

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15557-69>

Патогенетический вектор нейровоспаления, психосоматический концепт при бронхиальной астме у детей: перспективы диагностики и терапии

З.В. Нестеренко¹, Е.Ю. Иванина²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

² Гимназия № 586 Василеостровского района, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Уровень заболеваемости бронхиальной астмой растет во всем мире. Несмотря на значительные успехи, достигнутые мировой медициной в диагностике и лечении астмы, у половины пациентов, получающих стандартную терапию, не удается достичь контроля заболевания. В результате проведенных исследований на клеточно-молекулярном уровне не найдено подтверждение аллергической теории происхождения болезни. Но исследованиями на микроуровне нельзя объяснить причины развития хронического воспаления при астме в масштабе всего организма. Иммунная система не автономна и регулируется нейроэндокринной системой. При анализе гормонального статуса больных бронхиальной астмой отмечено снижение адаптации к стрессу. Для бронхиальной астмы характерно состояние хронического психоэмоционального напряжения, поддержанию которого способствуют нарушения нейроэндокринной регуляции. В развитии астмы большое значение имеет психологическая составляющая. В связи с этим только фармакологический подход не решает проблем психологического характера, возникает необходимость применения методов психологической коррекции пациентов с астмой. Кроме того, большое число исследований посвящено изучению сходства астмы и эпилепсии. Применение антиконвульсантов значительно улучшает состояние пациентов с эпилепсией и астмой. При тяжелой аллергической эозинофильной астме предполагается использование нейропротектора декспрамипексола, обладающего эозинофилснижающим, кортикосберегающим эффектом. Основной причиной развития астмы целесообразно считать дисрегуляцию нейроиммуноэндокринной системы, вызывающей, как следствие, воспаление и бронхоспазм. Учитывая значимость регуляторных систем в патогенезе астмы, целесообразно выделять нейрофенотип заболевания. Для повышения эффективности терапии целесообразно в дополнение к общепринятым схемам лечения добавлять антиконвульсанты и методы психологической коррекции.

Ключевые слова: астма; дети; нейрофенотип; нейроэндокринная регуляция; психокоррекция; эпилепсия; антиконвульсанты.

Как цитировать

Нестеренко З.В., Иванина Е.Ю. Патогенетический вектор нейровоспаления, психосоматический концепт при бронхиальной астме у детей: перспективы диагностики и терапии // Педиатр. 2024. Т. 15, № 5. С. 57–69. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15557-69>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15557-69>

Pathogenetic vector of neuroinflammation, psychosomatic concept in asthma in children: prospects for diagnosis and therapy

Zoia V. Nesterenko¹, Elena Yu. Ivanina²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Gymnasium No. 586 of Vasileostrovsky District, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Asthma incidence is increasing worldwide. Despite significant advances made by world medicine in the diagnosis and treatment of asthma, half of patients receiving standard therapy fail to achieve disease control. As a result of the research, confirmation of the allergic theory of the origin of the disease was found. In 70–80 % of cases, children have an allergic variant of inflammation in asthma. But studies at the micro level cannot explain the causes of the development of chronic inflammation in asthma on a whole-organism scale. The immune system is not autonomous and is regulated by the neuroendocrine system. When analyzing the hormonal status of patients with asthma, a decrease in adaptation to stress was noted. Asthma is characterized by a state of chronic psycho-emotional stress, the maintenance of which is facilitated by disturbances in neuroendocrine regulation. The psychological component is of great importance in the development of asthma. In this regard, the pharmacological approach alone does not solve problems of a psychological nature; there is a need to use methods of psychological correction for patients with asthma. In addition, a large number of studies have examined the similarities between asthma and epilepsy. The use of anticonvulsants significantly improves the condition of patients with epilepsy and asthma. In severe allergic eosinophilic asthma, it is possible to use the neuroprotector dexpropipexole with the effect of reducing the level of eosinophils and a cortico-sparing effect. Thus, the main cause of asthma development is dysregulation of the neuro-immuno-endocrine system, which results in inflammation and bronchospasm. Considering the importance of regulatory systems in the pathogenesis of asthma, it is advisable to identify the neurophenotype of the disease to increase the effectiveness of treatment and the use of anticonvulsants and psychological correction should be considered in addition to the adopted therapeutic program.

Keywords: asthma; children; neurophenotype; neuroendocrine regulation; psychocorrection; epilepsy; anticonvulsants.

To cite this article

Nesterenko ZV, Ivanina EYu. Pathogenetic vector of neuroinflammation, psychosomatic concept in asthma in children: prospects for diagnosis and therapy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2024;15(5):57–69. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15557-69>

Received: 14.08.2024

Accepted: 19.09.2024

Published online: 30.10.2024

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) известна человечеству более 3000 лет, но в последние десятилетия она стала серьезной медико-социальной проблемой из-за высокого уровня заболеваемости, инвалидизации. Во всем мире страдают БА около 360 млн человек, и 10–14 % из них — дети. Несмотря на огромные успехи, достигнутые в диагностике и лечении этой патологии, заболеваемость БА продолжает расти. Ежегодно от астмы во всем мире умирают до 400 тыс. человек. К сожалению, более половины пациентов с БА, получающих базисную терапию, не имеют контроля заболевания, что сопряжено с высоким риском развития обострений.

В России распространенность БА среди взрослых составляет 6,9 %, среди детей и подростков колеблется от 10,6 до 16,9 % в разных регионах страны [5].

Диагностика БА, ввиду гетерогенности и многоликости проявлений, представляет определенные сложности для врачей первичного звена. Безусловно, залог успеха терапии БА — ранняя диагностика с установлением фенотипов заболевания на основании особенностей генетических, фенотипических и психосоциальных характеристик пациента с последующим назначением индивидуальной таргетной терапии, тщательным мониторингом динамики клинических симптомов [16, 41].

К сожалению, нельзя не отметить отсутствие ожидаемого терапевтического эффекта астмы с использованием современных средств — сохраняется угроза обострений, осложнений и снижение качества жизни.

Необходимость проведения терапии БА в течение всей жизни пациента, и очень часто — с повышением объемов препаратов, заставляет усомниться в достаточности этого подхода, не ставя под сомнение его необходимость. Это побуждает к поиску других направлений в терапии астмы [1].

Улучшением диагностики и лечения БА человечество обязано важным открытиям в области молекулярной аллергологии. Но молекулярные процессы, лежащие в основе всех вариантов заболевания, клинически закономерно проявляются через системные патофизиологические механизмы. Отсутствие ясности в понимании причинно-следственной связи механизма развития астмы порождает многочисленные описательные клинические варианты, и без радикального воздействия на причину возникновения астмы исключается возможность выздоровления как такового [1]. Оценка решающей роли дерегуляции нейроиммуноэндокринной системы в формировании астмы, как основной причины патологии, с последующим развитием, как следствие, воспаления и бронхообструкции, позволит принципиально изменить терапевтическую тактику и, возможно, добиться исцеления.

ЗНАЧЕНИЕ АЛЛЕРГИИ В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Для установления причин развития БА было проведено огромное количество клинических и иммунологических исследований. Удалось найти подтверждение аллергической теории происхождения болезни, согласно которой астма с приступами удушья, бронхоспазмом, гиперреактивностью бронхов, гиперсекрецией слизи возникает в результате аллергической реакции.

С помощью методов молекулярной аллергологии установлено, что при иммунологической фазе аллергической реакции аллергены проникают через эпителий и с помощью специализированных антигенпрезентирующих клеток (дендритных клеток, макрофагов, В-лимфоцитов) доставляются в лимфоидные органы (в селезенку и лимфатические узлы) для взаимодействия с Т-лимфоцитами. В результате этого процесса Т-лимфоциты активируются, что проявляется индукцией синтеза цитокинов, ростковых факторов с последующей пролиферацией клонов специфических Т-клеток (Т-хелперы второго типа — Th2), продуцирующие IL-4, IL-5, IL-13. Поляризация Th1/Th2 стала основой объяснения причин астмы. Повышенная выработка IL-5 вызывает эозинофилию, тогда как IL-4 и IL-13 переключают работу В-лимфоцитов на выработку IgE. IL-4 усиливают переключение Th0 на Th2, активируя лейкоциты и эозинофилы. Th2-клетки как основа гуморального иммунитета, включающего продукцию основных классов антител, способствуют инфильтрации эозинофилов, и участвуют в патогенезе астмы. Они служат противовесом иммунных ответов, вызываемых Th1 [5, 7].

Эозинофилы играют важную роль в развитии воспаления дыхательных путей при БА и определяются в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и в биопсийном материале не только во время обострения, но и в ремиссии заболевания. Синтез IL-5 и эотаксина в очаге аллергического воспаления приводит к дополнительному созреванию и высвобождению эозинофилов из костного мозга в кровь. Все эотаксины экспрессируются в ответ на IL-4 или IL-13 [21].

При обострении заболевания наблюдаются признаки активации эозинофилов и повышенной секреции ими медиаторов, среди которых следует выделить высокотоксичные основные белки (главный основной протеин и эозинофильный катионный протеин). Эозинофилы — основной источник лейкотриенов бронхиальной слизистой оболочки. Роль лейкотриенов в патогенезе БА разнообразна: они вызывают гиперсекрецию слизи, повышение сосудистой проницаемости, отек тканей, нейрональную дисфункцию, а также нарушают цилиарный механизм и привлекают клетки в очаг воспаления.

Такие же цитокины и хемокины могут продуцироваться и другими клетками иммунной системы (цитотоксическими Т-лимфоцитами, NK-клетками, эозинофилами, тучными клетками и базофилами). Воспаление дыхательных

путей тесно связано с гиперактивностью их гладких мышц по отношению к различным раздражителям — холодному и сухому воздуху, резким запахам и табачному дыму [33].

Источник цитокинов и хемокинов, поддерживающих секрецию факторов роста и эозинофильное воспаление, — это эпителиальные клетки. В ответ на аллергены эти клетки экспрессируют IL-25 (IL-17E), который играет важную роль в иницировании бронхиальной астмы. Сигнальные цитокины IL-25 и IL-33 — это ключевые промоторы воспаления 2-го типа. Роль IL-25 — активно включаться в регуляцию синтеза IgE и в другие механизмы патогенеза atopических аллергических заболеваний.

IL-25 тесно связан с тимус-стромальным лимфопоэтином (TSLP), который активирует дендритные клетки к продукции хемокинов, способствующих миграции Th2-лимфоцитов и дифференцировке наивных CD4 и CD8 T-лимфоцитов в эффекторные клетки аллергического фенотипа. CD8⁺ T-клетки (T-супрессоры) не играют ведущей роли в инициации аллергического воспаления, но вносят важный вклад в хронизацию процесса.

После повторной экспозиции аллергена наступает дегрануляция тучных клеток вследствие связывания IgE. Хроническое воспаление в дыхательных путях при БА формируется вследствие патологической продукции аллергенспецифических IgE, их фиксации на слизистой оболочке дыхательных путей, индукции иммунного воспаления при участии эозинофилов, тучных клеток [33].

Тучные клетки могут опосредовать острую воспалительную реакцию астмы, секретировав большое количество провоспалительных и проконстрикторных медиаторов дыхательных путей. При стимуляции тучные клетки высвобождают 5-гидрокситриптамин (5-HT), взаимодействуют с 5-HT 2-рецепторами в парасимпатических нервах, таким образом высвобождая ацетилхолин (АХ) — эндогенный нейромедиатор, усиливающий бронхоконстрикцию. Тучные клетки также могут продуцировать трансформирующий фактор роста β (TGF- β), чтобы индуцировать фосфорилирование β 2-адренергических рецепторов в гладкой мускулатуре бронхов [33].

Лимфоидные клетки врожденного иммунитета (ILC2) играют важную роль в иммунной регуляции, высвобождая цитокины 2-го типа, срабатывая как двойники Th2. Помимо ответа на алармины IL-25, IL-33 и TSLP характеризуются выработкой амфирегулина и цитокинов 2-го типа, включая IL-4, IL-5 и IL-13.

Следует отметить, что значительные успехи в изучении патогенеза БА на клеточно-молекулярной основе не объясняют причин развития хронического воспаления при БА на организменном уровне, носящего многоступенчатый характер [33].

ДЕРЕГУЛЯЦИЯ НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Физиологическое значение регуляции деятельности и функций живых систем — адаптивная роль. Обеспечивая необходимую меру деятельности организма на разных структурно-функциональных уровнях, начиная с внутриклеточных процессов и заканчивая высшими системными отношениями, регуляция играет роль и контролирующего механизма. Изменение меры, обусловленное нарушением регуляции, представляет собой результат дерегуляции. Нарушенная мера жизнедеятельности сама становится эндогенной причиной формирования дизрегуляционной патологии [2].

Необходимое условие реализации этих форм патологии на клеточном, системном, организменном уровнях — это преодоление многоуровневой контролирующей регуляции патогенных влияний со стороны первично измененных структур.

Выяснение механизмов дерегуляционной патологии необходимо для создания новых методов диагностики и лечения соответствующих расстройств.

Иммунная система регулируется нейроэндокринной системой и, прежде всего, нервной системой. Тесные взаимодействия основных регулирующих систем, что обеспечивается посредством пептидергических и аминергических нейронов (нервных волокон), иммунокомпетентных клеток, продуцирующих различные пептидные молекулы в висцеральных органах иммунной и нервной системах, изучает нейроиммуноэндокринология [2].

РОЛЬ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ В ФОРМИРОВАНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Эндокринная система регулирует деятельность внутренних органов посредством гормонов, выделяемых эндокринными клетками непосредственно в кровь либо диффундирующих через межклеточное пространство. Представлена эндокринная система железами внутренней секреции и диффузной эндокринной системой (APUD-клетками).

Нейроэндокринная система координирует и регулирует деятельность практически всех органов и систем организма, обеспечивает его адаптацию к постоянно изменяющимся условиям внешней и внутренней среды, сохраняя постоянство внутренней среды, необходимое для поддержания нормальной жизнедеятельности данного индивидуума. Функция нейроэндокринной системы возможна только в тесном взаимодействии с иммунной системой.

Особую роль в патогенезе БА играет гипоталамус, подкорковые нервные структуры, кора больших полушарий

и зависящая от их функции вегетативная нервная система. Регулирующее влияние эндокринной системы при бронхиальной астме осуществляется через системы:

- гипоталамус – гипофиз – надпочечники (ГГНС) — кортиколиберин – адренокортикотропный гормон (АКТГ) – кортикостероиды – лимфоцит;
- гипоталамус – гипофиз – тимус (ГГСТ) — соматолиберин – соматотропный гормон – тимус – лимфоцит;
- гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа — тиролиберин – тиреоидные гормоны.

ГГНС оказывает регулирующий эффект прежде всего на систему гуморального иммунитета, ГГСТ — на клеточное звено. Наличие опиатных нейропептидов и опиатных рецепторов в лимбической системе, гипоталамусе, секреторных клетках надпочечников обеспечивает функциональное единство нейроиммуноэндокринного комплекса [7, 30].

По мнению исследователей, дисфункция ГГНС может носить первичный характер и быть **одним из ведущих патогенетических механизмов в формировании и персистенции хронического аллергического процесса** [14].

Активация ГГНС происходит на фоне разбалансировки процессов продукции и высвобождения гуморальных факторов центрального звена нейроэндокринной регуляции, что, безусловно, приводит к дефициту данных адаптивных нейрогормонов в общем кровотоке [37]. Отмечено, что при обострении БА средний уровень кортизола достоверно снижается, а уровень АКТГ повышается по сравнению с гормонами здоровых детей. Данный факт свидетельствует о повышении активности стресс-реализующей системы в основном за счет ее гипофизарного компонента. При этом не наблюдалось восстановления уровня кортизола в периоде ремиссии, что свидетельствует о сниженной адаптации к стрессовым воздействиям.

Многие структуры центральной нервной системы (ЦНС), особенно мозга, имеют многочисленные входы из других отделов ЦНС, и патология этих структур может начинаться не с их прямого повреждения, а с нарушения их регуляции вследствие патогенных влияний со стороны других отделов ЦНС. Это обстоятельство существенно изменяет представление о патогенезе нервных расстройств и имеет большое значение для создания комплексной патогенетической терапии.

Глубокие нейроиммунные нарушения лежат в основе воспаления слизистой оболочки бронхов, бронхоспазма, и становятся причиной развития клинических симптомов этого заболевания [8].

Нарушения деятельности эфферентного звена вегетативных рефлекторных дуг, связанные с количественными изменениями в выделении трансмиссеров (ацетилхолина, норадреналина, гистамина, серотонина) и ферментов их деградации (ацетилхолинэстеразы), вносят существенный вклад в развитие патологического процесса при БА. Однако явления, лежащие в основе этих нарушений,

недостаточно выяснены [8, 9]. Отмечено повышение холинэргического, адренэргического, неадренэргического и нехолинэргического контроля (НАНХ), а также снижение адренэргической и НАНХ-ингибирующей регуляции [31, 38].

При atopической БА доказано нарушение в гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системе [7, 30]. Учитывая значимость регуляторных систем в патогенезе астмы, целесообразно выделять нейрофенотип астмы, что позволяет объективно оценить решающую роль, которую играет основная причина патологии — дерегуляция нейроиммуноэндокринной системы, определяющая, как следствие, воспаление и бронхообструкцию [43].

НЕЙРОИММУННОЕ ЗВЕНО В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Начало развития аллергического воспаления начинается с воздействия аллергена и его захват антигенпрезентирующими **дендритными клетками (ДК)**. Нервная система регулирует ДК с помощью нейропептидов (субстанция P, SP), секретируемых легочными нейроэндокринными клетками (PNEC), которые ингибируют созревание ДК, уменьшая активацию и пролиферацию антигенспецифических Т-клеток. Субстанция P индуцирует миграцию ДК в дренирующие лимфатические узлы, где инициируется дифференцировка клеток Th2 [43].

Важную роль в патогенезе БА играют **тучные клетки**, провоспалительные медиаторы которых усиливают бронхоконстрикцию. После воздействия аллергена тучные клетки легких могут производить определенное количество нейротрофина (NT4) [32], усиливая иннервацию гладкой мускулатуры бронхов, вызывая долговременную дисфункцию дыхательных путей. TGF- β , выделяемый тучными клетками, снижает эффект дилатации дыхательных путей β 2-агонистов.

Тучные клетки тесно взаимодействуют с **парасимпатическими нейронами**, усиливая сужение бронхов вследствие действия ацетилхолина. При возникновении аллергической астмы тучные клетки активируются и влияют на активность гладкой мускулатуры бронхов, регулируемых нервной системой, что приводит к стойкому сужению дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивности [27, 29].

Эозинофилы считаются важным видом эффекторных клеток при развитии аллергической астмы. Обширная инфильтрация эозинофилов вокруг дыхательных путей считается признаком аллергической астмы [23, 43]. Эозинофилы активируются, высвобождая основной белок, который является антагонистом мускаринового рецептора M2, тем самым усиливая парасимпатическую опосредованную бронхоконстрикцию.

ILC2 (лимфоидные клетки врожденного иммунитета 2-го типа) играют важную роль при астме, как в нервной, так и в иммунной регуляции, выделяя цитокины 2-го типа.

Помимо ответа на алармины IL-25, IL-33 и TSLP, которые высвобождаются эпителием, ILC2 также могут регулироваться другими стимулами. Вазоактивный интестинальный пептид (VIP), принадлежащий неадренергической, холинергической (NANC) системе, является одним из наиболее мощных эндогенных бронходилататоров и, как предполагается, обладает противовоспалительным действием, оказывает положительное стимулирующее действие на ILC2, экспрессирующие множество нейропептидных рецепторов. ILC2 становятся важным звеном в нейроиммунной регуляции легких [43]. VIP влияет на процессы пролиферации, дифференцировки, миграции, выживания T-лимфоцитов, регулирует продукцию антител, цитокинов, других регуляторных субстанций пептидной и непептидной природы, а также предохраняет популяции CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов от апоптоза [39].

Существуют и другие типы клеток врожденного иммунитета: **макрофаги, базофилы и нейтрофилы**. Особая группа макрофагов была обнаружена вблизи крупных бронхов и нервов дыхательных путей и названа макрофагами, ассоциированными с нервами и дыхательными путями. Макрофаги этого типа могут активировать нейроны для производства колониестимулирующего фактора [40], а также способствуют развитию легочного фиброза [20].

Результаты многочисленных исследований показали, что **фактор роста нервов (NGF)** играет важную роль в нейроиммунной регуляции воспаления дыхательных путей, усугублении воспаления и их ремоделировании за счет активации Th2. NGF — это широкая и мощная молекула, участвующая в нейроиммунном воспалении. Уровень NGF значительно увеличивается при аллергической астме, особенно в хронической фазе [26].

Особого внимания заслуживает афферентный нервный аппарат бронхиального дерева при БА, ибо стенка бронха, включающая различные тканевые компоненты (эпителий, соединительную и мышечную ткани, кровеносные сосуды), представляет собой сплошное рефлексогенное поле. Сенсорные нервные окончания обнаружены во всех тканях бронхиальной стенки [4, 27]. При астме тонус дыхательных путей повышается главным образом за счет сокращения гладкой мускулатуры бронхов, индуцированного ацетилхолином, образующегося двумя путями — нейрональным (классическим) и ненейрональным. Первый выделяется из нервов, таких как блуждающие и парасимпатические, второй поступает из эпителиальных клеток и макрофагов, которые являются основным источником ацетилхолина в мелких дыхательных путях [15].

Чрезмерное отложение коллагена и субэпителиальный фиброз — особенность ремоделирования дыхательных путей. Почти все эти механизмы связаны с активацией фибробластов и их трансдифференцировкой в миофибробласты. TGF- β 1 считается одним из важных факторов в этом процессе [19, 42]. Активированный эпителий дыхательных путей — основной источник NGF при аллергическом воспалении дыхательных путей [21].

PNEC (легочные нейроэндокринные клетки) обладают как нервными, так и эндокринными свойствами. Это единственные иннервируемые клетки в эпителии легких, а цитоплазма PNEC богата центральными везикулами, содержащими множество видов веществ, таких как амины, ферменты, метаболизирующие амины, пурины, нейроэндокринные маркеры, функциональные белки и т. д. [17]. PNEC могут служить центром нейроиммунной регуляции в дыхательных путях при БА [13]. PNECs активируют ILC2 путем секреции нейропептидов, тем самым усиливая стимуляцию аллергеном иммунных клеток при астме. PNEC — основной источник гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в легких. Эта кислота, секретируемая PNEC, может способствовать трансформации кубических клеток вокруг PNEC в бокаловидные клетки. Кроме того, ГАМК приводит к избыточной секреции слизи в бокаловидных клетках дыхательных путей, воздействуя на рецепторы ГАМК типа α и ГАМК типа β , ухудшая симптомы астмы. PNEC могут напрямую стимулировать ILC2 к выработке IL-5, IL-13 и других цитокинов [10, 12, 43].

С открытием PNEC функциям нейрорегуляции в физиологических и патологических аспектах астмы стали уделять больше внимания, но исследований в этом направлении проведено мало. Есть еще много вопросов, на которые предстоит ответить [43].

Между нейрогенными и ненейрогенными воспалительными механизмами существует тесная связь, и нельзя исключить, что в основе астмы лежит нейрогенный фактор, а воспалительный процесс вторичен [11].

Если объединить представленные регуляторные компоненты каждой системы в единую функциональную систему, то можно использовать понятие «диффузная нейроиммуноэндокринная система — ДНИЭС» (diffuse neuro-immuno-endocrine system — DNIES) [8]. Эта система бронхолегочного аппарата представлена как одиночными нейроэндокринными клетками (НЭК), так и их скоплениями, названными нейроэпителиальными тельцами (НЭТ). Нейроэндокринные клетки расположены в эпителии носа, верхних дыхательных путей и на всем протяжении бронхиального дерева, причем в большей степени в субсегментарных бронхах, чем в более крупных. Кроме того, они обнаруживаются и в мелких ветвях воздухоносных путей, в терминальных бронхиолах, в ацинусах они очень редки. Нейроэпителиальные тельца, напротив, расположены только в слизистой оболочке внутрилегочных бронхов и в альвеолах [8, 27]. Показано, что к НЭТ подходят афферентные и эфферентные нервные окончания холинергических, адренергических и пептидергических нервных волокон [28].

Пептидергические нервные волокна экспрессируют такие нейропептиды, как SP (субстанция P — ундекапептид), VIP, пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), нейронспецифическая энолаза и др. Один из нейромедиаторов в этих нервных волокнах — оксид азота (NO). Нервные окончания, содержащие NO-синтазу, проникают между клетками НЭТ.

Функционирование НЭК и НЭТ в дыхательной системе связано с выделением ими различных биогенных аминов и регуляторных пептидов. Выделяемые гормоны, с одной стороны, могут поступать в межклеточное пространство и взаимодействовать с окружающими эпителиальными клетками, фибробластами, эндотелиальными, гладкомышечными клетками и нервными окончаниями, и тогда они действуют локально паракринным путем, с другой — нейрокринным в качестве нейротрансмиттеров и/или нейромодуляторов [10, 22]. Следует отметить, что в секреторных гранулах НЭК содержится, как правило, несколько биогенных аминов и пептидов, поэтому при соответствующей стимуляции НЭК происходит одновременное выделение нескольких гормонов путем экзоцитоза, что реализуется в их разностороннем влиянии на многие физиологические процессы в организме [8].

Одна из важнейших функций легочных гормонов — иммуномодулирующая. Известно, что выделяемые НЭК регуляторные пептиды прежде всего напрямую воздействуют на иммунокомпетентные клетки, поскольку на лимфоцитах и макрофагах обнаружены рецепторы к соматостатину, SP, опиоидным пептидам, VIP, вазопрессину и другим нейропептидам. Кроме того, пептиды НЭК способны опосредованно влиять на иммунный ответ, действуя на другие клетки, участвующие в иммунных реакциях [8].

Субстанция P стимулирует фагоцитоз, пролиферацию лимфоцитов, митогенный ответ, вызывает дегрануляцию тучных клеток, а также может активировать действие таких медиаторов, как брадикинин, простагландин E1, играющий существенную роль в формировании аллергических реакций. Среди разнообразных иммуномодулирующих эффектов SP выделяют ее прямое влияние на адгезию T-лимфоцитов к эндотелию сосудов [28].

Стимулирующее влияние на некоторые звенья иммунитета оказывает бомбесин, который усиливает миграцию лимфоцитов. Холецистокинин стимулирует тимусзависимый иммунный ответ и фагоцитарную активность нейтрофилов. Иммуномодулирующую активность проявляет VIP, который оказывает выраженное иммуносупрессивное влияние на T-клетки, ингибирует лимфобластную миграцию и митогенный ответ, образование интерферона γ (IFN- γ) и IL-2 лимфоцитами, стимулированными митогеном. Кроме того, VIP способствует образованию IgA B-клетками, участвуя, таким образом, в иммунном процессе слизи [25].

Соматостатин и серотонин (5-HT) ингибируют пролиферацию лимфоцитов. 5-HT, кроме того, подавляют и антителообразование. Показано влияние мелатонина (основной гормон эпифиза, регулятор циркадного ритма; имеет антиоксидантную активность) на клеточно-опосредованные и гуморальные звенья иммунитета. В том числе установлена экспрессия G-протеин-связанных рецепторов к мелатонину на клеточной мембране T-хелперов. Мелатонин, связываясь с этими рецепторами, стимулирует

освобождение IFN- γ , IL-2, а также опиоидных цитокинов. Кроме того, мелатонин увеличивает продукцию IL-1, IL-6, IL-12 моноцитами, повышает активность плазматических клеток, усиливает антителообразование [12].

Нарушения нейроэндокринной регуляции способствуют поддержанию при БА хронического психоэмоционального напряжения или стресса, нейроиммунные нарушения участвуют не только в развитии заболевания, но и в ремоделировании дыхательных путей [12].

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА КАК ПСИХОСОМАТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ

В происхождении БА отмечают тесное переплетение психических и соматических факторов, возникновение сложных причинно-следственных связей. Из-за этого БА относят к психосоматическим заболеваниям [9].

По данным Всемирной организации здравоохранения, около 40 % пациентов с БА, посещающих участковых врачей, относятся к группе психосоматических больных. Согласно современным представлениям в этиологии и патогенезе психосоматических заболеваний существенную роль играют психологические факторы (индивидуально-психологические особенности человека и связанные со стереотипами его поведения, реакциями на стресс и способами переработки внутриличностного конфликта), расстройства в связи с развитием телесной реакции на конфликтное переживание, в последующем ассоциирующиеся с морфологически устанавливаемыми изменениями и патологическими нарушениями в органах. В механизмах бронхиальной астмы психологическая составляющая имеет большое значение [9].

Для пациентов с астмой характерна уязвимость к стрессу и усиление симптомов, вызванных эмоциями. Поскольку психологический стресс, а также расстройства настроения и тревожные состояния, по-видимому, усиливают выраженность симптомов БА, можно предположить, что передача нервных сигналов между мозгом и легкими, по крайней мере частично, модулирует воспалительную реакцию и функцию легких. Однако точная природа нервных путей, участвующих в модуляции симптомов астмы, неизвестна.

Использование функциональной магнитно-резонансной томографии для измерения нервных сигналов в ответ на специфические для астмы эмоциональные сигналы после воздействия аллергена позволило определить активацию передней островковой коры. Эти результаты показывают, что фенотипы астмы можно идентифицировать по нейронной реактивности различных звеньев мозга, участвующих в обработке эмоциональной информации. Лица с большей активацией передней островковой доли в ответ на психологические стимулы, связанные с астмой, демонстрируют более сильные воспалительные сигналы в легких, повышенную тяжесть заболевания и могут отражать подгруппу больных, наиболее уязвимых к развитию

психопатологии. Выявленная определенного типа нейронная активность при БА, что в значительной степени влияет на течение заболевания, позволяет использовать термин «нейрофенотип» [32].

Вовлеченность в процесс передней островковой коры, интегрирующей сенсорные и эмоциональные стимулы, не исключает роль взаимопотенцирования физиологических и эмоциональных процессов. Установлено, что хронический стресс и отсутствие психосоциальной поддержки — это предрасполагающие факторы для развития (или обострения) воспалительных изменений, характерных для астмы. Острые стрессорные воздействия могут вызывать обострение заболевания, влияя на активность воспалительного процесса. Наличие хронического стресса вызывает (или усиливает) явления гормонорезистентности (снижается эффект воздействия гормонов коры надпочечников на активность воспалительного процесса), что приводит к необходимости увеличения объема терапии [32].

Для снижения уровня воспаления в бронхах необходимо увеличить концентрацию гормонов. В международных стандартах лечения БА реализуется именно такой подход; универсальным препаратом при БА считают ингаляционные кортикостероиды. Первоначальная задача в терапии БА — не допустить тяжелого обострения и выраженной дыхательной недостаточности, что невозможно при использовании только базисного лечения. Необходимость проведения терапии БА в течение жизни пациента, и очень часто с повышением объемов препаратов, заставляет усомниться в достаточности этого подхода, не ставя под сомнение его необходимость [1].

Таким образом, для достижения высокой эффективности лечения необходимо дополнение принятых стандартов терапии БА методами психологической коррекции, изменяющими паттерн активности головного мозга в сторону нормализации взаимодействия отделов мозга, в первую очередь, островковой коры [32].

Психологическая коррекция при астме должна преследовать как минимум две цели: нивелировать влияние ЦНС на нейроиммунные процессы, приводящие к хроническому воспалению и его обострениям; уменьшить потенцирующее влияние отрицательных эмоций на субъективное восприятие затрудненного дыхания [6].

Приступ удушья при БА условно складывается из нескольких составных частей, имеющих значение для пациента:

- фоновое эмоциональное состояние (например, «тревожное ожидание» приступа удушья — пациент постоянно «прислушивается» к своему состоянию, трактуя малейшие изменения ритма дыхания как начало приступа);
- объективное нарушение бронхиальной проходимости на фоне хронического воспаления, динамически изменяющееся, реализующееся при максимальной выжатости в приступ удушья;

- адекватный или неадекватный уровень восприятия дыхательного дискомфорта и немедленная эмоциональная реакция (тревога, страх);
- когнитивная и поведенческая реакция (необходимость немедленного лечения, вызова скорой помощи, гипертрофированное избегание провоцирующих факторов и сложных ситуаций).

Однако все перечисленные факторы обладают свойством взаимного потенцирования, что необходимо учитывать в лечении пациента с БА [6].

На основании проведенных исследований было предложено использовать программу медитации осознанности или майндфулнесс-терапии (mindfulness therapy) [18]. Осознанность — это саморегуляция внимания с отношением любопытства, открытости и принятия с направлением своего фокуса на внешний или внутренний мир и восприятием его таким, как он есть: без критики, оценки и осуждения. Этот подход не противоречит существующим в медицине стандартам, а лишь объединяет возможности, предположенные и доказанные нейронаукой, с необходимостью надежной защиты пациента с помощью фармакотерапии.

Необходимо продолжать изучать влияние медитации с использованием информативных нейроанатомических методов измерения функций мозга (функциональная магнитно-резонансная томография), так как продемонстрировано заметное влияние на мозг и иммунную функцию короткой программы обучения медитации осознанности.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА КАК НЕЙРОПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Нельзя не отметить активный научный поиск причин развития БА для выявления новых терапевтических мишеней. Интерес представляют работы М. Lomía и соавт. [24]. Эти исследователи небезосновательно считают БА заболеванием, имеющим схожие патогенетические механизмы с эпилепсией и другими нейрогенными пароксизмальными и/или воспалительными заболеваниями: невралгией тройничного нерва, мигренью, аффективно-респираторными пароксизмами и протекающими с пароксизмальным характером клинических проявлений. Авторы предполагают, что в генерации центральных нейрогенных механизмов при астме участвуют система блуждающего нерва, центральные надсегментарные структуры автономной парасимпатической нервной системы, лимбическая система, некоторые участки гипоталамуса, а также некоторые другие отделы ЦНС, связанные с ними.

Примечательно, что при БА практически никогда не происходит генерализации пароксизмальной активности, что можно объяснить аномально повышенным тонусом блуждающего нерва при этой болезни и препятствием распространению пароксизмальной активности на другие отделы ЦНС. Известно, что стимуляцию блуждающего

нерва в последние годы успешно применяют для лечения случаев эпилепсии, плохо поддающейся фармакотерапии [35]. Возможно, этим можно объяснить высокую эффективность применения некоторых антиконвульсантов для лечения БА, при котором не только предотвращается появление эпизодов клинической манифестации болезни — приступов экспираторной одышки и кашля, но при достаточной длительности лечения происходит уменьшение выраженности скрытого бронхоспазма и хронического воспаления дыхательных путей вплоть до полного их исчезновения. При прерывании лечения происходит возвращение к состоянию, наблюдаемому до лечения. Полное излечение возможно только при многолетнем приеме антиконвульсантов: вероятно, что сроки приема антиконвульсантов до полного излечения индивидуальны, как и при эпилепсии [3, 24].

ЕОЗИНОФИЛЬНАЯ АСТМА И НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ

Современные исследования, проведенные в крупных центрах, предполагают использование нейропротектора декспрамипексола* в лечении тяжелой аллергической эозинофильной БА, когда биопрепараты неэффективны. Декспрамипексол представляет собой биодоступную для перорального приема молекулу, ранее разработанную для лечения бокового амиотрофического склероза, которая, как считается, улучшает функцию митохондрий и приводит к увеличению выживаемости, сохранению двигательной функции. Важно отметить, что декспрамипексол хорошо переносится, не имеет дозолимитирующей токсичности и аналогичных нежелательных явлений, по сравнению с плацебо. Проведенные исследования подтверждают эозинофилснижающие свойства декспрамипексола при эозинофильных заболеваниях. Это исследование продемонстрировало, что декспрамипексол — это эффективное средство для снижения уровня эозинофилов в крови у пациентов с эозинофильной астмой. Декспрамипексол имеет тенденцию увеличивать пребронходилататорный объем форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1), по сравнению с плацебо, даже после прекращения лечения [34].

Терапия с использованием анти-IL-5 препятствует эозинофилопоэзу, апоптозу, а также созреванию и выживанию эозинофилов. Бенрализумаб почти полностью истощает зрелые эозинофилы крови, индуцируя антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность естественными киллерами (NK)-клетками всех клеток, несущих рецептор IL-5 α , включая миелобласты, специфичные для линии эозинофилов, тем самым влияя на их общий жизненный цикл. Меполизумаб и реслизумаб уменьшают количество зрелых эозинофилов крови за счет нацеливания на IL-5 и предотвращения его

связывания с рецепторами IL-5, что приводит к снижению пролиферации предшественников. Считается, что декспрамипексол ингибирует созревание эозинофилов на стадии эозинофильных промиелоцитов, поэтому его эффект может быть более сходным с действием меполизумаба и реслизумаба. Предположительно декспрамипексол индуцирует остановку созревания эозинофилопоэза (и, возможно, базофилопоэза), что может отражать активность путей, нацеленных на общие клетки-предшественники эозинофилов-базофилов. В настоящее время продолжают исследования по изучению механизмов и эффективности декспрамипексола, а также его будущей роли в лечении заболеваний, связанных с эозинофилией, включая астму. Предполагается кортикостероидсберегающий эффект декспрамипексола при тяжелой астме [34].

Работы из Великобритании показали, что декспрамипексол не действует на зрелые эозинофилы и как пероральный препарат с хорошей переносимостью может стать альтернативой современным инъекционным биологическим методам лечения. Необходимо проведение тщательного исследования. Учитывая безопасность и переносимость декспрамипексола, будущие более масштабные исследования должны выявить его роль в лечении эозинофильной астмы [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка новых технологий в области биологии привела к тому, что медицинская наука перешла на уровень исследований межмолекулярных взаимодействий. Возникла необходимость в разработке методов моделирования в астмалогии.

Астма — гетерогенная патология, многофакторное заболевание дыхательных путей с аккумуляцией различных негативных воздействий на организм, сложным взаимодействием генетических, экологических и психосоциальных факторов и формированием сложных причинно-следственных связей. Разделение астмы на фенотипы, эндотипы способствовало лучшему пониманию механизмов ее развития и сформировало более совершенные диагностические и терапевтические инструменты в поддержку стратифицированных/персонализированных вмешательств в подборе индивидуальной терапии и организации наблюдения этих больных. Геномика, молекулярная биология, иммунология и другие взаимосвязанные дисциплины позволили пополнить знания о механизме развития астмы.

Успехи молекулярной аллергологии существенно изменили диагностику и лечение астмы. Но молекулярные процессы клинически проявляются через системные патофизиологические механизмы нарушения функций организма, и их манифестация — основа диагностики.

Для успешной терапии БА необходимо не только изучение генетического портрета пациента, его психологических особенностей, экологических рисков, лежащих в основе возникновения астмы, ее обострений,

* Лекарственное средство незарегистрировано в РФ.

но и выявление признаков дисрегуляции нейроиммунно-эндокринной системы.

Связь между регуляторными системами сложна. Учитывая значимость регуляторных систем в патогенезе астмы, целесообразно выделять нейрофенотип заболевания, что позволяет объективно оценить решающую роль, которую играет основная причина патологии — дисрегуляция нейроиммунноэндокринной системы, определяющая как следствие воспаление и бронхообструкцию. Такой подход к диагностике и лечению астмы позволит радикально изменить ситуацию в достижении контроля заболевания.

Без анализа и понимания причинно-следственной связи механизма развития астмы, когда основным терапевтическим вектором остается ликвидация последствий дисрегуляторных процессов нейроиммунноэндокринной системы, без радикального воздействия на причину возникновения заболевания исключается возможность выздоровления как такового.

Используя системный подход наряду с молекулярно-клеточной диагностической основой, можно существенно совершенствовать качество диагностики и лечения, прогнозирования астмы. Психофизиологические факторы предрасположенности к БА демонстрируют важность комплексного подхода к диагностике и лечению, привлечения специалистов других направлений (эндокринологов, психиатров, психотерапевтов), что поможет определиться с новыми терапевтическими стратегиями, которые

привели бы не только к более эффективному лечению астмы, но и, возможно, к исцелению.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. b17.ru [Электронный ресурс]. Волнухин А.В. Современная нейронаука о бронхиальной астме. Режим доступа: <https://www.b17.ru>
2. Дисрегуляторная патология. Руководство для врачей / под ред. Г.Н. Крыжановского. Москва: Медицина. 2002. 632 с.
3. Иванова Н.А., Рыжов И.В., Будзин В.В., Никитина З.С. Повышение концентрации кинуренина в сыворотке крови у детей, больных эпилепсией и бронхиальной астмой // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. 1988. № 6. С. 21–24.
4. Кириченко В.И., Луценко М.Т. Новые методы исследования в нейроморфологии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 1998. № 1. С. 35–45. EDN: HRSCMX
5. Межрегиональная общественная организация Российское Респираторное Общество, Всероссийская общественная организация Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов, Общероссийская общественная организация Союз педиатров России. Клинические рекомендации РФ. Бронхиальная астма. Москва, 2021. 118 с.
6. Колосов Г.А., Магсаржав Ц., Канэсиро К.В. Бронхиальная астма: психосоматический концепт в пользу персонализированного подхода. В кн.: Материалы III Международной научной конференции: «Психология: традиции и инновации»; Самара. Самара: ООО «Издательство АСГАРД», 2018. С. 39–41.
7. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд., испр. и доп. Москва, 2012. 182 с.
8. Яблонский П.К., Полякова В.О., Дробинцева А.О., и др. Нейроиммунноэндокринология дыхательной системы. Современное состояние проблемы // Успехи физиологических наук. 2020. Т. 51, № 1. С. 46–57. EDN: MURXHA doi: 10.31857/S0301179820010087
9. Alexander F. Psychosomatic medicine it's principles and applications. New York, 2002. 352 p.
10. Balentova S., Conwell S., Myers A.C. Neurotransmitters in parasympathetic ganglionic neurons and nerves in mouse lower airway smooth muscle // Respir Physiol Neurobiol. 2013. Vol. 189, N 1. P. 195–202. doi: 10.1016/j.resp.2013.07.006
11. Barnes P.J. Neural mechanisms in asthma // Br Med Bull. 1992. Vol. 48, N 1. P. 149–168. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072531
12. Barrios J., Kho A.T., Aven L., et al. Pulmonary neuroendocrine cells secrete gamma-aminobutyric acid to induce goblet cell hyperplasia in primate models // Am J Respir Cell Mol Biol. 2019. Vol. 60, N 6. P. 687–694. doi: 10.1165/rcmb.2018-01790C
13. Barrios J., Patel K.R., Aven L., et al. Early life allergen-induced mucus overproduction requires augmented neural stimulation of pulmonary neuroendocrine cell secretion // FASEB J. 2017. Vol. 31, N 9. P. 4117–4128. doi: 10.1096/fj.201700115R
14. Buske-Kirschbaum A., Auer K., Krieger S., Weis Blunted S. Cortisol responses to psychosocial stress in asthmatic children: a general

feature of atopic disease? // *Psychosom Med.* 2003. Vol. 65, N 5. P. 806–810. doi: 10.1097/01.PSY.0000095916.25975.4F

15. Cazzola M., Calzetta L., Matera M.G. Long-acting muscarinic antagonists and small airways in asthma: Which link? // *Allergy.* 2021. Vol. 76, N 7. P. 1990–2001. doi: 10.22541/au.160870966.64336849/v

16. Cohn L., Elias J.A., Chupp G.L. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression // *Annu Rev Immunol.* 2004. Vol. 22. P. 789–815. doi: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104716

17. Cutz E., Pan J., Yeger H., et al. Recent advances and controversies on the role of pulmonary neuroepithelial bodies as airway sensors // *Semin Cell Dev Biol.* 2013. Vol. 24, N 1. P. 40–50. doi: 10.1016/j.semcdb.2012.09.003

18. Davidson R.J., Jackson D.C., Kalin N.H. Emotion, plasticity, context, and regulation: perspectives from affective neuroscience // *Psychol Bull.* 2000. Vol. 126, N 6. P. 890–909. doi: 10.1037/0033-2909.126.6.890

19. Fang L., Sun Q., Roth M. Immunologic and non-immunologic mechanisms leading to airway remodeling in asthma // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, N 3. ID 757. doi: 10.3390/ijms21030757

20. Gao R., Peng X., Perry C., et al. Macrophage-derived netrin-1 drives adrenergic nerve-associated lung fibrosis // *J Clin Invest.* 2021. Vol. 131, N 1. ID e136542. doi: 10.1172/JCI136542

21. Hahn C., Islamian A.P., Renz H., Nockher W.A. Airway epithelial cells produce neurotrophins and promote the survival of eosinophils during allergic airway inflammation // *J Allergy Clin Immunol.* 2006. Vol. 117, N 4. P. 787–794. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.133

22. Hendifar A.E., Marchevsky A.M., Tuli R. Neuroendocrine tumors of the lung: current challenges and advances in the diagnosis and management of well-differentiated disease // *J Thorac Oncol.* 2017. Vol. 12, N 3. P. 425–436. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.2222

23. Kanda A., Yasutaka Y., Van Bui D., et al. Multiple biological aspects of eosinophils in host defense, eosinophil-associated diseases, immunoregulation, and homeostasis: is their role beneficial, detrimental, regulator or bystander? // *Biol Pharm Bull.* 2020. Vol. 43, N 1. P. 20–30. doi: 10.1248/bpb.b19-00892

24. Lomia M., Tchelidze T., Pruidze M. Bronchial asthma as neurogenic paroxysmal inflammatory disease: a randomized trial with carbamazepine // *Respir. Med.* 2006. Vol. 100, N 11. P. 1988–1996. doi: 10.1016/j.rmed.2006.02.018

25. Mandal J., Roth M., Costa L., et al. Vasoactive intestinal peptide for diagnosing exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // *Respiration.* 2015. Vol. 90, N 5. P. 357–368. doi: 10.1159/000439228

26. Minnone G., De Benedetti F., Bracci-Laudiero L. NGF and its receptors in the regulation of inflammatory response // *Int J Mol Sci.* 2017. Vol. 18, N 5. ID 1028. doi: 10.3390/ijms18051028

27. Nesterenko Z.V., Ivanina Y.Y., Dobrokhotova A.V., et al. Allergic diseases in pediatric patients exposed to radiation from the Chernobyl accident and in children born to radiation-exposed parents. European Academy of Allergy and Immunology Congress, 22–26 June 2013. Milan, Italy. P. 1214.

28. Pan J., Yeger H., Cutz E. Innervation of pulmonary neuroendocrine cells and neuroepithelial bodies in developing rabbit

lung // *J Histochem Cytochem.* 2004. Vol. 52, N 3. P. 379–389. doi: 10.1177/002215540405200309

29. Patel K.R., Aven L., Shao F., et al. Mast cell-derived neurotrophin 4 mediates allergen-induced airway hyperinnervation in early life // *Mucosal Immunol.* 2016. Vol. 9, N 6. P. 1466–1476. doi: 10.1038/mi.2016.11

30. Papi A., Brightling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. Asthma // *Lancet.* 2018. Vol. 391, N 10122. P. 783–800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1

31. Roth M. Airway and lung remodelling in chronic pulmonary obstructive disease: a role for muscarinic receptor antagonists? // *Drugs.* 2015. Vol. 75. P. 1–8. doi: 10.1007/s40265-014-0319-0

32. Rosenkranz M.A., Busse W.W., Sheridan J.F., et al. Are there neurophenotypes for asthma? Functional brain imaging of the interaction between emotion and inflammation in asthma // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, N 8. ID e40921. doi: 10.1371/journal.pone.0040921

33. Rudenko M. The role of co-factors in mast cell activation // *EMJ Allergy Immunol.* 2023. ID 10301305. doi: 10.33590/emjallergyimmunol/10301305

34. Ruth P., Cusack R.P., Sulaiman I., Gauvreau G.M. Refashioning dexamipexole — a new horizon in eosinophilic asthma? // *Allergy Clin Immunol.* 2023. Vol. 152, N 5. P. 1092–1094. doi: 10.1016/j.jaci.2023.09.019

35. Schachter S.C., Saper C.B. Vagus nerve stimulation. Review // *Epilepsia.* 1998. Vol. 39, N 7. P. 677–686. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01151.x

36. Siddiqui S., Wenzel S., Bozik M.E., et al. Safety and efficacy of dexamipexole in eosinophilic asthma (EXHALE): A randomized controlled trial // *J Allergy Clin Immunol.* 2023. Vol. 152, N 5. P. 1121–1130. doi: 10.1016/j.jaci.2023.05.014

37. Silverman E.S., Breault D.T., Vallone J., et al. Corticotropin-releasing hormone deficiency allergen-induced airway inflammation in a mouse model of asthma // *J Allergy Clin Immunol.* 2004. Vol. 114, N 4. P. 747–754. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.055

38. Sun H., Lin A.-H., Ru F., et al. KCNQ/M-channels regulate mouse vagal bronchopulmonary c-fiber excitability and cough sensitivity // *JCI Insight.* 2019. Vol. 4, N 5. ID e124467. doi: 10.1172/jci.insight.124467

39. Talbot S., Abdounour R.E., Burkett P.R., et al. Silencing nociceptor neurons reduces allergic airway inflammation // *Neuron.* 2015. Vol. 87, N 2. P. 341–354. doi: 10.1016/j.neuron.2015.06.007

40. Ural B.B., Yeung S.T., Damani-Yokota P., et al. Identification of a nerve-associated, lung-resident interstitial macrophage subset with distinct localization and immunoregulatory properties // *Sci Immunol.* 2020. Vol. 5, N 45. ID eaax8756. doi: 10.1126/sciimmunol.aax8756

41. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches // *Nat Med.* 2012. Vol. 18, N 5. P. 716–725. doi: 10.1038/nm.2678

42. Whuk D., Paw M., Ryczek K., et al. Enhanced asthma-related fibroblast to myofibroblast transition is the result of profibrotic TGF- β /Smad2/3 pathway intensification and antifibrotic TGF- β /Smad1/5/(8)9 pathway impairment // *Sci Rep.* 2020. Vol. 10. ID 16492. doi: 10.1038/s41598-020-73473-7

43. Zhang N., Xu J., Jiang C., Lu S. Neuro-Immune regulation in inflammation and airway remodeling of allergic asthma // *Front Immunol.* 2022. Vol. 13. ID 894047. doi: 10.3389/fimmu.2022.894047

REFERENCES

1. b17.ru [Internet]. Volnukhin A.V. Modern neuroscience of bronchial asthma. Available from: <https://www.b17.ru> (In Russ.)

2. Kryzhanovsky GN, editor. *Dysregulation pathology. Manual for physicians.* Moscow: Meditsina; 2002. 632 p. (In Russ.)

3. Ivanova NA, Ryzhov IV, Budzin BB, Nikitina ZS. Increased concentration of kynurenine in serum in children with epilepsy and bronchial asthma. *Soviet neurology and psychiatry*. 1988;(6):21–24. (In Russ.)
4. Kirichenko VI, Lutsenko MT. New investigation methods in neuromorphology. *Bulletin physiology and pathology of respiration*. 1998;(1):35–45. EDN: HRSCMX
5. Interregional public organization Russian Respiratory Society, All-Russian public organization Association of Allergologists and Clinical Immunologists, All-Russian public organization Union of Pediatricians of Russia. *Clinical Recommendations of the Russian Federation. Bronchial asthma*. Moscow; 2021. 118 p. (In Russ.)
6. Kolosov GA, Magsarjav C, Kaneshiro KW. Bronchial asthma: a psychosomatic concept in favor of a personalized approach. In: *Proceedings of the III International science conferences: "Psychology: traditions and innovations"*; Samara. Samara: LLC "Publishing house ASGARD"; 2018. P. 39–41. (In Russ.)
7. National program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention". 4th ed., rev. and suppl. Moscow; 2012. 182 p. (In Russ.)
8. Yablonsky PK, Polyakova VO, Drobintseva AO, et al. Neuroimmunoenocrinology of the respiratory system current status of the problem. *Progress in physiological science*. 2020;51(1):46–57. EDN: MURXHA doi: 10.31857/S0301179820010087
9. Alexander F. *Psychosomatic medicine its principles and applications*. New York; 2002. 352 p.
10. Balentova S, Conwell S, Myers AC. Neurotransmitters in parasympathetic ganglionic neurons and nerves in mouse lower airway smooth muscle. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;189(1):195–202. doi: 10.1016/j.resp.2013.07.006
11. Barnes PJ. Neural mechanisms in asthma. *Br Med Bull*. 1992;48(1):149–168. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072531
12. Barrios J, Kho AT, Aven L, et al. Pulmonary neuroendocrine cells secrete gamma-aminobutyric acid to induce goblet cell hyperplasia in primate models. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2019;60(6):687–694. doi: 10.1165/rcmb.2018-0179OC
13. Barrios J, Patel KR, Aven L, et al. Early life allergen-induced mucus overproduction requires augmented neural stimulation of pulmonary neuroendocrine cell secretion. *FASEB J*. 2017;31(9):4117–4128. doi: 10.1096/fj.201700115R
14. Buske-Kirschbaum A, Auer K, Krieger S, Weis Blunted S. Cortisol responses to psychosocial stress in asthmatic children: a general feature of atopic disease? *Psychosom Med*. 2003;65(5):806–810. doi: 10.1097/01.PSY.0000095916.25975.4F
15. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG. Long-acting muscarinic antagonists and small airways in asthma: Which link? *Allergy*. 2021;76(7):1990–2001. doi: 10.22541/au.160870966.64336849/v
16. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:789–815. doi: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104716
17. Cutz E, Pan J, Yeger H, et al. Recent advances and controversies on the role of pulmonary neuroepithelial bodies as airway sensors. *Semin Cell Dev Biol*. 2013;24(1):40–50. doi: 10.1016/j.semcdb.2012.09.003
18. Davidson RJ, Jackson DC, Kalin NH. Emotion, plasticity, context, and regulation: perspectives from affective neuroscience. *Psychol Bull*. 2000;126(6):890–909. doi: 10.1037/0033-2909.126.6.890
19. Fang L, Sun Q, Roth M. Immunologic and non-immunologic mechanisms leading to airway remodeling in asthma. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):757. doi: 10.3390/ijms21030757
20. Gao R, Peng X, Perry C, et al. Macrophage-derived netrin-1 drives adrenergic nerve-associated lung fibrosis. *J Clin Invest*. 2021;131(1):e136542. doi: 10.1172/JCI136542
21. Hahn C, Islamian AP, Renz H, Nockher WA. Airway epithelial cells produce neurotrophins and promote the survival of eosinophils during allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(4):787–794. doi: 10.1016/j.jaci.2005.12.133
22. Hendifar AE, Marchevsky AM, Tuli R. Neuroendocrine tumors of the lung: current challenges and advances in the diagnosis and management of well-differentiated disease. *J Thorac Oncol*. 2017;12(3):425–436. doi: 10.1016/j.jtho.2016.11.2222
23. Kanda A, Yasutaka Y, Van Bui D, et al. Multiple biological aspects of eosinophils in host defense, eosinophil-associated diseases, immunoregulation, and homeostasis: is their role beneficial, detrimental, regulator or bystander? *Biol Pharm Bull*. 2020;43(1):20–30. doi: 10.1248/bpb.b19-00892
24. Lomia M, Tchelidze T, Pruidze M. Bronchial asthma as neurogenic paroxysmal inflammatory disease: a randomized trial with carbamazepine. *Respir. Med*. 2006;100(11):1988–1996. doi: 10.1016/j.rmed.2006.02.018
25. Mandal J, Roth M, Costa L, et al. Vasoactive intestinal peptide for diagnosing exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2015;90(5):357–368. doi: 10.1159/000439228
26. Minnone G, De Benedetti F, Bracci-Laudiero L. NGF and its receptors in the regulation of inflammatory response. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):1028. doi: 10.3390/ijms18051028
27. Nesterenko ZV, Ivanina YY, Dobrokhotova AV, et al. Allergic diseases in pediatric patients exposed to radiation from the Chernobyl accident and in children born to radiation-exposed parents. European Academy of Allergy and Immunology Congress, 22–26 June 2013. Milan, Italy. P. 1214.
28. Pan J, Yeger H, Cutz E. Innervation of pulmonary neuroendocrine cells and neuroepithelial bodies in developing rabbit lung. *J Histochem Cytochem*. 2004;52(3):379–389. doi: 10.1177/002215540405200309
29. Patel KR, Aven L, Shao F, et al. Mast cell-derived neurotrophin 4 mediates allergen-induced airway hyperinnervation in early life. *Mucosal Immunol*. 2016;9(6):1466–1476. doi: 10.1038/mi.2016.11
30. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018;391(10122):783–800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1
31. Roth M. Airway and lung remodelling in chronic pulmonary obstructive disease: a role for muscarinic receptor antagonists? *Drugs*. 2015;75:1–8. doi: 10.1007/s40265-014-0319-0
32. Rosenkranz MA, Busse WW, Sheridan JF, et al. Are there neurophenotypes for asthma? Functional brain imaging of the interaction between emotion and inflammation in asthma. *PLoS One*. 2012;7(8):e40921. doi: 10.1371/journal.pone.0040921
33. Rudenko M. The role of co-factors in mast cell activation. *EMJ Allergy Immunol*. 2023;10301305. doi: 10.33590/emjallergyimmunol/10301305
34. Ruth P, Cusack RP, Sulaiman I, Gauvreau GM. Refashioning dexamipexole — a new horizon in eosinophilic asthma? *Allergy Clin Immunol*. 2023;152(5):1092–1094. doi: 10.1016/j.jaci.2023.09.019
35. Schachter SC, Saper CB. Vagus nerve stimulation. Review. *Epilepsia*. 1998;39(7):677–686. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01151.x
36. Siddiqui S, Wenzel S, Bozik ME, et al. Safety and efficacy of dexamipexole in eosinophilic asthma (EXHALE): A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152(5):1121–1130. doi: 10.1016/j.jaci.2023.05.014

37. Silverman ES, Breault DT, Vallone J, et al. Corticotropin-releasing hormone deficiency allergen-induced airway inflammation in a mouse model of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(4):747–754. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.055
38. Sun H, Lin A-H, Ru F, et al. KCNQ/M-channels regulate mouse vagal bronchopulmonary c-fiber excitability and cough sensitivity. *JCI Insight.* 2019;4(5):e124467. doi: 10.1172/jci.insight.124467
39. Talbot S, Abdunour RE, Burkett PR, et al. Silencing nociceptor neurons reduces allergic airway inflammation. *Neuron.* 2015;87(2):341–354. doi: 10.1016/j.neuron.2015.06.007
40. Ural BB, Yeung ST, Damani-Yokota P, et al. Identification of a nerve-associated, lung-resident interstitial macrophage subset with distinct localization and immunoregulatory properties. *Sci Immunol.* 2020;5(45):eaax8756. doi: 10.1126/sciimmunol.aax8756
41. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012;18(5):716–725. doi: 10.1038/nm.2678
42. Wnuk D, Paw M, Ryzek K, et al. Enhanced asthma-related fibroblast to myofibroblast transition is the result of profibrotic TGF-Beta/Smad2/3 pathway intensification and antifibrotic TGF-β/Smad1/5/(8)9 pathway impairment. *Sci Rep.* 2020;10:16492. doi: 10.1038/s41598-020-73473-7
43. Zhang N, Xu J, Jiang C, Lu S. Neuro-Immune regulation in inflammation and airway remodeling of allergic asthma. *Front Immunol.* 2022;13:894047. doi: 10.3389/fimmu.2022.894047

ОБ АВТОРАХ

***Зоя Васильевна Нестеренко**, д-р мед. наук, профессор, кафедра пропедевтики детских болезней, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 192100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0001-9522-897X; eLibrary SPIN: 9811-0810; e-mail: znesterenk0@gmail.com

Елена Юрьевна Иванина, педагог-психолог, ГБОУ «Гимназия № 586 Василеостровского района», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0003-2489-6606; eLibrary SPIN: 4024-1310; e-mail: eltaire@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Zoia V. Nesterenko**, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Propediatrics Childhood Diseases, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0001-9522-897X; eLibrary SPIN: 9811-0810; e-mail: znesterenk0@gmail.com

Elena Yu. Ivanina, school psychologist, Gymnasium No. 586, Vasileostrovsky District, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0003-2489-6606; eLibrary SPIN: 4024-1310; e-mail: eltaire@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author