

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК: 616.248:612.017.2

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2026-11-3-18-29>

НЕЙРОТРОФИНЫ КАК СВЯЗУЮЩЕЕ ЗВЕНО МЕЖДУ КЛЕТКАМИ, ВОВЛЕЧЕННЫМИ В ПАТОГЕНЕЗ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

КЫТИКОВА О. Ю., АНТОНЮК М. В., КНЫШОВА В. В. ✉, НОВГОРОДЦЕВА Т. П., ГВОЗДЕНКО Т. А.

Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, ул. Русская, д. 73г, г. Владивосток, 690105, Россия

Основные положения

В развитии локального воспаления при астме важную роль играют нейротрофические факторы. Способность регулировать взаимодействие нервных, иммунных и эпителиальных клеток легких дает основание рассматривать их как потенциальную терапевтическую мишень.

Резюме

В настоящее время исследования патогенеза бронхиальной астмы в основном сосредоточены на иммунном воспалении и ремоделировании дыхательных путей. В развитии воспаления дыхательных путей участвует не только иммунная, но и нервная система. Нейротрофические факторы, в частности нейротрофины, экспрессируются как нейрональными клетками, так и ненейрональными клетками. В легких нейротрофины экспрессируются эпителиальными клетками, альвеолярными и интерстициальными макрофагами, эозинофилами, лимфоцитами. Нарушение взаимоотношений между нервными, эпителиальными и иммунными клетками легких может играть важную роль в патофизиологических изменениях при бронхиальной астме. **Цель** исследования – систематизация современных знаний о нейро-иммунных механизмах бронхиальной астмы и роли нейротрофинов в реализации взаимодействия между иммунными, эпителиальными клетками и нейронами, вовлеченными в развитие гиперреактивности бронхов, эозинофильного воспаления и ремоделирования дыхательных путей. **Материалы и методы.** Проведен анализ 97 публикаций за 2016–2025 гг. по взаимоотношениям нейротрофинов, иммунных клеток, эпителиальных клеток и нейронов при астме.

Результаты. При аллергической и неаллергической БА имеется идентичный механизм воспалительного ответа, который базируется на выработке лейкоцитарных, эпителиальных, нейрогенных медиаторов, приводящий к ремоделированию дыхательных путей. Обсуждаются данные о взаимосвязи иммунного воспаления дыхательных путей с функционированием нервной системы по типу «обратной петли». С одной стороны, парасимпатический, симпатический и сенсорный нейроны через воздействие на экспрессируемые IL2 рецепторы индуцируют сокращение или расслабление гладкомышечных клеток бронхов, запускают или блокируют воспаление Th2-типа. С другой стороны, медиаторы, секретируемые иммунными клетками, стимулируют выработку нейронами нейротрофинов и нейропептидов. Способность клеток к выживанию связана с количеством и набором рецепторов к нейротрофическим факторам. В статье представлены известные пути взаимодействия нейротрофинов с нервной и иммунной системами. **Заключение.** Обоснована необходимость дальнейших исследований с целью выяснения возможности регуляции нейро-иммунных нарушений.

Ключевые слова: нейротрофины, бронхиальная астма, иммунная система, нервная система, эпителиальные клетки

Корреспонденцию адресовать:

Кнышова Вера Васильевна, 690105, Россия, г. Владивосток,

ул. Русская, д. 73г, E-mail: vfdnz_nch@mail.ru

© Кытикова О.Ю. и др.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Министерство науки и образования Российской Федерации, госзадание «Патогенетические механизмы заболеваний

респираторной системы и коморбидных состояний» (№ госрегистрации 124040100032-3).

Для цитирования:

Кытикова О. Ю., Антонюк М. В., Кнышова В. В., Новгородцева Т. П., Гвозденко Т. А. Нейротрофины как связующее звено между клетками, вовлеченными в патогенез бронхиальной астмы. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2026;11(3):18-29. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2026-11-3-18-29>

Поступила:

13.03.2026

Поступила после доработки:

16.04.2026

Принята в печать:

31.08.2026

Дата печати:

30.09.2026

Сокращения

БА – бронхиальная астма
NTs – neurotrophins, нейротрофины
Th – Т-хелперы
IL – interleukin, интерлейкины

ММП – матриксные металлопротеиназы
ILC2 – Group 2 innate lymphoid cells, врожденные лимфоидные клетки 2 типа
Trk – tropomyosin receptor kinase, тропомиозин-

киназный рецептор
p75NTR – p75 Neurotrophin Receptor, рецептор нейротрофина p75

REVIEW ARTICLE
PATHOPHYSIOLOGY

NEUROTROPHINS AS A LINK BETWEEN CELLS INVOLVED IN THE PATHOGENESIS OF ASTHMA

OXANA YU. KYTIKOVA, MARINA V. ANTONYUK, VERA V. KNYSHOVA ✉,
TATYANA P. NOVGORODTSEVA, TATYANA A. GVOZDENKO*Vladivostok branch of the Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, 73g, Russkaya Street, Vladivostok, 690105, Russian Federation*

HIGHLIGHTS

Neurotrophic factors play a key role in the development of local inflammation in asthma. Their ability to regulate the interactions between nerve, immune, and epithelial cells in the lungs suggests they are a potential therapeutic target.

Abstract

Currently, research into the pathogenesis of bronchial asthma focuses primarily on immune inflammation and airway remodeling. Both the immune and nervous systems are involved in the development of airway inflammation. Neurotrophic factors, particularly neurotrophins, are expressed by both neuronal and non-neuronal cells. In the lungs, neurotrophins are expressed by epithelial cells, alveolar and interstitial macrophages, eosinophils, and lymphocytes. Disruption of the relationship between nerve, epithelial, and immune cells in the lungs may play a significant role in the pathophysiological changes associated with bronchial asthma. **Aim.** The aim of this study is to systematize current knowledge about the neuroimmune mechanisms of bronchial asthma and the role of neurotrophins in mediating the interactions between immune, epithelial cells, and neurons involved in the development of bronchial hyperreactivity, eosinophilic inflammation, and airway remodeling. **Materials and Methods.** A narrative literature review was performed, encompassing 97 publications from 2016 to 2025, to examine the interactions between neurotrophins, immune cells, epithelial cells,

and neurons in asthma. **Results.** Both allergic and non-allergic asthma share an identical inflammatory response mechanism, which is driven by the production of leukocyte-derived, epithelial-derived, and neurogenic mediators and ultimately leads to airway remodelling. The paper discusses the interplay between airway immune inflammation and nervous system activity in a feedback-loop manner. On the one hand, parasympathetic, sympathetic, and sensory neurons act via ILC2-expressed receptors to induce contraction or relaxation of bronchial smooth muscle cells and to trigger or suppress Th2-type inflammation. On the other hand, mediators secreted by immune cells stimulate neurons to produce neurotrophins and neuropeptides. Cell survival capacity depends on the number and profile of receptors for neurotrophic factors. The article outlines the currently known pathways of neurotrophin interactions with the nervous and immune systems. **Conclusion.** The need for further research to elucidate the possibility of regulating neuroimmune disorders is substantiated.

Keywords: neurotrophins, bronchial asthma, immune system, nervous system, epithelial cells

Corresponding author:

Dr. Vera V. Knyshova, 73G Russkaya Street, Vladivostok, 690105, Russia,
E-mail: vfdnz_nch@mail.ru
© Oxana Yu. Kytikova, et al.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. Ministry of Science and Education of the Russian Federation, state assignment “Pathogenetic mechanisms of diseases of the respiratory system and comorbid conditions” (state registration number 124040100032-3).

For citation:

Oxana Yu. Kytikova, Marina V. Antonyuk, Vera V. Knyshova, Tatyana P. Novgorodtseva, Tatyana A. Gvozdenko. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2026;11(3):18-29. (In Russ.) <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2026-11-3-18-29>

Received:

13.03.2026

Received in revised form:

16.04.2026

Accepted:

31.08.2026

Published:

30.09.2026

Введение

Бронхиальная астма (БА) – распространенное заболевание, охватывающее до 8 % населения мира, с тенденцией к неуклонно прогрессирующему увеличению числа больных в течение следующих пяти лет [1]. Современные методы лечения БА преимущественно сфокусированы на иммунных механизмах развития и прогрессирования данной патологии [2]. Несмотря на достигнутый прогресс, сложности контроля симптомов данного гетерогенного заболевания и достижения его ремиссии по-прежнему сохраняют актуальность в связи со снижением качества жизни больных и ростом затрат со стороны системы здравоохранения [3, 4]. Очевидно, что уменьшения иммунного воспаления дыхательных путей недостаточно для достижения ремиссии БА [5].

Важную роль в формировании патологического процесса, локализованного в бронхолегочной системе, играют не только иммунная, но и нервная система [2]. Более того, тесные взаимоотношения между нейронами и иммунными клетками позволяют утверждать, что и те, и другие играют равнозначную важную роль в регуляции воспаления дыхательных путей [5, 6]. Воспаление и гиперреактивность дыхательных путей являются патофизиологической основой БА и развиваются параллельно, так как связаны посредством передачи сигналов между клетками иммунной и нервной систем. Иммунная система активирует сенсорные нейроны, опосредуя развитие гиперреактивности бронхов, а нейроны модулируют развитие Th2-опосредованного иммунного ответа при взаимодействии с иммунными клетками [7]. Результатом возникающего дисбаланса во взаимодействии между нервными и иммунными клетками является инициация нейрогенного воспаления в бронхолегочной системе [6].

Контроль над функционированием нервной системы осуществляют нейротрофические факторы роста (от англ. neurotrophic factors – NTFs), в частности, нейротрофины (от англ. neurotrophins – NTs), которые рассматриваются в качестве медиаторов воспалительных сигналов нервной системы бронхов [8, 9]. Установлена роль NTs в иннервации дыхательных путей, а также роль сенсорных нейронов в развитии опосредованной NTs гиперреактивности бронхов [10]. Известно, что в легких NTs экспрессируются альвеолярными и интерстициальными макрофагами, эозинофилами, лимфоцита-

ми, эпителиальными клетками [9]. Кроме того, было обнаружено, что иммунные клетки легких также являются источником NTs в условиях аллергического воспаления бронхолегочной системы [11]. Приведенные данные позволяют предположить, что NTs могут выступать связующим звеном между клетками, вовлеченными в развитие бронхообструкции, воспаления, гиперреактивности и ремоделирования дыхательных путей при БА.

Цель исследования

Систематизация имеющихся знаний о нейро-иммунных механизмах бронхиальной астмы и роли нейротрофинов в реализации взаимодействия между иммунными, эпителиальными клетками и нейронами, вовлеченными в развитие гиперреактивности бронхов, эозинофильного воспаления и ремоделирования дыхательных путей.

Материалы и методы

Для представленного описательного обзора был проведен поиск научных статей по взаимоотношениям NTs, иммунных клеток, эпителиальных клеток и нейронов при БА в базе данных PubMed за последние десять лет (2016–2025 гг.). Также были включены несколько работ, опубликованных ранее 2016 г., в связи с их значимостью для цели описательного обзора. При введении ключевых слов ‘Neurotrophins AND Asthma’ было найдено 97 статей, из них 17 – обзорные, 1 рандомизированное контролируемое исследование, 1 клиническое исследование и 78 оригинальных исследований.

Результаты

Роль иммунной системы в патогенезе бронхиальной астмы

Иммунные механизмы развития и прогрессирования БА достаточно полно охарактеризованы в литературе [2, 12]. На **рисунке 1** нами схематично представлены клетки систем врожденного и приобретенного иммунитета, вовлеченные в патогенез БА.

Система врожденного иммунитета. Клетки врожденного (естественного) иммунитета, к которым относятся дендритные клетки, моноциты-макрофаги, гранулоциты, естественные киллеры, тромбоциты, первыми связывают антигены – гликопротеины и гликолипиды [12].

Дендритные клетки располагаются под эпителиальным слоем бронхов и являются основ-

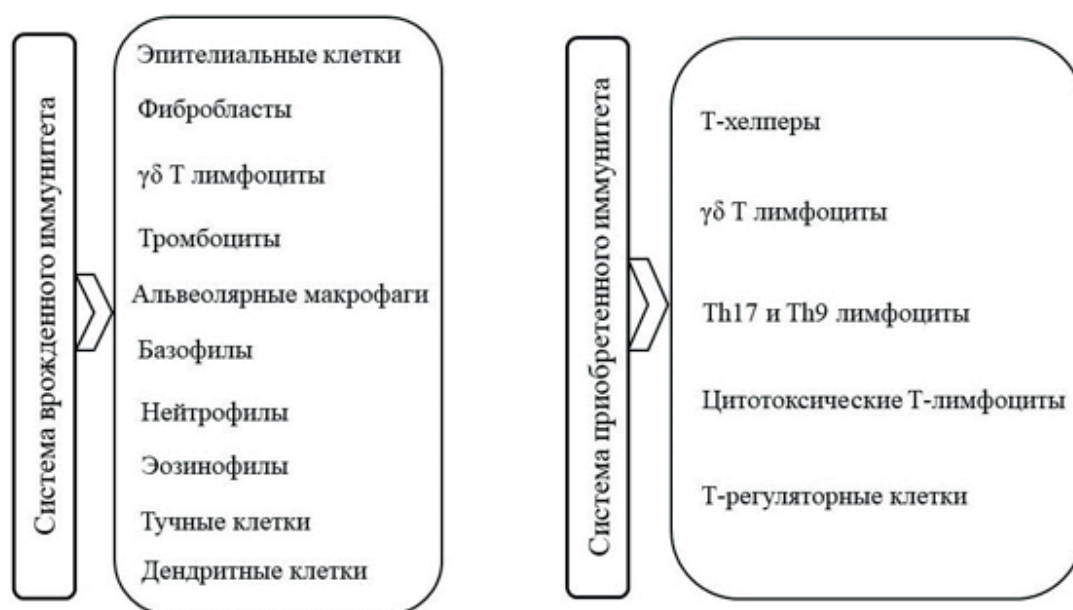


Рисунок 1.

Клетки систем врожденного и приобретенного иммунитета, вовлеченные в патогенез бронхиальной астмы

Figure 1.

Cells of the innate and acquired immunity systems involved in the pathogenesis of bronchial asthma

ными антиген-презентирующими клетками [13]. Активированные эпителиальные и тучные клетки, фибробласты и Т-лимфоциты стимулируют выработку гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, способствующего миграции дендритных клеток в лимфатические узлы.

После поглощения антигена дендритные клетки мигрируют в область наибольшего скопления лимфоцитов и вызывают либо развитие иммунологической толерантности, либо – иммунного ответа по Th1 типу или Th2 типу (преобладание T-helper 2 cells (Th2) над T-helper 1 cells (Th1)) [12]. У больных БА при контакте с аллергеном превалирует активация дендритных клеток, которые являются связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом [14].

Альвеолярные макрофаги, составляющие при БА около 90 % всех клеток бронхоальвеолярного лаважа, играют ведущую роль в патогенезе заболевания за счет выработки медиаторов воспаления поздней фазы аллергической реакции, таких как тромбоксан, простагландины, тромбоцитарноактивирующий фактор. Th2-клетки, выделяющие интерлейкины (от англ. Interleukin – IL) IL-4 и IL-13, приводят к поляризации альтернативно активированных (M2) макрофагов, которые составляют основную популяцию макрофагов паренхимы легких при аллергическом воспалении [15].

Тромбоциты секретируют гистамин, серотонин, простагландины, лейкотриены и ряд других медиаторов. Медиаторы и факторы тромбо-

цитов модифицируют иммунные реакции и выделяют медиаторы аллергии при БА [16].

Существует много данных о важной роли $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов в развитии экспериментальной БА [17]. 95 % Т-клеток экспрессируют Т-клеточный рецептор, состоящий из α - и β -цепей, а 5 % – экспрессируют рецептор, состоящий из γ - и δ -цепей. $\gamma\delta$ Т-лимфоциты обладают характеристиками как адаптивного, так и врожденного иммунитета [18].

Эпителиальные клетки бронхов способны стимулировать воспаление дыхательных путей при БА за счет продукции тимического стромального лимфопоэтина, который усиливает запускаемую дендритными клетками пролиферацию Th2-клеток [19]. Эпителиальные клетки в ответ на действие аллергенов также экспрессируют IL-25, играющий важную роль в патогенезе БА.

Фибробласты секретируют различные молекулы адгезии, цитокины (TGF- β , дезинтегрины, матриксные металлопротеиназы (ММР) и др.), обеспечивая фиброз очага воспаления [20]. ММР-2 и ММР-9 ответственны за деградацию внеклеточного матрикса при ремоделировании бронхов при БА. Существенную роль в хроническом повреждении и репарации бронхов играет ген ADAM33 (a disintegrin and metalloproteinase), отвечающий за развитие гиперчувствительности дыхательных путей при бронхиальной астме [21].

Система гранулоцитов объединяет нейтрофильные, базофильные и эозинофильные гра-

нулоциты, экспрессирующие Fc-рецепторы для IgG и IgA, а также белок Мас-2/ε для связывания IgE. При соединении антигена с IgE на поверхности тучной клетки секретируются IL-4, IL-5 и IL-13, определяя иммунный ответ по Th2 типу. Медиаторы тучных клеток запускают развитие процесса ремоделирования бронхов [12].

Система приобретенного иммунитета. Т-хелперы (CD4+ Т-клетки) играют решающую роль в патогенезе БА и являются преобладающими лимфоцитами, инфильтрирующими дыхательные пути больных с данной патологией. Активированные антигеном CD4+Т-лимфоциты дифференцируются в эффекторные клетки Th1 или Th2. Лимфоциты Th1 секретируют IFN-γ, IL-12, IL-2, лимфотоксин, а Th2 – IL-4, IL-9 и IL-13, через В-лимфоциты стимулируют продукцию IgE и образование IL-5 [22].

Группа регуляторных Т-клеток (Treg) обеспечивает иммунологическую толерантность клеток респираторного тракта. Данные клетки контролируют функцию Th2-клеток.

Эффекторные Т-лимфоциты (Th17) образуются из CD4+ Т-клеток под влиянием IL-6, IL-21, IL-23 и TGF-β, вызывая нейтрофилию при аллергической БА. В присутствии IL-4 и TGF-β Th2 могут превращаться в Th9-клетки.

Цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+ Т-клетки) секретируют IFN-γ и цитолитические факторы. CD8+ Т-клетки вносят важный вклад в хронизацию процесса в бронхолегочной системе.

Примерно 50 % случаев БА легкой и средней степени тяжести и большая часть случаев тяжелой БА вызваны Th2-зависимым эозинофильным воспалением как с развитием аллергического компонента, так и без него. Th2-high тип воспаления с высокой активностью Т-хелперов 2 типа приводит к выработке IL-4, IL-5 и IL-13 [23]. Аллергены либо поглощаются дендритными клетками, которые посредством ак-

тивации Th2 запускают выработку цитокинов 2 типа (IL-4, IL-5, IL-13), индуцирующих эозинофильное воспаление, либо напрямую индуцируют высвобождение цитокинов IL-33 и IL-25, активирующих врожденные лимфоидные клетки 2 типа (от англ. Group 2 innate lymphoid cells, IL2C) и выработку IL-5 и IL-13 [6] (**рисунок 2**).

У некоторых пациентов без атопии и симптомов аллергии воспаление Th2-типа отсутствует (Non-T2-High (Th2-low) (non-eosinophilic) endotype) [1]. У таких больных БА индуцируется не аллергенами, а сигаретным дымом, инфекциями и загрязнением окружающей среды. В развитии данного эндотипа БА важную роль играет нарушение регуляции врожденного иммунного ответа, вызывающее нейтрофильное воспаление, с которым связывают развитие гиперчувствительности и ремоделирования дыхательных путей при неатопической БА. Развитие данного эндотипа может быть опосредовано цитокинами, не относящимися к Th2, включая IL-17 и TNF-α. Нейтрофилы мокроты используют в качестве маркера данного эндотипа.

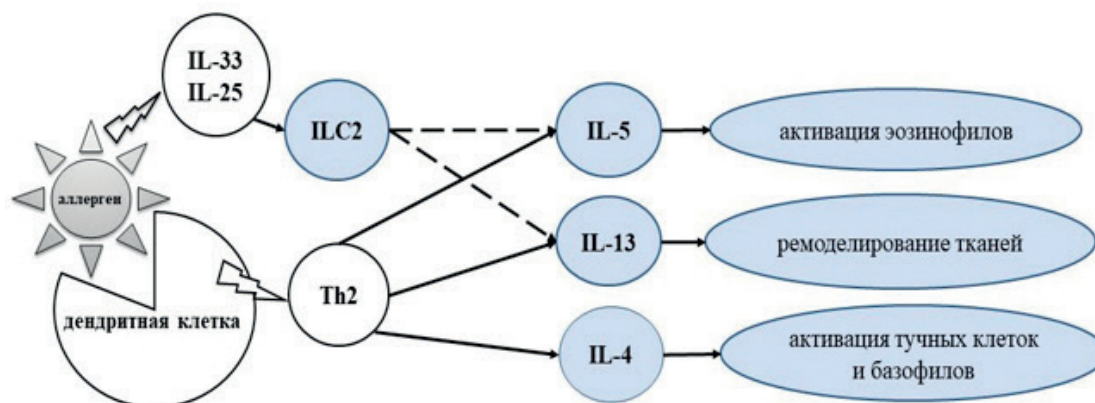
Как Th2-high, так и Th2-low тип воспаления приводят к ремоделированию дыхательных путей. Несмотря на различные этиологические факторы аллергической и неаллергической БА, механизм воспалительного ответа идентичен и базируется на выработке лейкоцитарных, эпителиальных и нейрогенных медиаторов.

Роль нейро-иммунных связей в патогенезе бронхиальной астмы

Исследования патогенеза БА в основном сосредоточены на иммунном воспалении и ремоделировании дыхательных путей [2, 14, 24]. Однако воспаление дыхательных путей при БА в значительной мере затрагивает нервную систему, при этом воспаление может являться вторичным, усугубляя течение заболевания [25, 26].

В крови пациентов с БА были обнаружены маркеры, связанные с дегенерацией централь-

Рисунок 2.
2 тип воспаления с высокой активностью Т-хелперов при бронхиальной астме



ной нервной системы (ЦНС) и нейровоспалением, что указывает на роль БА в поражении ЦНС [27]. Механизмы, посредством которых БА влияет на ЦНС, полностью не изучены [26, 28]. Однако считается, что хроническая гипоксия при БА приводит к снижению перфузии и развитию эндотелиальной дисфункции. Хемокины, продуцируемые в результате воспаления дыхательных путей, проникают через гематоэнцефалический барьер и стимулируют высвобождение активных форм кислорода микроглиальными клетками и развитие нейровоспаления [29].

Нейрогенная теория аллергии и атопической формы БА, выдвинутая Н. Erringer, в настоящее время не доказана, однако и не отклонена. Представлены доказательства, что нервная система модифицирует как аллерген-специфические, так и аллерген-неспецифические иммунные реакции при БА [6]. Т. Ritz и соавт. показали, что обострение БА, вызванное эмоциями, связано с гиперреакцией дыхательных путей, опосредованной возбуждением блуждающего нерва [30].

Дыхательные пути иннервируются симпатическими, парасимпатическими и сенсорными нервами [31, 32]. Для легких человека и мыши характерно преобладание парасимпатических нервов [33]. Парасимпатический нейрон воздействует на ILC2 через $\alpha 7$ AChR и индуцирует сокращение гладкомышечных клеток через мускариновый 3-ацетилхолиновый рецептор. Симпатический нейрон за счет взаимодействия с $\beta 2$ адренорецепторами, расположенными на ILC2, способствует расслаблению гладкомышечных клеток и блокированию воспаления Th2-типа.

Под воздействием аллергенов сенсорными нейронами секретируются провоспалительные нейропептиды и нейротрансмиттеры, такие как пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), вещество Р (SP) и вазоактивный ки-

шечный пептид (VIP), которые активируют ILC2 и Th2, запуская воспаление Th2 типа у пациентов с БА. Иммунные клетки, в свою очередь выделяют медиаторы воспаления, стимулируя выработку нейронами нейротрофинов и нейропептидов, тем самым запуская обратную петлю, поддерживающую воспаление (рисунок 3).

Очевидно, что традиционных методов лечения, направленных только на уменьшение иммунного воспаления дыхательных путей, недостаточно. Иммунное воспаление дыхательных путей при БА тесно связано с функционированием нервной системы [5]. Тесные взаимоотношения между нейронами и иммунными клетками позволяют утверждать, что и те и другие играют важную роль в регуляции воспаления дыхательных путей [6]. Согласно данным P.J. Barnes, между нейрогенными и воспалительными механизмами имеется тесная связь, поэтому нейрогенная теория воспаления может быть основой для изучения патологии дыхательных путей при БА. Вероятно, что воздействие на нейроиммунную ось дыхательных путей может представлять собой новый подход к лечению аллергических заболеваний дыхательных путей [6, 34].

Нейротрофины

Контроль над функционированием нервной системы осуществляют нейротрофические факторы роста – регуляторные белки нервной ткани, участвующие в пролиферации, дифференцировке и функционировании нейронов. Семейство NTs включает в себя нейротрофический фактор мозга (от англ. brain-derived neurotrophic factor – BDNF), нейротрофин 3 (от англ. neurotrophins 3 – NT3), нейротрофин 4/5 (от англ. neurotrophin 4/5 – NT4/5) и фактор роста нервных клеток (от англ. nerve growth factor – NGF), которые имеют общие структурные свойства [35].

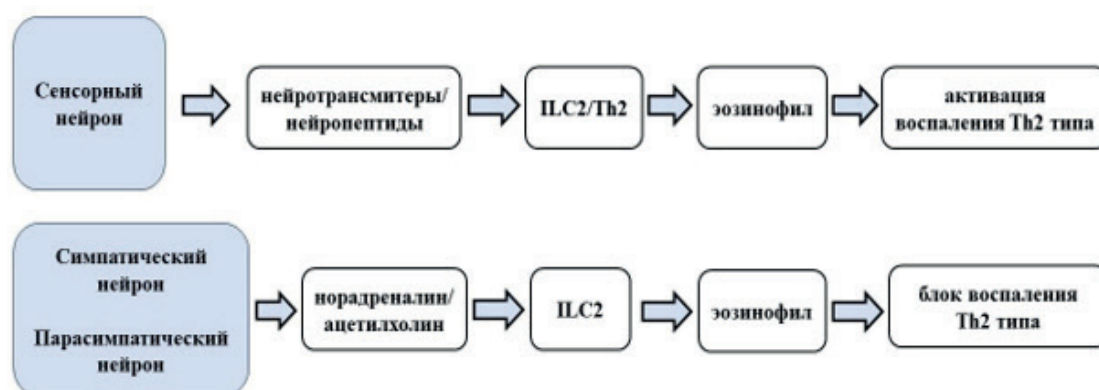
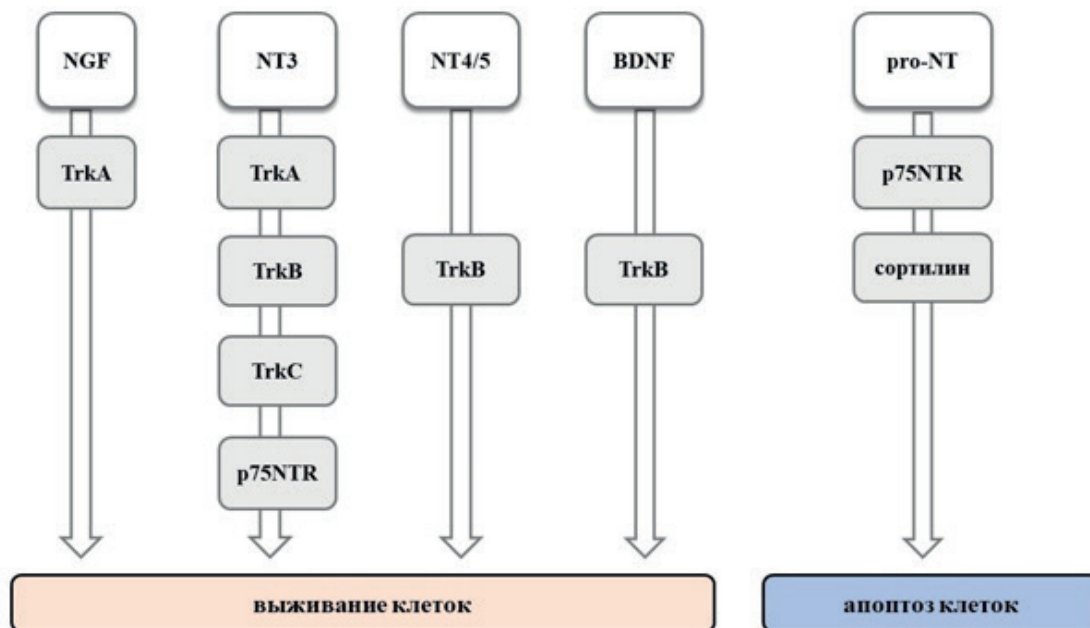


Рисунок 3.
Роль нейроиммунных связей в патогенезе бронхиальной астмы

Figure 3.
The role of neuro-immune connections in the pathogenesis of bronchial asthma

Рисунок 4.
Нейротрофины и их
рецепторы

Figure 4.
Neurotrophins and
their receptors



Разнообразие влияний NTs на клетку осуществляется посредством сложных взаимодействий полипептидов с рецепторами нейрона [36 - 38]. NTs с высоким сродством связываются с высокоаффинными протеин-тирозинкиназными рецепторами, к которым относятся тропомиозин-киназные рецепторы (от англ. tropomyosin receptor kinase A – TrkA, TrkB (изоформы *TrkB.FL*, *TrkB.T1*, *TrkB.T2*), TrkC)). Также NTs с высоким или низким сродством взаимодействуют с нетирозинкиназным низкоаффинным рецептором нейротрофинов p75 (от англ. p75 Neurotrophin Receptor – p75NTR) из группы TNF-рецепторов и сортилином [37, 39, 40] (Рис. 4).

Связывание NTs с Trk приводит к активации каскада PI3K/AKT/mTOR (от англ. phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase – PI3K/v-akt murine thymoma viral oncogene homologue – AKT/mechanistic target of rapamycin – mTOR), обеспечивающего нейропротекцию за счет антиапоптотического эффекта; ERK/MAPK-киназного каскада (от англ. extracellular signal-regulated kinase – ERK, mitogen-activated protein kinase – MAPK), ответственного за нейропротекцию, нейрогенез, синаптическую пластичность; фосфолипазы C гамма (от англ. phospholipase C gamma – PLC-γ), опосредующей синаптическую пластичность и рост аксонов [37, 41]. TrkA экспрессируется моноцитами, TrkC – на полиморфно-ядерных эозинофилах костного мозга, TrkB – на полиморфно-ядерных эозинофилах костного мозга, нейронах, аксонах, дендритах различных структур мозга.

Связывание незрелых форм нейротрофинов (pro-NT) с p75 рецепторами активирует JNK сигнальный каскад (от англ. c-Jun-N-terminal kinase), провоспалительный ядерный транскрипционный фактор NF-κB (от англ. nuclear Factor kappa B) и каскад, опосредованный церамидом, который может способствовать как выживаемости клеток, так и их апоптозу [41]. Таким образом, рецептор p75NTR играет важную роль в выживании нейронов во время развития, но также может провоцировать гибель нервных клеток как в норме, так и при патологии.

Pro-BDNF также с сильным сродством связывается с сортилином, который действует как мембранный рецептор, связывающий несколько лигандов, включая незрелые и зрелые формы NT, либо гетеродимеризующийся с несколькими рецепторами, такими как Trk и p75NTR [42].

С каждым из рецепторов связывается определенный NT, однако, NTs способны контактировать и с другими своими рецепторами. Например, NT3 активизирует TrkC, p75NTR, а также TrkA, TrkB. Подобная способность может быть обусловлена активацией реактивности тирозинкиназных рецепторов посредством p75NTR. В присутствии лиганда p75NTR способствует либо пролиферации, либо дифференцировке клеток, однако он неактивен в отсутствие лиганда [42]. Таким образом, связывание NT с p75NTR/Trk/сортилином способствует выживанию клеток, так как передача сигналов через триаду рецепторов является сильнее и эффект сохраняется длительное время, чем при передаче сигнала через единственный рецептор. Связывание pro-NT с p75NTR/сортилином приводит к апоптозу клеток.

Нейротрофины как связующее звено между иммунными клетками, эпителиальными клетками и нейронами при бронхиальной астме

NTs играют решающую роль в развитии и поддержании нормального функционирования нервной системы посредством аутокринных и/или паракринных взаимодействий [37, 38, 43, 44]. Иммунные клетки высвобождают NTs при развитии воспаления [45, 46]. Так, BDNF экспрессируется эозинофилами, тучными клетками, тромбоцитами, макрофагами, моноцитами, Т- и В-лимфоцитами; NGF – тучными клетками, макрофагами, моноцитами, Т-лимфоцитами; NT3 – эозинофилами, тучными клетками, моноцитами, Т-лимфоцитами; NT4/5 – макрофагами и тучными клетками [46–48].

Кроме того, NTs участвуют в процессах воспаления, апоптоза и ангиогенеза в эпителиальных, гладкомышечных и иммунных клетках [9]. В легких NTs экспрессируются альвеолярными и интерстициальными макрофагами, эозинофилами, лимфоцитами, эпителиальными клетками (**рисунок 5**).

Эпителиальные клетки дыхательных путей являются основным источником NGF и BDNF при эозинофильном воспалении [47, 49].

Так, при аллергической БА эпителиальные клетки дыхательных путей экспрессируют повышенное количество NGF и BDNF, которые способствуют выживанию эозинофилов [49]. S. Othumpangat и соавт. показали, что выживаемость эпителиальных клеток бронхов снижалась, если эндогенный запас NGF был снижен до заражения вирусной инфекцией [47]. Авторы данного исследования обнаружили, что в клетках бронхов вирусная инфекция индуци-

ровала экспрессию NGF и его рецептора TrkA с сопутствующим снижением экспрессии p75NT, что обеспечило защиту клеток от вирус-индуцированного апоптоза. Эти данные показали, что NGF действуют как факторы защиты эпителия бронхов при вирусной инфекции. Подчеркивается биологическая и терапевтическая важность BDNF и его рецептора TrkB в регенерации эпителиальных клеток [50].

NGF также способствует выживанию тучных клеток. По данным Kassel O. и соавт. воздействие аллергена на больных БА сопровождается увеличением экспрессии тучных клеток и NGF еще до появления симптомов БА. Кроме того, обнаружение рецептора TrkA на мембране тучной клетки подтверждает, что она является мишенью для NGF в дыхательных путях у больных БА [48].

Помимо участия в эозинофильном воспалении NTs вовлечены в развитие гиперреактивности бронхов при БА [10, 11]. В исследовании de Vries и соавт. впервые продемонстрировано, что внутривенное введение NGF морским свинкам приводит через 30 минут к усилению стимулированной гистамином бронхоконстрикции более чем на 200 %, которая продолжается в течение 24 часов. Однако сам NGF не оказывает влияния на реактивность дыхательных путей [10].

Как нами было отмечено ранее (**рисунок 3**), сенсорными нейронами секретируются провоспалительные нейропептиды и нейротрансмиттеры, запускаящие воспаление Th2 типа у пациентов с БА. В эксперименте O. Bachar и соавт. показано, что применение NGF в течение 4 дней увеличивало иннервацию проксимальных сегментов трахеи мыши [51]. В своем ис-

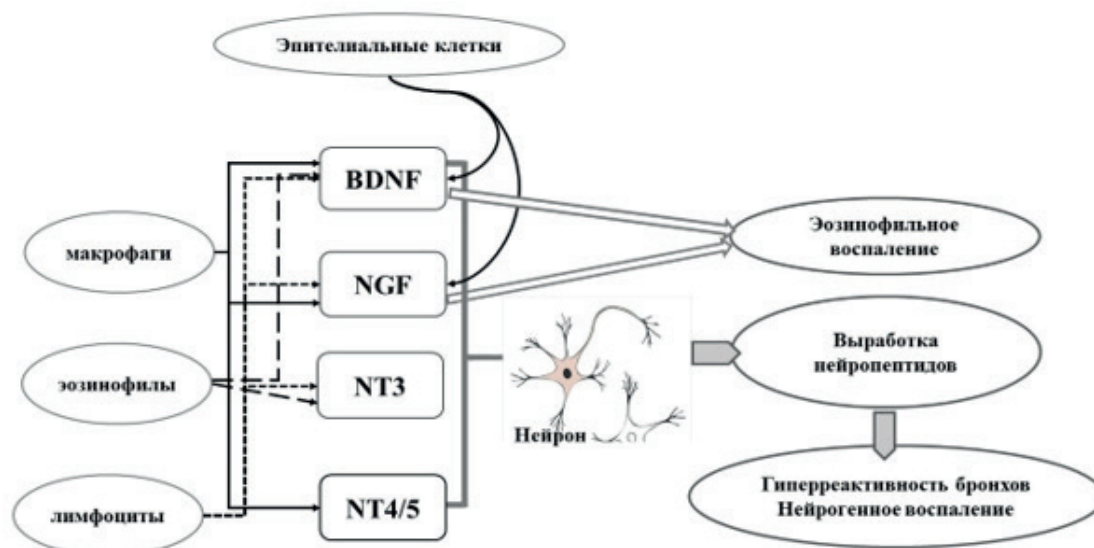


Рисунок 5. Нейротрофины как связующее звено между иммунными, эпителиальными клетками и нейронами при бронхиальной астме

Figure 5. Neurotrophins as a link between immune cells, epithelial cells and neurons in asthma

следовании de Vries и соавт. продемонстрировали, что SR 140333 (антагонист рецептора нейрокина-1) блокирует гиперреактивность бронхов, индуцированную NGF [10]. Представленные данные указывают на роль нейрокининов в развитии гиперреактивности бронхов. NGF индуцирует экспрессию de novo нейрокининов, что увеличивает число сенсорных нейронов, вовлеченных в иннервацию легких [10].

NGF играет роль в усилении симпатической и сенсорной иннервации легких и развитии гиперреактивности дыхательных путей при БА [11]. Фибробласты легких, эпителиальные и гладкомышечные клетки дыхательных путей, высвобождая NGF при воспалении, локализованном в бронхолегочной системе, способствуют повышению уровней NGF в бронхоальвеолярном лаваже и сыворотке крови у пациентов с БА. Эти данные подчеркивают, что NGF является медиатором как воспаления, так и БА [11]. Hunter и соавт. тоже подтвердили, что NGF влияет на выработку нейропептидов в сенсорных нервах, способствуя развитию гиперреактивности бронхов и нейрогенного воспаления [52].

Таким образом, NTs являются связующим звеном между иммунными клетками, эпителиальными клетками и нейронами при БА и вов-

лечены в развитие бронхообструкции, воспаления, гиперреактивности и ремоделирования дыхательных путей.

Заключение

Иммунные и эпителиальные клетки дыхательных путей способны вырабатывать нейротрофины, уровень которых значительно повышается в бронхоальвеолярном лаваже и сыворотке крови пациентов с БА. Нейротрофинами стимулируются бронхообструкция, воспаление, гиперреактивность и ремоделирование дыхательных путей. В представленном в обзоре эксперименте показана прямая связь между введением нейротрофинов и развитием гиперреактивности дыхательных путей. Таким образом, проведенный анализ демонстрирует важную роль нейротрофинов в патогенезе БА, которые можно рассматривать в качестве потенциальной терапевтической мишени при данном заболевании. Дальнейшие исследования в области регуляции выработки нейротрофинов иммунными и эпителиальными клетками бронхов позволят разработать способы нивелирования нейрогенного воспаления, предупреждения развития гиперреактивности бронхов и эозинофильного воспаления.

Вклад авторов

О. Ю. Кыткова: подбор и анализ литературных данных, написание статьи.

М. В. Антонюк: формулировка идеи, анализ данных, структурирование рукописи.

В. В. Кнышова: написание части статьи, подготовка текста рукописи, работа с графическим материалом.

Т. П. Новгородцева: структурирование материала, написание части статьи, редактирование рукописи.

Т. А. Гвозденко: редактирование рукописи с внесением интеллектуального содержания.

Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

Author contributions

Oxana Yu. Kytikova: selection and analysis of literary data, writing of the article.

Marina V. Antonyuk: formulation of the idea, data analysis, structuring of the manuscript.

Vera V. Knyshova: writing part of the article, preparing the manuscript text, working with graphic material.

Tatyana P. Novgorodtseva: structuring the material, writing part of the article, editing the manuscript.

Tatyana A. Gvozdenko: editing the manuscript with the introduction of intellectual content.

All authors approved the final version of the article.

Литература :

1. Bobolea I., Guillén-Vera D., De Las Cuevas-Moreno N., García-Granero D.B., Loli-Ausejo D., Melero-Moreno C. Molecular T2 asthma phenotypes are stable but heterogeneous: the usefulness of periostin for endotyping. *Front. Allergy*. 2023;4:1205115. <https://doi.org/10.3389/falgy.2023.1205115>
2. Ouyang S., Liu C., Xiao J., Chen X., Lui A.C., Li X. Targeting IL-17A/glucocorticoid synergy to CSF3 expression in neutrophilic airway diseases. *JCI Insight*. 2020;5:132836. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.132836>
3. Gonzalez-Urbe V., Romero-Tapia S.J., Castro-Rodriguez J.A. Asthma phenotypes in the era of personalized medicine. *J. Clin. Med*. 2023;12(19):6207. <https://doi.org/10.3390/jcm12196207>
4. Kelly A., Lavender P. Epigenetic approaches to identifying asthma endotypes. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2024;16(2):130–141. <https://doi.org/10.4168/aaair.2024.16.2.130> EDN: XLUOGW
5. Vafae F., Shirzad S., Shamsi F., Boskabady M.H. Neuroscience and treatment of asthma, new therapeutic strategies and future aspects. *Life Sci*. 2022;292:120175. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120175> EDN: AVO-JAC
6. Kabata H., Artis D. Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation. *J. Clin. Invest*. 2019;129:1475–1482. <https://doi.org/10.1172/JCI124609> EDN: FLDIIN
7. Nockher W.A., Renz H. Neurotrophins and asthma: novel insight into

- neuroimmune interaction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006;117(1):67–71. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.08.029>
8. Kotlega D., Zembron-Lacny A., Morawin B., Golab-Janowska M., Nowacki P., Szczuko M. Free fatty acids and their inflammatory derivatives affect BDNF in stroke patients. *Mediators Inflamm.* 2020;6676247. <https://doi.org/10.1155/2020/6676247> EDN: LYEQZN
 9. Mirzahassemi G., Adam J.M., Nasoohi S., El-Remessy A.B., Ishrat T. Lost in translation: neurotrophins biology and function in the neurovascular unit. *Neuroscientist.* 2023;29(6):694–714. <https://doi.org/10.1177/10738584221104982> EDN: IYKBQC
 10. de Vries A., Dessing M.C., Engels F., Henricks P.A.J., Nijkamp F.P. Nerve growth factor induces a neurokinin-1 receptor-mediated airway hyperresponsiveness in guinea pigs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999;159:1541–1544. <https://doi.org/10.1164/ajrcrm.159.5.9808058>
 11. Freund V., Frossard N. Expression of nerve growth factor in the airways and its possible role in asthma. *Prog. Brain Res.* 2004;146:335–346. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)46021-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)46021-4)
 12. Wang X., Kong Y., Zheng B., Zhao X., Zhao M., Wang B., et al. Tissue-resident innate lymphoid cells in asthma. *J. Physiol.* 2023;601(18):3995–4012. <https://doi.org/10.1111/JP284686> EDN: SFXLYL
 13. Morianos I., Semitekolou M. Dendritic cells: critical regulators of allergic asthma. *IJMS.* 2020;21:7930. <https://doi.org/10.3390/ijms21217930> EDN: MVUTFE
 14. Meng X., Wang Y., Li Z., Yang F., Wang J. Knowledge mapping of links between dendritic cells and allergic diseases: A bibliometric analysis (2004–2023). *Heliyon.* 2024;10(10):e30315. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30315> EDN: ELPPTX
 15. Dietschmann A., Ruhl A., Murray P.J., Günther C., Becker C., Fallon P., et al. Th2-dependent disappearance and phenotypic conversion of mouse alveolar macrophages. *Eur. J. Immunol.* 2023;53(10):e2350475. <https://doi.org/10.1002/eji.202350475> EDN: RVKEMR
 16. Yue M., Hu M., Fu F., Ruan H., Wu C. Emerging roles of platelets in allergic asthma. *Front. Immunol.* 2022;13:846055. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.846055> EDN: CWTBNX
 17. Zarobkiewicz M.K., Wawryk-Gawda E., Kowalska W., Janiszewska M., Bojarska-Junak A. $\gamma\delta$ T lymphocytes in asthma: a complicated picture. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* 2021;69(1):4. <https://doi.org/10.1007/s00005-021-00608-7> EDN: UCIBIT
 18. Pizzolato G., Kaminski H., Tosolini M. Single-cell RNA sequencing unveils the shared and the distinct cytotoxic hallmarks of human TCRV δ 1 and TCRV δ 2 $\gamma\delta$ T lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019;116:11906–11915. <https://doi.org/10.1073/pnas.1818488116> EDN: OBWDGH
 19. Gauvreau G.M., Sehmi R., Ambrose C.S., Griffiths J.M. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert. Opin. Ther. Targets.* 2020;24(8):777–792. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1783242> EDN: NDLFHL
 20. Ghonim M.A., Boyd D.F., Flerlage T., Thomas P.G. Pulmonary inflammation and fibroblast immunoregulation: from bench to bedside. *J. Clin. Invest.* 2023;133(17):e170499. <https://doi.org/10.1172/JCI170499> EDN: JIGMKX
 21. Sleziaik J., Gawor A., Błażejewska M., Antosz K., Gomulka K. ADAM33's role in asthma pathogenesis: an overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(4):2318. <https://doi.org/10.3390/ijms25042318> EDN: RWMPJQ
 22. Herrera-De La Mata S., Ramírez-Suástegui C., Mistry H., Castañeda-Castro F.E., Kyaly M.A., Simon H., et al. Cytotoxic CD4(+) tissue-resident memory T cells are associated with asthma severity. *Med.* 2023;4(12):875–897.e8. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2023.09.003> EDN: EJSCAZ
 23. Polu P.R., Bikki V.K. Asthma endotypes in flux: integrating type 1 and type 2 inflammation for biological therapy advancement. *J. Asthma.* 2025;62(12):2030–2050. <https://doi.org/10.1080/02770903.2025.2555300> EDN: JJZUHA
 24. Habib N., Pasha M.A., Tang D.D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers. *Cells.* 2022;11:764. <https://doi.org/10.3390/cells11172764> EDN: PMQLYS
 25. Wang T., Huang X., Dai L.X., Zhan K.M., Wang J. Functional connectivity alterations in the thalamus among patients with bronchial asthma. *Front. Neurol.* 2024;15:1378362. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1378362> EDN: QVQVUM
 26. Tamayo J.M., Osman H.C., Schwartz J.J., Ashwood P. The influence of asthma on neuroinflammation and neurodevelopment: From epidemiology to basic models. *Brain Behav. Immun.* 2024;116:218–228. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.12.003> EDN: LVAFHR
 27. Rosenkranz M.A., Dean D.C., Bendlin B.B., Jarjour N.N., Esnault S., Zetterberg H. Neuroimaging and biomarker evidence of neurodegeneration in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022;149:589–598.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.09.010> EDN: CHODWI
 28. Dehdar K., Salimi M., Raoufy M.R. Allergen disrupts amygdala-respiration coupling. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2022;297:103835. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103835> EDN: VAUWMS
 29. Nazarinia D., Behzadifard M., Gholampour J., Karimi R., Gholampour M. Eotaxin-1 (CCL11) in neuroinflammatory disorders and possible role in COVID-19 neurologic complications. *Acta Neurol. Belg.* 2022;122(4):865–869. <https://doi.org/10.1007/s13760-022-01984-3> EDN: ISYFHH
 30. Ritz T., Kroll J.L., Patel S.V., Chen J.R., Yezhuvathi U.S., Aslan S., et al. Central nervous system signatures of affect in asthma: associations with emotion-induced bronchoconstriction, airway inflammation, and asthma control. *J. Appl. Physiol.* 2019;126(1):1725–1736. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01018.2018>
 31. Murtazina A., Adameyko I. The peripheral nervous system. *Development.* 2023;150:dev201164. <https://doi.org/10.1242/dev.201164> EDN: BUFFMU
 32. Klimov V., Cherevko N., Klimov A., Novikov P. Neuronal-immune cell units in allergic inflammation in the nose. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:6938. <https://doi.org/10.3390/ijms23136938> EDN: WEPFCA
 33. Liu T., Yang L., Han X., Ding X., Li J., Yang J. Local sympathetic innervations modulate the lung innate immune responses. *Sci. Adv.* 2020;6:eay1497. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aay1497> EDN: JLDZQU
 34. Wu W., Li J., Chen S., Ouyang S. The airway neuro-immune axis as a therapeutic target in allergic airway diseases. *Respir. Res.* 2024;25(1):83. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02702-8> EDN: RWKNHC
 35. McPhee G.M., Downey L.A., Stough C. Neurotrophins as a reliable biomarker for brain function, structure and cognition: A systematic review and meta-analysis. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2020;175:107298. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107298> EDN: IKYVDG
 36. Hang P.Z., Zhu H., Li P.F., Liu J., Ge F.Q., Zhao J., et al. The emerging role of BDNF/TrkB signaling in cardiovascular diseases. *Life (Basel).* 2021;11(1):70. <https://doi.org/10.3390/life11010070> EDN: SQJZJT
 37. Kojima M., Ishii C., Sano Y., Mizui T., Furuichi T. Journey of brain-derived neurotrophic factor: from intracellular trafficking to secretion. *Cell Tissue Res.* 2020;382(1):125–134. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03274-x> EDN: PLMGBK
 38. Sahay A., Kale A., Joshi S. Role of neurotrophins in pregnancy and offspring brain development. *Neuropeptides.* 2020;83:102075. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2020.102075> EDN: SQLJYW
 39. Gudasheva T.A., Povarnina P.Y., Tarasiuk A.V., Seredenin S.B. Low-molecular mimetics of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: Design and pharmacological properties. *Med. Res. Rev.* 2021;41(5):2746–2774. <https://doi.org/10.1002/med.21721> EDN: IMKWFA
 40. Hernandez-Echeagaray E. The role of the TrkB-T1 receptor in the neurotrophin-4/5 antagonism of brain-derived neurotrophic factor on corticostriatal synaptic transmission. *Neural. Regen. Res.* 2020;15(11):1973–1976. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.282224> EDN: JBCKYP
 41. Britt R.D.Jr., 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 hyperactivity in a mouse model of allergic asthma. *FASEB J.* 2019;33(2):3024–3034. <https://doi.org/10.1096/fj.201801002R>
 42. Blondy S., Christou N., David V., Verdier M., Jauberteau M.O., Mathonnet M., et al. Neurotrophins and their involvement in digestive cancers. *Cell Death Dis.* 2019;10(2):123. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1385-8> EDN: TYEOKL
 43. Zagrebelsky M., Tacke C., Korte M. BDNF signaling during the lifetime of dendritic spines. *Cell Tissue Res.* 2020;382(1):185–199. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03226-5> EDN: JJBWRX
 44. Hu Z.L., Luo C., Hurtado P.R., Li H., Wang S., Hu B., et al. Brain-derived neurotrophic factor precursor in the immune system is a novel target for treating multiple sclerosis. *Theranostics.* 2021;11(2):715–730. <https://doi.org/10.7150/thno.51390> eCollection 2021. EDN: VNFMXC
 45. Rodrigues-Amorim D., Iglesias-Martínez-Almeida M., Rivera-Baltanás T., Fernández-Palleiro P., Freiría-Martínez L., Rodríguez-Jamardo C., et al. The role of the second extracellular loop of norepinephrine transporter, neurotrophin-3 and tropomyosin receptor kinase C in T cells: a peripheral biomarker in the etiology of schizophrenia. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(16):8499. <https://doi.org/10.3390/ijms22168499> EDN: LRARPL
 46. Wehrauch T., Limberg M.M., Gray N., Schmelz M., Raap U. Neurotrophins: neuroimmune interactions in human atopic diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(7):6105. <https://doi.org/10.3390/ijms24076105> EDN: KFNGFG
 47. Othumpangat S., Gibson L.F., Samsell L., Piedimonte G. NGF is an essential survival factor for bronchial epithelial cells during respiratory syncytial virus infection. *PLoS One.* 2009;4(7):e6444. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006444>

48. Kassel O., de Blay F., Duvernelle C., Olgart C., Israel-Biet D., Krieger P. Local increase in the number of mast cells and expression of nerve growth factor in the bronchus of asthmatic patients after repeated inhalation of allergen at low-dose. *Clin. Exp. Allergy*. 2001;31:1432–1440. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01177.x> EDN: BACZBP
49. Hahn C., Islamian A.P., Renz H., Nockher W.A. Airway epithelial cells produce neurotrophins and promote the survival of eosinophils during allergic airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006;117(4):787–794. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1339>
50. Paris A.J., Hayer K.E., Oved J.H., Avgousti D.C., Toulmin S.A., Zepp J.A. et al. STAT3-BDNF-TrkB signalling promotes alveolar epithelial regeneration after lung injury. *Nat. Cell Biol.* 2020;22(10):1197–1210. <https://doi.org/10.1038/s41556-020-0569-x> EDN: NPROTY
51. Bachar O., Adner M., Uddman R., Cardell L.-O. Nerve growth factor enhances cholinergic innervation and contractile response to electric field stimulation in a murine in vitro model of chronic asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2004;34:1137–1145. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.1868.x> EDN: FPGPKN
52. Hunter D.D., Myers A.C., Undem B.J. Nerve growth factor-induced phenotypic switch in guinea pig airway sensory neurons. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004;169:1985–1990. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.161.6.9908051>

References:

1. Bobolea I., Guillén-Vera D., De Las Cuevas-Moreno N., García-Granero DB, Loli-Ausejo D., Melero-Moreno C. Molecular T2 asthma phenotypes are stable but heterogeneous: the usefulness of periostin for endotyping. *Front Allergy*. 2023;4:1205115. <https://doi.org/10.3389/falgy.2023.1205115>
2. Ouyang S., Liu C., Xiao J., Chen X., Lui AC, Li X. Targeting IL-17A/ glucocorticoid synergy to CSF3 expression in neutrophilic airway diseases. *JCI Insight*. 2020;5:132836. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.132836>
3. Gonzalez-Urbe V., Romero-Tapia SJ, Castro-Rodriguez JA. Asthma phenotypes in the era of personalized medicine. *J Clin Med*. 2023;12(19):6207. <https://doi.org/10.3390/jcm12196207>
4. Kelly A., Lavender P. Epigenetic approaches to identifying asthma endotypes. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2024;16(2):130–141. <https://doi.org/10.4168/aair.2024.16.2.130>
5. Vafaei F., Shirzad S., Shamsi F., Boskabady MH. Neuroscience and treatment of asthma, new therapeutic strategies and future aspects. *Life Sci*. 2022;292:120175. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120175>
6. Kabata H., Artis D. Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation. *J Clin Invest*. 2019;129:1475–1482. <https://doi.org/10.1172/JCI124609>
7. Nockher WA, Renz H. Neurotrophins and asthma: novel insight into neuroimmune interaction. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(1):67–71. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.08.029>
8. Kotlega D., Zembron-Lacny A., Morawin B., Golab-Janowska M., Nowacki P., Szczuko M. Free fatty acids and their inflammatory derivatives affect BDNF in stroke patients. *Mediators Inflamm*. 2020;6676247. <https://doi.org/10.1155/2020/6676247>
9. Mirzahassemi G., Adam JM, Nasoohi S., El-Remessy AB, Ishrat T. Lost in translation: neurotrophins biology and function in the neurovascular unit. *Neuroscientist*. 2023;29(6):694–714. <https://doi.org/10.1177/10738584221104982>
10. de Vries A., Dessing MC, Engels F, Henricks PAJ, Nijkamp FP. Nerve growth factor induces a neurokinin-1 receptor-mediated airway hyperresponsiveness in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1541–1544. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.5.9808058>
11. Freund V, Frossard N. Expression of nerve growth factor in the airways and its possible role in asthma. *Prog Brain Res*. 2004;146:335–346. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)46021-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)46021-4)
12. Wang X., Kong Y., Zheng B., Zhao X., Zhao M., Wang B., et al. Tissue-resident innate lymphoid cells in asthma. *J Physiol*. 2023;601(18):3995–4012. <https://doi.org/10.1111/jp284686>
13. Morianos I., Semitekolou M. Dendritic cells: critical regulators of allergic asthma. *IJMS*. 2020;21:7930. <https://doi.org/10.3390/ijms21217930>
14. Meng X., Wang Y., Li Z., Yang F., Wang J. Knowledge mapping of links between dendritic cells and allergic diseases: A bibliometric analysis (2004–2023). *Heliyon*. 2024;10(10):e30315. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30315>
15. Dietschmann A., Ruhl A., Murray PJ, Günther C., Becker C., Fallon P, et al. Th2-dependent disappearance and phenotypic conversion of mouse alveolar macrophages. *Eur J Immunol*. 2023;53(10):e2350475. <https://doi.org/10.1002/eji.202350475>
16. Yue M., Hu M., Fu F., Ruan H., Wu C. Emerging roles of platelets in allergic asthma. *Front Immunol*. 2022;13:846055. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.846055>
17. Zarobkiewicz MK, Wawryk-Gawda E, Kowalska W, Janiszewska M, Bojarska-Junak A. $\gamma\delta$ T lymphocytes in asthma: a complicated picture. *Arch Immunol Ther Exp. (Warsz)*. 2021;69(1):4. <https://doi.org/10.1007/s00005-021-00608-7>
18. Pizzolato G., Kaminski H., Tosolini M. Single-cell RNA sequencing unveils the shared and the distinct cytotoxic hallmarks of human TCRV δ 1 and TCRV δ 2 $\gamma\delta$ T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116:11906–11915. <https://doi.org/10.1073/pnas.1818488116>
19. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets*. 2020;24(8):777–792. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1783242>
20. Ghonim MA, Boyd DF, Flerlage T, Thomas PG. Pulmonary inflammation and fibroblast immunoregulation: from bench to bedside. *J Clin Invest*. 2023;133(17):e170499. <https://doi.org/10.1172/JCI170499>
21. Slezia J., Gawor A., Błażejewska M., Antosz K., Gomulka K. ADAM33's role in asthma pathogenesis: an overview. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2318. <https://doi.org/10.3390/ijms25042318>
22. Herrera-De La Mata S., Ramírez-Suástegui C., Mistry H., Castañeda-Castro FE, Kyaly MA, Simon H, et al. Cytotoxic CD4(+) tissue-resident memory T cells are associated with asthma severity. *Med*. 2023;4(12):875–897.e8. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2023.09.003>
23. Polu PR, Bikki VK. Asthma endotypes in flux: integrating type 1 and type 2 inflammation for biological therapy advancement. *J Asthma*. 2025;62(12):2030–2050. <https://doi.org/10.1080/02770903.2025.2555300>
24. Habib N., Pasha MA, Tang DD. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers. *Cells*. 2022;11:764. <https://doi.org/10.3390/cells11172764>
25. Wang T., Huang X., Dai LX, Zhan KM, Wang J. Functional connectivity alterations in the thalamus among patients with bronchial asthma. *Front Neurol*. 2024;15:1378362. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1378362>
26. Tamayo JM, Osman HC, Schwartz JJ, Ashwood P. The influence of asthma on neuroinflammation and neurodevelopment: From epidemiology to basic models. *Brain Behav Immun*. 2024;116:218–228. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.12.003>
27. Rosenkranz MA, Dean DC, Bendlin BB, Jarjour NN, Esnault S, Zetterberg H. Neuroimaging and biomarker evidence of neurodegeneration in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:589–598.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.09.010>
28. Dehdar K., Salimi M., Raoufy MR. Allergen disrupts amygdala-respiration coupling. *Respir Physiol Neurobiol*. 2022;297:103835. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103835>
29. Nazarinia D., Behzadifard M., Gholampour J., Karimi R., Gholampour M. Eotaxin-1 (CCL11) in neuroinflammatory disorders and possible role in COVID-19 neurologic complications. *Acta Neurol Belg*. 2022;122(4):865–869. <https://doi.org/10.1007/s13760-022-01984-3>
30. Ritz T., Kroll JL, Patel SV, Chen JR, Yezhuvath US, Aslan S, et al. Central nervous system signatures of affect in asthma: associations with emotion-induced bronchoconstriction, airway inflammation, and asthma control. *J Appl Physiol*. 2019;126(12):1725–1736. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01018.2018>
31. Murtazina A., Adameyko I. The peripheral nervous system. *Development*. 2023;150:dev201164. <https://doi.org/10.1242/dev.201164>
32. Klimov V., Cherevko N., Klimov A., Novikov P. Neuronal-immune cell units in allergic inflammation in the nose. *Int J Mol Sci*. 2022;23:6938. <https://doi.org/10.3390/ijms23136938>
33. Liu T., Yang L., Han X., Ding X., Li J., Yang J. Local sympathetic innervations modulate the lung innate immune responses. *Sci Adv*. 2020;6:eay1497. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aay1497>
34. Wu W., Li J., Chen S., Ouyang S. The airway neuro-immune axis as a therapeutic target in allergic airway diseases. *Respir Res*. 2024;25(1):83. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02702-8>
35. McPhee GM, Downey LA, Stough C. Neurotrophins as a reliable biomarker for brain function, structure and cognition: A systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Learn Mem*. 2020;175:107298. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107298>
36. Hang PZ, Zhu H, Li PF, Liu J, Ge FQ, Zhao J, et al. The emerging role of BDNF/TrkB signaling in cardiovascular diseases. *Life (Basel)*. 2021;11(1):70. <https://doi.org/10.3390/life11010070>
37. Kojima M., Ishii C., Sano Y., Mizui T., Furuichi T. Journey of brain-derived neurotrophic factor: from intracellular trafficking to secretion. *Cell Tissue Res*. 2020;382(1):125–134. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03274-x>
38. Sahay A., Kale A., Joshi S. Role of neurotrophins in pregnancy and

- offspring brain development. *Neuropeptides*. 2020;83:102075. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2020.102075>
39. 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*. 2021;41(5):2746–2774. <https://doi.org/10.1002/med.21721>
 40. Hernandez-Echeagaray E. The role of the TrkB-T1 receptor in the neurotrophin-4/5 antagonism of brain-derived neurotrophic factor on corticostriatal synaptic transmission. *Neural Regen Res*. 2020;15(11):1973–1976. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.282224>
 41. Britt RD Jr, Thompson MA, Wicher SA, Manlove LJ, Roesler A, Fang YH, et al. Smooth muscle brain-derived neurotrophic factor contributes to airway hyperreactivity in a mouse model of allergic asthma. *FASEB J*. 2019;33(2):3024–3034. <https://doi.org/10.1096/fj.201801002R>
 42. Blondy S, Christou N, David V, Verdier M, Jauberteau MO, Mathonnet M, et al. Neurotrophins and their involvement in digestive cancers. *Clin Death Dis*. 2019;10(2):123. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1385-8>
 43. Zagrebelsky M, Tacke C, Korte M. BDNF signaling during the lifetime of dendritic spines. *Cell Tissue Res*. 2020;382(1):185–199. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03226-5>
 44. Hu ZL, Luo C, Hurtado PR, Li H, Wang S, Hu B, et al. Brain-derived neurotrophic factor precursor in the immune system is a novel target for treating multiple sclerosis. *Theranostics*. 2021;11(2):715–730. <https://doi.org/10.7150/thno.51390>. eCollection 2021
 45. Rodrigues-Amorim D, Iglesias-Martínez-Almeida M, Rivera-Baltanás T, Fernández-Palleiro P, Freiria-Martínez L, Rodríguez-Jamardo C, et al. The role of the second extracellular loop of norepinephrine transporter, neurotrophin-3 and tropomyosin receptor kinase C in T cells: a peripheral biomarker in the etiology of schizophrenia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8499. <https://doi.org/10.3390/ijms22168499>
 46. Weihrauch T, Limberg MM, Gray N, Schmelz M, Raap U. Neurotrophins: neuroimmune interactions in human atopic diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6105. <https://doi.org/10.3390/ijms24076105>
 47. Othumpangat S, Gibson LF, Samsell L, Piedimonte G. NGF is an essential survival factor for bronchial epithelial cells during respiratory syncytial virus infection. *PLoS One*. 2009;4(7):e6444. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006444>
 48. Kassel O, de Blay F, Duvernelle C, Olgart C, Israel-Biet D, Krieger P. Local increase in the number of mast cells and expression of nerve growth factor in the bronchus of asthmatic patients after repeated inhalation of allergen at low-dose. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1432–1440. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01177.x>
 49. Hahn C, Islamian AP, Renz H, Nockher WA. Airway epithelial cells produce neurotrophins and promote the survival of eosinophils during allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(4):787–794. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1339>
 50. Paris AJ, Hayer KE, Oved JH, Avgousti DC, Toulmin SA, Zepp JA, et al. STAT3-BDNF-TrkB signalling promotes alveolar epithelial regeneration after lung injury. *Nat Cell Biol*. 2020;22(10):1197–1210. <https://doi.org/10.1038/s41556-020-0569-x>
 51. Bachar O, Adner M, Uddman R, Cardell L-O. Nerve growth factor enhances cholinergic innervation and contractile response to electric field stimulation in a murine in vitro model of chronic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1137–1145. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.1868.x>
 52. Hunter DD, Myers AC, Udem BJ. Nerve growth factor-induced phenotypic switch in guinea pig airway sensory neurons. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;161:1985–1990. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.6.9908051>

Сведения об авторах

Кыткова Оксана Юрьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения.
ORCID: 0000-0001-5018-0271

Антонюк Марина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией восстановительного лечения Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения.
ORCID: 0000-0002-2492-3198

Кнышова Вера Васильевна ✉, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения.
ORCID: 0000-0001-9086-7369

Новгородцева Татьяна Павловна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения.
ORCID: 0000-0002-6058-201x

Гвозденко Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения.
ORCID: 0000-0002-6413-9840

Authors

Dr. Oxana Yu. Kytikova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Laboratory of Rehabilitation Treatment Vladivostok branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment.
ORCID: 0000-0001-5018-0271

Prof. Marina V. Antonyuk, MD, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Rehabilitation Treatment Laboratory at the Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment.
ORCID: 0000-0002-2492-3198

Dr. Vera V. Knyshova ✉, MD, Dr. Sci. (Medicine), Senior Researcher at the Laboratory of Rehabilitation Treatment of the Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment.
ORCID: 0000-0001-9086-7369

Prof. Tatyana P. Novgorodtseva, Dr. Sci. (Biology), Chief Researcher at the Laboratory of Biomedical Research at the Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment.
ORCID: 0000-0002-6058-201x

Prof. Tatyana A. Gvozdenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of Russian Academy of Sciences, Chief Researcher at the Laboratory of Rehabilitation Treatment at the Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment.
ORCID: 0000-0002-6413-9840