

РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА НЕРВОВ В ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ

ВАСИЛЕВСКИЙ И.В.¹, МИЗЕРНИЦКИЙ Ю.Л.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь.

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия.

(Опубликовано: *Здравоохранение. HEALTHCARE. 2023; 10: 18-23.*)

Резюме

В системе многоуровневого контроля жизнеобеспечения организма важная роль принадлежит эндогенным биорегуляторам пептидной природы, к которым относятся нейротрофины и нейропептиды. Обладая нейромедиаторной и нейромодуляторной функциями, они контролируют широкий спектр внутриклеточных процессов и межклеточных коммуникаций. В последние годы исследователи активно занимаются изучением функции нейротрофинов в возникновении заболеваний легких. В статье на основании современных литературных данных приводится информация о роли одного из изученных представителей семейства нейротрофинов – фактора роста нервов (NFG) в патофизиологии заболеваний легких. Представленные научные данные свидетельствуют о том, что фактор роста нервов, может влиять на нервный контроль дыхательных путей, изменять баланс между бронхоконстрикцией и бронходилатацией, модулировать пролиферацию клеток и влиять на структуру иммунитета в легких. По мере дальнейшего нашего понимания роли нейротрофинов в функционировании легких мы сможем использовать это семейство факторов роста в диагностике и даже терапии различных заболеваний легких.

Ключевые слова: нейротрофины, фактор роста нервов, заболевания легких, потенциальные фармакологические мишени в пульмонологии.

ROLE OF NERVE GROWTH FACTOR IN LUNG PATHOLOGY

VASILEVSKY I.V.¹, MIZERNITSKY Y.L.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus.

Summary

In the system of multilevel control of the life support of the body, an important role belongs to endogenous peptide bioregulators, which include neurotrophins and neuropeptides. Possessing neurotransmitter and neuromodulatory functions, they control a wide range of intracellular processes and intercellular communications. In recent years, researchers have been actively studying the function of neurotrophins in the occurrence of lung diseases. Based on current literature data, the article provides information on the role of one of the studied members of the neurotrophin family, nerve growth factor (NFG), in the pathophysiology of lung diseases. The presented scientific evidence suggests that nerve growth factor may affect the nerve control of the airways, alter the balance between bronchoconstriction and bronchodilation, modulate cell proliferation, and influence the structure of immunity in the lungs. As we further understand the role of neurotrophins in lung function, we will be able to use this family of growth factors in the diagnosis and even therapy of various lung diseases.

Key words: neurotrophins, nerve growth factor, lung diseases, potential pharmacological targets in pulmonology.

В последние годы исследователи активно занимаются изучением функции нейротрофинов в возникновении заболеваний легких [1]. Нейротрофины (НТ) – это группа растворимых факторов роста (специфических белков), которые, прежде всего, рассматривались как критические медиаторы выживания нейронов во время развития, регулирующие многие аспекты нейронных функций в нервной системе [1,2]. В настоящее время считается, что НТ участвуют в нейродегенеративных заболеваниях, развитии опухоли головного мозга, восстановлении после травмы спинного мозга и при других неврологических состояниях. Фактор роста нервов (NGF), член семейства нейротрофинов, и его рецепторы экспрессируются многими клетками легких, включая эпителий, гладкие мышцы, фибробласты и эндотелий сосудов. Кроме того, В- и Т-лимфоциты, а также дендритные клетки, моноциты, тучные клетки и макрофаги выделяют высокие уровни NGF [3]. Экспрессия фактора роста нервов и его рецепторов может повышаться во время ответа на повреждение как в периферической, так и в центральной нервной системах. Предполагается, что сигнализация эндогенного фактора роста нервов как в нейронах, так и в ненейрональных

клетках обеспечивает нейропротекторные функции и способствует нейрональному восстановлению.

Изменение структуры и функции (пластичность) афферентной и эфферентной иннервации дыхательных путей может способствовать возникновению заболеваний дыхательных путей [4]. Появляется все больше свидетельств ряда новых механизмов в нервах дыхательных путей, которые влияют на структуру и функции легких, включая тонус, секрецию, модуляцию воспаления и фиброз. Кроме того, мишени иннервации (эпителий, гладкие мышцы) продуцируют факторы, вызывающие пластичность нейронов, что, в свою очередь, может влиять на структуру/функцию дыхательных путей. Вполне вероятно, что пластичность нейронов является основой нормального развития и роста дыхательных путей, и, таким образом, нарушения в путях, модулирующих пластичность, способствуют заболеваниям дыхательных путей в любом возрасте [4]. NGF участвует в возникновении и развитии заболеваний легких, таких как легочный фиброз, бронхиальная астма и рак легких, путем изменения уровня экспрессии белка и опосредования клеточной функции [5].

Фактор роста нервов состоит из 118 аминокислот, а его молекулярная масса составляет 130 кДа [6]. NGF активирует два типа рецепторов: высокоаффинный тропомиозин-родственный киназный рецептор А (TrkA) и низкоаффинный нейротрофиновый рецептор p75 (p75NTR) [7]. Рецептор TrkA, трансмембранный белок массой 140 кДа, кодируется протоонкогеном на хромосоме 1. Благодаря присущей ему тирозинкиназной активности TrkA избирательно связывается с NGF. Когда TrkA активируется, NGF индуцирует клеточную пролиферацию, клеточную дифференцировку и выживаемость клеток. Кроме того, TrkA ингибирует апоптоз, повышает возбудимость нейронов и индуцирует высвобождение медиатора. Рецептор p75NTR, кодируемый геном, расположенным на хромосоме 17, представляет собой гликопротеин массой 75 кДа. После того, как pro-NGF связывается с p75NTR, активируется апоптоз [8]. Традиционными клеточными источниками нейротрофинов в физиологических условиях в первую очередь являются связанные с нервами клетки, такие как глиальные клетки, шванновские клетки или фибробласты и сами нейроны. NGF также продуцируется при воспалительных процессах широким спектром гемопоэтических клеток, включая тучные клетки, макрофаги, Т-клетки и В-клетки [9,10,11,12].

В настоящее время интерес к роли NGF (наиболее изученного представителя группы нейротрофинов) при заболеваниях органов дыхания возрос в связи с возможностью лабораторного контроля его экспрессии [13]. Семенова С.Г. с соавт. [14] установили диагностическое значение

показателя NGF при респираторных заболеваниях, включая COVID-19. В частности, цитируемые авторы обнаружили, что экспрессия NGF у детей при среднетяжелой моноинфекции ОРВИ составила 195,89 пг/мл ($p < 0,05$), а при тяжелой пневмонии – 280,04 пг/мл ($p < 0,05$) в сравнении с уровнем в контрольной группе (здоровые лица) – 82,32 пг/мл. Данный показатель, указывают исследователи, может быть использован в клинической практике в диагностике и прогнозировании тяжелых форм лёгочной (эпителиальной) дисфункции при ОРВИ и пневмониях разной этиологии (ассоциированные с ОРВИ и COVID-19) в комплексе с другими показателями. Диагностическая и прогностическая ценность показателя NGF значительно увеличивается при использовании его в виде диагностического коэффициента СРБ/NGF, который может быть применен в качестве дополнительного критерия оценки степени тяжести и прогноза развития органной недостаточности, включая эпителиальную дисфункцию, при COVID-19 [14].

Многочисленными исследованиями подтвержден тот факт, что экспрессия нейротрофина увеличивается при астме [15,16,17]. Raar U. с соавт. [18] предполагают, что роль NGF в пластичности нейронов и состоянии гладкой дыхательной мускулатуры при БА может быть опосредована через воспалительные клетки, т.к. NGF ингибирует апоптоз эозинофилов, в то время как высвобождение NGF из эозинофилов пациентов с аллергией увеличивается наряду с повышенной экспрессией рецепторов нейротрофинов. Noga O. с соавт. [19] при стимуляции образования NGF эозинофилами обнаружили увеличение экспрессии IL-4. В свою очередь, IL-4 способствует высвобождению дополнительного количества IL-4 и других связанных с БА провоспалительных цитокинов, таких как IL-5, IL-6 и IL-13. Кроме того, IL-4 индуцирует продукцию иммуноглобулина E (IgE) В-клетками и активирует сенсорные нейроны, что также происходит в ответ на IL-13. IL-13 также способствует выработке процитокина - стромального лимфопоэтина тимуса (TSLP), что в свою очередь увеличивает уровни IL-4 и IL-13 [20,21]. Ряд исследователей указывают на то, что NGF вызывает активацию нейропептидной субстанции P и пептида, родственного гену кальцитонина (CGRP) в узловых нейронах дыхательных путей и переключает при бронхиальной астме фенотип механически чувствительных нейронов от сократительного к пролиферативному [21,22,23].

В основательном обзоре S. Manti с соавт. [24] представлена подробная информация по нейроиммунным взаимодействиям при аллергических заболеваниях. Аллергическое воспаление является результатом специфического взаимодействия клеточных и гуморальных реакций, ведущих к активации врожденной и адаптивной иммунной системы, что, в свою очередь, приводит к физиологическим и структурным изменениям, затрагивающим ткани-мишени, такие как дыхательные пути и кожа. Активация эозинофилов и продукция

растворимых медиаторов, таких как антитела IgE, является ключевой особенностью патофизиологии аллергических заболеваний. Однако в последние годы получены убедительные данные о том, что нейроны и другие нейросенсорные структуры являются не только мишенью воспалительного процесса, но и участвуют в регуляции иммунных ответов, активно высвобождая растворимые медиаторы. Основным продуктом этих активированных сенсорных нейронов является семейство белковых факторов роста, называемых нейротрофинами, к которым и относится рассматриваемый в статье фактор роста нервов (NGF). Эффекты нейротрофинов, отмечаемые при БА многими исследователями, иллюстрируют правомочность ранее предложенной концепции «нейрогенного воспаления» при БА [25,26].

Уровни экспрессии NGF и его рецепторов TrkA и p75NTR повышены в фиброзной ткани легких по сравнению с нормальной тканью [27]. NGF стимулирует рост и разветвление периферических нервных волокон. Аксоны периферических нервных волокон покрыты немиелинизирующими глиальными клетками, называемыми сателлитными клетками. Эти ассоциированные с фибробластами клетки физически поддерживают аксон, синтезируя коллагеновые волокна параллельно длине нервных волокон. Следовательно, одним из результатов повышения уровня NGF является увеличение мезенхимальных клеток и избыточное отложение внеклеточного матрикса. Noyle G.W. считает, что таким образом реализуется фиброз легочной ткани [28]. К факторам, связанным с ремоделированием дыхательных путей, относятся увеличение массы гладкой мускулатуры, ангиогенез, субэпителиальный фиброз в слое базальной мембраны под эпителием и метаплазия эпителия, что приводит к ломкости эпителия и увеличению секреции слизи бокаловидными клетками [29,30]. Ремоделирование дыхательных путей сильно коррелирует с воспалением, но определенные структурные изменения могут происходить независимо от воспаления [13,31]. Аномальное отложение внеклеточного матрикса в собственной пластинке, подслизистом слое и ретикулярной базальной мембране способствует обструкции дыхательных путей и утолщению стенки дыхательных путей [32].

Stabile A. с соавт. [7] обнаружили, что тяжесть ХОБЛ коррелирует с повышенным уровнем NGF в сыворотке. У пациентов с ХОБЛ уровни NGF в сыворотке повышены в три раза (от легкой до умеренной) до шестикратного (от тяжелой до очень тяжелой). Предыдущие исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что активация TrkA способствует воспалению и ремоделированию тканей. Поскольку биоактивность NGF регулируется его рецепторами TrkA и p75NTR, по мнению Liu P. с соавт. и других исследователей, NGF постоянно участвует в прогрессирующем воспалительном процессе ХОБЛ [8,33].

При хронических заболеваниях легких одним из серьезных осложнений является развитие у пациентов легочной гипертензии с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности, нередко приводящей к смерти. Патобиология легочной гипертензии чрезвычайно сложна и включает множество факторов, таких как дисбаланс между вазоконстрикцией и вазодилатацией, пролиферация гладкомышечных клеток и сосудистое воспаление [34]. По данным Jasińska-Stroschein M. с соавт., фактор роста нервов (NGF) играет решающую роль в патофизиологии развития легочной гипертензии [35]. Это проявляется гиперреактивностью, ремоделированием и воспалением легочных сосудов [36]. Исследования на животных и людях показали, что NGF способствует пролиферации и миграции сосудистых клеток и высокой реактивности или секреции провоспалительных цитокинов в легочных артериях. Кроме того, было показано, что пролиферация и миграция гладкомышечных клеток дыхательных путей стимулируются с помощью NGF и его рецепторов [37]. Указанные данные свидетельствуют о том, что NGF может служить мишенью, представляющей особый интерес в терапевтических стратегиях лечения легочной гипертензии в будущем. Использование NGF-блокаторов считается будущим методом выбора при легочной гипертензии [37].

Таким образом, представленная выше информация определенно свидетельствует о том, что нейротрофины, представленные фактором роста нервов, могут влиять на нервный контроль дыхательных путей, изменять баланс между бронхоконстрикцией и бронходилатацией, модулировать пролиферацию клеток и влиять на структуру иммунитета в легких. Необходимо согласиться с мнением ведущих исследователей по данной проблеме о том, что по мере дальнейшего нашего понимания роли нейротрофинов в функционировании легких мы сможем использовать это семейство факторов роста в диагностике и даже терапии различных заболеваний легких [8,38,39,40].

Контактная информация:

Василевский Игорь Вениаминович – д.м.н., профессор
кафедры клинической фармакологии.

Белорусский государственный медицинский университет,

Пр.Дзержинского, 83, 220083, г.Минск.

Сл.тел. +375 17 282-91-32.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И.В.В., Ю.Л.М.

Сбор информации и обработка материала: И.В.В.

Написание текста: И.В.В.

Редактирование: Ю.Л.М.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Weihrauch T. et al. Neurotrophins: Neuroimmune Interactions in Human Atopic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(7): 6105.
2. Pejhan S. et al. Differential brain region-specific expression of MeCP2 and BDNF in Rett Syndrome patients: A distinct grey-white matter variation. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2020; 46: 735–750.
3. Prakash Y.S. et al. Neurotrophins in lung health and disease. *Expert Rev. Respir. Med.* 2010; 4: 395–411.
4. Kistemaker L. E., Prakash Y.S. Airway Innervation and Plasticity in Asthma. *Physiology (Bethesda).* 2019; 34(4): 283–298.
5. Stabile A.M. et al. Long term effects of cigarette smoke extract or nicotine on nerve growth factor and its receptors in a bronchial epithelial cell line. *Toxicol. Vitr.* 2018; 53: 29–36.
6. Aarao T.L.S. et al. Nerve Growth Factor and Pathogenesis of Leprosy: Review and Update. *Front. Immunol.* 2018; 9: 939.
7. Stabile A. et al. A role for NGF and its receptors TrKA and p75NTR in the progression of COPD. *Biol. Chem.* 2016; 397: 157–163.
8. Liu P., Li S., Tang L. Nerve Growth Factor: A Potential Therapeutic Target for Lung Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (17): 9112.
9. Leon A. et al. Mast cells synthesize, store, and release nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91: 3739–3743.
10. Braun A. et al. Role of nerve growth factor in a mouse model of allergic airway inflammation and asthma. *Eur J Immunol.* 1998; 28: 3240–3251.
11. Ehrhard P.B., Erb P., Graumann U., Otten U. Expression of nerve growth factor and nerve growth factor receptor tyrosine kinase Trk in activated CD4-positive T-cell clones. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993; 90: 10984–10988.
12. Torcia M. et al. Nerve growth factor is an autocrine survival factor for memory B lymphocytes. *Cell.* 1996; 85: 345–356.
13. James A.L., Donovan G.M., Green F.H.Y, Mauad T. Heterogeneity of Airway Smooth Muscle Remodeling in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023; 207(4): 452-460.
14. Семёнова С.Г. с соавт. Показатели нейротрофина (NGF) при ОРВИ и COVID-19. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2022; Т. 20, № 3. С. 283-290.

15. Lommatzsch M. et al. Brain-derived neurotrophic factor in platelets and airflow limitation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 115–120.
16. Höglund O.C. et al. Nerve growth factor levels and localisation in human asthmatic bronchi. *Eur Respir J.* 2002; 20: 1110–1116.
17. Watanabe T. et al. Brain-derived neurotrophic factor expression in asthma, association with severity and type 2 inflammatory processes. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2015; 53: 844–852.
18. Raap U. et al. Differential up-regulation of neurotrophin receptors and functional activity of neurotrophins on peripheral blood eosinophils of patients with allergic rhinitis, atopic dermatitis and nonatopic subjects. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38: 1493–1498.
19. Noga O. et al. Activation of the specific neurotrophin receptors TrkA, TrkB and TrkC influences the function of eosinophils. *Clin. Exp. Allergy.* 2002; 32: 1348–1354.
20. Meng J. et al. Th2 Modulation of Transient Receptor Potential Channels: An Unmet Therapeutic Intervention for Atopic Dermatitis. *Front. Immunol.* 2021; 12: 696784.
21. Hunter D.D., Myers A.C., Udem B.J. Nerve growth factor-induced phenotypic switch in guinea pig airway sensory neurons. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 1985–1990.
22. Dinh Q.T. et al. Nerve growth factor-induced substance P in capsaicin-insensitive vagal neurons innervating the lower mouse airway. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34: 1474–1479.
23. Ikoma A. et al. The neurobiology of itch. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7: 535–547.
24. Manti S., Brown P., Perez M.K., Piedimonte G. The role of neurotrophins in inflammation and allergy. *Vitam Horm.* 2017;104: 313–341.
25. Scuri M., Samsell L., Piedimonte G. The role of neurotrophins in inflammation and allergy. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2010; 9(3): 173-180.
26. Barnes P.J. Neuroeffector mechanisms: the interface between inflammation and neuronal responses. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98: S73–S81.
27. Micera A. et al. Nerve growth factor displays stimulatory effects on human skin and lung fibroblasts, demonstrating a direct role for this factor in tissue repair. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98: 6162–6167.
28. Hoyle G.W. Neurotrophins and lung disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003;14: 551–558.
29. Prakash Y. Airway smooth muscle in airway reactivity and remodeling: what have we learned? *Am. J of Physiology-Lung. Cellular and Molecular Physiology.* 2013; 305(12): L912–L933.
30. Berair R., Brightling C.E. Asthma therapy and its effect on airway remodelling. *Drugs.* 2014; 74(12): 1345–1369.

31. Khalfaoui L., Pabelick C.M. Airway Smooth Muscle in Contractility and Remodeling of Asthma: Potential Drug Target Mechanisms. *Expert Opin Ther Targets*. 2023; 27(1): 19–29.
32. Liesker J.J. et al. Reticular basement membrane in asthma and COPD: similar thickness, yet different composition. *Int J of chronic obstructive pulmonary disease*. 2009; 4: 127.
33. Atanasova K.R, Reznikov L.R. Neuropeptides in asthma, chronic obstructive pulmonary disease and cystic fibrosis. *Respir Res*. 2018; 19(1): 149.
34. Simonneau G. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 62: D34–D41.
35. Jasińska-Stroschein M. et al. Treatment with platelet-derived growth factor (PDGF) and rock inhibitors is related to declined nerve growth factor (NGF) signaling in an experimental model of rat pulmonary hypertension. *Pharmacol. Rep*. 2017; 69: 532–535.
36. Cardouat G., Guibert C., Freund-Michel V. Expression and role of nerve growth factor (NGF) in pulmonary hypertension. *Rev. Mal. Respir*. 2020; 37: 205–209.
37. Freund-Michel V. et al. Role of Nerve Growth Factor in Development and Persistence of Experimental Pulmonary Hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2015; 192: 342–355.
38. Manti S. et al. Neurotrophins: Expression of Brain–Lung Axis Development. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(8): 7089.
39. Renz H., Kiliç A. Neurotrophins in chronic allergic airway inflammation and remodeling. *Chem Immunol Allergy*. 2012; 98: 100-117.
40. Lee L.Y., Yu J. Sensory nerves in lung and airways. *Compr Physiol*. 2014; 4(1): 287-324.

References

1. Weihrauch T. et al. Neurotrophins: Neuroimmune Interactions in Human Atopic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(7): 6105.
2. Pejhan S. et al. Differential brain region-specific expression of MeCP2 and BDNF in Rett Syndrome patients: A distinct grey-white matter variation. *Neuropathol. Appl. Neurobiol*. 2020; 46: 735–750.
3. Prakash Y.S. et al. Neurotrophins in lung health and disease. *Expert Rev. Respir. Med*. 2010; 4: 395–411.
4. Kistemaker L. E., Prakash Y.S. Airway Innervation and Plasticity in Asthma. *Physiology (Bethesda)*. 2019; 34(4): 283–298.
5. Stabile A.M. et al. Long term effects of cigarette smoke extract or nicotine on nerve growth factor and its receptors in a bronchial epithelial cell line. *Toxicol. Vitro*. 2018; 53: 29–36.

6. Aarao T.L.S. et al. Nerve Growth Factor and Pathogenesis of Leprosy: Review and Update. *Front. Immunol.* 2018; 9: 939.
7. Stabile A. et al. A role for NGF and its receptors TrKA and p75NTR in the progression of COPD. *Biol. Chem.* 2016; 397: 157–163.
8. Liu P., Li S., Tang L. Nerve Growth Factor: A Potential Therapeutic Target for Lung Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (17): 9112.
9. Leon A. et al. Mast cells synthesize, store, and release nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91: 3739–3743.
10. Braun A. et al. Role of nerve growth factor in a mouse model of allergic airway inflammation and asthma. *Eur J Immunol.* 1998; 28: 3240–3251.
11. Ehrhard P.B., Erb P., Graumann U., Otten U. Expression of nerve growth factor and nerve growth factor receptor tyrosine kinase Trk in activated CD4-positive T-cell clones. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993; 90: 10984–10988.
12. Torcia M. et al. Nerve growth factor is an autocrine survival factor for memory B lymphocytes. *Cell.* 1996; 85: 345–356.
13. James A.L., Donovan G.M., Green F.H.Y, Mauad T. Heterogeneity of Airway Smooth Muscle Remodeling in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023; 207(4): 452-460.
14. Semyonova S.G. et al. Neurotrophin (NGF) indicators in ARVI and COVID-19. *Journal of Grodno State Medical University.* 2022; T. 20, No. 3. S. 283-290.
15. Lommatzsch M. et al. Brain-derived neurotrophic factor in platelets and airflow limitation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 115–120.
16. Höglund O.C. et al. Nerve growth factor levels and localisation in human asthmatic bronchi. *Eur Respir J.* 2002; 20: 1110–1116.
17. Watanabe T. et al. Brain-derived neurotrophic factor expression in asthma, association with severity and type 2 inflammatory processes. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2015; 53: 844–852.
18. Raap U. et al. Differential up-regulation of neurotrophin receptors and functional activity of neurotrophins on peripheral blood eosinophils of patients with allergic rhinitis, atopic dermatitis and nonatopic subjects. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38: 1493–1498.
19. Noga O. et al. Activation of the specific neurotrophin receptors TrkA, TrkB and TrkC influences the function of eosinophils. *Clin. Exp. Allergy.* 2002; 32: 1348–1354.
20. Meng J. et al. Th2 Modulation of Transient Receptor Potential Channels: An Unmet Therapeutic Intervention for Atopic Dermatitis. *Front. Immunol.* 2021; 12: 696784.

21. Hunter D.D., Myers A.C., Udem B.J. Nerve growth factor-induced phenotypic switch in guinea pig airway sensory neurons. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 1985–1990.
22. Dinh Q.T. et al. Nerve growth factor-induced substance P in capsaicin-insensitive vagal neurons innervating the lower mouse airway. *Clin Exp Allergy.* 2004; 34: 1474–1479.
23. Ikoma A. et al. The neurobiology of itch. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7: 535–547.
24. Manti S., Brown P., Perez M.K., Piedimonte G. The role of neurotrophins in inflammation and allergy. *Vitam Horm.* 2017;104: 313–341.
25. Scuri M., Samsell L., Piedimonte G. The role of neurotrophins in inflammation and allergy. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2010; 9(3): 173-180.
26. Barnes P.J. Neuroeffector mechanisms: the interface between inflammation and neuronal responses. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98: S73–S81.
27. Micera A. et al. Nerve growth factor displays stimulatory effects on human skin and lung fibroblasts, demonstrating a direct role for this factor in tissue repair. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98: 6162–6167.
28. Hoyle G.W. Neurotrophins and lung disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003;14: 551–558.
29. Prakash Y. Airway smooth muscle in airway reactivity and remodeling: what have we learned? *Am. J of Physiology-Lung. Cellular and Molecular Physiology.* 2013; 305(12): L912–L933.
30. Berair R., Brightling C.E. Asthma therapy and its effect on airway remodelling. *Drugs.* 2014; 74(12): 1345–1369.
31. Khalfaoui L., Pabelick C.M. Airway Smooth Muscle in Contractility and Remodeling of Asthma: Potential Drug Target Mechanisms. *Expert Opin Ther Targets.* 2023; 27(1): 19–29.
32. Liesker J.J. et al. Reticular basement membrane in asthma and COPD: similar thickness, yet different composition. *Int J of chronic obstructive pulmonary disease.* 2009; 4: 127.
33. Atanasova K.R, Reznikov L.R. Neuropeptides in asthma, chronic obstructive pulmonary disease and cystic fibrosis. *Respir Res.* 2018; 19(1): 149.
34. Simonneau G. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: D34–D41.
35. Jasińska-Stroschein M. et al. Treatment with platelet-derived growth factor (PDGF) and rock inhibitors is related to declined nerve growth factor (NGF) signaling in an experimental model of rat pulmonary hypertension. *Pharmacol. Rep.* 2017; 69: 532–535.

36. Cardouat G., Guibert C., Freund-Michel V. Expression and role of nerve growth factor (NGF) in pulmonary hypertension. *Rev. Mal. Respir.* 2020; 37: 205–209.
37. Freund-Michel V. et al. Role of Nerve Growth Factor in Development and Persistence of Experimental Pulmonary Hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192: 342–355.
38. Manti S. et al. Neurotrophins: Expression of Brain–Lung Axis Development. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(8): 7089.
39. Renz H., Kiliç A. Neurotrophins in chronic allergic airway inflammation and remodeling. *Chem Immunol Allergy.* 2012; 98: 100-117.
40. Lee L.Y., Yu J. Sensory nerves in lung and airways. *Compr Physiol.* 2014; 4(1): 287-324.