

## Роль нейротрофических факторов роста в патофизиологии бронхиальной астмы, сочетанной с ожирением

**Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А.**

*Владивостокский филиал «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (ДНЦ ФПД) – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения (НИИМКИВЛ)  
Россия, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г*

### РЕЗЮМЕ

Бронхиальная астма (БА) и ожирение являются широко распространенными заболеваниями с тенденцией к неуклонно прогрессирующему увеличению числа больных. Сочетанное течение данных заболеваний представляет собой одну из серьезных проблем современности, требующих пристального внимания в связи со снижением качества жизни, ухудшением контроля течения основного заболевания, повышением частоты и длительности госпитализации. Если взаимосвязь между БА и ожирением очевидна, то детализация данных механизмов находится в стадии изучения. В последнее десятилетие в формировании фенотипа БА, сочетанной с ожирением, пристальное внимание уделяется не только иммунным, но и нейрогенным механизмам воспалительной реакции. Известно, что контроль над функционированием всех отделов нервной системы способны осуществлять нейротрофические факторы роста благодаря их способности влиять на множество механизмов сигнализации. В настоящее время имеются данные об участии нейротрофических факторов в патогенезе бронхолегочных и метаболических заболеваний. Обзор посвящен детализации механизма нейрогенного воспаления при ожирении и БА с участием нейротрофических факторов, которые могут играть существенную роль в формировании фенотипа БА, сочетанной с ожирением. Изучение новых механизмов, вовлеченных в патогенез БА и ожирения, позволит найти общие терапевтические мишени для данного фенотипа БА.

**Ключевые слова:** ожирение, бронхиальная астма, нейротрофические факторы.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

**Для цитирования:** Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Роль нейротрофических факторов роста в патофизиологии бронхиальной астмы, сочетанной с ожирением. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 158–167. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-158-167>.

---

## The role of neurotrophic growth factors in the pathophysiology of bronchial asthma associated with obesity

**Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A.**

*Vladivostok branch of the Federal State Government-Funded Science Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration” – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment  
73g, Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation*

**ABSTRACT**

Bronchial asthma (BA) and obesity are common diseases with a tendency towards a steady and progressive increase in the number of patients. A combination of these diseases is one of the major problems of modern medicine, requiring close attention due to a decrease in the quality of life, poor control over the course of the primary disease, and an increase in the frequency and duration of hospitalization. The association between asthma and obesity is obvious. However, detailed mechanisms underlying it require further investigation. In the last decade, in the formation of the phenotype of BA combined with obesity, much attention has been paid not only to the immune, but also to the neurogenic mechanisms of inflammatory response. It is known that the functioning of all parts of the nervous system can be controlled by neurotrophic growth factors due to their ability to influence many signalling mechanisms. Currently, there is evidence that neurotrophic factors are involved in the pathogenesis of bronchopulmonary and metabolic diseases. The review is devoted to detailed investigation of the mechanisms of neurogenic inflammation in obesity and asthma with participation of neurotrophic factors that may play a significant role in the formation of the BA phenotype associated with obesity. The study of new mechanisms involved in the pathogenesis of asthma and obesity will make it possible to find common therapeutic targets for this asthma phenotype.

**Key words:** obesity, bronchial asthma, neurotrophic factors.

**Conflict of interest.** The authors declare no obvious or potential conflict of interest related to the publication of this manuscript.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**For citation:** Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. The role of neurotrophic growth factors in the pathophysiology of bronchial asthma associated with obesity. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 158–167. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-158-167>.

**БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И ОЖИРЕНИЕ**

Бронхиальная астма (БА), как широко распространенное заболевание с тенденцией к неуклонно прогрессирующему увеличению числа больных, представляет серьезную медико-социальную проблему. БА страдает около 300 млн человек в мире, что составляет 4–8% населения [1]. Ожидается, что в течение пяти лет число больных БА в мире увеличится до 400 млн человек. Высокая распространенность данной патологии сопряжена со снижением качества жизни больных, сложностями контроля симптомов заболевания и высокими затратами на лечение больных со стороны системы здравоохранения [2]. Одной из причин отсутствия контроля БА, по данным международной инициативы респираторной группы (International primary Respiratory group, IpCRg), является наличие сопутствующей патологии, в частности ожирения [3].

По данным M. Ng и соавт., более 600 млн взрослых страдают ожирением (индекс массы тела (ИМТ) более или 30 кг/м<sup>2</sup>) и около 2,1 млрд имеют избыточный вес (ИМТ более или 25 кг/м<sup>2</sup>) [4]. Прогнозируется, что к 2025 г. ожирение будет диагностировано у 18% лиц трудоспособного возраста [5]. Растущая распространенность ожирения и избыточной массы тела [6] затрагивает как развитые,

так и развивающиеся страны [7], что сопровождается ростом размера ущерба для мировой экономики. Распространенность ожирения возросла среди взрослых с 15,1% в 1980 г. до 20,7% в 2015 г., среди детей за тот же период – с 4,1 до 4,9% соответственно. В 2015 г. зарегистрировано 417 115 смертей и 14 448 548 лет потерь DALYs (Disability Adjusted Life Year – «год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью»), связанных с ожирением, что составляет около 10% от общего числа смертей и 6,3% от потерь DALYs для лиц всех возрастных групп [8]. Несмотря на прогресс в изучении этиопатогенеза ожирения, появлении новых подходов к его лечению, данная патология остается одной из серьезных проблем современности, которая привела к заявлению Всемирной организации здравоохранения о необходимости прекращения пандемии к 2025 г. [9].

Избыточная масса тела и ожирение встречаются вдвое чаще у больных БА, чем в среднем в популяции [10]. Сочетанное течение данных заболеваний представляет собой одну из актуальных медико-социальных проблем, требующих пристального внимания в связи со снижением качества жизни таких больных, ухудшением контроля течения основного заболевания, повышением частоты и длительности госпитализации [11]. Наличие тесной связи между ожирением и БА позволяет рассматривать их соче-

тание не только как коморбидную патологию, но выделять как самостоятельный фенотип [12]. Если взаимосвязь между БА и ожирением очевидна, то детализация механизмов этой взаимосвязи находится в стадии изучения [13]. Предложен ряд концепций, объясняющих существующую взаимосвязь [14]. Ведущими из них являются иммунологическая и гормональная концепции, раскрывающие роль системного воспаления при ожирении в патогенезе БА [15, 16]. В то же время наблюдается возросший интерес к участию нервной системы в патофизиологии данных заболеваний, ее вкладу в формирование фенотипа БА, сочетанной с ожирением.

В подавляющем большинстве случаев БА представляет собой аллергическое заболевание, важную роль в формировании которого играет иммунная система. Актуальным и многообещающим направлением современных исследований является изучение нейрогенных звеньев воспалительной реакции при данной патологии, установление вклада нервной системы в развитие аллергических реакций при БА [17, 18]. Обнаружены двусторонние связи между нейронами и иммунными клетками. Результатом дисбаланса взаимодействий между нервными и иммунными клетками является инициация нейрогенного воспаления. Иммунная система активирует сенсорные нейроны, опосредуя развитие гиперреактивности бронхов, в то время как нейроны взаимодействуют с иммунными клетками, модулируя развитие Th2-опосредованного иммунного ответа [19, 20].

Все больше доказательств имеется о связи ожирения с широким спектром неврологических расстройств, затрагивающих как периферическую, так и центральную нервную системы (ЦНС) [21]. Одно из новых направлений исследований нацелено на изучение механизма нейронной регуляции метаболизма белой жировой ткани [22, 23]. Гормоны жировой ткани обеспечивают энергетический гомеостаз организма, поэтому избыточное накопление жира приводит к нарушению метаболических процессов в различных органах и тканях [15, 24]. С ожирением связано развитие инсулинозависимого диабета (тип 2) [25], метаболического синдрома [26], нейропатии [27] и ряда других заболеваний. На модели диабетической нейропатии у мышей (*leptin-deficient BTBR ob/ob mouse BTBR ob/ob*) [21] продемонстрирован вклад дислипидемии, сопровождающей ожирение, в развитие дисфункции нервной системы [28]. Экспериментальные модели ожирения, инициированные высокожировой диетой, сопровождаются развитием метаболического воспаления и в ЦНС [29]. Продемонстрировано, что в головном мозге повышается экспрессия микроглиальных и астро-

цитарных маркеров [30]. В гипоталамусе подобная диета инициирует развитие воспаления уже в течение первых суток, которое сохраняется длительный период времени [31]. В настоящее время метаболическое воспаление рассматривают в тесной связи с развитием неврологических нарушений при ожирении [32–34].

В связи с представленными данными очевидно, что изучение новых механизмов в патофизиологии БА и ожирения позволит найти перспективные терапевтические цели в отношении данного фенотипа БА. Контроль над функционированием всех отделов нервной системы способны осуществлять нейротрофические факторы роста (NTFs) благодаря их способности влиять на множество механизмов сигнализации [35]. В настоящее время имеются данные об участии нейротрофических факторов в патогенезе нейродегенеративных, кожных, сердечно-сосудистых, психиатрических, бронхолегочных и метаболических заболеваний. Обнаружение нейротрофинов и их рецепторов в легких привлекло пристальное внимание исследователей к изучению их вклада в патофизиологию БА [36, 37]. Установлено участие NTFs-сигнализации в иннервации дыхательных путей, эпителия и гладкой мускулатуры, а также в иммунных клетках. Разнообразные данные подчеркивают центральную роль сенсорных нейронов в опосредованной NTFs гиперреактивности бронхов. В то же время исследования вовлеченности нейротрофических факторов в патофизиологию ожирения немногочисленны и касаются преимущественно их участия в поддержании энергетического баланса [38].

Обзор посвящен детализации механизма нейрогенного воспаления при ожирении и БА с участием нейротрофических факторов, которые могут играть существенную роль в формировании фенотипа БА, сочетанной с ожирением.

## НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РОСТА

Нейротрофические факторы представляют собой большую группу полипептидных соединений. Данные факторы играют важную роль в развитии и функционировании центральной и периферической нервной систем, а также иммунной системы. NTFs вовлечены в процессы регуляции роста и дифференцировки клеток посредством активации митогенактивируемых протеинкиназ (MAP kinase pathway).

Нейротрофические факторы включают в себя несколько семейств и ряд биомолекул, которые обладают общими свойствами. Основная классификация базируется на гомологии аминокислотной последовательности нейротрофических факторов и включа-

ет в себя четыре семейства (нейротрофины, семейство CNTF (цилиарный нейротрофический фактор), семейство MANF (мезэнцефалический астроцитный нейротрофический фактор) и семейство GDNF (нейротрофический фактор глиальных клеток)), однако у ряда авторов имеются некоторые расхождения и дополнения к существующей классификации, позволяющие выделять большее количество семейств и некоторых биомолекул, которые также относят к нейротрофическим факторам [39].

Нейротрофины – это семейство нейротрофических факторов роста, которое включает в себя нейротрофин 3 (NT3), нейротрофин 4 (4/5) (NT4), нейротрофический фактор мозга (BDNF) и фактор роста нервных клеток (NGF). Семейство цилиарных нейротрофических факторов, или нейрокинов (нейропозитические цитокины), включает в себя непосредственно CNTF, ингибирующий фактор лейкемии (LIF), интерлейкин-6 (IL-6), кардиотрофины 1 и 2, пролактин, гормон роста, лептин, интерфероны (INF $\alpha$ , - $\beta$  и - $\gamma$ ) и онкостатин М. Семейство MANF включает в себя MANF (ARMEF) и CDNF.

Другое семейство нейротрофических факторов роста называется нейротрофическим фактором глиальных клеток и включает в себя GDNF, неутурин, артемин и персефин. Существует семейство нейротрофических факторов, включающее в себя эпидермальный фактор роста, нейрегулин, трансформирующие факторы роста альфа и бета (TGF $\alpha$  and TGF $\beta$ ). Семейство эфринов состоит из нескольких представителей (A1, A2, A3, A4, A5, B1, B2 и B3).

Кроме того, некоторые биомолекулы были также идентифицированы как нейротрофические факторы: инсулиноподобные нейротрофические факторы (IGF1/2), сосудисто-эндотелиальный фактор роста, фактора роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, интерлейкины 1, 2, 3, 5, 8 (IL-1, -2, -3, -5, -8) и ряд других.

В настоящем обзоре суммированы имеющиеся в доступной литературе данные о наиболее изученном семействе нейротрофических факторов роста – нейротрофинах, рассмотрен их вклад в патофизиологический механизм БА и ожирения. Особое внимание уделено инсулиноподобным нейротрофическим факторам, роль которых при БА и ожирении активно изучается в настоящее время в связи с появлением новых данных о механизмах их действия. На основе анализа имеющихся литературных данных показана перспективность дальнейшего изучения нейротрофинов и инсулиноподобных нейротрофических факторов роста в качестве терапевтической мишени при фенотипе БА, сочетанной с ожирением.

## СЕМЕЙСТВО НЕЙРОТРОФИНОВ И ИХ РОЛЬ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, СОЧЕТАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Нейротрофины являются лигандами высокоаффинных протеин-тирозинкиназных рецепторов (TrkA, TrkB, TrkC) и взаимодействуют с нетирозинкиназным низкоаффинным рецептором p75NTR. Рецептор p75NTR принадлежит к группе TNF-рецепторов. При взаимодействии с данным рецептором индуцируется апоптоз, вызванный NGF на определенных этапах развития клетки. Через связь с протеин-тирозинкиназными рецепторами реализуются остальные функции NTFs. Trk-рецепторы влияют на выживание, дифференцировку и функциональные свойства нейронов. В частности, Trk-B рецептор инициирует процессы фосфорилирования, что приводит к увеличению синаптической пластичности. С каждым из рецепторов связывается строго определенный участок молекулы нейротрофина, запуская специфичный каскад сигнальных реакций [40].

Нейротрофины продуцируются гладкомышечными и нейроэндокринными клетками легких. Соответственно, NTFs могут быть вовлечены в патогенез БА как напрямую (через взаимодействие с Trk-рецепторами), так и через альтернативный путь, модулируя аллергическое воспаление и дисфункцию дыхательных путей через влияние на механизм иннервации дыхательных путей.

Кроме известных эффектов влияния нейротрофинов на нервную систему, в литературе описан широкий спектр регуляторных влияний этих факторов роста на иммунную систему [35]. Иммунные клетки синтезируют NTFs, которые взаимодействуют с рецепторами, экспрессируемыми теми же клетками, оказывая влияние на активность клеток иммунной системы посредством аутокринных и (или) паракринных взаимодействий [39]. Несколько типов иммунных клеток (включая дендритные, тучные клетки, эозинофилы, макрофаги, Т- и В-лимфоциты) являются основным источником NTFs при развитии воспаления, в частности аллергического воспаления при БА.

Известно, что CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами синтезируются NGF, BDNF и их рецепторы. NTFs и их рецепторы также обнаружены на Т-хелперах-1 и Т-хелперах-2. В-лимфоциты синтезируют NGF и NT3. Макрофаги обладают способностью синтезировать NGF, BDNF и NT4. Для моноцитов описана способность экспрессировать протеин-тирозинкиназные рецепторы (TrkA), для полиморфноядерных эозинофилов костного мозга – TrkB и TrkC

рецепторы. Эозинофилы обладают способностью не только экспрессировать рецепторы нейротрофинов, но и хранить данные медиаторы. Воздействие аллергена сопровождалось увеличением экспрессии рецепторов NTFs на эозинофилах в жидкости из бронхоальвеолярного лаважа. Кроме того, представители семейства NTFs обладают способностью увеличивать жизнеспособность эндобронхиальных эозинофилов [40]. Таким образом, NTFs не только играют важную роль в функционировании центральной и периферической нервной систем, но и обладают иммунорегуляторным эффектом при аллергических заболеваниях, в частности БА.

*Нейротрофический фактор мозга.* BDNF продуцируется эпителиальными, гладкомышечными клетками, сенсорными нейронами и рядом иммунных клеток, таких как Т-клетки, макрофаги и тучные клетки [36, 40]. BDNF стимулирует рост нейронов, аксонов и дендритов, влияет на апоптоз клеток. Реализация механизма действия данного фактора происходит через сигнальные пути ERK (сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы), названный по центральной митоген-активируемой протеинкиназе внеклеточными сигнально-регулируемыми киназами) и PI3K/AKT/mTOR (внутриклеточный сигнальный путь, компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы AKT и mTOR), ответственные за пролиферацию гладкомышечных клеток [41]. BDNF взаимодействует с TrkB и p75NTR рецепторами. Экспрессия TrkB была обнаружена на CD45<sup>+</sup> лимфоцитах, тучных клетках, альвеолярных клетках II типа и эозинофилах [42].

Триггерные факторы бронхолегочных заболеваний усиливают экспрессию гладкомышечными клетками данного фактора [43]. Экспрессия BDNF была обнаружена в эпителии дыхательных путей [42]. При БА наблюдается увеличение экспрессии BDNF [44], что предполагает участие данного фактора в процессах ремоделирования и гиперреактивности бронхов. Пациенты с тяжелой БА имеют более высокие уровни зрелых изоформ BDNF [45]. В исследованиях В. Aravamudan и соавт. установлено, что цитокины типа 2 могут регулировать уровень BDNF при БА [40]. Очевидно, что актуальность дальнейшего исследования эффектов BDNF в дыхательных путях несомненна.

Нейротрофическая активность BDNF и его роль в воспалении, метаболизме и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний объединены термином «триакт», который объясняет взаимодействия между мозгом, иммунной системой и жировой тканью и их роль в развитии кардиометаболических заболеваний [46].

Имеются данные о том, что уровень данного фактора тесно взаимосвязан с повышенной массой тела, ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и развитием метаболического синдрома [47]. В экспериментальных условиях продемонстрировано, что повышение уровня BDNF улучшает метаболическую регуляцию посредством влияния на чувствительность гепатоцитов к инсулину и функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [48]. Снижение активности BDNF и его рецептора TrkB в гипоталамусе значительно увеличивает массу тела у грызунов [49].

В то же время некоторые результаты указывают на сложную и противоречивую связь между ожирением и уровнем BDNF у детей [50]. По данным L. Sandrini и соавт., ожирение не связано с более низкими уровнями циркулирующего BDNF [51]. Стоит отметить, что механизмы развития неврологических расстройств при ожирении недостаточно изучены. Разрабатываются новые стратегии, ориентированные на BDNF, для лечения ожирения, диабета и неврологических расстройств [52]. Показано, что вмешательства, направленные на повышение экспрессии BDNF, могут благоприятно влиять на метаболическую функцию, улучшая нейрокогнитивные показатели у больных с ожирением или сахарным диабетом 2-го типа [53]. Очевидно, что BDNF может являться перспективной терапевтической мишенью в отношении фенотипа БА, сочетанной с ожирением.

*Нейротрофин 3 и нейротрофин 4.* В последнее время в патофизиологии бронхолегочных заболеваний пристальное внимание уделяется роли NT3 и NT4. Тучные клетки и эозинофилы экспрессируют NT3. Альвеолярные макрофаги конститутивно экспрессируют NT3, продуцируя BDNF и NGF в ответ на действие аллергического стимула, в то время как интерстициальные макрофаги конститутивно экспрессируют только BDNF. NT4 вовлечен в иннервацию легких [42]. Наибольшей аффинностью к NT3 и NT4 обладает рецептор TrkB. TrkC активируется только NT3. Как NT3, так и BDNF, действуя через TrkB и TrkC, способны индуцировать продукцию оксида азота, облегчая бронходилатацию. У пациентов с БА отмечено повышение уровня NT3 в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (BALF) [42, 54]. На модели аллергической БА у грызунов продемонстрировано, что применение NT3 сопровождалось переходом нехолинергической иннервации к холинергической [55]. В то же время роль NT3 и NT4 при ожирении, а также их участие в патофизиологическом механизме развития фенотипа БА, сочетанной с ожирением, не изучены.

*Фактор роста нервных клеток.* NGF является одним из наиболее изученных членов белкового

семейства нейротрофических факторов. Наибольшей аффинностью к NGF обладает рецептор TrkA. Присутствие p75NTR необходимо для увеличения аффинной связи фактора роста нервных клеток с TrkA. Данный фактор синтезируется астроцитами и обладает нейротрофическим эффектом. Помимо способности стимулировать репарацию и выживание нейронов при повреждении, описанной в работах R. Levi-Montalcini [56], NGF участвует в контроле основных клеточных процессов – окислительного стресса, апоптоза, нейрогенеза. Имеются данные, указывающие, что NGF влияет на выживание и активность иммунных клеток, фибробластов, кардиомиоцитов, эпителиальных, тучных клеток и клеток жировой ткани [57], что обуславливает актуальность его изучения в патофизиологии БА и ожирения.

Экспериментальные работы, проведенные на моделях грызунов, свидетельствуют о взаимосвязи повышенного уровня NGF с развитием аллергического воспаления. Например, воздействие табачного дыма сопровождалось увеличением экспрессии NGF [58]. Для больных БА характерен повышенный уровень NGF [59], который коррелирует с уровнем эозинофилов – основных эффекторных клеток при данной патологии [60]. Существуют данные об увеличении количества тучных клеток при хроническом воспалении параллельно с увеличением уровня NGF, которые также играют важную роль в патофизиологии БА [61]. NGF продуцируется как CD4+, так и CD8+ Т-лимфоцитами. В экспериментальных условиях была показана роль NGF в модуляции баланса Th1 и Th2 ответа Т-клеток при БА [62]. Наблюдается повышенная секреция NGF клетками Th2, что может иметь прямое отношение к аллергической БА. Кроме того, NGF вовлечен в процессы ремоделирования дыхательных путей при БА [59]. Геномные исследования выявили взаимосвязь между NGF и rs6330 и TrkA rs6334 у больных БА [54].

Стоит отметить, что участие NGF в патофизиологии хронического воспаления при БА нуждается в дополнительном изучении. Очевидно, что модуляция уровня NGF, влияющего на активность иммунных и тучных клеток, позволит скорректировать межсистемные взаимоотношения при БА, представляя собой одно из актуальных направлений поиска точек приложения для лечения данной патологии.

Недавние результаты исследований показали, что уровни двух нейротрофических факторов – NGF и BDNF – изменяются при кардиометаболических заболеваниях (атеросклероз, ожирение, диабет 2-го типа, метаболический синдром). Данные наблюдения составили основу гипотезы о метаботрофическом дефиците NGF/BDNF, играющем важную роль в пато-

генезе кардиометаболических заболеваний [38, 46]. Концепция метаботрофии NGF базируется на том, что два нейротрофических фактора – NGF и BDNF – могут действовать как метаботрофины за счет их вовлеченности в поддержание кардиометаболического гомеостаза [38].

В связи с представленными данными очевидно, что необходимы дальнейшие исследования вовлеченности данных факторов в формирование фенотипа БА, сочетанной с ожирением.

## **РОЛЬ ИНСУЛИНОПОДОБНЫХ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, СОЧЕТАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ**

Система инсулиноподобных нейротрофических факторов включает в себя лиганды (IGF-1 и IGF-2), связывающие их высокоаффинные протеины (IGFBP 1–6) и рецепторы. Данная гормональная сеть вовлечена в процессы пролиферации, дифференциации и апоптоза клеток. IGF-1 является важнейшим посредником биологического действия соматотропного гормона и синтезируется гепатоцитами. IGF-1 относится к числу провоспалительных медиаторов, вовлеченных в патогенез различных заболеваний, в частности метаболических расстройств, воспалительной бронхолегочной патологии и рака легкого [63, 64]. Так, экспрессия сигнальных компонентов IGF-1 наблюдалась в клетках дыхательных путей, гладкой мускулатуры, паренхиме легкого, альвеолярных макрофагах.

В работе H. Lee и соавт. продемонстрировано, что сигнальный путь IGF-1 и IGFBP-3 вовлечен в патогенез БА [65]. Механизм действия кортикостероидов при терапии БА, вероятно, обусловлен инактивацией передачи сигналов IGF-1/IGF-1R [66, 67]. В связи с тем, что установлено наличие взаимосвязи между IGF-1 и Th2-, Th17-клетками, вовлеченными в патогенез БА, в настоящее время активно изучается иммунорегуляторная роль IGF-1 при данной патологии [68]. В работе S.R. Kim и соавт. показано, что IGFBP-3 уменьшает аллергическое воспаление и гиперреактивность дыхательных путей при БА, ингибируя активность IGF-1 [69]. Раскрыта роль IGF-1/IGF-1R в регуляции фагоцитарной активности клеток дыхательных путей при БА [70].

IGF-1 обладает инсулиноподобным метаболическим эффектом и не влияет на липолиз и липогенез. В отличие от инсулина, биологическая активность IGF регулируется высокоаффинными связывающими белками, которые влияют на метаболический гомеостаз и способны непосредственно участвовать

в молекулярной регуляции передачи сигналов инсулина. В настоящее время IGFBR-1 и IGFBR-2 рассматриваются в качестве биомаркеров и перспективных терапевтических таргетов при ожирении и диабете [71]. Очевидно, что данный провоспалительный медиатор может быть новой и перспективной мишенью для разработки терапевтических мероприятий в отношении фенотипа БА, сочетанной с ожирением.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бронхиальная астма и ожирение являются широко распространенными заболеваниями, а их сочетанное течение представляет собой глобальную проблему современности в связи с ухудшением качества жизни таких больных, повышением частоты и длительности госпитализации. Детализация механизмов взаимосвязи и поиск патогенетической мишени для эффективной терапии данных заболеваний находятся в стадии активного изучения. В последнее десятилетие, наряду с иммунными звеньями воспалительной реакции, внимание исследователей направлено на изучение вклада нейрогенных звеньев в патофизиологический механизм формирования фенотипа БА, сочетанной с ожирением.

За последние 30 лет роль NTFs наиболее полно изучена при заболеваниях нервной системы. Внимание к ним как к потенциальной терапевтической мишени крайне актуально в настоящее время. Однако нейротрофические факторы роста экспрессируются многими клетками и вовлечены в патогенез бронхолегочных и метаболических заболеваний. Соответственно, данные факторы могут играть существенную роль в формировании фенотипа БА, сочетанной с ожирением. В то же время исследования роли нейротрофических факторов в патофизиологии БА и ожирения немногочисленны, кроме того, данные об их вкладе в формирование фенотипа БА, сочетанного с ожирением, отсутствуют. Мы надеемся, что приведенный обзор позволит привлечь внимание к сложным взаимодействиям между нейротрофинами, нервными и иммунными клетками при заболеваниях дыхательных путей, в частности при БА, сочетанной с ожирением.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Global strategy for asthma management and prevention (2016 update). URL: <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategyfor-asthma-management-and-prevention>
2. Israel E., Reddel H.K. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (10): 965–976. DOI: 10.1056/NEJMra1608969.
3. Pinnock H., Thomas M., Tsiligianni I., Lisspers K., Østrem A., Stållberg B., Yusuf O., Ryan D., Buffels J., Cals J.W., Chavannes N.H., Henrichsen S.H., Langhammer A., Latsysheva E.,

Lionis C., Litt J., van der Molen T., Zwar N., Williams S. The International primary care respiratory group (IPCRG) research needs statement 2010. *Prim. Care Respir. J.* 2010; 19 (1): S1–20.

4. Ng M. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014; 384 (9945): 766–781. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
5. Collaboration NCDRF. Di Cesare M., Bentham J. et al. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet.* 2016; 387 (10026): 1377–1396. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X.
6. Stevens G.A., Singh G.M., Lu Y. et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul. Health Metr.* 2012; 10 (1): 22. DOI: 10.1186/1478-7954-10-22.
7. Popkin B.M., Adair L.S., Ng S.W. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr. Rev.* 2012; 70 (1): 3–21. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2011.00456.x.
8. GBD 2015 Eastern Mediterranean Region Obesity Collaborators. Burden of obesity in the Eastern Mediterranean Region: findings from the global burden of disease 2015 study. *Int. J. Public Health.* 2018; 63 (1): 165–176. DOI: 10.1007/s00038-017-1002-5.
9. Follow-up to the political declaration of the high-level meeting of the general assembly on the prevention and control of non-communicable diseases; Geneva. *World Health Assembly.* 2019. URL: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA72/A72\\_19-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_19-en.pdf)
10. Claessen H., Brenner H., Drath C., Arndt V. Repeated measures of body mass index and risk of health related outcomes. *Eur. J. Epidemiol.* 2012; 27 (3): 215–224. DOI: 10.1007/s10654-012-9669-7.
11. Kim S.H., Sutherland E., Gelfand E. Is there a link between obesity and asthma? *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2014; 6 (3): 189–195. DOI: 10.4168/aaair.2014.6.3.189.
12. Huang F., Del-Río-Navarro B.E., Torres-Alcántara S., Pérez-Ontiveros J.A., Ruiz-Bedolla E., Saucedo-Ramírez O.J., Villafaña S., Sánchez Muñoz F., Bravo G., Hong E. Adipokines, asymmetrical dimethylarginine, and pulmonary function in adolescents with asthma and obesity. *J. Asthma.* 2017; 54 (2): 153–161. DOI: 10.1080/02770903.2016.1200611.
13. Santamaria F., Montella S., Greco L., Valerio G., Franzese A., Maniscalco M., Fiorentino G., Peroni D., Pietrobelli A., De Stefano S., Sperli F., Boner A.L. Obesity duration is associated to pulmonary function impairment in obese subjects. *Obesity.* 2011; 19 (8): 1623–1628. DOI: 10.1038/oby.2011.1.
14. Shore S.A. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (5): 1087–1093. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.03.004.
15. Huh J.Y., Park Y.J., Ham M., Kim J.B. et al. Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Mol. Cells.* 2014; 37 (5): 365–371. DOI: 10.14348/molcells.2014.0074.
16. Wang M., Wang C., Han R.H., Han X. Novel advances in shotgun lipidomics for biology and medicine. *Prog. Lipid. Res.* 2016; 61: 83–108. DOI: 10.1016/j.plipres.2015.12.002.

17. Barnes P.J. Neurogenic inflammation in the airways. *Respir. Physiol.* 2001; 125 (1–2): 145–154. DOI: 10.1016/s0034-5687(00)00210-3.
18. Canning B.J., Woo A., Mazzone S.B. Neuronal modulation of airway and vascular tone and their influence on nonspecific airways responsiveness in asthma. *J. Allergy.* 2012; 2012: 108149. DOI: 10.1155/2012/108149.
19. McAlexander M.A., Gavett S.H., Kollarik M., Udem B.J. Vagotomy reverses established allergen-induced airway hyperreactivity to methacholine in the mouse. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2015; 212–214: 20–24. DOI: 10.1016/j.resp.2015.03.007.
20. Trankner D., Hahne N., Sugino K., Hoon M.A., Zuker C. Population of sensory neurons essential for asthmatic hyperreactivity of inflamed airways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2014; 111 (31): 11515–11520. DOI: 10.1073/pnas.1411032111.
21. O'Brien Phillippe D., Hinder Lucy M., Callaghan Brian C., Feldman Eva L. Neurological consequences of obesity. *Lancet Neurol.* 2017; 16 (6): 465–477. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30084-4.
22. Nguyen N.L., Randall J., Banfield B.W., Bartness T.J. Central sympathetic innervations to visceral and subcutaneous white adipose tissue. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2014; 306 (6): R375–386. DOI: 10.1152/ajpregu.00552.2013.
23. Zeng W., Pirzgalaska R.M., Pereira M.M., Kubasova N., Barateiro A., Seixas E., Lu Y.H., Kozlova A., Voss H., Martins G.G. et al. Sympathetic neuro-adipose connections mediate leptin-driven lipolysis. *Cell.* 2015; 163 (1): 84–94. DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.055.
24. Bays H.E., Toth P.P., Kris-Etherton P.M., Abate N., Aronne L., Brown W.V., Gonzalez-Campoy M., Jones S., Kumar R., La Forge R., Samuel V.O. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the national lipid association. *Journal of Clinical Lipidology.* 2013; 7 (4): 304–383. DOI: 10.1016/j.jacl.2013.04.001.
25. Guariguata L., Whiting D., Weil C., Unwin N. The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011; 94 (3): 322–332. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.10.040.
26. Samson S.L., Garber A.J. Metabolic syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2014; 43 (1): 1–23. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.09.009.
27. Callaghan B.C., Xia R., Reynolds E., Banerjee M., Burant C., Rothberg A., Pop-Busui R., Villegas-Umana E., Feldman E.L. Better diagnostic accuracy of neuropathy in obesity: A new challenge for neurologists. *Clin. Neurophysiol.* 2018; 129 (3): 654–662. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.01.003.
28. Vincent A.M., Callaghan B.C., Smith A.L., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7 (10): 573–583. DOI: 10.1038/nrneurol.2011.137.
29. Mathis D., Shoelson S.E. Immunometabolism: an emerging frontier. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11 (2): 81. DOI: 10.1038/nri2922.
30. Pistell P.J., Morrison C.D., Gupta S., Knight A.G., Keller J.N., Ingram D.K. et al. Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation. *J. Neuroimmunol.* 2010; 219 (1–2): 25–32. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2009.11.010.
31. Thaler J.P., Yi C.X., Schur E.A., Guyenet S.J., Hwang B.H., Dietrich M.O. et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (1): 153–162. DOI: 10.1172/JCI59660.
32. Gautron L., Elmquist J.K., Williams K.W. Neural control of energy balance: translating circuits to therapies. *Cell.* 2015; 161 (1): 133–145. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.023.
33. Myers M.G.Jr., Olson D.P. Central nervous system control of metabolism. *Nature.* 2012; 491 (7424): 357–363. DOI: 10.1038/nature11705.
34. Hur J., Dauch J.R., Hinder L.M. et al. The metabolic syndrome and microvascular complications in a murine model of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2015; 64 (9): 3294–3304. DOI: 10.2337/db15-0133.
35. Aravamudan B., Thompson M., Pabelick C., Prakash Y.S. Brain-derived neurotrophic factor induces proliferation of human airway smooth muscle cells. *J. Cell Mol. Med.* 2012; 16 (4): 812–823. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01356.x.
36. Prakash Y.S., Thompson M.A., Meuchel L. Neurotrophins in lung health and disease. *Expert Rev. Respir. Med.* 2010; 4 (3): 395–411. DOI: 10.1586/ers.10.29.
37. Barrios J., Ai X. Neurotrophins in asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2018; 18 (2): 10. DOI: 10.1007/s11882-018-0765-y.
38. Chaldakov G. The metabotrophic NGF and BDNF: an emerging concept. *Arch. Ital. Biol.* 2011; 149 (2): 257–263.
39. Voutilainen M.H., Arumae U., Airavaara M., Saarma M. Therapeutic potential of the endoplasmic reticulum located and secreted CDNF/MANF family of neurotrophic factors in Parkinson's disease. *FEBS Lett.* 2015; 589: 3739–3748. DOI: 10.4449/aib.v149i2.1366.
40. Aravamudan B., Thompson M.A., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Mechanisms of BDNF regulation in asthmatic airway smooth muscle. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2016; 311 (2): L270–279. DOI: 10.1152/ajplung.00414.2015.
41. Vohra P.K., Thompson M.A., Sathish V., Kiel A., Jerde C., Pabelick C.M., Singh B.B., Prakash Y.S. TRPC3 regulates release of brain-derived neurotrophic factor from human airway smooth muscle. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1833 (2): 2953–2960. DOI: 10.1016/j.bbamer.2013.07.019.
42. Barrios J., Patel K.R., Aven L., Achey R., Minns M.S., Lee Y. et al. Early life allergen-induced mucus overproduction requires augmented neural stimulation of pulmonary neuroendocrine cell secretion. *FASEB J.* 2017; 31 (9): 4117–428. DOI: 10.1096/fj.201700115R.
43. Sathish V., Vanoosten S.K., Miller B.S., Aravamudan B., Thompson M.A., Pabelick C.M., Vassallo R., Prakash Y.S. Brain-derived neurotrophic factor in cigarette smoke-induced airway hyperreactivity. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2013; 48 (4): 431–438. DOI: 10.1165/rcmb.2012-0129OC.
44. Andiappan A.K., Parate P.N., Anantharaman R., Suri B.K., Wang de Y., Chew F.T. Genetic variation in BDNF is associated with allergic asthma and allergic rhinitis in an ethnic Chinese population in Singapore. *Cytokine.* 2011; 56 (2): 218–223. DOI: 10.1016/j.cyto.2011.05.008.
45. Watanabe T., Fajt M.L., Trudeau J.B., Voraphani N., Hu H., Zhou X. et al. Brain-derived neurotrophic factor expression



- in asthma. Association with severity and type 2 inflammatory processes. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015; 53 (6): 844–852. DOI: 10.1165/rcmb.2015-0015OC.
46. Singh R.B., Takahashi T., Tokunaga M., Wilczynska A., Kim C.J., Meester F.D., Handjieva-Darlenska T., Cheema S.K., Wilson D.W., Milovanovic B. et al. Effect of brain derived neurotrophic factor, in relation to diet and lifestyle factors, for prevention of neuropsychiatric and vascular diseases and diabetes. *Open Nutr. J.* 2014; 7: 5–14. DOI: 10.2174/1876396001407010005.
  47. Fonseca-Portilla R., Krell-Roesch J., Shaibi G.Q., Caselli R.J. brain-derived neurotrophic factor and its associations with metabolism and physical activity in a latino sample. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2019; 17 (2): 75–80. DOI: 10.1089/met.2018.0028.
  48. Jiménez-Maldonado A., Virgen-Ortiz A., Melnikov V., et al. Effect of moderate and high intensity chronic exercise on the pancreatic islet morphometry in healthy rats: BDNF receptor participation. *Islets.* 2017; 9 (1): 1–10. DOI: 10.1080/19382014.2016.1260796.
  49. Ozek C., Zimmer D.J., de Jonghe B.C., Kalb R.G., Bence K.K. Ablation of intact hypothalamic and/or hindbrain TrkB signaling leads to perturbations in energy balance. *Molecular Metabolism.* 2015; 4 (11): 867–880. DOI: 10.1016/j.molmet.2015.08.002.
  50. Roth C.L., Elfers C., Gebhardt U., Müller H. L., Reinehr T. Brain-derived neurotrophic factor and its relation to leptin in obese children before and after weight loss. *Metabolism.* 2013; 62 (2): 226–234. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.08.001.
  51. Sandrini L., Di Minno A., Amadio P., Ieraci A., Tremoli E., Barbieri S.S. Association between obesity and circulating brain-derived neurotrophic factor (bdnf) levels: systematic review of literature and meta-analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (8): e2281. DOI: 10.3390/ijms19082281.
  52. Briana D.D., Malamitsi-Puchner A. Developmental origins of adult health and disease: The metabolic role of BDNF from early life to adulthood. *Metabolism.* 2018; 81: 45–51. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.11.019.
  53. Walsh J.J., Tschakovsky M.E. Exercise and circulating BDNF: mechanisms of release and implications for the design of exercise interventions. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism.* 2018; 43 (11): 1095–1104. DOI: 10.1139/apnm-2018-0192.
  54. Szczepankiewicz A., Rachel M., Sobkowiak P., Kycler Z., Wojsyk-Banaszak I., Schoneich N. et al. Neurotrophin serum concentrations and polymorphisms of neurotrophins and their receptors in children with asthma. *Respir. Med.* 2013; 107 (1): 30–36. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.09.024.
  55. Pan J., Rhode H.K., Udem B.J., Myers A.C. Neurotransmitters in airway parasympathetic neurons altered by neurotrophin-3 and repeated allergen challenge. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2010; 43 (4): 452–457. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0130OC.
  56. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor: 35 years later. *Science.* 1987; 237 (4819): 1154–1162. DOI: 10.1126/science.3306916.
  57. Lam N.T., Currie P.D., Lieschke G.J., Rosenthal N.A., Kaye D.M. Nerve growth factor stimulates cardiac regeneration via cardiomyocyte proliferation in experimental heart failure. *PLoS One.* 2012; 7 (12): e53210. DOI: 10.1371/journal.pone.0053210.
  58. Wu Z.X., Hunter D.D., Batchelor T.P., Dey R.D. Side-stream tobacco smoke-induced airway hyperresponsiveness in early postnatal period is involved nerve growth factor. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2016; 223: 1–8. DOI: 10.1016/j.resp.2015.11.009.
  59. Renz H., Kiliç A. Neurotrophins in chronic allergic airway inflammation and remodeling. *Chem. Immunol. Allergy.* 2012; 98: 100–117. DOI: 10.1159/000336504.
  60. Kim J.S., Kang J.Y., Ha J.H., Lee H.Y., Kim S.J., Kim S.C., Ahn J.H., Kwon S.S., Kim Y.K., Lee S.Y. Expression of nerve growth factor and matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in asthmatic patients. *J. Asthma.* 2013; 50 (7): 712–717. DOI: 10.3109/02770903.2013.808664.
  61. Bradding P., Arthur G. Mast cells in asthma-state of the art. *Clin. Exp. Allergy.* 2016. 46 (2): 194–263. DOI: 10.1111/cea.12675.
  62. Yang Y.G., Tian W.M., Zhang H., Li M., Shang Y.X. Nerve growth factor exacerbates allergic lung inflammation and airway remodeling in a rat model of chronic asthma. *Exp. Ther. Med.* 2013; 6 (5): 1251–1258. DOI: 10.3892/etm.2013.1284.
  63. Nurwidya F., Andarini S., Takahashi F., Syahrudin E., Takahashi K. Implications of insulin-like growth factor 1 receptor activation in lung cancer. *Malaysian Journal of Medical Sciences.* 2016; 23 (3): 9–21.
  64. Trueba-Saiz A., Fernandez A. M., Nishijima T. et al. Circulating insulin-like growth factor i regulates its receptor in the brain of male mice. *Endocrinology.* 2017; 158 (2): 349–355. DOI: 10.1210/en.2016.1468.
  65. Lee H., Kim S.R., Oh Y., Cho S.H., Schleimer R.P., Lee Y.C. Targeting insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-3 signaling pathways: A novel therapeutic approach for asthma. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* 2014; 50 (4): 667–677. DOI: 10.1165/rcmb.2013-0397TR.
  66. Frystyk J., Schou A. J., Heuck C., et al. Prednisolone reduces the ability of serum to activate the IGF1 receptor *in vitro* without affecting circulating total or free IGF1. *European Journal of Endocrinology.* 2013; 168 (1): 1–8. DOI: 10.1530/EJE-12-0518.
  67. Gobbato N.B., De Souza F.C.R., Fumagalli S.B.N. et al. Antileukotriene reverts the early effects of inflammatory response of distal parenchyma in experimental chronic allergic inflammation. *BioMed Research International.* 2013; 2013: 523761. DOI: 10.1155/2013/523761.523761.
  68. Yao X., Wang W., Li Y. et al. IL-25 induces airways angiogenesis and expression of multiple angiogenic factors in a murine asthma model. *Respiratory Research.* 2015; 16 (1): 39. DOI: 10.1186/s12931-015-0197-3.
  69. Kim S.R., Lee K.S., Lee K.B., Lee Y.C. Recombinant IGFBP-3 inhibits allergic lung inflammation, VEGF production, and vascular leak in a mouse model of asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012; 67 (7): 869–877. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02837.x.

70. Han C.Z., Juncadella I.J., Kinchen J.M. et al. Macrophages redirect phagocytosis by non-professional phagocytes and influence inflammation. *Nature*. 2016; 539 (7630): 570–574. DOI: 10.1038/nature20141.
71. Haywood N.J., Slater T.A., Matthews C.J., Wheatcroft S.B. The insulin like growth factor and binding protein family: Novel therapeutic targets in obesity & diabetes. *Mol. Metab.* 2019; 19: 86–96. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.10.008.

## Сведения об авторах

**Кыткова Оксана Юрьевна**, д-р мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория восстановительного лечения, Владивостокский филиал ДНЦ ФПД – НИИМКИВЛ, г. Владивосток. ORCID 0000-001-5018-0271.

**Новгородцева Татьяна Павловна**, д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, лаборатория биомедицинских исследований, зам. директора по научной работе, Владивостокский филиал ДНЦ ФПД – НИИМКИВЛ, г. Владивосток. ORCID 0000-0002-6058-201X.

**Антонюк Марина Владимировна**, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения, Владивостокский филиал ДНЦ ФПД – НИИМКИВЛ, г. Владивосток. ORCID 0000-0002-2492-3198.

**Гвозденко Татьяна Александровна**, д-р мед. наук, профессор РАН, гл. науч. сотрудник, лаборатория восстановительного лечения, Владивостокский филиал ДНЦ ФПД – НИИМКИВЛ, г. Владивосток. ORCID 0000-0002-6413-9840.

(✉) **Кыткова Оксана Юрьевна**, e-mail: kytikova@yandex.ru

Поступила в редакцию 02.04.2019

Подписана в печать 30.04.2020