

НЕЙРОТРОФИНЫ – ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

И.В.Василевский

Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск, Беларусь

(Опубликовано: Рациональная фармакотерапия «Золотая осень»: сборник материалов XVIII
Международного научного конгресса. СПб.: Изд-во СПбГЭУ, 2023. – С.26-30)

Цель работы. На основании новейших литературных данных проанализировать роль нейротрофинов при заболеваниях легких и обосновать возможность использования их как потенциальную мишень для лечения респираторной патологии.

Методы исследования. По данной проблеме проанализированы доступные литературные источники, включая базу данных Pubmed.

Результаты. 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 [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. В настоящее время считается, что в связи с плеiotропными эффектами НТ реализуют свое действие при респираторных заболеваниях (неонатальных, аллергических, вирусных, ХОБЛ, некоторых видов рака легких) [2].

Появляется все больше свидетельств о роли нейроиммунных взаимодействий при бронхиальной астме (БА), которые способствуют рассмотрению множества аспектов структуры и функции дыхательных путей, включая тонус, секрецию, модуляцию воспаления и процессы ремоделирования. В настоящее время активно анализируется роль фактора роста нервов (NGF) (наиболее изученного представителя группы нейротрофинов) при заболеваниях органов дыхания в связи с возможностью лабораторного контроля его экспрессии. Многочисленными исследованиями подтвержден тот факт, что экспрессия нейротрофинов увеличивается при БА. Raar U. с соавт. [3] предполагают, что роль фактора роста нервов (NGF) в пластичности нейронов и состояния 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. [4] при стимуляции образования NGF эозинофилами обнару-

жили 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 проcitoкина - стромального лимфопоэтина тимуса (TSLP), что в свою очередь увеличивает уровни IL-4 и IL-13. 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 [5]. Следует подчеркнуть, что изучение патофизиологии БА последнего периода с выходом на стратегию лечения заболевания связано, прежде всего, с углублением имеющихся представлений об иммунологической основе возникновения и развития бронхиальной астмы. В то же время, как справедливо отмечают Khalfaoui L. с соавт. [6], стандартные методы лечения, такие как кортикостероиды или биологические препараты, нацелены на воспаление, цитокины или их рецепторы для облегчения симптомов астмы, эти подходы не учитывают основной вклад гладкой мускулатуры дыхательных путей в гиперреактивность и участие их в процессах ремоделирования.

Хотя этиопатогенез многочисленных заболеваний легких различается, NGF участвует в возникновении и развитии разнообразных заболеваний легких помимо БА, таких, как легочный фиброз, легочная гипертензия, рак легких и др., путем изменения уровня экспрессии белка и опосредования клеточной функции. В частности, 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). 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]. NGF может регулировать экспрессию различных генов, контролируя экспрессию miRNA, включая те, функции и процессы которых, как известно, связаны с NGF. МикроРНК (miRNAs, miR) представляют собой малые некодирующие РНК длиной около 22 нуклеотидов. МикроРНК контролируют экспрессию белка, индуцируя деградацию мРНК или ингибируя трансляцию мРНК. miRNAs участвуют в различных биологических процессах, таких как пролиферация, развитие, дифференцировка, апоптоз. В итоге, в ткани легких NGF может оказывать профибротическое действие [9].

Легочная гипертензия (ЛГ) — патофизиологическое и гемодинамическое состояние, которое осложняет течение разнообразных заболеваний, крайне неблагоприятно влияет на показатели заболеваемости и выживаемости в целом. Поиск новых патофизиологических механизмов развития и прогрессирования ЛГ, маркеров прогнозирования течения ЛГ и возможных мишеней для создания таргетной терапии остается актуальным. Андреева Е. М. с

соавт. в своей обзорной статье подчеркивают тот факт, что сопряженность симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и процессов ремоделирования сердца и сосудов, оценка уровня рецептора NGF, циркулирующего в крови, в качестве лабораторного маркера тяжести состояния представляет большой интерес для дальнейшего изучения ЛГ у пациентов различной этиологии. Указанные авторы делают заключение, что таргетное введение антител к рецепторам нейротрофинов потенциально может уменьшать выраженность гипертрофии сердца и сосудов, воздействуя на процессы ремоделирования и воспаления [10].

Выводы. При поражении легких могут возникнуть многие респираторные заболевания. Хотя некоторые современные методы лечения улучшают состояние пациентов, многие заболевания неизлечимы. Исследования показывают, что NGF участвует в возникновении и развитии ряда заболеваний легких, включая COVID-19, и может в перспективе служить терапевтической мишенью для использования антител к рецепторам нейротрофинов при лечении пациентов с заболеваниями легких [1,6,8].

Библиографический список

1. Weihrauch T. et al. Neurotrophins: Neuroimmune Interactions in Human Atopic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(7): 6105.
2. Rubin L. et al. Neurotrophic factors and their receptors in lung development and implications in lung diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2021; 59: 84–94.
3. 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.
4. 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.
5. Ikoma A. et al. The neurobiology of itch. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7: 535–547.
6. 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.
7. 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.
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. Hamada N. et al. MicroRNA expression profiling of NGF-treated PC12 cells revealed a critical role for miR-221 in neuronal differentiation. *Neurochem. Int.* 2012; 60: 743–750.
10. Андреева Е. М. с соавт. Система нейротрофинов в патогенезе легочной артериальной гипертензии и дисфункции правого желудочка. *Российский кардиологический журнал* 2022; 27 (2): 4840.