

Роль нейротрофического фактора мозга в патогенезе бронхиальной астмы у пожилых

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

Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73-г

Резюме

Нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) широко экспрессируется в нервной, иммунной, бронхолегочной системах и вовлечен в процессы клеточного старения, что обуславливает интерес к изучению его роли в патогенезе развития бронхиальной астмы (БА) у пожилых (поздняя БА). Активация BDNF может происходить не только посредством его связи с клеточными рецепторами (высокоаффинный протеин-тиразинкиназный receptor TrkB и нетирозинкиназный низкоаффинный receptor p75NTR), но и receptor-независимым путем, через систему Keap1/Nrf2. Оба сигнальных пути нарушаются при БА и старении. Кроме того, описаны Keap1-независимые пути активации Nrf2, которые также связаны с активностью BDNF и участвуют в процессах старения и патогенезе БА. Стареющие клетки приобретают SASP-фенотип, который участвует в прогрессировании иммуностарения, иммуновоспаления, старения легких и способен опосредовать развитие БА у пожилых людей. С другой стороны, стареющие клетки способны экспрессировать BDNF и TrkB, которые поддерживают их жизнеспособность через SASP. Тот факт, что ингибиторы Trk способны снижать жизнеспособность стареющих клеток в эксперименте, позволяет взглянуть по-новому на роль TrkB/BDNF в качестве мишени при лечении БА у пожилых. Описана роль Nrf2 в нивелировании клеточного старения и связанного с ним SASP, что может также представлять интерес с позиций изучения его роли в патогенезе БА. В настоящем обзоре обобщена современная информация относительно BDNF, его receptorного и receptor-независимого действия, а также роли в иммуновоспалительных процессах, старении и патогенезе развития БА у пожилых.

Ключевые слова: нейротрофический фактор мозга, иммуностарение, иммуновоспаление, старение, бронхиальная астма.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Кытикова О.Ю., e-mail: kytikova@yandex.ru

Для цитирования. Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Новгородцева Т.П., Гвозденко Т.А., Уксуменко А.А., Сюникова К.А. Роль нейротрофического фактора мозга в патогенезе бронхиальной астмы у пожилых. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):69–83. doi: 10.18699/SSMJ20250607

The role of brain-derived neurotrophic factors in the pathogenesis of asthma in elderly

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

Vladivostok Branch Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration–Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment
690105, Vladivostok, Russkaya st., 73-g

Abstract

The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is abundantly expressed in nervous and immune systems, as well as in bronchopulmonary system and involves in cellular aging, which figures out interest in studying its role in asthma pathogenesis in the elderly (late asthma). BDNF activation can occur not only through its connection with cellular

receptors (tropomyosin receptor kinase B (TrkB) and P75 neurotrophic receptor (p75NTR), but also through Keap1/Nrf2 pathway. Both signalling pathways linked with asthma and aging. In addition, Keap1-independent pathways of Nrf2 activation were described, which are associated with the activity of BDNF and also participate in the aging process and pathogenesis of the asthma. Aging cells acquire senescence-associated secretory phenotype (SASP), which is involved in the progression of immunosenescence, inflammaging, lung aging and is capable of mediating the development of asthma in elderly. On the other hand, aging cells can express BDNF and TRKB, which support their viability through SASP. The fact that TRK inhibitors can reduce the viability of aging cells in the experiment allows us to look in a new way at the role of TRKB/BDNF as a target in the treatment of asthma. The role of Nrf2 is described in cellular aging and related SASP, which can also be of interest from the standpoint of studying its role in pathogenesis in the elderly. This review summarizes modern information regarding BDNF, its receptor and receptor-dependent action, as well as the role in inflammation, inflammaging and asthma pathogenesis in elderly.

Key words: brain-derived neurotrophic factor, immunosenescence, inflammaging, aging, asthma.

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

Correspondence author. Kytikova O.Yu.: e-mail: kytikova@yandex.ru

Citation. Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V., Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A., Uksumenko A.A., Syunikova K.A. The role of brain-derived neurotrophic factors in the pathogenesis of asthma in elderly. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(6):69–83. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250607

Введение

Согласно данным ВОЗ, к 2050 г. число людей старше 60 лет вырастет во всем мире до 2 млрд [1]. Распространенность бронхиальной астмы (БА) среди лиц старше 65 лет составляет 12–14 %, при этом 10 % из них имеют тяжелую форму заболевания. Хотя мировые показатели смертности, связанной с БА, снизились, среди пожилых людей они увеличились и будут продолжать расти. Ожидается, что к 2050 г. 80 % всех случаев смерти от БА придется на долю людей в возрасте старше 60 лет [2]. Поэтому важно учитывать влияние возраст-ассоциированных изменений органов и систем на развитие и течение БА у пожилых (поздняя астма).

Биологическое (клеточное) старение запускает процессы иммуностарения посредством активации SASP-фенотипа (senescence-associated secretory phenotype) [3]. Иммуностарение, в свою очередь, приводит к развитию воспалительного старения, или «инфламмэйджинга» (inflammaging), способствуя развитию БА у пожилых лиц [4, 5]. Таким образом, клеточное старение может представлять собой важный механизм и терапевтическую мишень БА у пожилых [6]. Однако механизмы SASP, запускающие паракринную сигнализацию для активации процессов моделирования легких (отложение внеклеточного матрикса и пролиферация клеток), не ясны до конца. В частности, в данном механизме изучается роль нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), относящегося к семейству нейротрофинов (neurotrophins, NTs). В настоящее время появились данные, что BDNF

обеспечивает жизнеспособность стареющих клеток посредством SASP [7].

BDNF, основной регулятор роста и выживаемости нейронов [8], обладает потенциалом для повышения их устойчивости в стареющем мозге [9]. В последние годы изучается роль сенсорных нейронов в регуляции бронхолегочного воспаления при БА [10, 11]. Данные нейроны способны секretировать провоспалительные и противоспалительные нейропептиды, тем самым либо поддерживая, либо нивелируя воспаление в бронхолегочной системе [12–14]; показано их вовлеченность в развитие иммунологических нарушений при старении [15].

Активация BDNF происходит через его клеточные рецепторы (высокоаффинный протеин-тиразинкиназный рецптор TrkB (tropomyosin receptor kinase B) и нетирозинкиназный низкоаффинный рецптор p75NTR (p75 neurotrophic receptor), широко экспрессирующиеся не только в нервной, но и в иммунной и бронхолегочной системах [16, 17]. TrkB не только способствует выживанию нейронов, но и участвует в развитии и регенерации ряда других ненейрональных клеток, в частности, клеток дыхательных путей [16]. Описана его роль в физиологии дыхательных путей, патофизиологии БА и патогенезе ряда возрастных патологий бронхолегочной системы, таких как фиброз легких [18]. Широкая экспрессия BDNF и его рецепторов, выявленная роль BDNF в патогенезе БА [18] и старении [7] обусловливают возрастающий научный интерес к изучению вовлеченности фактора в патогенез БА у пожилых.

Совсем недавно описан рецптор-независимый сигнальный путь BDNF, включающий

его взаимоотношения с келч-подобным ассоциированным с ECH-белком-1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) и ядерным фактором эритроидного происхождения-2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) [19]. Nrf2 является важным транскрипционным фактором, участвующим в регуляции активности различных антиоксидантных ферментов и цитопротекторных генов [20–22]. Nrf2 участвует в защите клеток от «инфламмэйджинга» [23] и играет важную роль в предотвращении развития возрастзависимых заболеваний [20], влияя на SASP [24]. Нарушения функционирования сигнальной системы Keap1-Nrf2 продемонстрировано при БА [25] и старении [26, 27].

Стратегии удаления стареющих клеток из тканей и органов, вызывающих развитие провоспалительного состояния через активацию SASP, вызывают интерес с позиций их применения для лечения хронических заболеваний пожилого возраста и, вероятно, могут быть рассмотрены для лечения БА у пожилых. Тот факт, что TrkB вовлечен в поддержание выживания стареющих клеток, а ингибиторы Trk способны снижать жизнеспособность стареющих клеток в эксперименте [7], а также недавно описанный сигнальный путь BDNF/Keap1/Nrf2 и роль Nrf2 в старении и связанном с ним SASP, помогают по-новому рассмотреть значение NTs и их рецепторов в патогенезе и лечении БА у пожилых.

В настоящем обзоре кратко суммированы современные взгляды на роль BDNF в клеточном

старении и доказательств роли данного нейротрофина в патогенезе БА у пожилых. Для установления связи между BDNF и БА у пожилых проведен поиск в PubMed за 10-летний период.

BDNF, его рецепторы и сигнальные пути

BDNF преимущественно экспрессируется в нервной системе и является одним из ключевых регуляторов роста и выживаемости нейронов, синаптогенеза, нейрогенерации, дифференцировки стволовых клеток и клеток-предшественников [8]. В то же время данный нейротрофин активно экспрессируется за пределами нервной системы, в частности в иммунной и бронхолегочной системах [16, 17]. Так, BDNF экспрессируется эозинофилами, тучными клетками, тромбоцитами, макрофагами, моноцитами, Т- и В-лимфоцитами [28] и играет важную роль в развитии и поддержании нормального функционирования нервной системы посредством аутокринных и/или паракринных взаимодействий [29]. BDNF обнаруживается и в клетках легких, таких как гладкомышечные и эпителиальные клетки дыхательных путей, альвеолярные и интерстициальные макрофаги, фибробласты, иммунные клетки [16, 18]. Кроме того, описана экспрессия BDNF стареющими клетками [7]. BDNF, его рецепторы и сигнальные пути отражены на рис. 1.

Процессированная форма BDNF с высоким сродством связывается с TrkB и способствует выживанию клеток, активируя каскад PI3K/

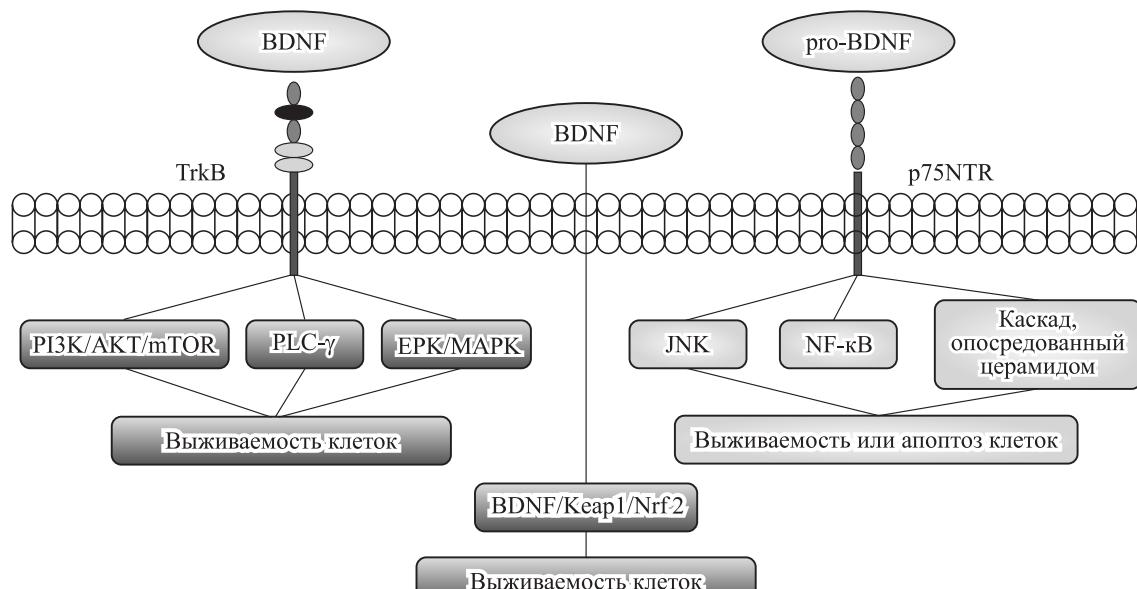


Рис. 1. BDNF, его рецепторы и сигнальные пути

Fig 1. BDNF, its receptors and signaling pathways

Akt/mTOR (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase / v-akt murine thymoma viral oncogene homologue / mechanistic target of rapamycin), ERK/MAPK-киназный каскад (extracellular signal-regulated kinase / mitogen-activated protein kinase) и фосфолипазу С гамма (phospholipase C γ , PLC- γ) [18, 30]. Предшественник BDNF (незрелая форма, pro-BDNF) связывается с рецепторным комплексом сортилин – нетирозинкиназный низкоаффинный рецептор p75NTR. Через p75NTR активируются сигнальные каскады c-Jun N-терминальной киназы (JNK), NF- κ B и опосредованный церамидом, который может способствовать как выживаемости клеток, так и их апоптозу [30].

Существует и receptor-независимый сигнальный путь BDNF, посредством которого контролируется внутриклеточная сигнальная система Keap1-Nrf2 [19]. Интересно, что недавно выявлены и Keap1-независимые механизмы регуляции Nrf2, включающие участие протеинкиназ (PI3K/Akt, протеинкиназа C (protein kinase C, PKC), киназа гликогенсинтазы-3 (glycogen synthase kinase 3 β (GSK-3 β), MAPK) [20]. При этом ряд данных протеинкиназ, как указано выше, активируется BDNF. Таким образом, хотя основная функция BDNF состоит в поддержании выживания, функционирования и дифференцировки клеток, его незрелая форма может вызывать их апоптоз. Кроме того, цитопротекторное действие BDNF не только зависит от активации его клеточных рецепторов

(TrkB, p75NTR), но и реализуется receptor-независимым путем (Keap1-Nrf2).

Рецепторный путь BDNF при БА

Основным источником продукции BDNF в дыхательных путях являются гладкомышечные и эпителиальные клетки (рис. 2) [16, 17]; хроническое воспаление при БА стимулирует высвобождение ими BDNF и стимулирует эпителиально-мезенхимальный переход, что приводит к развитию ремоделирования и фиброза как конечной точки тяжелого течения БА [17]. Рецепторы BDNF активируют сигнальные пути, вовлеченные в патогенез фиброза (PI3K/Akt, ERK, JNK) [31]. Кроме того, путь BDNF, как и другие сигнальные пути, вовлеченные в ремоделирование дыхательных путей и развитие фиброза (TGF- β , YAP/TAZ (yes-associated protein / transcriptional coactivator with PDZ-binding motif), компоненты путей Hippo, Wnt/ β -катенин и Sonic Hedgehog), связаны с индукцией эпителиально-мезенхимального перехода.

Активность сенсорных нейронов легких зависит от уровня BDNF [32]. Ноцицепторные нейроны при аллергическом воспалении дыхательных путей перепрограммируются и приобретают провоспалительные функции, способствуя инфильтрации иммунных клеток, развитию гиперреактивности бронхов, накоплению слизи и кашлю.

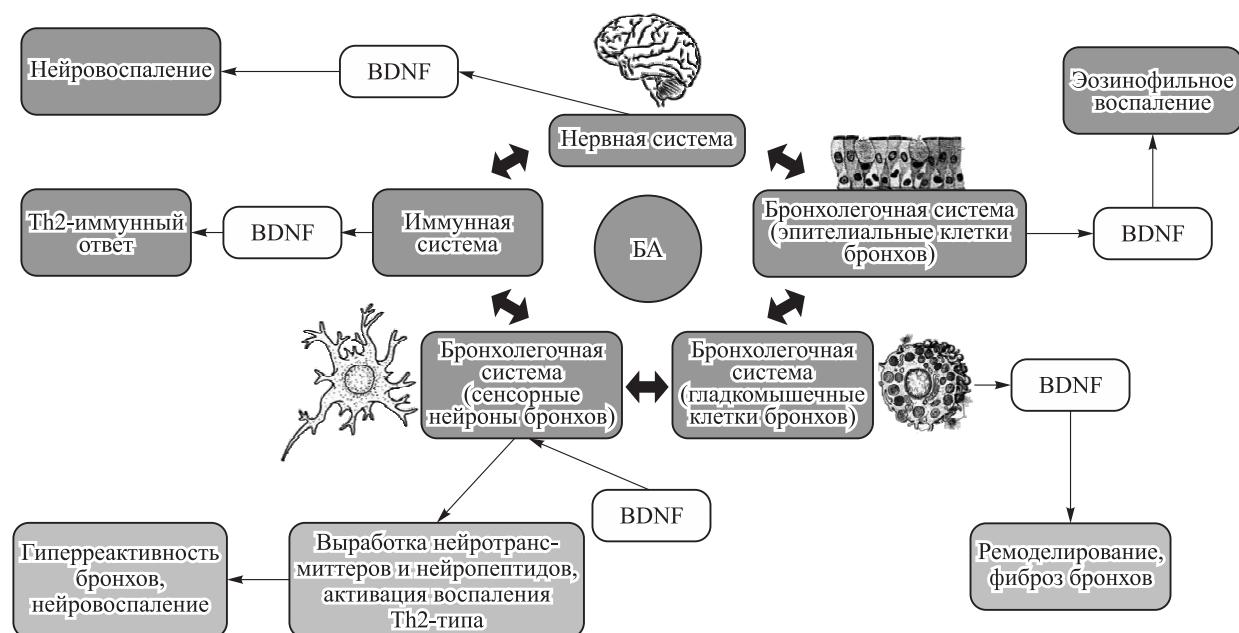


Рис. 2. Рецепторный путь BDNF в развитии воспаления при БА

Fig. 2. BDNF receptor pathway in the development of inflammation in asthma

Данное перепрограммирование происходит при участии интерлейкинов (IL-1 β , IL-13) и BDNF. Во время аллергического воспаления симптическими нервными волокнами и макрофагами M2 высвобождается нейропептид NPY, снижая активность ноцицепторных нейронов. При этом IL-13 активирует рецептор нейропептида Npy1r [33]. В литературе появляется все больше доказательств того, что связь между воспалением и дисфункцией нейронов легких при БА в основном обеспечивается NTs, в частности BDNF [10].

Таким образом, BDNF является связующим звеном между иммунными, эпителиальными и гладкомышечными, а также сенсорными клетками и вовлечен в развитие бронхобструкции, воспаления, гиперреактивности и ремоделирования дыхательных путей при БА. Контроль его выработки эпителиальными клетками может предотвратить развитие эозинофильного воспаления. Нацеливание на гладкомышечные клетки бронхов как источника BDNF может ослабить ремоделирование и предотвратить развитие фиброза при БА, а влияние на сенсорные клетки – блокировать выработку нейропептидов и развитие гиперреактивности бронхов и нейрогенного воспаления.

Возрастные аспекты уровня BDNF у больных БА

У больных БА концентрация BDNF в плазме крови, тромбоцитах значительно больше, чем у здоровых людей [34, 35]. Исследование M.R. Freeman et al. продемонстрировало увеличение экспрессии BDNF в гладкомышечных клетках дыхательных путей у пациентов с БА по сравнению со здоровыми лицами [17]. Повышенная экспрессия гена BDNF и зрелая изоформа фактора участвуют в развитии гиперреактивности и воспаления дыхательных путей при БА [36]. Однако эти результаты контрастируют с более ранними исследованиями, не выявившими различий в уровнях BDNF в плазме крови и мокроте больных БА и здоровых лиц [37].

K.B. Sreter et al. показали, что вне зависимости от степени тяжести БА у больных концентрация BDNF в плазме крови значительно больше, чем у здоровых [34]. Очевидно, что BDNF может являться биомаркером БА, но не ее степени тяжести или различий между ее фенотипами, как предположили T. Watanabe et al. [36]. С другой стороны, следует отметить, что более высокий уровень BDNF в плазме крови наблюдается у пациентов с аспириновой БА [34]. Высказано мнение, что уровень BDNF в плазме крови может являться результатом взаимодействия между факторами окружающей среды и генетической пред-

расположенностью индивидуума, а также связан с патофизиологией заболевания [34].

K.B. Sreter et al. не обнаружили зависимости между концентрацией BDNF в плазме крови, возрастом и полом больных БА [34]. Напротив, M. Lommatsch et al. сообщили о снижении уровня BDNF с увеличением возраста больных [35]; A. Pillai et al. также обнаружили отрицательную корреляцию возраста и содержания BDNF в плазме крови, а также более низкий уровень BDNF у женщин, чем у мужчин [38]. В то же время C. Anerillas et al. в ряде моделей старения установили повышение экспрессии BDNF стареющими клетками, что направлено на их выживание и накопление [7]. В ЦНС «инфламмэйджинг» приводит к снижению концентрации BDNF и гибели нейронов [39]. Интересно, что в стареющем мозге наблюдается тенденция к дисбалансу между уровнем pro-BDNF и зрелого BDNF. Преобладание pro-BDNF способствует возраст-ассоциированному снижению когнитивных способностей и нейронной дисфункции [40]. Что касается влияния окислительного стресса на уровень BDNF, имеются данные, демонстрирующие высокие [41], низкие [42] или неизменные [43] концентрации BDNF в сыворотке или плазме курильщиков по сравнению с некурящими.

Таким образом, данные об уровне BDNF в разных возрастных группах, как здоровых, так и больных БА, достаточно противоречивы. У больных БА концентрация BDNF в плазме крови повышается или не изменяется, снижается с увеличением возраста больных или не зависит от возраста. Однако тот факт, что стареющие клетки экспрессируют высокие уровни BDNF для поддержания их выживания, заслуживает пристального внимания.

Иммуновоспалительные механизмы старения

В данном разделе рассмотрена взаимосвязь иммunoстарения, воспалительного старения, старения легких, старения нервной системы, имеющая патогенетическое значение у пожилых пациентов с БА (рис. 3).

Клеточное старение (биологическое старение) является ответом клетки на ее повреждение (укорочение теломер, повреждение ДНК, активация онкогенов, митохондриальная дисфункция, эпигенетические изменения, хроническое воспаление, окислительный стресс). Данный ответ характеризуется постоянным отключением клеточного цикла и устойчивостью клеток к апоптозу из-за включения антиапоптотической сигнализации. При этом стареющие клетки остаются активны-

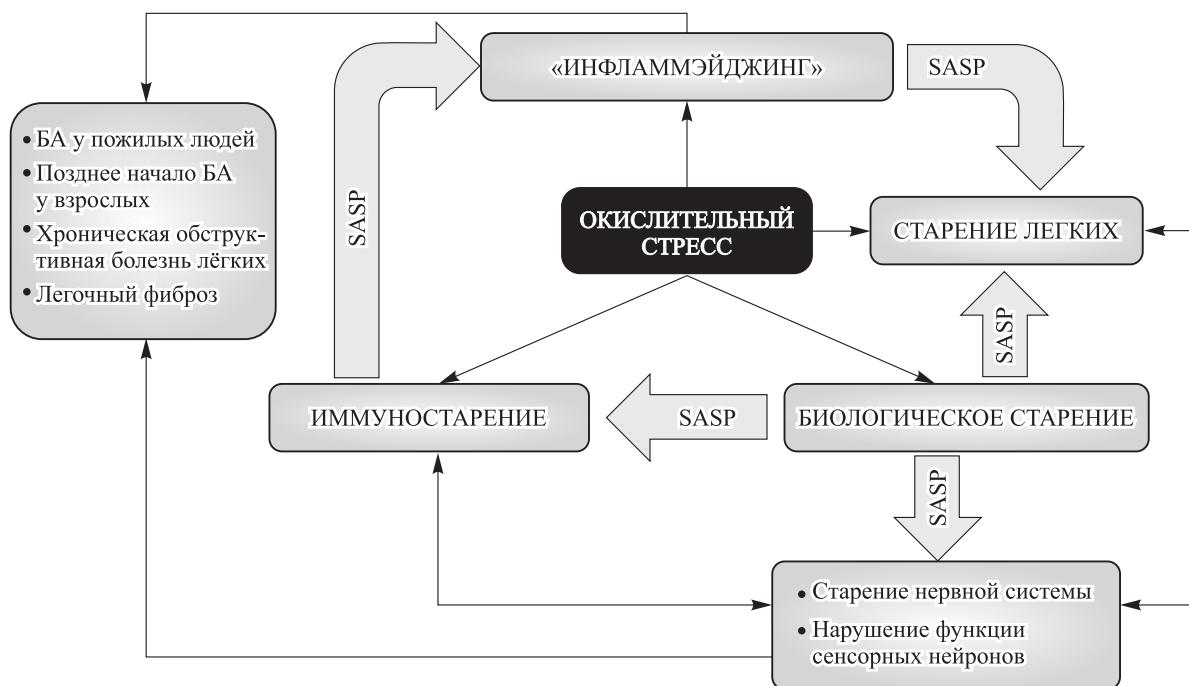


Рис.3. Взаимосвязь иммуностарения, воспалительного старения, старения легких, старения нервной системы
Fig 3. Immunosenescence, inflamming, lung senescence and nerve system senescence crosstalk

ми, накапливаются и активно секрецируют провоспалительные цитокины, факторы роста, хемокины и белки внеклеточного матрикса, которые в совокупности известны как SASP-фенотип. Активация данного секреторного фенотипа связана с иммуностарением и «инфламмэйджингом» [3].

Иммуностарение в настоящее время рассматривается как процесс иммуноадаптации, базирующийся на развитии контролируемого низкоинтенсивного воспаления [44, 45]. Однако возраст-ассоциированные изменения врожденной и адаптивной иммунных систем необходимы не только для выживания клеток, но и приводят к генерации провоспалительных медиаторов и выработке SASP, развитию метаболических изменений и воспалительному старению, которые лежат в основе большинства заболеваний пожилых людей [46]. Из-за накопления стареющих иммунных клеток и реакции со стороны микросреды данный тип воспаления определяется как «инфламмэйджинг», характеризующийся наличием высоких уровней циркулирующих провоспалительных цитокинов (в частности, IL-1 β , IL-6, TNF α) [47]. Несмотря на иммунологическую активацию, «инфламмэйджинг» тесно связан с ослабленным реагированием на воздействие патогенов или повреждение тканей (иммуностарением) [48].

Наиболее весомым фактором, способствующим развитию «инфламмэйджинга», является окислительный стресс. Данный феномен описывается как «oxi-inflamm-aging theory» [49]. Активные формы кислорода (АФК) способствуют образованию DAMP (a danger-associated molecular pattern), запускают процесс клеточного старения и выработку SASP, а также активируют провоспалительные сигнальные пути. Так, посредством активации PI3K/Akt активируется провоспалительный путь NF- κ B [50]. Иммуностарение может способствовать развитию не только «инфламмэйджинга», но и БА у пожилых людей, позднему началу БА у взрослых, а также другим бронхолегочным заболеваниям, ассоциированным с возрастом, таким как хроническая обструктивная болезнь легких и легочный фиброз [5].

Несмотря на то что в последние десятилетия уделяется внимание вкладу старения в патогенез заболеваний дыхательной системы, мало что известно о месте клеточного старения в развитии БА [6]. L.Y. Drake et al. обнаружили, что по сравнению с 4-месячными мышами у 18- и 24-месячных мышей C57BL/6J при интраназальном воздействии аллергенов наблюдается снижение сопротивления дыхательных путей и увеличение экспрессии маркеров их старения (p21, phospho-p53, phospho-gH2A.X) [51], это свидетельствует о

вовлечении старения дыхательных путей в развитие БА у пожилых людей. Ограниченные данные указывают на ускорение клеточного старения при БА, развитие «инфламмэйджинга» при БА, а также присутствие иммунного старения при детской БА [5]. В обзоре Z.N. Wang et al. обобщены современные данные, касающиеся механизмов клеточного старения при БА, влияния стареющих клеток на патофизиологию БА, а также эффективности использования антивозрастной терапии у пациентов с БА [4].

Концепция взаимосвязи старения, иммуностарения, «инфламмэйджинга» и старения легких у пожилых пациентов с БА отражена в работе T. Soma et al. [5]. Известно, что иммунный ответ при БА у взрослых состоит из двух типов воспаления, связанных с развитием гиперчувствительности и ремоделированием дыхательных путей. Большинство случаев БА вызвано Th2-зависимым (Th2-high, преобладание Th2 над Th1) эозинофильным воспалением с развитием аллергического компонента или без него [52]. Non-Th2-high, или Th2-low (non-eosinophilic endotype) воспаление наблюдается у пациентов без атопии и симптомов аллергии (определяющим является нейтрофильное воспаление). Разнообразные стрессоры активируют и повреждают иммунные клетки и клетки дыхательных путей, индуцируя иммуностарение и развитие низкоинтенсивного

воспаления, вовлеченного в старение паренхимы легких [5]. Иммуностарение модифицирует воспаление Th2-high и Th2-low типа с помощью SASP и способствует развитию «инфламмэйджинга» у пожилых пациентов с БА. Совместно Th2-high и Th2-low воспаление и SASP могут опосредовать патофизиологию БА у пожилых людей.

Исследования патогенеза БА в основном сфокусированы на иммунном воспалении и развитии ремоделирования дыхательных путей, однако воспаление дыхательных путей при БА существенно затрагивает нервную систему [10], которая способна модифицировать как аллерген-специфические, так и аллерген-неспецифические иммунные реакции при БА [11]. Функции сенсорных нервных структур респираторного тракта при физиологических, патологических условиях и старении отражены на рис. 4. Сенсорные нервные структуры расположены по всему респираторному тракту. Они инициируют местные защитные реакции при обнаружении повреждений, а также модулируют иммунный ответ, обеспечивая нейроиммунитет [13, 53]; сенсорными нейронами секretируются нейропептиды, которые выполняют как провоспалительные, так и противовоспалительные функции. Так, нейропептиды CGRP α (calcitonin gene-related peptide α ; пептид α , связанный с геном кальцитонина) и CGRP β способны подавлять реакции иммунных лимфоидных кле-



Рис. 4. Функции сенсорных нервных структур респираторного тракта при физиологических, патологических условиях и старении

Fig. 4. Functions of sensory nerve structures of the respiratory tract under physiological, pathological conditions and aging

ток 2-го типа и уменьшать воспаление в легких [12, 13]. M. Tamari et al. показали, что сенсорные нейроны посредством активации сигнального пути JAK1 и секреции нейропептидов выполняют иммунорегуляторную роль в легких и модулируют нейровоспаление [13].

Нейровоспаление запускается в ответ на действие АФК, вырабатываемых микроглиальными клетками под влиянием хемокинов [54]. БА, особенно тяжелая, характеризуется развитием нейровоспаления и нейродегенерации [55]. При воздействии АФК и аллергенов сенсорными нейронами секретируются провоспалительные нейропептиды и нейротрансмиттеры, такие как CGRP, вещество P (substance P, SP) и вазоактивный кишечный пептид (vasoactive intestinal peptide, VIP), которые запускают воспаление Th2-типа у пациентов с БА [14]. С другой стороны, иммунные клетки выделяют медиаторы воспаления, активирующие данные нейроны, тем самым поддерживая воспаление по механизму обратной связи [56]. Блокирование активности сенсорных нейронов уменьшает выраженность аллергического воспаления дыхательных путей и гиперчувствительности бронхов [13].

Старение вызывает множественные изменения в нервной системе [57]. «Инфламмэйджинг» приводит к увеличению продукции провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6), которые могут способствовать увеличению чувствительности (сенситизации) нейронов. Увеличение экспрессии рецепторов врожденной иммунной системы (например, TLR4) приводит к активации сенсорных нейронов. Интересно, что противовоспалительное действие сенсорных нейронов может трансформироваться в провоспалительное при старении, так как подобная трансформация характерна для канала TRPV1 (transient receptor potential vanilloid-1 channel), широко представленного в сенсорных нейронах [15]. Ноцицепторы легких могут способствовать нарушению респираторных и иммунных реакций в процессе старения, однако механизмы, посредством которых сенсорные нейроны легких активируются при бронхолегочных заболеваниях, остаются неопределенными.

Таким образом, биологическое старение вызывает иммуностарение, которое приводит к «инфламмэйджингу» и тесно связано с развитием БА. БА пожилых людей характеризуется определенным патогенезом, так как иммуностарение способствует развитию особого воспаления, при котором оба типа иммунного ответа сосуществуют и взаимодействуют между собой. Возможно, что поражение сенсорных нейронов может являться если не первичным, то одним из ведущих меха-

низмов патогенеза БА у пожилых, так как данные нейроны не только играют иммунорегуляторную роль в легких за счет регуляции экспрессии нейропептидов и модуляции нейровоспаления, но и могут нарушать респираторные и иммунные реакции при старении.

Рецепторный путь BDNF при старении

Как упоминалось выше, клеточное старение характеризуется остановкой клеточного цикла, устойчивостью клеток к апоптозу и активацией SASP, при котором стареющие клетки секретируют провоспалительные медиаторы и ремоделирующие ткани факторы (рис. 5) [3]. Стареющие клетки секретируют BDNF и его рецептор TrkB, которые как факторы SASP поддерживают их жизнеспособность в ряде моделей старения. C. Anerillas et al. обнаружили совершенно новую роль TrkB в поддержании выживания стареющих клеток несмотря на то, что участие TrkB в выживании нейронов описано достаточно полно [7]. Кроме того, авторы продемонстрировали, что активация TrkB/BDNF поддерживала выработку киназы ERK5 (extracellular signal-regulated kinase 5) и повышала уровень антиапоптотических белков семейства BCL (BCL2L2), тем самым обеспечивая жизнеспособность стареющих клеток, которые проявляют устойчивость к апоптозу за счет гиперэкспрессии Bcl-2 [58]. Ингибирование белка BCL2L2 путем подавления сигнального пути BDNF-TrkB может быть перспективным для предотвращения накопления стареющих клеток и запускаемого ими провоспалительного состояния.

SASP играет важную роль в усиении антиапоптотического состояния стареющих клеток. TrkB, вероятно, является эффектором антиапоптотической программы старения и может рассматриваться как его маркер. Интересно, что выработка BDNF после повреждения клетки происходит только при умеренно повышенном уровне p53, тогда как его существенное увеличение предотвращает рост BDNF, обеспечивающий выживание клеток [7]. C. Anerillas et al. показали, что применение ингибиторов TrkB (NTRK2) снижает накопление стареющих клеток в органах старых мышей. Авторы считают, что TrkB посредством SASP способствует выживанию клеток и может быть использован как мишень для эффективной терапевтической стратегии у пожилых [7].

Как упоминалось выше (см. рис. 3), сенсорные нейроны при аллергическом воспалении дыхательных путей перепрограммируются при участии интерлейкинов и BDNF и приобретают провоспалительные функции, способствуя развитию гиперреактивности бронхов [33]. Ин-



Рис. 5. Роль старения и BDNF в развитии воспаления при БА
Звездочками показано воздействие аллергенов и стрессовых факторов

Fig. 5. The role of aging and BDNF in the development of inflammation in asthma

тересно, что подобная трансформация противовоспалительного действия сенсорных нейронов в прововоспалительное наблюдается и при старении [15]. Предстоит выяснить роль BDNF в подобной трансформации при старении.

Рецептор-независимый сигнальный путь BDNF при старении

Как мы указывали выше (см. рис. 3), окислительный стресс является одним из определяющих факторов, способствующих формированию иммуностарения, старения легких, «инфламмэйджинга» [49, 50], а также БА [59, 60]. Важную роль в развитии окислительного стресса играют нарушения функционирования сигнальной системы Keap1-Nrf2, которая контролируется BDNF [19]. Кроме того, Keap1-независимые пути активации NRF2 [20] также активируются BDNF [18, 30]. Мы решили рассмотреть эти пути более подробно, учитывая их вовлеченность в процессы старения [24, 61] и развития БА [25, 59]. В нормальных условиях Nrf2 находится в связи с белком-репрессором Keap1 [20]. Диссоциация комплекса Keap1-Nrf2 происходит при развитии окислительного стресса, что ведет к транслокации Nrf2 в ядро клетки и его связыванию с промоторами генов

ряда цитопротективных белков, в том числе антиоксидантных ферментов [61].

Нарушения функционирования сигнальной системы Keap1-Nrf2 продемонстрировано на многих моделях бронхолегочных заболеваний, в том числе БА [25]. Воздействие аллергенов инициирует процесс пролиферации эпителиальных и гладкомышечных клеток дыхательных путей, метаплазию бокаловидных клеток и переход фибробластов в миофибробласты, что сопровождается образованием и отложением компонентов внеклеточного матрикса, развитием субэпителиального фиброза и ремоделирования дыхательных путей [62]. Nrf2 имеет решающее значение для защиты клетки от вредного воздействия АФК, активных форм азота и поддержания окислительно-восстановительного баланса клетки. Недавние исследования продемонстрировали важность Nrf2 в регуляции производства и отложения ВКМ не только за счет снижения окислительной нагрузки в клетке, но и прямого воздействия на гены, которые регулируют и формируют ВКМ [22].

Кроме того, окислительный стресс вовлечен в развитие старения и «инфламмэйджинга» [3, 49, 50], в защите от которого участвует Nrf2-зависимый путь [23]. Так, его активность снижается у старых крыс и во время старения фибробластов

кожи человека, в то время как индукция задерживает старение и увеличивает продолжительность жизни этих клеток. Однако длительная активация системы Keap1-Nrf2 обеспечивает раковым клеткам преимущество в выживании за счет усиления антиоксидантной защиты [63]. Nrf2-зависимый путь играет важную роль в предотвращении развития возраст-зависимых заболеваний, так как старение ингибитирует его активность и способствует выработке АФК [20]. Подавление гена *Nrf2* связано с индукцией преждевременного старения [26, 27]. Сигнальная система Keap1-Nrf2 регулируется множеством факторов, что затрудняет путь раскрытия базового механизма, связывающего ее со старением [22]. Детальная информация о роли данной системы в старении представлена в обзорах H. Yuan et al. [20] и C. Yu et al. [26].

Keap1-независимые механизмы регуляции Nrf2 включают участие сигнальных путей PI3K/Akt/mTOR, GSK-3 β , а также PKC, протеинкиназы R (PKR), казеинкиназы II (CK2), JNK, ERK, MAPK [20, 21]. Наконец, BDNF также может способствовать активации и последующей миграции Nrf2 в ядро клетки [64]. Путь PI3K/Akt/Nrf2 рассматривается в качестве не только основного пути, предотвращающего развитие окислительного стресса, но и терапевтической мишени для старения и заболеваний, ассоциированных с окислительным стрессом [20]. PI3K/Akt регулирует активность Nrf2 через GSK-3 β , ответственную за перемещение Nrf2 в цитозоль клетки, а также пролиферацию и апоптоз клеток [65]. GSK-3 β модулирует различные биологические процессы, связанные со старением и сопровождающими его заболеваниями [66]; сигнальный путь Akt/GSK3 β вовлечен в старение легочного эпителия [66], патогенез БА [67] и легочного фиброза [68].

При окислительном стрессе PKC приводит к диссоциации комплекса Keap1-Nrf2 и последующей транслокации Nrf2 в ядро, при этом PKC δ идентифицирован как ключевой фермент фосфорилирования Nrf2 [69]; таким образом, сигнальный путь PKC/Nrf2 может являться потенциальной терапевтической мишенью при заболеваниях, связанных с окислительным стрессом [70]. ERK/MAPK-киназный каскад также способствует активации Nrf2 и защите клеток от старения [71]. Кроме того, развитие БА и легочного фиброза тесно связано с нарушением регуляции сигнальных путей MAPK [72]. mTOR, регулируемая в основном сигнальным путем PI3K/Akt, играет центральную роль в процессе старения [73]. Кроме того, продемонстрирована роль данной киназы в развитии БА у мышей с индуцированным сигаретным дымом клеточным старением [74]. PI3K/Akt/mTOR и Nrf2 вовлечены в развитие БА [75].

Как упоминалось выше, процессированная форма BDNF с высоким сродством связывается с TrkB и способствует выживанию клеток, активируя каскад PI3K/Akt/mTOR, ERK/MAPK-киназный каскад и PLC- γ [18, 30]. Изменение уровня BDNF при различных патологических состояниях может нарушать процессы транслокации Nrf2 в ядро клетки и, соответственно, влиять на эффективность антиоксидантных защитных механизмов клетки [64]. В связи с этим путь Nrf2-BDNF-TrkB активно изучается в качестве терапевтической мишени при различных патологиях, однако в наибольшей степени – при нейродегенеративных и неврологических заболеваниях [76]. Показано, что Nrf2 регулирует транскрипцию мРНК BDNF [76, 77]. У мышей с нокаутом Nrf2 наблюдалось снижение уровня BDNF и его рецептора TrkB в мозге [76]. При этом индукция системы Keap1-Nrf2 обращает вызванное нейротоксинами снижение экспрессии BDNF *in vitro* и *in vivo* [78].

Изучение сигнального пути Nrf2-BDNF-TrkB может быть достаточно перспективно при старении и возрастных изменениях у больных БА. Однако точные молекулярные механизмы, лежащие в основе перекрестного взаимодействия Nrf2 и BDNF при данных состояниях, в настоящее время неизвестны.

Заключение

BDNF преимущественно экспрессируется нервными клетками и способствует выживанию нейронов. При этом BDNF также широко представлен в иммунных, эпителиальных, гладкомышечных клетках, а также в сенсорных клетках респираторного тракта, что предполагает его вовлеченность в развитие бронхобструкции, воспаления, гиперреактивности и ремоделирования дыхательных путей при БА. В то же время данные об уровне BDNF в плазме крови больных БА достаточно противоречивы, варьируя от его выраженного повышения до отсутствия изменений. Кроме того, концентрация BDNF в плазме крови больных БА либо снижается с увеличением возраста больных или вообще не зависит от возраста.

Вместе с тем нельзя игнорировать схожесть процессов старения и механизмов патогенеза БА. Так, стареющие клетки секретируют BDNF и его рецептор TrkB, которые поддерживают жизнеспособность данных клеток и, соответственно, провоспалительное состояние, характерное для большинства хронических воспалительных заболеваний, в том числе и для БА. Эта активация по-разному схожа с участием BDNF и его рецептора TrkB в других клеточных реакциях, таких

как выживание нейронов. В то же время в ЦНС «инфламмэйджинг» приводит к снижению уровня BDNF и гибели нейронов. Уменьшение содержания BDNF при различных патологических состояниях может нарушать процессы транслокации Nrf2 в ядро клетки и, соответственно, снижать эффективность антиоксидантных защитных механизмов клетки.

Изменения уровня BDNF мозга могут быть фактором риска развития БА у пожилых. При старении наблюдаются возрастные изменения BDNF, которые модулируют нейроиммунные механизмы в бронхолегочной системе. Снижение экспрессии данного нейротрофина нарушает нейровегетативный контроль дыхательных путей и обуславливает развитие гиперреактивности бронхов, тогда как увеличение транскрипции BDNF в ответ на действие триггеров БА приводит к высвобождению нейропептидов и запускает развитие нейрогенного воспаления. Кроме того, BDNF влияет не только на рост нервных волокон, но и на активность гладкомышечных клеток, способствуя развитию ремоделирования бронхов. Нарушение экспрессии данного нейротрофина также может модифицировать течение БА у пожилых за счет повышения чувствительности сенсорных нейронов и усиления рефлекторного бронхоспазма, снижая ответ на терапию. Очевидно, что в процессах старения и патогенезе БА у пожилых BDNF отведена роль универсального регулятора неких общих механизмов, которую предстоит изучить.

Список литературы / References

- Cheng X., Yang Y., Schwebel D.C., Liu Z., Li L., Cheng P., Ning P., Hu G. Population ageing and mortality during 1990–2017: A global decomposition analysis. *PloS Med.* 2020;17(6):e1003138. doi: 10.1371/journal.pmed.1003138
- Valverde-Monge M., Cárdenas R., García-Moguel I., Rosado A., Gandolfo-Cano M., Echarren T.R., Moro-Moro M.D.M., Reaño Martos M.D.M., Pineda-Pineda R., Arroba C.M., Domínguez-Ortega J.; AIRE Group. Safety and efficacy of benralizumab in elderly subjects with severe asthma. *J. Asthma.* 2024;61(3): 232–237. doi: 10.1080/02770903.2023.2263078
- Birch J., Gil J. Senescence and the SASP: many therapeutic avenues. *Genes Dev.* 2020;34(23–24):1565–1576. doi: 10.1101/gad.343129.120
- Wang Z.N., Su R.N., Yang B.Y., Yang K.X., Yang L.F., Yan Y., Chen Z.G. Potential role of cellular senescence in asthma. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2020;8:59. doi: 10.3389/fcell.2020.00059
- Soma T., Nagata M. Immunosenescence, Inflammaging, and Lung Senescence in Asthma in the Elderly. *Biomolecules.* 2022;12(10):1456. doi: 10.3390/biom1210145
- Wang W., Zhou K., Wang L., Qin Q., Liu H., Qin L., Yang M., Yuan L., Liu C. Aging in chronic lung disease: Will anti-aging therapy be the key to the cure? *Eur. J. Pharmacol.* 2024;980:176846. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176846
- Anerillas C., Herman A.B., Munk R., Garido A., Lam K.G., Payea M.J., Rossi M., Tsitsipatis D., Martindale J.L., Piao Y., ... Gorospe M. A BDNF-TrkB autocrine loop enhances senescent cell viability. *Nat. Commun.* 2022;13(1):6228. doi: 10.1038/s41467-022-33709-8
- 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. doi: 10.1016/j.nlm.2020.107298
- Faraji J.S., Metz G.A. Harnessing BDNF signaling to promote resilience in aging. *Aging Dis.* 2024;16(4):1813–1841. doi: 10.14336/AD.2024.0961
- Tamayo J.M., Osman H.C., Schwartzer J.J., Ashwood P. The influence of asthma on neuroinflammation and neurodevelopment: From epidemiology to basic models. *Brain Behav. Immun.* 2024;116:218–228. doi: 10.1016/j.bbi.2023.12.003
- Kabata H., Artis D. Neuro-immune cross-talk and allergic inflammation. *J. Clin. Invest.* 2019;129(4):1475–1482. doi: 10.1172/JCI124609
- Nagashima H., Mahlaköiv T., Shih H.Y., Davis F.P., Meylan F., Huang Y., Harrison O.J., Yao C., Mikami Y., Urban J.F. Jr., ... O’Shea J.J. Neuropeptide CGRP limits group 2 innate lymphoid cell responses and constrains type 2 inflammation. *Immunity.* 2019;51(4):682–695.e6. doi: 10.1016/j.immu.2019.06.009
- Tamari M., Del Bel K.L., Ver Heul A.M., Zamidur L., Orimo K., Hoshi M., Trier A.M., Yano H., Yang T.L., Biggs C.M., ... Kim B.S. Sensory neurons promote immune homeostasis in the lung. *Cell.* 2024;187(1):44–61.e17. doi: 10.1016/j.cell.2023.11.027
- Wang N., Wang J., Zhang Y., Hu S., Zhang T., Wu Y., Sun X., Zhang T., Yang S., He L. Substance P-induced lung inflammation in mice is mast cell dependent. *Clin. Exp. Allergy.* 2022;52(1):46–58. doi: 10.1111/cea.13902
- Wanner S.P., Garami A., Pakai E., Oliveira D.L., Gavva N.R., Coimbra C.C., Romanovsky A.A. Aging reverses the role of the transient receptor potential vanilloid-1 channel in systemic inflammation from anti-inflammatory to proinflammatory. *Cell Cycle.* 2012;11(2):343–349. doi: 10.4161/cc.11.2.18772
- Paris A.J., Hayer K.E., Oved J.H., Avgousti D.C., Toulmin S.A., Zepp J.A., Zacharias W.J., Katzen J.B., Basil M.C., Kremp M.M., ... Worthen G.S. STAT3-BDNF-TrkB signalling promotes alveolar epithelial regeneration after lung injury. *Nat. Cell. Biol.*

- 2020;22(10):1197–1210. doi: 10.1038/s41556-020-0569-x
17. Freeman M.R., Sathish V., Manlove L., Wang S., Britt R.D. Jr., Thompson M.A., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Brain-derived neurotrophic factor and airway fibrosis in asthma. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2017;313(2):L360–L370. doi: 10.1152/ajplung.00580.2016
 18. Kojima M., Ishii C., Sano Y., Mizui T., Furuchi T. Journey of brain-derived neurotrophic factor: from intracellular trafficking to secretion. *Cell. Tissue. Res.* 2020;382(1):125–134. doi: 10.1007/s00441-020-03274-x
 19. Fath J., Brouillard F., Cabaye A., Claverie D., Nuss P., Poillerat V., Chwetzoff S., Bouceba T., Bouvier E., Salameh M., ... Becker C. A receptor-independent signaling pathway for BDNF. *bioRxiv*. 2022. doi: 10.1101/2022.08.23.504973
 20. Yu C., Xiao J.H. The Keap1-Nrf2 system: a mediator between oxidative stress and aging. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021;2021:6635460. doi: 10.1155/2021/6635460
 21. Kaur M., Aran K.R. Unraveling the role of Nrf2 in dopaminergic neurons: a review of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Metab. Brain. Dis.* 2025;40(2):123. doi: 10.1007/s11011-025-01552-7
 22. Hiebert P. The Nrf2 transcription factor: A multifaceted regulator of the extracellular matrix. *Matrix. Biol. Plus.* 2021;10:100057. doi: 10.1016/j.mbbplus.2021.100057
 23. Zinovkin R.A., Kondratenko N.D., Zinovkina L.A. Does Nrf2 play a role of a master regulator of mammalian aging? *Biochem. (Mosc.)*. 2022;87(12):1465–1476. doi: 10.1134/S0006297922120045
 24. O'Rourke S.A., Shanley L.C., Dunne A. The Nrf2-HO-1 system and inflamimg. *Front. Immunol.* 2024;15:1457010. doi: 10.3389/fimmu.2024.1457010
 25. Lee J., Jang J., Park S.M., Yang S.R. An update on the role of Nrf2 in respiratory disease: molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(16):8406. doi: 10.3390/ijms22168406
 26. Yuan H., Xu Y., Luo Y., Wang N.X., Xiao J.H. Role of Nrf2 in cell senescence regulation. *Mol. Cell. Biochem.* 2021;476(1):247–259. doi: 10.1007/s11010-020-03901-9
 27. George M., Tharakan M., Culberson J., Reddy A.P., Reddy P.H. Role of Nrf2 in aging, Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Ageing Res. Rev.* 2022;82:101756. doi: 10.1016/j.arr.2022.101756
 28. Weihrauch 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. doi: 10.3390/ijms24076105
 29. Hu Z.L., Luo C., Hurtado P.R., Li H., Wang S., Hu B., Xu J.M., Liu Y., Feng S.Q., Hurtado-Perez E., ... Dai R.P. Brain-derived neurotrophic factor precursor in the immune system is a novel target for treating multiple sclerosis. *Theranostics*. 2021;11(2):715–730. doi: 10.7150/thno.51390
 30. Britt R.D. Jr., Thompson M.A., Wicher S.A., Manlove L.J., Roesler A., Fang Y.H., Roos C., Smith L., Miller J.D., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Smooth muscle brain-derived neurotrophic factor contributes to airway hyperreactivity in a mouse model of allergic asthma. *FASEB J.* 2019;33(2):3024–3034. doi: 10.1096/fj.201801002R
 31. Hang P.Z., Ge F.Q., Li P.F., Liu J., Zhu H., Zhao J. The regulatory role of the BDNF/TrkB pathway in organ and tissue fibrosis. *Histol. Histopathol.* 2021;36(11):1133–1143. doi: 10.14670/HH-18-368
 32. Wetmore C., Olson L. Neuronal and non-neuronal expression of neurotrophins and their receptors in sensory and sympathetic ganglia suggest new intercellular trophic interactions. *J. Comp. Neurol.* 1995;353(1):143–159. doi: 10.1002/cne.903530113
 33. Crosson T., Bhat S., Wang J.C., Salaun C., Fontaine E., Roversi K., Herzog H., Rafei M., Blunck R., Talbot S. Cytokines reprogram airway sensory neurons in asthma. *Cell. Rep.* 2024;43(12):115045. doi: 10.1016/j.celrep.2024.115045
 34. Sreter K.B., Popovic-Grle S., Lampalo M., Konjevod M., Tudor L., Nikolac Perkovic M., Jukic I., Bingulac-Popovic J., Safic Stanic H., Markeljevic J., Pivac N., Svob Strac D. Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration and BDNF/TrkB gene polymorphisms in croatian adults with asthma. *J. Pers. Med.* 2020;10(4):189. doi: 10.3390/jpm10040189
 35. Lommatsch M., Schloetke K., Klotz J., Schuhbaeck K., Zingler D., Zingler C., Schulte-Herbrüggen O., Gill H., Schuff-Werner P., Virchow J.C. Brain-derived neurotrophic factor in platelets and airflow limitation in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;171(2):115–120. doi: 10.1164/rccm.200406-758OC
 36. Watanabe T., Fajt M.L., Trudeau J.B., Voraphani N., Hu H., Zhou X., Holguin F., Wenzel S.E. Brain-derived neurotrophic factor expression in asthma. Association with severity and type 2 inflammatory processes. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2015;53(6):844–852. doi: 10.1165/rcmb.2015-0015OC
 37. Joachim R.A., Noga O., Sagach V., Hanf G., Fliege H., Kocalevent R.D., Peters E.M., Klapp B.F. Correlation between immune and neuronal parameters and stress perception in allergic asthmatics. *Clin. Exp. Allergy.* 2008;38(2):283–290. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02899.x
 38. Pillai A., Bruno D., Sarreal A.S., Hernando R.T., Saint-Louis L.A., Nierenberg J., Ginsberg S.D., Pomara N., Mehta P.D., Zetterberg H., Blennow K., Buckley P.F. Plasma BDNF levels vary in relation to body weight in females. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e39358. doi: 10.1371/journal.pone.0039358
 39. Molinari C., Morsanuto V., Ruga S., Notte F., Farghali M., Galla R., Uberti F. The role of BDNF on

- aging-modulation markers. *Brain Sci.* 2020;10(5):285. doi: 10.3390/brainsci10050285
40. Nagahara A.H., Tuszyński M.H. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2011;10(3):209–219. doi: 10.1038/nrd3366
 41. Abdelkhalek K., Rhein M., Deest M., Buchholz V., Bleich S., Lichtenhagen R., Vyssoki B., Friesling H., Muschler M., Proskynitopoulos P.J., Glahn A. Dysregulated methylation patterns in exon IV of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in nicotine dependence and changes in BDNF plasma levels during smoking cessation. *Front. Psychiatry.* 2022;13:897801. doi: 10.3389/fpsyg.2022.897801
 42. Bhang S.Y., Choi S.W., Ahn J.H. Changes in plasma brain-derived neurotrophic factor levels in smokers after smoking cessation. *Neurosci. Lett.* 2010;468(1):7–11. doi: 10.1016/j.neulet.2009.10.046
 43. Xia H., Du X., Yin G., Zhang Y., Li X., Cai J., Huang X., Ning Y., Soares J.C., Wu F., Zhang X.Y. Effects of smoking on cognition and BDNF levels in a male Chinese population: Relationship with BDNF Val66Met polymorphism. *Sci. Rep.* 2019;9(1):217. doi: 10.1038/s41598-018-36419-8
 44. Santoro A., Bientinesi E., Monti D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? *Ageing Res. Rev.* 2021;71:101422. doi: 10.1016/j.arr.2021.101422
 45. Pawelec G., Bronikowski A., Cunnane S.C., Ferrucci L., Franceschi C., Fülöp T., Gaudreau P., Gladyshev V.N., Gonos E.S., Gorbunova V., ... Cohen A.A. The conundrum of human immune system “senescence”. *Mech. Ageing Dev.* 2020;192:111357. doi: 10.1016/j.mad.2020.111357
 46. Roth-Walter F., Adcock I.M., Benito-Villalvilla C., Bianchini R., Bjermer L., Caramori G., Cari L., Chung K.F., Diamant Z., Eguiluz-Gracia I., ... Stellato C. Metabolic pathways in immune senescence and inflammaging: Novel therapeutic strategy for chronic inflammatory lung diseases. An EAACI position paper from the Task Force for Immunopharmacology. *Allergy.* 2024;79(5):1089–1122. doi: 10.1111/all.15977
 47. Ajoobabady A., Pratico D., Tang D., Zhou S., Franceschi C., Ren J. Immunosenescence and inflammaging: Mechanisms and role in diseases. *Ageing Res. Rev.* 2024;101:102540. doi: 10.1016/j.arr.2024.102540
 48. Rodrigues L.P., Teixeira V.R., Alencar-Silva T., Simonassi-Paiva B., Pereira R.W., Pogue R., Carvalho J.L. Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2021;59:9–21. doi: 10.1016/j.cytoogr.2021.01.006
 49. Martínez de Toda I., Ceprián N., Díaz-Del Cerro E., de la Fuente M. The role of immune cells in oxi-inflamm-aging. *Cells.* 2021;10(11):2974. doi: 10.3390/cells10112974
 50. Kang J.Y., Choi H., Oh J.M., Kim M., Lee D.C. PM (2.5) induces pyroptosis via activation of the ROS/NF-κB signaling pathway in bronchial epithelial cells. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(9):1434. doi: 10.3390/medicina60091434
 51. Drake L.Y., Roos B.B., Wicher S.A., Khalfaoui L., Nesbitt L.L., Fang Y.H., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Aging, brain-derived neurotrophic factor, and allergen-induced pulmonary responses in mice. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2025;328(2):L290–L300. doi: 10.1152/ajplung.00145.2024
 52. Kuruvilla M.E., Lee F.E., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* 2019;56(2):219–233. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1
 53. Murtazina A., Adameyko I. The peripheral nervous system. *Development.* 2023;150(9):dev201164. doi: 10.1242/dev.201164
 54. Nazarinia D., Behzadifard M., Gholampour J., Karimi R., Gholampour MEotaxin-1 (CCL11) in neuroinflammatory disorders and possible role in COVID-19 neurologic complications. *Acta Neurol. Belg.* 2022;122(4):865–869. doi: 10.1007/s13760-022-01984-3
 55. Rosenkranz M.A., Dean D.C., Bendlin B.B., Jarjour N.N., Esnault S., Zetterberg H., Heslegrave A., Evans M.D., Davidson R.J., Busse W.W. Neuroimaging and biomarker evidence of neurodegeneration in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022;149(2):589–598.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2021.09.010
 56. Dragunas G., Koster C.S., de Souza Xavier Costa N., Melgert B.N., Munhoz C.D., Gosens R., Mauad T. Neuroplasticity and neuroimmune interactions in fatal asthma. *Allergy.* 2025;80(2):462–473. doi: 10.1111/all.16373
 57. Zhang W., Sun H.S., Wang X., Dumont A.S., Liu Q. Cellular senescence, DNA damage, and neuroinflammation in the aging brain. *Trends Neurosci.* 2024;47(6):461–474. doi: 10.1016/j.tins.2024.04.003
 58. Rysanek D., Vasicova P., Kolla J.N., Sedlak D., Andera L., Bartek J., Hodny Z. Synergism of BCL-2 family inhibitors facilitates selective elimination of senescent cells. *Aging (Albany NY).* 2022;14(16):6381–6414. doi: 10.18632/aging.204207
 59. Xie Y., He Y., Liang J., Liu J., Ke C., Mo X., Zeng C., Wang S., Chen X., Ao D., Tang J., Li W. SIRT5 alleviated eosinophilic asthma through ROS inhibition and Nrf2/HO-1 activation. *Inflammation.* 2025. doi: 10.1007/s10753-025-02257-w
 60. Li K., Ji X., Tian S., Li J., Tian Y., Ma X., Li H., Zhang H., Chen C.T., Gu W. Oxidative stress in asthma pathogenesis: mechanistic insights and implications for airway smooth muscle dysfunction. *Cell Tissue Res.* 2025;400(1):17–34. doi: 10.1007/s00441-025-03953-7
 61. Baird L., Yamamoto M. The molecular mechanisms regulating the KEAP1-NRF2 pathway. *Mol. Cell. Biol.* 2020;40(13):e00099–20. doi: 10.1128/MCB.00099-20
 62. Grosche J., Meissner J., Eble J.A. More than a syllable in fib-ROS-is: the role of ROS on the fibrotic

- extracellular matrix and on cellular contacts. *Mol. Asp. Med.* 2018;63:30–46. doi: 10.1016/j.mam.2018.03.005
63. Adinolfi S., Patinen T., Jawahar Deen A., Pitkänen S., Härkönen J., Kansanen E., Küblbeck J., Levenonen A.L. The KEAP1-NRF2 pathway: Targets for therapy and role in cancer. *Redox. Biol.* 2023;63:102726. doi: 10.1016/j.redox.2023.102726
 64. Nguyen C.D., Yoo J., Hwang S.Y., Cho S.Y., Kim M., Jang H., No K.O., Shin J.C., Kim J.H., Lee G. Bee venom activates the Nrf2/HO-1 and TrkB/CREB/BDNF pathways in neuronal cell responses against oxidative stress induced by Aβ1-42. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(3):1193. doi: 10.3390/ijms23031193
 65. Soni R., Pankaj V., Roy S., Khairnar A., Shah J. Upregulation of the PI3K/AKT and Nrf2 pathways by the DPP-4 inhibitor sitagliptin renders neuroprotection in chemically induced Parkinson's disease mouse models. *ACS. Chem. Neurosci.* 2025;16(7):1402–1417. doi: 10.1021/acschemneuro.5c00112
 66. Xu X., Sun X., Wan X., Chen X., Jiang X. Mitomycin induces alveolar epithelial cell senescence by down-regulating GSK3beta signaling. *Toxicol Lett.* 2021;352:61–69. doi: 10.1016/j.toxlet.2021.09.015
 67. Luan X., Cui C., Jiang J., Wang C., Li L., Li H., Xu C., Li L., Chi Y., Yan G. Salidroside Mitigates Airway Inflammation in Asthmatic Mice via the AMPK/Akt/GSK3β Signaling Pathway. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2022;183(3):326–336. doi: 10.1159/000519295
 68. Zheng H., Yang Z., Xin Z., Yang Y., Yu Y., Cui J., Liu H., Chen F. Glycogen synthase kinase-3β: a promising candidate in the fight against fibrosis. *Theranostics.* 2020;10(25):11737–11753. doi: 10.7150/thno.47717
 69. Sakuma R., Minato Y., Maeda S., Yagi H. Nrf2 phosphorylation contributes to acquisition of pericyte reprogramming via the PKCdelta pathway. *Neurobiol. Dis.* 2025;206:106824. doi: 10.1016/j.nbd.2025.106824
 70. Díaz-Ruiz J.L., Macías-López A., Alcalá-Vargas F., Guevara-Chávez J.G., Mejía-Uribe A., Silva-Palacios A., Zúñiga-Muñoz A., Zazueta C., Buelna-Chontal M. Redox signaling in ischemic postconditioning protection involves PKCepsilon and Erk1/2 pathways and converges indirectly in Nrf2 activation. *Cell. Signal.* 2019;64:109417. doi: 10.1016/j.cellsig.2019.109417
 71. Xu Y., Yuan H., Luo Y., Zhao Y.J., Xiao J.H. Ganoderic acid D protects human amniotic mesenchymal stem cells against oxidative stress-induced senescence through the PERK/NRF2 signaling pathway. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020;2020:8291413. doi: 10.1155/2020/8291413
 72. Saleem S. Targeting MAPK signaling: A promising approach for treating inflammatory lung disease. *Pathol. Res. Pract.* 2024;254:155122. doi: 10.1016/j.prp.2024.155122
 73. Shin M.G., Lee J.W., Han J.S., Lee B., Jeong J.H., Park S.H., Kim J.H., Jang S., Park M., Kim S.Y., ... Kwon E.S., Bacteria-derived metabolite, methylglyoxal, modulates the longevity of *C. elegans* through TORC2/SGK-1/DAF-16 signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020;117(29):17142–17150. doi: 10.1073/pnas.1915719117
 74. Lee H.S., Park H.W. Role of mTOR in the development of asthma in mice with cigarette smoke-induced cellular senescence. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2022;77(3):433–442. doi: 10.1093/gerona/glab303
 75. Peng C., Xue L., Yue Y., Chen W., Wang W., Shen J. Duloxetine HCl alleviates asthma symptoms by regulating PI3K/AKT/mTOR and Nrf2/HO-1 signaling pathways. *Inflammation.* 2023;46(6):2449–2469. doi: 10.1007/s10753-023-01892-5
 76. Yao W., Lin S., Su J., Cao Q., Chen Y., Chen J., Zhang Z., Hashimoto K., Qi Q., Zhang J.C. Activation of BDNF by transcription factor Nrf2 contributes to antidepressant-like actions in rodents. *Transl. Psychiatry.* 2021;11(1):140. doi: 10.1038/s41398-021-01261-6
 77. Reyes-Soto C.Y., Ramírez-Carreto R.J., Ortíz-Alegria L.B., Silva-Palacios A., Zazueta C., Galván-Arzate S., Karasu Ç., Túnez I., Tinkov A.A., Aschner M., ... Santamaría A. S-Allylcysteine protects against excitotoxic damage in rat cortical slices via reduction of oxidative damage, activation of Nrf2/ARE binding, and BDNF preservation. *Neurotox. Res.* 2020;38(4):929–940. doi: 10.1007/s12640-020-00260-7
 78. Cao Q., Zou Q., Zhao X., Zhang Y., Qu Y., Wang N., Murayama S., Qi Q., Hashimoto K., Lin S., Zhang J.C. Regulation of BDNF transcription by Nrf2 and MeCP2 ameliorates MPTP-induced neurotoxicity. *Cell Death Discov.* 2022;8(1):267. doi: 10.1038/s41420-022-01063-9

Сведения об авторах:

Кытикова Оксана Юрьевна, д.м.н., ORCID: 0000-0001-5018-0271, e-mail: kytikova@yandex.ru
Антонюк Марина Владимировна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-2492-3198, e-mail: antonyukm@mail.ru
Новгородцева Татьяна Павловна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-6058-201X, e-mail: nauka@niivl.ru
Гвозденко Татьяна Александровна, д.м.н., проф. РАН, ORCID 0000-0002-6413-9840, e-mail: vfdnz@mail.ru
Уксуменко Анна Анатольевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0615-7725, e-mail: anna_uksumenko@mail.ru
Сюникова Ксения Анатольевна, ORCID: 0009-0004-6443-7145, e-mail: ksenya-rose@mail.ru

Information about the authors:

Oxana Yu. Kytikova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5018-0271, e-mail: kytikova@yandex.ru
Marina V. Antonyuk, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-2492-3198,
e-mail: antonyukm@mail.ru
Tatyana P. Novgorodtseva, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6058-201,
e-mail: nauka@niivl.ru
Tatyana A. Grozdenko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6413-9840,
e-mail: vfdnz@mail.ru
Anna A. Uksumenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0615-7725,
e-mail: anna_uksumenko@mail.ru
Kseniia A. Syunikova, ORCID: 0009-0004-6443-7145, e-mail: ksenya-rose@mail.ru

Поступила в редакцию 11.06.2025

Received 11.06.2025

После доработки 30.07.2025

Revision received 30.07.2025

После повторной доработки 06.11.2025

Second revision received 06.11.2025

Принята к публикации 07.11.2025

Accepted 07.11.2025