Rubino M., McKinsey T.A. Therapeutic targets for cardiac fibrosis: from old school to next-gen. *J. Clin. Invest.* 2022;132(5):148554. <https://doi.org/10.1172/JCI148554>.
- Zhang T., He X., Caldwell L., Goru S.K. et al. NUA1 promotes organ fibrosis via YAP and TGF- β /SMAD signaling. *Sci. Transl. Med.* 2022;14:4028. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz4028>.
- Zhang Y., Yuan B., Xu Y., Zhou N., Zhang R., Lu L. et al. MiR-208b/miR-21 promotes the progression of cardiac fibrosis through the activation of the TGF- β 1/smud-3 signaling pathway: An in vitro and in vivo study. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:924629. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.924629>.
- Budi E.H., Schaub J.R., Decaris M., Turner S., Derynck R. TGF- β as a driver of fibrosis: Physiological roles and therapeutic opportunities. *J. Pathol.* 2021;254(4):358–373. <https://doi.org/10.1002/path.5680>.
- Surinkaew S. Exchange protein activated by cyclic-adenosine monophosphate (Epac) regulates atrial fibroblast function and controls cardiac remodelling. *Cardiovasc. Res.* 2019;115(1):94–106. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy173>.
- Coleman R.C. A peptide of the N terminus of GRK5 attenuates pressure-overload hypertrophy and heart failure. *Sci. Signal.* 2021;14(676):5968. <https://doi.org/10.1126/scisignal.abb5968>.
- Kamiya M. β 3-Adrenergic receptor agonist prevents diastolic dysfunction in an angiotensin II-induced cardiomyopathy mouse model. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2021;376(3):473–481. <https://doi.org/10.1124/jpet.120.000140>.
- Antar S.A., Ashour N.A., Marawan M.E., Al-Karmalawy A.A. Fibrosis: Types, effects, markers, mechanisms for disease progression, and its relation with oxidative stress, immunity, and inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(4):4004. <https://doi.org/10.3390/ijms24044004>.
- AlQudah M., Hale T.M., Czubyrt M.P. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in fibrosis. *Matrix Biol.* 2020;91–92:92–108. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2020.04.005>.
- Yogasundaram M. C., Chappell B. B. Cardiorenal syndrome and heart failure – challenges and opportunities. *Can. J. Cardiol.* 2019;35(9):1208–1219. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.04.002>.
- Zheng X.J., Liu Y., Zhang W.C., Li C., Sun X.N., Zhang Y.Y. et al. Mineralocorticoid receptor negatively regulates angiogenesis through repression of STAT3 activity in endothelial cells. *J. Pathol.* 2019;248(4):438–451. <https://doi.org/10.1002/path.5269>.
- Frangogiannis N.G. Cardiac fibrosis: cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol. Aspects Med.* 2019;65:70–99. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.07.001>.
- Buffolo F., Tetti M., Mulatero P., Monticone S. Aldosterone as a mediator of cardiovascular damage. *Hypertension*. 2022;79(9):1899–1911. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17964>.
- Li C., Meng X., Wang L., Dai X. Mechanism of action of non-coding RNAs and traditional Chinese medicine in myocardial fibrosis: Focus on the TGF- β /Smad signaling pathway. *Front. Pharmacol.* 2023;14:1092148. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1092148>.
- Hang P.Z., Ge F.Q., Li P.F., Liu J., Zhu H., Zhao J. The regulatory role of the BDNF/TrkB pathway in organ and tissue fibrosis. *Histol. Histopathol.* 2021;36(11):1133–1143. <https://doi.org/10.14670/HH-18-368>.
- Czubyrt M.P., Hale T.M. Cardiac fibrosis: Pathobiology and therapeutic targets. *Cell. Signal.* 2021;85:110066. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.110066>.
- Mitra M.S. A potent pan-TGF β neutralizing monoclonal antibody elicits cardiovascular toxicity in mice and cynomolgus monkeys. *Toxicol. Sci.* 2020;175(1):24–34. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa024>.
- Bugg D. Infarct collagen topography regulates fibroblast fate via p38-yes-associated protein transcriptional enhanced associate domain signals. *Circ. Res.* 2020;127(10):1306–1322. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.316162>.
- Qin W., Cao L., Massey I.Y. Role of PI3K/Akt signaling pathway in cardiac fibrosis. *Mol. Cell. Biochem.* 2021;476(11):4045–4059. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04219-w>.
- Agrimi J., Spalletti C., Baroni C., Keceli G., Zhu G., Caragnano A. et al. Obese mice exposed to psychosocial stress display cardiac and hippocampal dysfunction associated with local brain-derived neurotrophic factor depletion. *EBioMedicine* 2019;47:384–401. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.042>.
- Zhao P., Li X., Li Y., Zhu J., Sun Y., Hong J. Mechanism of miR-365 in regulating BDNF-TrkB signal axis of HFD/STZ induced diabetic nephropathy fibrosis and renal function. *Int. Urol. Nephrol.* 2021;53:2177–2187. <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02853-3>.
- Britt R.D., Thompson M.A., Wicher S.A., Manlove L.J., Roesler A., Fang Y.H. et al. Smooth muscle brain-derived neurotrophic factor contributes to airway hyperreactivity in a mouse model of allergic asthma. *FASEB J.* 2019;33:3024–3034. <https://doi.org/10.1096/fj.201801002R>.
- Xiong J., Liu T., Mi L., Kuang H., Xiong X., Chen Z. et al. HnRNPU/TrkB defines a chromatin accessibility checkpoint for liver injury and nonalcoholic steatohepatitis pathogenesis. *Hepatology*. 2020;71:1228–1246. <https://doi.org/10.1002/hep.30921>.
- Ding H., Chen J., Su M., Lin Z., Zhan H., Yang F. et al. BDNF promotes activation of astrocytes and microglia contributing to neuroinflammation and mechanical allodynia in cyclophosphamide-induced cystitis. *J. Neuroinflammation*. 2020;17(1):19. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-1704-0>.
- Li L., Fang H., Yu Y.H., Liu S.X., Yang Z.Q. Liquiritigenin attenuates isoprenaline-induced myocardial fibrosis in mice through the TGF- β 1/Smad2 and AKT/ERK signaling pathways. *Mol. Med. Rep.* 2021;24(4):686. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12326>.
- Henderson N.C., Rieder F., Wynn T.A. Fibrosis: From mechanisms to

- medicines. *Nature*. 2020;587:555–566. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2938-9>.
32. López B., Ravassa S., Moreno M.U., José G.S., Beaumont J., González A., Díez J. Diffuse myocardial fibrosis: mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021;18(7):479–498. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00504-1>.
33. Ravassa S., González A., Bayés-Genís A., Lupón J., Díez J. Myocardial interstitial fibrosis in the era of precision medicine. Biomarker-based phenotyping for a personalized treatment. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2020;73(3):248–254. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.09.010>.
34. Lafuse W.P., Wozniak D.J., Rajaram M.V.S. Role of cardiac macrophages on cardiac inflammation, fibrosis and tissue repair. *Cells*. 2020;10(1):51. <https://doi.org/10.3390/cells10010051>.
35. Zhong C., Min K., Zhao Z., Zhang C., Gao E. et al. MAP kinase phosphatase-5 deficiency protects against pressure overload-induced cardiac fibrosis. *Front. Immunol.* 2021;12:790511. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.790511>.
36. Tallquist M.D. Cardiac fibroblast diversity. *Annu. Rev. Physiol.* 2020;82:63–78. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119-034527>.
37. Coeyman S.J., Richardson W.J., Bradshaw A.D. Mechanics & Matrix: Positive feedback loops between fibroblasts and ECM drive interstitial cardiac fibrosis. *Curr. Opin. Physiol.* 2022;28:100560. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2022.100560>.
38. Singh R., Kaundal R.K., Zhao B., Bouchareb R., Lebeche D. Resistin induces cardiac fibroblast-myofibroblast differentiation through JAK/STAT3 and JNK / c-Jun signaling. *Pharmacol. Res.* 2021;167:105414. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105414>.
39. Hamid T., Xu Y., Ismail M.A., Rokosh G., Jinno M., Zhou G. et al. Cardiac mesenchymal stem cells promote fibrosis and remodeling in heart failure: Role of PDGF signaling. *JACC Basic Transl. Sci.* 2022;7(5):465–483. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2022.01.004>.
40. Yousefi F. TGF- β and WNT signaling pathways in cardiac fibrosis: Non-coding RNAs come into focus. *Cell Commun. Signal.* 2020;18(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00555-4>.
41. Wu W., Liu W., Kong D. Telmisartan alleviates inflammatory response and myocardial apoptosis in diabetic cardiomyopathy rats through Tgf-B1/Smad signaling pathway. *Minerva Med.* 2021;112(3):411–412. <https://doi.org/10.23736/s0026-4806.19.06201-3>.
42. Waszczykowska A., Podgórski M., Waszczykowski M., Gerlicz-Kowalczyk Z., Jurowski P. Matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9, their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2, vascular endothelial growth factor and sVEGFR-2 as predictive markers of ischemic retinopathy in patients with systemic sclerosis – Case series report. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:8703. <https://doi.org/10.3390/ijms21228703>.
43. Derynck R., Budi E.H. Specificity, versatility and control of TGF- β family signaling. *Sci. Signal.* 2019;12(570):eaav5183. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aav5183>.
44. Methatham T., Tomida S., Kimura N., Imai Y., Aizawa K. Inhibition of the canonical WNT signaling pathway by a β -catenin/CBP inhibitor prevents heart failure by ameliorating cardiac hypertrophy and fibrosis. *Sci. Rep.* 2021;11(1):14886. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94169-6>.
45. Kang G.J., Kim E.J., Lee C.H. Therapeutic effects of specialized pro-resolving lipids mediators on cardiac fibrosis via NRF2 activation. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(12):1259. <https://doi.org/10.3390/antiox9121259>.
46. Reddy Y.N.V., Sundaram V. Spironolactone, fibrosis and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2022;24(9):1569–1572. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2626>.
47. Kjeldsen S.E., von Lueder T.G., Smiseth O.A., Wachtell K., Mistry N., Westheim A.S. et al. Medical therapies for heart failure with preserved ejection fraction. *Hypertension*. 2020;75(1):23–32. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14057>.
48. Vashi R., Patel B.M. NRF2 in Cardiovascular Diseases: a Ray of Hope! *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2021;14(3):573–586. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10083-8>.
49. Malik S.C., Sozmen E.G., Baeza-Raja B., Le Moan N., Akassoglou K., Schachtrup C. In vivo functions of p75NTR: challenges and opportunities for an emerging therapeutic target. *Trends Pharmacol. Sci.* 2021;42(9):772–788. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.06.006>.
50. Zang X., Zhao J., Lu C. PM2.5 inducing myocardial fibrosis mediated by Ang II/ERK1/2/TGF- β 1 signaling pathway in mice model. *J. Renin. Angiotensin. Aldosterone Syst.* 2021;22(1):14703203211003786. <https://doi.org/10.1177/14703203211003786>.

Информация о вкладе авторов

Кыткова О.Ю., Антонюк М.В. предложили концепцию исследования и разработали его протокол. Кыткова О.Ю., Антонюк М.В., Новгородцева Т.П. анализировали и интерпретировали литературные данные, написали первую версию рукописи, вместе с Гвозденко Т.А. внесли вклад в доработку исходного варианта рукописи. Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Кыткова Оксана Юрьевна, д-р мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория восстановительного лечения, ДНЦ ФПД, Владивосток, e-mail: kytikova@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5018-0271>.

Антонюк Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, ведущий лабораторией восстановительного лечения, ДНЦ ФПД, Владивосток, e-mail: antonjukm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>.

Новгородцева Татьяна Павловна, д-р биол. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, главный научный сотрудник, лаборатория биомедицинских исследований, ДНЦ ФПД, Владивосток, e-mail: nauka@niivl.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6058-201x>.

Гвозденко Татьяна Александровна, д-р мед. наук, профессор РАН, главный научный сотрудник, лаборатория восстановительного лечения, ДНЦ ФПД, Владивосток, e-mail: vfdnz@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6413-9840>.

Поступила 26.01.2024;
рецензия получена 25.03.2024;
принята к публикации 04.08.2025.

Information on author contributions

Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V. proposed study concept and developed its protocol. Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V., Novgorodtseva T.P. analyzed and interpreted the literature data, wrote the first version of the manuscript, together with Gvozdenko T.A. revised of the original manuscript. All authors gave final consent to submit the manuscript and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for its accuracy and integrity.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Oxana Yu. Kytikova, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Rehabilitative Treatment, Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, Vladivostok, Russia, e-mail: kytikova@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-5018-0271>.

Marina V. Antonyuk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Rehabilitation, Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, Vladivostok, Russia, e-mail: antonjukm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>.

Tatyana P. Novgorodtseva, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Research Scientist, Laboratory of Biomedical Research, Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation, Vladivostok, Russia, e-mail: nauka@niivl.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6058-201x>.

Tatyana A. Gvozdenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of Russian Academy of Sciences, Chief Research Scientist, Laboratory of Rehabilitation, Institute of Medical Climatology and Rehabilitative, Vladivostok, Russia, e-mail: vfdnz@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6413-9840>.

Received 26.01.2024;
review received 25.03.2024;
accepted for publication 04.08.2025.